

Évaluation du danger lié à la présence de cytostatiques dans le milieu aquatique

Revue de littérature



Centre d'expertise en analyse environnementale du Québec

2019

Ce document a été élaboré par : Division de l'écotoxicologie et de l'évaluation du risque
Direction des expertises et des études
Centre d'expertise en analyse environnementale du Québec
Ministère de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques

Recherche et rédaction Nathalie Paquet, M. Sc., écotoxicologue

Révision scientifique Gaëlle Triffault-Bouchet, Ph. D., chef de division, écotoxicologue

Référence à citer :

CENTRE D'EXPERTISE EN ANALYSE ENVIRONNEMENTALE DU QUÉBEC, 2019.
Évaluation du danger lié à la présence de cytostatiques dans le milieu aquatique – Revue de littérature. Québec, ministère de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques, 220 p.

Photo de la couverture : © Shutterstock.com

Dépôt légal – 2019
Bibliothèque et Archives nationales du Québec
ISBN 978-2-550-85937-6 (PDF)

Tous droits réservés pour tous les pays.

© Gouvernement du Québec - 2019

TABLE DES MATIÈRES

1.	INTRODUCTION	1
2.	BIOLOGIE D'UNE CELLULE CANCÉREUSE.....	3
2.1	Le cycle cellulaire	4
2.2	Développement de la cellule cancéreuse.....	7
2.3	Utilisation des cytostatiques dans le traitement du cancer	7
2.4	Classification des cytostatiques.....	8
3.	ACTINOMYCINES (BLÉOMYCINE, MITOMYCINE).....	10
3.1	Propriétés physicochimiques.....	10
3.2	Métabolisation-excrétion dans le corps humain	11
3.3	Devenir dans l'environnement.....	11
3.4	Concentrations environnementales	12
3.5	Bioaccumulation dans les organismes aquatiques	12
3.6	Toxicité chez les organismes aquatiques.....	13
3.6.1	Potentiel toxique	13
3.6.2	Potentiel génotoxique	13
3.6.3	Potentiel de perturbation endocrinienne	18
3.7	Synthèse des connaissances disponibles sur les actinomycines dans l'environnement aquatique	18
4.	ALKYLSULFONATE (BUSULFAN).....	19
4.1	Propriétés physicochimiques.....	19
4.2	Métabolisation-excrétion dans le corps humain	19
4.3	Devenir dans l'environnement.....	20
4.4	Concentrations environnementales	20
4.5	Bioaccumulation dans les organismes aquatiques	20
4.6	Toxicité chez les organismes aquatiques.....	21
4.6.1	Potentiel toxique	21
4.6.2	Potentiel génotoxique	21
4.6.3	Potentiel de perturbation endocrinienne	21
4.7	Synthèse des connaissances disponibles sur les alkylsulfonates dans l'environnement aquatique	21
5.	ANTHRACYCLINES ET DÉRIVÉS (ACLARUBICINE, DAUNORUBICINE, DOXORUBICINE, ÉPIRUBICINE, IDARUBICINE, MITOXANTRONE ET PIRARUBICINE).....	23
5.1	Propriétés physicochimiques.....	24
5.2	Métabolisation-excrétion dans le corps humain	28

5.3	Devenir dans l'environnement	30
5.4	Concentrations environnementales	31
5.5	Bioaccumulation dans les organismes aquatiques	33
5.6	Toxicité chez les organismes aquatiques.....	34
5.6.1	Potentiel toxique	34
5.6.2	Potentiel génotoxique	36
5.6.3	Potentiel de perturbation endocrinienne	37
5.7	Synthèse des connaissances disponibles sur les anthracyclines et leurs dérivés dans l'environnement aquatique	37
6.	ANTIANDROGÈNES NON STÉROÏDIENS (FLUTAMIDE, BICALUTAMIDE, NILATUMIDE).....	39
6.1	Propriétés physicochimiques.....	39
6.2	Métabolisation-excrétion dans le corps humain	40
6.3	Devenir dans l'environnement.....	41
6.4	Concentrations environnementales	41
6.5	Bioaccumulation dans les organismes aquatiques	41
6.6	Toxicité chez les organismes aquatiques.....	41
6.6.1	Potentiel toxique	41
6.6.2	Potentiel génotoxique	42
6.6.3	Potentiel de perturbation endocrinienne	42
6.7	Synthèse des connaissances disponibles sur les antiandrogènes non stéroïdiens dans l'environnement aquatique	45
7.	ANTIŒSTROGÈNES (TAMOXIFÈNE).....	47
7.1	Propriétés physicochimiques.....	47
7.2	Métabolisation dans le corps humain	47
7.3	Devenir dans l'environnement.....	48
7.4	Concentrations environnementales	50
7.5	Bioaccumulation dans les organismes aquatiques	54
7.6	Toxicité chez les organismes aquatiques.....	54
7.6.1	Potentiel toxique	55
7.6.2	Potentiel génotoxique	59
7.6.3	Potentiel de perturbation endocrinienne	59
7.7	Synthèse des connaissances disponibles sur les antiœstrogènes dans l'environnement aquatique	65
8.	ANTIFOLIQUES (MÉTHOTREXATE)	67
8.1	Propriétés physicochimiques.....	67
8.2	Métabolisation-excrétion dans le corps humain	67
8.3	Devenir dans l'environnement.....	67
8.4	Concentrations environnementales	68

8.5	Bioaccumulation dans les organismes aquatiques	71
8.6	Toxicité chez les organismes aquatiques.....	71
8.6.1	Potentiel toxique	71
8.6.2	Potentiel génotoxique	73
8.6.3	Potentiel de perturbation endocrinienne	74
8.7	Synthèse des connaissances disponibles sur les antifoliques dans l'environnement aquatique	74
9.	ANTIPYRIMIDIQUES (CAPÉCITABINE, CYTARABINE, 5-FLUOROURACIL ET GEMCITABINE)	75
9.1	Propriétés physicochimiques.....	75
9.2	Métabolisation-excrétion dans le corps humain	77
9.3	Devenir dans l'environnement.....	79
9.4	Concentrations environnementales	81
9.5	Bioaccumulation dans les organismes aquatiques	84
9.6	Toxicité chez les organismes aquatiques.....	85
9.6.1	Potentiel toxique	85
9.6.2	Potentiel génotoxique	92
9.6.3	Potentiel de perturbation endocrinienne	96
9.7	Synthèse des connaissances disponibles sur les antipyrimidiques dans l'environnement aquatique	99
10.	ANTIPURIQUE (CLADRIBINE)	100
10.1	Propriétés physicochimiques.....	100
10.2	Métabolisation-excrétion dans le corps humain	101
10.3	Devenir dans l'environnement.....	101
10.4	Concentrations environnementales	101
10.5	Bioaccumulation dans les organismes aquatiques	101
10.6	Toxicité chez les organismes aquatiques.....	101
10.6.1	Potentiel toxique	101
10.6.2	Potentiel génotoxique	102
10.6.3	Potentiel de perturbations endocriniennes.....	102
10.7	Récapitulatif des connaissances disponibles sur les antipuriques dans l'environnement aquatique	102
11.	DÉRIVÉS DU PLATINE (CARBOPLATINE, CISPLATINE ET OXYPLATINE)	103
11.1	Propriétés physicochimiques.....	104
11.2	Métabolisation-excrétion dans le corps humain	104
11.3	Devenir dans l'environnement.....	105
11.4	Concentrations environnementales	105
11.5	Bioaccumulation dans les organismes aquatiques	107
11.6	Toxicité chez les organismes aquatiques.....	107

11.6.1	Potentiel toxique	107
11.6.2	Potentiel génotoxique	111
11.6.1	Potentiel de perturbation endocrinienne	112
11.7	Récapitulatif des connaissances disponibles sur les dérivés du platine dans l'environnement aquatique	113
12.	INHIBITEURS DE L'AROMATASE NON STÉROÏDIENS (ANASTROZOLE, LÉTROZOLE).....	115
12.1	Propriétés physicochimiques.....	115
12.2	Métabolisation-excrétion dans le corps humain	115
12.3	Devenir dans l'environnement.....	116
12.4	Concentrations environnementales	116
12.5	Bioaccumulation dans les organismes aquatiques	117
12.6	Toxicité chez les organismes aquatiques.....	117
12.6.1	Potentiel toxique	117
12.6.2	Potentiel génotoxique	117
12.6.3	Potentiel de perturbation endocrinienne	117
12.7	Récapitulatif des connaissances disponibles sur les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdien dans l'environnement aquatique.....	118
13.	INHIBITEURS DE LA TYROSINE KINASE (ERLOTINIB, IMATINIB, LAPATINIB, SUNITINIB).....	119
13.1	Propriétés physicochimiques.....	120
13.2	Métabolisation-excrétion dans le corps humain	120
13.3	Devenir dans l'environnement.....	121
13.4	Concentrations environnementales	122
13.5	Bioaccumulation dans les organismes aquatiques	123
13.6	Toxicité chez les organismes aquatiques.....	123
13.6.1	Potentiel toxique	123
13.6.2	Potentiel génotoxique	125
13.6.3	Potentiel de perturbation endocrinienne	127
13.7	Récapitulatif des connaissances disponibles sur les inhibiteurs de la tyrosine kinase dans l'environnement aquatique	129
14.	INHIBITEURS DE LA TOPOISOMÉRASE DE TYPE I (DÉRIVÉS DE CAMPTOTHÉCINE)	130
14.1	Propriétés physicochimiques.....	131
14.2	Métabolisation-excrétion dans le corps humain	131
14.3	Devenir dans l'environnement.....	133
14.4	Concentrations environnementales	133
14.5	Bioaccumulation dans les organismes aquatiques	134
14.6	Toxicité chez les organismes aquatiques.....	134
14.7	Récapitulatif des connaissances disponibles sur les inhibiteurs de la topoisomérase de type I dans l'environnement aquatique.....	134

15.	INHIBITEUR DE LA TOPOISOMÉRASE DE TYPE II – DÉRIVÉS DE LA PODOPHYLLOTOXINE (ÉTOPOSIDE, TÉNIPOSIDE, AMSACRINE)	135
15.1	Propriétés physicochimiques	135
15.2	Métabolisation-excrétion dans le corps humain	136
15.3	Devenir dans l'environnement	137
15.4	Concentrations environnementales	137
15.5	Bioaccumulation dans les organismes aquatiques	139
15.6	Toxicité chez les organismes aquatiques	140
15.6.1	Potentiel toxique	140
15.6.2	Potentiel génotoxique	142
15.6.3	Potentiel de perturbation endocrinienne	143
15.7	Récapitulatif des connaissances disponibles sur les inhibiteurs de la topoisomérase II dans l'environnement aquatique	144
16.	MOUTARDES À L'AZOTE (CHLORAMBUCIL, CYCLOPHOSPHAMIDE, IFOSFAMIDE ET MELPHALAN) ..	145
16.1	Propriétés physicochimiques	145
16.2	Métabolisation-excrétion dans le corps humain	146
16.3	Devenir dans l'environnement	149
16.4	Concentrations environnementales	150
16.5	Bioaccumulation dans les organismes aquatiques	158
16.6	Toxicité chez les organismes aquatiques	158
16.6.1	Potentiel toxique	159
16.6.2	Potentiel génotoxique	162
16.6.3	Potentiel de perturbation endocrinienne	168
16.7	Récapitulatif des connaissances disponibles sur les moutardes à l'azote dans l'environnement aquatique	169
17.	NITROSOURÉES (CARMUSTINE, LOMUSTINE, STREPTOZOTOCINE)	170
17.1	Propriétés physicochimiques	170
17.2	Métabolisation-excrétion dans le corps humain	171
17.3	Devenir dans l'environnement	171
17.4	Concentrations environnementales	171
17.5	Bioaccumulation dans les organismes aquatiques	171
17.6	Toxicité chez les organismes aquatiques	172
17.7	Récapitulatif des connaissances disponibles sur les nitrosourées dans l'environnement aquatique	172
18.	TAXANES (DOCÉTAXEL, PACLITAXEL)	173
18.1	Propriétés physicochimiques	173
18.2	Métabolisation-excrétion dans le corps humain	174

18.3	Devenir dans l'environnement	174
18.4	Concentrations environnementales	174
18.5	Bioaccumulation dans les organismes aquatiques	176
18.6	Toxicité chez les organismes aquatiques.....	176
18.6.1	Potentiel toxique	176
18.6.2	Potentiel génotoxique	177
18.6.3	Potentiel de perturbation endocrinienne	177
18.7	Récapitulatif des connaissances disponibles sur les taxanes dans l'environnement aquatique	177
19.	VINCA-ALCALOÏDES (VINBLASTINE, VINCISTINE, VINDÉSINE ET VINORELBINE).....	178
19.1	Propriétés physicochimiques.....	178
19.2	Métabolisation-excrétion dans le corps humain	179
19.3	Devenir dans l'environnement.....	180
19.4	Concentrations environnementales	181
19.5	Bioaccumulation dans les organismes aquatiques	183
19.6	Toxicité chez les organismes aquatiques.....	183
19.6.1	Potentiel toxique	183
19.6.2	Potentiel génotoxique	183
19.6.3	Potentiel de perturbation endocrinienne	183
19.7	Récapitulatif des connaissances disponibles sur les vinca-alcaloïdes dans l'environnement aquatique	184
20.	MITOTANE.....	185
20.1	Propriétés physicochimiques.....	185
20.2	Métabolisation-excrétion dans le corps humain	185
20.3	Devenir dans l'environnement.....	186
20.4	Concentrations environnementales	186
20.5	Bioaccumulation dans les organismes aquatiques	187
20.6	Toxicité chez les organismes aquatiques.....	189
20.6.1	Potentiel toxique	189
20.6.2	Potentiel génotoxique	190
20.6.3	Potentiel de perturbation endocrinienne	190
20.7	Récapitulatif des connaissances disponibles sur le mitotane dans l'environnement aquatique	190
21.	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	191
22.	BIBLIOGRAPHIE	192

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 – Description des différentes phases du cycle cellulaire.	6
Tableau 2 – Propriétés physicochimiques des actinomycines.	11
Tableau 3 – Concentrations en actinomycines mesurées dans des effluents hospitaliers, dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur.	12
Tableau 4 – Fréquence d'induction de micronoyaux chez différentes espèces de poissons exposées à la mitomycine.	16
Tableau 5 – Propriétés physicochimiques du busulfan.	19
Tableau 6 – Propriétés physicochimiques des anthracyclines et de leurs dérivés.	25
Tableau 7 – Concentrations en anthracyclines et leurs dérivés mesurées dans des effluents hospitaliers, dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur.	32
Tableau 8 – Données de toxicité disponibles quant aux effets potentiels des anthracyclines et de leurs dérivés pour les organismes aquatiques.	34
Tableau 9 – Génotoxicité des anthracyclines et de leurs dérivés pour les organismes aquatiques. ..	37
Tableau 10 – Propriétés physicochimiques des antiandrogènes non stéroïdiens et du principal métabolite du flutamide.	39
Tableau 11 – Données de toxicité disponibles quant aux effets potentiels du flutamide pour les organismes aquatiques.	42
Tableau 12 – Potentiel de perturbation endocrinienne du flutamide pour les organismes aquatiques.	45
Tableau 13 – Propriétés physicochimiques du tamoxifène et de ses métabolites.	47
Tableau 14 – Concentrations en antiœstrogènes mesurées dans des effluents hospitaliers, dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur.	52
Tableau 15 – Données de toxicité disponibles quant aux effets du tamoxifène pour les organismes aquatiques.	55
Tableau 16 – Toxicité (en mg/l) du tamoxifène et de ces produits de dégradation, telle qu'étudiée par DellaGreca et ses collaborateurs (2007)	56
Tableau 17 – Cytotoxicité du tamoxifène chez des lignées cellulaires d'organismes aquatiques.	58
Tableau 18 – Cytotoxicité du 4-HT, un métabolite du tamoxifène, chez des lignées cellulaires d'organismes aquatiques.	59
Tableau 19 – Toxicité des métabolites du tamoxifène chez <i>Daphnia pulex</i> , telle que rapportée par Borgatta et ses collaborateurs (2015a).....	65
Tableau 20 – Propriétés physicochimiques du méthotrexate.	67
Tableau 21 – Concentrations en antifoliques mesurées dans des effluents hospitaliers, dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur.	70
Tableau 22 – Données de toxicité disponibles quant aux effets potentiels du méthotrexate et de son principal métabolite, le 7-hydroxyméthotrexate, pour les organismes aquatiques.	72
Tableau 23 – Cytotoxicité du méthotrexate chez des lignées cellulaires d'organismes aquatiques.	73

Tableau 24 – Propriétés physicochimiques des antipyrimidiques.	76
Tableau 25 – Dégradation du 5-FU, telle que rapportée dans différentes études.	79
Tableau 26 – Dégradation de la cytarabine en présence d'H ₂ O ₂	81
Tableau 27 – Concentrations en antipyrimidiques mesurées dans des effluents hospitaliers, dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur.	83
Tableau 28 – Accumulation (en µg/g, poids sec) de 5-fluorouracil et de 2-fluoro-3-alanine chez <i>Scenedesmus quadricauda</i> après une exposition de 24 heures.	85
Tableau 29 – Données de toxicité disponibles quant aux effets potentiels des antipyrimidiques pour les organismes aquatiques.	86
Tableau 30 – Génotoxicité des antipyrimidiques pour les organismes aquatiques.	93
Tableau 31 – Potentiel de perturbation endocrinienne des antipyrimidiques pour les organismes aquatiques.	97
Tableau 32 – Effet des antipyrimidiques sur la reproduction des organismes aquatiques.	97
Tableau 33 – Propriétés physicochimiques de la cladribine.	100
Tableau 34 – Données de toxicité disponibles quant aux effets potentiels de la cladribine pour les organismes aquatiques.	101
Tableau 35 – Propriétés physicochimiques des dérivés du platine.	104
Tableau 36 – Concentrations en dérivés du platine mesurées dans des influents et effluents hospitaliers.	106
Tableau 37 – Accumulation de cisplatine chez <i>Ulva lactuca</i> dans différentes conditions expérimentales.	107
Tableau 38 – Données de toxicité disponibles quant aux effets potentiels des dérivés du platine pour les organismes aquatiques.	109
Tableau 39 – Génotoxicité du cisplatine pour les organismes aquatiques.	112
Tableau 40 – Potentiel de perturbation endocrinienne du cisplatine pour les organismes aquatiques.	113
Tableau 41 – Propriétés physicochimiques des inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens.	115
Tableau 42 – Concentrations en inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens mesurées dans des effluents hospitaliers et dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales.	116
Tableau 43 – Propriétés physicochimiques des inhibiteurs de la tyrosine kinase.	120
Tableau 44 – Concentrations en inhibiteurs de la tyrosine kinase mesurées dans des effluents hospitaliers, dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur.	122
Tableau 45 – Données de toxicité disponibles quant aux effets potentiels des inhibiteurs de la tyrosine kinase pour les organismes aquatiques.	123
Tableau 46 – Génotoxicité des inhibiteurs de la tyrosine kinase pour les organismes aquatiques. ..	126
Tableau 47 – Potentiel de perturbation endocrinienne des inhibiteurs de la tyrosine kinase pour les organismes aquatiques.	128
Tableau 48 – Propriétés physicochimiques des inhibiteurs de la topoisomérase de type I.	131

Tableau 49 – Concentrations en inhibiteurs de la topoisomérase de type I mesurées dans des effluents hospitaliers, dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur.....	134
Tableau 50 – Propriétés physicochimiques des inhibiteurs de la topoisomérase de type II.	135
Tableau 51 – Concentrations en inhibiteurs de la topoisomérase de type II mesurées dans des effluents hospitaliers, dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur.....	139
Tableau 52 – Données de toxicité disponibles quant aux effets potentiels de l'étoposide pour les organismes aquatiques.	140
Tableau 53 – Génotoxicité de l'étoposide pour les organismes aquatiques.	143
Tableau 54 – Potentiel de perturbation endocrinienne de l'étoposide pour les organismes aquatiques.	144
Tableau 55 – Propriétés physicochimiques des moutardes à l'azote.....	145
Tableau 56 – Dégradation des moutardes à l'azote, telle que rapportée dans différentes études. ...	149
Tableau 57 – Concentrations en moutardes à l'azote mesurées dans des effluents hospitaliers, dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur.....	154
Tableau 58 – Données de toxicité disponibles quant aux effets potentiels des moutardes à l'azote pour les organismes aquatiques.	159
Tableau 59 – Fréquence d'induction de micronoyaux chez différentes espèces aquatiques exposées au cyclophosphamide.	164
Tableau 60 – Génotoxicité des moutardes à l'azote pour les organismes aquatiques.	167
Tableau 61 – Potentiel de perturbation endocrinienne des moutardes à l'azote pour les organismes aquatiques.	168
Tableau 62 – Propriétés physicochimiques des nitrosourées.	170
Tableau 63 – Propriétés physicochimiques des taxanes.....	173
Tableau 64 – Concentrations en taxanes mesurées dans des effluents hospitaliers, dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur.	175
Tableau 65 – Données de toxicité disponibles quant aux effets potentiels des taxanes pour les organismes aquatiques.....	177
Tableau 66 – Propriétés physicochimiques des vinca-alcaloïdes.	179
Tableau 67 – Concentrations en vinca-alcaloïdes mesurées dans des effluents hospitaliers, dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur.	182
Tableau 68 – Données de toxicité disponibles quant aux effets potentiels des vinca-alcaloïdes pour les organismes aquatiques.....	183
Tableau 69 – Propriétés physicochimiques du mitotane.	185
Tableau 70 – Concentrations en mitotane mesurées dans l'environnement aquatique, telles que rapportées par Environnement Canada (2017).	187
Tableau 71 – Concentrations en mitotane mesurées dans différents organismes aquatiques prélevés dans le milieu naturel, telles que rapportées par Environnement Canada (2017).	188
Tableau 72 – Données de toxicité disponibles quant aux effets potentiels du mitotane pour les organismes aquatiques.....	189

LISTE DES FIGURES

Figure 1 – Schéma simplifié des voies de contamination des eaux de surface par des cytostatiques.	1
Figure 2 – Constitution moléculaire d'une cellule	3
Figure 3 – Cycle cellulaire d'une cellule.....	5
Figure 4 – Classification des cytostatiques en fonction de leur cible cellulaire préférentielle.....	9
Figure 5 – Transformation de la molécule de busulfan chez l'homme.....	20
Figure 6 – Métabolisation de la doxorubicine.....	29
Figure 7 – Transformation de la molécule de flutamide chez l'homme.....	40
Figure 8 – Transformation de la molécule de tamoxifène dans l'organisme.....	48
Figure 9 – Métabolisation du 5-FU et de la capécitabine.....	78
Figure 10 – Transformation de la molécule de cisplatine dans l'organisme.....	104
Figure 11 – Mode de fonctionnement de la topoisomérase de type I.....	130
Figure 12 – Transformation de la molécule d'irinotécan dans l'organisme.....	132
Figure 13 – Transformation de la molécule d'étoposide dans l'organisme	136
Figure 14 – Métabolisation du cyclophosphamide.....	147
Figure 15 – Métabolisation de l'ifosfamide.....	148
Figure 16 – Métabolisation de la vincristine	180

1. INTRODUCTION

Ces dernières décennies, de nombreuses études ont rapporté la présence de composés pharmaceutiques dans l'environnement. Les teneurs environnementales de ces composés sont généralement faibles, mais les produits pharmaceutiques étant conçus pour agir à de petites doses, ces teneurs pourraient tout de même induire des effets chez les organismes exposés, qui pourraient être transmis de génération en génération.

Parmi ces composés pharmaceutiques, les médicaments anticancéreux, aussi connus sous le nom de cytostatiques ou antinéoplasiques, sont des composés cytotoxiques et génotoxiques puissants à de faibles concentrations. Leur utilisation pour le traitement des cancers est en croissance constante, les statistiques montrant que leur utilisation augmente chaque année de 10 % (Deblonde et Hartemann, 2013; Kummerer et collab., 2016). Ainsi, leur présence dans l'environnement pourrait augmenter et représenter une préoccupation majeure pour les organismes exposés.

À la suite de leur consommation, les cytostatiques peuvent se retrouver dans les eaux usées municipales et hospitalières (Halling-Sørensen et collab., 1998; Jørgensen et Halling-Sørensen, 2000; Daughton et Ternes, 1999). Leur présence dans les effluents hospitaliers est due à leur administration dans des établissements spécialisés en oncologie. Toutefois, bien que ces médicaments soient majoritairement administrés dans les hôpitaux, 75 % des patients rentrent chez eux après leur traitement (Ferrando-Climent et collab., 2013). Par conséquent, les cytostatiques excrétés sont également présents dans les eaux usées municipales. Dépendamment de l'efficacité du traitement des eaux usées dans les stations d'épuration, une quantité variable de cytostatiques peut être rejetée dans le milieu aquatique par les effluents municipaux. En effet, même si certains produits pharmaceutiques peuvent être dégradés par les processus biotiques ou abiotiques, plusieurs études ont mis en évidence que les cytostatiques sont peu dégradés dans les stations de traitement des effluents municipales traditionnelles (Kummerer et Al-Ahmad, 1997; Yu et collab., 2006; Franquet-Griell et collab., 2017a; Zhang et collab., 2017a). Le taux d'enlèvement varie d'une molécule à l'autre, selon leurs propriétés intrinsèques. Notons qu'une partie des cytostatiques peut également s'adsorber sur les boues dans la station de traitement et, éventuellement, contaminer des sols après l'épandage de celles-ci, tel qu'il est illustré à la figure 1. Enfin, lors de surverses ou lorsque la municipalité ne dispose d'aucune installation de traitement, les eaux usées, potentiellement chargées en cytostatiques, sont directement rejetées dans le cours d'eau récepteur. Le rejet des eaux usées urbaines traitées ou non dans l'environnement constitue donc une source ponctuelle de cytostatiques dans le milieu aquatique.

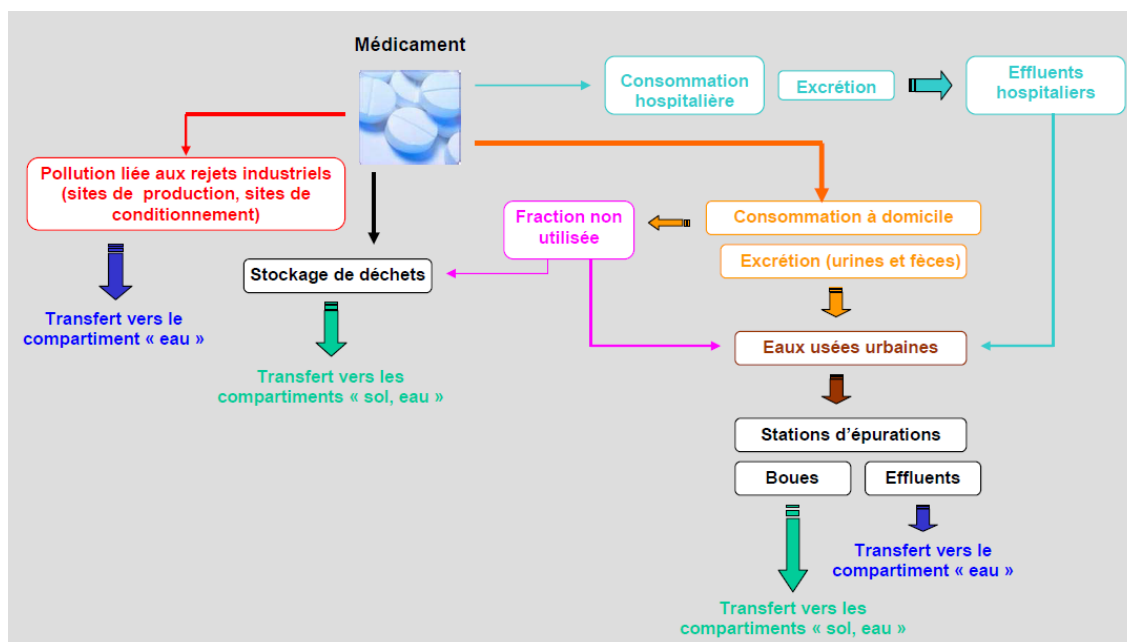


Figure 1 – Schéma simplifié des voies de contamination des eaux de surface par des cytostatiques (tirée de Besse, 2010).

En effet, bien que les données expérimentales soient limitées sur l'écotoxicité des cytostatiques et de leurs métabolites, quelques études ont mis en évidence qu'ils pourraient être cytotoxiques, génotoxiques, mutagènes, cancérigènes et tératogènes pour les organismes aquatiques du milieu récepteur, aux concentrations retrouvées dans les effluents et dans les eaux de surface (Kovács et collab., 2016). Ces substances sont conçues pour tuer les cellules à croissance rapide, telles que celles retrouvées dans une tumeur cancéreuse. En conséquence, il est vraisemblable de penser que tout organisme eucaryote en croissance peut être affecté par leur présence dans l'environnement (Johnson et collab., 2008). De plus, certains cytostatiques, tels que ceux utilisés pour traiter les cancers du sein et de la prostate, affectent les niveaux d'hormones chez les personnes traitées. Ces effets pourraient également se produire chez les organismes exposés dans les milieux aquatiques (Besse et collab., 2012).

Il apparaît donc indispensable d'acquérir des connaissances sur le potentiel de danger associé aux cytostatiques pour le milieu aquatique. La présente revue de littérature a pour objectifs : 1) de déterminer le devenir des cytostatiques dans l'environnement aquatique, 2) d'établir un état de la contamination de l'environnement par les cytostatiques, 3) d'inventorier les données de bioaccumulation et de toxicité (potentiels toxique, génotoxique et de perturbation endocrinienne) disponibles pour chacune des classes de cytostatiques pour la faune et la flore aquatiques, et 4) d'établir, sur la base de ces données, s'il existe un potentiel de danger associé à la présence de cytostatiques dans l'environnement aquatique et si des études doivent être entreprises pour compléter les données disponibles. Les principaux cytostatiques homologués au Canada ont été évalués, ainsi que leurs métabolites. Les données récoltées dans la littérature, pour chacune des classes de cytostatiques, sont résumées dans les sections suivantes.

Les données présentées dans ce rapport ont été collectées dans des ouvrages de référence, des articles scientifiques et des rapports d'études ayant subi un processus d'approbation par les pairs. Les études portant sur la synergie, l'additivité, la potentialisation ou l'antagonie des substances à l'étude n'ont pas été retenues étant donné que l'étude cherchait à documenter chaque substance individuellement. Les données de toxicité répertoriées sont présentées dans trois sous-sections distinctes, selon leur type d'effets : potentiel toxique, potentiel génotoxique et potentiel de perturbation endocrinienne. Le potentiel toxique inclut notamment les effets sur la survie, la croissance et la cellule (cytotoxicité). Le potentiel génotoxique inclut tous les types de dommages à l'ADN. Enfin, le potentiel de perturbation endocrinienne inclut tous les déséquilibres hormonaux (sur tout ou partie des quatre voies hormonales : œstrogénique, androgénique, thyroïdienne et stéroïdogénique) au sein de l'organisme exposé. Précisons que, bien que les effets sur la reproduction puissent être des effets indirects associés au potentiel toxique (p. ex., diminution de la prise de nourriture), ceux-ci sont présentés dans la section traitant du potentiel de perturbation endocrinienne puisque les hormones jouent un rôle clé dans la fonction reproductive.

2. BIOLOGIE D'UNE CELLULE CANCÉREUSE

La cellule est l'unité de base de tout organisme vivant. C'est aussi la plus petite unité capable de fonctionner de façon autonome. Elle s'apparente à une véritable usine miniature qui dispose de ses propres systèmes de fabrication, de stockage, de transport, ou de communication. Ces systèmes lui permettent de se développer, de se différencier et aussi de se diviser et de mourir, le tout de façon programmée et contrôlée.

La cellule peut être schématisée par une membrane qui renferme un gel, le cytoplasme, dans lequel se trouve le noyau (figure 2). C'est dans ce noyau qu'est localisé le patrimoine génétique de chaque organisme, stocké sous la forme de 23 paires de chromosomes chez l'homme. Chaque chromosome est constitué de nombreuses protéines et d'une molécule d'ADN, elle-même composée de deux brins enroulés l'un autour de l'autre pour former une double hélice. Les brins d'ADN sont maintenus ensemble par des composés chimiques appelés bases ou nucléotides. Il existe quatre bases différentes, soit l'adénine (A), la thymine (T), la cytosine (C) et la guanine (G), qui peuvent être disposées dans n'importe quel ordre (figure 2). C'est l'ordre des bases du gène qui détermine le message que contient le gène.

Constitué d'environ 100 000 milliards de cellules, l'organisme humain fonctionne grâce à un équilibre constant entre la production de nouvelles cellules et la destruction d'autres cellules. La vie des cellules est ainsi sous le contrôle de deux mécanismes : le cycle cellulaire, qui conduit à la fabrication de cellules par leur division, et l'apoptose, processus de mort cellulaire programmée qui conduit à la destruction des cellules vieilles ou abîmées.

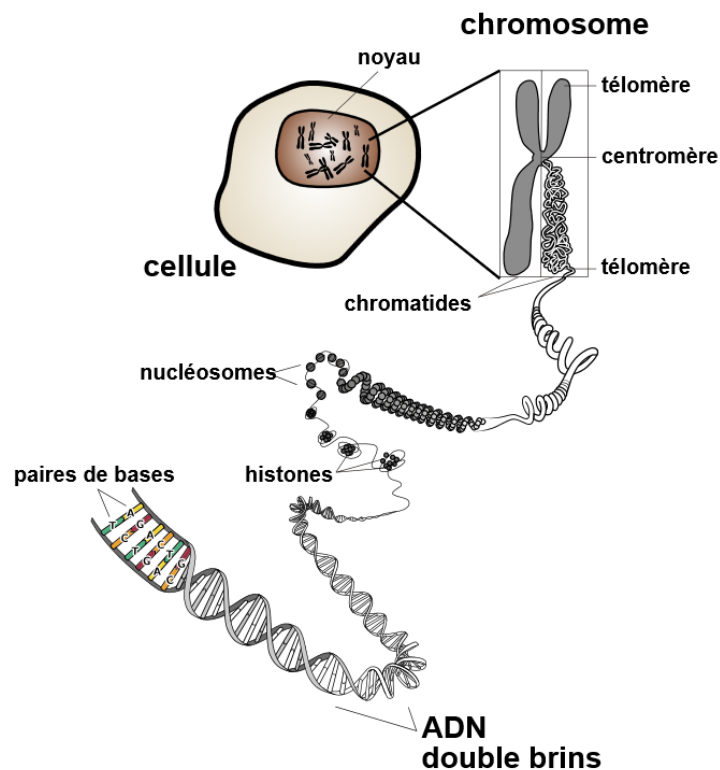


Figure 2 – Constitution moléculaire d'une cellule.

2.1 Le cycle cellulaire

Le cycle cellulaire correspond aux différentes étapes de vie d'une cellule, de la division de la cellule mère jusqu'à sa propre division en deux cellules filles. Il comprend essentiellement une période active et une période de repos. La période de repos G_0 comprend des cellules susceptibles d'entrer dans le cycle à tout moment. La période active se compose de quatre phases : G_1 , S, G_2 et M. Cette période est communément divisée en deux étapes : l'interphase et la mitose. L'interphase comprend les phases G_1 , S et G_2 . C'est une phase de croissance cellulaire et de réplication de l'ADN qui permet le passage d'une cellule de $2n$ chromosomes à une cellule de $4n$ chromosomes. La mitose, ou phase M, est l'étape de division cellulaire qui conduit à la formation des deux cellules filles qui présentent les mêmes caractères morphologiques et physiologiques que leur cellule mère.

Le cycle cellulaire est illustré à la figure 3 et les différentes phases sont résumées dans le tableau 1.

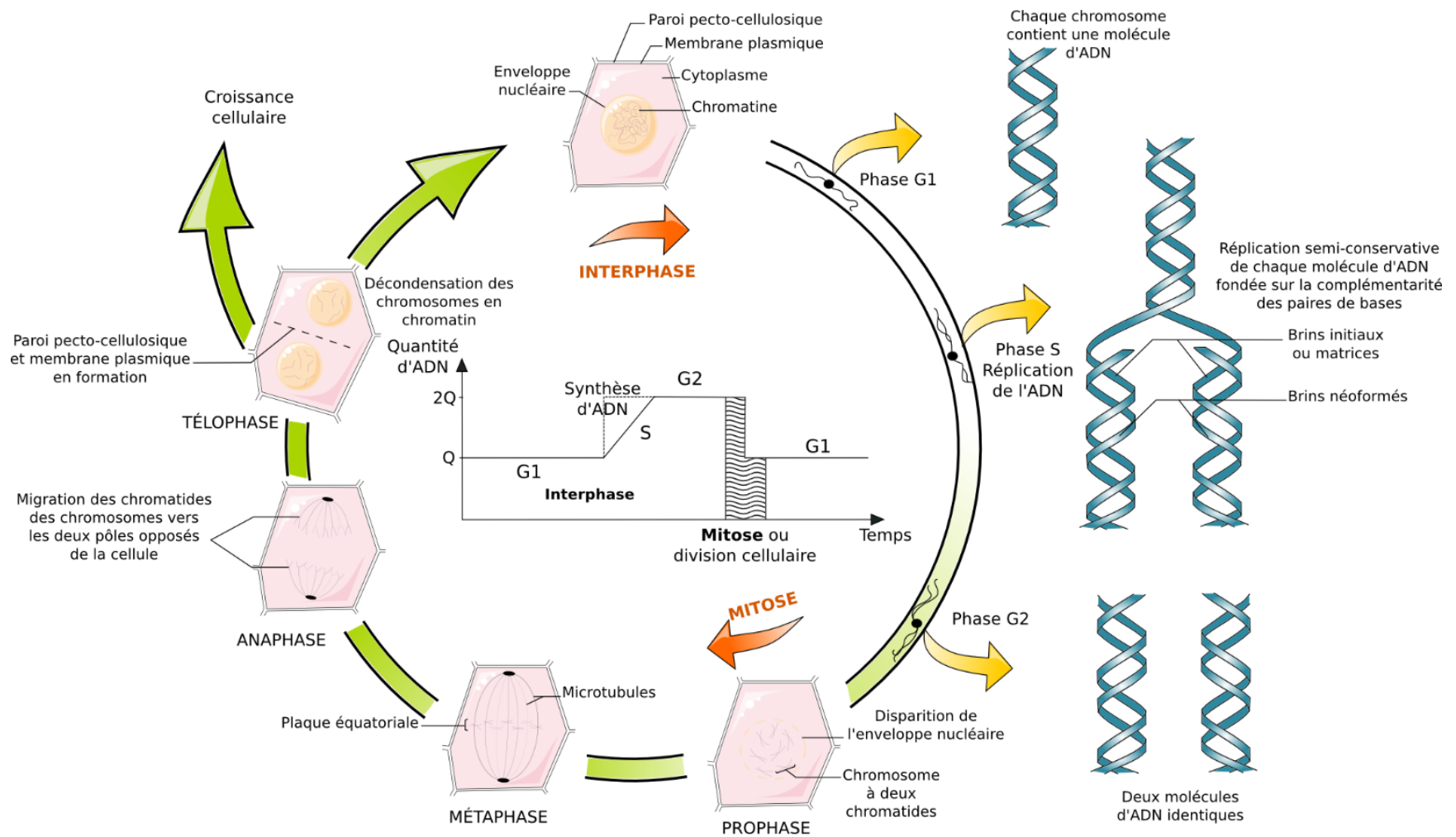


Figure 3 – Cycle cellulaire d'une cellule (tirée de <http://www.jpboaseret.eu/biologie/index.php/cellules/31-mitose>).

Tableau 1 – Description des différentes phases du cycle cellulaire.

Phase		Description
Interphase	G₀	Phase de repos (aussi appelée phase quiescente ou d'inactivité) - La cellule accomplit toutes ses fonctions normales sans toutefois se préparer à la division. - Quand la cellule reçoit un signal de reproduction, elle entre de nouveau dans la phase G₁ du cycle cellulaire.
	G₁	Première phase de croissance ou phase de repos postmitotique - C'est la phase à l'issue de laquelle la cellule arrêtera son cycle pour se différencier ou entrer en phase S pour se diriger vers une nouvelle mitose. - La cellule se prépare à la division. - Elle accomplit encore toutes ses fonctions normales, mais elle commence à grossir. - La cellule commence à dupliquer (ou copier) les composantes cellulaires (organites). Elle commence aussi à fabriquer plus de protéines afin de se préparer à la division.
	S	Phase de synthèse - Sous le contrôle de facteurs moléculaires dont la plupart sont enzymatiques, la cellule entame la réplication de son ADN pour avoir deux séries de chromosomes, soit une pour chaque nouvelle cellule.
	G₂	Seconde phase de croissance ou phase de repos prémitotique - La cellule continue de fabriquer des protéines en préparation à la division. - Cette phase aboutit au déclenchement de la mitose.
Mitose	M	- La cellule se divise en deux nouvelles cellules au cours d'un processus comportant quatre étapes, soit la prophase, la métaphase, l'anaphase et la télophase. - La prophase correspond à la condensation des chromosomes, les rendant visibles au microscope optique. Des protéines, les tubulines s'assemblent pour ériger des microtubules formant des fuseaux liés au centromère du chromosome. En métaphase, la condensation chromosomique est maximale et les fuseaux sont totalement formés. Lors de l'anaphase, chaque chromosome frère migre vers l'un des deux pôles de la cellule. Enfin, la télophase permet l'élaboration des noyaux et la formation d'une membrane qui sépare les deux cellules filles.
Après la mitose, la cellule peut entrer de nouveau dans la phase G ₁ ou passer à la phase de repos G ₀ et revenir plus tard dans le cycle cellulaire.		

La vie d'une cellule dépend d'un équilibre entre des facteurs moléculaires, qui favorisent la survie cellulaire, et des facteurs moléculaires, qui provoquent l'apoptose ou la mort cellulaire programmée. Par exemple, les signaux de prolifération stimulent la survie cellulaire en augmentant la quantité de facteurs de survie comme la protéine Bcl-2, alors que des dommages importants de l'ADN peuvent provoquer la mort de la cellule en augmentant la quantité de facteurs de mort comme la protéine p53. Lorsque les facteurs de mort sont plus nombreux que les facteurs de survie, la cellule déclenche sa propre mort par apoptose. L'apoptose conduit à la fragmentation du noyau et à la déstructuration du squelette cellulaire, le cytosquelette. La cellule se fragmente en petites vésicules qui peuvent ensuite être éliminées par les macrophages, ces cellules du système immunitaire chargées de l'élimination des déchets dans les tissus.

2.2 Développement de la cellule cancéreuse

Un tissu sain se compose de cellules qui sont dans la phase de repos (G_0) et de cellules qui sont dans le processus de division cellulaire ou de mort cellulaire. Il existe un équilibre entre les cellules qui se reproduisent et les cellules qui meurent. Toute cellule a la capacité de détecter des changements dans l'ADN et de les réparer avant qu'ils ne soient transmis aux cellules filles. Il arrive cependant que ce mécanisme de réparation fasse défaut. Les cellules dont l'ADN endommagé ne peut être réparé sont souvent détruites par plusieurs mécanismes. Cependant, les systèmes déclencheurs de la mort cellulaire peuvent aussi devenir défectueux. Une cellule qui a des mutations et qui n'est pas détruite peut alors devenir cancéreuse.

Un cancer se produit donc lorsqu'il y a une perte d'équilibre entre la division et la mort cellulaires. Le tissu peut alors commencer à se développer pour former une tumeur constituée de cellules dont la croissance et la division sont anormales. Les cellules cancéreuses sont habituellement incapables d'entrer dans la phase G_0 et commencent donc à se diviser de façon incontrôlée.

Une cellule cancéreuse endure de nombreux stress et dommages qui menacent directement sa survie. D'une part, les cellules cancéreuses subissent beaucoup de mutations et d'anomalies chromosomiques qui normalement provoqueraient la mort de la cellule. D'autre part, au sein de la tumeur, les cellules cancéreuses sont soumises à des stress forts, comme une répartition hétérogène des nutriments et de l'oxygène ou un pH acide, qui devraient normalement les tuer. Pour résister à la mort cellulaire, les cellules cancéreuses diminuent l'action des facteurs de mort, augmentent l'action des facteurs de survie ou effectuent ces deux actions simultanément. Par exemple, la prolifération cellulaire intense des cellules cancéreuses favorise la survie de la cellule en stimulant l'expression de facteurs de survie comme Bcl-2.

En dérégulant les voies de signalisation de la prolifération en leur faveur, les cellules cancéreuses peuvent donc bénéficier d'un double avantage : une forte prolifération et une résistance accrue à la mort cellulaire. La protéine p53 est capable d'induire l'apoptose des cellules qui présentent trop d'anomalies ou de stress. Par conséquent, l'inactivation de p53 confère aux cellules cancéreuses un fort avantage de survie. D'autres protéines qui déclenchent l'apoptose sont inactivées ou leur expression est diminuée dans les cellules cancéreuses pour augmenter leur capacité à survivre face aux stress et aux dommages qu'elles subissent en permanence.

2.3 Utilisation des cytostatiques dans le traitement du cancer

Les cytostatiques sont des substances ayant la propriété de bloquer la synthèse, le fonctionnement ou la multiplication cellulaires. Les médicaments administrés dans le cadre d'une chimiothérapie sont appelés cytostatiques. La majorité de ces substances fonctionnent par arrêt de la mitose, en ciblant efficacement les cellules se divisant trop rapidement. Comme ces substances peuvent endommager les cellules, elles sont dites cytotoxiques.

Le cycle cellulaire est important lors de l'administration de cytostatiques puisque certains agents sont plus efficaces lorsque les cellules sont actives ou se divisent rapidement, alors que d'autres agissent mieux quand les cellules sont rendues à une certaine phase du cycle. Par exemple, certains cytostatiques attaquent les cellules lorsqu'elles sont dans une phase particulière du cycle cellulaire, soit la phase G_1 , S ou G_2 , tandis que la radiothérapie semble être plus efficace quand les cellules sont en division cellulaire, soit dans la phase M.

Les cytostatiques n'ont généralement aucune action sur les cellules en période de repos. Ceci explique pourquoi avant l'administration des médicaments phase-dépendants ou cycle-dépendants, il est intéressant d'avoir le maximum de cellules dans le cycle cellulaire et non plus en phase G_0 : on parle de phénomène de recrutement. Le recrutement consiste à augmenter dans une tumeur le pourcentage de cellules en phase active. Par exemple, un premier traitement de chimiothérapie qui tue un pourcentage élevé de cellules va induire un recrutement des cellules en G_0 . Ces cellules rentrent dans le cycle cellulaire et si une chronologie adaptée entre deux traitements de chimiothérapie est utilisée, il est possible de

bénéficier de cette augmentation de cellules dans le cycle cellulaire pour rendre un plus grand nombre de cellules cancéreuses sensibles au traitement de chimiothérapie suivant. Ce recrutement peut être obtenu également par une réduction du volume tumoral grâce à un traitement chirurgical ou par radiothérapie.

Par ailleurs, lors de l'administration d'un médicament phase-dépendant, il est nécessaire d'avoir le maximum de cellules dans la phase où l'agent cytotoxique agit. Le blocage des cellules dans une phase déterminée du cycle s'appelle la synchronisation. Ce blocage peut s'effectuer par l'administration de plusieurs médicaments dans une séquence chronologique connue.

La connaissance du cycle cellulaire aide donc les médecins à sélectionner le meilleur traitement, dont les associations de médicaments appropriées ainsi que l'ordre dans lequel ils doivent être administrés et à quelle fréquence.

2.4 Classification des cytostatiques

Il existe différents cytostatiques pour traiter le cancer. Dans la plupart des cas, ces substances ciblent l'ADN, l'ARN ou la synthèse des protéines, qui interviennent dans la formation du squelette de la cellule cancéreuse. En fonction de leurs mécanismes d'action, de leurs structures moléculaires ou de leurs sources, les cytostatiques peuvent être classés dans diverses catégories :

- **Agents alkylants** : un agent alkylant agit en se liant à un site nucléophile de l'ADN. Il en découle la formation de ponts inter ou intracaténaux non réparables qui affectent la structure de l'ADN et interfèrent lors de la transcription de l'ADN en ARN messager. La plupart des agents alkylants sont propres au cycle cellulaire, mais pas d'une phase en particulier du cycle cellulaire.
- **Agents intercalants** : les agents intercalants agissent au niveau de la cellule cancéreuse en s'insérant directement dans l'ADN, en s'intercalant entre deux paires de bases contiguës. L'insertion de la molécule mène à une inhibition du processus de réplication et de transcription de l'ADN.
- **Antimétabolites** : les antimétabolites agissent au niveau de la synthèse de l'ADN ou de l'ARN, soit par l'inhibition spécifique d'une des enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN, par l'inhibition compétitive d'une réaction enzymatique ou par l'intégration du composé dans la structure de l'acide nucléique. L'action des médicaments de la classe des antimétabolites est dépendante du cycle cellulaire. Ainsi, ils vont agir de façon prépondérante au moment de la phase S du cycle cellulaire (phase de réplication de l'ADN).
- **Inhibiteurs des microtubules** : les cytostatiques de la classe des inhibiteurs des microtubules agissent sur les cellules cancéreuses en division active en se liant de façon définitive aux sous-unités de la β -tubuline (protéines constitutives des microtubules). Cette liaison cause une stabilisation du cytosquelette et empêche le mouvement dynamique normal des microtubules. Cette stabilisation mène à un arrêt du cycle cellulaire en phase G₂ et M, à l'inhibition de la division cellulaire et à l'induction de l'apoptose.
- **Inhibiteurs de la topoisomérase de type I et II** : ces composés inhibent les enzymes (topoisomérase) qui interviennent dans la réplication de l'ADN, en réduisant la contrainte de torsion introduite en amont de la fourche de réplication en progression. En stabilisant le complexe topoisomérase/ADN, ces cytostatiques induisent des cassures dans l'ADN qui induisent la mort de cellules cancéreuses.
- **Inhibiteurs de la tyrosine kinase** : ces molécules permettent le blocage de l'activité de la tyrosine kinase. Cette enzyme est principalement impliquée dans le processus de signalisation cellulaire et joue un rôle dans la communication, le développement, la division et la croissance des cellules. L'inhibition de l'action de cette enzyme permet entre autres le blocage de la prolifération cellulaire, du processus d'angiogenèse et des mécanismes de diffusion métastatique.

La classification des cytostatiques, en fonction de leur cible cellulaire, est résumée à la figure 4. Les données récoltées dans la littérature, pour chacune des classes, sont résumées dans les sections suivantes. Elles sont présentées par ordre alphabétique.

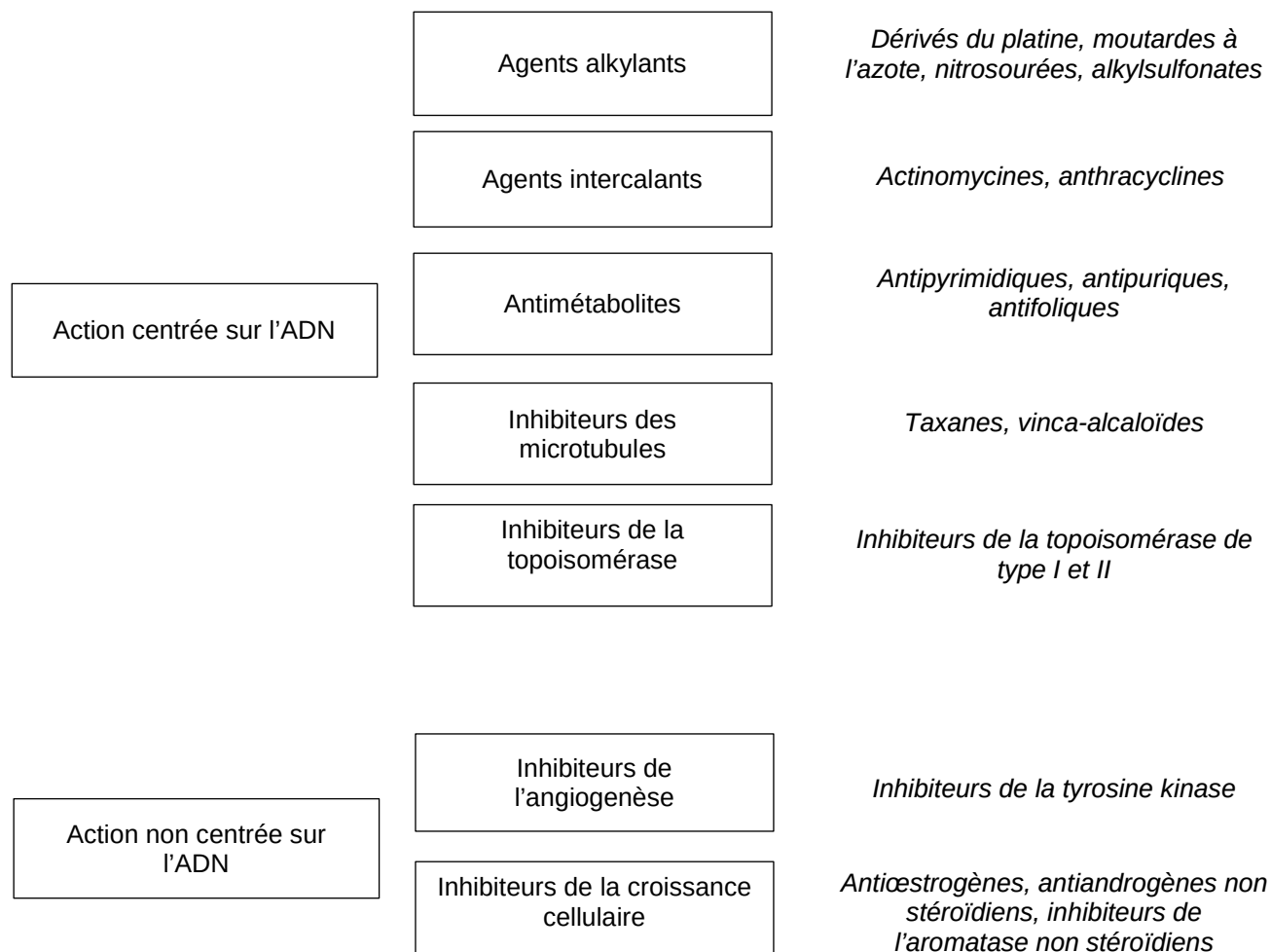


Figure 4 – Classification des cytostatiques en fonction de leur cible cellulaire préférentielle.

3. ACTINOMYCINES (BLÉOMYCINE, MITOMYCINE)

Les actinomycines forment une famille d'antibiotiques utilisés dans le traitement du cancer. Elles sont isolées à partir de bactéries du genre *Streptomyces*. Elles ont pour effet de bloquer la transcription de l'ADN en ARN messager par l'ARN polymérase en se fixant au voisinage du promoteur. Elles sont donc considérées comme des agents intercalants de l'ADN. La bléomycine et la mitomycine C sont les principales actinomycines utilisées.

La bléomycine (CAS 11056-06-7; $C_{55}H_{84}N_{17}O_{21}S_3$) est un peptide non ribosomique, c'est-à-dire un peptide synthétisé non pas par des ribosomes¹, mais par des complexes multienzymatiques spécifiques. Ces peptides sont des métabolites secondaires spécifiques produits principalement par des microorganismes : bactéries ou champignons unicellulaires. La bléomycine est produite par la bactérie *Streptomyces verticillus*. Elle provoque la rupture des brins d'ADN en inhibant la transcription et la réplication de l'ADN. Des études *in vitro* ont d'ailleurs indiqué que la bléomycine provoque une accumulation de cellules dans la phase G₂ du cycle cellulaire, la plupart de ces cellules présentant des aberrations chromosomiques². La cassure de l'ADN serait provoquée par l'interaction de la bléomycine avec l'oxygène et le fer ferreux (Fe²⁺) (HSDB, 2019). Ce cytostatique est utilisé pour lutter contre le cancer du col utérin, le cancer de la peau, le cancer des testicules ainsi que la maladie de Hodgkin et le lymphome non hodgkinien. Il s'emploie aussi dans la prise en charge de l'accumulation de liquide imputable au cancer dans la membrane qui enveloppe les poumons (épanchement pleural malin).

La mitomycine C (CAS 50-07-7; $C_{15}H_{18}N_4O_5$), connue sous le nom de mitomycine, est extraite de *Streptomyces caespitosus*. Elle possède un effet collabkylant³ et forme des adduits avec l'ADN. Un adduit résulte de la fixation d'une molécule à un site nucléophile de l'ADN par liaison covalente. Ces adduits à l'ADN peuvent modifier l'expression des gènes et participer à la carcinogenèse. L'action de la mitomycine est particulièrement marquée en phases G₁ et S du cycle cellulaire. Ainsi, elle tue les cellules cancéreuses en entravant leur croissance et leur multiplication. Elle est utilisée seule ou en combinaison avec d'autres cytostatiques, la radiothérapie ou la chirurgie pour traiter certains types de cancers de l'estomac et du côlon.

3.1 Propriétés physicochimiques

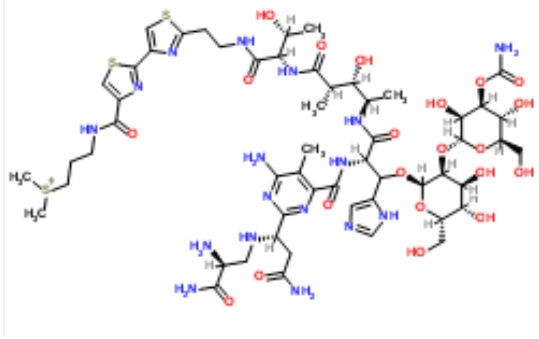
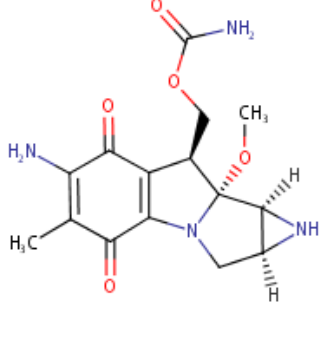
Quelques propriétés physicochimiques des actinomycines sont résumées dans le tableau 2.

¹ Les ribosomes sont des complexes ribonucléoprotéiques (c'est-à-dire composés de protéines et d'ARN) extrêmement conservés au cours de l'évolution qui sont présents dans les cellules eucaryotes et procaryotes. Leur fonction est de synthétiser les protéines en décodant l'information contenue dans l'ARN messager.

² Modification du patrimoine chromosomique survenue pendant la division de la cellule, et source de mutation; elle peut consister en addition ou soustraction de chromosome entier, ou en remaniement de la structure des chromosomes, dont le nombre reste normal : le matériel génétique peut alors être diminué (délétion), augmenté (duplication), modifié dans sa séquence (inversion) ou échangé (translocation).

³ Un agent alkylant agit en substituant un radical alkyl réactif à un proton d'une structure nucléophile hautement réactive de l'ADN. Il en découle la formation de ponts inter ou intracaténaux non réparables. Il se produit donc une altération de structure de l'ADN ainsi qu'une interférence lors du transfert de l'information entre ADN et ARN. La plupart des agents alkylants sont propres au cycle cellulaire, mais pas d'une phase en particulier du cycle cellulaire.

Tableau 2 – Propriétés physicochimiques des actinomycines.

Propriété	Bléomycine	Mitomycine
Poids moléculaire (g/mol)	1 415,55	334,37
log K _{oe}	—	-0,40
log K _{oc}	—	1,12
Pression de vapeur (Pa)	—	5E-07
Solubilité (mg/l)	—	8 430
Structure moléculaire		

log K_{oe} : coefficient de partage octanol-eau

log K_{oc} : coefficient de partage carbone organique-eau

— : données non disponibles

Sources : HSDB, 2019 et ChemSpider, 2019

3.2 Métabolisation-excrétion dans le corps humain

La métabolisation de la bléomycine est peu connue. D'après les données disponibles, elle est inactivée par une enzyme cytosolique, la bléomycine hydrolase (HSDB, 2019), qui est largement distribuée dans tous les tissus, à l'exception de la peau et des poumons, les deux principales cibles de la bléomycine. Jusqu'à 70 % de la dose administrée par voie parentérale semblent être excrétés dans l'urine sous forme inchangée (HSDB, 2019).

La mitomycine semble être principalement éliminée par le foie. Toutefois, sa métabolisation est peu connue. D'après les informations disponibles, des proportions allant de 10 à 30 % du médicament sont retrouvées sous forme inchangée dans les urines (HSDB, 2019).

3.3 Devenir dans l'environnement

Le devenir de ces substances dans les eaux usées municipales et dans les milieux aquatiques ne semble pas avoir été étudié jusqu'à ce jour. Les caractéristiques physicochimiques de la mitomycine laissent présager qu'en cas de rejet en milieu aquatique, ce cytostatique devrait se trouver principalement dans la phase aqueuse, compte tenu de sa forte solubilité (tableau 2). Sur la base de son coefficient de partage carbone organique-eau (K_{oc}) estimé, il ne devrait pas avoir tendance à s'adsorber aux matières en suspension et aux sédiments.

3.4 Concentrations environnementales

Il existe quelques études qui ont cherché à déterminer le risque de contamination des milieux aquatiques en lien avec la présence d'actinomycines dans les effluents. Notons qu'aucune étude ne semble avoir été réalisée au Québec et au Canada.

Des concentrations de bléomycine comprises entre 11 et 19 ng/l ont été mesurées dans neuf effluents municipaux au Royaume-Uni. Les teneurs mesurées dans des rivières à proximité variaient de ≤ 5 à 17 ng/l (Aherne et collab., 1990). Ce composé a également été mesuré dans les effluents de deux hôpitaux, dont un spécialisé dans le traitement du cancer, en France (Catastini et collab., 2008). Les concentrations en bléomycine étaient comprises entre la limite de détection (LD) de la méthode (non précisée dans le document consulté) et 30 ng/l dans ces effluents.

À Séville, en Espagne, la mitomycine n'a pas été détectée dans l'influent ($\leq 1,66$ ng/l) et l'effluent ($\leq 1,97$ ng/l) des usines de traitement des eaux municipales (Martín et collab., 2014; 2011). Ce composé n'était également pas détecté dans les eaux de surface ($\leq 2,2$ ng/l) des rivières environnantes (Martín et collab., 2011).

Les concentrations en actinomycines mesurées dans des effluents hospitaliers, dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 – Concentrations en actinomycines mesurées dans des effluents hospitaliers, dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur.

Matrice	Localisation	Concentration (ng/l)	Référence
Bléomycine			
Effluents municipaux	Royaume-Uni	11 à 19	Aherne et collab., 1990
Eaux de surface	Royaume-Uni	≤ 5 à 17	Aherne et collab., 1990
Effluents hospitaliers	France	$\leq$ LD à 30	Catastini et collab., 2008
Mitomycine			
Influents municipaux	Séville, Espagne	$\leq 1,66$	Martín et collab., 2011; 2014
Effluents municipaux	Séville, Espagne	$\leq 1,97$	Martín et collab., 2011; 2014
Eaux de surface	Séville, Espagne	$\leq 2,2$	Martín et collab., 2011

D'après ces quelques données, il semble que la bléomycine puisse se retrouver dans les eaux de surface des milieux récepteurs des effluents municipaux. Les informations disponibles ne vont pas dans ce sens pour la mitomycine. Cependant, quelle que soit l'actinomycine considérée, le nombre de données disponibles est très limité. De nouvelles études sont nécessaires pour comprendre le devenir de ces cytostatiques dans les stations d'épuration des eaux usées et établir leur présence dans les milieux aquatiques.

3.5 Bioaccumulation dans les organismes aquatiques

Aucune information sur la bioaccumulation de la bléomycine dans les organismes aquatiques n'a été répertoriée dans la littérature.

Un facteur de bioconcentration (FBC) estimé de 3 suggère que le potentiel de bioconcentration de la mitomycine dans les organismes aquatiques est faible (ChemSpider, 2019).

3.6 Toxicité chez les organismes aquatiques

3.6.1 Potentiel toxique

À ce jour, une seule étude sur le potentiel toxique de la bléomycine est disponible dans la littérature pour les organismes aquatiques. Il s'agit d'une étude portant sur les effets de ce cytostatique pour des cellules de branchies de cardeau hirme (*Paralichthys olivaceus*). Une survie de 49 % a été observée après l'exposition des cellules pendant 24 heures à une concentration de 30 mg/l de bléomycine. La concentration inhibitrice médiane (C_{I50-24h}) était de 37,8 ± 1,5 mg/l (Geng et collab., 2012).

Aucune donnée de toxicité de la mitomycine pour les organismes aquatiques n'a été répertoriée dans la littérature consultée.

Les informations disponibles ne permettent pas de conclure sur le potentiel toxique de la bléomycine et de la mitomycine pour les organismes aquatiques.

3.6.2 Potentiel génotoxique

Plusieurs études ont été réalisées pour évaluer la génotoxicité des actinomycines pour les organismes aquatiques. Ces études sont résumées dans les paragraphes suivants.

3.6.2.1 La bléomycine

Mersch et ses collaborateurs (1996) ont prélevé des moules zébrées (*Dreissena polymorpha*) dans la Meuse, une rivière située au nord-est de la France, avant de les exposer à 40 µg/l de bléomycine pendant 12 jours. Le nombre de micronoyaux⁴ dans les hémocytes et dans les cellules branchiales des moules a augmenté significativement chez les organismes exposés. La fréquence d'induction des micronoyaux était équivalente dans les deux tissus étudiés : 6,9 ± 2,4 % dans les hémocytes et 6,7 ± 3,1 % dans les cellules branchiales.

Sept jours suivant l'injection intrapéritonéale de 12,5 mg/kg de poids corporel de bléomycine, la fréquence des micronoyaux dans les érythrocytes a augmenté significativement comparativement au groupe témoin chez deux espèces de poissons, le tilapia à poitrine rouge (*Tilapia rendalli*) et la carpe commune (*Cyprinus carpio*) (Grisolia et Cordeiro, 2000).

La protéine CHK2 (Checkpoint kinase 2) joue un rôle central dans la réponse des eucaryotes aux dommages de l'ADN. Afin d'étudier l'effet de la bléomycine sur cette protéine, Steinmoeller et ses collaborateurs (2009) ont cloné des cellules de branchies et de cerveau de truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) avant de les exposer à des teneurs de 3 ou 18 g/l de ce cytostatique. À ces concentrations, la bléomycine n'a pas engendré de modifications de l'expression de CHK2 dans les branchies. En revanche, l'expression de cette protéine a été régulée à la hausse dans les cellules du cerveau, selon la dose. L'induction dans les cellules de cerveau et l'absence d'induction dans les cellules branchiales pourraient refléter la régulation de l'expression de la protéine CHK2 *in vivo* qui n'est pas observée ici. En effet, dans des poissons sains entiers, les niveaux de CHK2 sont généralement élevés dans les branchies et faibles dans le cerveau.

Valencia et ses collaborateurs (2011) ont réalisé l'essai COMET pour évaluer les dommages génétiques occasionnés par la bléomycine chez la grenouille *Eleutherodactylus johnstonei*. Pour ce faire, des cellules sanguines ont été prélevées puis exposées à des concentrations de 0,6 à 152 mg/l pendant 2, 4, 6, 10 et

⁴ Le test des micronoyaux permet d'évaluer l'intensité des dommages chromosomiques générés par des agents génotoxiques. Les micronoyaux sont générés au cours d'une division cellulaire consécutivement à deux types d'événements distincts : une cassure double brin d'ADN, générant un fragment acentrique non rattachable au fuseau mitotique, et une perte de chromosome entier, consécutivement à un défaut de capture ou de migration de chromosome au cours de la mitose. Ils forment donc des entités nucléaires indépendantes du noyau, présentes dans le cytoplasme, provenant de chromosomes entiers ou de fragments au cours de l'anaphase.

12 heures. Une augmentation significative du nombre de lésions à l'ADN a été observée à partir de la concentration de 4,7 mg/l. La réponse était dépendante de la dose et de la durée d'exposition. L'essai COMET a également été réalisé chez deux autres espèces d'amphibiens, soit *Xenopus laevis* et *Xenopus tropicalis* par Banner et ses collaborateurs (2007). L'essai a été conduit sur des splénocytes, à des concentrations variant de 20 à 150 mg/l de bléomycine. Chez *X. laevis*, des lésions à l'ADN ont été observées aux concentrations égales ou supérieures à 60 mg/l. Chez *X. tropicalis*, des lésions à l'ADN ont été observées à toutes les concentrations testées. Les processus de réparation de l'ADN chez *X. laevis* étaient plus élevés que ceux mesurés chez *X. tropicalis*. En effet, les cellules de *X. laevis* ont montré une quantité considérable de réparation dans les quatre premières heures suivant l'exposition, tandis que les splénocytes de *X. tropicalis* avaient toujours un niveau élevé de dommages à l'ADN six heures après l'exposition. Précisons néanmoins que le processus de réparation des splénocytes des deux espèces était terminé huit heures après l'exposition. Ces résultats montrent que *X. tropicalis* semble plus sensible à la bléomycine que *X. laevis*. Cette différence de sensibilité entre les deux espèces s'expliquerait par le fait que *X. tropicalis* est un organisme diploïde⁵ qui possède 10 chromosomes, contrairement à *X. laevis* qui est un organisme pseudo-tétraploïde⁶ possédant 18 chromosomes. Les auteurs mentionnent en effet que les espèces diploïdes sont plus susceptibles de présenter des dommages à l'ADN que les espèces pseudo-tétraploïdes du fait de leur nombre réduit de chromosomes.

Ces études mettent en évidence le potentiel génotoxique de la bléomycine vis-à-vis des cellules des organismes aquatiques. Toutefois, dans ces études, les expositions ont été réalisées à des concentrations relativement élevées. Il conviendrait de valider le potentiel génotoxique de ce cytostatique pour les organismes aquatiques à des concentrations plus faibles, c'est-à-dire plus proches des concentrations environnementales, et sur des organismes entiers.

3.6.2.2 La mitomycine

Une exposition de 48 heures à 0,17 mg/l de mitomycine dans l'eau d'élevage a augmenté la fréquence d'échanges entre chromatides sœurs chez le polychète *Neanthes arenaceodentata* (Pesch et collab., 1981). Dans le cas de moules bleues *Mytilus edulis* prélevées dans la baie Tomales, en Californie, après une exposition de 12 heures à différentes concentrations de mitomycine, une augmentation des échanges entre chromatides sœurs, dépendantes de la dose, a été observée dans les tissus dès 1,67 mg/l de mitomycine (Harrison et Jones, 1982).

Shimada et Egami (1984) ont exposé des mâles médakas (*Oryzias latipes*) sexuellement matures pendant 24 heures à une concentration de 2,5 et 25 mg/l, avant leur reproduction avec des femelles non exposées. Les résultats montrent que la mitomycine induit une augmentation du nombre de mutations des spermatides et des spermatocytes des mâles, engendrant une réduction de leur fertilité.

L'induction significative d'aberrations chromosomiques a été observée dans différents tissus d'une espèce de gobie (*Boleophthalmus dussumieri*) après l'injection intramusculaire de 0,5 à 2,0 mg/kg de poids corporel de mitomycine (Krishnaja et Rege, 1982). Les types d'aberrations observés comprenaient des ruptures de chromatides et d'isochromatides, l'apparition de fragments ou d'anneaux ainsi que l'échange et l'apparition de marqueurs non classifiés dans les cellules branchiales.

Majone et ses collaborateurs (1987) ont constaté une augmentation significative de la fréquence de micronoyaux dans les cellules de tissus branchiaux de moules méditerranéennes *Mytilus galloprovincialis* prélevées dans le lagon de Venise. Cette augmentation a été observée 48 heures après le début d'une exposition en laboratoire à des concentrations de 16,7 et de 33,4 µg/l de mitomycine. Cette augmentation a persisté pendant les 40 jours qui ont suivi l'exposition, jusqu'à ce que les auteurs mettent fin à l'expérimentation. Lors d'une deuxième série d'expositions à la mitomycine, l'induction des micronoyaux au 28^e jour de l'essai ne différait pas de celle observée à la suite de la première expérience. Enfin, précisons que les effets de la mitomycine ont été évalués autant à 13 °C qu'à 23 °C, soit les températures

⁵ Une cellule biologique est diploïde lorsque les chromosomes qu'elle contient sont présents par paires (2n chromosomes).

⁶ Désigne l'ovocyte, en fusion et en mitose, qui a 4n chromosomes, avant le rétablissement de la diploïdie.

représentatives des conditions hivernales et estivales de la mer Méditerranée. La température n'a pas influencé les résultats.

Mersch et ses collaborateurs (1996) ont prélevé des moules zébrées (*Dreissena polymorpha*) dans la Meuse, une rivière située au nord-est de la France, avant de les exposer à 40 µg/l de mitomycine pendant 12 jours. Le nombre de micronoyaux dans les hématocytes et dans les cellules branchiales des moules a augmenté significativement chez les organismes exposés. L'induction des micronoyaux était équivalente dans les deux tissus étudiés: $4,4 \pm 1,8$ % dans les hématocytes et $6,1 \pm 1,4$ % dans les cellules branchiales.

Plusieurs études ont porté sur l'induction de micronoyaux après une exposition de poissons à la mitomycine (tableau 4) :

- L'induction de micronoyaux dans les érythrocytes périphériques de tilapia à poitrine rouge (*Tilapia rendalli*) du lac Paranoá, au Brésil, a été observée cinq jours après l'injection par voie intrapéritonéale d'une dose de 1 mg/kg de poids corporel de mitomycine (Grisolia, 2002). Un résultat semblable a été obtenu chez cette espèce sept jours après l'injection (Grisolia et Cordeiro, 2000).
- L'induction de micronoyaux dans les érythrocytes rénaux et branchiaux a été observée autant chez le tilapia à poitrine rouge que chez le tilapia du Nil (*Oreochromis niloticus*), 24 heures après l'injection intraabdominale de 2 mg/kg de mitomycine (Palhares et Grisolia, 2002). Des niveaux plus élevés d'érythrocytes micronucléés ont été observés chez *T. rendalli* que chez *O. niloticus*. La différence entre la fréquence de micronoyaux dans les reins et les branchies n'était pas significative entre les deux espèces.
- Bahari et ses collaborateurs (1994) ont montré une augmentation de l'induction de micronoyaux dans les érythrocytes périphériques, dépendante de la dose, deux à quatre jours après l'injection d'une dose de mitomycine allant jusqu'à 5 mg/kg de poids corporel chez le poisson-chat africain (*Clarias gariepinus*). La fréquence des micronoyaux induits par des concentrations de mitomycine supérieures à 0,5 mg/kg est retournée au niveau des contrôles 30 jours après l'injection. Ces observations concordent avec les résultats rapportés par Das et Nanda (1986) chez le poisson-chat saccobranche (*Heteropneustes fossilis*) qui ont observé une augmentation dose-dépendante de la fréquence des micronoyaux trois et sept jours après l'injection à des concentrations semblables de mitomycine.
- L'induction de micronoyaux dans les érythrocytes de la rate a été observée chez le mené à grosse tête (*Pimephales promelas*), huit (8) et 14 jours suivant l'injection intrapéritonéale de 10 mg/kg de poids corporel de mitomycine (Winter et collab., 2007). Cette dose n'a pas engendré de modifications dans les érythrocytes du sang périphérique.
- Ueda et ses collaborateurs (1992) rapportent des niveaux plus élevés de micronoyaux dans les érythrocytes de poissons rouges avec une induction de micronoyaux maximale trois jours après l'injection intrapéritonéale de 4 mg/kg de poids corporel de mitomycine.
- Ayllón et Garcia-Vazquez (2000) ont observé l'induction de micronoyaux dans les érythrocytes rénaux du viron (*Phoxinus phoxinus*) 24 heures après l'injection de 20 mg/kg de poids corporel de mitomycine. Dans une étude ultérieure, dans les mêmes conditions d'exposition, des anomalies nucléaires⁷ ont été observées dans les érythrocytes de truites arc-en-ciel juvéniles (*Oncorhynchus mykiss*) (Ayllón et Garcia-Vazquez, 2001).
- L'induction de micronoyaux a été observée chez la lignée cellulaire RTG-2 de truites arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) après une exposition à des concentrations de 0,25 à 1 mg/l dès un temps d'exposition de quatre (4) heures (Sánchez et collab., 2000).
- L'induction importante de micronoyaux dans les cellules hépatiques de la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) a été observée après une injection intrapéritonéale de 1 mg/kg de poids corporel de mitomycine (Williams et Metcalfe, 1992). Aucune induction notable n'a cependant été observée après l'injection de doses plus élevées (2 et 3 mg/kg). Cette absence de réponse a été

⁷ Aspect inhabituel du noyau cellulaire quant à sa couleur, sa forme, sa taille, etc.

interprétée par les auteurs comme une preuve d'effets hépatotoxiques des doses élevées de mitomycine.

Tableau 4 – Fréquence d'induction de micronoyaux chez différentes espèces de poissons exposées à la mitomycine.

Concentration d'exposition	Organisme exposé	Durée d'exposition	Fréquence d'induction des micronoyaux	Référence
Exposition par l'eau (mg/l)				
0	Lignée cellulaire RTG-2 de truite arc-en-ciel (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	4 heures	0,063 ± 0,041	Sánchez et collab., 2000
0,25			0,109 ± 0,056*	
0,50			0,243 ± 0,067*	
1			0,082 ± 0,050*	
0,25		6 heures	0,199 ± 0,082*	
0,50			0,068 ± 0,049*	
1			0,096 ± 0,066*	
0,25		8 heures	0,198 ± 0,113*	
0,50			0,097 ± 0,045*	
1			0,25 ± 0,238*	
Exposition par injection (mg/kg)				
0	Érythrocytes rénaux du vairon (<i>Phoxinus phoxinus</i>)	24 heures	0,625 ± 0,517	Ayllón et Garcia-Vazquez, 2000
20	Érythrocytes de poisson-chat saccobranche (<i>Heteropneustes fossilis</i>)	3 jours	2,00 ± 1,46*	Das et Nanda, 1986
0			0,12 ± 0,07	
0,5			0,44 ± 0,40	
1,0			0,69 ± 0,06*	
2,0		1,00 ± 0,35*		
0		7 jours	0,18 ± 0,06	
0,5			0,88 ± 0,23*	
1,0			1,13 ± 0,07*	
2,0			1,44 ± 0,16*	
0		Érythrocytes périphériques de tilapia à poitrine rouge (<i>Tilapia rendalli</i>)	0 jour	
1	2 jours		2,32	
	7 jours		7,05	
	14 jours		4,19	
	30 jours		4,33	
0	Érythrocytes de tilapia du Nil (<i>Oreochromis niloticus</i>)	0 jour	0,68	
1		2 jours	1,00*	
		7 jours	2,97*	
		14 jours	1,64	
		30 jours	1,00	
0	Érythrocytes de carpe commune (<i>Cyprinus carpio</i>)	0 jour	0,36	
1		2 jours	1,00	
		7 jours	2,47	
		14 jours	0,79	
		30 jours	1,26	
0	Érythrocytes périphériques de tilapia à poitrine rouge (<i>Tilapia rendalli</i>)	5 jours	0,4 ± 0,4	Grisolia, 2002
1			7,0 ± 1,4*	

Concentration d'exposition	Organisme exposé	Durée d'exposition	Fréquence d'induction des micronoyaux	Référence
0	Érythrocytes de rate de menés à grosse tête (<i>Pimephales promelas</i>)	24 heures	0 ± 0	Winter et collab., 2007
10			0 ± 0	
0		48 heures	0 ± 0	
10			0 ± 0	
0		96 heures	0 ± 0	
10			0,33 ± 0,52	
0		8 jours	0,17 ± 0,26	
10			3,50 ± 1,52*	
0		14 jours	0 ± 0	
10			4,25 ± 1,89*	
0	Érythrocytes du sang périphérique de menés à grosse tête (<i>Pimephales promelas</i>)	24 heures	0 ± 0	Winter et collab., 2007
10			0 ± 0	
0		48 heures	0,08 ± 0,20	
10			0,08 ± 0,20	
0		96 heures	0 ± 0	
10			0 ± 0	
0		8 jours	0 ± 0	
10			0,17 ± 0,26	
0		14 jours	0,08 ± 0,20	
10			0,75 ± 0,50	
0	Érythrocytes rénaux de tilapia à poitrine rouge (<i>Tilapia rendalli</i>)	0	0,2 ± 0,3	Palhares et Grisolia, 2002
1		24 heures	6,9 ± 1,9*	
		48 heures	4,9 ± 2,9*	
		72 heures	1,8 ± 1,8	
		5 jours	1,3 ± 1,8	
		7 jours	2,3 ± 1,5	
0		Érythrocytes branchiaux de tilapia à poitrine rouge (<i>Tilapia rendalli</i>)	0	
1	24 heures		7,6 ± 2,7*	
	48 heures		5,7 ± 2,5*	
	72 heures		1,8 ± 1,8	
	5 jours		1,4 ± 0,8	
	7 jours		3,0 ± 2,2	
0	Érythrocytes rénaux de tilapia du Nil (<i>Oreochromis niloticus</i>)	0	0,2 ± 0,3	Palhares et Grisolia, 2002
1		24 heures	2,2 ± 1,2*	
		48 heures	2,1 ± 1,3*	
		72 heures	3,8 ± 1,7*	
		5 jours	2,7 ± 1,1*	
		7 jours	2,1 ± 1,0*	
0	Érythrocytes branchiaux de tilapia du Nil (<i>Oreochromis niloticus</i>)	0	0,4 ± 0,4	Palhares et Grisolia, 2002
1		24 heures	2,8 ± 1,0*	
		48 heures	2,3 ± 2,0*	
		72 heures	4,8 ± 2,1*	
		5 jours	2,1 ± 1,2*	
		7 jours	2,3 ± 1,5*	

* Différence notable comparativement aux témoins

Rau Embry et ses collaborateurs (2006) ont évalué l'induction de la protéine p53 et celle de l'apoptose par la mitomycine chez des hépatocytes de poisson *Poeciliopsis lucida*. La protéine p53 est un facteur de transcription régulant certaines fonctions cellulaires importantes, comme la mitose ou l'apoptose. Après 24 heures d'exposition à des concentrations de mitomycine allant jusqu'à 8,3 mg/l, le niveau de protéine p53 dans les cellules exposées n'était pas modifié. Cependant, un taux d'apoptose

significativement supérieur aux témoins a été mesuré bien qu'il n'y ait eu aucune augmentation de la protéine p53. Ce résultat est contraire à ce qui est habituellement observé chez les mammifères, ce qui laisse présager que le mécanisme de toxicité de la mitomycine n'est pas le même chez les mammifères et les poissons. L'induction de l'apoptose concorde avec les résultats obtenus par Geng et ses collaborateurs (2012), qui ont observé une survie de 50 %, probablement reliée à un phénomène d'apoptose, après l'exposition de cellules de branchies de cardeau hirame (*Paralichthys olivaceus*) pendant 24 heures à une concentration de 10 mg/l de mitomycine.

Selon les études résumées dans les paragraphes précédents, la mitomycine présente un potentiel génotoxique pour plusieurs organismes aquatiques. Soulignons que certaines études portaient sur les effets induits par ce cytostatique à des concentrations relativement faibles, de l'ordre des dizaines de microgrammes par litre ou par kilogramme de poids corporel, ce qui pourrait correspondre à des concentrations environnementales.

3.6.3 Potentiel de perturbation endocrinienne

Aucune donnée évaluant le potentiel de perturbations endocriniennes des actinomycines pour les organismes aquatiques n'a été répertoriée dans la littérature.

3.7 Synthèse des connaissances disponibles sur les actinomycines dans l'environnement aquatique

Les informations actuellement disponibles dans la littérature ne permettent pas de déterminer le potentiel de danger des actinomycines pour l'environnement aquatique.

À la lumière des informations collectées dans la littérature, la bléomycine pourrait être retrouvée dans les milieux récepteurs des effluents municipaux. Cependant, quelle que soit l'actinomycine considérée, le nombre de données disponibles est très limité. De nouvelles études sont nécessaires pour comprendre le devenir de ces cytostatiques dans les stations d'épuration des eaux usées municipales et établir leur présence dans les milieux aquatiques. Il est également nécessaire de définir quel serait leur devenir dans les milieux aquatiques en ce qui concerne la persistance et la bioaccumulation dans les organismes aquatiques.

La littérature consultée met en évidence le potentiel génotoxique des actinomycines à des concentrations relativement faibles. De l'information complémentaire sur leur potentiel toxique et leur potentiel de perturbation endocrinienne est également nécessaire pour statuer sur le potentiel de danger de cette classe de cytostatiques pour les organismes aquatiques.

4. ALKYL SULFONATE (BUSULFAN)

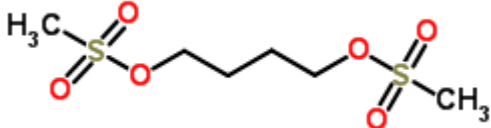
Les alkylsulfonates sont des dérivés de l'acide méthane sulfonique ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{OH}$). Ce sont des agents alkylants qui stoppent la croissance des cellules tumorales en formant des liaisons entre des bases guanines des deux brins de l'ADN, empêchant les brins de se séparer et, par conséquent, l'ADN de se répliquer. Les cellules tumorales cessent ainsi de se multiplier. Leur effet pharmacologique principal est l'altération de la granulocytopoïèse, soit la production de granulocytes dans la moelle osseuse.

Le busulfan (CAS 55-98-1; $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6\text{S}_2$), un des principaux représentant des alkylsulfonates, est utilisé comme anticancéreux dans le conditionnement préalable de l'organisme à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (type de cellules à l'origine de toutes les lignées de cellules sanguines). En effet, son activité pharmacologique ne s'exerce que sur la moelle osseuse avec une cytotoxicité élevée pour les cellules de la moelle osseuse.

4.1 Propriétés physicochimiques

Quelques propriétés physicochimiques du busulfan, le principal représentant des alkylsulfonates, sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5 – Propriétés physicochimiques du busulfan.

Propriété	Busulfan
Poids moléculaire (g/mol)	246,30
log K_{oe}	-0,52
log K_{oc}	2,12
Pression de vapeur (Pa)	8,75E-04
Solubilité (mg/l)	6,89E+04
Structure moléculaire	

– : données non disponibles

Sources : HSDB, 2019 et ChemSpider, 2019

4.2 Métabolisation-excrétion dans le corps humain

Le busulfan est métabolisé principalement au niveau hépatique par les glutathion S-transférases (GST). La première étape de la métabolisation du busulfan est une conjugaison avec le glutathion. Cette étape est catalysée par la GSTA1 (*glutathion S-transférase alpha 1*), l'isoforme prédominante des GST, ainsi que la GSTM1 (*glutathion S-transférase mu 1*) et la GSTP1 (*glutathion S-transférase pi 1*). Le conjugué de glutathion de busulfan est ensuite converti en un conjugué de cystéine impliquant la gamma glutamyl transférase (GGT), puis la dipeptidase/cystéinyglycine (DPEP). Ce conjugué de cystéine peut ensuite être transformé par la cystathionine gamma lyase (CTH) en tétrahydrothiophène (THT), en NH_4^+ et en pyruvate. Le THT peut alors être oxydé, soit par le cytochrome P450 (CYP), soit par une flavine-monooxygénase (FMO), et formé du sulfolane et du 3-hydroxysulfolane. Autrement, le conjugué de cystéine peut être acétylé par la N-acétyltransférase (NAT) (Whirl-Carrillo et collab., 2012). La métabolisation complète du busulfan est schématisée à la figure 5. Notons que le cytochrome P450 est un système d'enzymes, présent autant chez les vertébrés que les invertébrés, qui catalyse l'oxydation des substances organiques.

D'après les informations disponibles, l'excrétion du busulfan se produit principalement par voie rénale. Ainsi, après des injections intrapéritonéales de ce composé chez des rats, des lapins et des souris, environ 40 % étaient excrétés par voie rénale sous forme de 3-hydroxysulfolane, 20 %, sous forme de THT et 13 %, sous forme de sulfolane, tandis que 6 % étaient excrétés sous sa forme initiale (HSDB, 2019).

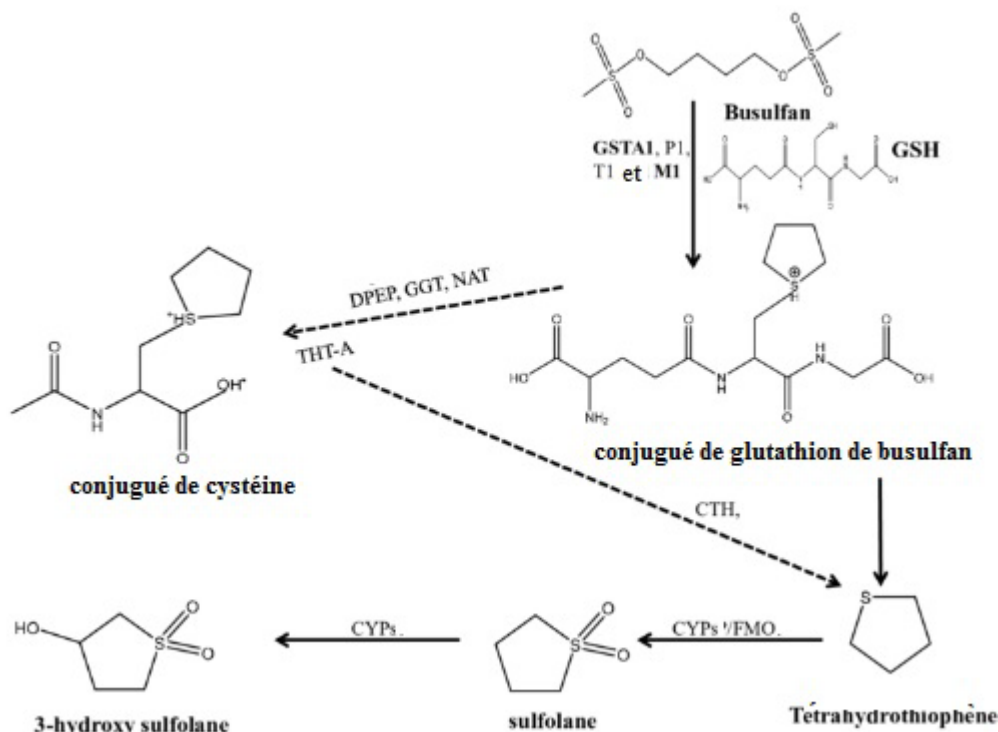


Figure 5 – Transformation de la molécule de busulfan chez l'homme (adaptée de Huezo-Diaz et collab., 2014).

4.3 Devenir dans l'environnement

Le comportement dans l'environnement du busulfan est peu documenté. D'après ses caractéristiques physicochimiques, notamment son K_{oc} estimé (ChemSpider, 2019), en cas de rejet en milieu aquatique, ce cytostatique ne devrait pas s'adsorber aux matières en suspension et aux sédiments. D'après sa forte solubilité, il se retrouvera principalement dans la colonne d'eau des milieux récepteurs.

4.4 Concentrations environnementales

Une seule étude rapporte des teneurs en busulfan dans l'environnement. Ainsi, au Canada, l'analyse d'échantillons recueillis à l'influent et à l'effluent de six usines de traitement des eaux usées municipales n'a montré aucune détection (limites de détection entre 37,9 et 274 ng/l) du composé natif (Smyth et Teslic, 2013). Les principaux métabolites n'ont pas été analysés dans le cadre de cette étude.

4.5 Bioaccumulation dans les organismes aquatiques

Un FBC estimé de 3 suggère que le potentiel de bioconcentration du busulfan dans les organismes aquatiques est faible (ChemSpider, 2019). D'ailleurs, cette substance ne satisfait pas aux critères énoncés à l'alinéa 64 c) de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) (ci-après « LCPE »), 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. De plus, ce cytostatique ne répond pas aux critères de persistance ou de bioaccumulation énoncés dans le Règlement sur la persistance et la bioaccumulation de la LCPE (EC, 2015a).

Il n'existe pas, à notre connaissance, de données expérimentales sur le potentiel de bioaccumulation du busulfan dans les organismes aquatiques.

4.6 Toxicité chez les organismes aquatiques

4.6.1 Potentiel toxique

Aucune donnée sur le potentiel toxique du busulfan pour les organismes aquatiques n'a été répertoriée dans la littérature consultée.

4.6.2 Potentiel génotoxique

À notre connaissance, une seule étude a rapporté des effets génotoxiques du busulfan sur des organismes aquatiques. Ainsi, une pycnose du foie, c'est-à-dire une modification du noyau des hépatocytes, caractérisée par une condensation de la chromatine, a été observée chez la sole du Sénégal (*Solea senegalensis*) juvénile après une exposition à 40 mg/kg de busulfan (Pacchiarini et collab., 2014). La pycnose marque la dégénérescence et la mort du noyau. Une stagnation du sang dans la rate a également été observée chez les organismes exposés.

Le manque de données ne permet pas de conclure quant au potentiel génotoxique du busulfan pour les organismes aquatiques.

4.6.3 Potentiel de perturbation endocrinienne

Selon la littérature consultée, deux études ont porté sur le potentiel de perturbation endocrinienne du busulfan sur des organismes aquatiques. Ainsi, une interruption du développement gonadique a été observée chez la sole du Sénégal (*Solea senegalensis*) juvénile après une exposition à 40 mg/kg de busulfan (Pacchiarini et collab., 2014). Yuan et ses collaborateurs (2012) ont étudié les effets du busulfan chez des anguilles des marais (*Monopterus albus*) exposées par l'alimentation à des concentrations de 10, 30, 50 ou 70 mg/kg de busulfan pendant 15 mois. Les auteurs ont observé une diminution significative des concentrations sériques d'œstradiol ainsi qu'une augmentation des niveaux de testostérone chez tous les individus exposés. Il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes. Ces modifications ont engendré une masculinisation significative dans le groupe exposé à la concentration la plus élevée.

D'après ces informations, le busulfan pourrait inhiber le développement des gonades chez les poissons et promouvoir une inversion de sexe en faveur des mâles. Ces données devront être validées pour d'autres espèces de poissons et pour des concentrations environnementales, puis étendues à d'autres organismes aquatiques.

4.7 Synthèse des connaissances disponibles sur les alkylsulfonates dans l'environnement aquatique

Les informations actuellement disponibles dans la littérature ne permettent pas de déterminer le potentiel de danger relié à la présence du busulfan dans l'environnement pour les organismes aquatiques.

D'après la solubilité du busulfan, cette substance devrait se retrouver principalement dans la phase aqueuse dans les écosystèmes aquatiques, mais il est nécessaire de confirmer cette hypothèse en mesurant ses teneurs dans le milieu. De plus, le nombre d'études évaluant le devenir du busulfan dans

l'environnement aquatique (persistance, bioaccumulation) et son potentiel toxique au sens large (potentiels toxique, génotoxique et de perturbation endocrinienne) est très limité.

5. ANTHRACYCLINES ET DÉRIVÉS (ACLARUBICINE, DAUNORUBICINE, DOXORUBICINE, ÉPIRUBICINE, IDARUBICINE, MITOXANTRONE ET PIRARUBICINE)

Les anthracyclines sont soit isolées à partir de microorganismes, des actinobactéries du genre *Streptomyces*, soit par modifications chimiques des premières anthracyclines. Les anthracyclines s'intercalent entre les paires de bases azotées de l'ADN, préférentiellement entre deux bases G-C, à la suite de liaisons hydrogènes spécifiques. Elles inhibent ainsi l'activité de la topoisomérase de type II, une enzyme impliquée dans le maintien de la structure tridimensionnelle de l'ADN lors de la transcription⁸ et la réplication⁹. Cette intercalation induit un changement de la structure locale du brin d'ADN, comme un « débobinage » de la double hélice ou un allongement du brin d'ADN. Ces changements structuraux induisent des modifications fonctionnelles, dont une inhibition du procédé de réplication de l'ADN. Ces molécules sont appelées agents intercalants. Notons également que la plupart de ces molécules forment des radicaux libres oxygénés, responsables de leur cytotoxicité.

La doxorubicine peut être fabriquée en tant que doxorubicine de qualité chimique (CAS 23214-92-8; $C_{27}H_{29}NO_{11}$) ou de qualité pharmaceutique, soit le chlorhydrate de doxorubicine (CAS 25316-40-9). Tout comme les autres anthracyclines, elle possède un noyau lipophile à quatre cycles (tétrahydrotétrahydrotétracènedione). Toutefois, l'extrémité saturée du cycle contient des groupes hydroxyles adjacents au sucre aminé, ce qui produit un centre hydrophile. Cette molécule est principalement utilisée pour lutter contre les leucémies et les lymphomes, bien qu'elle puisse également combattre le cancer du sein, le cancer du poumon, le cancer des ovaires et des tumeurs pédiatriques (Bonnet et collab., 2003). La doxorubicine peut également être utilisée dans le traitement des sarcomes osseux (ostéosarcome et sarcome d'Ewing), en association avec d'autres cytostatiques.

La daunorubicine (CAS 20830-81-3; $C_{27}H_{29}NO_{10}$) est utilisée dans le traitement des leucémies aiguës myéloblastiques et des leucémies aiguës lymphoblastiques (Castegnaro et collab., 1997).

L'épirubicine (CAS 56420-45-2; $C_{27}H_{29}NO_{11}$) est le 4'-épimère de la doxorubicine, un dérivé semi-synthétique de la daunorubicine (Robert, 1994). Le mécanisme exact de l'activité cytostatique de ce composé est inconnu, mais, comme la doxorubicine, l'épirubicine peut s'intercaler entre deux bases azotées de l'ADN, induisant un clivage de l'ADN par la topoisomérase II. Elle s'utilise seule ou en association avec d'autres cytostatiques pour traiter de nombreux types de cancer, notamment les cancers du sein, du poumon, des ovaires et de l'estomac, et les lymphomes.

L'idarubicine (CAS 58957-92-9; $C_{26}H_{27}NO_9$), ou 4-déméthoxydaunorubicine, est un analogue de la daunorubicine, mais l'absence de groupe méthoxy accroît sa liposolubilité et son absorption cellulaire (BC Cancer, 2017a). Elle est utilisée pour traiter la leucémie.

La pirarubicine (CAS 72496-41-4; $C_{32}H_{37}NO_{12}$) et l'aclarubicine (CAS 57576-44-0; $C_{42}H_{53}NO_{15}$) sont deux anthracyclines. La première est utilisée principalement contre le cancer du sein métastatique, tandis que la deuxième est recommandée pour le traitement des patients atteints de leucémie non lymphoblastique résistante ou réfractaire à la chimiothérapie de première ligne aiguë (Castegnaro et collab., 1997).

La mitoxantrone (CAS 70476-82-3; $C_{22}H_{28}N_4O_6$) est un anthracène dione produit entièrement par synthèse. Son noyau tricyclique hydroxyanthraquinone en fait une molécule apparentée aux anthracyclines. La

⁸ Passage de l'information génétique de l'ADN à l'ARN, sous forme de ribonucléotides complémentaires, survenant durant la synthèse de l'ARN simple brin par une ARN polymérase à partir d'une matrice d'ADN.

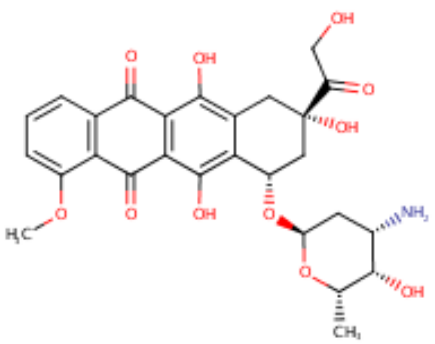
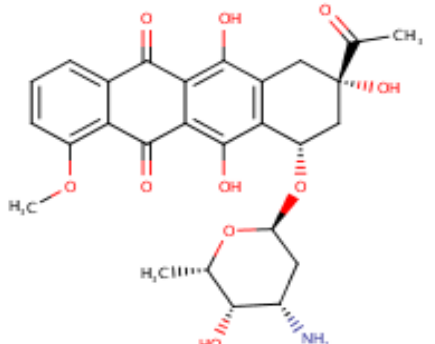
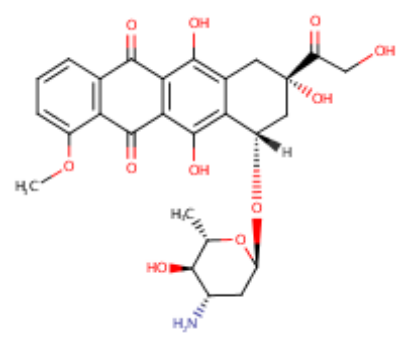
⁹ Processus qui consiste à dupliquer une molécule d'ADN, ou d'ARN dans le cas de certains virus, en séquences complémentaires. Les molécules d'ADN possèdent une structure en double hélice, constituée de deux brins complémentaires. La réplication donne deux nouvelles molécules qui comprennent chacune un de ces brins (ayant servi de matrice) et un brin nouvellement synthétisé.

mitoxantrone est un agent cytostatique utilisé dans le traitement de différents types de cancer, principalement le cancer du sein métastatique, la leucémie myéloïde aiguë et le lymphome non hodgkinien.

5.1 Propriétés physicochimiques

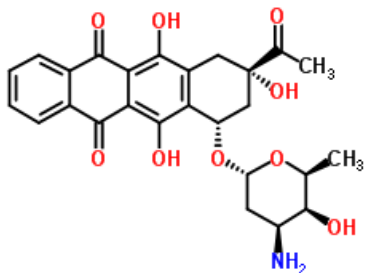
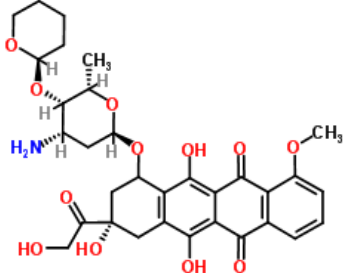
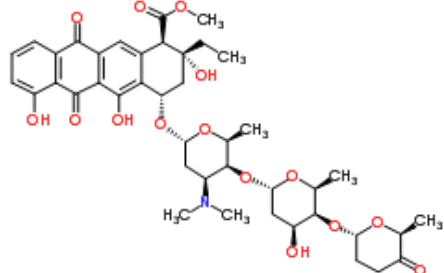
Quelques propriétés physicochimiques des anthracyclines et de leurs dérivés sont résumées dans le tableau 6.

Tableau 6 – Propriétés physicochimiques des anthracyclines et de leurs dérivés.

Propriété	Doxorubicine	Daunorubicine	Épirubicine
Poids moléculaire (g/mol)	543,52	527,52	543,53
log K _{oe}	1,27	1,83	1,85
log K _{oc}	3,78	–	6 000
Pression de vapeur (Pa)	2,5E-23	1,25E-12	3,3E-21
Solubilité (mg/l)	2 600	3,0E+04	93
Structure moléculaire			

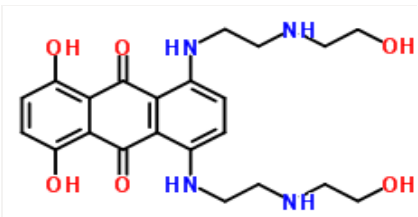
– : données non disponibles

Sources : HSDB, 2019 et ChemSpider, 2019

Propriété	Idarubicine	Pirarubicine	Aclarubicine
Poids moléculaire (g/mol)	497,49	627,64	811,87
log K _{oe}	2,10	—	—
log K _{oc}	1,44	—	—
Pression de vapeur (Pa)	6,96E-16	—	—
Solubilité (mg/l)	35,62	—	—
Structure moléculaire			

— : données non disponibles

Sources : HSDB, 2019 et ChemSpider, 2019

Propriété	Mitoxantrone
Poids moléculaire (g/mol)	444,48
log Koe	2,28
log Koc	1,81
Pression de vapeur (Pa)	1,33E-18
Solubilité (mg/l)	54,85
Structure moléculaire	 The chemical structure of Mitoxantrone is a triphenylene derivative. It features a central naphthalene-like core with two additional fused benzene rings. The structure is substituted with two hydroxyl groups (OH) on the leftmost ring and two hydroxyl groups (OH) on the rightmost ring. The central naphthalene core has two carbonyl groups (C=O) at the 1 and 8 positions. The 4 and 5 positions of the central naphthalene core are substituted with two 2-hydroxyethylamino groups (NH-CH2-CH2-OH).

Sources : HSDB, 2019 et ChemSpider, 2019

5.2 Métabolisation-excrétion dans le corps humain

La métabolisation de la doxorubicine (DOX) est illustrée à la figure 6. Ainsi, l'absorption de la doxorubicine et son transport dans l'organisme sont facilités par les transporteurs suivants : ABCB1 (*ATP-binding cassette, sub-family B, member 1*), ABCC1 (*ATP-binding cassette, sub-family C, member 1*), ABCC2 (*ATP-binding cassette, sub-family C, member 2*), ABCG2 (*ATP-binding cassette, sub-family G, member 2*), RALBP1 (*ralA binding protein 1*) et SLC22A16 (*solute carrier family 22, member 16*). Une fois dans l'organisme, ce cytostatique peut être métabolisé par trois voies différentes : par réduction d'un électron, par réduction de deux électrons et par déglycosidation (Thorn et collab., 2011).

La réduction de deux électrons est la principale voie de métabolisation de la DOX. Elle forme le doxorubicinol (DOXol). Plusieurs enzymes peuvent effectuer cette réaction, dont AKR1A (*aldo-keto reductase family 1, member A1*), CBR1 (carbonyl réductase 1), CBR3 (carbonyl réductase 3) et AKR1C3 (*aldo-keto reductase family 1, member C3*) (Kassner et collab., 2008; Edwardson et collab., 2015).

La réduction d'un électron de la DOX est réalisée par plusieurs oxydoréductases pour former le DOX-semiquinone (Edwardson et collab., 2015). Les enzymes impliquées dans cette réaction sont les déhydrogénases mitochondriales NADH présentes dans le réticulum sarcoplasmique et les mitochondries (NDUFS) ainsi que les enzymes cytosoliques NADPH déshydrogénase quinone 1 (NQO1) et xanthine déhydrogénase (XDH) et les oxydes nitriques synthases (NOS1, NOS2 et NOS3) (Pawlowska et collab., 2003). La réoxydation du DOX-semiquinone forme à nouveau de la DOX, en plus de générer des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) et du peroxyde d'hydrogène. Les DRO provoquant un stress oxydatif peuvent être neutralisées par la glutathion peroxydase (GPX1), la catalase (CAT) et la superoxyde dismutase (SOD1) (Thorn et collab., 2011).

La troisième voie métabolique, la déglycosidation, est une voie mineure de la métabolisation de la DOX, celle-ci représentant environ 1 à 2 % de son métabolisme (Mordente et collab., 2003). Les métabolites formés sont des aglycones. Le 7-désoxyaglycone est formé par la réduction enzymatique d'un électron. Des études *in vitro* ont montré que la NADPH-cytochrome P450 réductase (POR) pouvait métaboliser la DOX en 7-désoxyaglycone (Licata et collab., 2000). Les enzymes XDH et NQO1 sont également impliquées dans ce processus. L'hydroxyaglycone est formée par hydrolyse et rapidement converti en DOXol aglycone. Les enzymes impliquées dans cette réaction ne sont pas connues.

Cinq minutes après l'administration de doxorubicine, plus de 20 % du médicament retrouvé dans le plasma sont sous forme de métabolites (HSDB, 2019). Ce pourcentage atteint 70 % après 30 minutes, 75 % après 4 heures et 90 % après 24 heures (HSDB, 2019). Il est surtout éliminé par voie biliaire, l'excrétion urinaire étant négligeable (Mordente et collab., 2009). De 3,5 à 5,7 % de la doxorubicine sont excrétés sous forme non métabolisée dans l'urine humaine, tandis que l'excrétion urinaire de son principal métabolite, le doxorubicinol, représente entre 0,7 et 4,3 % (Mahnik et collab., 2007).

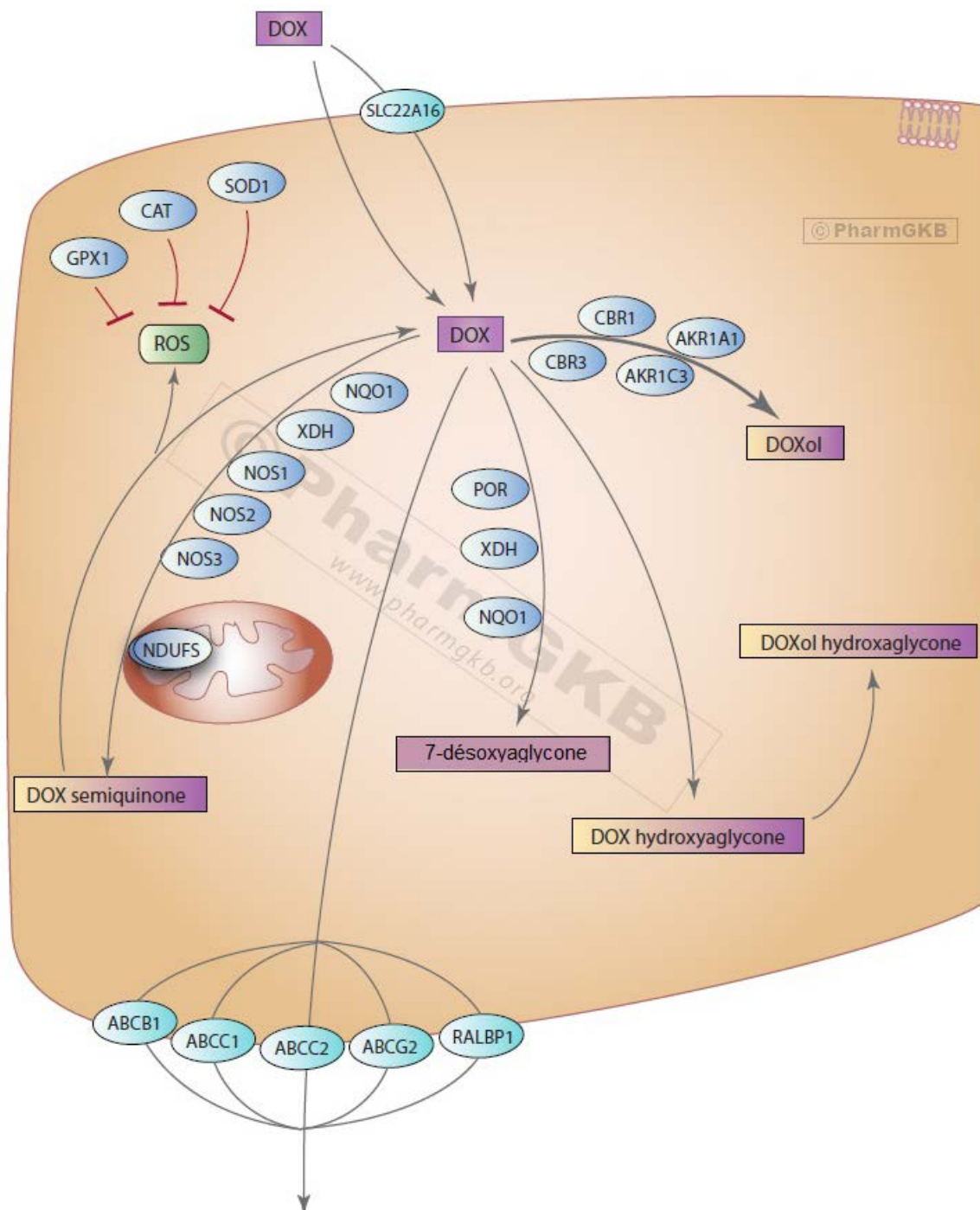


Figure 6 – Métabolisation de la doxorubicine (adaptée de www.pharmgkb.org).

De 5 à 18 % de la daunorubicine excrétée dans les urines se retrouvent sous forme inchangée dans les 24 heures suivant l'administration d'une dose, tandis que ce pourcentage atteint de 12 à 29 % dans les sept jours suivants une dose (HSDB, 2019). Dans les fèces, ce pourcentage est d'environ 20 % dans les sept jours suivant une dose. Le reste du composé est excrété sous forme de métabolites. La daunorubicine est principalement métabolisée dans le foie, produisant du daunorubicinol (Vasanthakumar et Ahmed, 1985). Outre le daunorubicinol, les métabolites identifiés dans l'urine humaine sont le daunorubicinol aglycone, le desmethyldeoxydaunorubicinol aglycone, le desmethyldeoxyrubicinol aglycone-4-o-sulfate, le desmethyloxydaunorubicinol aglycone-4-o-glucuronide et le deoxydaunorubicinol aglycone glucuronide (Gewirtz et Yanovich, 1986; Takanashi et Bachur, 1975).

L'épirubicine est principalement métabolisée par le foie, mais aussi par d'autres organes et cellules, incluant les globules rouges (HSDB, 2019). Elle emprunte les mêmes voies de métabolisation que la doxorubicine. Ainsi, son principal métabolite est l'épirubicinol. L'élimination du médicament est essentiellement biliaire, moins de 15 % étant excrétés dans l'urine. De 0,35 à 1,76 % de l'épirubicine retrouvé dans les urines est excrété sous forme d'épirubicinol, 0,4 % sous forme d'épirubicinol glucuronides et 3,3 % sous forme de glucuronide d'épirubicine (Camaggi et collab., 1988; Mross et collab., 1988).

L'idarubicine est principalement métabolisée par le foie en idarubicinol (BC Cancer, 2017a). De 7 à 17 % de l'idarubicine sont éliminés dans les fèces, ce pourcentage variant de 2 à 7 % dans les urines. Dans le cas de l'idarubicinol, le pourcentage excrété dans les urines varie de 8 à 10 %.

La mitoxantrone est métabolisée en dérivés d'acides mono et dicarboxyliques ainsi qu'en conjugués glucuronides de ces acides (HSDB, 2019). La forme inchangée est excrétée dans l'urine à des proportions de 6 à 11 % de la dose injectée. Ce pourcentage est de 25 % dans les fèces. Le reste de la dose est excrété sous forme métabolisée (Gómez-Canela et collab., 2015).

Aucune information sur le métabolisme de la pirarubicine et de l'aclarubicine n'a été répertoriée dans la littérature consultée.

5.3 Devenir dans l'environnement

D'après sa solubilité (tableau 6), la doxorubicine devrait être très soluble dans la colonne d'eau des écosystèmes aquatiques. Cependant, cette substance peut exister sous forme cationique à des valeurs de pH comprises entre 5 et 9, et cette forme peut se lier avec des substrats chargés négativement tels que les matières en suspension par des interactions électrostatiques, voire des liaisons covalentes (EC, 2015b). Si le poids moléculaire des complexes formés est suffisamment élevé, ils pourraient alors sédimenter et la doxorubicine pourrait s'accumuler dans les sédiments. Ces hypothèses devront toutefois être validées. Notons que la volatilisation à partir de l'eau ne devrait pas constituer un processus important du devenir de cette substance.

La doxorubicine et le doxorubicinol ne contiennent pas de groupes fonctionnels susceptibles d'être hydrolysés dans l'eau. La structure cyclique de la doxorubicine demeure stable à la suite d'une biodégradation primaire, comme le montre l'étude de Mahnik et ses collaborateurs (2007) portant sur l'élimination de la doxorubicine par les boues activées. Toutefois, dans des conditions acides, la doxorubicine se décompose en adriamycine et en daunomycine (Mahnik et collab., 2006). La dégradation biologique n'a pas été rapportée pour la doxorubicine (Franquet-Griell et collab., 2017a). En revanche, 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 (HSDB, 2019). Ainsi, Calza et ses collaborateurs (2014) ont démontré qu'en présence de rayonnement ultraviolet (UV), 10 % d'une concentration de 15 mg/l de doxorubicine sont dégradés en une heure. L'ajout de 200 mg/l de dioxyde de titane (TiO_2) a favorisé une dégradation rapide, ce cytostatique étant totalement dégradé dans les 30 minutes suivant l'irradiation. Dans les deux cas, quatorze produits de transformation ont été caractérisés par Calza et ses collaborateurs (2014). La transformation de la doxorubicine impliquait principalement la (poli)hydroxylation, l'oxydation de la molécule ou le détachement d'une fraction glucidique. Zhang et ses collaborateurs (2017a) ont pour leur part démontré qu'en présence de rayonnement UV, 17,4 % d'une concentration de 100 $\mu\text{g/l}$ de doxorubicine sont dégradés. La dégradation de ce cytostatique diminue en présence de matières organiques, en raison de la concurrence pour la lumière UV, mais elle augmente avec l'addition de nitrate (NO_3^-), en raison d'une production indirecte de radicaux libres. La dégradation de ce composé augmente significativement (96,6 %) avec l'addition de peroxyde d'oxygène (H_2O_2), en raison de la génération de radicaux libres. Des conclusions similaires ont été obtenues par Franquet-Griell et ses collaborateurs (2017a) après l'exposition de 50 $\mu\text{g/l}$ de doxorubicine à des rayonnements UV seuls ou en présence d' H_2O_2 .

Du fait de leur proximité chimique, l'épirubicine devrait se comporter comme la doxorubicine dans l'environnement (HSDB, 2019). Cette hypothèse doit toutefois être validée.

Une étude menée sur la cinétique de dégradation de la doxorubicine, de la daunorubicine et de l'épirubicine en solution aqueuse sous une lumière fluorescente et sous la lumière du soleil a montré que leurs taux de photodégradation étaient similaires (Wood et collab., 1990). Ces taux étaient inversement proportionnels à la concentration du médicament et augmentaient avec une hausse du pH. La photolyse était très rapide à des concentrations de l'ordre du microgramme par litre, mais elle était quasi nulle à des concentrations de 500 mg/l.

En milieu aqueux, les changements de conformation de la mitoxantrone comprennent la perte des deux alcools aminés (N-éthyléthanolamine et N-méthyléthanolamine), la perte d'un groupement CH_2OH et la formation d'acide dicarboxylique de la mitoxantrone (Gómez-Canela et collab., 2015).

Aucune information sur le devenir dans l'environnement de l'idarubicine, de la pirarubicine et de l'aclarubicine n'a été répertoriée dans la littérature consultée.

5.4 Concentrations environnementales

Quelques études ont cherché à détecter la présence de la doxorubicine dans les effluents des usines de traitement d'eaux usées :

- Au Canada, l'analyse d'échantillons recueillis dans six usines de traitement des eaux usées municipales et de lixiviats de sites d'enfouissement prélevés pendant la période estivale (juillet à septembre 2012) n'a montré aucune détection de la doxorubicine (Smyth et Teslic, 2013). La limite de détection allait de 37,9 à 303 ng/l pour les liquides et de 163 à 1 790 ng/g pour les solides.
- En Chine, Yin et ses collaborateurs (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. Ni la doxorubicine ni son métabolite principal n'ont été détectés (limite de détection de 10 ng/l). Les auteurs ont expliqué l'absence de détection de ces substances 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 une transformation partielle ou complète des médicaments et, ainsi, des concentrations en dessous des limites de détection des méthodes analytiques utilisées.
- En Autriche, la doxorubicine a été mesurée à des concentrations variant de $\leq 0,26$ à $1,35 \mu\text{g/l}$ dans les effluents d'eaux usées de l'hôpital universitaire de Vienne (Mahnik et collab., 2007). Cette concentration représente une excrétion de 0,17 à 0,35 % de la dose totale administrée durant la période d'échantillonnage, ce qui est plus élevé que la quantité de doxorubicine pouvant se retrouver dans les eaux usées estimées de façon théorique par la même équipe (Lenz et collab., 2007a).
- En Slovénie, la doxorubicine n'a pas été détectée dans l'effluent d'un hôpital de Ljubljana ($\text{LD} < 0,8 \text{ ng/l}$). Ce cytostatique n'était pas non plus détecté à l'influent ($\text{LD} < 0,8 \text{ ng/l}$) et à l'effluent ($\text{LD} < 0,7 \text{ ng/l}$) de l'usine de traitement des eaux usées municipales locale (Isidori et collab., 2016a).
- En Espagne, la doxorubicine n'a pas été détectée ($\text{LD} \leq 0,1 \text{ ng/l}$) dans les eaux usées d'un hôpital de Valence (Olalla et collab., 2018). Ce composé n'a pas non plus été détecté ($\text{LD} < 0,1 \text{ ng/l}$) dans les effluents d'une usine de traitement des eaux usées de Catalogne; la concentration maximale dans l'influent était de $2,7 \text{ ng/l}$ (Negreira et collab., 2014b; 2013a). Aucune détection n'a été mesurée dans un effluent hospitalier ($\text{LD} < 0,8 \text{ ng/l}$) ainsi qu'à l'influent ($\text{LD} < 0,8 \text{ ng/l}$) et à l'effluent ($\text{LD} < 0,7 \text{ ng/l}$) de l'usine de traitement des eaux usées municipales de Barcelone (Isidori et collab., 2016a). À Séville, la doxorubicine a été détectée uniquement dans l'influent des usines de traitement des eaux usées municipales, à une teneur moyenne de $4,5 \text{ ng/l}$ (Martín et collab., 2011). Une étude subséquente a montré que les concentrations moyennes dans l'effluent du même secteur étaient de $31,4 \text{ ng/l}$ (Martín et collab., 2014). La doxorubicine n'était cependant pas détectée ($\leq 4 \text{ ng/l}$) dans les eaux de surface des rivières environnantes (Martín et collab., 2014; 2011), ni dans les eaux de la rivière Besòs et de ses tributaires ($\text{LD} < 1,1 \text{ ng/l}$) (Franquet-Griell et collab., 2017b).

La daunorubicine n'a pas été détectée (limite de détection de $0,29 \mu\text{g/l}$) dans les effluents d'eaux usées de l'hôpital universitaire de Vienne, en Autriche (Mahnik et collab., 2007). Elle n'a pas non plus été détectée dans les échantillons prélevés dans les influents et les effluents de six usines de traitement des eaux usées

au Canada (Smyth et Teslic, 2013). La limite de détection allait de 25,3 à 541 ng/l. La daunorubicine n'était également pas détectée (LD < 26 ng/l) dans les eaux de la rivière Besòs et de ses tributaires, en Espagne (Franquet-Griell et collab., 2017b).

L'épirubicine n'a pas été détectée (LD de 18 ng/l) dans l'influent et l'effluent de trois usines de traitement des eaux municipales localisées dans la région de Montréal (Rabii et collab., 2014). Il en est de même de celles de Séville, en Espagne (influent $\leq 3,75$ ng/l et effluent $\leq 0,7$ ng/l), ainsi que dans les eaux de surface des rivières avoisinantes ($\leq 3,5$ ng/l) (Martín et collab., 2014; 2011). Bien qu'elle n'ait pas été détectée dans les eaux municipales (LD de 45 ng/l), cette substance a cependant été mesurée à des concentrations jusqu'à 60 ng/l dans l'effluent de deux hôpitaux en Catalogne (Espagne) (Gómez-Canela et collab., 2014). L'épirubicine n'a pas non plus été détectée (LD < 2,1 ng/l) dans les eaux de la rivière Besòs et de ses tributaires, en Espagne (Franquet-Griell et collab., 2017b). Une concentration comprise entre 0,1 et 1,4 µg/l a été obtenue dans les effluents d'eaux usées de l'hôpital universitaire de Vienne, en Autriche (Mahnik et collab., 2006).

Aucune information n'a été répertoriée dans la littérature consultée quant à la présence de l'idarubicine, de la pirarubicine, de l'aclarubicine et de la mitozantrone dans les eaux usées d'hôpitaux ou municipales, pas plus que pour les milieux aquatiques récepteurs de ces eaux.

Les concentrations en doxorubicine, daunorubicine et épirubicine mesurées dans des effluents hospitaliers, dans des influents et effluents de stations de traitement d'eaux usées municipales et dans les milieux aquatiques récepteurs sont présentées dans le tableau 7. D'après ces données, il semble que ces cytostatiques se retrouvent peu dans les eaux de surface des milieux récepteurs des effluents municipaux. Cependant, quels que soient l'anthracycline et ses dérivés considérés, le nombre de données disponibles est limité. De nouvelles études sont nécessaires pour comprendre le devenir de ces cytostatiques dans les stations de traitement des eaux usées et établir leur présence dans les milieux aquatiques.

Tableau 7 – Concentrations en anthracyclines et leurs dérivés mesurées dans des effluents hospitaliers, dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur.

Matrice	Localisation	Concentration (ng/l)	Référence
Doxorubicine			
Effluents municipaux	Canada	$\leq 37,9$ à ≤ 303	Smyth et Teslic, 2013
Influents municipaux	Canada	$\leq 37,9$ à ≤ 303	Smyth et Teslic, 2013
Effluents hospitaliers	Beijing, Chine	≤ 10	Yin et collab., 2010
Effluents hospitaliers	Vienne, Autriche	≤ 260 à $1\ 350$	Mahnik et collab., 2007
Effluents hospitaliers	Ljubljana, Slovénie	$< 0,8$	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Ljubljana, Slovénie	$< 0,8$	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Ljubljana, Slovénie	$< 0,7$	Isidori et collab., 2016a
Effluents hospitaliers	Valence, Espagne	$< 0,1$	Olalla et collab., 2018
Effluents municipaux	Catalogne, Espagne	$\leq 0,1$	Negreira et collab., 2014b; 2013a
Influents municipaux	Catalogne, Espagne	2,7	Negreira et collab., 2014b; 2013a
Effluents hospitaliers	Barcelone, Espagne	$< 0,8$	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Barcelone, Espagne	$< 0,8$	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Barcelone, Espagne	$< 0,7$	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Séville, Espagne	4,5	Martín et collab., 2011
Effluents municipaux	Séville, Espagne	31,4	Martín et collab., 2014
Eaux de surface	Séville, Espagne	≤ 4	Martín et collab., 2014; 2011
Eaux de surface	Rivière Besòs et ses tributaires, Espagne	$< 1,1$	Franquet-Griell et collab., 2017b

Matrice	Localisation	Concentration (ng/l)	Référence
Effluents hospitaliers	Beijing, Chine	≤ 10	Yin et collab., 2010
Daunorubicine			
Effluents hospitaliers	Vienne, Autriche	≤ 290	Mahnik et collab., 2007
Influents municipaux	Canada	≤ 25,3 à ≤ 541	Smyth et Teslic, 2013
Effluents municipaux	Canada	≤ 25,3 à ≤ 541	Smyth et Teslic, 2013
Eaux de surface	Rivière Besòs et ses tributaires, Espagne	< 26	Franquet-Griell et collab., 2017b
Épirubicine			
Influents municipaux	Montréal, Canada	≤ 18	Rabii et collab., 2014
Effluents municipaux	Montréal, Canada	≤ 18	Rabii et collab., 2014
Influents municipaux	Séville, Espagne	≤ 3,75	Martín et collab., 2014; 2011
Effluents municipaux	Séville, Espagne	≤ 0,7	Martín et collab., 2014; 2011
Eaux de surface	Séville, Espagne	≤ 3,5	Martín et collab., 2014; 2011
Effluents municipaux	Catalogne, Espagne	≤ 45	Gómez-Canela et collab., 2014
Effluents hospitaliers	Catalogne, Espagne	60	Gómez-Canela et collab., 2014
Eaux de surface	Rivière Besòs et ses tributaires, Espagne	< 2,1	Franquet-Griell et collab., 2017b
Effluents hospitaliers	Vienne, Autriche	100 à 1 400	Mahnik et collab., 2006

5.5 Bioaccumulation dans les organismes aquatiques

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 ($\log K_{oe}$). Un FBC estimé de 0,5 suggère que le potentiel de bioconcentration de la doxorubicine dans les organismes aquatiques est quasi nul (HSDB, 2019). D'ailleurs, la doxorubicine ne répond pas aux critères de bioaccumulation énoncés dans le Règlement sur la persistance et la bioaccumulation de la LCPE (EC, 2015b), les valeurs des facteurs de bioconcentration et de bioaccumulation (FBC et FBA) corrigées en fonction du métabolisme étant inférieures à 5 000, selon le taux métabolique. Il en est de même de la daunorubicine et de l'épirubicine.

Notons que certains organismes aquatiques semblent avoir la capacité de réduire l'accumulation cellulaire de cette substance. Ainsi, Albertus et Laine (2001) ont observé que l'absorption de la doxorubicine (50 mg/l) dans les hépatocytes de choquemort (*Fundulus heteroclitus*) était restreinte, sans aucune augmentation importante de son accumulation après 20 à 80 minutes. En présence de vérapamil (un substrat ou un inhibiteur compétitif du mécanisme de résistance multixénobiotique) à 10 µmol/l, la doxorubicine s'est accumulée en fonction du temps dans les hépatocytes de choquemorts. Cette étude démontre que les hépatocytes de choquemorts ont la capacité d'éliminer la doxorubicine, comme cela peut être observé chez des cellules cancéreuses résistantes chez l'humain.

Un FBC estimé de 0,37 suggère que le potentiel de bioconcentration du mitoxantrone dans les organismes aquatiques est quasi nul (HSDB, 2019). À notre connaissance, il n'existe pas d'étude dans la littérature permettant de valider cette hypothèse.

Aucune information n'a été répertoriée dans la littérature consultée quant au potentiel de bioaccumulation dans les organismes aquatiques de la daunorubicine, de l'épirubicine, de l'idarubicine, de la pirarubicine et de l'aclarubicine.

5.6 Toxicité chez les organismes aquatiques

5.6.1 Potentiel toxique

Le tableau 8 présente les concentrations effectives et les concentrations létales qui sont disponibles dans la littérature quant à la toxicité des anthracyclines et de leurs dérivés chez les organismes aquatiques.

D'après ces données, les organismes aquatiques semblent peu sensibles, aux concentrations de doxorubicine mesurées dans l'environnement, pour les paramètres standards tels que la croissance et la mortalité. Toutefois, d'autres études sont nécessaires pour conclure sur le potentiel toxique de ce composé pour les divers organismes aquatiques, notamment les poissons.

Le nombre de données disponibles pour les autres anthracyclines évaluées n'est pas suffisant pour définir le potentiel toxique de ces substances pour les organismes aquatiques.

Tableau 8 – Données de toxicité disponibles quant aux effets potentiels des anthracyclines et de leurs dérivés pour les organismes aquatiques.

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
Doxorubicine				
<i>Pseudomonas putida</i>	CE ₅₀ (croissance)	16 heures	≥ 1 000	Zounkova et collab., 2007
	CSEO (croissance)		1	
	CME0 (croissance)		10	
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	CE ₅₀ (croissance)	96 heures	13	Zounkova et collab., 2007
	CSEO (croissance)		1	
	CME0 (croissance)		10	
<i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀ (immobilisation)	48 heures	2	Zounkova et collab., 2007
	CSEO (immobilisation)		0,01	
	CME0 (immobilisation)		0,1	
	CE ₅₀ (immobilisation)	48 heures	2,14	Parrella et collab., 2014b
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	CL ₅₀	24 heures	5,18	Parrella et collab., 2014b
<i>Tetrahymena pyriformis</i>	CE ₅₀ (croissance)	9 heures	43,28 ± 3,55	Bonnet et collab., 2003
	CE ₅₀ (activités des estérases non spécifiques)	60 minutes	25,88 ± 1,94	
<i>Thamnocephalus platyurus</i>	CL ₅₀	24 heures	0,31	Parrella et collab., 2014b
<i>Philodina acuticornis odiosa</i> Milne	CL ₉₉	24 heures	54,3	Poeggeler et collab., 2005

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
<i>Brachionus calyciflorus</i>	CL ₅₀	24 heures	12,69	Parrella et collab., 2014b
	CE ₅₀ (croissance)	48 heures	7,7	
	CE ₅₀ (croissance)		6,2	
	CE ₅₀ (croissance)		5,5	
	CSEO (croissance)		5	
	CME0 (croissance)		10	
Poisson-zèbre (<i>Danio rerio</i>)	CL ₅₀	72 heures	16,9	Han et collab., 2015
Épirubicine				
Poisson-zèbre (<i>Danio rerio</i>)	CL ₅₀	72 heures	58,8	Han et collab., 2015
Daunorubicine				
Poisson-zèbre (<i>Danio rerio</i>)	CL ₅₀	72 heures	64,7	Han et collab., 2015
Pirarubicine				
Poisson-zèbre (<i>Danio rerio</i>)	CL ₅₀	72 heures	70,2	Han et collab., 2015
Mitoxantrone				
<i>Daphnia magna</i>	CL ₅₀	24 heures	20,3	Gómez-Canela et collab., 2015
		48 heures	5,2	
		72 heures	1,4	
		96 heures	0,7	

CE₅₀ : concentration d'une substance qui a des effets sur 50 % des organismes d'essai

CL₅₀ : concentration létale d'une substance pour 50 % des organismes d'essai

CL₉₉ : concentration létale d'une substance pour 99 % des organismes d'essai

CME0 : concentration minimale avec effet observé

CSEO : concentration sans effet observé

D'autres travaux ont cherché à évaluer les effets cytotoxiques de la doxorubicine pour les organismes aquatiques. Caminada et ses collaborateurs (2006) ont étudié la cytotoxicité de la doxorubicine en réalisant deux essais sur deux lignées cellulaires de poissons : le test MTT et le test au rouge neutre. Le test MTT est fondé sur l'absorption du bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium et sur sa réduction subséquente dans la mitochondrie des cellules vivantes, les cellules mortes étant complètement négatives dans cette activité de clivage. Le test au rouge neutre est basé sur l'absorption et l'accumulation de rouge neutre dans les lysosomes des cellules vivantes, les cellules endommagées altérant l'absorption du rouge neutre et les cellules mortes n'étant pas en mesure de retenir le colorant. Dans cette étude, les lignées cellulaires utilisées étaient la lignée cellulaire d'hépatomes de poisson *Poeciliopsis lucida* (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 CE₅₀ de 1,14 mg/l dans la lignée cellulaire d'hépatomes de poisson pour le test MTT et de 1,18 mg/l pour le test au rouge neutre. Dans la lignée cellulaire de gonades de truite arc-en-ciel, la cytotoxicité a été observée à une CE₅₀ de 2,56 mg/l pour le test MTT.

D'autres études ont porté sur les effets de la doxorubicine sur le développement de poissons. Belyaeva et ses collaborateurs (2010) ont étudié la toxicité de la doxorubicine sur des embryons de poisson-zèbre (*Danio rerio*) exposés à des concentrations variant de 0,08 à 2,0 mg/l dans l'eau d'essai. Les auteurs ont noté que l'augmentation de la concentration de doxorubicine était accompagnée d'une hausse du nombre d'anomalies chez les embryons de poissons-zèbres en développement. Ainsi, la concentration de 0,08 mg/l a engendré une déformation de la queue. La concentration de 0,11 mg/l a causé, en plus d'une déformation de la queue, un œdème à la tête et au cœur. Enfin, la concentration de 0,2 mg/l a causé une déformation

de la queue, un fort œdème au cœur et au sac vitellin, en plus de nuire à l'activité locomotrice des embryons. Han et ses collaborateurs (2015) ont aussi rapporté des malformations cardiaques après l'exposition d'embryons de poisson-zèbre à différentes anthracyclines. Ces malformations incluaient la formation incomplète de la boucle du tube cardiaque, une péricardite et une bradycardie, pouvant mener à la mort des embryons exposés. Les CL_{50-72h} étaient respectivement de 64,7, 70,2, 16,9 et 58,8 mg/l pour la daunorubicine, la pirarubicine, la doxorubicine et l'épirubicine. Ainsi, les embryons étaient plus sensibles à la doxorubicine, tandis qu'ils l'étaient moins à la daunorubicine (tableau 8). Les gènes et les protéines liés au développement cardiaque étaient régulés à la baisse après l'exposition aux anthracyclines, ce qui va dans le même sens que les malformations observées. Par ailleurs, les résultats obtenus par Krysanov et Demidova (2012) ont montré qu'une concentration de 10 µg/l de doxorubicine n'a eu aucun effet significatif sur le développement et sur le taux d'éclosion des embryons de poissons-zèbres, comparativement au groupe témoin. Ce résultat laisse présager que l'apparition de malformations cardiaques est dépendante de la concentration d'exposition, aucun effet n'étant observé dans les études ayant testé de faibles concentrations d'exposition, comparativement aux études ayant testé des concentrations plus élevées.

Enfin, chez certains organismes vivants, 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. Celle-ci est un transporteur membranaire qui est surexprimé pour permettre l'expulsion des substrats spécifiques, notamment des cytostatiques, et apporter ainsi une résistance multixénobiotique aux cellules. Cette famille de protéines est présente dans une vaste gamme de taxons, y compris les bactéries, les protozoaires, les nématodes, les insectes, les poissons et les humains (Hildebrand et collab., 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*), ainsi que des mollusques bivalves marins et d'eau douce (Zaja et collab., 2008).

Le maintien et la régularisation de ces mécanismes de défense, tels que l'induction et la surexpression de ces transporteurs d'efflux (Hildebrand et collab., 2009), sont probablement associés à des coûts énergétiques ou métaboliques importants pour les organismes, en particulier lorsqu'ils subissent une exposition chronique aux xénobiotiques. Cette dépense d'énergie peut nuire à d'autres processus comme la croissance et la reproduction en raison d'une diminution de la distribution d'énergie. Hildebrand et ses collaborateurs (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, de type glycoprotéine P, pour la doxorubicine. Les coûts énergétiques ont été mesurés à l'aide des changements de concentrations cellulaires du nucléotide adénylique et du phosphate inorganique. Pour toutes les concentrations de doxorubicine testées (2,7 à 67,9 mg/l), l'accumulation cellulaire du nucléotide adénylique et du phosphate inorganique était linéaire pendant 10 à 15 minutes, puis elle plafonnait et un état stable était supposé atteint. Les cellules étaient ensuite placées dans un milieu sans doxorubicine. L'efflux initial était caractérisé par un rapide déclin des concentrations intracellulaires du nucléotide adénylique et du phosphate inorganique, suivi par une phase d'élimination plus lente. Les résultats de cette étude laissent supposer qu'il pourrait y avoir des coûts énergétiques importants associés au transport actif de la glycoprotéine P. Toutefois, cette expérimentation ne permet pas de déterminer si ces coûts sont importants en matière de bilan énergétique global de l'organisme.

5.6.2 Potentiel génotoxique

Les données relatives aux effets génotoxiques des anthracyclines et de leurs dérivés pour les organismes aquatiques sont résumées au tableau 9. D'après ces informations, contrairement aux données rapportées pour les paramètres de toxicité standards, ces substances ont un potentiel génotoxique à des concentrations mesurées dans les effluents hospitaliers, les usines de traitement d'eaux usées et le milieu récepteur. Les invertébrés aquatiques, incluant *Daphnia magna* et *Ceriodaphnia dubia*, semblent particulièrement sensibles à ces cytostatiques. Les données recueillies dans la littérature se limitent cependant à la doxorubicine. L'évaluation de la génotoxicité des autres anthracyclines et de leurs dérivés doit être réalisée.

Tableau 9 – Génotoxicité des anthracyclines et de leurs dérivés pour les organismes aquatiques.

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
Doxorubicine				
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	MGC (génotoxicité)	16 heures	2,8	Zounkova et collab., 2007
<i>Escherichia coli</i>	MGC (génotoxicité sans activation métabolique)	2 heures	0,074	Zounkova et collab., 2007
	MGC (génotoxicité avec activation métabolique)		0,098	
	MGC (génotoxicité)		0,63	Parrella et collab., 2015
<i>Salmonella typhimurium</i> , souche TA 98	MGC (génotoxicité sans activation métabolique)	72 heures	2,5	Parrella et collab., 2015
	MGC (génotoxicité avec activation métabolique)		2,5	
<i>Salmonella typhimurium</i> , souche TA 100	MGC (génotoxicité sans activation métabolique)	72 heures	5,0	Parrella et collab., 2015
	MGC (génotoxicité avec activation métabolique)		2,5	
<i>Daphnia magna</i>	CSEO (dommages à l'ADN)	24 heures	2E-06	Parrella et collab., 2015
	CMEO (dommages à l'ADN)		2E-05	
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	CSEO (dommages à l'ADN)	24 heures	5E-06	Parrella et collab., 2015
	CMEO (dommages à l'ADN)		5E-05	

CMEO : concentration minimale avec effet observé

CSEO : concentration sans effet observé

MGC : concentration minimale avec effets génotoxiques

5.6.3 Potentiel de perturbation endocrinienne

Aucune donnée évaluant le potentiel de perturbation endocrinienne des anthracyclines et de leurs dérivés pour les organismes aquatiques n'a été répertoriée dans la littérature.

5.7 Synthèse des connaissances disponibles sur les anthracyclines et leurs dérivés dans l'environnement aquatique

Les informations actuellement disponibles dans la littérature ne permettent pas de déterminer le potentiel de danger des anthracyclines et de leurs dérivés pour l'environnement aquatique.

D'après les données disponibles, les anthracyclines et leurs dérivés ne semblent pas présents dans les milieux récepteurs des effluents des stations d'épuration des eaux usées municipales. Toutefois, en raison du faible nombre de données disponibles, notamment au Canada, il apparaît nécessaire de valider le fait que ces substances sont dégradées au cours du processus d'épuration des eaux usées et de mettre en

place des études permettant la caractérisation de la présence de ces substances dans les écosystèmes aquatiques du Québec.

Les quelques informations disponibles tendent à indiquer que ces substances ne sont pas bioaccumulables dans les organismes aquatiques. Ces hypothèses doivent être vérifiées par la réalisation d'études en laboratoire ou de campagnes d'échantillonnage et d'analyse d'organismes exposés aux eaux de surface des milieux récepteurs des effluents des stations d'épuration des eaux usées municipales.

La doxorubicine ne semble pas présenter de toxicité aiguë pour le zooplancton aquatique aux concentrations qui ont été mesurées dans l'environnement. Par contre, des effets génotoxiques ont été observés, à faibles concentrations, chez les invertébrés aquatiques après une exposition à cette anthracycline. Il apparaît nécessaire de réaliser de nouvelles études pour déterminer la toxicité et la génotoxicité de la doxorubicine, de même que des autres anthracyclines et leurs dérivés, pour différentes espèces d'organismes aquatiques, dont des poissons. Il semble également pertinent de valider l'absence de potentiel de perturbation endocrinienne de ces cytostatiques pour les organismes aquatiques.

6. ANTIANDROGÈNES NON STÉROÏDIENS (FLUTAMIDE, BICALUTAMIDE, NILATUMIDE)

Les antiandrogènes non stéroïdiens (AANS) sont des antagonistes sélectifs des récepteurs androgéniques. Ainsi, ils agissent par compétition avec la testostérone, mais surtout un de ses métabolites, la dihydroxytestostérone, ou DHT, au niveau des récepteurs androgéniques du noyau des cellules andogénosensibles de la prostate. Suivant leur fixation aux récepteurs, les AANS inhibent leur translocation du cytoplasme vers le noyau de ces cellules, réduisant ainsi la quantité de testostérone dans la cellule ciblée et donc la croissance de ces cellules (Akakura et collab., 1998; Tan et collab., 2015).

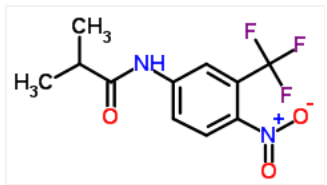
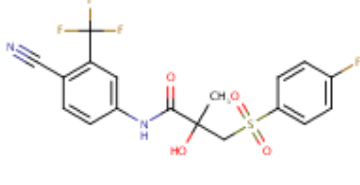
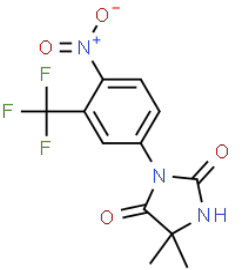
Le flutamide, le bicalutamide et le nilutamide sont les trois principaux représentants de la famille des antiandrogènes non stéroïdiens. Ils sont tous utilisés pour traiter le cancer de la prostate avancé (métastatique). Ils peuvent être administrés en association avec d'autres hormonothérapies, telles que les analogues de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante (LH-RH), ou l'ablation chirurgicale des testicules (castration) (Brogden et Clissold, 1989; McLeod et collab., 1993; Schmitt et collab., 2001).

Le flutamide (CAS 13311-84-7; $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$), qui agit après transformation dans l'organisme en 2-hydroxyflutamide (CAS 52806-53-8; $C_{11}H_{11}F_3N_2O_4$), peut également être utilisé pour traiter l'hyperandrogénisme (taux excessif d'androgènes) chez les femmes, comme chez les patientes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques, et l'hirsutisme (Generali et Cada, 2014). Plus récemment, le flutamide est largement remplacé par le bicalutamide (CAS 90357-06-5; $C_{18}H_{14}F_4N_2O_4S$) et le nilutamide (CAS 63612-50-0; $C_{12}H_{10}F_3N_3O_4$), en raison notamment de leur plus grande tolérance par les patients traités (Scheinfeld, 2008).

6.1 Propriétés physicochimiques

Quelques propriétés physicochimiques des AANS sont résumées dans le tableau 10.

Tableau 10 – Propriétés physicochimiques des antiandrogènes non stéroïdiens et du principal métabolite du flutamide.

Propriété	Flutamide	Bicalutamide	Nilutamide
Poids moléculaire (g/mol)	276,21	430,37	317,22
log K _{oe}	3,35 à 3,51	2,8	1,92
log K _{oc}	2,99	2,85	2,65
Pression de vapeur (Pa)	1,11E-06	9,33E-13	1,36E-05
Solubilité (mg/l)	9,45	11,75	91,31
Structure moléculaire			

Sources : HSDB, 2019 et ChemSpider, 2019

6.2 Métabolisation-excrétion dans le corps humain

Les isoenzymes CYP1A2 et CYP3A4 métabolisent le flutamide en 2-hydroxyflutamide et en Flu-1 (Kang et collab., 2008; Aizawa et collab., 2003; Goda et collab., 2006). En plus du 2-hydroxyflutamide, d'autres métabolites oxydants peuvent être formés, incluant le flutamide monohydroxylé M5, le flutamide dihydroxylé M7 et le flutamide trihydroxylé M8. Le N-[4-nitro-3-(trifluorométhyl) phényl] hydroxylamine (Flu-1-N-OH), dérivé du métabolite Flu-1, peut également être retrouvé dans l'urine de patients atteints de cancer de la prostate. Sa métabolisation est schématisée à la figure 7. Le flutamide et ses métabolites sont excrétés principalement dans les urines, 4,2 % étant excrétés dans les fèces dans les 72 heures suivant l'administration d'une dose (Goldspiel et Kohler, 1990).

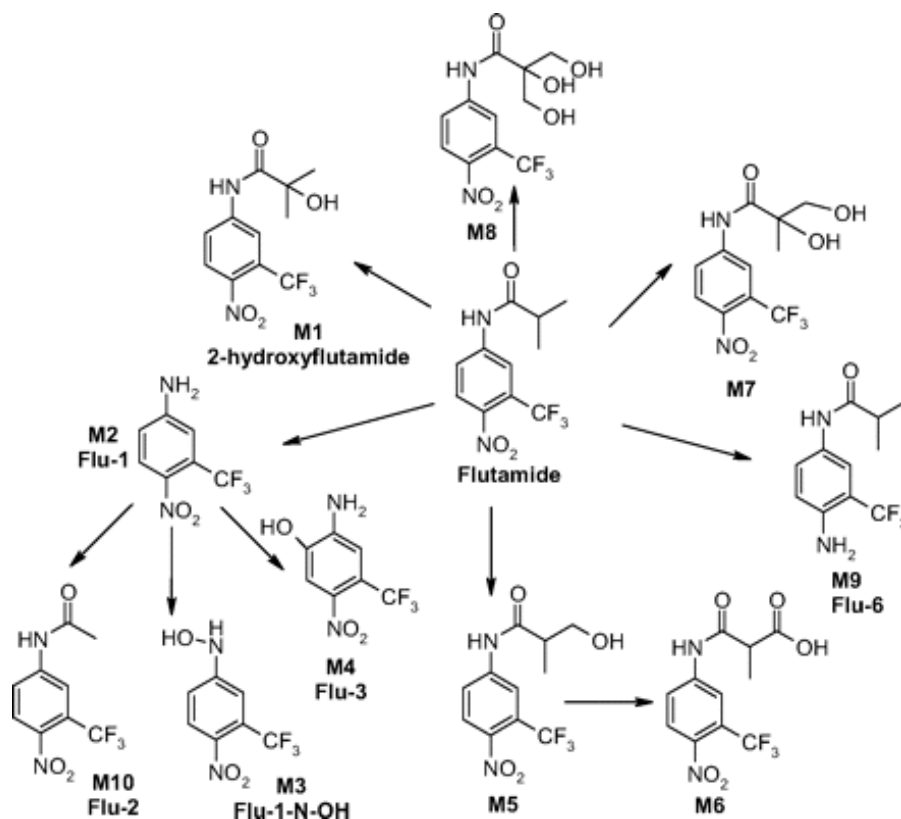


Figure 7 – Transformation de la molécule de flutamide chez l'homme (adaptée de Kang et collab., 2008).

Le bicalutamide subit un métabolisme stéréospécifique. L'isomère S (inactif) est métabolisé principalement par glucuroconjugaison, qui correspond à la conjugaison du bicalutamide avec un acide glucuronique, grâce à une glucuronyl-transférase. L'isomère R (actif) subit également une glucuronidation, après avoir été oxydé en un métabolite inactif. Le bicalutamide et ses métabolites sont éliminés dans des proportions égales dans l'urine et les selles. L'énantiomère S est rapidement éliminé par rapport à l'énantiomère R (HSDB, 2019).

Le nilutamide est largement métabolisé dans le foie par l'isoenzyme CYP2C19. L'élimination fécale est négligeable, un pourcentage allant de 1,4 à 7 % d'une dose étant retrouvé dans les fèces de quatre à cinq jours suivant son administration (BC Cancer, 2017b). Il est principalement excrété sous forme de métabolites dans les urines, moins de 2 % étant excrétés sous forme inchangée cinq jours suivant l'administration d'une dose.

6.3 Devenir dans l'environnement

Le comportement des antiandrogènes non stéroïdiens dans les eaux usées municipales et dans le milieu aquatique est peu documenté. Les quelques données disponibles sont présentées dans les paragraphes suivants.

Le flutamide a une demi-vie de 60 jours dans l'eau et de 540 jours dans les sédiments, les demi-vies du 2-hydroxyflutamide dans ces matrices étant respectivement de 180 jours et 1 620 jours (ChemSpider, 2019). Zhang et ses collaborateurs (2017a) ont démontré qu'en présence de rayonnement UV, seulement 1,2 % d'une concentration de 100 µg/l de flutamide est dégradé. La dégradation de ce cytostatique diminue en présence de matières organiques, mais augmente avec l'addition de NO_3^- en raison d'une production indirecte de radicaux libres. Notons que la dégradation de ce composé augmente considérablement (65 %) avec l'addition d' H_2O_2 en raison de la génération de radicaux libres, donc dans des conditions qui pourraient être retrouvées dans une usine de traitement des eaux usées. D'après ces informations, le flutamide et le 2-hydroxyflutamide semblent peu dégradables dans les usines de traitement des eaux usées municipales et très peu biodégradables dans le milieu aquatique.

Aucune donnée quant au devenir du bicalutamide et du nilutamide n'est disponible, à notre connaissance, dans la littérature.

6.4 Concentrations environnementales

Aucune concentration environnementale en flutamide ou en nilutamide n'a été répertoriée dans la littérature consultée. Seule une étude rapportant des concentrations en bicalutamide mesurées dans l'environnement a été répertoriée dans la littérature. Ce composé a été mesuré jusqu'à une teneur de 1 032 ng/l dans les effluents de stations de traitements des eaux usées localisées dans le bassin de la rivière Kanzaki-Ai, au Japon (Azuma et collab., 2015). Les teneurs maximales mesurées dans les eaux de surface du milieu récepteur étaient de 254 ng/l, tandis que la concentration maximale mesurée dans les tributaires était de 151 ng/l. Cette étude montre donc qu'une partie du bicalutamide retrouvé dans les effluents municipaux peut se retrouver dans l'environnement aquatique.

6.5 Bioaccumulation dans les organismes aquatiques

Les seules données de bioaccumulation répertoriées dans la littérature rapportent un FBC modélisé de 75,8 pour le flutamide, de 23,9 pour le 2-hydroxyflutamide, de 11,7 pour le bicalutamide et de 5,98 pour le nilutamide (ChemSpider, 2019). Ces valeurs laissent sous-entendre que ces composés seraient modérément bioaccumulables dans les organismes. Cette hypothèse doit toutefois être validée.

À notre connaissance, une seule étude a évalué en laboratoire le potentiel de bioaccumulation du flutamide dans les organismes aquatiques. Des FBC de 13 à 24 ont respectivement été mesurés chez des menés à grosse tête (*Pimephales promelas*) mâles et femelles exposés au flutamide pendant 21 jours (Jensen et collab., 2004). La présence de 2-hydroxyflutamide dans les tissus de deux organismes a également été rapportée à des niveaux compris entre 79,2 et 893 ng/g, représentant de 4 à 18 % de la concentration de flutamide.

6.6 Toxicité chez les organismes aquatiques

6.6.1 Potentiel toxique

Peu d'études ont cherché à définir des concentrations létales ou inhibitrices pour différents organismes aquatiques exposés aux AANS. En effet, ces substances agissant par compétition avec la testostérone dans l'organisme, les études recensées ont principalement porté sur leurs effets sur le système reproducteur. Les quelques résultats tirés de la littérature sont présentés dans les sections suivantes.

À notre connaissance, seules trois études ont évalué le potentiel toxique du flutamide sur des organismes aquatiques. Les résultats tirés de la littérature sont résumés dans le tableau 11. Les informations disponibles ne permettent donc pas de conclure sur le potentiel toxique du flutamide.

Aucune étude portant sur la toxicité du bicalutamide et du nilutamide n'a été répertoriée dans la littérature consultée.

Tableau 11 – Données de toxicité disponibles quant aux effets potentiels du flutamide pour les organismes aquatiques.

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
<i>Acartia tonsa</i>	CL ₅₀	48 heures	5,4	Anderson et collab., 2001, cités dans Bergh, 2005
Médaka (<i>Oryzias latipes</i>)	CL ₅₀	96 heures	3,6	Hagino et collab., 2001
<i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀ (immobilisation)	24 heures	7,8	Haeba et collab., 2008
		48 heures	2,7	

CE₅₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 50 % des organismes d'essai

CL₅₀ : concentration létale d'une substance pour 50 % des organismes d'essai

6.6.2 Potentiel génotoxique

Aucune donnée évaluant la génotoxicité des AANS n'a été répertoriée dans la littérature.

6.6.3 Potentiel de perturbation endocrinienne

Plusieurs études ont rapporté des effets du flutamide sur le développement des gonades et la fonction endocrinienne de poissons.

Une exposition chez le mené à grosse tête (*Pimephales promelas*) à des concentrations de 100, 320 et 1 000 µg/l de flutamide pendant 21 jours n'a pas modifié le niveau de vitellogénine (VTG) chez les mâles, mais a stimulé celui des femelles à toutes les concentrations testées (Panter et collab., 2004). Chez la même espèce, la production d'œufs exposés à une concentration mesurée de 651 µg/l a diminué de 75 % par rapport à celle des témoins (Jensen et collab., 2004). Ce résultat pourrait s'expliquer par un retard dans la maturation des ovocytes, se soldant par moins d'œufs produits dans un temps donné. Dans cette étude, une augmentation des niveaux de VTG et de testostérone, dépendante de la dose d'exposition, a également été observée chez les femelles. Aucun changement modifiant la production de spermatozoïdes n'a été répertorié dans les testicules des poissons exposés, bien que des nécroses aient été observées.

Filby et ses collaborateurs (2007) ont mesuré l'expression de gènes impliqués dans la reproduction, la croissance et le développement du mené à grosse tête (*Pimephales promelas*) après une exposition de 21 jours à 320 µg/l de flutamide. Des effets phénotypiques indicatifs de la féminisation des poissons mâles ont été observés : une induction de la vitellogénine plasmatique, une réduction de l'indice gonadosomatique et une réduction des caractères sexuels secondaires. L'exposition au flutamide a aussi entraîné une augmentation des récepteurs œstrogéniques ERβ et ERγ chez les mâles, une diminution de l'expression des gènes impliqués dans la différenciation des testicules (hormone antimüllérienne [AMH]), ainsi qu'une régulation à la hausse des gènes codant pour des enzymes impliquées dans la synthèse des androgènes (cytochrome P450 17 [CYP17] et 11β-hydroxystéroïde déshydrogénase [11β-HSD]), signifiant une action inhibitrice sur les voies androgéniques. Chez les femelles, une diminution des récepteurs androgéniques et une diminution de la croissance de l'ovaire ont été observées, comparativement au groupe témoin. Une diminution de l'expression de gènes hépatiques intervenant dans les processus physiologiques plus généraux (hormone de croissance [GH], récepteur de l'hormone de croissance GH [GHR], facteur de

croissance 1 ressemblant à l'insuline [IGF-1], récepteur de l'IGF-1 [IGF-IR] et récepteur de l'hormone thyroïdienne α [TR α] et β [TR β]) a été observée chez tous les individus.

Kang et ses collaborateurs (2006) ont étudié les effets antiandrogéniques du flutamide sur le médaka (*Oryzias latipes*) exposé à des concentrations mesurées de 0,101, 0,202, 0,397, 0,787 ou 1,56 mg/l pendant trois semaines. Par rapport au groupe témoin, la fécondité et la fertilité des médakas étaient significativement moindres à la plus forte concentration d'exposition. Un examen histologique a mis en évidence des gonades intersexuées (testicules-ovaires) chez les mâles exposés aux concentrations de 0,202, 0,397 et 0,787 mg/l. Les niveaux de vitellogénine hépatique de tous les groupes exposés, autant chez les mâles que chez les femelles, n'ont cependant pas montré de différences significatives avec les témoins.

Les effets de l'administration orale de flutamide sur les niveaux de vitellogénine de médakas (*Oryzias latipes*) mâles ou femelles ont été étudiés par Chikae et ses collaborateurs (2004) après une exposition pendant sept jours à des doses de 0,01, 0,1, 1 et 8 mg/g. Le flutamide a entraîné une augmentation significative des niveaux de VTG chez les femelles selon une relation dose-réponse. Aucun effet n'a été observé chez les mâles. Notons qu'une telle augmentation a aussi été rapportée chez des rats femelles après une exposition à ce même cytostatique (Kim et collab., 2002).

Chez des guppys (*Poecilia reticulata*) juvéniles, la taille des poissons était significativement réduite après une exposition à 1 mg/g de flutamide (Bayley et collab., 2002). Par ailleurs, Baatrup et Junge (2001) ont mis en évidence que le comportement de séduction ainsi que la quantité de spermatozoïdes dans le sperme et la taille des testicules étaient perturbés chez des guppys mâles exposés par l'alimentation à des concentrations de 1 à 10 mg/kg. Le groupe le plus exposé présentait une mortalité de 35 % (Baatrup et Junge, 2001). Un tel taux de mortalité avait été obtenu par Kinnberg et Toft (2003) chez cette espèce, mais à une dose orale de 100 mg/kg.

Chakrabarty et ses collaborateurs (2012) ont exposé pendant 50 jours des juvéniles de silure grenouille (*Clarias batrachus*) à une concentration de 33 μ g/l de flutamide afin d'étudier son incidence sur le développement de l'ovaire. Des niveaux d'aromatase et de 17 β -œstradiol élevés ont été observés respectivement dans l'ovaire et dans le plasma. Certains gènes cibles de l'ovaire ont également été surexprimés. Les résultats obtenus suggèrent que le flutamide entraîne des modifications physiologiques et moléculaires pouvant modifier la croissance de l'ovaire, déclenchant son développement précoce chez cette espèce de poisson-chat.

Des modifications du système reproducteur de silures grenouilles ont été observées après une exposition à une concentration de 33 μ g/l de flutamide (Rajakumar et collab., 2012). Une diminution de l'expression de plusieurs gènes, y compris ceux liés aux facteurs de transcription, aux enzymes stéroïdogènes, à la protéine régulatrice aiguë stéroïdogénique et aux récepteurs nucléaires orphelins, a été observée. La transcription de plusieurs gènes était plus élevée : cfGnRH (neurohormone responsable de la libération des gonadotrophines chez le poisson-chat), tph2 (tryptophane hydroxylase 2, une enzyme assurant l'étape limitante de la synthèse de sérotonine), T (testostérone) et 11-KT (11-kétotestostérone). Les auteurs mentionnent que cette augmentation peut être directement reliée au flutamide, lequel peut entrer en compétition et bloquer de façon irréversible les récepteurs androgéniques, augmentant ainsi les taux plasmatiques des gènes T et 11-KT. Ces modifications sur le plan moléculaire se sont traduites par une diminution de la progression de la différenciation des spermatogonies en spermatocytes, compromettant ainsi, même à faibles doses, le développement des testicules chez les mâles exposés.

L'exposition de poissons-zèbres (*Danio rerio*) mâles adultes, âgés de 4 mois, exposés à une concentration mesurée de 278,7 $\pm$ 9,8 μ g/l de flutamide pendant 30 jours a également occasionné des effets sur le développement testiculaire et la spermatogenèse (Yin et collab., 2017). Comparativement au témoin, la concentration de spermatozoïdes dans les testicules (diminution d'un facteur 3) et les taux plasmatiques de 11-KT (diminution d'un facteur 2) des poissons exposés étaient significativement diminués. Les niveaux d'ARNm de certains gènes impliqués dans l'axe HPG (hypothalamo-hypophyso-gonadique; gnhr3, fsh β , lh β) étaient significativement inhibés. Il en est de même de l'expression des gènes suivants : cyp26a1, codant pour l'enzyme dégradant l'acide rétinolique, nanos1, responsable de la prolifération des spermatogonies, dmc1, impliqué dans la régulation méiotique, bax et Bcl-2, impliqués dans l'apoptose, sf1,

exprimé dans l'ébauche des gonades et activant l'expression des gènes de la synthèse des stéroïdes, et cyp17a1, impliqué dans la production de testostérone. Les niveaux des gènes fshr (récepteur d'hormone folliculostimulante) et lhr (récepteur de l'hormone lutéinisante) ont été régulés à la hausse, probablement en réponse à la diminution du niveau de 11-KT. Aucune différence significative n'a été observée dans le niveau d'expression des gènes aldh1a2, responsable de la production d'acide rétinoïque, sycp3, impliqué dans la formation du complexe synaptonémal, cyp19a1b, responsable de la production d'oestrogènes dans le cerveau, vtg1, dans le foie, dmrt1, impliqué dans la différenciation et le développement des testicules, et cyp11b2, impliqué dans la production de 11-KT. L'expression des gènes a donc démontré que le flutamide peut induire une spermatogénèse désordonnée par la régulation de l'expression des gènes impliqués dans l'axe HPG et de ceux impliqués dans la régulation des niveaux de 11-KT dans le plasma.

Katsiadaki et ses collaborateurs (2006) ont exposé simultanément des épinoches (*Gasterosteus aculeatus*) femelles à 500 ng/l de 17 α -méthyltestostérone ainsi qu'à différents antiandrogènes présumés, incluant le flutamide, sur une période de 21 jours. La teneur en spiggin, une protéine propre à cette espèce et dont la synthèse est sous contrôle androgénique, a ensuite été mesurée. Les niveaux de spiggin des poissons femelles exposés aux antiandrogènes ont été comparés à ceux des poissons femelles exposés uniquement au modèle androgène (17 α -méthyltestostérone). Tant l'analyse histologique de la hauteur de l'épithélium des reins que le test immunologique mis au point pour détecter les teneurs en spiggin ont démontré que le flutamide, à une concentration de 250 μ g/l, inhibe la synthèse de spiggin des épinoches androgénotraitées, en plus de stimuler l'éclosion d'épinoches mâles.

La perturbation endocrinienne engendrée par le flutamide a aussi été étudiée chez une espèce de grenouille, le xénope lisse (*Xenopus laevis*), après une exposition de quatre semaines à 27,6 μ g/l (Urbatzka et collab., 2007; 2006). Les concentrations plasmatiques de la testostérone et du 17 β -œstradiol n'ont pas changé chez les grenouilles mâles ou femelles. Il en est de même de l'expression de l'ARNm de la vitellogénine dans le foie, des taux de vitellogénine plasmatique, de l'expression de l'ARNm de la transferrine (Tf), un transporteur de fer, de l'expression basale de la protéine RBP, qui participe au transport du précurseur de la vitamine A ou rétinol, et des niveaux d'ARNm de l'hormone folliculostimulante (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH), les principales hormones impliquées dans la reproduction. Ces résultats semblent indiquer que le flutamide n'engendre pas de perturbations endocriniennes chez la grenouille à la concentration testée. Dans une autre étude, Van Wyk et ses collaborateurs (2003) ont exposé *X. laevis* à une dose plus élevée de flutamide, 100 μ g/g/semaine, pendant quatre semaines. Cette exposition a affecté significativement le taux de testostérone plasmatique chez les mâles, mais n'a pas modifié l'indice gonadosomatique, l'indice hépatosomatique et les niveaux de vitellogénine.

Seules quelques études n'ont pas mis en évidence d'atteinte de la fonction endocrinienne chez les poissons exposés au flutamide par des effets antiandrogéniques. Trois de ces études sont présentées ci-dessous.

Wells et Van Der Kraak (2000) rapportent que le flutamide ne se lie à aucun récepteur androgène dans les fractions cytosoliques des tissus de cerveaux et de gonades de truites arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) et de poissons rouges (*Carassius auratus*). La concentration et la durée d'exposition des organismes ne sont pas précisées par les auteurs. Dans une autre étude, après une exposition par l'eau à des concentrations de 90,4 μ g/l et de 1 470 μ g/l de flutamide, le niveau de vitellogénine n'a pas été modifié chez des médakas (*Oryzias latipes*) adultes (Nozaka et collab., 2004). Enfin, des épinoches mâles exposées à des concentrations allant jusqu'à 1 mg/l n'ont montré aucune augmentation de la vitellogénine plasmatique (Sebire et collab., 2008).

Le tableau 12 présente les résultats obtenus dans d'autres études évaluant le potentiel de perturbation endocrinienne du flutamide.

Tableau 12 – Potentiel de perturbation endocrinienne du flutamide pour les organismes aquatiques.

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
<i>Acartia tonsa</i>	CE ₅₀ (développement des larves)	5 jours	0,48	Anderson et collab., 2001, cités dans Bergh, 2005
<i>Brachionus calyciflorus</i>	CME0 (fertilisation des femelles)	96 heures	0,001	Preston et collab., 2000
<i>Daphnia magna</i>	CME0 (reproduction)	21 jours	1	Haeba et collab., 2008
	CME0 (taille de la mère)			
	CME0 (maturation)			
	CSEO (renversement de sexe)			
Épinoche (<i>Gasterosteus aculeatus</i>)	CME0 (inhibition du niveau de spiggin)	21 jours	0,5	Sebire et collab., 2008
	CME0 (comportement de cour du mâle)	21 jours	0,1	
	CME0 (nombre de nids construits par le mâle)	21 jours	0,1	
Médaka (<i>Oryzias latipes</i>)	CSEO (renversement de sexe)	42 jours	1,0	Hagino et collab., 2001
	CME0 (renversement de sexe)	42 jours	≥ 1,0	

CE₅₀ : concentration d'une substance qui a des effets sur 50 % des organismes d'essai

CME0 : concentration minimale avec effet observé

CSEO : concentration sans effet observé

Selon les études résumées dans les paragraphes précédents, le flutamide présente un potentiel de perturbation endocrinienne pour les organismes aquatiques. Soulignons que certaines études portaient sur les effets induits par ce cytostatique à des concentrations relativement faibles, de l'ordre des dizaines de microgrammes par litre ou par kilogramme de poids corporel.

Aucune étude portant sur le potentiel de perturbation endocrinienne du bicalutamide et du nilutamide n'a été répertoriée dans la littérature.

6.7 Synthèse des connaissances disponibles sur les antiandrogènes non stéroïdiens dans l'environnement aquatique

Les informations actuellement disponibles dans la littérature ne permettent pas de déterminer le potentiel de danger des antiandrogènes non stéroïdiens pour l'environnement aquatique.

Selon les informations collectées dans la littérature, le bicalutamide pourrait se retrouver dans l'environnement aquatique, du fait de sa présence dans les effluents municipaux. Toutefois, en raison du faible nombre de données disponibles, notamment au Canada, il apparaît nécessaire de réaliser des études de caractérisation des effluents municipaux et de leurs milieux récepteurs pour tous les AANS.

Le flutamide et le 2-hydroxyflutamide semblent peu biodégradables dans l'environnement, voire pas du tout. Ces substances pourraient donc être persistantes dans les milieux aquatiques. Cette hypothèse doit être vérifiée par la réalisation d'études en laboratoire ou de campagnes d'échantillonnage et de caractérisation des milieux récepteurs des effluents municipaux. Il en est de même pour le potentiel de bioaccumulation de ces composés dans les organismes aquatiques. Ces deux aspects doivent être caractérisés pour le flutamide, le bicalutamide et le nilutamide.

Le potentiel toxique et la génotoxicité des AANS à l'égard des organismes aquatiques sont peu connus, sinon totalement inconnus. Il convient de vérifier si ces substances peuvent avoir ce type d'effets pour les organismes aquatiques afin d'évaluer le danger associé à leur présence dans les milieux. Enfin, les informations collectées ont mis en évidence que, par leur mode d'action (compétition avec la testostérone dans l'organisme), le flutamide est susceptible d'induire des perturbations endocriniennes chez les organismes aquatiques à des concentrations faibles, de l'ordre des dizaines de microgrammes par litre ou par kilogramme de poids corporel. De nouvelles études devraient être planifiées pour évaluer le potentiel de perturbation endocrinienne du bicalutamide et du nilutamide.

7. ANTIOESTROGÈNES (TAMOXIFÈNE)

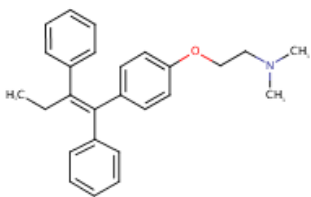
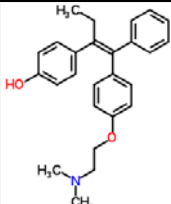
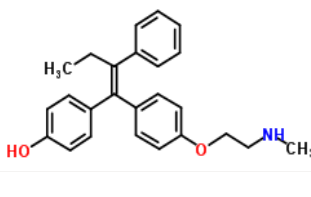
Comme leur nom l'indique, les antioestrogènes sont des antagonistes sélectifs des récepteurs œstrogéniques. Ainsi, ils ne suppriment pas leur sécrétion des œstrogènes, mais ils agissent par compétition avec les œstrogènes pour les récepteurs présents à la surface des cellules et bloquent ainsi la stimulation cellulaire induite par les œstrogènes sur les cellules cancéreuses.

Le plus administré des antioestrogènes, et également le plus connu, est le tamoxifène. Le 2-[4-[(1Z)-1,2-diphényl-1-butényl]phénoxy]-N,N-diméthyl-éthanamine peut être fabriqué en tant que tamoxifène de qualité chimique (CAS 10540-29-1) ou comme citrate de tamoxifène de qualité pharmaceutique (CAS 54965-24-1; C₂₉H₂₉NO). Cette substance est un produit non stéroïdien, modulateur sélectif des récepteurs œstrogéniques (MSRE), capable d'agir comme antagoniste et agoniste de l'œstrogène dans différents types de tissus (Williams et collab., 2007). Ses effets antioestrogéniques sont reliés à sa faculté d'entrer en compétition avec les œstrogènes pour se fixer sur les sites récepteurs de tissus-cibles, tels que la glande mammaire et l'utérus (antagoniste sélectif). Il est principalement utilisé comme agent chimiothérapeutique pour le traitement du cancer du sein. Il peut être également utilisé en prophylaxie afin de prévenir l'apparition de la maladie chez les femmes à risques (DellaGreca et collab., 2007). Il agit en bloquant les cellules cancéreuses au moment de la phase G₁ du cycle cellulaire, ce qui aboutit à une apoptose des cellules cancéreuses.

7.1 Propriétés physicochimiques

Quelques propriétés physicochimiques du tamoxifène et de ses principaux métabolites actifs, le 4-hydroxytamoxifène et l'endoxifène, sont présentées dans le tableau 13.

Tableau 13 – Propriétés physicochimiques du tamoxifène et de ses métabolites.

Propriété	Tamoxifène	4-hydroxytamoxifène	Endoxifène
Poids moléculaire (g/mol)	371,53	387,5	373,49
log K _{oe}	6,30	5,82	5,61
log K _{oc}	6,42	7,09	7,03
Pression de vapeur (Pa)	4,6 x 10 ⁻⁶	4,14 x 10 ⁻⁹	4,32 x 10 ⁻⁹
Solubilité (mg/l)	16,7	1,51	2,79
Structure moléculaire			

Sources : HSDB, 2019 et ChemSpider, 2019

7.2 Métabolisation dans le corps humain

Le tamoxifène est métabolisé dans le foie par le système d'enzymes du cytochrome P450 (Kisanga et collab., 2005). Les métabolites hydroxylés du tamoxifène, l'endoxifène et le 4-hydroxytamoxifène (4-HT), sont les principaux métabolites actifs du tamoxifène. Ils présentent des propriétés semblables à celles du composé d'origine et sont de très puissants antioestrogènes (Williams et collab., 2007; Kisanga et collab., 2005). La métabolisation du tamoxifène en 4-HT et en endoxifène se produit par étapes, dont l'hydroxylation et la déméthylation. Par conséquent, le tamoxifène et ses métabolites hydroxylés ont une

structure très similaire, se différenciant principalement par l'ajout du groupe hydroxy (OH) à l'un des cycles phényles dans les deux métabolites et par le remplacement du groupe diméthylamino par le groupe méthylamino dans l'endoxifène (Kisanga et collab., 2005). Sa métabolisation est schématisée à la figure 8.

Le tamoxifène et ses métabolites sont principalement éliminés par les fèces, très peu dans l'urine (HSDB, 2019). Ainsi, il apparaît qu'après administration, environ 65 % de la dose administrée sont excrétés dans les selles sur une période de deux semaines, principalement sous forme de conjugués polaires. Le tamoxifène inchangé et les métabolites non conjugués représentent environ 30 % de la dose excrétée.

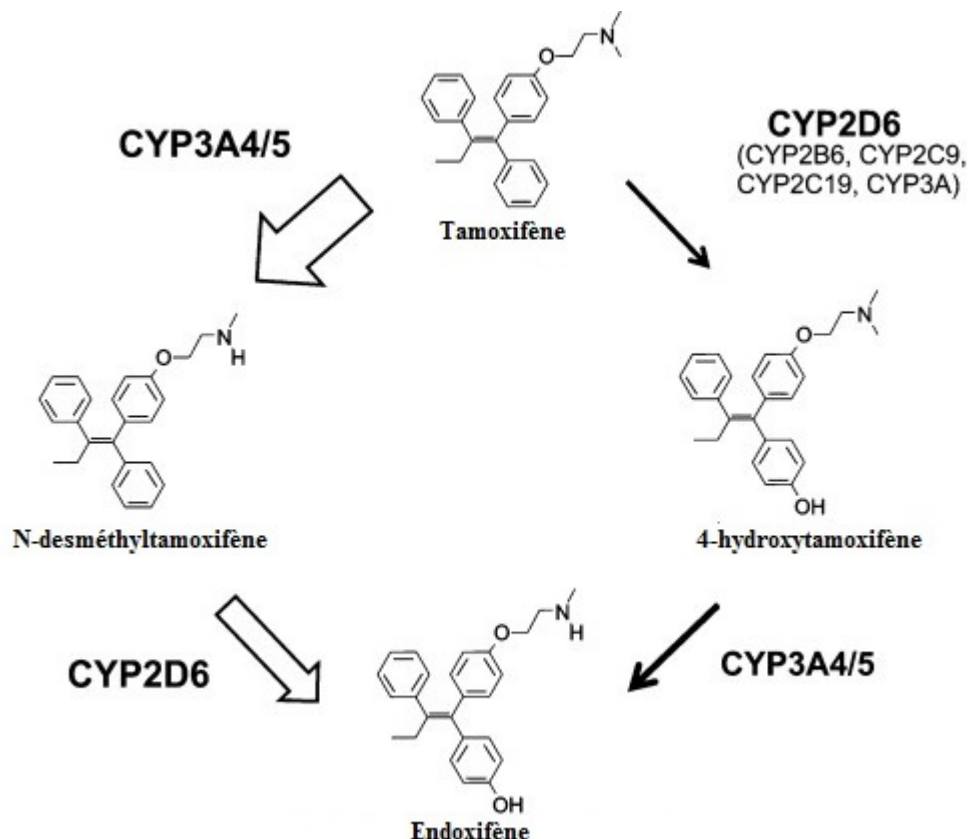


Figure 8 – Transformation de la molécule de tamoxifène dans l'organisme (adaptée de Antunes et collab., 2013).

7.3 Devenir dans l'environnement

Quelques études ont cherché à déterminer le devenir du tamoxifène dans les usines de traitement des eaux usées municipales et dans les milieux aquatiques. Les informations disponibles sont présentées dans les paragraphes suivants.

Negreira et ses collaborateurs (2015a) ont étudié le comportement du tamoxifène en présence d'eau chlorée afin d'évaluer la possibilité que les procédés de chloration utilisés dans les stations de traitement des eaux usées et dans le prétraitement des effluents des hôpitaux génèrent des produits de transformation chlorés dont la toxicité peut être accrue par rapport à celle du composé parent. Les auteurs ont évalué la concentration de tamoxifène après une exposition de 90 minutes dans une eau chlorée, tamponnée à un pH de 7,0. Celle-ci est demeurée relativement stable ($94 \pm 4 \%$), tandis que les concentrations du 4-HT et de l'endoxifène ont rapidement diminué de 94 à 97 % par rapport à la concentration initiale, et ce, après seulement deux minutes. Aucune élimination des métabolites n'a été observée dans les échantillons de référence, ce qui signifie que le processus de dégradation observé était relié à la présence de chlore libre.

Le résultat est semblable dans des conditions plus réalistes, soit dans un échantillon d'influent d'eaux usées collectées à partir d'une station d'épuration située en Catalogne, en Espagne, dans lequel une concentration de 100 µg/l de tamoxifène a été ajoutée en présence de 1 mg/l de chlore libre. Après 90 minutes de réaction, la concentration en tamoxifène est demeurée stable, mais ses métabolites ont été complètement dégradés. Le taux de dégradation des métabolites était cependant plus lent, ce qui peut s'expliquer par la présence de matières organiques, qui peuvent entrer en compétition avec le chlore libre.

Knoop et ses collaborateurs (2018) ont montré qu'une concentration de 3,7 mg/l de tamoxifène pouvait être dégradée par le processus d'ozonation. Ainsi, à la suite de l'utilisation de l'ozonation, ces auteurs ont mis en évidence la présence de cinq produits de transformation : trois N-oxydes (TAM-N-oxyde, TP 286 et TP 404) et deux autres produits, le TP 270 et le TP 388. Ceux-ci peuvent être formés par trois voies, selon la protonation de l'amine tertiaire. Une réaction sur le groupe des oléfines provoque le clivage de la liaison et entraîne la formation du TP 270. Le TP 388 se forme lors de l'hydroxylation du cycle aromatique. Ces deux réactions sont favorisées dans des conditions acides (pH < 5). À des valeurs de pH plus élevés, l'ozone réagit plus rapidement avec l'amine tertiaire qu'avec la double liaison ou le cycle aromatique, ce qui entraîne la formation de N-oxydes.

Le tamoxifène est généralement résistant au métabolisme microbien et fongique. D'après les études disponibles, seules quelques espèces sont en mesure de métaboliser cette substance. Sur 48 espèces microbiennes représentant 20 genres étudiées par El-Sharkawy (1991), le tamoxifène a été métabolisé en déméthyltamoxifène et en N-oxyde de tamoxifène par huit espèces (*Cunninghamella blakesleeana*, *C. bainieri*, *C. echinulata*, *Caenorhabditis elegans*, *Mucor ramannianus*, *Beauveria bassiana*, *Curvularia lunata*, *Rhizopus stolonifer*), tandis qu'une espèce (*Streptomyces rimosus*) a été en mesure de biotransformer le tamoxifène en 4-HT. Une seule espèce (*Gliocladium roseum*) sur les 96 espèces fongiques retenues par les auteurs a été en mesure de métaboliser le tamoxifène (El-Sharkawy et Abul-Hajj, 1987). Les produits de biotransformation obtenus étaient les métabolites N-oxyde et N-déméthyle. Une étude de Ferrando-Climent et ses collaborateurs (2015) a porté sur l'élimination du tamoxifène dans une eau usée synthétique enrichie de 0,3 mg/l du champignon *Trametes versicolor*. L'étude a mis en évidence une élimination artificielle de 92 et de 99 %, après une heure et neuf jours respectivement. Cependant, la majeure partie de cette élimination était attribuée à des processus de sorption.

Après rejet dans le milieu aquatique, d'après la valeur de la pression de vapeur de ce composé, la volatilisation à partir de la surface de l'eau devrait être un processus peu important.

En milieu aquatique, le tamoxifène peut être retrouvé sous formes neutres ou ionisées. Toutefois, il convient de noter que de 30 % (pH de 9) à 100 % (pH de 6) du tamoxifène se trouvent sous forme neutre dans les eaux naturelles (EC, 2015d). Compte tenu du log K_{oc} élevé de 6,42 de la forme neutre (EC, 2015d), le tamoxifène devrait fortement s'adsorber sur les matières en suspension et les sédiments.

Les métabolites hydroxylés du tamoxifène, le 4-HT et l'endoxifène, qui sont très similaires au composé d'origine sur le plan structurel, peuvent être rejetés dans l'environnement avec le tamoxifène non métabolisé et restés biologiquement actifs. En effet, les demi-vies pour toutes ces substances (tamoxifène, 4-HT et endoxifène) dans l'eau et les sédiments sont respectivement de ≥ 182 jours et ≥ 365 jours, ce qui en fait des composés persistants (EC, 2015d).

DellaGreca et ses collaborateurs (2007) ont étudié la photodégradation du tamoxifène en solution aqueuse, dans différentes conditions, en laboratoire :

- Lorsque les expériences étaient menées à l'abri de la lumière, le tamoxifène n'était pas modifié, même après 30 jours.
- L'irradiation du tamoxifène par un simulateur solaire, pendant 80 heures, générait des quantités infimes de l'isomère cis du tamoxifène et deux phénanthrènes. Une part importante (près de 90 %) du composé d'origine demeurait inchangée.
- Après une exposition à la lumière du soleil pendant un mois, à un pH de 4, la moitié (50 %) de ce cytostatique était non modifié. Les produits de dégradation correspondaient à une fraction polaire

complexe contenant de l'acide benzoïque, l'isomère cis du tamoxifène et des quantités infimes de deux phénanthrènes et d'une cétone.

- Après une exposition sous une lampe ultraviolette, pendant sept (7) heures, dans une solution à un pH de 2 saturée à l'argon ou à l'oxygène, 77 % du tamoxifène étaient transformés et les mêmes résidus que sous le rayonnement solaire étaient formés.

D'après ces résultats, les produits de photodégradation du tamoxifène comprennent l'isomère cis, des phénanthrènes et des cétones. L'isomérisation, la cyclisation et, dans une certaine mesure, la photooxygénation étaient les principales réactions de photodégradation du tamoxifène mises en évidence dans cette étude. Toutefois, il convient de noter que, lorsque les conditions expérimentales reproduisent fidèlement les conditions naturelles, ces réactions se produisent très lentement. Les auteurs ont également réalisé des expériences similaires avec du nitrate et des acides humiques. À un pH de 9, le tamoxifène n'était pas modifié. En revanche, à un pH de 4, 30 % du tamoxifène étaient transformés en isomère cis et en un mélange contenant deux phénanthrènes. Ainsi, en milieu naturel, le pH, la turbidité et la profondeur de l'eau seront des paramètres qui pourront grandement limiter la photodégradation du tamoxifène.

7.4 Concentrations environnementales

Il existe quelques études qui ont cherché à déterminer le risque de contamination des milieux aquatiques en lien avec la présence de tamoxifène dans les effluents, incluant les effluents hospitaliers.

D'après une étude réalisée en 2013, les concentrations de tamoxifène dans des échantillons d'eaux usées de différentes villes canadiennes variaient de 0,597 à 1,04 ng/l dans les échantillons d'influent et de 1,30 à 1,73 ng/l dans les échantillons d'effluents (Smyth et Teslic, 2013). Les auteurs n'ont pas mesuré les concentrations en tamoxifène dans le milieu récepteur de ces effluents. Par ailleurs, aucune donnée sur les concentrations des métabolites hydroxylés du tamoxifène dans les eaux des stations de traitement des eaux usées ou dans le milieu récepteur n'a été recensée pour le Canada.

Aux États-Unis, Lara-Martin et ses collaborateurs (2014) ont échantillonné des eaux de l'estuaire de Long Island, dans l'État de New York, aux États-Unis. Cet estuaire reçoit plus de 4 000 millions de litres d'eaux usées par jour, dont la plupart proviennent de l'usine de traitement des eaux située dans l'East River. Des concentrations de 11 ng/l et de 2 ng/l de tamoxifène ont été mesurées dans l'influent et dans l'effluent, respectivement. Ceci représente un abattement des concentrations de près de 81,9 %.

Des concentrations de tamoxifène dans les eaux de surface et les eaux usées ont été mesurées dans plusieurs villes d'Europe.

En Espagne, le tamoxifène ($LD \leq 0,3$ ng/l) et ses métabolites, l'endoxifène ($LD \leq 0,3$ ng/l) et le 4-HT ($LD \leq 0,06$ ng/l) n'ont pas été détectés dans l'effluent d'un hôpital de Valence (Olalla et collab., 2018). Ferrando-Climent et ses collaborateurs (2013) ont recueilli des échantillons d'effluents hospitaliers des villes de Coimbra (Portugal) et de Valence et Gérone (Espagne), ainsi que des échantillons des eaux usées de stations d'épuration municipales situées à Gérone et Toulouse (France). Le tamoxifène a été détecté dans tous les échantillons d'effluents hospitaliers, à des concentrations de 26,3 à 133,4 ng/l. Il a également été détecté dans tous les échantillons d'influent des usines de traitement des eaux usées, à des concentrations de 30 à 58,3 ng/l. De plus, la présence de 4-HT et d'endoxifène a été confirmée dans deux des quatre échantillons d'effluents hospitaliers analysés. Negreira et ses collaborateurs (2014b) ont mesuré des concentrations de 4-HT allant jusqu'à 5,8 ng/l. Cette concentration a été mesurée dans l'effluent d'une usine de traitement des eaux usées municipales en Catalogne. Dans une autre étude, menée à Barcelone, le tamoxifène a été mesuré à une teneur de $7,4 \pm 0,1$ ng/l dans l'effluent d'un hôpital local (Isidori et collab., 2016a). Les teneurs dans l'influent de l'usine de traitement des eaux municipales du secteur s'élevaient à 15 ± 4 ng/l, mais ce composé n'était pas détecté à l'effluent ($LD < 0,9$ ng/l). Dans cette étude, les auteurs ont également suivi le devenir de l'endoxifène et du 4-HT. L'endoxifène a été mesuré à une teneur de 11 ng/l dans l'effluent hospitalier, de 75 ± 8 ng/l dans l'influent de l'usine de traitement des eaux municipales du secteur et de 14 ng/l à l'effluent de cette usine (Isidori et collab., 2016a). Le 4-HT n'a été détecté que dans l'influent des eaux municipales du secteur à la concentration de $7,7 \pm 0,9$ ng/l. Il n'a pas été détecté dans l'effluent hospitalier ($LD < 0,7$ ng/l) ni dans celui de l'usine des eaux municipales ($LD < 0,3$ ng/l). Dans une

autre étude réalisée en Espagne, des concentrations moyennes en tamoxifène de 18,9 ng/l ont été mesurées dans l'Èbre, le plus puissant des fleuves espagnols. Dans ses tributaires, la concentration moyenne mesurée était de 22,7 ng/l (Lopez-Serna et collab., 2012). Des teneurs en tamoxifène de 1,4 à 25,1 ng/l ont également été mesurées dans les eaux de la rivière Besòs et de ses tributaires, en Espagne (Franquet-Griell et collab., 2017b).

Dans une étude menée dans le sud-est du Royaume-Uni (Ashton et collab., 2004), le tamoxifène a été détecté à des concentrations de 21 à 37 ng/l, dans 2 des 45 échantillons provenant de différentes usines de traitement des eaux usées (Corby, Great Billing, East Hyde, Harpenden et Ryemeads). Des concentrations sous la limite de détection de la méthode analytique utilisée (≤ 10 ng/l) ont été détectées dans les eaux de surface recueillies en amont ou en aval de ces usines (Ashton et collab., 2004). Toujours au Royaume-Uni, des concentrations environnementales légèrement plus élevées ont été mesurées dans l'effluent de l'usine de traitement des eaux usées de Howdon (146 à 369 ng/l) et dans les eaux de surface (27 à 212 ng/l) du cours inférieur de la rivière Tyne (Roberts et Thomas, 2006). Zhou et ses collaborateurs (2009) ont recueilli des échantillons provenant de trois usines de traitement des eaux usées situées près de la rivière Ouse, au Royaume-Uni. Ils rapportent des concentrations de tamoxifène de 0,2 à 0,7 ng/l dans les effluents et en dessous de la limite de détection de la méthode analytique utilisée (≤ 10 ng/l) dans l'eau de la rivière recueillie en amont et en aval du site. Au nord de l'Écosse, le tamoxifène a été détecté dans des échantillons d'effluents de stations d'épuration d'une zone rurale (Nebot et collab., 2015). Ce composé a été détecté dans 4 des 40 échantillons prélevés, à une concentration maximale de 13,4 ng/l. La concentration moyenne était de 1 ng/l. Cette étude démontre que même dans les zones rurales à faible densité de population, les effluents des stations d'épuration peuvent relarguer des niveaux quantifiables de cytostatiques dans le milieu aquatique naturel. Notons que le tamoxifène n'a pas été détecté (≤ 1 ng/l) dans les échantillons provenant d'un des milieux récepteurs de ces effluents, la rivière Thurso.

En France, les concentrations de tamoxifène ont été mesurées dans les eaux de surface de la rivière Le Gardon, une rivière située dans la région du Languedoc-Roussillon qui reçoit les effluents d'une usine de traitement des eaux usées. Les concentrations dans les échantillons d'effluents étaient comprises entre $< 5,8$ et 102 ng/l, et entre $< 5,8$ et 25 ng/l pour ce qui est des eaux de surface (Coetsier et collab., 2009).

En Suisse, Tauxe-Wuersch et ses collaborateurs (2006) ont mesuré les concentrations de tamoxifène dans 37 échantillons d'effluents hospitaliers et d'eaux usées urbaines, à Lausanne et à Morges. Ils rapportent des concentrations comprises entre la limite de détection et la limite de dosage de la méthode utilisée dans les influents, soit 1 ng/l et 4 ng/l respectivement. Le tamoxifène n'a pas été détecté dans les échantillons d'effluents traités.

Le tamoxifène n'a pas été détecté (≤ 1 ng/l) dans l'effluent de deux hôpitaux du nord de l'Italie, tout comme dans l'influent et l'effluent de l'usine municipale de traitement qui reçoit les eaux de l'un des hôpitaux (Verlicchi et collab., 2012).

En Slovénie, Isidori et ses collaborateurs (2016a) ont mesuré des teneurs de 10 ng/l en tamoxifène et en 4-HT dans un effluent hospitalier de la ville de Ljubljana. L'endoxifène n'était pas détecté ($LD < 1,5$ ng/l) dans cet effluent. Les teneurs en tamoxifène dans l'influent et l'effluent des eaux usées municipales s'élevaient respectivement à 61 ± 13 ng/l et à $7,1 \pm 0,4$ ng/l. Les teneurs en 4-HT et en endoxifène dans l'influent des eaux usées municipales s'élevaient à 35 ± 14 ng/l et à 66 ± 25 ng/l respectivement. Ces deux métabolites n'étaient pas détectés dans l'effluent des eaux usées municipales ($LD < 1,5$ ng/l pour l'endoxifène et $< 0,3$ ng/l pour le 4-HT).

Au Japon, la concentration maximale de tamoxifène de 9 ng/l a été mesurée dans les effluents de stations de traitement des eaux usées localisées dans le bassin de la rivière Kanzaki-Ai. Les teneurs s'élevaient jusqu'à 76 ng/l dans les eaux de surface du même secteur (Azuma et collab., 2015).

Enfin, en Chine, l'occurrence de neuf composés pharmaceutiques, incluant le tamoxifène, a été mesurée, le long de l'estuaire du fleuve Yangtze, dans des échantillons de sédiments, des particules en suspension et dans des échantillons d'eau en phase soluble (Yang et collab., 2011). Les concentrations dans les sédiments étaient comprises entre 117 et 431 ng/g et étaient de 289 ng/g en moyenne dans les particules en suspension. Le tamoxifène a été détecté dans presque tous les échantillons en phase solide, ce qui

pourrait s'expliquer par la valeur élevée du log K_{oe} (6,3) et par le fait que ce composé est très hydrophobe, ce qui facilite son association avec les particules et les sédiments. Les concentrations dans l'eau filtrée variaient de 120 à 224 ng/l. Dans une autre étude, Liu et ses collaborateurs (2010a) ont mesuré des concentrations comprises entre 0,2 et 3,7 ng/l dans différents effluents hospitaliers de Beijing. Dans cette étude, le tamoxifène a été détecté dans 23 des 63 échantillons prélevés. La même étude rapporte des teneurs de 0,28 ng/l dans l'influent d'une station d'épuration des eaux de la même ville, mais le tamoxifène n'était pas détecté à l'effluent. L'analyse d'un des métabolites du tamoxifène, le V-déméthyltamoxifène, n'a démontré aucune détection, et ce, dans tous les milieux échantillonnés.

Les concentrations en tamoxifène et certains de ses métabolites, mesurées dans des effluents hospitaliers, dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur, sont présentées dans le tableau 14. Les données disponibles montrent que le tamoxifène peut se retrouver dans les eaux de surface des milieux récepteurs des effluents municipaux. Notons que des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer la présence de ces composés dans les sédiments de ces milieux récepteurs. En effet, une seule étude a souligné la présence du tamoxifène dans les sédiments et les particules en suspension (Yang et collab., 2011) et ce résultat doit être confirmé.

Tableau 14 – Concentrations en antioestrogènes mesurées dans des effluents hospitaliers, dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur.

Matrice	Localisation	Concentration (ng/l)	Référence
Tamoxifène			
Effluents municipaux	Canada	1,30 à 1,73	Smyth et Teslic, 2013
Influents municipaux	Canada	0,597 à 1,04	Smyth et Teslic, 2013
Effluents municipaux	New York, États-Unis	2	Lara-Martin et collab., 2014
Influents municipaux	New York, États-Unis	11	Lara-Martin et collab., 2014
Effluents hospitaliers	Valence, Espagne	≤ 0,3	Olalla et collab., 2018
Effluents hospitaliers	Coimbra, Portugal, et Valence et Gérone, Espagne	26,3 à 133,4	Ferrando-Climent et collab., 2013
Influents municipaux	Gérone, Espagne, et Toulouse, France	30 à 58,3	Ferrando-Climent et collab., 2013
Effluents hospitaliers	Barcelone, Espagne	7,4 ± 0,1	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Barcelone, Espagne	15 ± 4	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Barcelone, Espagne	< 0,9	Isidori et collab., 2016a
Eaux de surface	Fleuve Èbre, Espagne	18,9	Lopez-Serna et collab., 2012
Eaux de surface	Tributaire de l'Èbre, Espagne	22,7	Lopez-Serna et collab., 2012
Eaux de surface	Rivière Besòs et ses tributaires, Espagne	1,4 à 25,1	Franquet-Griell et collab., 2017b
Effluents municipaux	Corby, Great Billing, East Hyde, Harpenden et Ryemeads, au sud-est du Royaume-Uni	21 à 37	Ashton et collab., 2004
Eaux de surface	Corby, Great Billing, East Hyde, Harpenden et Ryemeads, au sud-est du Royaume-Uni	≤ 10	Ashton et collab., 2004
Effluents municipaux	Howdon, Royaume-Uni	146 à 369	Roberts et Thomas, 2006
Eaux de surface	Rivière Tyne, Royaume-Uni	27 à 212	Roberts et Thomas, 2006
Effluents municipaux	Ville longeant la rivière Ouse, Royaume-Uni	0,2 à 0,7	Zhou et collab., 2009

Matrice	Localisation	Concentration (ng/l)	Référence
Eaux de surface	Rivière Ouse, Royaume-Uni	≤ 10	Zhou et collab., 2009
Effluents municipaux	Zone rurale, Écosse	Maximum : 13,4 Moyenne : 1	Nebot et collab., 2015
Eaux de surface	Rivière Thurso, Écosse	≤ 1	Nebot et collab., 2015
Eaux de surface	Rivière le Gardon, région du Languedoc-Roussillon, France	< 5,8 à 25	Coetsier et collab., 2009
Effluents municipaux	Région du Languedoc-Roussillon, France	< 5,8 à 102	Coetsier et collab., 2009
Influents hospitaliers et municipaux	Lausanne et Morges, Suisse	1 à 4	Taxe-Wuersch et collab., 2006
Effluents hospitaliers et municipaux	Lausanne et Morges, Suisse	≤ 1	Taxe-Wuersch et collab., 2006
Effluents hospitaliers	Italie	≤ 1	Verlicchi et collab., 2012
Influents municipaux	Italie	≤ 1	Verlicchi et collab., 2012
Effluents municipaux	Italie	≤ 1	Verlicchi et collab., 2012
Effluents hospitaliers	Ljubljana, Slovénie	10	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Ljubljana, Slovénie	61 ± 13	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Ljubljana, Slovénie	7,1 ± 0,4	Isidori et collab., 2016a
Eaux de surface	Rivière Kanzaki-Ai, Japon	76	Azuma et collab., 2015
Effluents municipaux	Bassin de la rivière Kanzaki-Ai, Japon	9	Azuma et collab., 2015
Effluents hospitaliers	Beijing, Chine	0,2 à 8,2	Liu et collab., 2010a
Influents municipaux	Beijing, Chine	0,28	Liu et collab., 2010a
Effluents municipaux	Beijing, Chine	≤ 0,20	Liu et collab., 2010a
Sédiments	Fleuve Yangtze, Chine	117 à 431 ng/g	Yang et collab., 2011
Matières en suspension	Fleuve Yangtze, Chine	289 ng/g	Yang et collab., 2011
Eaux de surface	Fleuve Yangtze, Chine	120 à 224	Yang et collab., 2011
V-déméthyltamoxifène			
Effluents hospitaliers	Beijing, Chine	≤ 2	Liu et collab., 2010a
Influents municipaux	Beijing, Chine	≤ 1	Liu et collab., 2010a
Effluents municipaux	Beijing, Chine	≤ 1	Liu et collab., 2010a
Endoxifène			
Effluents hospitaliers	Valence, Espagne	≤ 0,3	Olalla et collab., 2018
Effluents hospitaliers	Barcelone, Espagne	11	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Barcelone, Espagne	75 ± 8	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Barcelone, Espagne	14	Isidori et collab., 2016a
Effluents hospitaliers	Ljubljana, Slovénie	< 1,5	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Ljubljana, Slovénie	66 ± 25	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Ljubljana, Slovénie	< 1,5	Isidori et collab., 2016a
4-hydroxytamoxifène			
Effluents hospitaliers	Valence, Espagne	≤ 0,06	Olalla et collab., 2018
Effluents municipaux	Catalogne, Espagne	5,8	Negreira et collab., 2014b
Effluents hospitaliers	Barcelone, Espagne	< 0,7	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Barcelone, Espagne	7,7 ± 0,9	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Barcelone, Espagne	< 0,3	Isidori et collab., 2016a
Effluents hospitaliers	Ljubljana, Slovénie	10	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Ljubljana, Slovénie	35 ± 14	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Ljubljana, Slovénie	< 0,3	Isidori et collab., 2016a

7.5 Bioaccumulation dans les organismes aquatiques

De façon théorique, sur la base de leurs caractéristiques physicochimiques, le tamoxifène et ses métabolites hydroxylés, le 4-HT et l'endoxifène, ne répondent pas aux critères de bioaccumulation énoncés dans le Règlement sur la persistance et la bioaccumulation de la LCPE (EC, 2015d). Ainsi, des modélisations indiquent que ces substances, particulièrement sous la forme ionisée, seraient caractérisées par des FBC et FBA bien en dessous de 5 000. De plus, étant donné que ces substances sont peu solubles dans l'eau, leur disponibilité devrait être limitée. Enfin, le tamoxifène possède un diamètre transversal relativement important, ce qui peut restreindre son absorption par les branchies des poissons en raison de l'encombrement stérique. Cependant, d'après Jean et ses collaborateurs (2012), compte tenu de ces propriétés physicochimiques, le tamoxifène peut théoriquement se bioconcentrer jusqu'à 385 000 fois dans les organismes. Les FBC théoriques de ce composé, modélisés par une méthodologie QSAR en fonction du pH, variaient de 11 900 (pH de 7) à 385 000 (pH de 9) (Jean et collab., 2012).

Quelques études expérimentales ont démontré la possible bioaccumulation du tamoxifène chez les organismes aquatiques.

Afin d'étudier l'accumulation du tamoxifène chez l'algue verte *Raphidocelis subcapitata*, Orias et ses collaborateurs (2015c) ont exposé les cultures pendant sept jours à trois concentrations de ¹⁵N-tamoxifène (1, 10 et 100 µg/l). Le cytotatique était marqué avec un isotope stable de l'azote comme traceur. L'étude montre une forte accumulation dans les algues dès les premières minutes, soit l'équivalent de 10 000 fois la concentration moyenne nominale dans le milieu d'exposition. L'accumulation rapide dans les algues s'est échelonnée sur une période de 24 heures, avec un maximum de 26 000 fois plus de tamoxifène dans les algues que dans l'eau. L'accumulation a par la suite diminué, avant de se stabiliser après 48 heures d'exposition. Les FBC maximums correspondant aux expositions de 1, 10 et 100 µg/l étaient de 6 900, 22 400 et 26 700 respectivement.

Les mêmes auteurs ont également étudié l'accumulation du tamoxifène chez le poisson-zèbre (*Danio rerio*) (Orias et collab., 2015a). Les concentrations ont été mesurées dans le foie, les muscles et les gonades de poissons âgés de 3 mois exposés pendant 21 jours à des concentrations de ¹⁵N-tamoxifène variant de 0,1 à 10 µg/l. Aucune accumulation dans les muscles n'a été mesurée aux concentrations de 0,1 et 1 µg/l, mais le cytotatique a été mesuré dans le foie et les gonades à ces concentrations. La bioconcentration était maximale dans les gonades, quelle que soit la concentration considérée. Les FBC les plus élevés ont été obtenus après exposition à la concentration nominale de 10 µg/l : 14 920 dans les muscles, 73 800 dans le foie et 85 600 dans les gonades. L'accumulation plus élevée dans le foie et les gonades serait due au fait que : 1) le tamoxifène est métabolisé dans le foie par le cytochrome P450; 2) le tamoxifène a une forte affinité pour les lipides retrouvés dans les tissus gonadiques.

Les résultats des quelques études expérimentales disponibles ne sont pas en accord avec les estimations théoriques. Par conséquent, d'autres études sur la bioaccumulation du tamoxifène et de ses métabolites dans les organismes aquatiques sont nécessaires pour évaluer le danger associé à ces substances, notamment aux concentrations potentiellement retrouvées dans le milieu, pour les organismes aquatiques vivant dans la colonne d'eau et ceux vivant sur ou dans les sédiments. Des études sont également nécessaires pour évaluer les risques de transfert trophique pour les organismes aquatiques.

7.6 Toxicité chez les organismes aquatiques

Cette section décrit la toxicité du tamoxifène chez les organismes aquatiques. Étant donné que cette substance n'est pas facilement soluble dans l'eau, les solvants de support, tels que l'acétone, le triéthylèneglycol (trigol) ou le diméthylsulfoxyde (DMSO), ont généralement été utilisés pour fabriquer des solutions mères expérimentales.

7.6.1 Potentiel toxique

De nombreuses études ont cherché à définir des concentrations létales ou inhibitrices pour différents organismes aquatiques. Celles-ci sont résumées dans le tableau 15. Ces études montrent que le tamoxifène présente un potentiel toxique pour plusieurs organismes aquatiques à des concentrations relativement faibles, de l'ordre des microgrammes par litre.

Tableau 15 – Données de toxicité disponibles quant aux effets du tamoxifène pour les organismes aquatiques.

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
<i>Vibrio fischeri</i>	CSEO (bioluminescence)	30 minutes	0,01	Mater et collab., 2014
	CE ₅₀ (bioluminescence)	30 minutes	> 0,2	Bialk-Bielińska et collab., 2017
<i>Microcystis aeruginosa</i>	CME0 (croissance)	21 jours	0,13	FASS, 2011
	CSEO (croissance)	21 jours	0,065	FASS, 2011
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	CME0 (croissance)	14 jours	0,008	FASS, 2011
	CME0 (stimulation de la croissance)	72 heures	0,001	Mater et collab., 2014
	CE ₅₀ (croissance)		> 0,2	Bialk-Bielińska et collab., 2017
<i>Chlorella vulgaris</i>	CSEO (croissance)	72 heures	0,61	Orias et collab., 2015b
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	CSEO (croissance)	72 heures	0,47	Orias et collab., 2015b
<i>Thamnocephalus platyurus</i>	CL ₅₀	24 heures	0,40	DellaGreca et collab., 2007
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	CE ₅₀ (croissance)	7 jours	0,00081	DellaGreca et collab., 2007
<i>Brachionus calyciflorus</i>	CE ₅₀ (croissance)	48 heures	0,25	DellaGreca et collab., 2007
	CL ₅₀	24 heures	0,97	
<i>Lemna minor</i>	CE ₅₀ (croissance)	7 jours	0,18 à 0,23	Bialk-Bielińska et collab., 2017
<i>Daphnia magna</i>	CL ₅₀	24 heures	1,53	DellaGreca et collab., 2007
	CSEO (longueur)	21 jours	0,03	FASS, 2011
	CE ₅₀ (immobilisation)	48 heures	0,21	Orias et collab., 2015b
	CE ₅₀ (taux de filtration)	24 heures	0,10	
	CE ₅₀ (immobilisation)	24 heures	> 0,2	Bialk-Bielińska et collab., 2017
	CE ₅₀ (immobilisation)	48 heures	> 0,2	Bialk-Bielińska et collab., 2017
Crapet arlequin (<i>Lepomis macrochirus</i>)	CL ₅₀	96 heures	0,15	FASS, 2011

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
Truite arc-en-ciel (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	CL ₅₀	96 heures	0,27	FASS, 2011
	CL ₅₀	96 heures	0,21	FASS, 2011
	CSEO (survie)	96 heures	0,18	FASS, 2011

CE₅₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 50 % des organismes d'essai

CL₅₀ : concentration létale d'une substance pour 50 % des organismes d'essai

CSEO : concentration minimale avec effet observé

CSEO : concentration sans effet observé

L'étude de DellaGreca et ses collaborateurs (2007) apporte un éclairage quant au devenir du tamoxifène et de ses produits de photodégradation dans l'eau. Ainsi, cette étude évalue la toxicité du tamoxifène et de ses dérivés photochimiques pour le rotifère *Brachionus calyciflorus* et trois crustacés, soit *Thamnocephalus platyurus*, *Daphnia magna* et *Ceriodaphnia dubia*. L'irradiation du tamoxifène par un simulateur solaire et la lumière du soleil a généré cinq produits stables : un isomère cis (produit 1), deux phénanthrènes (produits 2 et 3) et une cétone (produit 4) auxquels les organismes ont été exposés. Les résultats obtenus dans cette étude sont présentés dans le tableau 16. Les conclusions des auteurs indiquent que le tamoxifène et ses produits de photodégradation dans l'eau sont toxiques pour les invertébrés aquatiques à des concentrations proches de celles qui sont mesurées dans les eaux de surface des milieux récepteurs des effluents municipaux dans les cas d'exposition chronique.

Tableau 16 – Toxicité (en mg/l) du tamoxifène et de ces produits de dégradation, telle qu'étudiée par DellaGreca et ses collaborateurs (2007)

Composé	<i>Brachionus calyciflorus</i>	<i>Thamnocephalus platyurus</i>	<i>Daphnia magna</i>	<i>Ceriodaphnia dubia</i>
Toxicité aiguë – CL(E)₅₀-24h				
Tamoxifène	0,97	0,40	1,53	-
Isomère cis (produit 1)	1,07	0,47	1,74	-
Phénanthrènes (produit 2)	0,95	0,94	2,82	-
Phénanthrènes (produit 3)	1,06	1,59	5,00	-
Cétone (produit 4)	1,31	1,28	3,27	-
Toxicité chronique – CE₅₀-48h (<i>B. calyciflorus</i>) ou 7 jours (<i>C. dubia</i>)				
Tamoxifène	0,25	–	–	8,1 x 10 ⁻⁴
Isomère cis (produit 1)	0,26	–	–	4,1 x 10 ⁻⁴
Phénanthrènes (produit 2)	0,16	–	–	2,8 x 10 ⁻³
Phénanthrènes (produit 3)	0,12	–	–	7,7 x 10 ⁻⁴
Cétone (produit 4)	0,13	–	–	8,9 x 10 ⁻³

Plusieurs études ont évalué les effets du tamoxifène et de ses métabolites sur le fonctionnement des cellules de différents organismes aquatiques.

Borgatta et ses collaborateurs (2015b) ont analysé l'expression des protéines chez *Daphnia pulex* après une exposition de deux ou sept jours à des concentrations nominales de 1,8 et 88,0 µg/l de tamoxifène. La méthodologie utilisée a permis d'identifier 3 940 protéines. De ce nombre, l'expression de 189 protéines a montré des modifications significatives à la suite de l'un ou l'autre des traitements; la majorité des modifications (170/189) ont été répertoriées à la plus forte concentration testée et pour le temps d'exposition le plus long. Les protéines dont les expressions étaient modifiées étaient principalement associées au métabolisme des carbohydrates (20), aux lipides (12), à la production d'énergie métabolique (17) et à la constitution structurelle du cytosquelette (13). Ces résultats reflètent une réaction

générale au stress des organismes exposés, qui déplacent ainsi leur allocation d'énergie de la croissance et au stockage d'énergie vers des adaptations de survie.

Aguirre-Martinez et ses collaborateurs (2015) ont évalué l'expression de différents biomarqueurs après une exposition à 0,1, 1, 10 et 50 µg/l (concentrations nominales) de tamoxifène chez la palourde asiatique *Corbicula fluminea* pendant 21 jours. Par rapport au témoin, la stabilité de la membrane lysosomale des palourdes exposées au tamoxifène était significativement altérée à toutes les concentrations d'exposition. L'activité de l'éthoxyrésorufine-O-dééthylase (EROD), de la glutathion-S-transférase (GST) et de la glutathion réductase (GR) augmentait de façon significative à toutes les concentrations testées. Au contraire, une diminution significative de l'activité enzymatique de la dibenzyl fluorescéine (DBF), a été observée aux deux plus faibles concentrations testées. Les palourdes exposées à 0,1, 10 et 50 µg/l ont aussi montré une induction significative de la glutathion peroxydase (GPX). L'augmentation des activités de l'EROD (biomarqueur de l'isoforme CYP1A) et la diminution de l'activité de DBF (biomarqueur de l'isoforme CYP3A), deux biomarqueurs impliqués dans la phase 1 du processus de détoxication, met en évidence la métabolisation du tamoxifène dans les palourdes après 21 jours d'exposition. Les augmentations de l'activité de la GPX et de la GR reflètent le fait que les palourdes subissaient un stress oxydatif après l'exposition au tamoxifène. Toutefois, les résultats ont démontré que le tamoxifène n'avait pas causé des dommages à l'ADN dans les tissus de la glande digestive, ce qui pourrait être lié à l'activité enzymatique antioxydante qui était efficace pour prévenir les dommages reliés à la présence de radicaux libres.

Le tamoxifène a aussi été testé *in vitro* dans plusieurs essais cytotoxiques chez des lignées cellulaires de poissons. Ces essais quantitatifs colorimétriques ou fluorométriques évaluent différents modes d'action cellulaire, tels que la perturbation de l'intégrité membranaire et la détection d'activité enzymatique ou métabolique, pour indiquer la cytotoxicité de composés donnés. Les résultats de ces études sont présentés dans le tableau 17.

Tableau 17 – Cytotoxicité du tamoxifène chez des lignées cellulaires d'organismes aquatiques.

Organisme	Type d'essai	Paramètre	Valeur (mg/l)	Référence
Lignée cellulaire d'hépatomes de <i>Poeciliopsis lucida</i> PLHC-1	Test MTT	CE ₅₀ (dommages aux membranes cellulaires)	7,4	Caminada et collab., 2006
	Test au rouge neutre		7,2	
Lignée cellulaire de gonades de truite arc-en-ciel (<i>Oncorhynchus mykiss</i>) RTG-2	Test MTT	CE ₅₀ (dommages aux membranes cellulaires)	7,09	
Lignée cellulaire de foie de poisson-zèbre (<i>Danio rerio</i>) ZFL	Test de LDH	CE ₁₀	0,23	Bopp et Lettieri, 2008
		CE ₅₀	0,70	
	Test MTT	CE ₁₀	0,52	
		CE ₅₀	1,28	
	Test de l'Alamar Blue	CE ₁₀	0,51	
		CE ₅₀	1,12	
	Test de CFDA-AM	CE ₁₀	0,94	
		CE ₅₀	1,24	

Test MTT : le test MTT est fondé sur l'absorption du MTT et sur sa réduction dans la mitochondrie des cellules vivantes en formazan puisque dans les cellules mortes, cette réaction de clivage ne se produit habituellement pas.

Test au rouge neutre : le test au rouge neutre est fondé sur l'absorption et l'accumulation de rouge neutre dans les lysosomes des cellules vivantes puisque les cellules endommagées ont altéré les taux d'absorption et que les cellules mortes ne retiennent pas le colorant.

Test de LDH : le test de LDH est fondé sur la détection de la lactico-déshydrogénase (LDH) qui est rejetée à partir du cytosol des cellules endommagées ou lysées; la cytotoxicité se reflète dans l'intégrité de la membrane plasmique.

Test de l'Alamar Blue : le test de l'Alamar Blue mesure l'activité métabolique cellulaire et est fondé sur la conversion d'un colorant non fluorescent, la résazurine, en un colorant fluorescent, la résorufine, par la mitochondrie et d'autres enzymes. La production de résorufine est proportionnelle à l'activité métabolique de la cellule.

Test de CFDA-AM : le test de CFDA-AM est fondé sur la conversion d'un substrat d'estérase non toxique en colorant fluorescent, la carboxyfluorescéine; la cytotoxicité se reflète par l'intégrité de la membrane plasmique étant donné que seules les cellules vivantes soutiennent l'activité estérasique.

Le 4-HT a également été évalué à l'aide de plusieurs essais de cytotoxicité *in vitro* effectués sur des lignées cellulaires de poissons. Les valeurs de CE₁₀ et de CE₅₀ répertoriées sont présentées dans le tableau 18. Aucune étude semblable n'a été relevée pour l'endoxifène.

Tableau 18 – Cytotoxicité du 4-HT, un métabolite du tamoxifène, chez des lignées cellulaires d'organismes aquatiques.

Organisme	Type d'essai	Paramètre	Valeur (mg/l)	Référence
Lignée cellulaire d'hépatomes de <i>Poeciliopsis lucida</i> PLHC-1	Test MTT	CE ₅₀ (dommages aux membranes cellulaires)	5,3	Caminada et collab., 2006
	Test au rouge neutre		1,8	
Lignée cellulaire de gonades de truite arc-en-ciel (<i>Oncorhynchus mykiss</i>) RTG-2	Test MTT	CE ₅₀ (dommages aux membranes cellulaires)	5,6	
Lignée cellulaire de foie de poisson-zèbre (<i>Danio rerio</i>) ZFL	Test de LDH	CE ₁₀	0,28	Bopp et Lettieri, 2008
		CE ₅₀	0,63	
	Test MTT	CE ₁₀	0,58	
		CE ₅₀	0,69	
	Test de l'Alamar Blue	CE ₁₀	0,31	
		CE ₅₀	0,45	
	Test de CFDA-AM	CE ₁₀	0,42	
		CE ₅₀	0,67	

Test MTT : le test MTT est fondé sur l'absorption du MTT et sur sa réduction dans la mitochondrie des cellules vivantes en formazan, puisque dans les cellules mortes, cette réaction de clivage ne se produit habituellement pas.

Test au rouge neutre : le test au rouge neutre est fondé sur l'absorption et l'accumulation de rouge neutre dans les lysosomes des cellules vivantes puisque les cellules endommagées ont altéré les taux d'absorption et que les cellules mortes ne retiennent pas le colorant.

Test de LDH : le test de LDH est fondé sur la détection du LDH qui est rejeté à partir du cytosol des cellules endommagées ou lysées; la cytotoxicité se reflète dans l'intégrité de la membrane plasmique.

Test de l'Alamar Blue : le test de l'Alamar Blue mesure l'activité métabolique cellulaire et est fondé sur la conversion d'un colorant non fluorescent, la résazurine, en un colorant fluorescent, la résorufine, par la mitochondrie et d'autres enzymes. La production de résorufine est proportionnelle à l'activité métabolique de la cellule.

Test de CFDA-AM : le test de CFDA-AM est fondé sur la conversion d'un substrat d'estérase non toxique en colorant fluorescent, la carboxyfluorescéine; la cytotoxicité se reflète par l'intégrité de la membrane plasmique étant donné que seules les cellules vivantes soutiennent l'activité estérasiq.

7.6.2 Potentiel génotoxique

À notre connaissance, une étude a été réalisée pour évaluer la génotoxicité du tamoxifène. Il s'agit de celle d'Aguirre-Martinez et ses collaborateurs (2015). Les auteurs ont mis en évidence que le tamoxifène n'induisait pas de dommages à l'ADN dans les tissus de la glande digestive de la palourde asiatique *Corbicula fluminea* après une exposition à 0,1, 1, 10 et 50 µg/l (concentrations nominales) pendant 21 jours. Cette absence de dommages à l'ADN pourrait être liée à l'activité enzymatique antioxydante qui était efficace pour prévenir les dommages reliés à la présence de radicaux libres.

7.6.3 Potentiel de perturbation endocrinienne

Nombre d'études ont cherché à déterminer le potentiel du tamoxifène et de ses métabolites à engendrer des perturbations endocriniennes chez les organismes aquatiques. Ces études sont résumées dans les paragraphes suivants.

Smeets et ses collaborateurs (1999) rapportent une baisse de l'induction de la vitellogénine (VTG) dans des hépatocytes de femelles carpes communes (*Cyprinus carpio*) après l'exposition des poissons à

220 µg/l et plus de tamoxifène pendant quatre jours. La concentration de tamoxifène correspondant à une diminution de 50 % des niveaux de VTG (Cl₅₀) était de 370 µg/l. Cette concentration équivaut à celle obtenue chez la barbie de rivière (*Ictalurus punctatus*) dont la Cl₅₀ pour ce paramètre était de 270 µg/l (Nimrod et Benson, 1997). Deux autres études (Flouriot et collab., 1996; Pelissero et collab., 1993) ont observé un effet semblable du tamoxifène chez des hépatocytes de la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) à des concentrations similaires à celles utilisées par Smeets et ses collaborateurs (1999).

Pour évaluer les effets potentiels sur le développement embryonnaire du médaka (*Oryzias latipes*), des œufs fécondés ont été exposés au tamoxifène à des concentrations de 1 à 625 µg/l pendant 14 jours (Sun et collab., 2007b). Ces concentrations ont été sélectionnées sur la base de résultats préliminaires ayant montré que l'exposition au tamoxifène occasionnait 100 % de mortalité chez les larves de médakas à des concentrations supérieures à 3 125 µg/l, tandis qu'une mortalité de 40 % était observée à une concentration de 625 µg/l. Le taux d'éclosion et le moment de l'éclosion des œufs étaient altérés à des expositions de 125 et 625 µg/l, mais aucune déformation morphologique n'était observée. Dans cette étude, des médakas adultes ont également été exposés à des concentrations de 1 à 625 µg/l de tamoxifène pendant 14 jours. Les niveaux de vitellogénine plasmatique ont augmenté de manière significative chez les mâles, et ce, à toutes les concentrations (Sun et collab., 2007b). En revanche, les concentrations plasmatiques de VTG des femelles ont diminué de manière significative à partir de la concentration de 25 µg/l. La fécondité et la fertilité des poissons exposés ont été affectées à la concentration de 625 µg/l. Enfin, une augmentation du nombre de mâles a été observée aux concentrations supérieures à 5 µg/l.

Van der Ven et ses collaborateurs (2007) ont étudié les effets du tamoxifène chez le poisson-zèbre (*Danio rerio*) en exposant sur une période de 10 jours des poissons-zèbres parents (F0) et leur descendance (F1) à des concentrations de 0,01 à 10 mg/l. La reproduction (fertilité, fécondité), la mortalité, la croissance ainsi que l'expression de la vitellogénine et les modifications des gonades par analyse histologique ont été évaluées. Aux concentrations égales ou supérieures à 1 mg/l, une hémorragie ainsi qu'une perturbation de la locomotion et de la respiration des poissons juvéniles et adultes ont été observées. De plus, une forte mortalité (≥ 88 %) a été observée chez les larves de poissons à une concentration d'exposition de 1 mg/l. Il en est de même chez les juvéniles exposés à 0,1 mg/l. Aucune descendance n'a été observée à la concentration de 0,3 mg/l. Les trompes de Fallope des poissons-zèbres femelles de tous les groupes exposés au tamoxifène étaient remplies d'œufs dégénérés. L'exposition à la concentration de 0,03 mg/l a également entraîné une augmentation considérable de la proportion de mâles dans la génération F1 par rapport aux femelles, ainsi qu'une plus grande proportion d'individus ayant des gonades non différenciées.

Toujours chez le poisson-zèbre, Knacker et ses collaborateurs (2010) ont évalué les effets du citrate de tamoxifène sur le cycle de vie complet de trois générations, soit les générations F0, F1 et F2. Pour les générations F0 et F1, les niveaux de VTG et du stéroïde sexuel 11-kétotestostérone ont également été mesurés. Les résultats sont les suivants :

- Pour la génération F0, une réduction significative du taux de fécondation des œufs a été observée après une exposition à une concentration de 14 µg/l de citrate de tamoxifène, soit la concentration testée la plus élevée. Une diminution significative des niveaux de VTG chez les poissons mâles et femelles a été constatée pour les concentrations de 4 et 14 µg/l et ceux de la 11-kétotestostérone ont augmenté significativement chez les poissons mâles exposés à 14 µg/l.
- Pour la génération F1, les taux d'éclosion et de croissance étaient significativement réduits à des concentrations de citrate de tamoxifène de 11 µg/l. Une augmentation significative des niveaux de VTG dans le plasma sanguin des mâles a été observée à partir d'une exposition à 0,77 µg/l. Ce résultat s'est traduit par des changements dans le rapport de masculinité de la population dès cette concentration. Par ailleurs, une inversion de sexe complète dans laquelle aucune femelle n'a été recensée a été observée à la concentration testée la plus élevée, à savoir 11 µg/l.
- Aucun effet n'a été observé sur le succès d'éclosion et la survie après l'éclosion pour la génération F2 (embryons et larves). Une augmentation significative de la longueur des larves a été constatée à la concentration de 2,3 µg/l de citrate de tamoxifène.

Enfin, Wester et ses collaborateurs (2003, cités dans Williams et collab., 2007) rapportent que le nombre de pontes, la fertilisation, l'éclosion, la survie et la croissance de poissons-zèbres adultes exposés à des

concentrations de 10 à 320 µg/l de citrate de tamoxifène ont diminué. Basées sur la croissance, la concentration minimale avec effet observé et la concentration sans effet observé sur une période de 63 jours étaient respectivement de 10 et 3,2 µg/l. Des modifications morphologiques ont également été observées, autant dans les ovaires que dans les testicules, et ce, dès 10 µg/l. Chez les juvéniles, le tamoxifène a induit une inversion de sexe complète, près de 100 % de la population étant masculine à partir de 10 µg/l.

Williams et ses collaborateurs (2007) ont exposé des menés à grosse tête (*Pimephales promelas*) à du citrate de tamoxifène pour définir les effets toxiques potentiels d'une exposition chronique à cette substance. Les effets de ce composé ont été évalués sur la croissance et la reproduction des poissons durant la phase de reproduction de la génération F0 (parents) et le stade embryolaire F1 après une exposition à des concentrations mesurées variant de 0,0073 à 18 µg/l pendant 42 jours. En plus des effets toxiques, les auteurs ont mesuré la VTG dans ces poissons. L'exposition au citrate de tamoxifène n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques de vitellogénine chez les poissons adultes de la génération F0. Une réduction de 50 % des concentrations de vitellogénine chez les larves de poissons F1 a été observée à des concentrations d'exposition égales ou inférieures à 18 µg/l de citrate de tamoxifène après 42 jours. Dans une expérimentation portant sur le cycle de vie complet des poissons, les auteurs rapportent enfin une augmentation significative des concentrations plasmatiques de vitellogénine chez les mâles F0 au 211^e jour après l'éclosion à partir d'une concentration d'exposition de 5,6 µg/l de citrate de tamoxifène, de même que chez les femelles F1 au 112^e jour après l'éclosion à une concentration d'exposition de 18 µg/l.

Des perturbations endocriniennes ont aussi été observées chez d'autres espèces de poissons exposées par leur alimentation.

Les effets de l'administration orale de tamoxifène sur les niveaux de VTG des médakas (*Oryzias latipes*) mâles ou femelles exposés pendant sept jours à des doses de 0,01, 0,1, 1 et 8 mg/g ont été étudiés par Chikae et ses collaborateurs (2004). Le tamoxifène a augmenté de manière significative les niveaux de VTG chez les mâles selon une relation dose-réponse. Il a en revanche inhibé son induction chez les femelles exposées aux concentrations les plus élevées (1 mg/g et 8 mg/g). L'inhibition chez les femelles pourrait s'expliquer par une compétition avec l'œstradiol endogène des femelles sur le plan hépatique.

Le tamoxifène a induit des effets de perturbation endocrinienne chez des dorades royales (*Sparus aurata*) mâles exposées quotidiennement par l'alimentation à 100 mg/kg de tamoxifène pendant 25 jours. Les résultats montrent une augmentation de la transcription hépatique du gène de la VTG, des taux sériques de 17β-œstradiol et des niveaux d'œstrogènes chez ces mâles (Garcia-Hernandez et collab., 2016). Le tamoxifène a également augmenté la concentration et la motilité des spermatozoïdes, tout en diminuant les taux d'expression de l'ARNm du P450arom, responsable de la conversion des androgènes en œstrogènes. Les auteurs ont également démontré que l'effet perturbateur endocrinien du tamoxifène sur le processus de reproduction n'était pas réversible après une période de récupération de 25 jours. En effet, les niveaux de VTG et des autres paramètres étudiés étaient encore significativement affectés après cette période de récupération.

Kitano et ses collaborateurs (2007) ont démontré que le tamoxifène induit une masculinisation chez le cardeau hirme (*Paralichthys olivaceus*) exposé par une alimentation contaminée par du tamoxifène à des concentrations de 1, 10 ou 100 mg/kg. Le pourcentage de masculinisation était respectivement de 19 %, 25 % et 57 %, comparativement à 2 % chez le témoin. Les auteurs ont constaté la suppression de l'expression de l'ARNm du P450arom ainsi que l'induction de l'expression de l'ARNm de substances inhibitrices mülleriennes à tous les traitements. Cet ARNm appartient à la superfamille TGF-β qui joue un rôle très précis dans la régression du canal müllerien, ébauche du système reproducteur féminin. Aucun effet sur l'expression de l'ARNm des récepteurs d'œstrogènes n'a été observé.

Dans une autre étude, l'expression des récepteurs d'œstrogènes et des protéines de choc thermique (Hsp70) était significativement régulée à la hausse chez le gobie noir (*Gobius niger*) exposé à 1 mg/kg de tamoxifène pendant 72 heures (Maradonna et collab., 2009). L'expression de la VTG et d'autres gènes associés au développement de l'œuf et de la réponse immunitaire était aussi significativement augmentée chez des truites arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) exposées par l'alimentation à 50 mg/kg de tamoxifène

pendant 14 jours (Benninghoff et Williams, 2008). Une exposition à 25 mg/kg a produit une inversion du rapport femelles-mâles chez le poisson-chat *Silurus meridionalis* exposé pendant 20 jours (Liu et collab., 2010b). L'exposition pendant 60 jours d'alevins de carpes communes (*Cyprinus carpio*) à 200 mg/kg de tamoxifène mélangés à la nourriture a occasionné une masculinisation d'environ 82,5 % de la population de poissons (Singh, 2013). Dans les mêmes conditions expérimentales, ce pourcentage était de 90 % chez des tilapias du Nil (*Oreochromis niloticus*) (Singh et collab., 2012). Seules deux études n'ont pas observé ce type de résultat chez des poissons. Il s'agit de l'étude de Leañós-Castañeda et ses collaborateurs (2002) qui rapporte que le tamoxifène, à une concentration de 5 mg/kg pendant 12 jours, n'affecte pas le niveau de vitellogénine plasmatique chez les tilapias du Nil mâles. Aucune masculinisation n'a été observée chez les femelles de cette espèce exposée par l'alimentation à une dose allant jusqu'à 25 mg/kg pendant 30 jours (Guiguen et collab., 1999), ni chez la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) exposée à une dose allant jusqu'à 20 mg/kg pendant 30 jours.

La perturbation endocrinienne engendrée par le tamoxifène a également été étudiée chez une espèce de grenouille, le xénope lisse (*Xenopus laevis*), après une exposition de quatre semaines à 3,7 µg/l (Urbatzka et collab., 2007; 2006). Chez les mâles, les concentrations plasmatiques de la testostérone n'ont pas changé. Chez les femelles :

- les concentrations plasmatiques de la testostérone n'ont pas changé;
- les concentrations plasmatiques de 17β-œstradiol ont augmenté;
- l'expression de l'ARNm de la vitellogénine dans le foie a diminué, significativement, mais les taux de vitellogénine plasmatique n'ont pas changé;
- l'expression de l'ARNm de la transferrine, un transporteur de fer, a significativement augmenté et l'expression basale de la protéine RBP, qui participe au transport du précurseur de la vitamine A, le rétinol, a eu tendance à diminuer. L'expression de l'ARNm de la transferrine et de la vitellogénine dans le foie semble indiquer une réponse antioestrogénique qui pourrait avoir une incidence sur les processus qui participent à l'homéostasie des protéines, tel que traduit par la diminution de l'expression basale de la protéine RBP;
- les niveaux d'ARNm des hormones gonadotropes, c'est-à-dire l'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH), les principales hormones de la reproduction, ont augmenté d'environ 1,5 à 2,5 fois par rapport aux témoins;
- les niveaux d'ARNm de la gonadolibérine (GnRH), l'hormone responsable de la synthèse et de la sécrétion de la FSH et de la LH par l'antéhypophyse, sont demeurés inchangés.

Ces résultats indiquent que l'expression des gonadotrophines chez cette espèce peut être altérée de manière importante en présence de tamoxifène. Les résultats d'Urbatzka et de ses collaborateurs (2007; 2006) sont similaires à ceux de McKearin et Shapiro (1988) pour l'effet du tamoxifène sur l'expression de la protéine RBP. Ainsi, ces derniers ont mis en évidence que le tamoxifène ne modifiait pas l'expression basale de la protéine RBP des grenouilles mâles *X. laevis* lors d'expérimentations *in vivo* chez des organismes ayant reçu par injection 1 mg d'hydroxytamoxifène. En revanche, l'expression de cette protéine était réduite chez des mâles prétraités avec des œstrogènes.

Enfin, des perturbations endocriniennes ont également été observées chez les reptiles. Ainsi, chez la cistude d'Europe (*Emys orbicularis*), une espèce de tortue d'eau douce, l'injection de 100, 150 et 200 µg de tamoxifène par œuf au cours de la période de différenciation des sexes a causé une masculinisation totale des embryons, à une température habituellement productrice de femelles (Dorizzi et collab., 1991). Un résultat contraire a été obtenu chez l'alligator d'Amérique (*Alligator mississippiensis*) : une injection de tamoxifène à une température qui devrait normalement produire 100 % de mâles a engendré une inversion des sexes, aboutissant à une totalité d'embryons femelles (Lance et Bogart, 1991).

Plusieurs études ont cherché à évaluer les effets du tamoxifène pour la reproduction et le développement des organismes aquatiques. Ces études sont résumées dans les paragraphes ci-dessous.

Les effets du tamoxifène sur le succès de reproduction de l'oursin *Strongylocentrotus purpuratus* et le développement des embryons ont été évalués à court (deux heures) ou long terme (durée de l'embryogenèse),

à différentes concentrations de tamoxifène (Pagano et collab., 2001). Après l'exposition du sperme, le taux de fécondation a diminué pour les concentrations supérieures à 3,7 mg/l et des malformations ont été observées chez les embryons. En revanche, l'exposition à de faibles concentrations (37 à 260 µg/l) a eu tendance à améliorer le succès de la fécondation, mais les résultats n'étaient pas significatifs. À la concentration de 3,7 mg/l, l'exposition pendant toute la durée de l'embryogenèse a occasionné une mortalité de 100 % des embryons, tandis que l'exposition à court terme a induit 16 % de mortalité. Aucune déformation ni aucun arrêt du développement n'ont par contre été observés. La production de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO), mesurée par une méthode de chimiluminescence luminol-dépendante, semble indiquer que les effets observés pourraient être reliés à la formation de DRO dont les taux dans les organismes exposés étaient multipliés par deux à trois par rapport au témoin.

Roepke et ses collaborateurs (2005) ont également évalué les effets du tamoxifène sur la reproduction de cette espèce de larves d'oursins (*S. purpuratus*). Après une exposition de 96 heures, la CE₅₀ a été estimée à 0,05 µg/l pour le développement du stade larvaire. Des effets étaient observables dès une concentration de 0,02 µg/l.

Une concentration sans effet observé (CSEO) de 50 µg/l et une concentration minimale avec effet observé (CMEO) de 90 µg/l ont été mesurées à la suite d'un essai de 21 jours évaluant les effets du tamoxifène sur la reproduction de *Daphnia magna* (FASS, 2011).

Une diminution du succès reproducteur a également été observée chez deux générations de *Daphnia pulex* exposées à des concentrations allant de 0,15 à 5,15 µg/l de tamoxifène (Borgatta, 2015). Dans ces expériences, la reproduction des individus de première génération (F0) a chuté drastiquement après 12 jours d'exposition, avec 60 % moins de nouveau-nés (F1) chez les organismes exposés à la plus forte concentration que chez les témoins. Des effets tératogènes, tels que des malformations chez les nouveau-nés et des œufs avortés, ont aussi été observés aux concentrations de 0,15 à 0,72 µg/l. Une étude subséquente de Borgatta et ses collaborateurs (2016) a évalué la sensibilité de *D. pulex* au tamoxifène sur quatre générations. Une diminution de la taille a été observée aux générations F0 et F1¹⁰ exposées à une concentration de 5,26 µg/l de tamoxifène pendant 14 jours. Lorsque l'exposition au tamoxifène des descendants des individus exposés à 0,67 µg/l était stoppée, le taux de reproduction de la génération F1 était significativement inférieur à celui de 15 % des témoins. Ainsi, même si le composé était retiré du milieu, les effets persistaient.

La toxicité du tamoxifène a aussi été étudiée chez le crustacé marin *Acartia tonsa* dans le but d'évaluer les effets de ce cytostatique sur le développement des organismes, c'est-à-dire de l'œuf jusqu'à ce qu'environ la moitié des larves du groupe témoin aient atteint le stade copépodite, soit le stade de larves possédant une morphologie adulte (Andersen et collab., 2001). Les CE₅₀ et CE₁₀ obtenues après une exposition de cinq jours étaient respectivement de 49 et 8,7 µg/l.

Milan et ses collaborateurs (2003) ont évalué l'arythmie cardiaque découlant de l'exposition de larves de poisson-zèbre (*Danio rerio*) au tamoxifène. Les symptômes ont été surveillés à l'aide d'une caméra dirigée vers le cœur des poissons et analysés au moyen d'un logiciel mesurant la densité en pixels par rapport au temps. Après une exposition de 24 heures à 1, 10 et 100 mg/l de tamoxifène, une diminution significative de la fréquence cardiaque et une arythmie ont été observées.

Toujours chez le poisson-zèbre, Orias et ses collaborateurs (2015b) ont déterminé une CSEO de 1,85 mg/l pour l'éclosion et la survie d'embryons exposés pendant 96 heures.

Williams et ses collaborateurs (2007) ont exposé des menés à grosse tête (*Pimephales promelas*) à du citrate de tamoxifène pour définir les effets toxiques potentiels d'une exposition chronique à cette substance. Ainsi, les effets toxiques ont été étudiés durant la phase de reproduction F0 (premier couple reproducteur) et le stade embryolaire F1, après une exposition à des concentrations mesurées variant de 0,0073 à 18 µg/l, pendant 42 jours. Les auteurs ont également effectué des essais sur le cycle de vie complet des organismes exposés dans ces mêmes conditions expérimentales. Pour la génération F0, la survie durant le frai, le poids et la longueur des poissons ont été mesurés au 42^e, au 112^e et au 211^e jour

¹⁰ Première et deuxième générations provenant des premières daphnies exposées.

après l'éclosion (dph; *day post-hatching*). Pour la génération F1, la longueur et le poids ont été mesurés au 28^e et au 112^e dph. Les résultats sont les suivants :

- L'exposition de 42 jours à la concentration maximale de 18 µg/l de tamoxifène a réduit de 70 % le frai des poissons exposés (F0).
- Le tamoxifène n'a eu aucune incidence sur la survie ni sur la croissance des individus de la génération F0.
- L'étude sur le cycle de vie complet n'a montré aucune réduction significative de la fécondité de F0, du succès d'éclosion de F0 et de F1 et de la survie après l'exposition au tamoxifène à des concentrations allant jusqu'à 2,7 µg/l, sur les 211 jours de l'étude.
- Une réduction significative du poids et de la longueur de la génération F1 a été mesurée aux concentrations de 5,6 et 18 µg/l.
- La CSEO et la CME0 ont été calculées selon les résultats des études sur le cycle de vie partiel et complet. Les paramètres considérés sont notamment l'altération du développement, de la croissance et de la reproduction. Les données sur la croissance larvaire au 28^e dph ont été exclues. La CSEO et la CME0 étaient de 3,4 et 3,7 µg/l respectivement.

Parmi la documentation consultée, une étude traite de la toxicité des métabolites hydroxylés du tamoxifène pour les organismes aquatiques. Borgatta et ses collaborateurs (2015a) ont évalué la toxicité du 4-HT et de l'endoxifène chez *Daphnia pulex*, sur deux générations. Les résultats montrent que les individus de deuxième génération sont plus sensibles que leurs parents (F0), tant sur le plan de la survie qu'au chapitre de la reproduction. À la concentration la plus élevée de 4-HT, à savoir 98,9 µg/l, toutes les daphnies exposées de la génération F0 sont mortes. Le nombre moyen de nouveau-nés produits par la génération F0 exposée à 6,8 et 23,8 µg/l de 4-HT était significativement plus petit par rapport aux témoins. La reproduction de la génération F1 était également significativement plus faible que celle des témoins à toutes les concentrations testées. Pour l'endoxifène, la concentration de 202,4 µg/l a engendré une mortalité de 100 % des individus après quatre jours d'exposition. La reproduction des daphnies de la génération F0 exposées à 51,8 µg/l d'endoxifène a subi une réduction significativement de 67 % par rapport aux témoins, les daphnies de la génération F1 exposées à la même concentration n'ayant pour leur part produit aucun néonate. Tous les résultats de toxicité obtenus par ces auteurs sont résumés dans le tableau 19.

Tableau 19 – Toxicité des métabolites du tamoxifène chez *Daphnia pulex*, telle que rapportée par Borgatta et ses collaborateurs (2015a).

Génération	Métabolite	Concentration d'exposition (µg/l)	Longévité (jours)	Reproduction (nombre de néonates par femelle)	Taux de croissance de la population	CSEO (reproduction)	CSEO (taux de croissance de la population)
F0	4-HT	0	21 ± 0	86 ± 10	0,39 ± 0,03	1,8	6,8
		1,8	21 ± 0	76 ± 8	0,42 ± 0,03		
		6,8	19,3 ± 3,5	64 ± 8	0,38 ± 0,04		
		23,8	21 ± 0	37 ± 6	0,33 ± 0,03		
		98,9	4 ± 0	0	0		
	Endoxifène	0	21 ± 0	86 ± 10	0,39 ± 0,03	4,3	4,3
		0,4	21 ± 0	92 ± 4	0,40 ± 0,04		
		4,3	21 ± 0	88 ± 7	0,38 ± 0,02		
		51,8	18 ± 3	28 ± 17	0,29 ± 0,13		
		202,4	4 ± 0	0	0		
F1	4-HT	0	20,6 ± 1,4	103 ± 11	0,40 ± 0,02	≤ 1,8	≤ 1,8
		1,8	21 ± 0	82 ± 3	0,36 ± 0,02		
		6,8	21 ± 0	74 ± 8	0,37 ± 0,01		
		23,8	21 ± 0	28 ± 0	0,31 ± 0		
		98,9	—	—	—		
	Endoxifène	0	20,6 ± 1,4	103 ± 11	0,40 ± 0,02	4,3	0,4
		0,4	20,9 ± 0,3	105 ± 6	0,40 ± 0,01		
		4,3	21 ± 0	95 ± 9	0,37 ± 0,03		
		51,8	5,2 ± 2,6	0	0		
		202,4	—	—	—		

Les données en *italique* indiquent des différences notables comparativement aux témoins.

Une autre étude réalisée par les mêmes auteurs rapporte des diminutions significatives de la taille et de la survie des individus, de leur reproduction et de leur taux intrinsèque d'accroissement naturel après une exposition à 17,86 µg/l de 4-HT chez quatre générations (F0 à F3) de *Daphnia pulex* exposées pendant 14 jours (Borgatta et collab., 2016). Après une exposition à une concentration plus faible de 4-HT, 1,48 µg/l, des effets sur la taille ont été observés chez les générations F1 et F2. Enfin, lorsque les daphnies ont été exposées à un mélange de tamoxifène (0,12 µg/l) et de 4-HT (0,16 µg/l), des effets sur les néonates de la génération F2 ont été observés à des teneurs qui n'avaient induit aucun effet lorsque ces produits avaient été testés individuellement. De plus, la reproduction de ces organismes était diminuée de 21 %. Les auteurs ont également cherché à déterminer si les effets du 4-HT étaient réversibles pour les descendants lorsque le stress chimique disparaissait. Ainsi, pour les individus de la génération F1 récupérés après une exposition à 1,48 et 17,86 µg/l de 4-HT, leur taille était significativement inférieure de respectivement 5 % et 7 % comparativement aux témoins après leur transfert dans un milieu exempt de contamination. De plus, la reproduction de ces individus de la génération F1 exposés à 17,86 µg/l de 4-HT affichait une baisse significative de 30 % par rapport aux témoins.

7.7 Synthèse des connaissances disponibles sur les antiœstrogènes dans l'environnement aquatique

Les informations actuellement disponibles dans la littérature ne permettent pas de déterminer le potentiel de danger des antiœstrogènes pour l'environnement aquatique.

Selon la littérature consultée, le tamoxifène semble peu dégradé, voire pas du tout dégradé dans les stations de traitement des eaux usées municipales, contrairement à ces principaux métabolites, le 4-HT et l'endoxifène. C'est en partie ce qui peut expliquer son occurrence dans les eaux de surface des milieux aquatiques récepteurs des effluents municipaux qui ont été caractérisés dans différents pays. Les

concentrations mesurées vont de quelques nanogrammes par litre à quelques dizaines de nanogrammes par litre. Compte tenu de la tendance de ce produit à se fixer à la matière organique, il pourrait s'accumuler dans les sédiments et avoir tendance à persister dans ces milieux aquatiques. Cette hypothèse doit être vérifiée par la réalisation de campagnes d'échantillonnage et de caractérisation des milieux récepteurs des effluents municipaux pour déterminer la présence du tamoxifène et de ses métabolites dans les eaux de surface et les sédiments.

Les résultats d'études réalisées en laboratoire indiquent que ces composés auraient tendance à se bioaccumuler dans les organismes aquatiques. Il apparaît important de valider ces résultats pour différentes espèces afin de permettre l'évaluation du danger associé au tamoxifène et à ses métabolites.

Enfin, les études consultées indiquent que ce cytostatique et ses métabolites peuvent engendrer des effets toxiques et présentent un potentiel de perturbation endocrinienne chez les organismes aquatiques à des concentrations proches de celles qui ont été mesurées dans différents environnements aquatiques. De nouvelles études devront être réalisées pour déterminer la gamme de concentrations à laquelle ces effets peuvent se manifester dans le milieu. Le nombre d'études disponibles n'était pas suffisant pour conclure quant au potentiel génotoxique du tamoxifène pour les organismes aquatiques. De nouveaux travaux seront nécessaires pour conclure sur ce point.

8. ANTIFOLIQUES (MÉTHOTREXATE)

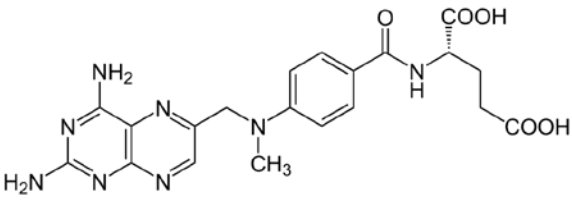
Les antifoliques sont des anticancéreux de la famille des antimétabolites. Ils inhibent la dihydrofolate réductase, une enzyme fondamentale dans le métabolisme de l'acide folique (Fent et collab., 2006; Henschel et collab., 1997). Or, l'acide folique étant nécessaire à la synthèse des purines et de la thymidine, son inhibition bloque la synthèse de l'ADN et, par conséquent, la prolifération des cellules tumorales.

Le méthotrexate (CAS 59-05-2; $C_{20}H_{22}N_8O_5$) est le principal cytostatique du groupe des antifoliques. Il est utilisé dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë, des lymphomes malins non hodgkiniens B ainsi qu'en prophylaxie dans les tumeurs cérébrales.

8.1 Propriétés physicochimiques

Quelques propriétés physicochimiques du méthotrexate sont résumées dans le tableau 20.

Tableau 20 – Propriétés physicochimiques du méthotrexate.

Propriété	Méthotrexate
Poids moléculaire (g/mol)	454,46
log K_{oe}	-1,85
log K_{oc}	1,0
Pression de vapeur (Pa)	2,80E-17
Solubilité (mg/l)	2 600
Structure moléculaire	

– : données non disponibles
Source : HSDB, 2019

8.2 Métabolisation-excrétion dans le corps humain

Après son absorption, le méthotrexate se métabolise dans le foie pour former des polyglutamates de méthotrexate, métabolites qui, par hydrolyse, peuvent être reconvertis en méthotrexate (HSDB, 2019). De petites quantités de polyglutamates de méthotrexate peuvent être transformées en 7-hydroxyméthotrexate.

De 55 à 88 % du méthotrexate sont éliminés dans les urines en 24 heures. De ce pourcentage, de 60 à 90 % sont éliminés sous forme inchangée, tandis que de 1 à 10 % sont rejetés sous forme métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate (Maillot, 2012).

8.3 Devenir dans l'environnement

Quelques études ont évalué la dégradation du méthotrexate dans des conditions environnementales ou à la suite de différents traitements physicochimiques.

Le méthotrexate absorbe les rayons UV de longueurs d'onde supérieures à 290 nm (HSDB, 2019). Par conséquent, ce composé peut être sensible à la photolyse (Calza et collab., 2014; Bialk-Bielińska et collab.,

2017; Booker et collab., 2014). Toutefois, la vitesse de cette réaction n'est pas connue. Calza et ses collaborateurs (2014) ont démontré qu'en présence de rayonnement UV, 60 % d'une concentration de 15 mg/l de méthotrexate sont dégradés en une heure. L'ajout de 200 mg/l de dioxyde de titane (TiO_2) a favorisé une dégradation rapide, ce cytostatique étant totalement dégradé dans les 30 minutes suivant l'irradiation. Dans les deux cas, huit produits de transformation ont été caractérisés (Calza et collab., 2014). La transformation du méthotrexate serait essentiellement due à de la décarboxylation ou du clivage moléculaire. Zhang et ses collaborateurs (2017a) ont quant à eux démontré qu'en présence de rayonnement UV, 4,8 % d'une concentration de 100 $\mu\text{g/l}$ de méthotrexate sont dégradés. La dégradation de ce cytostatique diminue en présence de matières organiques en raison de la concurrence pour la lumière UV, mais elle augmente avec l'addition de nitrate (NO_3^-) en raison d'une production indirecte de radicaux libres (Zhang et collab., 2017a; Lai et collab., 2017). La dégradation du méthotrexate augmente significativement (88,3 %) avec l'addition de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en raison de la génération de radicaux libres (Zhang et collab., 2017a). Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus par Lutterbeck et ses collaborateurs (2015), où le méthotrexate semble facilement éliminé à la suite d'irradiation en présence d'UV/ H_2O_2 , d'UV/ $\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$ et d'UV/ TiO_2 . Les taux de dégradation les plus élevés ont été obtenus à la suite du traitement UV/ $\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$, tandis que le taux le plus faible a été obtenu avec le traitement UV/ H_2O_2 .

L'hydrolyse ne devrait pas être un processus important dans le devenir environnemental de cette substance puisque le méthotrexate ne contient pas de groupes fonctionnels qui s'hydrolysent dans des conditions environnementales (HSDB, 2019). Par ailleurs, en milieu aqueux, le méthotrexate ne devrait pas avoir tendance à s'adsorber aux matières en suspension et aux sédiments compte tenu de son faible K_{oc} et de sa forte solubilité (HSDB, 2019).

Enfin, à la suite d'un test utilisant un protocole d'évaluation de la biodégradabilité de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), un taux de biodégradation de 98 % a été mesuré par Kiffmeyer et ses collaborateurs (1998). Le 7-hydroxyméthotrexate est toutefois considéré comme persistant (Kiffmeyer et collab., 1998).

8.4 Concentrations environnementales

Quelques études ont cherché à déterminer le risque de contamination du milieu aquatique en lien avec la présence de méthotrexate dans les effluents.

Au Québec, quelques études ont porté sur la caractérisation de la présence du méthotrexate dans le milieu aquatique. Ainsi, la concentration maximale de méthotrexate était de 60 ng/l à l'influent et de 53 ng/l à l'effluent de trois usines de traitement des eaux municipales localisées dans la région de Montréal (Rabii et collab., 2014). Ce résultat concorde avec une étude antérieure qui rapportait une teneur de 59 ng/l dans l'influent de la ville de Montréal (Garcia-Ac et collab., 2009). Dans cette dernière étude, ce composé n'était pas détecté à l'effluent ($\text{LD} \leq 16 \text{ ng/l}$) et dans son principal récepteur ($\text{LD} \leq 6 \text{ ng/l}$), le fleuve Saint-Laurent (Garcia-Ac et collab., 2009).

En France, le méthotrexate a été mesuré dans les effluents de deux hôpitaux, dont un spécialisé dans le traitement du cancer (Catastini et collab., 2008). Les concentrations dans ces effluents étaient comprises entre la limite de détection de la méthode utilisée ($\leq 30 \text{ ng/l}$) et 28,7 $\mu\text{g/l}$. Dans cette étude, des concentrations de 30 à 120 ng/l ont également été mesurées à l'entrée de stations de traitement des eaux usées municipales. Elles atteignaient au maximum 30 ng/l en sortie de station.

Ferrando-Climent et ses collaborateurs (2013) ont recueilli des échantillons d'effluents hospitaliers des villes de Coimbra (Portugal) et de Valence et Gérone (Espagne), ainsi que des échantillons des eaux usées de stations d'épuration municipales situées à Gérone et à Toulouse (France). Le méthotrexate n'a pas été détecté dans les échantillons de ces effluents hospitaliers ($\text{LD} \leq 1,8 \text{ ng/l}$). Il a été mesuré à des concentrations allant jusqu'à 23 ng/l à l'influent des stations de traitement des eaux usées. Ces chercheurs ont poursuivi leur étude en recueillant des échantillons d'effluents hospitaliers et d'eaux usées de stations d'épuration municipales de la ville de Gérone (Espagne) ainsi que de l'eau de surface du milieu récepteur, la rivière Ter (Ferrando-Climent et collab., 2014). Le méthotrexate a été mesuré à une concentration

maximale de 19 ng/l dans les effluents hospitaliers, de 23 ng/l dans les influents de l'usine d'épuration, de 6 ng/l dans l'effluent de l'usine d'épuration et de 5 ng/l dans les eaux de surface de la rivière Ter.

D'autres études ont cherché à mesurer la présence de ce cytostatique en Espagne. Ainsi, le méthotrexate n'a pas été détecté ($LD \leq 1,6$ ng/l) dans les effluents d'une usine de traitement des eaux usées de Catalogne, tandis que les concentrations maximales dans l'influent étaient de 18,1 ng/l (Negreira et collab., 2014b). Ce cytostatique n'a pas non plus été détecté dans l'influent ($LD \leq 0,1$ ng/l) et l'effluent ($LD \leq 0,1$ ng/l) des usines de traitement des eaux municipales de Séville (Martín et collab., 2011). Toutefois, une étude subséquente a montré que les concentrations moyennes dans l'influent du même secteur étaient de 21,8 ng/l (Martín et collab., 2014), sans que ce composé n'ait été détecté ($LD \leq 0,1$ ng/l) dans les eaux de surface des rivières environnantes (Martín et collab., 2011). Dans l'effluent d'un hôpital de Valence, les teneurs en méthotrexate étaient comprises entre la limite de détection de la méthode analytique ($\leq 0,1$ ng/l) et 4 756 ng/l (Olalla et collab., 2018). Son principal métabolite, le 7-hydroxyméthotrexate, était présent à des concentrations comprises entre la limite de détection de la méthode ($\leq 0,2$ ng/l) et 846 ng/l (Olalla et collab., 2018). Enfin, le méthotrexate a été mesuré à une teneur de 29 ± 7 ng/l dans l'effluent d'un hôpital local de Barcelone (Isidori et collab., 2016a). Les teneurs dans l'influent de l'usine de traitement des eaux municipales du secteur s'élevaient à 29 ± 2 ng/l, mais ce composé n'était pas détecté à l'effluent ($LD < 0,5$ ng/l). Son principal métabolite, le 7-hydroxyméthotrexate, n'était pas détecté dans l'effluent hospitalier ($LD < 1,6$ ng/l) ni dans l'influent ($LD < 1,6$ ng/l) et l'effluent ($LD < 1,3$ ng/l) de l'usine de traitement des eaux usées municipales de Barcelone (Isidori et collab., 2016a).

Au Royaume-Uni, des teneurs en méthotrexate d'environ 1 µg/l ont été mesurées dans un effluent situé immédiatement en aval d'une clinique d'oncologie (Aherne et collab., 1990). Les concentrations dans les rivières avoisinantes atteignaient un maximum de 6,25 ng/l.

En Italie, Castiglioni et ses collaborateurs (2005) rapportent des concentrations comprises entre $\leq 0,83$ et 12,6 ng/l dans un effluent de station d'épuration d'eaux usées municipales.

En Slovénie, le méthotrexate a été mesuré à une teneur de $3\,920 \pm 70$ ng/l dans l'effluent d'un hôpital local de Ljubljana, le 7-hydroxyméthotrexate, à une concentration de 490 ± 9 ng/l (Isidori et collab., 2016a). Dans les eaux de l'usine de traitement des eaux municipales du secteur, les teneurs en méthotrexate dans l'influent s'élevaient à 303 ± 5 ng/l, celles du 7-hydroxyméthotrexate, à 366 ± 35 ng/l. Ni le méthotrexate ($LD < 0,5$ ng/l) ni le 7-hydroxyméthotrexate ($LD < 1,3$ ng/l) n'étaient détectés à l'effluent de l'usine.

En Chine, Yin et ses collaborateurs (2010) ont mesuré les concentrations de cytostatiques dans les effluents de 21 hôpitaux de Beijing. Le méthotrexate a été mesuré dans 21,5 % des échantillons ($LD \leq 2$ ng/l), à une concentration maximale de 4 689 ng/l. À Taïwan, les concentrations provenant des effluents d'hôpitaux de la région de Taipei variaient de 6,1 à 300 ng/l, tandis que celles de la région de Kaohsiung-Pingtung n'excédaient pas 24 ng/l (Lin et collab., 2014). Ce composé n'a pas été détecté dans l'influent et l'effluent ($LD \leq 4$ ng/l) d'usines de traitement des eaux usées du secteur ni dans les rivières environnantes ($LD \leq 1$ ng/l).

Les concentrations en méthotrexate mesurées dans des effluents hospitaliers, dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur sont présentées dans le tableau 21. D'après ces données, il semble que le méthotrexate puisse se retrouver dans les eaux de surface des milieux récepteurs des effluents municipaux. Notons qu'une partie du méthotrexate présent dans les effluents hospitaliers semble se biodégrader dans les réseaux, entre les hôpitaux et les stations de traitement des eaux usées, les teneurs dans ces dernières étant systématiquement inférieures à celles retrouvées dans les effluents hospitaliers.

Tableau 21 – Concentrations en antifoliques mesurées dans des effluents hospitaliers, dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur.

Matrice	Localisation	Concentration (ng/l)	Référence
Méthotrexate			
Influents municipaux	Montréal, Canada	Maximum : 60	Rabii et collab., 2014
Effluents municipaux	Montréal, Canada	Maximum : 53	Rabii et collab., 2014
Influents municipaux	Montréal, Canada	59	Garcia-Ac et collab., 2009
Effluents municipaux	Montréal, Canada	≤ 16	Garcia-Ac et collab., 2009
Eaux de surface	Fleuve Saint-Laurent, Montréal, Canada	≤ 6	Garcia-Ac et collab., 2009
Effluents hospitaliers	France	≤ 30 à 28 700	Catastini et collab., 2008
Influents municipaux	France	30 à 120	Catastini et collab., 2008
Effluents municipaux	France	Maximum : 30	Catastini et collab., 2008
Effluents hospitaliers	Coimbra, Portugal, et Valence et Gérone, Espagne	≤ 1,8	Ferrando-Climent et collab., 2013
Influents municipaux	Gérone, Espagne, et Toulouse, France	23	Ferrando-Climent et collab., 2013
Effluents hospitaliers	Gérone, Espagne	19	Ferrando-Climent et collab., 2014
Influents municipaux	Gérone, Espagne	23	Ferrando-Climent et collab., 2014
Effluents municipaux	Gérone, Espagne	6	Ferrando-Climent et collab., 2014
Eaux de surface	Rivière Ter, Gérone, Espagne	5	Ferrando-Climent et collab., 2014
Influents municipaux	Catalogne, Espagne	18,1	Negreira et collab., 2014b
Effluents municipaux	Catalogne, Espagne	≤ 1,6	Negreira et collab., 2014b
Influents municipaux	Séville, Espagne	≤ 0,1	Martín et collab., 2011
Effluents municipaux	Séville, Espagne	≤ 0,1	Martín et collab., 2011
Influents municipaux	Séville, Espagne	21,8	Martín et collab., 2014
Eaux de surface	Séville, Espagne	≤ 0,1	Martín et collab., 2011
Effluents hospitaliers	Valence, Espagne	≤ 0,1 à 4 756	Olalla et collab., 2018
Effluents hospitaliers	Barcelone, Espagne	29 ± 7	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Barcelone, Espagne	29 ± 2	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Barcelone, Espagne	< 0,5	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Royaume-Uni	1 000	Aherne et collab., 1990
Eaux de surface	Royaume-Uni	6,25	Aherne et collab., 1990

Matrice	Localisation	Concentration (ng/l)	Référence
Effluents municipaux	Italie	≤ 0,83 à 12,6	Castiglioni et collab., 2005
Effluents hospitaliers	Ljubljana, Slovénie	3 920 ± 70	Isidori et collab., 2016a
Influent municipaux	Ljubljana, Slovénie	303 ± 5	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Ljubljana, Slovénie	< 0,5	Isidori et collab., 2016a
Effluents hospitaliers	Beijing, Chine	4 689	Yin et collab., 2010
Effluents hospitaliers	Taipei, Taïwan	6,1 à 300	Lin et collab., 2014
Effluents municipaux	Taipei, Taïwan	≤ 4	Lin et collab., 2014
Influent municipaux	Taipei, Taïwan	≤ 4	Lin et collab., 2014
Eaux de surface	Taipei, Taïwan	≤ 1	Lin et collab., 2014
Effluents hospitaliers	Kaohsiung-Pingtung, Taïwan	24	Lin et collab., 2014
Effluents municipaux	Kaohsiung-Pingtung, Taïwan	≤ 4	Lin et collab., 2014
Influent municipaux	Kaohsiung-Pingtung, Taïwan	≤ 4	Lin et collab., 2014
Eaux de surface	Kaohsiung-Pingtung, Taïwan	≤ 1	Lin et collab., 2014
7-Hydroxyméthotrexate			
Effluents hospitaliers	Valence, Espagne	≤ 0,2 à 846	Olalla et collab., 2018
Effluents hospitaliers	Barcelone, Espagne	< 1,6	Isidori et collab., 2016a
Influent municipaux	Barcelone, Espagne	< 1,6	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Barcelone, Espagne	< 1,3	Isidori et collab., 2016a
Effluents hospitaliers	Ljubljana, Slovénie	490 ± 49	Isidori et collab., 2016a
Influent municipaux	Ljubljana, Slovénie	366 ± 35	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Ljubljana, Slovénie	< 1,3	Isidori et collab., 2016a

8.5 Bioaccumulation dans les organismes aquatiques

À notre connaissance, il existe très peu d'informations sur le potentiel de bioaccumulation du méthotrexate dans les organismes aquatiques. Un FBC estimé à 3,2 suggère que le potentiel de bioconcentration dans les organismes aquatiques est faible (HSDB, 2019).

8.6 Toxicité chez les organismes aquatiques

8.6.1 Potentiel toxique

Des concentrations létales (CL) ou effectives (CE) ont pu être définies pour le méthotrexate et son principal métabolite, le 7-hydroxyméthotrexate, pour quelques organismes aquatiques. Elles sont présentées au

tableau 22. À l'exception de l'étude menée par Bantle et ses collaborateurs en 1994 chez *Xenopus laevis* et de celle menée par Bialk-Bielińska et ses collaborateurs en 2017 chez la lentille d'eau (*Lemna minor*), le potentiel toxique du méthotrexate semble faible chez les organismes aquatiques, les valeurs de toxicité recueillies dans la littérature étant de l'ordre du milligramme par litre (mg/l) et même plus. Il en est de même pour le 7-hydroxyméthotrexate. Le nombre de données disponibles est toutefois restreint et de nouvelles études sont nécessaires pour confirmer le faible potentiel toxique du méthotrexate et du 7-hydroxyméthotrexate pour les organismes aquatiques.

Tableau 22 – Données de toxicité disponibles quant aux effets potentiels du méthotrexate et de son principal métabolite, le 7-hydroxyméthotrexate, pour les organismes aquatiques.

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
Méthotrexate				
<i>Vibrio fischeri</i>	CE ₅₀ (bioluminescence)	30 minutes	1 220	Henschel et collab., 1997
			≥ 100	Bialk-Bielińska et collab., 2017
<i>Tetrahymena pyriformis</i>	CE ₅₀ (croissance)	48 heures	45	Henschel et collab., 1997
<i>Scenedesmus subspicatus</i>	CE ₅₀ (croissance)	72 heures	260	
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	CE ₅₀ (croissance)	72 heures	9,51	Bialk-Bielińska et collab., 2017
<i>Lemna minor</i>	CE ₅₀ (croissance)	7 jours	0,08 à 0,16	Bialk-Bielińska et collab., 2017
<i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀ (immobilisation)	48 heures	≥ 1 000	Henschel et collab., 1997
		24 heures	≥ 100	Bialk-Bielińska et collab., 2017
		48 heures	≥ 100	
Embryons de poissons-zèbres (<i>Danio rerio</i>)	CL ₅₀	48 heures	85	Henschel et collab., 1997
	CE ₅₀ (rythme cardiaque)	48 heures	142	
	CSEO (rythme cardiaque)	24 heures	100	Milan et collab., 2003
<i>Xenopus laevis</i>	CE ₅₀ (croissance)	96 heures	0,015	Bantle et collab., 1994
7-hydroxyméthotrexate				
<i>Vibrio fischeri</i>	CE ₅₀ (bioluminescence)	30 minutes	≥ 10	Bialk-Bielińska et collab., 2017
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	CE ₅₀ (croissance)	72 heures	≥ 10	
<i>Lemna minor</i>	CE ₅₀ (croissance)	7 jours	8,3	

CE₅₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 50 % des organismes d'essai

CL₅₀ : concentration létale d'une substance pour 50 % des organismes d'essai

CSEO : concentration sans effet observé

Quelques études ont cherché à comprendre les effets toxiques induits par le méthotrexate. Notons à nouveau que ces études ont été réalisées avec des concentrations très élevées de cyostatique, peu représentatives des conditions environnementales.

Martín-Díaz et ses collaborateurs (2009) ont mesuré certains biomarqueurs chez la moule *Elliptio complanata* 48 heures après l'injection de méthotrexate à des concentrations allant jusqu'à 4,5 g/l. Les différentes concentrations de méthotrexate testées (36 mg/l à 4,5 g/l) ont induit de manière significative les

enzymes de la phase I du processus de détoxification contre les xénobiotiques (EROD), ainsi que celles intervenant dans la phase II des réactions de biotransformation des contaminants hydrophobes (GST).

Enfin, deux études ont déterminé la cytotoxicité du méthotrexate *in vitro* chez différentes lignées cellulaires de poissons. Ces essais quantitatifs colorimétriques ou fluorométriques emploient différents modes d'action cellulaire, tels que la perturbation de l'intégrité membranaire et la détection d'activité enzymatique ou métabolique, pour indiquer la cytotoxicité de composés donnés. Les résultats de ces études, qui sont présentés dans le tableau 23, indiquent que le méthotrexate est peu cytotoxique pour les cellules exposées.

Tableau 23 – Cytotoxicité du méthotrexate chez des lignées cellulaires d'organismes aquatiques.

Organisme	Type d'essai	Paramètre	Valeur (mg/l)	Référence
Lignée cellulaire d'hépatomes de <i>Poeciliopsis lucida</i> PLHC-1	Test MTT	CE ₅₀ (dommages aux membranes cellulaires)	≥ 181,6	Caminada et collab., 2006
	Test au rouge neutre		≥ 181,6	
Lignée cellulaire de gonades de truite arc-en-ciel (<i>Oncorhynchus mykiss</i>) RTG-2	Test MTT		≥ 181,6	
Lignée cellulaire de crapet arlequin (<i>Lepomus macrochirus</i>) BF-2	–		3	Henschel et collab., 1997

Test MTT : le test MTT est fondé sur l'absorption du MTT et sur sa réduction dans la mitochondrie des cellules vivantes en formazan puisque dans les cellules mortes, cette réaction de clivage ne se produit habituellement pas.

Test au rouge neutre : le test au rouge neutre est fondé sur l'absorption et l'accumulation de rouge neutre dans les lysosomes des cellules vivantes puisque les cellules endommagées ont altéré les taux d'absorption et que les cellules mortes ne retiennent pas le colorant.

8.6.2 Potentiel génotoxique

À notre connaissance, uniquement deux études ont évalué les effets génotoxiques du méthotrexate sur les organismes aquatiques.

Martín-Díaz et ses collaborateurs (2009) ont mis en évidence des lésions significatives à l'ADN chez la moule *Elliptio complanata* 48 heures après l'injection de méthotrexate à la plus forte concentration testée, 4,5 g/l.

Pour sa part, Nilsson (1983) a constaté chez *Tetrahymena pyriformis*, un protozoaire cilié très commun en eau douce, une perte de la membrane mitochondriale interne induite après une exposition de 24 heures au méthotrexate, et ce, indépendamment de la concentration testée (0,45 à 22,7 g/l) (Nilsson, 1983). D'après les auteurs, ces dommages membranaires étaient dus à une réduction du nombre de tubules mitochondriaux qui s'est produite progressivement, apparemment en corrélation avec la division des organites.

Précisons que ces deux études ont évalué le potentiel génotoxique du méthotrexate à des concentrations très élevées, largement au-dessus des concentrations environnementales. Des études complémentaires devraient être réalisées afin de déterminer les effets du méthotrexate sur les organismes aquatiques après une exposition à des concentrations qui reflètent les concentrations mesurées dans les milieux aquatiques.

8.6.3 Potentiel de perturbation endocrinienne

Aucune donnée évaluant le potentiel de perturbation endocrinienne n'a été répertoriée dans la littérature en ce qui concerne les antifoliques.

8.7 Synthèse des connaissances disponibles sur les antifoliques dans l'environnement aquatique

Les informations actuellement disponibles dans la littérature ne permettent pas de déterminer le potentiel de danger des antifoliques pour l'environnement aquatique.

La dégradation physicochimique et la biodégradation semblent être des processus importants dans le devenir dans les stations de traitement des eaux usées municipales et dans l'environnement du méthotrexate. D'après les données disponibles, ce composé est ainsi très peu présent dans les eaux de surface qui ont été analysées (quelques nanogrammes par litre). Il convient de confirmer cette tendance par une campagne d'échantillonnage et de caractérisation des concentrations en antifoliques dans les milieux récepteurs des effluents municipaux.

À notre connaissance, il existe très peu d'informations sur le potentiel de bioaccumulation du méthotrexate dans les organismes aquatiques. Il conviendrait de documenter cet aspect par des études en laboratoire ou la mesure de la bioaccumulation des antifoliques dans des organismes collectés dans le milieu.

Les effets toxiques et génotoxiques qui sont rapportés apparaissent à des concentrations très élevées, largement supérieures aux teneurs environnementales. Il est néanmoins recommandé de réaliser des études complémentaires, à des concentrations plus réalistes, afin de déterminer l'incidence du méthotrexate sur des paramètres d'effets sous-létaux, dont les effets de perturbation endocrinienne, ainsi que sur une plus grande diversité d'organismes aquatiques.

9. ANTIPYRIMIDIQUES (CAPÉCITABINE, CYTARABINE, 5-FLUOROURACIL ET GEMCITABINE)

Les antipyrimidiques sont des analogues structuraux de la pyrimidine qui se retrouvent notamment dans les bases nucléiques constituant les molécules d'ADN et d'ARN : cytosine, thymine, uracile. Ces cytostatiques interfèrent ainsi avec la synthèse des acides nucléiques et sont donc principalement actifs au cours de la phase S du cycle cellulaire, ce qui leur confère, en théorie, une meilleure efficacité s'ils sont administrés de manière prolongée. Ces médicaments agissent en inhibant des voies enzymatiques impliquées dans la synthèse des bases pyrimidiques ou en s'intercalant dans l'ADN.

Le 5-fluorouracil (5-FU; CAS 51-21-8; $C_4H_3FN_2O_2$) est un antipyrimidique, analogue fluoré de l'uracile (Kosjek et collab., 2013). Le 5-FU s'emploie seul ou en association avec d'autres cytostatiques pour traiter différents cancers, dont ceux du côlon, du rectum, du sein, de l'estomac et du pancréas.

La cytarabine, ou cytosine arabinoside (CAS 147-94-4; $C_9H_{13}N_3O_5$), est un antipyrimidique isolé à partir d'une éponge des Caraïbes (Maillot, 2012). Il s'agit d'un analogue de la cytosine, dont le ribose (composant de l'ARN utilisé dans la transcription génétique) est remplacé par un arabinose. La cytarabine est généralement utilisée dans le traitement des leucémies et des lymphomes.

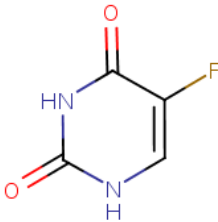
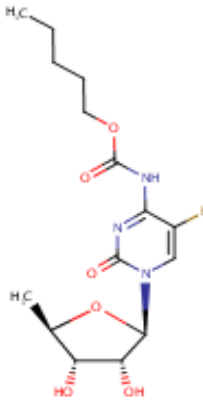
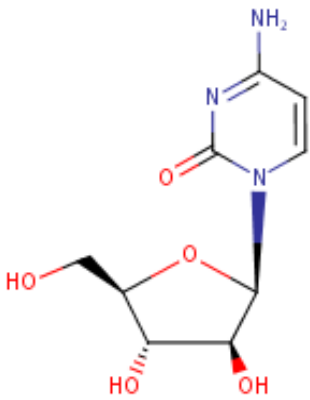
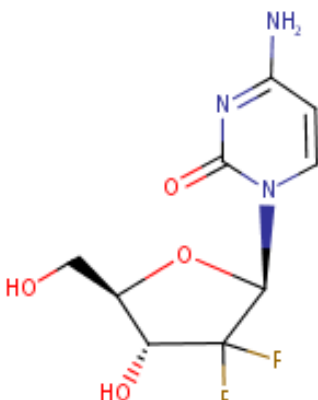
La capécitabine (CAS 154361-50-9; $C_{15}H_{22}FN_3O_6$) appartient à la famille des fluoropyrimidines. Il s'agit d'une prodrogue du 5-FU, c'est-à-dire une forme inactive du 5-FU, métabolisée *in vivo* en un métabolite actif. Une fois absorbée, elle agit directement au niveau de la tumeur en interférant avec la croissance des cellules (Kosjek et collab., 2013). Ce médicament est surtout indiqué dans les cancers du sein qui n'ont pas répondu aux traitements classiques.

La gemcitabine (CAS 95058-81-4; $C_9H_{11}F_2N_3O_4$) est un antipyrimidique qui correspond à la cytarabine avec deux atomes de fluor en position 2'. Elle est utilisée dans le traitement des cancers du pancréas, du poumon et de la vessie.

9.1 Propriétés physicochimiques

Quelques propriétés physicochimiques des antipyrimidiques sont résumées dans le tableau 24.

Tableau 24 – Propriétés physicochimiques des antipyrimidiques.

Propriété	5-FU	Capécitabine
Poids moléculaire (g/mol)	130,08	359,35
log K _{oe}	-0,89	0,56
log K _{oc}	0,90	1,22
Pression de vapeur (Pa)	3,81E-04	1,49E-10
Solubilité (mg/l)	11 100	26 000
Structure moléculaire		
Propriété	Cytarabine	Gemcitabine
Poids moléculaire (g/mol)	243,22	263,20
log K _{oe}	-2,46	-2,01
log K _{oc}	1,00	1,00
Pression de vapeur (Pa)	1,16E-09	2,27E-07
Solubilité (mg/l)	1,0E+06	51 300
Structure moléculaire		

– : données non disponibles

Sources : HSDB, 2019 et ChemSpider, 2019

9.2 Métabolisation-excrétion dans le corps humain

La métabolisation du 5-FU et de la capécitabine sont résumées à la figure 9.

L'absorption du 5-FU et son transport vers les cellules hépatiques sont facilités par les transporteurs SLC22A7 (*solute carrier family 22, member 7*) et SLC29A1 (*solute carrier family 29, member 1*). Son excrétion de la cellule hépatique est régie par les transporteurs suivants : ABCB1 (*ATP-binding cassette, sub-family B, member 1*), ABCC1 (*ATP-binding cassette, sub-family C, member 1*), ABCC3 (*ATP-binding cassette, sub-family C, member 3*), ABCC4 (*ATP-binding cassette, sub-family C, member 4*), ABCC5 (*ATP-binding cassette, sub-family C, member 5*) et ABCG2 (*ATP-binding cassette, sub-family G, member 2*).

Une fois dans la cellule hépatique, le 5-FU peut être métabolisé par différentes voies. Il peut d'abord être transformé en dihydrofluorouracile (DHFU) par la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPYD). Le DHFU est ensuite converti en fluorobêta-uréidopropionate (FUPA) et, par la suite, en fluorobêta-alanine (FBAL) par la dihydropyrimidine (DPYS) et la bêta-uréidopropionase (UPB1), respectivement.

Le 5-FU peut également être converti en fluorodéoxyuridine (FUDR) par la thymidylate phosphorylase (TYMP). Le FUDR est par la suite transformé en fluorodéoxyuridine monophosphate (FdUMP), qui inhibe l'enzyme thymidylate synthase (TYMS), responsable d'une partie importante du cycle folate-homocystéine et de la synthèse de la purine et de la pyrimidine. Ceci crée une déficience en thymidine, conduisant à une mort cellulaire (Johnson et collab., 2008).

La conversion du 5-FU en FdUMP se produit par l'action de la thymidine kinase. Celle-ci peut également se produire indirectement par la transformation du 5-FU en fluorouridine monophosphate (FUMP) par l'uridine monophosphate synthétase (UMPS) et du phosphoribosyl pyrophosphate amidotransférase (PPAT), ou par la transformation du 5-FU en fluorouridine (FUR) par les uridines phosphorylases (UPP1 et UPP2), qui est ensuite transformée en FUMP par les uridine-cytidine kinase (UCK1 et UCK2). Le FUMP est alors converti en fluorouridine diphosphate (FUDP), qui se transforme ensuite, par l'action de ribonucléotide réductase (RRM1 et RRM2), en fluorodéoxyuridine diphosphate (FdUDP), puis en FdUMP.

Le FUDP et le FdUDP peuvent également être convertis en fluorouridine triphosphate (FUTP) et en fluorodéoxyuridine triphosphate (FdUTP). Ces derniers sont incorporés dans l'ARN et l'ADN respectivement, ce qui contribue aux actions pharmacodynamiques des fluoropyrimidines.

Le 5-FU est principalement éliminé par la voie respiratoire sous forme de CO₂ (de 60 à 90 %). Il peut également être éliminé par voie rénale et, dans une moindre mesure, par voie fécale. Dans les urines, environ 20 % du 5-FU sont éliminés sous forme native (Booker et collab., 2014), tandis que 80 % du composé sont inactivés en 5-fluoro-5,6-dihydrouracile, lui-même métabolisé en FBAL (5-fluoro-3-alanine), en 5-fluoro-3-guanidopropionique et en 5-fluoro-3-uréidopropionique. L'excrétion de FBAL peut représenter jusqu'à 57 % de la dose administrée (Straub, 2010).

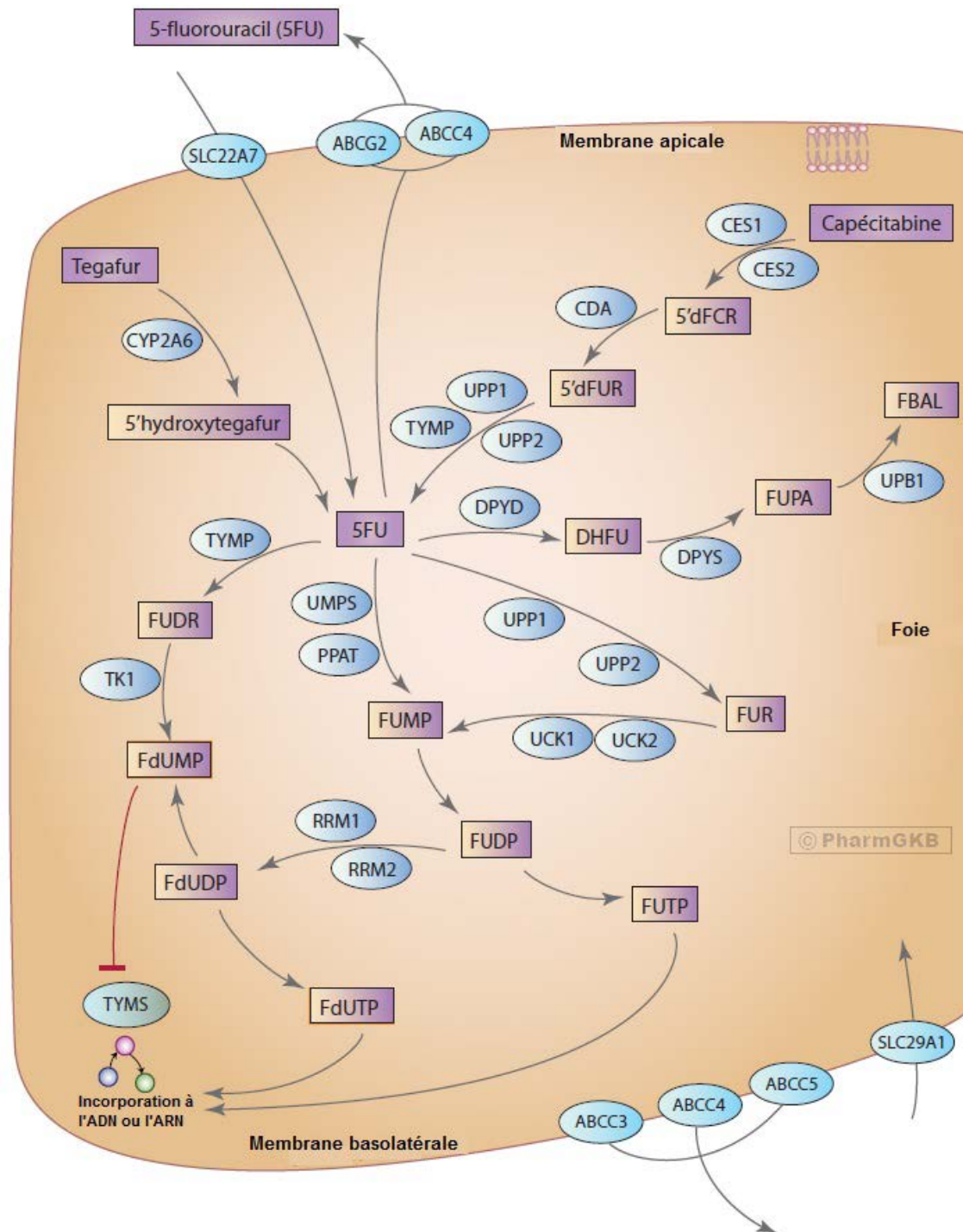


Figure 9 – Métabolisation du 5-FU et de la capécitabine (adaptée de <https://www.pharmgkb.org>).

La capécitabine passe directement à travers la paroi intestinale et est convertie en 5'-dFCR (5'-désoxy-5-fluorocytidine), puis en 5'-désoxy-5-fluorouridine (5'dFUR) dans le foie (Johnson et collab., 2013). Les carboxylestérases (CES1 et CES2) et la cytidine désaminase (CDA) sont respectivement responsables de leur métabolisation. Le 5'-dFUR est ensuite converti en 5-FU par la thymidine phosphorylase (TYMP) ou les uridines phosphorylases (UPP1 et UPP2). La capécitabine est excrétée principalement dans l'urine sous forme de métabolites (95,5 %). L'excrétion fécale est minimale (2,6 %) (HSDB, 2019). La quantité de capécitabine excrétée varie de 2,6 à 3,4 % sous sa forme native et de 0,5 à 0,8 % sous forme de 5-FU (Johnson et collab., 2013).

Dans le cas de la cytarabine, celle-ci est rapidement transformée en métabolite actif, l'ara-cytosine triphosphate (ara-CTP), par des phosphorylations successives par la désoxycytidine. Le métabolite actif s'incorpore alors à l'ADN à la place du ribonucléotide, bloquant ainsi la synthèse de l'ADN par une inhibition directe de l'ADN polymérase. Environ 80 % de la dose reçue par un patient sont éliminés en 24 heures par voie urinaire. De ce pourcentage, de 80 à 90 % sont sous la forme du métabolite inactif (arabinofuranosyluracile), le reste étant éliminé sous forme inchangée (Maillot, 2012).

La gemcitabine (dFdC) est métabolisée dans les cellules par des nucléosides kinases en nucléosides diphosphate (dFdCDP) et triphosphate (dFdCTP), qui sont les métabolites actifs. Le dFdCDP inhibe la ribonucléotide réductase (transformation de dCDP en dCTP) en entraînant une réduction des concentrations du dCTP. C'est le dFdCTP qui s'incorpore dans l'ADN à la place du dCTP, par l'ADN polymérase epsilon. De ce fait, cette polymérase ne peut plus induire les mécanismes de réparation des chaînes d'ADN anormales en cours de formation. Ces deux mécanismes aboutissent à une inhibition complète de la synthèse de l'ADN et à une apoptose cellulaire tumorale. Son élimination se fait par voie rénale. Dans une étude clinique, de 92 à 98 % de la dose de gemcitabine administrée à un patient ont été retrouvés dans les urines en l'espace d'une semaine (HSDB, 2019). Environ 89 % de la dose excrétée étaient sous forme de métabolite inactif, le 2',2'-difluorodéoxyuridineuracile (dFdU); moins de 10 % de la dose excrétée étaient sous forme inchangée (HSDB, 2019).

9.3 Devenir dans l'environnement

La dégradation du 5-FU semble dépendre de sa concentration (tableau 25). En effet, à faibles concentrations, certaines études ont démontré que le 5-FU peut être dégradé par photolyse, par l'ajout d'H₂O₂ ou par les bactéries (Lenz et collab., 2007a; Kiffmeyer et collab., 1998; Kosjek et collab., 2013; Onesios-Barry et collab., 2014). Par exemple, sur une période de 24 heures, une teneur de 5 µg/l de 5-FU était biodégradée à un taux de 92 à 98 % par un inoculum de boues activées (Mahnik et collab., 2007). Cependant, à des concentrations supérieures, ce composé serait résistant à la biodégradation (Kümmerer et Al-Ahmad, 1997; Yu et collab., 2006; Ud-Daula et collab., 2012). Ainsi, à des concentrations supérieures à 800 mg/l, le 5-FU n'a pas été dégradé lors d'un test en flacon fermé, même après une prolongation du test de 40 jours, ni lors du test de Zahn-Wellens (Kümmerer et Al-Ahmad, 1997).

Tableau 25 – Dégradation du 5-FU, telle que rapportée dans différentes études.

Concentration initiale (µg/l)	Durée d'exposition	Dégradation (%)	Référence
9 000 à 854 000	40 jours	0	Kümmerer et Al-Ahmad, 1997
3 000	14 jours	96 à 100	Kiffmeyer et collab., 1998
5	24 heures	92 à 98	Mahnik et collab., 2007
15 à 98	24 heures	100	Lenz et collab., 2007a
10	200 jours	97	Onesios et Bouwer, 2012
1 à 50	50 jours	≤ 60	Yu et collab., 2006

La photolyse directe par la lumière du soleil n'a permis de dégrader que 2 % d'une concentration de 10 mg/l de 5-FU sur une période de 45 minutes (Koltsakidou et collab., 2017). Ceci indique que cette substance ne semble pas sensible à la photolyse directe du soleil. La dégradation du 5-FU est accentuée par l'ajout de bicarbonates ou d'H₂O₂, qui génèrent la formation de radicaux libres. D'ailleurs, en présence d'importantes quantités de bicarbonates (près de 2 mM), une concentration de 50 µg/l de ce cytostatique a été rapidement éliminée en l'espace de 24 heures (Lin et collab., 2013). Le 5-FU est également facilement éliminé à la suite d'irradiation en présence d'UV/H₂O₂, d'UV/Fe²⁺/H₂O₂ et d'UV/TiO₂ (Lutterbeck et collab., 2015; Koltsakidou et collab., 2017; Zhang et collab., 2017b). Cependant, l'excès d'H₂O₂ inhibe la dégradation du 5-FU, en raison de la réaction avec les radicaux libres ainsi formés (Koltsakidou et collab., 2017; Zhang et collab., 2017b). Zhang et ses collaborateurs (2017b) ont démontré que la dose d'H₂O₂ optimisant la dégradation de ce cytostatique est de 0,2 mM (7 mg/l), celle-ci engendrant une dégradation de 90 % du composé. En présence de 4,5 mg/l d'ions ferreux (Fe³⁺), une concentration de 1,7 mM (60 mg/l) d'H₂O₂ optimise la dégradation du 5-FU (Koltsakidou et collab., 2017). L'ajout d'acide oxalique améliore

sensiblement la dégradation du 5-FU, celle-ci étant de 98 % sur une période de 30 minutes (Koltsakidou et collab., 2017). La photodégradation du 5-FU diminue en présence de matières organiques, d'ions bicarbonates (HCO_3^-) et d'ions de chlorure (Cl^-), augmente en présence de NO_3^- , tandis que la présence d'ions sulfates (SO_4^{2-}) n'ont aucune incidence sur la photodégradation de ce cytostatique (Zhang et collab., 2017b). L'efficacité de dégradation du 5-FU diminue avec une augmentation de pH, cette diminution étant significative dans les solutions basiques. L'absence de différence significative dans les solutions acides, neutres et légèrement basiques laisse présager qu'il est plus avantageux d'appliquer l'irradiation en présence d'UV/ H_2O_2 par rapport aux autres technologies de traitement de l'eau dépendantes du pH, telles que la chloration, la bromation et l'ozonisation. L'oxydation photocatalytique, par l'ajout de TiO_2 et d'oxyde de zinc (ZnO), peut également dégrader efficacement le 5-FU (Lin et Lin, 2014). Dans des conditions optimales (20 mg/l de TiO_2 à un pH de 5,8), une teneur de 200 $\mu\text{g/l}$ de 5-FU peut être dégradée sur une période de deux heures.

Il semblerait donc que les processus de traitement présents dans les stations de traitement des eaux usées sont en mesure d'abaisser significativement les concentrations de 5-FU retrouvées dans les influents. Notons que l'étude de Lutterbeck et ses collaborateurs (2015) a mis en évidence, à la suite de l'utilisation des processus d'oxydation, la présence de six produits de transformation, mais ceux-ci semblent être éliminés au courant de la réaction.

D'après Kosjek et ses collaborateurs (2013), la capécitabine serait plus résistante à la dégradation que sa forme active, le 5-FU. D'après les résultats récents de Franquet-Griell et ses collaborateurs (2017a), cette dégradation semble dépendre du processus utilisé. Ainsi, ces auteurs ont démontré que ce cytostatique n'est pas sujet à l'hydrolyse. Le rayonnement UV (248 nm) peut ioniser la capécitabine à température ambiante. En effet, seulement 10 % d'une solution de 50 $\mu\text{g/l}$ sont demeurés en solution après 90 minutes d'irradiation (Franquet-Griell et collab., 2017a). Ce composé est également facilement éliminé à la suite d'irradiation en présence d'UV/ H_2O_2 , une concentration de 50 $\mu\text{g/l}$ étant totalement dégradée en une seule minute d'exposition (Franquet-Griell et collab., 2017a).

Quelques études ont cherché à déterminer les processus de traitement permettant d'éliminer la cytarabine dans les stations de traitement des eaux usées municipales.

Le pourcentage de dégradation de la cytarabine varie significativement d'une étude à l'autre, selon les conditions adoptées. Dans l'étude de Kiffmeyer et ses collaborateurs (1998), la cytarabine présente dans des eaux usées à une concentration de 12,5 mg/l a été dégradée par le système de boues activées d'une station d'épuration des eaux usées à hauteur de 70 % en 10 jours. Kümmerer et Al-Ahmad (1997) ont aussi étudié la biodégradabilité de la cytarabine avec le test du flacon fermé. Pour une concentration de 4,5 mg/l, le cytostatique a commencé à se dégrader après trois semaines et a atteint 85 % de biodégradation au bout de 40 jours. La biodégradation s'approchait de 100 % avec le test de Zahn-Wellens, un test de 28 jours.

L'irradiation à l'aide de rayons UV n'a permis d'éliminer que 10 % de la concentration initiale d'une solution aqueuse de 10 mg/l de cytarabine au bout de deux heures, ce qui indique que ce type de rayonnements, employé seul, ne semble pas efficace pour éliminer la cytarabine (Ocampo-Pérez et collab., 2010). Dans cette étude, la biodégradabilité du cytostatique augmentait considérablement à la suite de l'addition d' H_2O_2 dans le milieu, en raison de la génération de radicaux d'ions hydroxyde ($\text{OH}^\cdot$) (tableau 26). Des conclusions similaires à celles d'Ocampo-Pérez et de ses collaborateurs (2010) ont été obtenues par les équipes de Franquet-Griell et ses collaborateurs (2017a) et de Zhang et ses collaborateurs (2017a) pour des concentrations environnementales de cytarabine (50 $\mu\text{g/l}$ et 100 $\mu\text{g/l}$). Ainsi, en présence de rayonnements UV, seulement 4,4 % d'une concentration de 100 $\mu\text{g/l}$ de cytarabine sont dégradés (Zhang et collab., 2017a). Ces trois études ont mis en évidence que la dégradation de ce cytostatique diminue en présence de matières organiques en raison de la concurrence pour la lumière UV, mais augmente avec l'addition de NO_3^- en raison d'une production indirecte de radicaux libres. Notons qu'une diminution du pH de la solution diminue le taux d'élimination de la cytarabine (Zhang et collab., 2017a). Il semblerait donc que les processus de traitement présents dans les stations de traitement des eaux usées soient en mesure d'abaisser significativement les concentrations de cytarabine présentes dans les influents.

Tableau 26 – Dégradation de la cytarabine en présence d'H₂O₂.

Concentration en cytarabine (mg/l)	Concentration en H ₂ O ₂ (µM)	pH	% de dégradation
10	0	7	10
10	100	7	40
10	200	7	62
10	300	7	73
10	400	7	90
10	500	7	92
10	1 000	7	98
20	200	7	38
5	200	7	80
3	200	7	95
1	200	7	99
10	400	2	48
10	400	4	89
10	400	6	92
10	400	8	91

Source : Ocampo-Pérez et collab., 2010

Enfin, à notre connaissance, il existe très peu d'études sur le devenir environnemental de la gemcitabine. Kümmerer et Al-Ahmad (1997) ont montré qu'une teneur de 7 mg/l de gemcitabine était dégradée à hauteur de 42 % en 28 jours lors du test du flacon fermé et que la dégradation de 1 660 mg/l était de 50 % avec le test de Zahn-Wellens. Franquet-Griell et ses collaborateurs (2017a) ont montré que la gemcitabine était stable à l'hydrolyse, mais pouvait être dégradée par photolyse. En effet, seulement 10 % d'une solution de 50 µg/l sont demeurés en solution après 90 minutes d'irradiation. Par ailleurs, les auteurs indiquent que la dégradation de ce composé augmente significativement (100 %) avec l'addition d'H₂O₂ en raison de la génération de radicaux libres.

9.4 Concentrations environnementales

Il existe quelques études qui ont cherché à déterminer le risque de contamination des milieux aquatiques par les antipyrimidiques, en lien avec leur présence dans les effluents. Ces études sont présentées dans les paragraphes suivants.

En Amérique du Nord, l'étude de Yu et ses collaborateurs (2006) n'a pas permis de détecter le 5-FU (limite de détection non précisée) dans l'influent et l'effluent d'une station de traitement des eaux usées située à Baltimore, dans l'État du Maryland, aux États-Unis. En France, ce composé a été mesuré dans les effluents de deux hôpitaux, dont un spécialisé dans le traitement du cancer (Catastini et collab., 2008). Dans cette étude, les concentrations de 5-FU se situaient entre la limite de détection (30 ng/l) et 6,7 µg/l. Le composé n'a par contre pas été détecté dans les influents et les effluents de l'usine de traitement des eaux usées municipales. Toujours en France, le suivi de différents composés pharmaceutiques dans les effluents de trois hôpitaux de la grande région de Paris a mis en évidence des teneurs variant de 0,4 à 0,9 µg/l en 5-FU (Mullot et collab., 2010). En Espagne, le 5-FU n'a pas été détecté dans l'influent (LD ≤ 38,4 ng/l) et l'effluent (LD ≤ 21,1 ng/l) d'une usine de traitement des eaux usées municipales de Séville (Martín et collab., 2014; 2011). À Barcelone, le 5-FU a été mesuré à une teneur de 2,1 ± 0,3 ng/l dans l'effluent d'un hôpital local (Isidori et collab., 2016a). Dans les eaux de l'usine de traitement des eaux municipales du secteur, les teneurs dans l'influent s'élevaient à 3,5 ± 2,5 ng/l, mais ce composé n'était pas détecté à l'effluent (LD < 0,5 ng/l). En Autriche, le 5-FU a été mesuré à une concentration maximale de 124 µg/l dans les effluents de l'hôpital universitaire de Vienne (Mahnik et collab., 2007). En Slovénie, le 5-FU a été mesuré à une teneur de 6,9 ± 1,0 ng/l dans l'effluent d'un hôpital de Ljubljana (Isidori et collab., 2016a). Dans les eaux de l'usine de traitement des eaux municipales du secteur, les teneurs dans l'influent s'élevaient à 3,1 ± 0,4 ng/l, mais ce composé n'était pas détecté à l'effluent (LD < 0,5 ng/l). Toujours en Slovénie, les

teneurs mesurées dans les effluents d'un hôpital variaient entre 35 et 92 ng/l. Celles des eaux usées municipales du même secteur étaient comprises entre 4,7 et 14 ng/l (Kosjek et collab., 2013). Ces concentrations sont équivalentes à celles mesurées en Suisse, où la concentration maximale dans les effluents d'un hôpital était de 27 ng/l (Tauxe-Wuersch et collab., 2006; Kovalova et collab., 2009). Enfin, à Taïwan, les concentrations de 5-FU dans l'influent et l'effluent d'usines de traitement des eaux usées de la région de Taipei étaient respectivement de 8,3 et 10 ng/l (Lin et collab., 2014). Le cytotatique a été détecté dans les eaux de rivières environnantes à des concentrations comprises entre 5 et 70 ng/l. Les concentrations étaient supérieures dans les rivières de la région de Kaohsiung-Pingtung, avec des teneurs de 35 à 160 ng/l.

En Espagne, dans l'effluent d'un hôpital de Valence, la capécitabine a été mesurée dans 60 % des échantillons ($LD \leq 0,2$ ng/l) à des concentrations variant entre la limite de détection de la méthode d'analyse ($\leq 0,2$ ng/l) et 1 749 ng/l (Olalla et collab., 2018). Dans l'étude de Negreira et ses collaborateurs (2014b), la capécitabine était le composé le plus souvent détecté dans les effluents d'une usine de traitement des eaux usées de Catalogne : 100 % d'occurrence dans l'influent et 75 % dans l'effluent. Les concentrations dans l'influent variaient de 5,6 à 72,6 ng/l et de 5,1 à 36,0 ng/l à l'effluent (Negreira et collab., 2014b). Gómez-Canela et ses collaborateurs (2014) ont mesuré une concentration maximale était de 0,49 µg/l de capécitabine à l'effluent de deux hôpitaux de la même région. Ce composé n'a pas été détecté ($LD \leq 15$ ng/l) dans l'effluent de la station de traitement municipale. Des teneurs de 81 ± 46 ng/l ont été mesurées à l'influent d'une usine de traitement des eaux usées de Barcelone, les teneurs à l'effluent s'élevant à 13 ± 3 ng/l (Franquet-Griell et collab., 2017c). Ce composé n'a pas été détecté ($LD < 2,9$ ng/l) dans les eaux de la rivière Besòs et de ses tributaires (Franquet-Griell et collab., 2017b). Toujours à Barcelone, la capécitabine n'a pas été détectée dans un effluent hospitalier ($LD < 0,7$ ng/l) ni à l'influent ($LD < 0,7$ ng/l) et à l'effluent ($LD < 0,5$ ng/l) de l'usine de traitement des eaux usées municipales (Isidori et collab., 2016a). À Ljubljana, en Slovénie, la capécitabine a été mesurée à une teneur de 106 ± 6 ng/l dans l'effluent d'un hôpital local (Isidori et collab., 2016a). Dans les eaux de l'usine de traitement des eaux municipales du secteur, les teneurs dans l'influent s'élevaient à 158 ± 13 ng/l, mais ce composé n'était pas détecté à l'effluent ($LD < 0,5$ ng/l). La capécitabine a finalement été mesurée jusqu'à une teneur de 11 ng/l dans les effluents des stations de traitement des eaux usées localisées dans le bassin de la rivière Kanzaki-Ai, au Japon (Azuma et collab., 2015). Les teneurs maximales mesurées dans les eaux de surface du même secteur étaient légèrement supérieures (20 ng/l).

La cytarabine a été détectée dans l'influent et l'effluent des usines de traitement des eaux municipales de Séville, en Espagne. Les teneurs moyennes dans l'influent variaient de 9,2 à 151 ng/l. Elles étaient comprises entre 14 et 65,1 ng/l dans l'effluent. Une concentration moyenne de 13 ng/l a été mesurée dans les eaux de surface de la rivière avoisinante (Martín et collab., 2014; 2011).

Quelques études ont répertorié des concentrations environnementales en gemcitabine et en dFdU, son principal métabolite. Dans des échantillons prélevés dans la région de Montréal, la gemcitabine n'a pas été détectée dans l'influent et l'effluent ($LD \leq 20$ ng/l) de trois usines de traitement des eaux municipales (Rabii et collab., 2014). En Suisse, dans l'effluent d'un hôpital, les concentrations maximales mesurées étaient de 38 ng/l pour la gemcitabine et de 840 ng/l pour son métabolite (Kovalova et collab., 2009). Le nombre d'échantillons avec des concentrations supérieures à la limite de détection (5 ng/l) représentait respectivement 65 % et 88 % pour chacun de ces composés. Notons que la gemcitabine et son métabolite étaient détectés uniquement les jours où ce cytotatique était administré à la clinique d'oncologie de l'hôpital. À Séville, en Espagne, dans l'étude de Martín et ses collaborateurs (2011), les concentrations moyennes de gemcitabine étaient de 9,3 ng/l dans les influents et de 7,0 ng/l dans les effluents des systèmes d'assainissement. La gemcitabine était aussi détectée dans la rivière réceptrice à une concentration de 2,4 ng/l. Une étude réalisée quelques années plus tard a montré que ces concentrations avaient augmenté : 44,2 ng/l dans l'influent et 75,7 ng/l dans l'effluent de la même station (Martín et collab., 2014). À Barcelone, la gemcitabine n'a pas été détectée ni dans un effluent hospitalier ($LD < 0,7$ ng/l) ni dans l'influent et à l'effluent ($LD < 0,7$ ng/l) de l'usine de traitement des eaux usées municipales (Isidori et collab., 2016a). À Valence, la gemcitabine n'a pas été détectée ($LD \leq 0,3$ ng/l) dans l'effluent d'un hôpital local (Olalla et collab., 2018). Toujours en Espagne, la gemcitabine n'a pas été détectée ($LD < 8,4$ ng/l) dans les eaux de la rivière Besòs et de ses tributaires (Franquet-Griell et collab., 2017b). Enfin, en Slovénie, la gemcitabine n'a pas été détectée ($LD < 0,7$ ng/l) dans l'effluent d'un hôpital de Ljubljana (Isidori et collab.,

2016a). Ce composé a été mesuré à une teneur de 61 ± 1 ng/l à l'influent de l'usine de traitement des eaux municipales du secteur, mais il n'était pas détecté à l'effluent ($LD < 0,7$ ng/l).

Les concentrations en antipyrimidiques mesurées dans des effluents hospitaliers, dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur sont présentées dans le tableau 27. Les données disponibles dans la littérature sont limitées et ne permettent pas de déterminer la présence des antipyrimidiques dans l'environnement aquatique. La réalisation d'études complémentaires pour déterminer le devenir de cette classe de cytostatiques est donc recommandée.

Tableau 27 – Concentrations en antipyrimidiques mesurées dans des effluents hospitaliers, dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur.

Matrice	Localisation	Concentration (ng/l)	Référence
5-fluorouracil			
Effluents municipaux	Baltimore, États-Unis	$\leq LD$	Yu et collab., 2006
Influents municipaux	Baltimore, États-Unis	$\leq LD$	Yu et collab., 2006
Effluents hospitaliers	France	≤ 30 à 6 700	Catastini et collab., 2008
Influents municipaux	France	≤ 30	Catastini et collab., 2008
Effluents municipaux	France	≤ 30	Catastini et collab., 2008
Effluents hospitaliers	Paris, France	400 à 900	Mullot et collab., 2010
Influents municipaux	Séville, Espagne	$\leq 38,4$	Martín et collab., 2014; 2011
Effluents municipaux	Séville, Espagne	$\leq 21,1$	Martín et collab., 2014; 2011
Effluents hospitaliers	Barcelone, Espagne	$2,1 \pm 0,3$	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Barcelone, Espagne	$3,5 \pm 2,5$	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Barcelone, Espagne	$< 0,5$	Isidori et collab., 2016a
Effluents hospitaliers	Vienne, Autriche	Maximum : 124 000	Mahnik et collab., 2007
Effluents hospitaliers	Ljubljana, Slovénie	$6,9 \pm 1,0$	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Ljubljana, Slovénie	$3,1 \pm 0,4$	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Ljubljana, Slovénie	$< 0,5$	Isidori et collab., 2016a
Effluents hospitaliers	Slovénie	35 à 92	Kosjek et collab., 2013
Effluents municipaux	Slovénie	4,7 à 14	Kosjek et collab., 2013
Effluents hospitaliers	Suisse	Maximum : 27	Taxe-Wuersch et collab., 2006; Kovalova et collab., 2009
Influents municipaux	Taipei, Taïwan	8,3	Lin et collab., 2014
Effluents municipaux	Taipei, Taïwan	10	Lin et collab., 2014
Eaux de surface	Taipei, Taïwan	5 à 70	Lin et collab., 2014
Eaux de surface	Kaohsiung-Pingtung, Taïwan	35 à 160	Lin et collab., 2014
Capécitabine			
Effluents hospitaliers	Valence, Espagne	$\leq 0,2$ à 1 749	Olalla et collab., 2018
Influents municipaux	Catalogne, Espagne	5,6 à 72,6	Negreira et collab., 2014b
Effluents municipaux	Catalogne, Espagne	5,1 à 36	Negreira et collab., 2014b
Effluents hospitaliers	Catalogne, Espagne	490	Gómez-Canela et collab., 2014
Effluents municipaux	Catalogne, Espagne	≤ 15	Gómez-Canela et collab., 2014
Influents municipaux	Barcelone, Espagne	81 ± 46	Franquet-Griell et collab., 2017c
Effluents municipaux	Barcelone, Espagne	13 ± 3	Franquet-Griell et collab., 2017c

Matrice	Localisation	Concentration (ng/l)	Référence
Effluents municipaux	Barcelone, Espagne	< 2,5	Franquet-Griell et collab., 2017c
Eaux de surface	Rivière Besòs et ses tributaires, Espagne	< 2,9	Franquet-Griell et collab., 2017b
Effluents hospitaliers	Barcelone, Espagne	< 0,7	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Barcelone, Espagne	< 0,7	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Barcelone, Espagne	< 0,5	Isidori et collab., 2016a
Effluents hospitaliers	Ljubljana, Slovénie	106 ± 6	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Ljubljana, Slovénie	158 ± 13	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Ljubljana, Slovénie	< 0,5	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Bassin de la rivière Kanzaki-Ai, Japon	11	Azuma et collab., 2015
Eaux de surface	Rivière Kanzaki-Ai, Japon	20	Azuma et collab., 2015
Cytarabine			
Influents municipaux	Séville, Espagne	9,2 à 151	Martín et collab., 2014; 2011
Effluents municipaux	Séville, Espagne	14 à 65,1	Martín et collab., 2014; 2011
Eaux de surface	Séville, Espagne	13	Martín et collab., 2014; 2011
Gemcitabine			
Influents municipaux	Montréal, Canada	≤ 20	Rabii et collab., 2014
Effluents municipaux	Montréal, Canada	≤ 20	Rabii et collab., 2014
Effluents hospitaliers	Suisse	38	Kovalova et collab., 2009
Influents municipaux	Séville, Espagne	Moyenne : 7,0	Martín et collab., 2011
Effluents municipaux	Séville, Espagne	Moyenne : 9,3	Martín et collab., 2011
Influents municipaux	Séville, Espagne	Moyenne : 44,2	Martín et collab., 2014
Effluents municipaux	Séville, Espagne	Moyenne : 75,7	Martín et collab., 2014
Effluents hospitaliers	Barcelone, Espagne	< 0,7	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Barcelone, Espagne	< 0,7	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Barcelone, Espagne	< 0,7	Isidori et collab., 2016a
Effluents hospitaliers	Valence, Espagne	< 0,3	Olalla et collab., 2018
Eaux de surface	Rivière Besòs et ses tributaires, Espagne	< 8,4	Franquet-Griell et collab., 2017b
Effluents hospitaliers	Ljubljana, Slovénie	< 0,7	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Ljubljana, Slovénie	61 ± 1	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Ljubljana, Slovénie	< 0,7	Isidori et collab., 2016a
2',2'-difluorodeoxyuridine (dFdU – principal métabolite de la gemcitabine)			
Effluents hospitaliers	Suisse	840	Kovalova et collab., 2009

9.5 Bioaccumulation dans les organismes aquatiques

Il existe peu d'études sur le potentiel de bioaccumulation des antipyrimidiques dans les organismes aquatiques. Un FBC estimé de 3 suggère que le potentiel de bioconcentration du 5-FU, de la capécitabine et de la gemcitabine dans les organismes aquatiques est faible (HSDB, 2019). Toutefois, quelques études expérimentales, dont les résultats sont décrits dans les paragraphes suivants, ont démontré la possible bioaccumulation du 5-FU et l'un de ses métabolites dans des organismes aquatiques.

L'accumulation de 5-FU par l'algue *Scenedesmus vacuolatus* a été étudiée par Ud-Daula et ses collaborateurs (2012). Ces auteurs rapportent, après une exposition de 24 heures, un facteur de

bioaccumulation de $1,84 \times 10^4$. Un faible pourcentage (0,49 %) du 5-FU s'est intégré à l'ADN des algues et 18 % ont été retrouvés dans le cytoplasme des cellules. L'ingestion de ces algues contaminées par le protozoaire *Tetrahymena pyriformis* montre que ce composé ne s'intègre pas dans le génome de la cellule du prédateur, mais demeure dans ses vacuoles alimentaires.

Après une exposition de 24 heures au 5-FU ou au 2-fluoro-3-alanine, un de ses métabolites (FBAL; figure 9), des accumulations dépendantes de la concentration d'exposition ont été mesurées chez l'algue *Scenedesmus quadricauda* (Kováčik et collab., 2014). L'accumulation du métabolite semble légèrement plus élevée que celle du 5-FU (tableau 28). Par ailleurs, après une exposition au 5-FU, une accumulation en FBAL pouvant représenter jusqu'à 20 % de la quantité accumulée a été observée. Des facteurs de bioaccumulation de 5-FU de 101,5, de 79,2 et de 68,1 ont été obtenus après une exposition à 1, 10 et 100 μM de 5-FU. Pour les mêmes concentrations de FBAL, les facteurs de bioaccumulation de FBAL étaient respectivement de 144,8, 115,5 et 105,8.

Tableau 28 – Accumulation (en $\mu\text{g/g}$, poids sec) de 5-fluorouracil et de 2-fluoro-3-alanine chez *Scenedesmus quadricauda* après une exposition de 24 heures.

	Exposition au 5-fluorouracil	Exposition au 2-fluoro-3-alanine	Accumulation en 2-fluoro-3-alanine après une exposition au 5-fluorouracil
Contrôle	n.d.	n.d.	n.d.
1 μM	$13,2 \pm 2,4$	$15,5 \pm 3,2$	n.d.
10 μM	$102,7 \pm 13,9$	$123,6 \pm 24,1$	$20,1 \pm 2,4$
100 μM	$885,6 \pm 79,2$	$1\,132 \pm 167$	$91,1 \pm 8,4$

100 μM de 5-FU et de FBAL représentent des concentrations de 13,0 et 10,7 mg/l respectivement.

n.d. : non détecté

Source : Kováčik et collab., 2014

Finalement, après 48 heures d'exposition à une concentration de 0,1 mg/l de 5-FU, un FBC de 6,48 a été mesuré chez un gammare (*Gammarus pulex*) et un FBC de 0,13, chez une espèce de punaise aquatique (*Notonecta glauca*) (Meredith-Williams et collab., 2012). D'après les auteurs, les différences d'absorption et d'accumulation entre ces deux organismes peuvent être attribuées à leur mode de respiration, à leur comportement et au pH du test. Les auteurs ont d'ailleurs démontré que le FBC pour chaque organisme était corrélé au coefficient de partage et au pH du cytotatique étudié.

9.6 Toxicité chez les organismes aquatiques

9.6.1 Potentiel toxique

Plusieurs études ont évalué le potentiel toxique du 5-FU chez les organismes aquatiques. De façon générale, ce composé est peu toxique pour les organismes exposés. Les organismes de niveaux trophiques inférieurs semblent cependant plus sensibles (p. ex., $\text{CE}_{50-96\text{h}}$ de 0,11 mg/l chez *Raphidocelis subcapitata*), comparativement aux organismes supérieurs ($\text{CL}_{50-120\text{h}}$ de 2 420 mg/l chez *Pimephales promelas* et ≥ 100 mg/l chez *Danio rerio*). Une tendance similaire est observée dans le cas de la capécitabine, pour laquelle Parrella et ses collaborateurs (2014b) rapportent une $\text{CL}_{50-24\text{h}}$ de 0,1977 mg/l chez *Thamnocephalus platyurus*, tandis que Straub (2010) a mesuré une CSEO de 867 mg/l à la suite d'un essai évaluant la survie chez la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*). Il en est de même pour la gemcitabine (p. ex., $\text{CE}_{50-72\text{h}}$ de 0,57 mg/l chez *Raphidocelis subcapitata*, comparativement à une $\text{CL}_{50-96\text{h}} \geq 1\,000$ mg/l chez *Pimephales promelas* et *Oncorhynchus mykiss*). Aucun essai chez des organismes trophiques de niveaux supérieurs n'a été réalisé en présence de cytarabine ou de métabolites. Des études complémentaires permettraient de déterminer si cette substance se comporte comme les autres cytotatiques de cette classe.

Toutes les données recueillies dans la littérature sur la toxicité des antiprimidiques, ainsi que celle de certains métabolites, pour les organismes aquatiques sont résumées au tableau 29.

Tableau 29 – Données de toxicité disponibles quant aux effets potentiels des antipyrimidiques pour les organismes aquatiques.

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
5-fluorouracil				
<i>Vibrio fischeri</i>	CE ₅₀ (bioluminescence)	30 minutes	≥ 100	Zaleska-Radziwill et collab., 2014
	CSEO (bioluminescence)	24 heures	0,016	
	CE ₅₀ (croissance)	24 heures	0,0015	
	CSEO (croissance)		10,4	
	CE ₅₀ (bioluminescence)	24 heures	6,1	Backhaus et collab., 2000
	CE ₅₀ (bioluminescence)	30 minutes	0,12	Bialk-Bielińska et collab., 2017
<i>Brevundimonas diminuta</i>	CE ₅₀ (croissance)	18 heures	≥ 10	Zaleska-Radziwill et collab., 2014
	CSEO (croissance)		0,625	
<i>Comamonas testosteroni</i>	CE ₅₀ (croissance)	18 heures	2,65	Zaleska-Radziwill et collab., 2014
	CSEO (croissance)		0,31	
<i>Staphylococcus warneri</i>	CE ₅₀ (croissance)	18 heures	1,68	Zaleska-Radziwill et collab., 2014
	CSEO (croissance)		0,01	
<i>Citrobacter freundii</i>	CE ₅₀ (croissance)	18 heures	0,33	Zaleska-Radziwill et collab., 2014
	CSEO (croissance)		0,005	
<i>Pichia anomala</i>	CE ₅₀ (croissance)	18 heures	0,24	Zaleska-Radziwill et collab., 2014
	CSEO (croissance)		0,04	
<i>Serratia rubidaea</i>	CE ₅₀ (croissance)	18 heures	0,082	Zaleska-Radziwill et collab., 2014
	CSEO (croissance)		0,01	
<i>Delftia acidovorans</i>	CE ₅₀ (croissance)	18 heures	0,046	Zaleska-Radziwill et collab., 2014
	CSEO (croissance)		0,01	
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	CE ₅₀ (croissance)	18 heures	0,012	Zaleska-Radziwill et collab., 2014
	CSEO (croissance)		8E-05	
<i>Microbacterium</i> sp.	CE ₅₀ (croissance)	18 heures	0,037	Zaleska-Radziwill et collab., 2014
	CSEO (croissance)		0,01	

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
<i>Kurthia gibsonii</i>	CE ₅₀ (croissance)	18 heures	0,004	Zaleska-Radziwill et collab., 2014
	CSEO (croissance)		8E-05	
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	CE ₅₀ (croissance)	16 heures	0,008	Zaleska-Radziwill et collab., 2014
	CSEO (croissance)		0,001	
<i>Pseudomonas aurantiaca</i>	CE ₅₀ (croissance)	18 heures	0,70	Zaleska-Radziwill et collab., 2014
	CSEO (croissance)		0,02	
<i>Pseudomonas putida</i>	CSEO (croissance)	16 heures	0,003	Zounkova et collab., 2007
	CME0 (croissance)		0,01	
	CE ₅₀ (croissance)		0,027	
	CSEO (croissance)	4 heures	0,03	Zounkova et collab., 2010
	CE ₅₀ (croissance)		0,044	
<i>Anabaena flosaquae</i>	CSEO	72 heures	0,002	Junker et Seck, 2009, cités dans Straub, 2010
	CE ₅₀ (croissance)		0,024	
	CE ₅₀ (biomasse)		0,0074	
	CME0		0,0062	
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	CE ₅₀ (croissance)	72 heures	21	Cleuvers, 2001, cité dans Straub, 2010
	CE ₁₀ (croissance)		11	
<i>Scenedesmus vacuolatus</i>	CE ₂₀ (croissance)	24 heures	40,12	Ud-Daula et collab., 2012
		48 heures	54,86	
		72 heures	54,25	
	CSEO (croissance)	24 heures	0,06	
		48 heures	2,32	
		72 heures	0,08	
	CME0 (croissance)	24 heures	14,03	
		48 heures	27,33	
		72 heures	16,04	
<i>Synechococcus leopoliensis</i>	CE ₅₀ (croissance)	72 heures	1,20	Brezovšek et collab., 2014
	CE ₂₀ (croissance)		0,29	
	CE ₁₀ (croissance)		0,13	
	CME0 (croissance)		0,39	
	CSEO (croissance)		0,12	

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	CE ₅₀ (croissance)	96 heures	0,11	Zounkova et collab., 2007
	CME0 (croissance)		0,01	
	CSEO (croissance)		0,001	
	CE ₅₀ (croissance)	72 heures	0,13	Brezovšek et collab., 2014
	CE ₂₀ (croissance)		0,04	
	CE ₁₀ (croissance)		0,02	
	CME0 (croissance)		0,02	
	CSEO (croissance)		0,01	
	CE ₅₀ (croissance)		0,435	Harris, 2015
	CE ₁₀ (croissance)		0,01	
	CE ₅₀ (croissance)		0,075	Bialk-Bielińska et collab., 2017
<i>Lemna minor</i>	CE ₅₀ (croissance)	7 jours	2,45	Bialk-Bielińska et collab., 2017
<i>Limnodrilus udekemianus</i>	CSEO (survie)	96 heures	5	Kračun-Kolarević et collab., 2015
<i>Thamnocephalus platyurus</i>	CL ₅₀	24 heures	0,28	Parrella et collab., 2014b
<i>Artemia salina</i>	CE ₅₀ (immobilisation)	24 heures	≥ 100	Zaleska-Radziwill et collab., 2011
<i>Brachionus calyciflorus</i>	CSEO (croissance)	48 heures	0,125	Parrella et collab., 2014b
	CME0 (croissance)		0,25	
	CE ₅₀ (croissance)		0,322	
	CE ₂₀ (croissance)		0,181	
	CE ₁₀ (croissance)		0,129	
	CSEO (mortalité)	24 heures	200	
<i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀ (immobilisation)	48 heures	20,84	Parrella et collab., 2014b
	CL ₅₀	24 heures	501	
	CME0 (immobilisation)	48 heures	5,0	Zounkova et collab., 2010
	CE ₅₀ (immobilisation)		15	
	CE ₅₀ (immobilisation)		25	Cleuvers, 2001, cité dans Straub, 2010
	CE ₁₀ (immobilisation)		1,3	

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
<i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀ (immobilisation)	48 heures	36	Zounkova et collab., 2007
	CME0 (immobilisation)		10	
	CSEO (immobilisation)		1	
	CE ₅₀ (immobilisation)		≥ 100	Zaleska-Radziwill et collab., 2011
	CE ₅₀ (immobilisation)		319,24	Harris, 2015
	CE ₁₀ (immobilisation)		44,43	
	CE ₅₀ (immobilisation)	24 heures	≥ 100	Bialk-Bielińska et collab., 2017
		48 heures	≥ 100	
<i>Tetrahymena thermophila</i>	CE ₅₀ (croissance)	24 heures	44,02	Zaleska-Radziwill et collab., 2011
	CSEO (croissance)	28 jours	0,195	
Tête-de-boule (<i>Pimephales promelas</i>)	CME0 (croissance)	120 heures	200	DeYoung et collab., 1996
	CL ₅₀		2 420	
Poisson-zèbre (<i>Danio rerio</i>)	CSEO (survie)	35 jours	32	Egeler et Seck, 2009, cités dans Straub, 2010
	CME0 (survie)		100	
	CL ₅₀	96 heures	≥ 100	Zaleska-Radziwill et collab., 2011
	CSEO (croissance des juvéniles)	28 jours	≤ 1,56	
	CL ₅₀ (adultes)	96 heures	≥ 100	Kovács et collab., 2016
	CL ₅₀ (embryons)	72 heures	2 992	
		96 heures	2 610	
		120 heures	2 222	
	CSEO (survie)	33 jours	≥ 0,1	Kovács et collab., 2015
	CSEO (croissance)	33 jours	≥ 0,1	
Guppy (<i>Lebistes reticulatus</i>)	CL ₅₀	96 heures	≥ 100	Zaleska-Radziwill et collab., 2011
	CSEO (croissance des juvéniles)	28 jours	≤ 1,56	
<i>Xenopus laevis</i>	CL ₅₀	120 heures	530	DeYoung et collab., 1996
	CSEO (croissance)		200	
	CE ₅₀ (croissance)	96 heures	15 à 180	Bantle et collab., 1994
	CL ₅₀		310 à 2 130	
	CSEO (croissance)		50 à 150	
	CL ₅₀		1 200 à 1 620	Dawson et Bantle, 1987

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
<i>Xenopus laevis</i>	CSEO (survie)	96 heures	50	Isidori et collab., 2016b
	CSEO (croissance)		50	
Capécitabine				
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	CE ₅₀ (croissance)	72 heures	2,0	Straub, 2010
	CE ₅₀ (biomasse)		0,58	
	CSEO		0,14	
<i>Daphnia magna</i>	CSEO (immobilisation)	48 heures	500	Straub, 2010
	CE ₅₀ (immobilisation)		850	
	CE ₅₀ (immobilisation)	48 heures	0,224	Parrella et collab., 2014b
<i>Thamnocephalus platyurus</i>	CL ₅₀	24 heures	0,1977	Parrella et collab., 2014b
<i>Brachionus calyciflorus</i>	CSEO (croissance)	48 heures	3,12	Parrella et collab., 2014b
	CSEO (croissance)		6,25	
	CE ₅₀ (croissance)		15,4	
	CE ₂₀ (croissance)		5,8	
	CE ₁₀ (croissance)		3,3	
	CSEO (mortalité)	24 heures	500	
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	CL ₅₀	24 heures	1 230	Parrella et collab., 2014b
Truite arc-en-ciel (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	CSEO (mortalité)	96 heures	867	Straub, 2010
<i>Xenopus laevis</i>	CSEO (survie)	96 heures	20	Isidori et collab., 2016b
	CSEO (croissance)		20	
Gemcitabine				
<i>Pseudomonas putida</i>	CSEO (croissance)	4 heures	50	Zoukova et collab., 2010
	CE ₅₀ (croissance)		100	
<i>Scenedesmus subspicatus</i>	CSEO (croissance)	72 heures	10	Zoukova et collab., 2010
	CE ₅₀ (croissance)		45	
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	CE ₅₀ (croissance)	72 heures	0,57	FASS, 2011
<i>Daphnia magna</i>	CSEO (immobilisation)	48 heures	50	Zoukova et collab., 2010
	CE ₅₀ (immobilisation)		110	

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
<i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀ (immobilisation)	48 heures	≥ 1	FASS, 2011
Truite arc-en-ciel (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	CL ₅₀	96 heures	≥ 1 000	FASS, 2011
Tête-de-boule (<i>Pimephales promelas</i>)	CL ₅₀	96 heures	≥ 1 000	FASS, 2011
Cytarabine				
<i>Pseudomonas putida</i>	CMEO (croissance)	4 heures	10	Zouunkova et collab., 2010
	CE ₅₀ (croissance)		17	
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	CMEO (croissance)	72 heures	40	Zouunkova et collab., 2010
	CE ₅₀ (croissance)		53	
<i>Daphnia magna</i>	CMEO (immobilisation)	48 heures	100	Zouunkova et collab., 2010
	CE ₅₀ (immobilisation)		200	
2-fluoro-3-alanine (principal métabolite du 5-FU)				
<i>Pseudomonas putida</i>	CMEO (croissance)	4 heures	100	Zouunkova et collab., 2010
	CE ₅₀ (croissance)		140	
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	CMEO (croissance)	72 heures	25	Zouunkova et collab., 2010
	CE ₅₀ (croissance)		80	
<i>Daphnia magna</i>	CMEO (immobilisation)	48 heures	≥ 100	Zouunkova et collab., 2010
	CE ₅₀ (immobilisation)		≥ 100	
uracil-1-b-Darabinofuranoside (AraU – principal métabolite de la cytarabine)				
<i>Pseudomonas putida</i>	CMEO (croissance)	4 heures	≥ 500	Zouunkova et collab., 2010
	CE ₅₀ (croissance)		≥ 500	
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	CMEO (croissance)	72 heures	≥ 200	Zouunkova et collab., 2010
	CE ₅₀ (croissance)		≥ 200	
<i>Daphnia magna</i>	CMEO (immobilisation)	48 heures	≥ 100	Zouunkova et collab., 2010
	CE ₅₀ (immobilisation)		≥ 100	
2',2'-difluorodeoxyuridine (dFdU – principal métabolite de la gemcitabine)				
<i>Pseudomonas putida</i>	CMEO (croissance)	4 heures	≥ 500	Zouunkova et collab., 2010
	CE ₅₀ (croissance)		≥ 500	

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	CME0 (croissance)	72 heures	200	Zounkova et collab., 2010
	CE ₅₀ (croissance)		≥ 200	
<i>Daphnia magna</i>	CME0 (immobilisation)	48 heures	100	Zounkova et collab., 2010
	CE ₅₀ (immobilisation)		≥ 100	

CE₁₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 10 % des organismes d'essai

CE₂₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 20 % des organismes d'essai

CE₅₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 50 % des organismes d'essai

CL₅₀ : concentration létale d'une substance pour 50 % des organismes d'essai

CME0 : concentration minimale avec effet observé

CSE0 : concentration sans effet observé

L'apparition de dommages cellulaires a été démontrée chez l'algue verte *Scenedesmus quadricauda* exposée à des concentrations de 0,13 à 13 mg/l de 5-FU ou de son métabolite, le 2-fluoro-3-alanine (FBAL) (Kováčik et collab., 2014), principalement à la plus forte concentration d'exposition. Les concentrations d'acides aminés libres n'ont pas été affectées après les 24 heures d'exposition. Le glutathion (GSH), un antioxydant impliqué dans l'enlèvement des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO), était complètement inhibé à la plus forte concentration d'exposition. Seul le FBAL a diminué l'activité de l'ascorbate peroxydase, une enzyme impliquée dans la consommation de l'acide ascorbique, un autre antioxydant responsable de l'enlèvement des DRO. Des modifications de la peroxydation lipidique ont confirmé que la toxicité du 5-FU et du FBAL était liée à l'altération de l'équilibre dérivés réactifs de l'oxygène/dérivés réactifs de l'azote (DRO/DRA).

Gajski et ses collaborateurs (2016) ont étudié la cytotoxicité du 5-FU en réalisant le test MTT sur une lignée cellulaire de foie de poisson-zèbre. Le test MTT est fondé sur l'absorption du bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium et sur son clivage dans la mitochondrie des cellules vivantes. Les cellules mortes ne sont pas en mesure de réaliser ces activités. Des CE₅₀ > 150, > 150, de 53,1 et de 10,4 mg/l ont été obtenus pour des temps d'exposition respectifs de 4, 24, 48 et 72 heures.

Bien qu'aucune mortalité n'ait été observée chez le polychète *Limnodrilus udekemianus* exposé uniquement par l'eau à des concentrations de 0,5 µg/l à 5 mg/l de 5-FU pendant 96 heures, la viabilité des cellules était affectée, celles-ci étant respectivement de 49,7 %, de 56,5 % et de 37,5 % pour des expositions à 0,05, 0,5 et 5 mg/l (Kračun-Kolarević et collab., 2015).

9.6.2 Potentiel génotoxique

Plusieurs études ont été réalisées pour évaluer la génotoxicité du 5-FU. Ces études sont résumées dans les paragraphes suivants.

Gajski et ses collaborateurs (2016) ont suivi l'apparition de dommages à l'ADN sur une lignée cellulaire de foie de poisson-zèbre par la réalisation d'essais COMET. Les dommages ont été observés après 24 heures à la concentration d'exposition de 0,1 mg/l, ainsi qu'après 72 heures à 0,01 mg/l.

Les dommages à l'ADN reliés au 5-FU ont été évalués chez des moules d'eau douce *Unio pictorum* et *Unio tumidus*, à la suite d'expérimentations *in vivo* et *in vitro* (Gačić et collab., 2014). *In vivo*, des lésions significatives à l'ADN ont été observées chez les deux espèces étudiées, exposées pendant 72 heures à 0,052 mg/l. *In vitro*, des cultures primaires d'hémocytes n'ont montré aucune lésion à l'ADN après une exposition à des concentrations de 0,0052 à 5,2 mg/l de 5-FU pendant 22 heures. Les auteurs attribuent ce résultat à l'absence de prolifération d'hémocytes dans des cultures primaires, le 5-FU affectant uniquement des cellules en croissance.

Kovács et ses collaborateurs (2015) ont étudié les effets d'une exposition à 0,01, 1,0 et 100 µg/l de 5-FU sur deux générations de poisson-zèbre (*Danio rerio*). Les expositions, qui n'ont pas eu d'incidence sur la survie, la croissance et la reproduction du poisson-zèbre, ont engendré, à toutes les concentrations testées, des changements histopathologiques dans le foie et le rein ainsi que des effets génotoxiques, incluant l'induction de micronoyaux dans les cellules hépatiques et sanguines. Le séquençage des échantillons de foie des poissons-zèbres de génération F1 exposés à 0,01 et 1 µg/l a révélé une augmentation dose-dépendante du nombre de gènes exprimés de manière différentielle, incluant ceux impliqués dans le métabolisme primaire, la division cellulaire, les processus immunitaires et le développement. Ainsi, bien que l'exposition à des concentrations de 5-FU représentatives de celles retrouvées dans l'environnement n'ait pas eu d'incidence sur la reproduction du poisson-zèbre, il ne peut être exclu que le 5-FU n'affecte pas ce type de poissons sur plusieurs générations.

L'induction de micronoyaux dans les érythrocytes de tilapia à poitrine rouge (*Tilapia rendalli*) a été observée deux et sept jours après l'injection par voie intrapéritonéale d'une dose de 2,5 mg/kg de poids corporel de 5-FU (Grisolia et Cordeiro, 2000). Ce résultat a également été obtenu chez la carpe commune (*Cyprinus carpio*) sept jours après l'injection.

Rau Embry et ses collaborateurs (2006) ont évalué l'induction de la protéine p53 et le taux d'apoptose chez des hépatocytes du poisson *Poeciliopsis lucida* après une exposition de 24 heures à des concentrations allant jusqu'à 3 mg/l de 5-FU. La protéine p53 est un facteur de transcription régulant certaines fonctions cellulaires importantes, comme la mitose ou l'apoptose. Après ces 24 heures d'exposition, le niveau de protéine p53 des cellules exposées n'était pas modifié. Le taux d'apoptose avait tendance à augmenter à la suite de l'exposition, mais les résultats n'étaient pas significativement différents.

L'étude de DeYoung et ses collaborateurs (1996) a mis en évidence que le 5-FU est tératogène chez une espèce de poisson et une espèce d'amphibien lorsqu'elles sont exposées à de fortes teneurs. À 10 mg/l, des malformations allant de légères à modérées du cœur, de l'intestin, du cerveau, de la colonne vertébrale, de la face et des yeux ont été observées, autant chez les grenouilles que chez les poissons exposés. Un retard de croissance et l'apparition d'œdèmes ont été observés à 150 mg/l, en plus des malformations observées à la plus faible concentration. À des concentrations supérieures à 500 mg/l, les embryons étaient si sévèrement affectés que les auteurs pouvaient difficilement déterminer leur viabilité. Ces teneurs sont cependant largement supérieures aux concentrations environnementales. De tels effets ne sont donc pas attendus dans un environnement naturel.

Les autres données répertoriées dans la littérature consultée qui rapportent des effets génotoxiques chez les organismes aquatiques exposés aux antipyrimidiques sont résumées au tableau 30. D'après ces données, des effets génotoxiques peuvent être rencontrés à des concentrations mesurées dans les effluents municipaux et leur milieu récepteur pour les organismes aquatiques de niveau trophique inférieur exposés au 5-FU et à la capécitabine. Les organismes les plus sensibles sont *Ceriodaphnia dubia* et *Daphnia magna*. Aucun essai évaluant la génotoxicité de la gemcitabine, de la cytarabine et des principaux métabolites des antipyrimidiques n'a été réalisé pour des organismes aquatiques autres que des bactéries.

Tableau 30 – Génotoxicité des antipyrimidiques pour les organismes aquatiques.

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
5-fluorouracil				
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	MGC (génotoxicité)	16 heures	0,02	Zounkova et collab., 2007
<i>Escherichia coli</i>	MGC (génotoxicité)	2 heures	2,5	Parrella et collab., 2015
	MGC (génotoxicité sans activation métabolique)		1,4	Zounkova et collab., 2007

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
<i>Escherichia coli</i>	MGC (génotoxicité avec activation métabolique)	2 heures	Génotoxicité non significative	Zoukova et collab., 2007
<i>Salmonella typhimurium</i> , souche TA 98	CSEO (Génotoxicité sans activation métabolique)	72 heures	≥ 20	Parrella et collab., 2015
	MGC (Génotoxicité avec activation métabolique)		10	
<i>Salmonella typhimurium</i> , souche TA 100	CSEO (Génotoxicité sans activation métabolique)	72 heures	≥ 20	Parrella et collab., 2015
	MGC (Génotoxicité avec activation métabolique)		10	
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	CSEO (dommages à l'ADN)	24 heures	6E-06	Parrella et collab., 2015
	CME0 (dommages à l'ADN)		6E-05	
<i>Daphnia magna</i>	CSEO (dommages à l'ADN)	24 heures	0,00005	Parrella et collab., 2015
	CME0 (dommages à l'ADN)		0,0005	
Tête-de-boule (<i>Pimephales promelas</i>)	CME0 (malformations)	120 heures	50	DeYoung et collab., 1996
	CE ₅₀ (malformations)		400	
Poisson-zèbre (<i>Danio rerio</i>)	CE ₅₀ (malformations)	120 heures	1 723	Kovács et collab., 2016
<i>Xenopus laevis</i>	CE ₅₀ (malformations)	120 heures	80	DeYoung et collab., 1996
	CSEO (malformations)		10	
	CE ₅₀ (malformations)	96 heures	120 à 137	Dawson et Bantle, 1987
	CSEO (malformations)	96 heures	5	Isidori et collab., 2016b
	CME0 (malformations)		50	
	CE ₅₀ (malformations)		15,18	
Capécitabine				
<i>Escherichia coli</i>	MGC (génotoxicité)	2 heures	75	Parrella et collab., 2015

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
<i>Salmonella typhimurium</i> , souche TA 98	MGC (génotoxicité sans activation métabolique)	72 heures	75	Parrella et collab., 2015
	CSEO (génotoxicité avec activation métabolique)		≥ 300	
<i>Salmonella typhimurium</i> , souche TA 100	CSEO (génotoxicité sans activation métabolique)	72 heures	≥ 300	Parrella et collab., 2015
<i>Salmonella typhimurium</i> , souche TA 100	CSEO (génotoxicité avec activation métabolique)	72 heures	≥ 300	Parrella et collab., 2015
<i>Daphnia magna</i>	CSEO (dommages à l'ADN)	24 heures	0,0025	Parrella et collab., 2015
	CSEO (dommages à l'ADN)		0,0225	
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	CSEO (dommages à l'ADN)	24 heures	0,012	Parrella et collab., 2015
	CSEO (dommages à l'ADN)		0,12	
<i>Xenopus laevis</i>	CSEO (malformations)	96 heures	2	Isidori et collab., 2016b
	CSEO (malformations)		20	
Gemcitabine				
<i>Escherichia coli</i>	MGC (génotoxicité sans activation métabolique)	4 heures	167	Zounkova et collab., 2010
	MGC (génotoxicité avec activation métabolique)		42	
<i>Salmonella choleraesius</i> subsp. chol.	MGC (génotoxicité sans activation métabolique)	4 heures	167	Zounkova et collab., 2010
	MGC (génotoxicité avec activation métabolique)		42	

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
Cytarabine				
Escherichia coli	MGC (génotoxicité sans activation métabolique)	4 heures	167	Zounkova et collab., 2010
	MGC (génotoxicité avec activation métabolique)		333	
Salmonella choleraesius subsp. chol.	MGC (génotoxicité sans activation métabolique)	4 heures	167	Zounkova et collab., 2010
	MGC (génotoxicité avec activation métabolique)		333	
2-fluoro-3-alanine (principal métabolite du 5-FU)				
Salmonella choleraesius subsp. chol.	MGC (génotoxicité sans activation métabolique)	4 heures	≥ 667	Zounkova et collab., 2010
	MGC (génotoxicité avec activation métabolique)		667	
uracil-1-b-Darabinofuranoside (AraU – principal métabolite de la cytarabine)				
Salmonella choleraesius subsp. chol.	MGC (génotoxicité sans activation métabolique)	4 heures	≥ 667	Zounkova et collab., 2010
	MGC (génotoxicité avec activation métabolique)		≥ 667	
2',2'-difluorodeoxyuridine (dFdU – principal métabolite de la gemcitabine)				
Salmonella choleraesius subsp. chol.	MGC (génotoxicité sans activation métabolique)	4 heures	≥ 667	Zounkova et collab., 2010
	MGC (génotoxicité avec activation métabolique)		≥ 667	

CE₅₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 50 % des organismes d'essai

CME0 : concentration minimale avec effet observé

CSEO : concentration sans effet observé

MGC : concentration minimale avec effets génotoxiques

9.6.3 Potentiel de perturbation endocrinienne

Le tableau 31 présente les deux données disponibles quant au potentiel de perturbation endocrinienne des antipyrimidiques pour les organismes aquatiques. Quel que soit l'antipyrimidique considéré, le nombre de

données disponibles est limité. De nouvelles études sont nécessaires pour comprendre le potentiel de perturbation endocrinienne de ces cytostatiques dans les milieux aquatiques.

Tableau 31 – Potentiel de perturbation endocrinienne des antipyrimidiques pour les organismes aquatiques.

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
5-fluorouracil				
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	CE ₅₀ (potentiel œstrogénique)	16 heures	2,5E-06	Parrella et collab., 2014a
Capécitabine				
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	CE ₅₀ (potentiel œstrogénique)	16 heures	0,172	Parrella et collab., 2014a

CE₅₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 50 % des organismes d'essai

Des concentrations induisant des effets sur la reproduction d'organismes aquatiques ont également pu être définies pour les antipyrimidiques (tableau 32). Ces données indiquent que le 5-FU peut engendrer, aux concentrations potentiellement retrouvées dans les effluents municipaux, des effets sur la reproduction des organismes exposés. Comme on a pu l'observer dans la section précédente traitant de la génotoxicité des antipyrimidiques, les invertébrés aquatiques, tels que *Daphnia magna* et *Ceriodaphnia dubia*, semblent particulièrement sensibles à cette substance. D'après les concentrations d'effets rapportées, ces organismes semblent moins affectés par les autres cytostatiques de cette classe.

Tableau 32 – Effet des antipyrimidiques sur la reproduction des organismes aquatiques.

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
5-fluorouracil				
<i>Daphnia magna</i>	CME0 (reproduction)	21 jours	0,05	Zounkova et collab., 2010
	CE ₅₀ (reproduction)		0,1	
	CSEO (reproduction)	21 jours	0,00206	Parrella et collab., 2014b
	CME0 (reproduction)		0,00617	
	CE ₅₀ (reproduction)		0,0264	
	CE ₂₀ (reproduction)		0,00877	
	CE ₁₀ (reproduction)		0,0046	
<i>Daphnia magna</i>	CME0 (reproduction)	21 jours	0,0165	Straub, 2010
	CSEO (reproduction)		0,0028	
	CE ₅₀ (reproduction)	28 jours	0,0015	Zaleska-Radziwill et collab., 2011
	CSEO (reproduction)	28 jours	0,000006	

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	CSEO (reproduction)	7 jours	0,00222	Parrella et collab., 2014b
	CME0 (reproduction)		0,00667	
	CE ₅₀ (reproduction)		0,00335	
	CE ₂₀ (reproduction)		0,00107	
	CE ₁₀ (reproduction)		0,00055	
Poisson-zèbre (<i>Danio rerio</i>)	CSEO (reproduction)	33 jours	≥ 0,1	Kovács et collab., 2015
Capécitabine				
<i>Daphnia magna</i>	CSEO (reproduction)	21 jours	1,9	Parrella et collab., 2014b
	CME0 (reproduction)		6,1	
	CE ₅₀ (reproduction)		20,5	
	CE ₂₀ (reproduction)		5,8	
	CE ₁₀ (reproduction)		2,8	
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	CSEO (reproduction)	7 jours	0,6	Parrella et collab., 2014b
	CME0 (reproduction)		1,9	
	CE ₅₀ (reproduction)		2,4	
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	CE ₂₀ (reproduction)	7 jours	0,9	Parrella et collab., 2014b
	CE ₁₀ (reproduction)		0,5	
Gemcitabine				
<i>Daphnia magna</i>	CME0 (reproduction)	21 jours	≥ 1	Zounkova et collab., 2010
	CE ₅₀ (reproduction)		≥ 1	
Cytarabine				
<i>Daphnia magna</i>	CME0 (reproduction)	21 jours	3,7	Zounkova et collab., 2010
	CE ₅₀ (reproduction)		10	
2-fluoro-3-alanine (principal métabolite du 5-FU)				
<i>Daphnia magna</i>	CME0 (reproduction)	21 jours	≥ 10	Zounkova et collab., 2010
	CE ₅₀ (reproduction)		≥ 10	

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
2',2'-difluorodeoxyuridine (dFdU – principal métabolite de la gemcitabine)				
<i>Daphnia magna</i>	CME0 (reproduction)	21 jours	≥ 1	Zounkova et collab., 2010
	CE ₅₀ (reproduction)		≥ 1	

CE₁₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 10 % des organismes d'essai

CE₂₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 20 % des organismes d'essai

CE₅₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 50 % des organismes d'essai

CME0 : concentration minimale avec effet observé

CSEO : concentration sans effet observé

9.7 Synthèse des connaissances disponibles sur les antipyrimidiques dans l'environnement aquatique

Les informations actuellement disponibles dans la littérature ne permettent pas de déterminer le potentiel de danger des antipyrimidiques pour l'environnement aquatique.

Selon la littérature consultée, les antipyrimidiques sont dégradables dans les stations de traitement des eaux usées municipales. Le nombre de données disponibles est toutefois limité pour permettre de conclure sur le niveau de contamination des milieux aquatiques par ces substances. De plus, quelques études ont mis en évidence la présence de 5-FU, de capécitabine et de cytarabine dans les milieux récepteurs des effluents municipaux, à des concentrations de l'ordre de quelques nanogrammes par litre à quelques dizaines de nanogrammes par litre (ng/l) selon le cytostatique considéré. Ainsi, il conviendrait de mettre en place des campagnes d'échantillonnage et de caractérisation des milieux récepteurs des effluents municipaux pour déterminer la présence des antipyrimidiques dans les eaux de surface. Le potentiel de bioaccumulation de ces substances dans les organismes aquatiques devra aussi être validé pour le 5-FU et être déterminé pour les autres antipyrimidiques.

D'après les informations collectées, le 5-FU peut induire des effets toxiques, notamment sur la reproduction, et des effets génotoxiques pour les organismes aquatiques des niveaux trophiques inférieurs (p. ex., algues et zooplancton) aux concentrations qui ont été mesurées dans les milieux aquatiques. Les concentrations d'effets rapportées pour les organismes supérieurs sont de beaucoup supérieures aux nanogrammes par litre. Des études complémentaires devraient être menées pour évaluer le potentiel de perturbation endocrinienne du 5-FU pour les organismes aquatiques.

Enfin, les organismes aquatiques des niveaux trophiques inférieurs semblent également sensibles à la capécitabine. Cependant, le nombre d'études disponibles n'était pas suffisant pour conclure et de nouvelles études sont nécessaires pour ce cytostatique, de même que pour la cytarabine et la gemcitabine.

10. ANTIPURIQUE (CLADRIBINE)

Les antipuriques sont des analogues structuraux de métabolites naturels. Ces cytostatiques inhibent des voies enzymatiques impliquées dans la synthèse des bases puriques et, par conséquent, interfèrent avec la synthèse des acides nucléiques et sont principalement actifs en phase S du cycle cellulaire. Ceci leur confère, en théorie, une meilleure efficacité s'ils sont administrés de manière prolongée (perfusion continue ou administration réitérée).

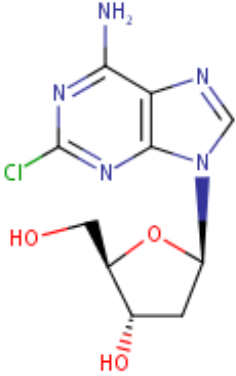
La cladribine (CAS 4291-63-8; $C_{10}H_{12}ClN_5O_3$) est un antipurique indiqué dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes. Son métabolite, la 2-CdATP (ou 2-chloro-2'-désoxyadénosine-5'-triphosphate), s'incorpore dans les brins d'ADN : la synthèse d'ADN nouveau est bloquée dans les cellules en phase de division et le mécanisme de réparation de l'ADN est bloqué, d'où une accumulation des coupures de l'ADN et une diminution des concentrations de nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) et d'adénosine triphosphate (ATP), y compris dans les cellules au repos. Par ailleurs, la 2-CdATP inhibe la ribonucléotide réductase, l'enzyme responsable de la conversion des ribonucléotides en désoxyribonucléotides. La mort cellulaire intervient par déplétion énergétique et par apoptose. La cladribine serait également cytotoxique en phase de repos du cycle cellulaire du fait de l'accumulation progressive de 2-CdATP qui empêche la réparation correcte de l'ADN.

À notre connaissance, il existe très peu d'informations sur le devenir de la cladribine dans l'environnement et son potentiel toxique et génotoxique pour les organismes aquatiques. Les quelques informations disponibles sont présentées dans les sections suivantes.

10.1 Propriétés physicochimiques

Quelques propriétés physicochimiques de la cladribine sont résumées dans le tableau 33.

Tableau 33 – Propriétés physicochimiques de la cladribine.

Propriété	Cladribine
Poids moléculaire (g/mol)	285,69
log K_{oe}	0,02
log K_{oc}	1,00
Pression de vapeur (Pa)	1,48E-11
Solubilité (mg/l)	1E+06
Structure moléculaire	

Source : HSDB, 2019

10.2 Métabolisation-excrétion dans le corps humain

À la suite de son absorption, la cladribine est phosphorylée en 2-CdATP par la déoxycytidine kinase. La substitution de l'hydrogène au chlore en position 2 distingue la cladribine de son équivalent naturel, la 2'-désoxyadénosine, et rend la molécule résistante à la désamination par l'adénosine désaminase, une enzyme ubiquitaire intervenant dans le métabolisme des bases puriques.

L'excrétion rénale de la cladribine représente environ 50 % d'une dose administrée par voie intraveineuse. De ce pourcentage, 21 à 35 % sont excrétés sous forme inchangée dans les urines (HSDB, 2019).

10.3 Devenir dans l'environnement

Aucune information sur le devenir environnemental de la cladribine n'a été répertoriée dans la littérature consultée. Cependant, compte tenu de sa forte solubilité, en cas de rejet en milieu aquatique, ce cytostatique devrait être principalement présent dans la phase aqueuse. De plus, sur la base de son K_{oc} estimé, il ne devrait pas avoir tendance à s'adsorber aux matières en suspension et aux sédiments.

10.4 Concentrations environnementales

Aucune concentration environnementale de la cladribine n'a été répertoriée dans la littérature consultée.

10.5 Bioaccumulation dans les organismes aquatiques

Un FBC estimé de 3 suggère que le potentiel de bioconcentration de la cladribine dans les organismes aquatiques est faible (ChemSpider, 2019). Toutefois, il n'existe pas, à notre connaissance, de données expérimentales sur le potentiel de bioaccumulation de la cladribine dans les organismes aquatiques, que ce soit par des études en laboratoire ou des mesures *in situ*.

10.6 Toxicité chez les organismes aquatiques

10.6.1 Potentiel toxique

Une seule donnée sur le potentiel toxique de la cladribine est disponible dans la littérature pour les organismes aquatiques. Elle est présentée dans le tableau 34. Bien que cette substance ne soit pas toxique chez la daphnie (*Daphnia magna*), le peu d'informations disponibles ne permet pas de conclure sur le potentiel toxique de la cladribine pour l'ensemble des organismes aquatiques.

Tableau 34 – Données de toxicité disponibles quant aux effets potentiels de la cladribine pour les organismes aquatiques.

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
<i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀ (immobilisation)	48 heures	233	FDA, 1996, cité dans Zoukova et collab., 2007

10.6.2 Potentiel génotoxique

À notre connaissance, aucune étude n'a évalué les effets génotoxiques de la cladribine sur des organismes aquatiques.

10.6.3 Potentiel de perturbations endocriniennes

À notre connaissance, aucune étude n'a évalué le potentiel de perturbation endocrinienne de la cladribine sur des organismes aquatiques.

10.7 Récapitulatif des connaissances disponibles sur les antipuriques dans l'environnement aquatique

Les informations actuellement disponibles dans la littérature ne permettent pas de déterminer le potentiel de danger des antipuriques pour l'environnement aquatique. En effet, les études évaluant leur présence dans le milieu aquatique, leur devenir et leur potentiel toxique sont très limitées, voire inexistantes.

11. DÉRIVÉS DU PLATINE (CARBOPLATINE, CISPLATINE ET OXYPLATINE)

En oncologie, les sels de platine sont fréquemment utilisés comme cytostatiques. L'intérêt thérapeutique des sels de platine a été découvert de manière fortuite par l'équipe de recherche de Barnett Rosenberg, en 1965, alors qu'il étudiait les effets des courants électriques sur des cultures de bactéries *Escherichia coli*. Il a constaté que, près des électrodes en platine, dans le tampon contenant du chlorure d'ammonium, la croissance des bactéries était inhibée et qu'elles étaient fragmentées. Il a montré que l'effet inhibiteur n'était pas dû au courant parcourant le milieu de culture, mais à la formation d'un complexe entre le platine libéré par les électrodes et les molécules d'ammoniac et de chlorure du bain, c'est-à-dire par formation de dichlorodiamine-platine.

Les dérivés du platine sont des agents alkylants de l'ADN qui inhibent la réplication et induisent la mort cellulaire des cellules cancéreuses. Ils se lient à l'ADN, à l'ARN et aux protéines et se comportent comme des agents bifonctionnels, c'est-à-dire qui ont plusieurs liens avec l'ADN. En milieu aqueux, la dissociation de dérivés du platine se traduit par la libération de deux atomes de chlore. Les deux valences libres se fixent alors sur les sites actifs des molécules d'ADN et forment des ponts intra ou interbrins (pontages) entre les deux chaînes de l'ADN.

Le cisplatine (CAS 15663-27-1; $C_{12}H_{16}N_2Pt$), ou cis-diaminedichloroplatine(II) (CDDP), est un composé alkylant de l'ADN de la famille des sels de platine. Il agit principalement par la formation d'adduits avec l'ADN nucléaire et mitochondrial. Le cisplatine se fixe sélectivement, après la perte de deux ions chlorure, sur les bases puriques de l'ADN (A ou G) et induit une variation de la conformation locale du double brin d'ADN (Bonnet et collab., 2003). Cette déformation inhibe la réplication et la transcription de l'ADN en ARN et induit ainsi l'apoptose. La disposition 'cis' des radicaux chlore et ammoniac est indispensable à l'action du cisplatine, car elle assure une certaine planéarité à la molécule. Les autres formes (formes trans-) sont totalement inactives. Le cisplatine est utilisé seul ou en combinaison avec d'autres médicaments anticancéreux pour traiter le cancer des testicules ou des ovaires lorsqu'il s'est propagé à d'autres parties du corps. Il est également utilisé pour traiter le cancer de la vessie.

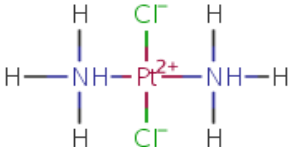
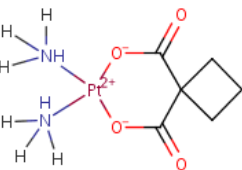
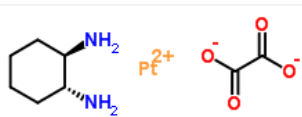
Le carboplatine (CAS 41575-94-4; $C_6H_{12}N_2O_4Pt$) est un composé organométallique du platine, beaucoup plus soluble que le cisplatine. Pour des raisons mal connues, il ne possède pas le même pouvoir émétogène (induction de vomissements) que le cisplatine et est, de ce fait, beaucoup mieux toléré par les malades. Il est utilisé comme molécule anticancéreuse dans le traitement du cancer des ovaires, des cancers bronchiques à petites cellules et des cancers de la sphère oto-rhino-laryngée.

L'oxaliplatine (CAS 63121-00-6; $C_6H_{14}N_2C_2O_4Pt$) ou cis-[oxalato (trans 1-1-1,2-DACH) platine] est un énantiomère unique issu de la complexation d'un atome de platine avec le 1,2-diaminocyclohexane (DACH) et un groupe oxalate. L'inhibition de la synthèse et de la réplication de l'ADN survient par formation de ponts intrabrins entre deux guanines adjacentes. Ce médicament est utilisé pour traiter le cancer du côlon et du rectum.

11.1 Propriétés physicochimiques

Quelques propriétés physicochimiques des dérivés du platine sont résumées dans le tableau 35.

Tableau 35 – Propriétés physicochimiques des dérivés du platine.

Propriété	Cisplatine	Carboplatine	Oxaliplatine
Poids moléculaire (g/mol)	300,05	371,25	397,29
log K _{oe}	-2,19	-0,46	-0,05
log K _{oc}	—	—	—
Pression de vapeur (Pa)	—	—	—
Solubilité (mg/l)	2 530	11 700	7 900
Structure moléculaire			

– : données non disponibles

Sources : HSDB, 2019, ChemSpider, 2019 et Vyas et collab., 2014

11.2 Métabolisation-excrétion dans le corps humain

Environ 30 % du cisplatine est excrété dans l'urine dans les 24 heures suivant son administration (Lenz et collab., 2005). En raison de la présence de concentrations élevées d'ions chlorures, le cisplatine est relativement stable dans les liquides extracellulaires, ce qui explique pourquoi il est principalement excrété sous forme inchangée dans l'urine. Néanmoins, il peut réagir de façon non enzymatique avec l'eau *in vivo* pour former, après la dissociation des groupes chlorures, l'espèce monoaquacisplatine $\text{cis-PtCl(OH}_2\text{)(NH}_3\text{)}_2$ et l'espèce diaquacisplatine $\text{cis-Pt(OH}_2\text{)}_2\text{(NH}_3\text{)}_2^{2+}$ (figure 10) (Easton et collab., 2011; Aggarwal et collab., 1980; Jennerwein et Andrews, 1995). Ces métabolites se lient fortement aux protéines plasmatiques (> 90 %), diminuant leur cytotoxicité. Les métabolites résiduels sont cependant des espèces réactives et cytotoxiques.

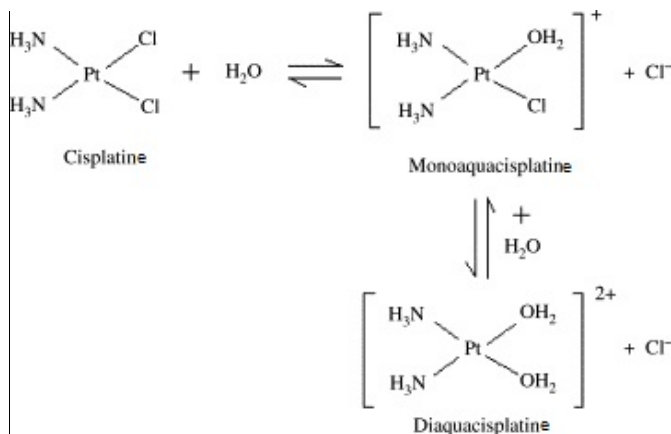


Figure 10 – Transformation de la molécule de cisplatine dans l'organisme (adaptée de Huang et collab., 2006).

Le carboplatine est excrété par les reins. Environ 50 à 60 % de cette substance sont excrétés dans les 24 heures suivant son administration. De 14 à 69 % sont rejetés sous forme inchangée, le pourcentage moyen étant de 31,7 % d'après Johnson et ses collaborateurs (2013).

Près de 40 % de l'oxaliplatine sont excrétés dans l'urine dans les 24 heures suivant son administration (Lenz et collab., 2005). L'oxaliplatine est rejetée presque exclusivement sous forme de métabolites (Lenz et collab., 2007b). En effet, l'urine de patients traités peut contenir plus de 15 métabolites différents et une faible quantité de la substance mère.

11.3 Devenir dans l'environnement

Lenz et ses collaborateurs (2007b) ont estimé que 75 % de la quantité administrée de cisplatine pénètrent les eaux usées sous forme de monoaquacisplatine, que le carboplatine pénètre les eaux usées sous forme inchangée et que l'oxaliplatine serait retrouvée exclusivement dans les stations de traitement des eaux usées sous forme de produits de transformation.

Sous sa forme native, d'après sa solubilité, le cisplatine devrait être présent dans les milieux aquatiques dans la phase aqueuse, où il se transformera lentement en transplatine, le stéréoisomère *trans*-, inactif, du cisplatine (HSDB, 2019). Une partie du transplatine devrait ensuite s'adsorber aux sédiments et aux molécules en suspension. Aucune biodégradation n'ayant été observée après 21 jours en suivant un essai de biodégradation standardisé de l'OCDE (Kiffmeyer et collab., 1998), le cisplatine peut être considéré comme persistant dans l'environnement. La dégradation du cisplatine par ozonation est par contre relativement rapide et dépendante du pH. Par exemple, une concentration de 3 g/l (10^{-3} M) de cisplatine est totalement dégradée après une réaction de deux minutes à un pH de 9 (Hernández et collab., 2008).

La dégradation de l'oxaliplatine en milieu aqueux dépend de la concentration de chlorure (Hann et collab., 2005; Turner et Mascorda, 2015). Plus la concentration de chlorure augmente, plus la dégradation de l'oxaliplatine augmente, le Pt(dach)Cl_2 étant le principal produit de transformation (Jerremalm et collab., 2002).

L'absorption des trois médicaments à base de platine à des particules de boues activées en suspension dans les eaux usées a été étudiée par Lenz et ses collaborateurs (2005). Les résultats ont montré une adsorption de 96, 70 et 74 % pour, respectivement, le cisplatine, le carboplatine et l'oxaliplatine. L'adsorption des dérivés du platine à des sédiments a également été étudiée dans de l'eau de rivière et dans l'eau de mer (Turner et Mascorda, 2015). Dans les deux milieux, l'adsorption était supérieure pour le cisplatine, suivie du carboplatine et de l'oxaliplatine. Pour le cisplatine et le carboplatine, l'adsorption était plus grande dans l'eau de rivière, tandis que pour l'oxaliplatine, l'adsorption était équivalente dans les deux milieux. Le résultat obtenu pour le cisplatine concorde avec celui rapporté par Curtis et ses collaborateurs (2010). Pour leur part, Falter et Wilken (1999) ont comparé l'adsorption du cisplatine et du carboplatine aux sédiments du Rhin. Après cinq jours, 20 % du cisplatine et 50 % du carboplatine étaient présents dans la phase aqueuse.

Compte tenu de leur solubilité, il est probable que le carboplatine et l'oxaliplatine aient le même devenir dans l'environnement aquatique que le cisplatine.

11.4 Concentrations environnementales

Il existe quelques études qui ont cherché à déterminer le risque de contamination des milieux aquatiques par les dérivés du platine du fait de leur présence dans les effluents, en particulier, les effluents hospitaliers. Les résultats de ces études sont présentés dans les paragraphes ci-dessous et résumés dans le tableau 36.

À Ljubljana, en Slovénie, des concentrations en platine total (Pt_{tot}) de 352 ± 8 ng/l ont été mesurées dans l'effluent d'un hôpital local (Isidori et collab., 2016a). Dans l'influent de l'usine de traitement des eaux municipales du secteur, les teneurs s'élevaient à 27 ± 3 ng/l. Le platine n'était pas détecté à l'effluent

(LD < 1vng/l). En Espagne, le platine total (Pt_{tot}) n'a pas non plus été détecté dans un effluent hospitalier (LD < 1 ng/l), ni à l'influent et à l'effluent (LD < 1 ng/l) de l'usine de traitement des eaux usées municipales de Barcelone (Isidori et collab., 2016a). L'analyse d'échantillons recueillis dans le drain principal d'un hôpital du Royaume-Uni (hôpital Derriford, à Plymouth) a montré des concentrations en Pt_{tot} de près de 100 µg/l et des concentrations de 0,02 à 140 µg/l dans l'effluent hospitalier (Vyas et collab., 2014). En Autriche, ces concentrations étaient équivalentes à celles obtenues par Lenz et ses collaborateurs (2007a; 2005) dans les eaux usées de l'hôpital universitaire de Vienne, où les teneurs mesurées étaient comprises entre 3 et 250 µg/l. Hann et ses collaborateurs (2005) rapportent des teneurs en cisplatine variant de la limite de détection (0,09 µg/l) à 1,7 µg/l à l'effluent de ce même hôpital. Le carboplatine (LD ≤ 0,10 µg/l) et l'oxaliplatine (LD ≤ 0,15 µg/l) n'avaient pas été détectés dans cette étude. Enfin, en Iran, dans les eaux de l'usine de traitement des eaux municipales de Qom, les teneurs dans l'influent s'élevaient à $52 \pm 0,2$ µg/l pour le cisplatine, à $0,94 \pm 0,36$ µg/l pour le carboplatine et à $0,27 \pm 0,16$ µg/l pour l'oxaliplatine (Ghafuri et collab., 2018). Les concentrations en cisplatine, en carboplatine et en oxaliplatine à l'effluent étaient respectivement de $0,24 \pm 0,07$ µg/l, $0,28 \pm 0,05$ µg/l et $0,11 \pm 0,01$ µg/l, ce qui représente des diminutions de 52, 59 et 60 % comparativement à l'influent.

Bien que les études soient encore peu nombreuses, il semble que les effluents hospitaliers puissent être une source de contamination des milieux aquatiques par les dérivés de platine. Des études devront toutefois déterminer leur devenir dans les stations de traitement des eaux usées et leurs concentrations à l'effluent municipal et dans les milieux aquatiques, en particulier dans les sédiments.

Tableau 36 – Concentrations en dérivés du platine mesurées dans des influents et effluents hospitaliers.

Matrice	Localisation	Concentration (ng/l)	Référence
Pt_{tot}			
Influents hospitaliers	Derriford, Plymouth, Royaume-Uni	30 à 100 000	Vyas et collab., 2014
Effluents hospitaliers	Derriford, Plymouth, Royaume-Uni	20 à 140 000	Vyas et collab., 2014
Effluents hospitaliers	Ljubljana, Slovénie	352 ± 8	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Ljubljana, Slovénie	27 ± 3	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Ljubljana, Slovénie	< 1	Isidori et collab., 2016a
Effluents hospitaliers	Barcelone, Espagne	< 1	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Barcelone, Espagne	< 1	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Barcelone, Espagne	< 1	Isidori et collab., 2016a
Effluents hospitaliers	Vienne, Autriche	3 000 à 250 000	Lenz et collab., 2007a; 2005
Cisplatine			
Effluents hospitaliers	Vienne, Autriche	≤ 90 à 1 700	Hann et collab., 2005
Influents municipaux	Qom, Iran	$52\,000 \pm 200$	Ghafuri et collab., 2018
Effluents municipaux	Qom, Iran	240 ± 70	Ghafuri et collab., 2018
Carboplatine			
Effluents hospitaliers	Vienne, Autriche	≤ 100	Hann et collab., 2005
Influents municipaux	Qom, Iran	940 ± 360	Ghafuri et collab., 2018
Effluents municipaux	Qom, Iran	280 ± 50	Ghafuri et collab., 2018
Oxaliplatine			
Effluents hospitaliers	Vienne, Autriche	≤ 150	Hann et collab., 2005
Influents municipaux	Qom, Iran	270 ± 160	Ghafuri et collab., 2018
Effluents municipaux	Qom, Iran	110 ± 10	Ghafuri et collab., 2018

11.5 Bioaccumulation dans les organismes aquatiques

De rares études ont cherché à définir le potentiel de bioaccumulation des dérivés de platine chez les organismes aquatiques. À notre connaissance, seules deux études ont porté sur l'accumulation du cisplatine par une algue et une lentille d'eau. Le détail des résultats obtenus est présenté ci-après.

Du cisplatine, à des concentrations allant jusqu'à 45 µg/l, a été ajouté à des cultures de l'algue marine *Ulva lactuca* dans diverses conditions expérimentales (Easton et collab., 2011). Sur une période de 48 heures, l'accumulation et l'internalisation du platine étaient supérieures lorsque le cisplatine était ajouté à de l'eau de mer côtière artificielle, préparée à partir d'une solution d'eau distillée, que lorsqu'il était ajouté à de l'eau de l'estuaire (salinité = 16,5 g/l) ou à de l'eau de mer naturelle (tableau 37). Les auteurs attribuent ce résultat à la plus grande abondance du complexe monoaquacisplatine dans la solution préparée à partir de l'eau distillée par rapport au cisplatine et à la plus forte propension du complexe monoaquacisplatine à traverser la membrane de la cellule de l'algue que le composé parent neutre.

Tableau 37 – Accumulation de cisplatine chez *Ulva lactuca* dans différentes conditions expérimentales.

Traitement	Facteur d'accumulation	Pourcentage d'internalisation
Cisplatine ajouté directement à de l'eau de mer	76,1	62,8
Cisplatine ajouté à de l'eau de l'estuaire (salinité = 16,5 g/l) à partir d'une solution saline	23,9	60,3
Cisplatine ajouté à de l'eau de mer côtière (salinité = 33 g/l) à partir d'une solution d'eau distillée	111,1	77,9

Source : Easton et collab., 2011

L'exposition d'une lentille d'eau, *Lemna minor*, à des concentrations de 1,5 à 50 mg/l de cisplatine pendant 96 heures a montré que l'accumulation de ce cytostatique était maximale après 48 heures à la concentration de 24 mg/l (Supalkova et collab., 2008). L'accumulation maximale était de 320 µg/kg (poids frais). Les teneurs en cisplatine accumulées diminuaient après 48 heures d'exposition. D'après les auteurs, la diminution de la teneur en cisplatine à la troisième journée d'exposition serait reliée à la mise en œuvre du système de détoxification dans les cellules des lentilles d'eau, en réponse au stress occasionné par le cisplatine.

11.6 Toxicité chez les organismes aquatiques

À ce jour, presque exclusivement la toxicité du cisplatine semble avoir été évaluée chez les organismes aquatiques. Une seule étude concernant la toxicité du carboplatine a été répertoriée dans la littérature consultée. Aucune donnée sur l'oxaliplatine ne semble disponible. Les données récoltées sont résumées dans les sections suivantes.

11.6.1 Potentiel toxique

Les données de toxicité standards disponibles pour les organismes aquatiques exposés au cisplatine sont résumées au tableau 38. Des effets toxiques ont été mesurés à des concentrations similaires à celles qui sont mesurées dans les effluents hospitaliers pour les organismes de niveau trophique inférieur (algues et invertébrés). D'après les données disponibles, les poissons et les amphibiens semblent plus tolérants à ce cytostatique. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les effets du cisplatine sur des paramètres d'effet sous-létaux pour ces organismes.

Seules quatre études portant sur les effets sous-létaux du cisplatine pour les organismes aquatiques sont disponibles : une sur un mollusque, une sur un cilié, deux sur des poissons.

Trombini et ses collaborateurs (2016) ont exposé la moule méditerranéenne *Mytilus galloprovincialis* à 100 ng/l de cisplatine pendant 14 jours. En plus d'évaluer la génotoxicité, plusieurs biomarqueurs ont été dosés, dont la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (GPx), la glutathion-S-transférase (GST), la peroxydation lipidique (LPO) et l'acétylcholinestérase (AChE). Les résultats indiquent que le cisplatine peut induire des dommages cellulaires et génétiques chez les moules exposées à une concentration similaire à celles qui sont mesurées dans l'environnement. En effet, l'activité de la SOD a significativement diminué dans les branchies après 14 jours d'exposition. Dans la glande digestive, l'activité de la SOD a augmenté de façon significative après trois jours d'exposition, celles de la CAT et de la GPx, à la fin de l'expérimentation. L'activité de la LPO était augmentée dans les branchies et dans la glande digestive après trois jours d'exposition. Les moules exposées à 100 ng/l de cisplatine ont montré une augmentation significative de l'AChE après 14 jours d'exposition. L'essai COMET a montré des différences significatives chez les cellules exposées. Les dommages à l'ADN observés suggèrent que ce cytostatique exerce son effet toxique par la rupture directe de brins d'ADN et par la production de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO). Aucune différence significative entre les témoins et les organismes exposés n'a été observée pour l'activité de la GST.

La cytotoxicité du cisplatine a été étudiée chez le cilié *Tetrahymena pyramidal* à des concentrations de 50 à 250 mg/l pendant 48 heures (Nilsson, 1988). Les effets physiologiques observés, à savoir une inhibition de la prolifération cellulaire et de l'endocytose ainsi qu'une accumulation de petits granules de réfraction, étaient dépendants de la concentration d'exposition. Une action particulière sur les mitochondries a également été mesurée : une augmentation du nombre, mais une diminution de la taille, une redistribution des organites cellulaires et une diminution de l'épaisseur de la membrane mitochondriale interne. Le contenu cellulaire en ATP était réduit de manière concomitante avec cette dernière diminution. Cette étude indique que la mitochondrie serait un des organes cibles du cisplatine chez cette espèce.

Le test MTT a été utilisé pour évaluer la cytotoxicité du cisplatine sur une lignée cellulaire de foie de poisson-zèbre (ZFL) (Gajski et collab., 2016). Le test MTT est fondé sur l'absorption du bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium et sur son clivage dans la mitochondrie des cellules vivantes. Les cellules mortes ne sont pas en mesure de réaliser ces activités. Des $CE_{50} > 150$, de 11,3, de 12,0 et de 6,7 mg/l ont été obtenus pour des temps d'exposition respectifs de 4, 24, 48 et 72 heures.

Une étude a enfin évalué le comportement de nage de poissons-zèbres (*Danio rerio*) pendant les 21 jours suivant une exposition à 300 mg/l de cisplatine pendant six heures (Kim et collab., 2014). La distance totale parcourue, la vitesse de pointe et la vitesse moyenne de nage des poissons exposés ont diminué de façon significative par rapport aux poissons témoins, montrant que ce cytostatique peut affecter le comportement de locomotion de cette espèce. Les auteurs attribuent ce changement de comportement à la capacité du cisplatine à induire des dommages aux cellules ciliées des neuromastes, un organe sensoriel des poissons et des amphibiens aquatiques.

Le nombre de données de toxicité disponibles ne permet pas de conclure sur la toxicité du carboplatine pour les organismes aquatiques.

Tableau 38 – Données de toxicité disponibles quant aux effets potentiels des dérivés du platine pour les organismes aquatiques.

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
Cisplatine				
<i>Pseudomonas putida</i>	CSEO (croissance)	16 heures	0,003	Zounkova et collab., 2007
	CME0 (croissance)		0,01	
	CE ₅₀ (croissance)		0,027	
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	CSEO (croissance)	96 heures	0,10	Zounkova et collab., 2007
	CME0 (croissance)		1,0	
	CE ₅₀ (croissance)		0,11	
	CE ₅₀ (croissance)	72 heures	1,52	Brezovšek et collab., 2014
	CE ₂₀ (croissance)		0,85	
	CE ₁₀ (croissance)		0,61	
	CME0 (croissance)		0,98	
	CSEO (croissance)		0,50	
	CE ₅₀ (croissance)		10,92	Harris, 2015
	CE ₁₀ (croissance)		5,885	
<i>Synechococcus leopoliensis</i>	CE ₅₀ (croissance)	72 heures	0,67	Brezovšek et collab., 2014
	CE ₂₀ (croissance)		0,13	
	CE ₁₀ (croissance)		0,05	
	CME0 (croissance)		0,31	
	CSEO (croissance)		0,10	
<i>Lemna minor</i>	CE ₅₀ (croissance)	96 heures	1,4	Supalkova et collab., 2008
<i>Ulva lactuca</i>	CSEO (efficacité de conversion de l'énergie photochimique)	48 heures	0,03	Easton et collab., 2011

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
<i>Brachionus calyciflorus</i>	CSEO (croissance)	48 heures	0,25	Parrella et collab., 2014b
	CME0 (croissance)		0,50	
	CE ₅₀ (croissance)		0,44	
	CE ₂₀ (croissance)		0,182	
	CE ₁₀ (croissance)		0,108	
	CL ₅₀	24 heures	6,25	
<i>Daphnia magna</i>	CSEO (immobilisation)	48 heures	0,20	Zounkova et collab., 2007
	CME0 (immobilisation)		0,50	
	CE ₅₀ (immobilisation)		0,64	
	CE ₅₀ (immobilisation)	48 heures	0,94	Parrella et collab., 2014b
	CL ₅₀	24 heures	2,50	
	CE ₅₀ (immobilisation)	48 heures	1,65	Harris, 2015
	CE ₁₀ (immobilisation)		0,35	
<i>Thamnocephalus platyurus</i>	CL ₅₀	24 heures	8,44	Parrella et collab., 2014b
	CE ₅₀ (croissance)	9 heures	37,31 ± 2,24	Bonnet et collab., 2003
<i>Tetrahymena pyriformis</i>	CE ₅₀ (activités des estérases non spécifiques)	60 minutes	26,5 ± 2,5	Bonnet et collab., 2003
Poisson-zèbre (<i>Danio rerio</i>)	CL ₅₀ (adultes)	96 heures	64,5	Kovács et collab., 2016
	CL ₅₀ (embryons)	48 heures	349,9	
		72 heures	198,2	
		96 heures	123,7	
		120 heures	81,3	
<i>Xenopus laevis</i>	CSEO (survie)	96 heures	10	Isidori et collab., 2016b
	CSEO (croissance)		10	
Carboplatine				
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	CE ₅₀ (croissance)	72 heures	> 100	Harris, 2015
	CE ₁₀ (croissance)		> 100	

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
<i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀ (immobilisation)	48 heures	266,92	Harris, 2015
	CE ₁₀ (immobilisation)		110,27	

CE₁₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 10 % des organismes d'essai

CE₂₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 20 % des organismes d'essai

CE₅₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 50 % des organismes d'essai

CL₅₀ : concentration létale d'une substance pour 50 % des organismes d'essai

CME0 : concentration minimale avec effet observé

CSEO : concentration sans effet observé

11.6.2 Potentiel génotoxique

Quelques études ont été réalisées pour évaluer la génotoxicité du cisplatine. Ces études sont résumées dans les paragraphes suivants.

Gajski et ses collaborateurs (2016) ont évalué la génotoxicité du cisplatine sur une lignée cellulaire de foie de poisson-zèbre (ZFL). Des dommages à l'ADN (essai COMET) ont été observés après 4 et 24 heures d'exposition à la concentration de 1 mg/l, ainsi qu'après 72 heures à 0,01 mg/l. L'apparition de micronoyaux a été observée après 72 heures d'exposition à la concentration de 0,1 mg/l.

Rau Embry et ses collaborateurs (2006) ont évalué l'induction de la protéine p53 et celle de l'apoptose chez des hépatocytes de l'espèce de poisson *Poeciliopsis lucida* après une exposition de 24 heures à des concentrations allant jusqu'à 30 mg/l de cisplatine. La protéine p53 est une protéine facteur de transcription régulant certaines fonctions cellulaires importantes, comme la mitose ou l'apoptose. Après 24 heures d'exposition, le niveau de protéine p53 des cellules exposées n'était pas modifié. Cependant, un taux d'apoptose significativement supérieur aux témoins a été mesuré. Ainsi, une apoptose a été observée après une exposition au cisplatine, bien qu'il n'y ait eu aucune augmentation des protéines inductrices d'apoptose. Ce résultat est contraire à ce qui est habituellement observé chez les mammifères, ce qui laisse présager que le mécanisme de toxicité du cisplatine n'est pas le même chez ces deux types d'organismes.

Les autres données répertoriées dans la littérature consultée qui rapportent des effets génotoxiques chez les organismes aquatiques exposés au cisplatine sont résumées au tableau 39. Comme cela avait été observé pour les paramètres de toxicité standards, des effets génotoxiques peuvent être mesurés à des concentrations telles que celles mesurées dans les effluents hospitaliers pour les organismes aquatiques de niveau trophique inférieur. D'après les données disponibles, parmi ces organismes, *Ceriodaphnia dubia* et *Daphnia magna* sont les plus sensibles.

Tableau 39 – Génotoxicité du cisplatine pour les organismes aquatiques.

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
<i>Escherichia coli</i>	MGC (génotoxicité sans activation métabolique)	2 heures	0,17	Zoukova et collab., 2007
	MGC (génotoxicité avec activation métabolique)		0,09	
	MGC (génotoxicité)		1,25	Parrella et collab., 2015
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	MGC (génotoxicité)	16 heures	0,44	Zoukova et collab., 2007
<i>Salmonella typhimurium</i> , souche TA 98	CSEO (génotoxicité sans activation métabolique)	72 heures	≥ 10	Parrella et collab., 2015
	MGC (génotoxicité avec activation métabolique)		5,0	
<i>Salmonella typhimurium</i> , souche TA 100	CSEO (génotoxicité sans activation métabolique)	72 heures	≥ 10	Parrella et collab., 2015
	MGC (génotoxicité avec activation métabolique)		1,0	
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	CSEO (dommages à l'ADN)	24 heures	3E-05	Parrella et collab., 2015
	CME0 (dommages à l'ADN)		3E-04	
<i>Daphnia magna</i>	CSEO (dommages à l'ADN)	24 heures	1E-06	Parrella et collab., 2015
	CME0 (dommages à l'ADN)		1E-05	
<i>Xenopus laevis</i>	CSEO (malformations)	96 heures	10	Isidori et collab., 2016b

CE₅₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 50 % des organismes d'essai

CME0 : concentration minimale avec effet observé

CSEO : concentration sans effet observé

MGC : concentration minimale avec effets génotoxiques

11.6.1 Potentiel de perturbation endocrinienne

Le tableau 40 présente les résultats d'études portant sur le potentiel de perturbation endocrinienne du cisplatine pour les organismes aquatiques. Comme il a été observé lors de l'évaluation de la toxicité standard et de la génotoxicité, ces données indiquent que cette substance peut engendrer, aux concentrations retrouvées dans les effluents hospitaliers, des effets sur la reproduction des organismes exposés. D'après ces données, les invertébrés aquatiques, comme *Daphnia magna* et *Ceriodaphnia dubia*, semblent plus sensibles que les organismes supérieurs, tels que le poisson-zèbre (*Danio rerio*).

Tableau 40 – Potentiel de perturbation endocrinienne du cisplatine pour les organismes aquatiques.

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	CE ₅₀ (potentiel œstrogénique)	16 heures	1,37E-06	Parrella et collab., 2014a
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	CSEO (reproduction)	7 jours	0,00457	Parrella et collab., 2014b
	CME0 (reproduction)		0,01465	
	CE ₅₀ (reproduction)		0,01683	
	CE ₂₀ (reproduction)		0,00403	
	CE ₁₀ (reproduction)		0,00175	
<i>Daphnia magna</i>	CSEO (reproduction)	21 jours	0,001	Parrella et collab., 2014b
	CME0 (reproduction)		0,003	
	CE ₅₀ (reproduction)		0,00163	
	CE ₂₀ (reproduction)		0,00049	
	CE ₁₀ (reproduction)		0,00025	
Poisson-zèbre (<i>Danio rerio</i>)	CE ₅₀ (taux d'éclosion)	120 heures	27,5	Kovács et collab., 2016

CE₁₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 10 % des organismes d'essai

CE₂₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 20 % des organismes d'essai

CE₅₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 50 % des organismes d'essai

CME0 : concentration minimale avec effet observé

CSEO : concentration sans effet observé

11.7 Récapitulatif des connaissances disponibles sur les dérivés du platine dans l'environnement aquatique

Les informations actuellement disponibles dans la littérature ne permettent pas de déterminer le potentiel de danger du cisplatine pour l'environnement aquatique. Ainsi, d'après les études disponibles, il semble que les effluents hospitaliers puissent être une source de contamination des milieux aquatiques par ce dérivé du platine. Toutefois, il existe très peu de données sur le devenir de ce composé dans les stations de traitement des eaux usées municipales. Les seules données disponibles indiquent que le cisplatine semble s'adsorber sur les boues et être peu rejeté dans les effluents. Des études devront donc déterminer le devenir de ces cytostatiques dans les stations de traitement des eaux usées et leurs concentrations à l'effluent municipal et dans les milieux aquatiques, en particulier dans les sédiments.

Selon la littérature consultée, le cisplatine pourrait être persistant dans l'environnement. Par conséquent, des études complémentaires sont nécessaires pour valider cette hypothèse et le potentiel de bioaccumulation dans les organismes. Le cisplatine peut induire des effets toxiques et génotoxiques ainsi que de la perturbation endocrinienne chez les organismes aquatiques de niveau inférieur, à des concentrations similaires à celles mesurées dans les effluents hospitaliers. Ces données devront être mises en relation avec les concentrations des milieux récepteurs, lorsqu'elles seront disponibles, pour évaluer le danger associé au cisplatine pour les milieux aquatiques.

Enfin, les informations actuellement disponibles dans la littérature ne permettent pas de déterminer le potentiel de danger du carboplatine et de l'oxaliplatine pour l'environnement aquatique. En effet, les études évaluant leur présence dans le milieu aquatique, leur devenir et leur potentiel toxique sont très limitées, voire inexistantes.

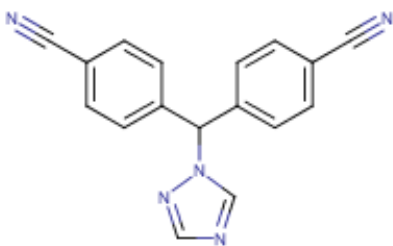
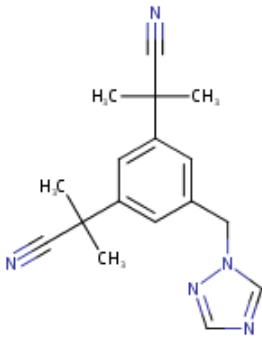
12. INHIBITEURS DE L'AROMATASE NON STÉROÏDIENS (ANASTROZOLE, LÉTROZOLE)

L'anastrozole (CAS 120511-73-1; $C_{17}H_{19}N_5$) et le létrozole (CAS 112809-51-5; $C_{17}H_{11}N_5$) sont des inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens. Ces cytostatiques inhibent l'enzyme aromatase impliquée dans la conversion des androgènes en œstrogènes, ce qui conduit à une réduction de la biosynthèse des œstrogènes dans tous les tissus (HSDB, 2019) et, par conséquent, à une diminution de la croissance des cellules tumorales. Ces effets sont dus à une compétition réversible entre ces cytostatiques et la réductase du cytochrome P450, le co-enzyme du complexe enzymatique ayant l'activité aromatase. Ils sont utilisés presque exclusivement pour lutter contre le cancer du sein chez les femmes ménopausées.

12.1 Propriétés physicochimiques

Quelques propriétés physicochimiques des inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdien sont résumées dans le tableau 41.

Tableau 41 – Propriétés physicochimiques des inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens.

Propriété	Létrozole	Anastrozole
Poids moléculaire (g/mol)	285,30	293,37
log K_{oe}	2,22	2,37
log K_{oc}	5,65	5,37
Pression de vapeur (Pa)	9,07E-07	1,59E-06
Solubilité (mg/l)	102	68,39
Structure moléculaire		

Sources : HSDB, 2019 et ChemSpider, 2019

12.2 Métabolisation-excrétion dans le corps humain

L'anastrozole est essentiellement métabolisé dans le foie. Ainsi, le métabolisme hépatique représente environ 85 % de l'élimination de l'anastrozole et l'excrétion rénale, environ 11 % (HSDB, 2019). Sa métabolisation se produit par N-désalkylation, par hydroxylation et par glucuronidation. Trois métabolites ont été identifiés dans le plasma humain et dans l'urine : le triazole, un glucuroconjugué de l'anastrozole et un glucuroconjugué de l'hydroxyanastrozole (HSDB, 2019). De plus, moins de 5 % de la dose administrée est transformée en métabolites mineurs, qui n'ont pas encore été identifiés. Une étude avec un médicament radiomarqué a montré que de 83 à 85 % d'une dose administrée par voie orale sont éliminés dans les urines et les fèces. Enfin, environ 10 % de la dose orale administrée sont excrétés dans l'urine sous forme

inchangée dans les 72 heures suivant l'administration et environ 60 % de la dose sont retrouvés sous forme de métabolites (HSDB, 2019).

Le létrozole est lentement métabolisé dans le foie par le cytochrome P450 (CYP3A4 et CYP2A6) en un métabolite pharmacologiquement inactif, le 4,4'-méthanol-bisbenzonitrile. Celui-ci est par la suite excrété par voie rénale sous forme de conjugué glucuronide (HSDB, 2019). Une étude a montré que, après l'administration orale de létrozole radiomarké, 90 % de la dose administrée étaient excrétés dans l'urine. De ce pourcentage, au moins 75 % étaient sous forme de conjugué glucuronide de 4,4'-méthanol-bisbenzonitrile, environ 9 % étaient composés de deux métabolites non identifiés et 6 % correspondaient à la molécule mère (HSDB, 2019).

12.3 Devenir dans l'environnement

Le devenir dans les eaux usées municipales et dans le milieu aquatique de l'anastrozole et du létrozole est peu documenté. D'après leurs caractéristiques physicochimiques, une fois dans l'environnement, l'anastrozole et le létrozole sont considérés comme peu biodégradables et persistants. Les demi-vies de l'anastrozole dans l'eau et les sédiments sont estimées à 60 et 541,7 jours respectivement (ChemSpider, 2019). Il en est de même pour le létrozole, dont les demi-vies dans l'eau et les sédiments sont respectivement estimées à 37,5 et 337,5 jours (ChemSpider, 2019). D'après leurs log K_{oc} , ces deux cytostatiques auraient tendance à se fixer aux particules en suspension et aux sédiments.

12.4 Concentrations environnementales

À notre connaissance, une seule étude a cherché à évaluer la présence des inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens dans les effluents hospitaliers et municipaux afin de définir les risques de contamination des milieux aquatiques. Ainsi, les concentrations d'anastrozole mesurées dans différents effluents hospitaliers de Beijing (Chine) variaient de 0,3 à 3,7 ng/l et celles de létrozole étaient comprises entre 0,20 et 2,38 ng/l (Liu et collab., 2010a). Les deux composés ont été détectés dans 52 des 63 échantillons d'effluents hospitaliers prélevés. La même étude rapporte des teneurs en anastrozole de 0,12 à 0,32 ng/l dans l'influent d'une station de traitement des eaux usées de Beijing. La teneur mesurée dans l'effluent était équivalente, soit 0,3 ng/l. Les concentrations en létrozole étaient de 0,28 à 0,80 ng/l à l'influent et de 0,27 à 0,60 ng/l à l'effluent de cette station de traitement des eaux usées.

Les résultats de cette étude mettent en évidence la présence de ces cytostatiques dans différents effluents de la ville de Beijing (tableau 42), qui pourraient être une source de contamination des milieux aquatiques par les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens. Les données disponibles ne sont toutefois pas suffisantes pour définir leur devenir dans les stations de traitement des eaux usées et leurs concentrations à l'effluent municipal. À notre connaissance, il n'existe pas de donnée sur la présence de ces cytostatiques dans les milieux aquatiques, en particulier dans les sédiments.

Tableau 42 – Concentrations en inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens mesurées dans des effluents hospitaliers et dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales.

Matrice	Localisation	Concentration (ng/l)	Référence
Anastrozole			
Effluents hospitaliers	Beijing, Chine	0,3 à 3,7	Liu et collab., 2010a
Influents municipaux	Beijing, Chine	0,12 à 0,32	Liu et collab., 2010a
Effluents municipaux	Beijing, Chine	0,30	Liu et collab., 2010a
Létrozole			
Effluents hospitaliers	Beijing, Chine	0,2 à 2,38	Liu et collab., 2010a
Influents municipaux	Beijing, Chine	0,28 à 0,80	Liu et collab., 2010a
Effluents municipaux	Beijing, Chine	0,27 à 0,60	Liu et collab., 2010a

12.5 Bioaccumulation dans les organismes aquatiques

Un FBC estimé de 13,43 pour l'anastrozole et de 10,25 pour le létrozole suggère que le potentiel de bioconcentration de ces cytostatiques dans les organismes aquatiques est faible (ChemSpider, 2019). Il n'existe pas, à notre connaissance, de données expérimentales sur le potentiel de bioaccumulation de ces cytostatiques dans les organismes aquatiques.

12.6 Toxicité chez les organismes aquatiques

12.6.1 Potentiel toxique

À notre connaissance, il n'existe pas d'étude évaluant le potentiel toxique des inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens.

12.6.2 Potentiel génotoxique

Aucune donnée évaluant le potentiel de génotoxicité n'a été répertoriée dans la littérature en ce qui concerne les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens.

12.6.3 Potentiel de perturbation endocrinienne

À ce jour, très peu d'études ont été réalisées pour évaluer le potentiel de perturbation endocrinienne des inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens. Les quelques études disponibles portent sur le létrozole. Elles sont présentées dans les paragraphes suivants.

Pour évaluer les effets potentiels du létrozole sur le développement embryonnaire du médaka (*Oryzias latipes*), des œufs fécondés et des larves ont été exposés à des concentrations de 1 à 625 µg/l pendant 21 jours (Sun et collab., 2007a). Le taux et le moment d'éclosion des œufs étaient altérés à des expositions supérieures à 5 µg/l. Aucune déformation morphologique n'a été observée. Une diminution de la fécondité (≥ 25 µg/l) et de la fertilité (≥ 5 µg/l), dépendante de la concentration d'exposition, suggère l'inhibition de la croissance et de la maturation des ovocytes. Enfin, chez les mâles, aux concentrations de 25 et 625 µg/l, le létrozole a augmenté de manière significative l'indice hépatosomatique et l'indice gonadosomatique a augmenté à partir de 125 µg/l. Chez les femelles, l'indice hépatosomatique a diminué de manière significative à partir de 5 µg/l. L'ensemble de ces modifications ont donné lieu à une augmentation du nombre de mâles à des concentrations supérieures à 5 µg/l de létrozole.

L'exposition pendant 60 jours d'alevins de carpes communes (*Cyprinus carpio*) à des concentrations de 200 mg/kg de létrozole mélangé à la nourriture a occasionné une masculinisation d'environ 98,5 % de la population de poissons (Singh, 2013). Dans les mêmes conditions expérimentales, ce pourcentage atteint 99,5 % chez des tilapias du Nil (*Oreochromis niloticus*).

Enfin, notons qu'aucune modification des concentrations de vitellogénine n'a été observée chez la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) exposée pendant deux semaines à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg de létrozole mélangé à la nourriture (Shilling et collab., 1999).

Selon les études résumées dans les paragraphes précédents, le létrozole pourrait présenter un potentiel de perturbation endocrinienne pour les poissons. Le nombre de données est cependant limité pour confirmer le potentiel de perturbation endocrinienne de cette substance.

12.7 Récapitulatif des connaissances disponibles sur les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdien dans l'environnement aquatique

Les informations actuellement disponibles dans la littérature ne permettent pas de déterminer le potentiel de danger des inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens pour l'environnement aquatique. En effet, les études évaluant leur présence dans le milieu aquatique, leur devenir et leur potentiel toxique sont très limitées, voire inexistantes.

Selon les informations collectées dans la littérature, les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens pourraient être retrouvés dans le milieu récepteur, à des teneurs équivalentes à celles mesurées dans les influents et les effluents municipaux, ainsi que dans leurs milieux récepteurs. En effet, d'après leurs caractéristiques physicochimiques, ces substances apparaissent peu biodégradables et persistantes dans l'environnement. Ces hypothèses devront toutefois être vérifiées compte tenu du faible nombre de données disponibles.

Peu d'études ont évalué le potentiel toxique du létrozole. Elles ont mis en évidence le potentiel de perturbation endocrinienne de ce composé chez les poissons à de faibles teneurs. Il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude sur le potentiel toxique de l'anastrozole.

13. INHIBITEURS DE LA TYROSINE KINASE (ERLOTINIB, IMATINIB, LAPATINIB, SUNITINIB)

Les tyrosines kinases sont des enzymes impliquées dans la signalisation cellulaire en aval des facteurs de croissance. Elles assurent le transfert d'un groupement phosphate de l'adénosine triphosphate (ATP) vers une protéine impliquée dans de nombreux processus de régulation cellulaire. L'activation des tyrosines kinases permet d'induire la prolifération et la croissance cellulaires, ainsi que de réprimer l'apoptose. En ce qui concerne les cellules tumorales, elle permet également de promouvoir l'angiogenèse (processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins) et la diffusion métastatique (dissémination de cellules à partir d'une tumeur primaire vers des organes à distance) (Merlin, 2008).

Dès 1988, il a été démontré que certains inhibiteurs des tyrosines kinases pouvaient être assez spécifiques dans leur mécanisme d'action pour cesser la prolifération des cellules cancéreuses. En particulier, l'étude de la classe des 2-phénylamino-pyrimidine a abouti à la synthèse de nouveaux composés qui interagissent avec les récepteurs ATP des tyrosines kinases, notamment ceux liés aux facteurs de croissance dérivés des plaquettes (PDGF). Ces inhibiteurs de tyrosine kinase se fixent de manière compétitive sur les sites de liaison de l'ATP et bloquent ainsi l'activation des tyrosines kinases. La signalisation cellulaire est alors interrompue, ce qui empêche la prolifération cellulaire des cellules tumorales et la diffusion métastatique (Constantine et Huggett, 2010).

Le mésylate d'imatinib¹¹ ou simplement imatinib (CAS 152459-95-5; C₂₉H₃₁N₇O) est utilisé pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique. Il agit par compétition avec l'activité tyrosine kinase constitutive de la protéine chimérique Bcr-Abl2 (protéine de fusion à activité tyrosine kinase élevée), responsable de la prolifération des cellules leucémiques. L'imatinib se lie à la protéine Bcr-Abl et inhibe son activité. Il en résulte une inhibition de la prolifération et de l'induction de l'apoptose dans les cellules positives Bcr-Abl2, sans effet sur les cellules normales. Ce cytostatique est également utilisé dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales, qui apparaissent en premier dans le stroma (ou tissus conjonctifs) et dans un certain nombre d'autres affections malignes.

Le sunitinib (CAS 341031-54-7; C₂₂H₂₇FN₄O₂) est un inhibiteur des tyrosines kinases multicibles. C'est un inhibiteur puissant de la phosphorylation de récepteurs variés : récepteurs vasculaires du facteur de croissance endothélial (VEGF-R 1 et 2) impliqués dans l'angiogenèse, récepteurs des facteurs de croissance dérivés des plaquettes (PDGF-R α et β) impliqués dans la croissance et la prolifération cellulaire, et récepteurs du facteur de cellules souches (c-KIT), du facteur Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3), du facteur de stimulation des colonies (CSF-1R) et du facteur neurotrophique dérivé de la lignée cellulaire gliale (RET) (CCO, 2015). En freinant la multiplication des vaisseaux sanguins qui alimentent les cellules cancéreuses, le sunitinib concourt à réduire la taille des tumeurs. Le sunitinib est un médicament destiné au traitement du cancer du rein avancé ou métastatique et des tumeurs stromales digestives, en cas d'échec de l'imatinib.

L'erlotinib (CAS 183321-74-6; C₂₂H₂₃N₃O₄) est un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique de type 1 (*epidermal growth factor receptor* ou EGFR). Il bloque la transduction du signal et la multiplication cellulaire (Xie, 2012). Il est indiqué en première ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients présentant des mutations activatrices du facteur de croissance épidermique.

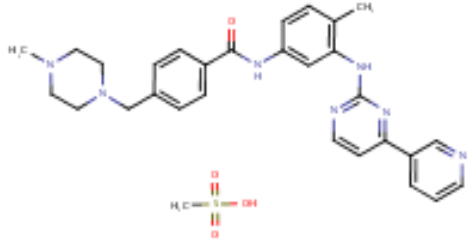
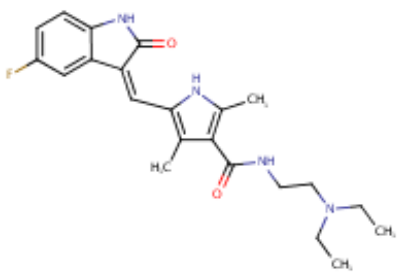
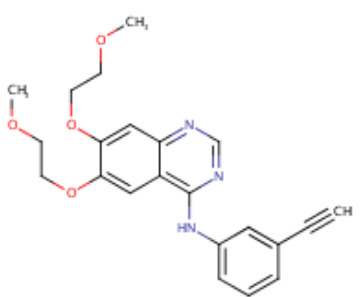
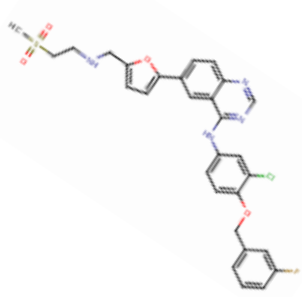
Le lapatinib (CAS 231277-92-2; C₂₉H₂₆ClFN₄O₄S) inhibe la phosphorylation des récepteurs des facteurs de croissance épidermique (EGFR et HER2/neu). Il est utilisé pour traiter le cancer du sein avancé ou métastatique chez des patients qui ont une surexpression de l'antigène HER2 (ErbB2) et qui ont déjà reçu un traitement par anthracycline.

¹¹ 4-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-N-[4-méthyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]-phényl]benzamide méthanesulfonate

13.1 Propriétés physicochimiques

Quelques propriétés physicochimiques des inhibiteurs de la tyrosine kinase sont résumées dans le tableau 43.

Tableau 43 – Propriétés physicochimiques des inhibiteurs de la tyrosine kinase.

Propriété	Imatinib	Sunitinib
Poids moléculaire (g/mol)	493,60	398,47
log K _{oe}	3,01	3,1
log K _{oc}	6,52	5,14
Pression de vapeur (Pa)	4,84E-15	1,68E-12
Solubilité (mg/l)	2,1	6,33
Structure moléculaire		
Propriété	Erlotinib	Lapatinib
Poids moléculaire (g/mol)	393,44	581,06
log K _{oe}	2,69	5,29
log K _{oc}	2,64	4,65 à 6,12
Pression de vapeur (Pa)	9,41E-09	2,17E-15
Solubilité (mg/l)	14,02	6,67E-02
Structure moléculaire		

Sources : HSDB, 2019 et ChemSpider, 2019

13.2 Métabolisation-excrétion dans le corps humain

L'imatinib est principalement métabolisé par les cytochromes CYP3A4 et CYP3A5. D'autres enzymes du cytochrome P450, comme CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 et CYP2C19, jouent un rôle mineur dans son

métabolisme (HSDB, 2019). Son principal métabolite actif est le dérivé de la pipérazine N-déméthylé (CGP 74588), formé essentiellement par le CYP3A4. Dans les sept jours suivant son administration, environ 68 % de la dose reçue sont excrétés dans les fèces et 13 %, dans les urines. De ce pourcentage, 20 % sont retrouvés sous forme inchangée dans les fèces et 5 %, dans les urines.

Le sunitinib est métabolisé principalement par le cytochrome P450 (CYP) 3A4 en plusieurs métabolites (HSDB, 2019). Environ 61 % de la dose orale de sunitinib sont excrétés dans les fèces et 16 % sont éliminés dans les urines, principalement sous forme de sunitinib et de son métabolite primaire, un dérivé N-déséthyl. Des métabolites secondaires peuvent également se retrouver dans l'urine et les matières fécales, mais ils ne sont généralement pas mesurés dans le plasma.

Dans le plasma, l'erlotinib est principalement retrouvé sous forme inchangée; son métabolite pharmacologiquement actif M14 représente environ 5 %. La majorité de la dose administrée est excrétée dans les fèces ($83 \pm 6,8$ %), un faible pourcentage étant excrété dans les urines ($8,1 \pm 2,8$ %). Les métabolites identifiés représentent plus de 90 % de ce qui est récupéré dans l'urine et les fèces (HSDB, 2019). Moins de 2 % de l'erlotinib sont retrouvés sous forme inchangée, ce qui démontre que l'erlotinib est principalement éliminé par métabolisation.

Tout comme pour les autres inhibiteurs de la tyrosine kinase, le cytochrome CYP3A4 est la principale enzyme responsable du métabolisme du lapatinib, bien que d'autres complexes enzymatiques (CYP3A5, CYP2C8, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 et CYP2C19) puissent être impliqués dans une moindre mesure (HSDB, 2019). Les principaux métabolites sont l'acide carboxylique GW42393 et le phénol O-désalkylé GW690006. Ce dernier produit une inhibition équivalente au lapatinib de la croissance des cellules tumorales ErbB1, mais est environ 100 fois moins puissant chez les cellules tumorales ErbB2. GW42393 est environ 40 fois moins puissant que le lapatinib chez les cellules tumorales ErbB1 et ErbB2. Ainsi, les métabolites sont peu susceptibles de contribuer à l'activité biologique du lapatinib. Le lapatinib est principalement excrété dans les fèces après son administration par voie orale, avec très peu d'excrétion urinaire (≤ 2 %). De la quantité excrétée, la molécule mère représente, en moyenne, 27 % (entre 3 et 67 %) de la dose orale administrée.

13.3 Devenir dans l'environnement

Des essais menés en laboratoire afin de déterminer le mode de conservation de l'imatinib indiquent que cette substance serait résistante à la photolyse, à l'hydrolyse (Alkharfy et collab., 2013) et à la biodégradation (Alkharfy et collab., 2013; Nageswari et collab., 2012; Szczepek et collab., 2007). Cependant, à notre connaissance, aucune étude n'a cherché à caractériser le comportement des inhibiteurs de tyrosine kinase dans les stations de traitement des eaux usées municipales et dans l'environnement aquatique. Seule une étude a évalué l'effet de méthodes de traitement des eaux usées sur le devenir de l'erlotinib. Les résultats de cette étude sont présentés ci-dessous.

Negreira et ses collaborateurs (2015c) ont étudié le comportement de l'erlotinib en présence d'eau chlorée, les procédés de chloration normalement utilisés dans les stations de traitement des eaux usées et dans le prétraitement des effluents dans les hôpitaux pouvant générer des produits de transformation chlorés pouvant présenter une toxicité accrue par rapport au composé parent. L'approche a permis la détection de 19 produits de transformation, dont 18 étaient décrits pour la première fois. Parmi ceux-ci, six composés présentaient des atomes de chlore dans leurs structures, tandis que les autres produits de transformation impliquaient des réactions d'hydroxylation et d'oxydation. La concentration d'erlotinib a chuté de 100 à $5,2 \mu\text{g/l}$ en une heure dans une eau chlorée tamponnée à un pH de 7,0, ce qui représente une dégradation de 95 %. Aucune élimination de l'erlotinib n'a été observée dans les échantillons de référence, ce qui signifie que le processus de dégradation observé est relié à la présence de chlore libre. Le résultat est légèrement différent dans des conditions plus réalistes, soit dans un échantillon d'influent d'une station de traitement d'eaux usées située en Catalogne (Espagne) dans lequel une concentration de $100 \mu\text{g/l}$ d'erlotinib a été ajoutée en présence de 1 mg/l de chlore libre. Après une heure de réaction, la concentration en erlotinib a diminué d'environ 40 %. Un temps de contact plus élevé n'a pas permis de diminuer davantage les teneurs en erlotinib. Ceci peut s'expliquer par la présence de matières organiques dans l'influent, qui a pu entrer en compétition avec le chlore libre.

13.4 Concentrations environnementales

Peu d'études portant sur la présence des inhibiteurs de la tyrosine kinase dans l'environnement aquatique ont été répertoriées dans la littérature consultée. Ces études sont présentées dans les paragraphes suivants.

En Espagne, l'erlotinib n'a pas été détecté ($LD \leq 0,1$ ng/l) dans l'effluent d'un hôpital de Valence (Olalla et collab., 2018). Ce cytostatique a été mesuré à une teneur de $5,5 \pm 0,3$ ng/l dans l'effluent d'un hôpital de Barcelone (Isidori et collab., 2016a). Dans les eaux de l'usine de traitement des eaux municipales du secteur, les teneurs dans l'influent s'élevaient à $7,2 \pm 0,6$ ng/l, et elles étaient de $3,3 \pm 0,1$ ng/l à l'effluent. Une teneur de 3,9 ng/l en erlotinib a été mesurée dans les eaux de la rivière Besòs et de ses tributaires, en Espagne (Franquet-Griell et collab., 2017b). En Slovénie, l'erlotinib a été mesuré à une teneur de $4,0 \pm 0,2$ ng/l dans l'effluent d'un hôpital de Ljubljana (Isidori et collab., 2016a). Les teneurs dans l'influent de l'usine de traitement des eaux municipales du secteur étaient de $8,1 \pm 2,2$ ng/l, et de $3,8 \pm 0,3$ ng/l à l'effluent.

En Espagne, les teneurs en imatinib dans les eaux usées d'un hôpital de Valence étaient comprises entre la limite de détection de la méthode d'analyse (≤ 22 ng/l) et 577 ng/l (Olalla et collab., 2018). L'imatinib n'a pas été détecté dans un effluent hospitalier ($LD < 54$ ng/l) ni dans l'influent ($LD < 54$ ng/l) et l'effluent ($LD < 36$ ng/l) d'une usine de traitement des eaux usées municipales de Barcelone, en Espagne (Isidori et collab., 2016a). Ce composé n'a pas non plus été détecté dans un effluent hospitalier ($LD < 54$ ng/l), ni à l'influent ($LD < 54$ ng/l) et à l'effluent ($LD < 36$ ng/l) d'usine de traitement des eaux usées municipales de Ljubljana, en Slovénie (Isidori et collab., 2016a).

Les concentrations en inhibiteurs de la tyrosine kinase mesurées dans des effluents hospitaliers, dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur sont résumées au tableau 44.

Tableau 44 – Concentrations en inhibiteurs de la tyrosine kinase mesurées dans des effluents hospitaliers, dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur.

Matrice	Localisation	Concentration (ng/l)	Référence
Erlotinib			
Effluents hospitaliers	Valence, Espagne	$\leq 0,1$	Olalla et collab., 2018
Effluents hospitaliers	Barcelone, Espagne	$5,5 \pm 0,3$	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Barcelone, Espagne	$7,2 \pm 0,6$	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Barcelone, Espagne	$3,3 \pm 0,1$	Isidori et collab., 2016a
Eaux de surface	Rivière Besòs et ses tributaires, Espagne	3,9	Franquet-Griell et collab., 2017b
Effluents hospitaliers	Ljubljana, Slovénie	$4,0 \pm 0,2$	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Ljubljana, Slovénie	$8,1 \pm 2,2$	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Ljubljana, Slovénie	$3,8 \pm 0,3$	Isidori et collab., 2016a
Imatinib			
Effluents hospitaliers	Valence, Espagne	≤ 22 à 577	Olalla et collab., 2018
Effluents hospitaliers	Barcelone, Espagne	< 54	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Barcelone, Espagne	< 54	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Barcelone, Espagne	< 36	Isidori et collab., 2016a
Effluents hospitaliers	Ljubljana, Slovénie	< 54	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Ljubljana, Slovénie	< 54	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Ljubljana, Slovénie	< 36	Isidori et collab., 2016a

Ces études ont mis en évidence la présence de l'erlotinib et de l'imatinib dans des rejets hospitaliers ainsi que dans des eaux usées municipales en Europe. D'après ces quelques données, il semble que l'erlotinib puisse se retrouver dans les eaux des effluents municipaux, ce qui ne serait pas le cas de l'imatinib. Cependant, le nombre de données disponible est limité. De nouvelles études sont nécessaires pour comprendre le devenir de ces cytostatiques dans les stations de traitement des eaux usées municipales et établir leur présence dans les milieux aquatiques.

13.5 Bioaccumulation dans les organismes aquatiques

D'après leurs caractéristiques physicochimiques, des FBC ont été estimés pour les différents inhibiteurs de tyrosine kinase : 41,69 pour l'imatinib, 20,96 pour le sunitinib, 27,91 pour l'erlotinib et 1 127 pour la lapatinib. Ces données suggèrent que le potentiel de bioconcentration des inhibiteurs de la tyrosine kinase dans les organismes aquatiques est de modéré à élevé (ChemSpider, 2019; Booker et collab., 2014). Toutefois, aucune étude expérimentale permettant de valider ces estimations n'a été répertoriée dans la littérature consultée.

13.6 Toxicité chez les organismes aquatiques

13.6.1 Potentiel toxique

Le tableau 45 présente les quelques données de toxicité standards disponibles pour les effets des inhibiteurs de la tyrosine kinase pour les organismes aquatiques. À notre connaissance, il n'existe pas de donnée pour le lapatinib.

Tableau 45 – Données de toxicité disponibles quant aux effets potentiels des inhibiteurs de la tyrosine kinase pour les organismes aquatiques.

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
Erlotinib				
<i>Selenastrum capricornutum</i>	CSEO (croissance)	72 heures	0,14	FASS, 2011
Truite arc-en-ciel (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	CSEO (survie)	14 jours	0,02	FASS, 2011
Imatinib				
<i>Vibrio fischeri</i>	CE ₅₀ (bioluminescence)	30 minutes	23,06	Bialk-Bielińska et collab., 2017
<i>Synechococcus leopoliensis</i>	CE ₅₀ (croissance)	72 heures	5,36	Brezovšek et collab., 2014
	CE ₂₀ (croissance)		3,81	
	CE ₁₀ (croissance)		3,12	
	CME0 (croissance)		4,00	
	CSEO (croissance)		3,84	
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	CE ₅₀ (croissance)	72 heures	6,43	Harris, 2015
	CE ₁₀ (croissance)		1,43	
	CE ₅₀ (croissance)		5,08	Bialk-Bielińska et collab., 2017

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	CE ₅₀ (croissance)	72 heures	2,29	Brezovšek et collab., 2014
	CE ₂₀ (croissance)		1,17	
	CE ₁₀ (croissance)		0,79	
	CME0 (croissance)		1,19	
	CSEO (croissance)		0,38	
<i>Lemna minor</i>	CE ₅₀ (croissance)	7 jours	61,05	Bialk-Bielińska et collab., 2017
<i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀ (immobilisation)	48 heures	11,97	Parrella et collab., 2014b
			65,78	Harris, 2015
	CE ₁₀ (immobilisation)		17,93	
	CE ₅₀ (immobilisation)	24 heures	≥ 100	Bialk-Bielińska et collab., 2017
		48 heures	72,43	
<i>Brachionus calyciflorus</i>	CL ₅₀	24 heures	3,82	Parrella et collab., 2014b
	CSEO (croissance)	48 heures	0,07	
	CME0 (croissance)		0,15	
	CE ₅₀ (croissance)		0,74	
	CE ₂₀ (croissance)		0,26	
	CE ₁₀ (croissance)		0,14	
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	CL ₅₀	24 heures	31,92	Parrella et collab., 2014b
<i>Thamnocephalus platyurus</i>	CL ₅₀	24 heures	43,27	Parrella et collab., 2014b
Poisson-zèbre (<i>Danio rerio</i>)	CL ₅₀ (adultes)	96 heures	70,8	Kovács et collab., 2016
	CME0 (survie des adultes)	96 heures	10	
	CL ₅₀ (embryons)	48 heures	158,3	
		72 heures	141,6	
		96 heures	118	
		120 heures	65,9	
<i>Xenopus laevis</i>	CSEO (survie)	96 heures	20	Isidori et collab., 2016b
	CSEO (croissance)		20	
Sunitinib				
<i>Daphnia magna</i>	CL ₅₀	21 jours	0,48	Constantine et Huggett, 2010
	CSEO (survie)		0,40	

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	CL ₅₀	7 jours	1,0	Constantine et Huggett, 2010
	CSEO (survie)		0,66	

CE₁₀ : concentration d'une substance qui a des effets sur 10 % des organismes d'essai

CE₂₀ : concentration d'une substance qui a des effets sur 20 % des organismes d'essai

CE₅₀ : concentration d'une substance qui a des effets sur 50 % des organismes d'essai

CL₅₀ : concentration létale d'une substance pour 50 % des organismes d'essai

CME0 : concentration minimale avec effet observé

CSEO : concentration sans effet observé.

Les données recueillies dans la littérature montrent les inhibiteurs de la tyrosine kinase étudiés peuvent engendrer une toxicité aux concentrations pouvant être retrouvées dans les effluents des stations de traitement des eaux usées municipales ou dans leur milieu récepteur. De façon générale, la croissance semble être un paramètre plus sensible, comparativement à la survie des organismes exposés. La toxicité des inhibiteurs de la tyrosine kinase pourrait s'expliquer par leur mode d'action particulier. En effet, puisque l'activation des tyrosines kinases permet d'induire la prolifération et la croissance cellulaire, en plus de réprimer l'apoptose, une inhibition de ces enzymes engendrera nécessairement un effet au niveau cellulaire. Comme ces enzymes sont présentes autant dans les cellules végétales qu'animales (Bialk-Bielińska et collab., 2017), cela pourrait expliquer le potentiel toxique observé sur les organismes aquatiques exposés.

Quelques études se sont penchées sur les effets des inhibiteurs de la tyrosine kinase sur des paramètres d'effets sous-létaux. Elles sont présentées dans les paragraphes suivants.

La cytotoxicité de l'imatinib a été évaluée sur une lignée cellulaire de foie de poisson-zèbre (ZFL), en réalisant le test MTT (Novak et collab., 2017a). Le test MTT est fondé sur l'absorption du bromure de 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium et sur son clivage dans la mitochondrie des cellules vivantes. Les cellules mortes ne sont pas en mesure de réaliser ces activités. Des CE₅₀ de 21,8, 9,1, 6,2 et 4,04 mg/l ont été obtenues pour des temps d'exposition respectifs de 4, 24, 48 et 72 heures.

Yan et ses collaborateurs (2017) ont évalué l'effet d'une exposition de 12 heures à l'imatinib sur le comportement alimentaire du rotifère *Brachionus calyciflorus*. Les taux de filtration et d'ingestion d'algues ont significativement diminué dès 0,12 µg/l. Les taux de filtration et d'ingestion des rotifères sont demeurés significativement inférieurs à ceux du groupe témoin après leur transfert dans un milieu propre après une exposition à 1 200 µg/l. L'entrée de contaminants dans le milieu aquatique se manifestant souvent par des ajouts sporadiques, les auteurs ont exposé à nouveau ces rotifères à une concentration de 1 200 µg/l. Les taux de filtration et d'ingestion, qui avaient chuté de 57 % lors d'une exposition unique, s'établissaient à 27 % après la deuxième exposition. Pour expliquer la modification du comportement alimentaire observée chez les rotifères exposés à l'imatinib, les auteurs ont analysé l'activité de l'acétylcholinestérase (AChE) ainsi que les niveaux de dérivés réactifs à l'oxygène (DRO). L'imatinib a inhibé de façon significative l'activité de l'AChE après des expositions simples ou répétées. Par contre, ils ont constaté que l'activité de l'AChE augmentait après le transfert des organismes en milieu propre. Pour ce qui est des DRO, une augmentation significative a uniquement été observée après une exposition répétée. L'augmentation des DRO pourrait engendrer des dommages cellulaires, causés par un stress oxydatif, chez les organismes exposés.

13.6.2 Potentiel génotoxique

Les données rapportant des effets génotoxiques chez les organismes aquatiques exposés aux inhibiteurs de la tyrosine kinase, qui sont résumées dans le tableau 46, sont limitées à une seule substance, l'imatinib. La sensibilité de l'ADN à ce cytostatique varie selon les espèces. Le potentiel de génotoxicité est plus élevé chez les invertébrés aquatiques, en particulier *Daphnia magna* et *Ceriodaphnia dubia*, des dommages à l'ADN étant observés à des concentrations telles que celles pouvant être mesurées dans les effluents hospitaliers, les usines de traitement d'eaux usées et le milieu récepteur.

Novak et ses collaborateurs (2017a) ont évalué la génotoxicité de l'imatinib sur une lignée cellulaire de foie de poisson-zèbre (ZFL). Des dommages à l'ADN (essai COMET) ont été observés après quatre heures d'exposition à une concentration de 0,1 mg/l, après 24 heures d'exposition à une concentration de 1 mg/l et après 72 heures d'exposition à une concentration de 0,01 mg/l. L'apparition de micronoyaux a aussi été observée après 72 heures d'exposition à une concentration de 1 mg/l d'imatinib.

Tableau 46 – Génotoxicité des inhibiteurs de la tyrosine kinase pour les organismes aquatiques.

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
Imatinib				
<i>Escherichia coli</i>	CSEO (génotoxicité)	2 heures	≥ 20	Parrella et collab., 2015
<i>Salmonella typhimurium</i> , souche TA 97a	CSEO (génotoxicité sans activation métabolique)	48 heures	≥ 5 000	Novak et collab., 2017a
	CSEO (génotoxicité avec activation métabolique)		≥ 5 000	
<i>Salmonella typhimurium</i> , souche TA 98	CSEO (génotoxicité sans activation métabolique)	72 heures	≥ 20	Parrella et collab., 2015
	MGC (génotoxicité avec activation métabolique)		2,20	
<i>Salmonella typhimurium</i> , souche TA 98	CSEO (génotoxicité sans activation métabolique)	72 heures	≥ 5 000	Novak et collab., 2017a
	CSEO (génotoxicité avec activation métabolique)		≥ 5 000	
<i>Salmonella typhimurium</i> , souche TA 100	CSEO (génotoxicité sans activation métabolique)	48 heures	≥ 5 000	Novak et collab., 2017a
	CSEO (génotoxicité avec activation métabolique)		≥ 5 000	
<i>Salmonella typhimurium</i> , souche TA 100	MGC (génotoxicité sans activation métabolique)	72 heures	2,20	Parrella et collab., 2015
	MGC (génotoxicité avec activation métabolique)		0,74	

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
<i>Salmonella typhimurium</i> , souche TA 102	CSEO (génotoxicité sans activation métabolique)	48 heures	≥ 5 000	Novak et collab., 2017a
	CSEO (génotoxicité avec activation métabolique)		≥ 5 000	
<i>Salmonella typhimurium</i> , souche TA 135	CSEO (génotoxicité sans activation métabolique)	48 heures	≥ 5 000	Novak et collab., 2017a
	CSEO (génotoxicité avec activation métabolique)		≥ 5 000	
<i>Daphnia magna</i>	CSEO (dommages à l'ADN)	24 heures	0,0002	Parrella et collab., 2015
	CME0 (dommages à l'ADN)		0,002	
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	CSEO (dommages à l'ADN)	24 heures	0,00003	Parrella et collab., 2015
	CME0 (dommages à l'ADN)		0,0003	
Poisson-zèbre (<i>Danio rerio</i>)	CME0 (malformations)	120 heures	100	Kovács et collab., 2016
<i>Xenopus laevis</i>	CSEO (malformations)	96 heures	2	Isidori et collab., 2016b
	CME0 (malformations)		20	

CME0 : concentration minimale avec effet observé

CSEO : concentration sans effet observé

MGC : concentration minimale avec effets génotoxiques

13.6.3 Potentiel de perturbation endocrinienne

Quelques études ont évalué le potentiel de perturbation endocrinienne des inhibiteurs de la tyrosine kinase chez les organismes aquatiques. Toutes les données disponibles sont résumées au tableau 47. À notre connaissance, il n'existe pas de donnée pour le lapatinib.

D'après ces données, les inhibiteurs de la tyrosine kinase semblent induire de la perturbation endocrinienne chez la daphnie (*Daphnia magna*) et la céridaphnie (*Ceriodaphnia dubia*), deux microcrustacés, à des concentrations de l'ordre de quelques dizaines à quelques centaines de microgrammes par litre (µg/l). Le nombre de données est cependant limité et ne permet pas de confirmer le potentiel de perturbation endocrinienne des inhibiteurs de la tyrosine kinase pour ces organismes. Par ailleurs, du fait de leur mode d'action, des études complémentaires apparaissent nécessaires pour déterminer le potentiel de perturbation endocrinienne de ces cytostatiques pour différentes catégories d'organismes.

Tableau 47 – Potentiel de perturbation endocrinienne des inhibiteurs de la tyrosine kinase pour les organismes aquatiques.

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
Erlotinib				
<i>Daphnia magna</i>	CSEO (reproduction)	21 jours	0,7	FASS, 2011
Imatinib				
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	CE ₅₀ (potentiel œstrogénique)	16 heures	6,10E-08	Parrella et collab., 2014a
<i>Daphnia magna</i>	CSEO (reproduction)	21 jours	0,00298	Parrella et collab., 2014b
	CMEO (reproduction)		0,00954	
	CE ₅₀ (reproduction)		0,308	
	CE ₂₀ (reproduction)		0,03162	
	CE ₁₀ (reproduction)		0,00837	
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	CSEO (reproduction)	7 jours	0,00027	Parrella et collab., 2014b
	CMEO (reproduction)		0,00087	
	CE ₅₀ (reproduction)		0,115	
	CE ₂₀ (reproduction)		0,003	
	CE ₁₀ (reproduction)		0,00043	
Sunitinib				
<i>Daphnia magna</i>	CMEO (reproduction)	21 jours	0,40	Constantine et Huggett, 2010
	CSEO (reproduction)		0,20	
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	CMEO (reproduction)	7 jours	0,66	Constantine et Huggett, 2010
	CSEO (reproduction)		0,32	

CE₁₀ : concentration d'une substance qui a des effets sur 10 % des organismes d'essai

CE₂₀ : concentration d'une substance qui a des effets sur 20 % des organismes d'essai

CE₅₀ : concentration d'une substance qui a des effets sur 50 % des organismes d'essai

CME0 : concentration minimale avec effet observé

CSEO : concentration sans effet observé

13.7 Récapitulatif des connaissances disponibles sur les inhibiteurs de la tyrosine kinase dans l'environnement aquatique

Les informations actuellement disponibles dans la littérature ne permettent pas de déterminer le potentiel de danger des inhibiteurs de la tyrosine kinase pour l'environnement aquatique.

D'après les informations collectées dans la littérature, les traitements utilisés dans les stations de traitement des eaux usées municipales semblent être en mesure d'abaisser en partie les concentrations des inhibiteurs de tyrosine kinase. Toutefois, les données disponibles sont peu nombreuses et portent uniquement sur les molécules mères. Le devenir des métabolites de ces cytostatiques ne semble pas avoir été documenté. De nouvelles études sont donc nécessaires pour comprendre le devenir de ces cytostatiques et celui de leurs métabolites dans les stations de traitement des eaux usées municipales et établir leur présence dans les milieux aquatiques.

Les facteurs de bioconcentration estimés indiquent que le potentiel de bioconcentration des inhibiteurs de la tyrosine kinase dans les organismes aquatiques serait de modéré à élevé. Toutefois, aucune étude expérimentale n'a permis de valider ces estimations.

Enfin, peu d'études ont évalué le potentiel toxique des inhibiteurs de la tyrosine kinase pour les organismes aquatiques. Les quelques données disponibles indiquent que si ces cytostatiques sont présents dans les milieux aquatiques, ils sont susceptibles d'avoir des effets génotoxiques et d'induire de la perturbation endocrinienne chez les organismes aquatiques. Ces hypothèses doivent être validées par la réalisation d'études complémentaires portant sur l'ensemble de ces cytostatiques.

14. INHIBITEURS DE LA TOPOISOMÉRASE DE TYPE I (DÉRIVÉS DE CAMPTOTHÉCINE)

Les topoisomérases, de types I et II, sont des enzymes qui contrôlent l'enroulement de l'ADN avant sa transcription ou sa réplication. En effet, au fur et à mesure que l'ADN polymérase synthétise une nouvelle chaîne d'ADN, elle « tire » et « débobine » la molécule d'ADN à transcrire. Il en résulte un phénomène de torsion. Les topoisomérases de types I et II vont pouvoir empêcher la formation de cette tension problématique en générant des coupures transitoires dans l'ADN et en catalysant le passage des segments d'ADN à travers ces coupures avant de les refermer. En fonction de leur mode de coupure, elles sont classées en deux groupes : 1) les ADN topoisomérases de type I, qui opèrent une coupure simple brin de la double hélice de l'ADN et permettent ainsi une relaxation de la torsion accumulée dans la molécule; 2) les ADN topoisomérases de type II, qui réalisent une coupure double-brin de l'ADN (figure 11).

Les inhibiteurs de topoisomérase sont des cytostatiques conçus pour inhiber l'action des topoisomérases. Les inhibiteurs de topoisomérase de type I (figure 11) inhibent la ressoudure des deux extrémités du brin d'ADN, maintenues par l'enzyme. Ils induisent ainsi un arrêt de la division cellulaire au niveau de la phase S du cycle cellulaire, phase de duplication du génome.

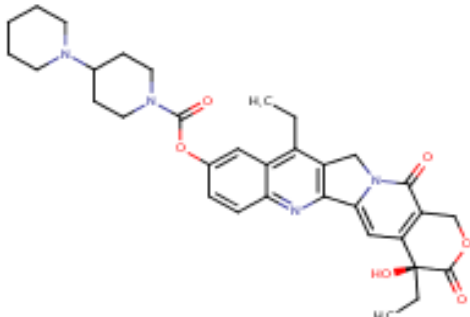
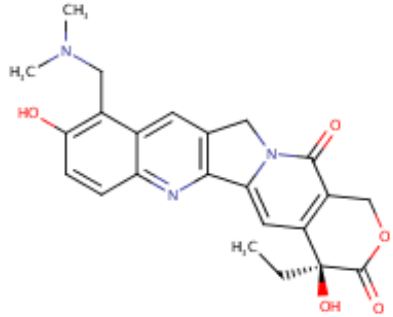
Figure 11 – Mode de fonctionnement de la topoisomérase de type I (tirée de http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/g09_ct08.php).

La camptothécine (CAS 7689-03-4; $C_{20}H_{16}N_2O_4$) est un alcaloïde pentacyclique isolé de *Camptotheca acuminata*, un arbre ornemental très répandu en Chine. Cette molécule agit sur la topoisomérase de type I en formant un complexe stable avec l'enzyme et le brin d'ADN avec lequel cette dernière est fixée. La camptothécine est trop toxique pour être utilisée directement. Elle a cependant permis la synthèse de dérivés utilisés aujourd'hui contre le cancer : l'irinotécan (CAS 97682-44-5; $C_{33}H_{38}N_4O_6$) et le topotécan (CAS 123948-87-8; $C_{23}H_{23}N_3O_5$). L'irinotécan est utilisé dans le traitement des cancers colorectaux. Le topotécan s'utilise pour soigner un certain type de cancer des ovaires et du poumon.

14.1 Propriétés physicochimiques

Quelques propriétés physicochimiques des inhibiteurs de la topoisomérase de type I sont résumées dans le tableau 48.

Tableau 48 – Propriétés physicochimiques des inhibiteurs de la topoisomérase de type I.

Propriété	Irinotécan	Topotécan
Poids moléculaire (g/mol)	586,68	421,45
log K _{oe}	3,2 à 3,9	-0,88
log K _{oc}	—	4,20
Pression de vapeur (Pa)	—	4,69E-16
Solubilité (mg/l)	—	2 350
Structure moléculaire		

— : données non disponibles

Sources : HSDB, 2019 et Kümmerer et collab., 2016

14.2 Métabolisation-excrétion dans le corps humain

La métabolisation de l'irinotécan est complexe puisqu'il s'agit d'un modèle d'élimination biphasique ou triphasique. Ce modèle est schématisé à la figure 12.

L'absorption de l'irinotécan et son transport dans le foie sont facilités par les transporteurs suivants : SLCO1B1 (*solute carrier organic anion transporter family, member 1B1*), ABCB1 (*ATP-binding cassette, sub-family B, member 1*), ABCC1 (*ATP-binding cassette, sub-family C, member 1*), ABCC2 (*ATP-binding cassette, sub-family C, member 2*) et ABCG2 (*ATP-binding cassette, sub-family G, member 2*) (Whirl-Carrillo et collab., 2012). Plus précisément, ABCB1 est présent sur la membrane biliaire et est responsable du transport d'irinotécan et de son métabolite actif, le SN-38, dans le foie.

Dans le foie, l'irinotécan est métabolisé et converti en SN-38 par hydrolyse par des carboxylestérases (CES). CES1 et CES2 ayant une faible affinité pour l'irinotécan, le pourcentage de ce cytostatique converti en SN-38 actif est faible (< 3 %). SN-38 est ensuite glucuronisé et détoxifié dans le foie par conjugaison par la glucuronosyltransférase UGT1A1 (*uridine diphosphate glucuronosyltransférase 1A1*), qui libère le métabolite SN-38G dans les intestins pour élimination. Environ 70 % du métabolite SN-38 sont transformés en SN-38G, qui a une faible activité antitumorale (1 %). Dans l'intestin, les bêta-glucuronidases bactériennes peuvent inverser la réaction et transformer le SN-38G inactif sous sa forme active SN-38.

L'irinotécan peut également être métabolisé dans le foie par le cytochrome CYP3A4 (HSDB, 2019). L'oxydation de l'irinotécan entraîne alors la formation de métabolites inactifs : APC (acide 7-éthyl-10-[4-N-(acide 5-aminopentanoïque)-1-pipéridino] carbonyloxy camptothécine) et NPC (7-éthyl-10-[4-

(1-pipéridino)-1-amino] carbonyloxycamptothécine). Le NPC peut ensuite être métabolisé en SN-38 par CES1 et CES2.

L'excrétion urinaire de l'irinotécan représente de 17 à 25 % de la dose reçue, 24 heures après son administration. Un faible pourcentage est retrouvé sous forme de métabolite SN-38 (0,5 %). Le reste est excrété par les fèces, que ce soit sous forme de la molécule mère, de SN-38 ou de SN-38G.

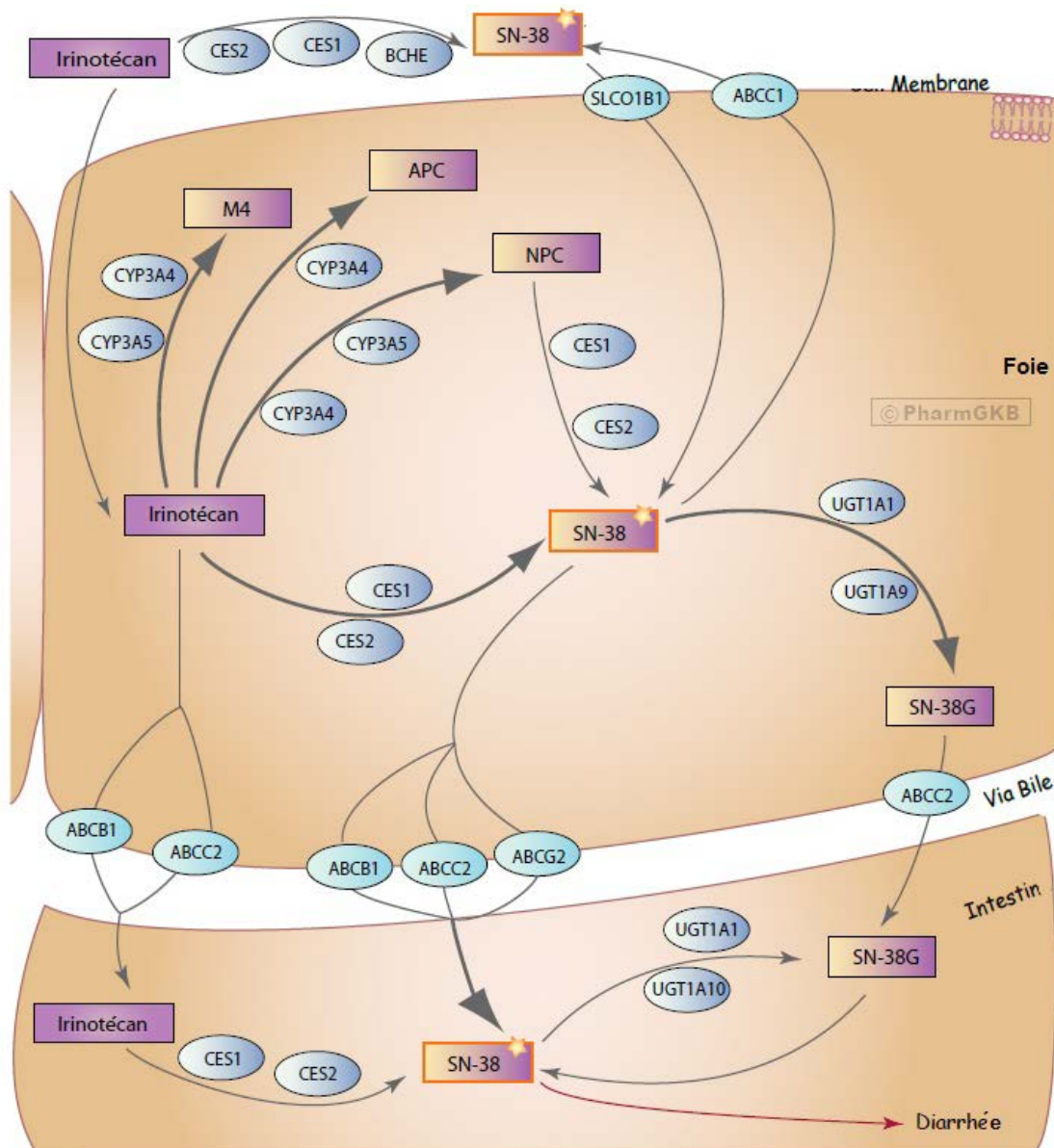


Figure 12 – Transformation de la molécule d'irinotécan dans l'organisme (adaptée de <https://www.pharmgkb.org>).

Après administration par voie orale, environ 57 % d'une dose de topotécan administrée quotidiennement pendant cinq jours sont excrétés dans l'urine. De ce pourcentage, 20 % sont excrétés sous forme inchangée, tandis que 2 % sont excrétés sous forme de N-déméthyl-topotécan. Après administration par intraveineuse, environ 74 % de la dose sont excrétés, essentiellement sous forme inchangée (51 % dans les urines et 18 % dans les fèces). De 2 à 3 % sont retrouvés sous forme métabolisée dans les fèces (HSDB, 2019).

14.3 Devenir dans l'environnement

Le devenir dans les eaux usées municipales et dans le milieu aquatique des inhibiteurs de la topoisomérase de type I a été très peu étudié jusqu'à ce jour. Les quelques données disponibles sont présentées ci-après.

Compte tenu de sa forte solubilité, le topotécan devrait se retrouver principalement dans la phase aqueuse en cas de rejet en milieu aquatique. D'après son Koc estimé, il ne devrait pas s'adsorber aux matières en suspension et aux sédiments. Aucune donnée expérimentale ne permet de confirmer cette hypothèse. Il n'existe pas, à notre connaissance, d'information sur son devenir dans les stations de traitement des eaux usées municipales.

Franquet-Griell et ses collaborateurs (2017a) ont démontré que l'irinotécan est sujet à l'hydrolyse. En effet, 90 % d'une solution de 50 µg/l a été dégradée après cinq minutes en solution. Aucune hydrolyse supplémentaire n'a été observée après 48 heures en solution. D'après les résultats de cette étude, l'irinotécan est également facilement éliminé à la suite d'irradiation en présence d'UV/H₂O₂, une concentration de 50 µg/l étant totalement dégradée après une minute d'exposition (Franquet-Griell et collab., 2017a).

14.4 Concentrations environnementales

À notre connaissance, quelques études ont cherché à évaluer la présence de l'irinotécan dans les effluents hospitaliers et municipaux afin de définir les risques de contamination des milieux aquatiques. Les résultats de ces études sont présentés dans le paragraphe ci-dessous. Aucune étude n'est disponible pour le topotécan.

Au Canada, Rabii et ses collaborateurs (2014) n'ont pas détecté d'irinotécan dans l'influent et l'effluent ($LD \leq 19$ ng/l) de trois usines de traitement des eaux municipales localisées dans la région de Montréal. En Espagne, dans l'effluent d'un hôpital de Valence, les teneurs en irinotécan étaient comprises entre la limite de détection de la méthode d'analyse ($\leq 0,1$ ng/l) et 273 ng/l (Olalla et collab., 2018). L'irinotécan a été mesuré dans les effluents de deux hôpitaux situés en Catalogne, à des concentrations allant jusqu'à 0,73 µg/l (moyenne de 0,08 µg/l; médiane de 0,02 µg/l) (Gómez-Canela et collab., 2014). Ce composé n'a cependant pas été détecté dans les rejets des usines de traitement des eaux municipales localisées à proximité ($LD \leq 0,004$ µg/l). Toujours en Espagne, l'irinotécan n'a pas été détecté dans un effluent hospitalier ($LD < 1,4$ ng/l) ni à l'influent ($LD < 1,4$ ng/l) et à l'effluent ($LD < 0,4$ ng/l) de l'usine de traitement des eaux usées municipales de Barcelone (Isidori et collab., 2016a). L'irinotécan n'a pas non plus été détecté dans l'influent ($LD \leq 1,12$ ng/l) et l'effluent ($LD \leq 1,12$ ng/l) de la station de traitement des eaux usées municipales de Séville (Martín et collab., 2014; 2011) ni dans les eaux de surface des rivières avoisinantes ($LD \leq 0,9$ ng/l) (Martín et collab., 2011). Il en est de même ($LD < 9,9$ ng/l) dans les eaux de la rivière Besòs et de ses tributaires, en Espagne (Franquet-Griell et collab., 2017b). Enfin, en Slovénie, l'irinotécan a été mesuré à une teneur de $9,2 \pm 2,4$ ng/l dans l'effluent d'un hôpital de Ljubljana (Isidori et collab., 2016a). Dans l'usine de traitement des eaux municipales du secteur, les teneurs dans les eaux usées à l'influent étaient de 49 ± 10 ng/l, mais ce composé n'était pas détecté à l'effluent ($LD < 0,4$ ng/l).

Les concentrations en inhibiteurs de la topoisomérase de type I mesurées dans des effluents hospitaliers, dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur sont résumées dans le tableau 49.

Tableau 49 – Concentrations en inhibiteurs de la topoisomérase de type I mesurées dans des effluents hospitaliers, dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur.

Matrice	Localisation	Concentration (ng/l)	Référence
Irinotécan			
Influents municipaux	Montréal, Canada	≤ 19	Rabii et collab., 2014
Effluents municipaux	Montréal, Canada	≤ 19	Rabii et collab., 2014
Effluents hospitaliers	Valence, Espagne	≤ 0,1 à 273	Olalla et collab., 2018
Effluents municipaux	Catalogne, Espagne	≤ 4	Gómez-Canela et collab., 2014
Effluents hospitaliers	Catalogne, Espagne	Moyenne : 80 Médiane : 20 Maximum : 730	Gómez-Canela et collab., 2014
Effluents hospitaliers	Barcelone, Espagne	< 1,4	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Barcelone, Espagne	< 1,4	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Barcelone, Espagne	< 0,4	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Séville, Espagne	≤ 1,12	Martín et collab., 2014; 2011
Effluents municipaux	Séville, Espagne	≤ 1,12	Martín et collab., 2014; 2011
Eaux de surface	Séville, Espagne	≤ 0,9	Martín et collab., 2011
Eaux de surface	Rivière Besòs et ses tributaires, Espagne	< 9,9	Franquet-Griell et collab., 2017b
Effluents hospitaliers	Ljubljana, Slovénie	9,2 ± 2,4	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Ljubljana, Slovénie	49 ± 10	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Ljubljana, Slovénie	< 0,4	Isidori et collab., 2016a

D'après les données disponibles, il semble que l'irinotécan puisse se retrouver dans les eaux des effluents hospitaliers ou de stations de traitement des eaux usées municipales. L'irinotécan n'a été mesuré dans leur milieu récepteur. Cependant, le nombre de données disponible est limité. De nouvelles études sont nécessaires pour comprendre le devenir de ce cytostatique dans les stations de traitement des eaux usées et établir sa présence dans les milieux aquatiques.

14.5 Bioaccumulation dans les organismes aquatiques

Un FBC estimé de 3,16 suggère que le potentiel de bioconcentration du topotécan dans les organismes aquatiques est faible (ChemSpider, 2019). Aucune donnée expérimentale n'est disponible.

Aucune information sur la bioaccumulation de l'irinotécan dans les organismes aquatiques n'a été répertoriée dans la littérature.

14.6 Toxicité chez les organismes aquatiques

Aucune donnée de toxicité n'a été répertoriée dans la littérature en ce qui concerne les inhibiteurs de la topoisomérase de type I.

14.7 Récapitulatif des connaissances disponibles sur les inhibiteurs de la topoisomérase de type I dans l'environnement aquatique

Les informations actuellement disponibles dans la littérature ne permettent pas de déterminer le potentiel de danger des inhibiteurs de la topoisomérase de type I pour l'environnement aquatique. En effet, les études évaluant le devenir de ces cytostatiques, leur présence dans l'environnement ainsi que leur potentiel toxique sont très limitées, voire inexistantes. Des études complémentaires sont donc nécessaires.

15. INHIBITEUR DE LA TOPOISOMÉRASE DE TYPE II – DÉRIVÉS DE LA PODOPHYLLOTOXINE (ÉTOPOSIDE, TÉNIPOSIDE, AMSACRINE)

Les inhibiteurs de topoisomérase de type II se placent dans les sillons de l'ADN et forment un complexe avec l'ADN et la topoisomérase de type II, ce qui bloque la transcription de l'ADN et, donc, la prolifération cellulaire.

L'étoposide est une substance organique issue de la transformation en laboratoire de la racine de podophylle pelté (*Podophyllum peltatum*). Il est utilisé au Canada pour le traitement de petites tumeurs du poumon et le cancer des testicules. L'étoposide peut être fabriqué en tant que substance pure (CAS 33419-42-0; $C_{29}H_{32}O_{13}$) ou comme produit pharmaceutique plus soluble, le phosphate d'étoposide (CAS 117091-64-2; $C_{29}H_{33}O_{16}P$).

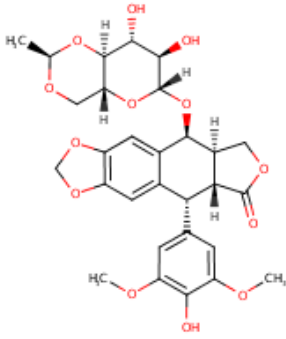
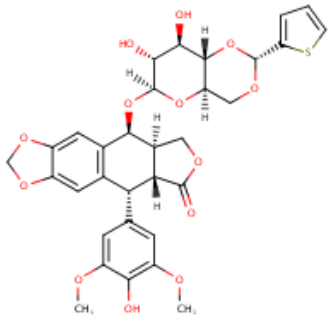
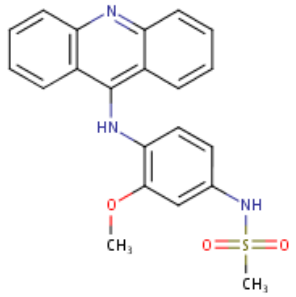
Le téniposide (CAS 29767-20-2; $C_{32}H_{32}O_{13}S$) est un alcaloïde dérivé des podophyllotoxines de la mandragore (*Mandragora officinarum*). Il est souvent remplacé dans les protocoles de traitement du cancer par l'étoposide, mais garde quelques indications, notamment en hématologie. Il est ainsi utilisé pour lutter contre les cancers bronchiques à petites cellules, les lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens ainsi que certaines leucémies aiguës.

L'amsacrine (CAS 51264-14-3; $C_{21}H_{19}N_3O_3S$) est un médicament totalement synthétique dont les propriétés intercalantes sont dues aux trois anneaux chromophores plans qui forment sa structure (tableau 50). Il est majoritairement prescrit dans les cas de leucémies aiguës lymphoblastiques ou myéloblastiques, en cas de rechute ou d'échec aux autres traitements.

15.1 Propriétés physicochimiques

Quelques propriétés physicochimiques des inhibiteurs de la topoisomérase de type II sont résumées dans le tableau 50.

Tableau 50 – Propriétés physicochimiques des inhibiteurs de la topoisomérase de type II.

Propriété	Étoposide	Téniposide	Amsacrine
Poids moléculaire (g/mol)	588,56	656,66	393,47
log K_{oe}	0,04 à 1,03	1,24	2,85
log K_{oc}	0,28 à 2,29	2,15	5,45
Pression de vapeur (Pa)	7,20E-21 à 9,77E-20	9,07E-24	1,91E-10
Solubilité (mg/l)	30 à 150	5,9	0,12
Structure moléculaire			

Sources : EC, 2015c, HSDB, 2019 et ChemSpider, 2019

15.2 Métabolisation-excrétion dans le corps humain

L'étoposide est métabolisé par les cytochromes CYP3A4 et CYP3A5. La conversion de l'étoposide en métabolites O-déméthylés (catéchol et quinone) peut également être catalysée par des prostaglandines synthases ou une myéloperoxydase. La métabolisation de l'étoposide est détaillée à la figure 13.

L'étoposide non métabolisé peut être excrété dans l'urine et la bile (Corporation de soins de la santé Hospira, 2007; Teva Parenteral Medicines, 2007; cités dans EC, 2015c). D'après Allen et Creaven (1975), lorsque l'étoposide est administré par intraveineuse, le pourcentage non métabolisé récupéré dans l'urine représenterait 29 % de la dose injectée. Il est de 1,5 à 16 % dans les fèces (Corporation de soins de la santé Hospira, 2007; Teva Parenteral Medicines, 2007; cités dans EC, 2015c). Par conséquent, une proportion de 45 % de la dose d'étoposide par intraveineuse serait rejetée telle quelle dans les eaux usées. Le pourcentage restant est éliminé sous forme de métabolites (CIRC, 2000). Le glucuronide d'étoposide est le métabolite principal trouvé dans l'urine humaine. Le pourcentage de ce métabolite récupéré dans l'urine représenterait entre 8 et 29 % de la dose injectée. De 5 à 22 % de l'étoposide administré sont excrétés par l'urine en conjugué sulfate (EC, 2015c). Le métabolite catéchol de l'étoposide, le pyrocatechol, peut être retrouvé dans l'urine en de petites quantités (< 2 % de la dose administrée) (Stremetzne et collab., 1997). De 0,2 à 2,22 % de la dose administrée sont excrétés dans l'urine sous forme d'hydroxy acide, formé par l'ouverture du cycle lactone (CIRC, 2000).

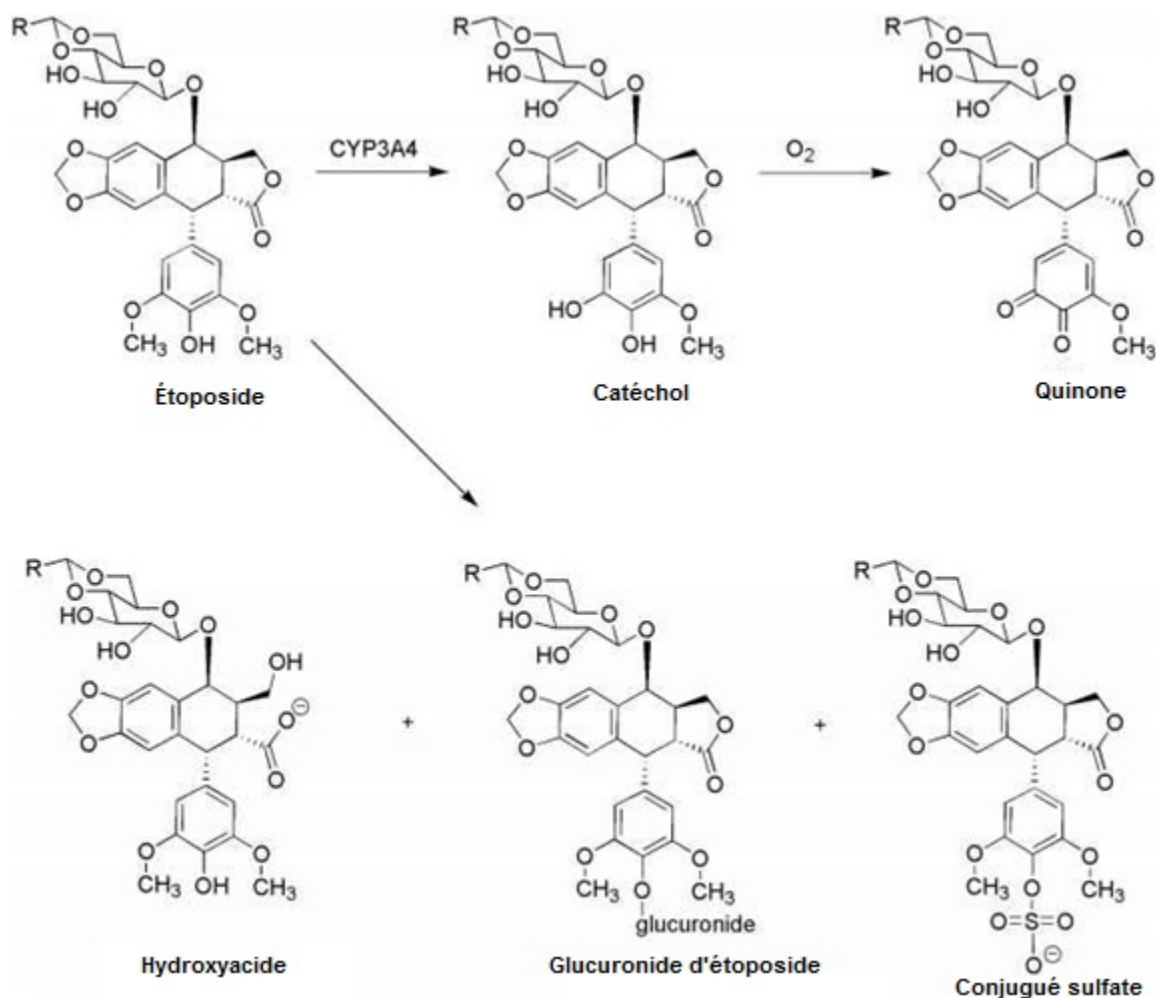


Figure 13 – Transformation de la molécule d'étoposide dans l'organisme (adaptée de Toffoli et collab., 2004).

Le téniposide est métabolisé dans le foie, principalement par le cytochrome CYP3A4, et, dans une moindre mesure, par le cytochrome CYP3A5 (HSDB, 2019). Ses principaux métabolites sont l'acide hydroxy et l'isomère cis. D'après les données disponibles, de 4 à 12 % de la dose administrée sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée pendant les 24 heures qui suivent le traitement.

L'amsacrine serait métabolisée par le cofacteur hème de l'enzyme myéloperoxydase, mais son mécanisme d'action est encore très peu connu (HSDB, 2019). Ses principaux métabolites seraient des conjugués 5'- et 6'-glutathion, qui ont d'ailleurs été retrouvés dans la bile de différents organismes exposés en laboratoire (HSDB, 2019). Dans les 72 heures après son administration, environ 35 % de la dose d'amsacrine sont excrétés par voie rénale (HSDB, 2019). De ce pourcentage, environ 20 % sont rejetés sous forme inchangée. L'amsacrine peut également être éliminée par excrétion biliaire.

15.3 Devenir dans l'environnement

Très peu d'études ont porté sur le devenir des inhibiteurs de la topoisomérase de type II dans les eaux usées municipales et dans le milieu aquatique. Les quelques études disponibles portent sur l'étoposide, qui présente une solubilité modérée dans l'eau et une volatilité minimale (tableau 50). Elles sont présentées ci-après.

D'après les études disponibles, l'étoposide est peu sujet à l'hydrolyse. Ainsi, moins de 50 % d'une solution de 50 µg/l s'hydrolyse après une exposition de 48 heures (Franquet-Griell et collab., 2017a). En revanche, la photolyse peut se produire dans l'eau dans les 30 premiers centimètres de la colonne d'eau, dépendamment des conditions environnementales. L'étoposide contient des fragments aromatiques, ce qui explique l'absorbance de la lumière UV qui entraîne une dégradation rapide. Ainsi, Lu et ses collaborateurs (2000) ont montré que, dépendamment de la concentration mesurée dans le milieu, le rayonnement ultraviolet (248 nm) peut ioniser l'étoposide à température ambiante. Franquet-Griell et ses collaborateurs (2017a) ont mis en évidence la dégradation de 87 % d'une solution de 50 µg/l d'étoposide après 15 minutes d'irradiation, et de 100 % de cette solution après une période de 30 minutes. Des essais réalisés par cette équipe dans un simulateur solaire contrôlant le rayonnement et la température émis dans le réacteur ont permis d'évaluer la dégradation du composé due exclusivement à la photolyse solaire. Ainsi, dans une eau de rivière, la dégradation de l'étoposide est plus lente, 63 % étant dégradés après trois heures.

Les données empiriques et modélisées laissent entendre que l'étoposide peut persister dans l'eau, le sol et les sédiments (EC, 2015c). Ainsi, ce composé n'a pas été dégradé dans le cadre d'essais en flacon fermé et de tests de Zahn-Wellens concernant la biodégradabilité immédiate et intrinsèque (EC, 2015c). Ce résultat concorde avec celui obtenu par Negreira et ses collaborateurs (2013b), qui rapportent que le composé était relativement stable pendant trois mois à 4 °C, ainsi que pendant au moins 24 heures à 25 °C. Toutefois, il semblerait que certains processus ayant cours dans les stations de traitement des eaux usées soient en mesure de dégrader l'étoposide. En effet, Negreira et ses collaborateurs (2015b) ont montré que l'étoposide réagit rapidement avec le chlore libre présent dans l'eau, conduisant à la formation de deux produits de transformation. Par ailleurs, cinq produits de transformation ont été détectés dans un système de biotransformation, en présence ou en l'absence d'eaux usées contenant des éléments nutritifs artificiels, des sels et des boues activées (Kosjek et collab., 2016). D'autres études devront être réalisées pour confirmer ces premiers résultats.

Étant donné le faible nombre de données disponibles, de nouvelles études sont nécessaires pour comprendre le devenir de ces cytostatiques dans les usines de traitement des eaux usées municipales.

15.4 Concentrations environnementales

Quelques études ont cherché à évaluer la présence des inhibiteurs de la topoisomérase de type II dans des effluents hospitaliers, des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur afin de définir les risques de contamination des milieux aquatiques. Les résultats

de ces études sont présentés dans les paragraphes ci-dessous et sont résumés dans le tableau 52. Aucune étude n'est disponible pour l'amsacrine.

Au Canada, Smyth et Teslic (2013) ont recherché la présence de l'étoposide et du ténioposide dans des échantillons prélevés dans les influents et les effluents de six usines de traitement des eaux usées. Ces deux composés n'ont pas été détectés dans ces échantillons (limite de détection entre 6,3 et 47,8 ng/l pour l'étoposide et entre 12,6 et 160 ng/l pour le ténioposide).

En France, l'étoposide a été mesuré dans des effluents de deux hôpitaux, dont un spécialisé dans le traitement du cancer (Catastini et collab., 2008). Les concentrations d'étoposide dans ces matrices se situaient entre la limite de détection de la méthode d'analyse ($\leq 0,11 \mu\text{g/l}$) et $5 \mu\text{g/l}$. Le composé n'a cependant pas été détecté dans les influents et les effluents de l'usine municipale de traitement des eaux usées.

En Espagne, l'étoposide n'a pas été détecté ($\text{LD} \leq 3 \text{ ng/l}$) dans l'effluent d'un hôpital de Valence (Olalla et collab., 2018). À Séville, Martín et ses collaborateurs (2011) ont étudié des méthodes permettant d'améliorer le rendement de détection analytique de divers composés pharmaceutiques, y compris l'étoposide, afin de détecter des concentrations très faibles dans différentes matrices. Ainsi, les concentrations moyennes d'étoposide ($n=3$) étaient de 15 ng/l dans les influents et de $3,4 \text{ ng/l}$ dans les effluents des usines de traitement des eaux usées municipales échantillonnées. L'étoposide n'a pas été détecté dans la rivière (LD de $2,2 \text{ ng/l}$). Une étude subséquente de cette équipe a permis de mesurer, dans le même secteur, des concentrations moyennes d'étoposide de $30,5 \text{ ng/l}$ dans l'influent de la station de traitement des eaux municipales (Martín et collab., 2014). Ce composé n'était pas détecté dans l'effluent ($\text{LD} \leq 2,95 \text{ ng/l}$).

De façon similaire, Ferrando-Climent et ses collaborateurs (2013) ont travaillé à l'élaboration de méthodes d'analyse des cytostatiques. La méthode proposée a été testée sur des échantillons prélevés dans les effluents de quatre hôpitaux et dans les influents de trois usines de traitement des eaux usées municipales, en Espagne. Dans deux des effluents hospitaliers, l'étoposide était sous la limite de détection de la méthode analytique ($\leq 24 \text{ ng/l}$), tandis que pour les deux autres effluents, les concentrations atteignaient 98 et 406 ng/l . Sur les trois influents d'usines de traitement des eaux usées municipales, deux ne contenaient pas d'étoposide à une concentration détectable ($\text{LD} \leq 24 \text{ ng/l}$). La concentration d'étoposide était de 83 ng/l dans le troisième influent. Dans une étude subséquente, Ferrando-Climent et ses collaborateurs (2014) ont prélevé des échantillons d'effluents d'hôpitaux et de stations de traitement des eaux usées municipales de la ville de Gérone (Espagne), ainsi que de l'eau de surface du milieu récepteur, la rivière Ter. L'étoposide a été mesuré à des concentrations allant jusqu'à 714 ng/l dans l'effluent hospitalier ($\text{LD} \leq 24 \text{ ng/l}$). Il n'a pas été détecté dans les autres échantillons analysés (LD de 28,8 et de $22,7 \text{ ng/l}$ à l'influent et à l'effluent des eaux municipales et de $21,7 \text{ ng/l}$ dans les eaux de surface). Enfin, l'étoposide n'a pas été détecté dans un effluent hospitalier ($\text{LD} < 20 \text{ ng/l}$) ni à l'influent ($\text{LD} < 20 \text{ ng/l}$) et à l'effluent ($\text{LD} < 12 \text{ ng/l}$) de l'usine municipale de traitement des eaux usées de Barcelone (Isidori et collab., 2016a).

En Slovénie, l'étoposide n'a pas été détecté dans un effluent hospitalier ($\text{LD} < 20 \text{ ng/l}$) ni à l'influent ($\text{LD} < 20 \text{ ng/l}$) et à l'effluent ($\text{LD} < 12 \text{ ng/l}$) de l'usine municipale de traitement des eaux usées de Ljubljana (Isidori et collab., 2016a).

Yin et ses collaborateurs (2010) ont étudié les concentrations de cytostatiques, incluant l'étoposide, dans les effluents de 21 hôpitaux de Beijing, en Chine. L'étoposide a été détecté dans 15 des 65 échantillons prélevés ($\text{LD} < 5 \text{ ng/l}$), avec une concentration maximale de 380 ng/l et une concentration médiane de 42 ng/l . Une grande variabilité a été observée entre les jours d'échantillonnage, ce qui pourrait s'expliquer par la présence variable de patients traités dans les hôpitaux le jour où les effluents ont été prélevés.

D'après ces quelques données, il semble que l'étoposide soit peu présent dans les eaux de surface des milieux récepteurs des effluents municipaux. Si l'étoposide est effectivement rejeté dans les milieux aquatiques, sa présence dans les milieux récepteurs des effluents municipaux devra être confirmée par de nouvelles études, étant donné le faible nombre de données disponibles. Les études devront, de plus, être étendues aux autres inhibiteurs de la topoisomérase de type II.

Tableau 51 – Concentrations en inhibiteurs de la topoisomérase de type II mesurées dans des effluents hospitaliers, dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur.

Matrice	Localisation	Concentration (ng/l)	Référence
Étoposide			
Influents municipaux	Canada	≤ 6,32 à ≤ 47,8	Smyth et Teslic, 2013
Effluents municipaux	Canada	≤ 6,32 à ≤ 47,8	Smyth et Teslic, 2013
Effluents hospitaliers	France	≤ 110 à 5 000	Catastini et collab., 2008
Influents municipaux	France	≤ 110	Catastini et collab., 2008
Effluents municipaux	France	≤ 110	Catastini et collab., 2008
Effluents hospitaliers	Valence, Espagne	≤ 3	Olalla et collab., 2018
Influents municipaux	Séville, Espagne	Moyenne : 15	Martín et collab., 2011
Effluents municipaux	Séville, Espagne	Moyenne : 3,4	Martín et collab., 2011
Eaux de surface	Séville, Espagne	≤ 2,2	Martín et collab., 2011
Influents municipaux	Séville, Espagne	Moyenne : 30,5	Martín et collab., 2014
Effluents municipaux	Séville, Espagne	≤ 2,95	Martín et collab., 2014
Effluents hospitaliers	Coimbra, Portugal, et Valence et Gérone, Espagne	≤ 24 à 406	Ferrando-Climent et collab., 2013
Influents municipaux	Gérone, Espagne, et Toulouse, France	≤ 24 à 83	Ferrando-Climent et collab., 2013
Effluents hospitaliers	Gérone, Espagne	Maximum : 714	Ferrando-Climent et collab., 2014
Influents municipaux	Gérone, Espagne	≤ 28,8	Ferrando-Climent et collab., 2014
Effluents municipaux	Gérone, Espagne	≤ 22,7	Ferrando-Climent et collab., 2014
Eaux de surface	Rivière Ter, Gérone, Espagne	≤ 21,7	Ferrando-Climent et collab., 2014
Effluents hospitaliers	Barcelone, Espagne	< 20	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Barcelone, Espagne	< 20	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Barcelone, Espagne	< 12	Isidori et collab., 2016a
Effluents hospitaliers	Ljubljana, Slovénie	< 20	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Ljubljana, Slovénie	< 20	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Ljubljana, Slovénie	< 12	Isidori et collab., 2016a
Effluents hospitaliers	Beijing, Chine	≤ 5 à 380	Yin et collab., 2010
Téniposide			
Influents municipaux	Canada	≤ 12,6 à ≤ 160	Smyth et Teslic, 2013
Effluents municipaux	Canada	≤ 12,6 à ≤ 160	Smyth et Teslic, 2013

15.5 Bioaccumulation dans les organismes aquatiques

De façon théorique, sur la base de leurs caractéristiques physicochimiques (tableau 50), l'étoposide et le téniposide ne répondent pas aux critères de bioaccumulation énoncés dans le Règlement sur la persistance et la bioaccumulation de la LCPE (EC, 2015c). Ainsi, des modélisations indiquent que ces substances seraient caractérisées par des FBC et FBA bien en dessous de 5 000. De plus, ces deux cytostatiques ne satisfont pas aux critères énoncés à l'alinéa 64 c) de la LCPE, car ils ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ni dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique. Toutefois, aucune étude expérimentale n'a été répertoriée dans la littérature consultée.

Un FBC estimé de 198,4 pour l'amsacrine suggère que le potentiel de bioconcentration dans les organismes aquatiques est modéré (ChemSpider, 2019). Aucune étude expérimentale n'a été répertoriée dans la littérature consultée.

15.6 Toxicité chez les organismes aquatiques

Aucune étude portant sur la toxicité, la génotoxicité et le potentiel de perturbation endocrinienne du téniposide et de l'amsacrine n'a été répertoriée dans la littérature consultée. Seules des études portant sur l'étoposide sont disponibles. Elles sont présentées dans les sections suivantes.

15.6.1 Potentiel toxique

D'après les données disponibles (tableau 52), les organismes aquatiques sont relativement peu sensibles à l'étoposide, en particulier dans le cas des organismes de niveaux trophiques inférieurs. En effet, une plus faible toxicité a été observée chez la cyanobactérie *Synechococcus leopoliensis* et chez la bactérie *Pseudomonas putida* comparativement à la grenouille *Xenopus laevis*. Ce résultat s'explique par le mode d'action du cytotatique. En effet, l'étoposide est un inhibiteur sélectif de la topoisomérase de type II des eucaryotes. Il n'agit ainsi pas sur l'équivalent de la topoisomérase de type II des cellules procaryotes (gyrase et de Topo IV), les rendant insensibles à cette substance (Brezovšek et collab., 2014).

Tableau 52 – Données de toxicité disponibles quant aux effets potentiels de l'étoposide pour les organismes aquatiques.

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
<i>Pseudomonas putida</i>	CSEO (croissance)	16 heures	200	Zounkova et collab., 2007
	CME0 (croissance)		250	
	CE ₅₀ (croissance)		630	
<i>Synechococcus leopoliensis</i>	CSEO (croissance)	72 heures	351,05	Brezovšek et collab., 2014
<i>Thamnocephalus platyurus</i>	CSEO (mortalité)	24 heures	120	Parrella et collab., 2014b
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	CE ₅₀ (croissance)	72 heures	30,43	Brezovšek et collab., 2014
	CE ₂₀ (croissance)		18,32	
	CE ₁₀ (croissance)		13,61	
	CME0 (croissance)		34,26	
	CSEO (croissance)		10,74	
	CSEO (croissance)	96 heures	≤ 10	Zounkova et collab., 2007
	CME0 (croissance)		10	
	CE ₅₀ (croissance)		250	
<i>Brachionus calyciflorus</i>	CL ₅₀	24 heures	74,85	Parrella et collab., 2014b

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
<i>Brachionus calyciflorus</i>	CSEO (croissance)	48 heures	2,5	Parrella et collab., 2014b
	CMEO (croissance)		5,0	
	CE ₅₀ (croissance)		3,7	
	CE ₂₀ (croissance)		1,7	
	CE ₁₀ (croissance)		1,0	
<i>Daphnia magna</i>	CSEO (immobilisation)	48 heures	10	Zounkova et collab., 2007
	CMEO (immobilisation)		30	
	CE ₅₀ (immobilisation)		30	
	CL ₂₅	24 heures	120	Parrella et collab., 2014b
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	CL ₁₆	24 heures	120	Parrella et collab., 2014b
<i>Limnodrilus udekemianus</i>	CSEO (survie)	96 heures	2,5	Kračun-Kolarević et collab., 2015
Poisson-zèbre (<i>Danio rerio</i>)	CL ₅₀ (adultes)	96 heures	> 100	Kovács et collab., 2016
	CL ₅₀ (embryons)	48 heures	> 100	
		72 heures	> 100	
		96 heures	> 100	
		120 heures	> 100	
	CSEO (rythme cardiaque)	24 heures	100	Milan et collab., 2003
<i>Xenopus laevis</i>	CSEO (survie)	96 heures	30	Isidori et collab., 2016b
	CSEO (croissance)		30	

CE₁₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 10 % des organismes d'essai

CE₂₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 20 % des organismes d'essai

CE₅₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 50 % des organismes d'essai

CL₅₀ : concentration létale d'une substance pour 50 % des organismes d'essai

CMEO : concentration minimale avec effet observé

CSEO : concentration sans effet observé

Deux études ont cherché à évaluer les effets cytotoxiques de l'étoposide pour les organismes aquatiques. La cytotoxicité de l'étoposide a été évaluée sur une lignée cellulaire de foie de poisson-zèbre (ZFL), en réalisant le test MTT (Gajski et collab., 2016). Ce test est basé sur l'absorption du bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium et sur son clivage dans la mitochondrie des cellules vivantes. Les cellules mortes ne sont pas en mesure de réaliser ces activités. Des CE₅₀ > 150, de 26,8, de 2,4 et de 0,4 mg/l ont été obtenues pour des temps d'exposition respectifs de 4, 24, 48 et 72 heures.

Aucune mortalité n'a été observée chez le polychète *Limnodrilus udekemianus* après une exposition à de l'eau contaminée par de l'étoposide à 2,5 mg/l pendant 96 heures. La viabilité des cellules était cependant affectée, celle-ci étant de 56,8 % (Kračun-Kolarević et collab., 2015).

15.6.2 Potentiel génotoxique

Quelques études ont été réalisées pour évaluer la génotoxicité de l'étoposide. Ces études sont résumées dans les paragraphes suivants.

Micić et ses collaborateurs (2002) ont étudié la dégradation de l'ADN dans les cellules sanguines et les branchies de la moule méditerranéenne *Mytilus galloprovincialis* après une exposition à différentes concentrations d'étoposide (non spécifiées). Les auteurs rapportent que les brins d'ADN ont été brisés par l'action de l'étoposide. La réaction à la substance est attribuable à la séparation non aléatoire des fragments d'ADN. Le mécanisme génotoxique de l'étoposide chez les moules serait ainsi produit par l'action de cette substance sur des séquences d'ADN cibles particulières dans les hémocytes et les branchies. Ce résultat est donné à titre indicatif, les concentrations d'exposition n'étant pas connues.

Une exposition de 24 heures à 2,94 mg/l d'étoposide n'a pas occasionné de mort cellulaire significative chez des embryons d'oursins (Smital et collab., 2004). Cependant, en présence de 0,37 mg/l de vérapamil, un médicament utilisé dans le traitement de l'hypertension et reconnu comme inhibiteur de résistance multixénobiotique, le nombre de cellules apoptotiques dans les cellules normales était jusqu'à dix fois plus élevé qu'après une exposition à l'étoposide seul. Ainsi, il semble que le système de résistance multixénobiotique soit en mesure, chez cette espèce, de limiter l'exposition des cellules à l'étoposide, en l'absence de vérapamil, ce qui limite la mort cellulaire chez les embryons du fait d'altérations du matériel génétique.

Gajski et ses collaborateurs (2016) ont rapporté des dommages à l'ADN (essai COMET) sur une lignée cellulaire de foie de poisson-zèbre (ZFL) : après une exposition de quatre heures à une concentration de 10 mg/l, de 24 heures à une concentration de 0,1 mg/l et de 72 heures à une concentration de 0,001 mg/l. L'apparition de micronoyaux a aussi été observée après une exposition de 72 heures à une concentration de 0,01 mg/l.

La densité cellulaire des splénocytes de tilapia du Nil (*Oreochromis niloticus*), qui présentent une apoptose précoce, a diminué de 22, 14 et 13 % par rapport à celle des cellules témoins après, respectivement, 24, 48 et 72 heures d'exposition à une concentration de 10 mg/l d'étoposide (Tellez-Bañuelos et collab., 2011).

Rau Embry et ses collaborateurs (2006) ont évalué l'induction de la protéine p53 et le taux d'apoptose chez des hépatocytes de l'espèce de poisson *Poeciliopsis lucida* après une exposition de 24 heures à l'étoposide. La protéine p53 est une protéine facteur de transcription régulant certaines fonctions cellulaires importantes, comme la mitose ou l'apoptose. Après ces 24 heures d'exposition, le niveau de protéine p53 des cellules exposées à des concentrations comprises entre 5,9 et 14,7 mg/l n'était pas modifié. Cependant, un taux d'apoptose significativement supérieur a été mesuré. Ainsi, une apoptose a été observée après une exposition à l'étoposide, bien qu'il n'y ait eu aucune augmentation des protéines inductrices d'apoptose. Ce résultat est contraire à ce qui est habituellement observé chez les mammifères, ce qui suppose que le mécanisme de toxicité de l'étoposide n'est pas le même entre mammifères et poissons.

Le tableau 53 présente les autres données répertoriées dans la littérature consultée rapportant des effets génotoxiques chez les organismes aquatiques exposés à l'étoposide.

D'après l'ensemble des données disponibles, il apparaît que l'étoposide présente un potentiel génotoxique chez les organismes eucaryotes, à des concentrations telles que celles mesurées dans les effluents hospitaliers, les usines de traitement d'eaux usées et le milieu récepteur dans le cas des microcrustacés *Daphnia magna* et *Ceriodaphnia dubia*. Ces invertébrés aquatiques semblent être plus sensibles à ce cytostatique. Si l'étoposide est effectivement rejeté dans les milieux aquatiques, son potentiel génotoxique devra être confirmé par de nouvelles études, étant donné le faible nombre de données disponibles, sur un

nombre restreint d'organismes. Les études devront, de plus, être étendues aux autres inhibiteurs de la topoisomérase de type II.

Tableau 53 – Génotoxicité de l'étoposide pour les organismes aquatiques.

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
<i>Escherichia coli</i>	MGC (génotoxicité sans activation métabolique)	2 heures	2,4	Zounkova et collab., 2007
	MGC (génotoxicité avec activation métabolique)		6,4	
	MGC (génotoxicité)		1,25	Parrella et collab., 2015
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	MGC (génotoxicité)	16 heures	150	Zounkova et collab., 2007
<i>Salmonella typhimurium</i> , souche TA 98	CSEO (génotoxicité sans activation métabolique)	72 heures	≥ 10	Parrella et collab., 2015
	CSEO (génotoxicité avec activation métabolique)		≥ 10	
<i>Salmonella typhimurium</i> , souche TA 100	CSEO (génotoxicité sans activation métabolique)	72 heures	≥ 10	Parrella et collab., 2015
	CSEO (génotoxicité avec activation métabolique)		≥ 10	
<i>Daphnia magna</i>	CSEO (dommages à l'ADN)	24 heures	0,00003	Parrella et collab., 2015
	CSEO (dommages à l'ADN)		0,0003	
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	CSEO (dommages à l'ADN)	24 heures	0,00001	Parrella et collab., 2015
	CSEO (dommages à l'ADN)		0,0001	
<i>Xenopus laevis</i>	CSEO (malformations)	96 heures	3	Isidori et collab., 2016b
	CSEO (malformations)		30	

CSEO : concentration minimale avec effet observé

CSEO : concentration sans effet observé

MGC : concentration minimale avec effets génotoxiques

15.6.3 Potentiel de perturbation endocrinienne

Le tableau 54 présente les résultats de la seule étude disponible sur le potentiel de perturbation endocrinienne de l'étoposide pour les organismes aquatiques.

Si l'étoposide est effectivement rejeté dans les milieux aquatiques, son potentiel de perturbation endocrinienne devra être étudié, étant donné le faible nombre de données disponibles, sur un nombre restreint d'organismes. Les études devront, de plus, être étendues aux autres inhibiteurs de la topoisomérase de type II.

Tableau 54 – Potentiel de perturbation endocrinienne de l'étoposide pour les organismes aquatiques.

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	CSEO (reproduction)	7 jours	0,0976	Parrella et collab., 2014b
	CME0 (reproduction)		0,3125	
	CE ₅₀ (reproduction)		0,204	
	CE ₂₀ (reproduction)		0,127	
	CE ₁₀ (reproduction)		0,096	
<i>Daphnia magna</i>	CSEO (reproduction)	21 jours	0,1111	Parrella et collab., 2014b
	CME0 (reproduction)		0,3333	
	CE ₅₀ (reproduction)		0,239	
	CE ₂₀ (reproduction)		0,137	
	CE ₁₀ (reproduction)		0,098	

CE₁₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 10 % des organismes d'essai

CE₂₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 20 % des organismes d'essai

CE₅₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 50 % des organismes d'essai

CME0 : concentration minimale avec effet observé

CSEO : concentration sans effet observé

15.7 Récapitulatif des connaissances disponibles sur les inhibiteurs de la topoisomérase II dans l'environnement aquatique

Les informations actuellement disponibles dans la littérature ne permettent pas de déterminer le potentiel de danger de l'étoposide pour l'environnement aquatique. Le devenir de cette substance dans les usines de traitement des eaux usées municipales doit être documenté, de même que sa présence dans les milieux aquatiques. De plus, l'étoposide présente un faible potentiel de bioaccumulation ainsi qu'un faible potentiel toxique pour quelques organismes aquatiques, et des effets génotoxiques et un potentiel de perturbation endocrinienne ont été observés chez quelques organismes, en particulier des microcrustacés aquatiques. Toutefois, le nombre de données est limité et de nouvelles études devront être réalisées pour documenter le potentiel toxique de cette substance pour les organismes aquatiques.

Les informations actuellement disponibles dans la littérature ne permettent pas de déterminer le potentiel de danger du téniposide et de l'amsacrine pour l'environnement aquatique. En effet, les études évaluant leur présence, leur devenir et leur potentiel toxique sont très limitées, voire inexistantes.

16. MOUTARDES À L'AZOTE (CHLORAMBUCIL, CYCLOPHOSPHAMIDE, IFOSFAMIDE ET MELPHALAN)

Les moutardes à l'azote sont des substances dérivées du gaz moutarde dans lesquelles l'atome de soufre a été remplacé par un groupement azoté, à savoir le groupement bis-(2-chloroéthyle). Ce sont des agents alkylants. Au Canada, les substances utilisées sont le cyclophosphamide (CAS 50-18-0; $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$), l'ifosfamide (CAS 3778-73-2; $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$), le chlorambucil (CAS 305-03-3; $C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$) et le melphalan (CAS 148-82-3; $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$). Dans l'organisme, chacune des chaînes latérales 2-chloroéthyle est cyclisée avec libération d'ions chlorures. Le dérivé éthylène imonium ainsi formé est très instable. Il se transforme en ion carbonium hautement réactif qui peut réagir avec l'ADN ou d'autres molécules. Il se fixe préférentiellement sur les résidus guanine de l'ADN avec des liaisons très stables et peut former un pont intrabrin ou interbrin, ce qui empêche la réplication de l'ADN et entraîne l'apoptose des cellules cancéreuses.

Le cyclophosphamide et l'ifosfamide sont deux oxazophorines. Ce sont des promédicaments qui nécessitent une activation hépatique formant le 4-hydroxycyclophosphamide en état d'équilibre tautomérique avec l'aldophosphamide (Johnson et collab., 2013). Ce dernier est transformé en moutarde phosphoramide, responsable de mono- ou bis-alkylations de l'ADN, et en acroléine (Maillot, 2012). Ces médicaments sont utilisés dans le traitement du cancer du cerveau et du cancer des os ainsi que pour lutter contre certaines leucémies (Johnson et collab., 2013).

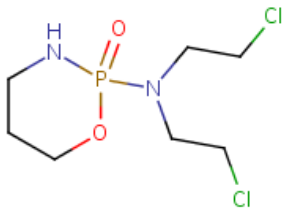
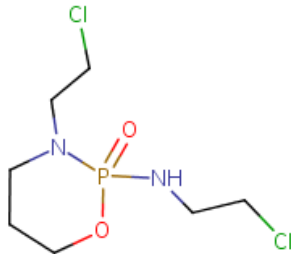
Le chlorambucil est administré pour traiter les cancers du sang et du système lymphatique comme certains types de leucémie, telle la leucémie chronique lymphocytaire, et certains types de lymphomes, tels le lymphome non hodgkinien, la macroglobulinémie de Waldenström et la maladie de Hodgkin.

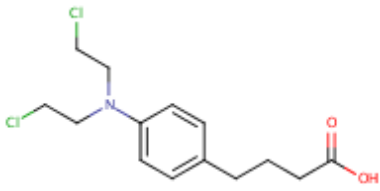
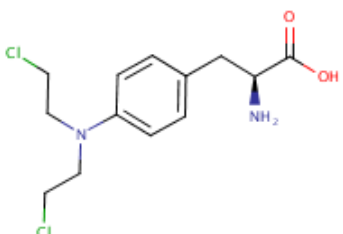
Enfin, le melphalan, aussi appelé moutarde à la phénylalanine, est utilisé pour traiter le myélome multiple, le mélanome malin et le cancer ovarien.

16.1 Propriétés physicochimiques

Quelques propriétés physicochimiques des moutardes à l'azote sont résumées dans le tableau 55.

Tableau 55 – Propriétés physicochimiques des moutardes à l'azote.

Propriété	Cyclophosphamide	Ifosfamide
Poids moléculaire (g/mol)	261,10	261,09
log K _{oe}	0,63	0,86
log K _{oc}	1,72	1,84
Pression de vapeur (Pa)	5,87E-03	4E-03
Solubilité (mg/l)	5 943	3 781
Structure moléculaire		

Propriété	Chlorambucil	Melphalan
Poids moléculaire (g/mol)	304,21	305,20
log K _{oe}	1,70	-0,52
log K _{oc}	1,04	2,55
Pression de vapeur (Pa)	1,40E-04	4,04E-08
Solubilité (mg/l)	7 429	46
Structure moléculaire		

Sources : HSDB, 2019 et ChemSpider, 2019

16.2 Métabolisation-excrétion dans le corps humain

Les principaux métabolites actifs du cyclophosphamide sont le 4-hydroxycyclophosphamide, le N-déchloroéthyl-cyclophosphamide, le chloroacétaldéhyde et l'aldophosphamide (figure 14). Des métabolites inactifs peuvent également être formés, incluant le 4-kéto-cyclophosphamide et le carboxyphosphamide (Ferrando-Climent et collab., 2013). Une faible proportion d'aldophosphamide diffuse librement dans les cellules, où il se décompose en moutarde phosphoramidate et en acroléine.

L'activation du cyclophosphamide en 4-hydroxycyclophosphamide est catalysée par les isozymes CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4 et CYP3A5 du cytochrome P450, les isozymes CYP2A6, CYP2C8 et CYP2C19 apportant des contributions plus mineures. CYP3A4, CYP3A5 et CYP2B6 interviennent aussi dans la transformation du cyclophosphamide en N-déchloroéthyl-cyclophosphamide et en chloroacétaldéhyde.

Le taux d'excrétion de la molécule mère dans les urines varie de 10 à 20 % (Booker et collab., 2014; Johnson et collab., 2013), et jusqu'à 60 % sont rejetés sous forme de métabolites (HSDB, 2019).

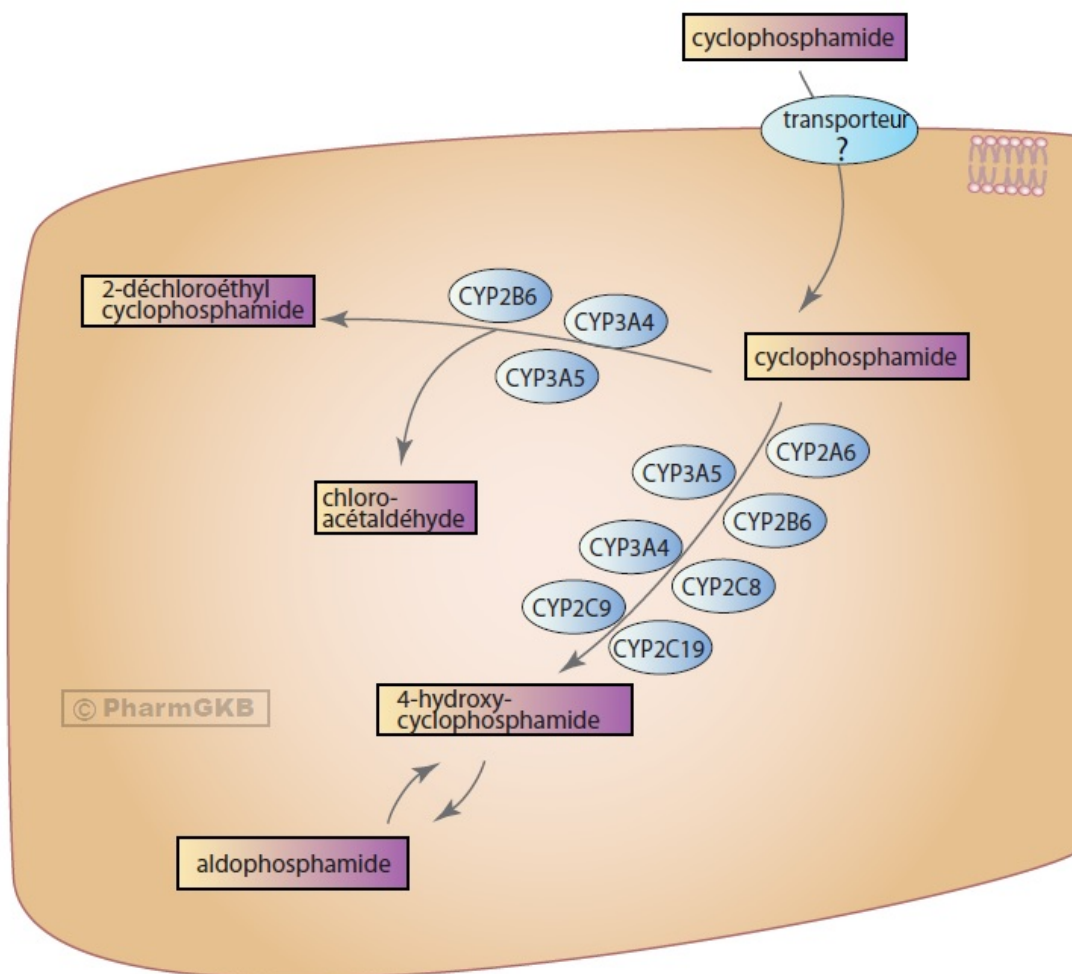


Figure 14 – Métabolisation du cyclophosphamide (adaptée de www.pharmgkb.org).

La métabolisation de l'ifosfamide est semblable à celle du cyclophosphamide (figure 15). L'activation de ce cytostatique en 4-hydroxyifosfamide est catalysée par les isoformes hépatiques du cytochrome P450 CYP3A4 et CYP2B6, les isozymes CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C19 apportant des contributions plus mineures. CYP3A4, CYP3A5 et CYP2B6 interviennent également dans la transformation de l'ifosfamide en chloroacétaldéhyde et en 2- ou en 3-déchloroéthylifosfamide. Le 4-hydroxyifosfamide possède un tautomère, l'aldoifosfamide. Sa métabolisation est médiée par le gène ALDH1A1 (aldéhyde déshydrogénase 1 de type H1), qui entraîne sa transformation en un métabolite inactif, le carboxyifosfamide, ainsi qu'en deux métabolites actifs, la moutarde d'isophosphoramide et l'acroléine.

Les pourcentages d'excrétion de l'ifosfamide sont sensiblement les mêmes que ceux du cyclophosphamide (Booker et collab., 2014).

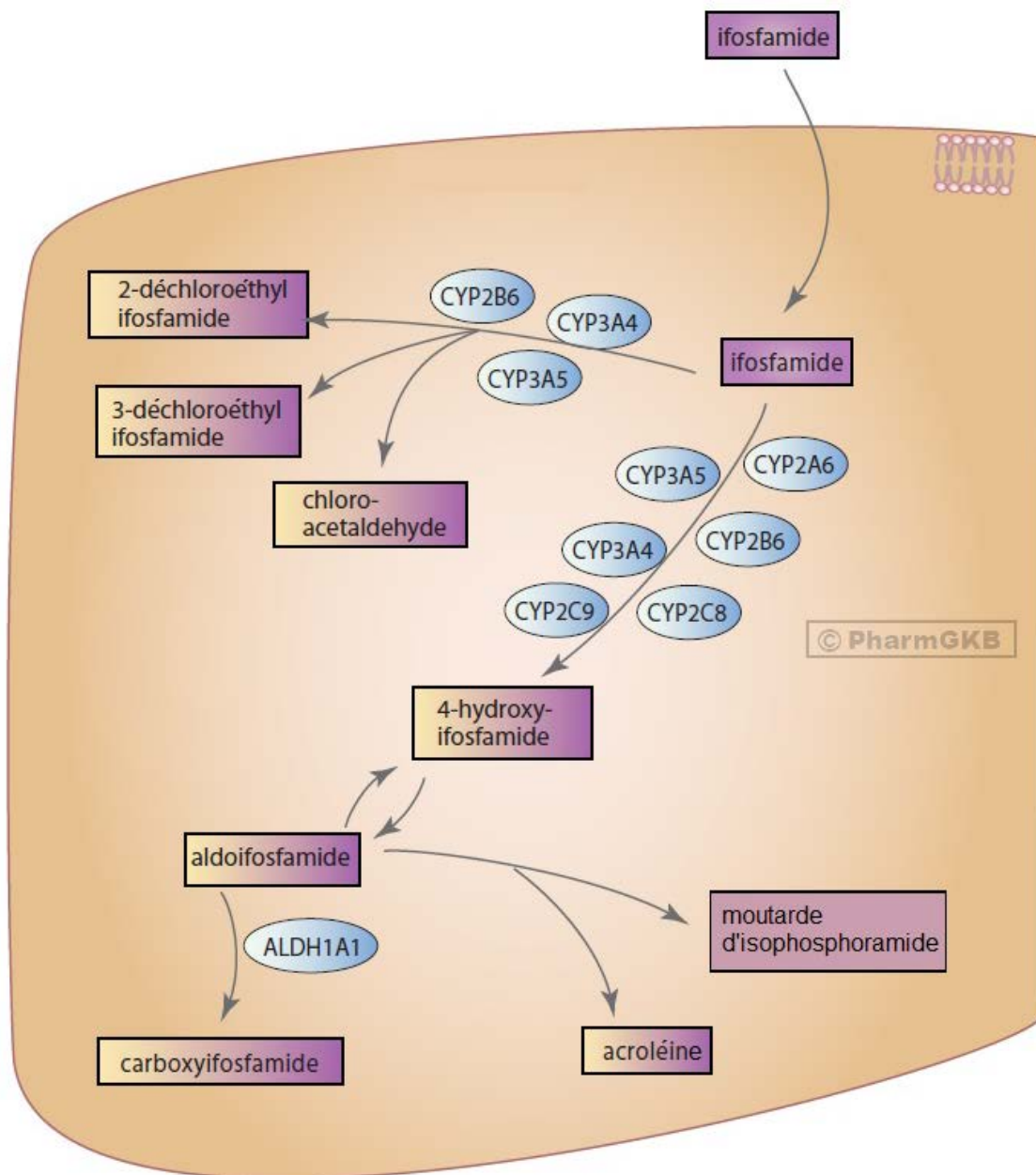


Figure 15 – Métabolisation de l'ifosfamide (adaptée de www.pharmgkb.org).

Les données pharmacocinétiques suggèrent que le chlorambucil administré par voie orale est rapidement absorbé par le système gastro-intestinal et rapidement métabolisé, ce qui se solde par de faibles taux d'excrétion urinaire. Ainsi, le chlorambucil subit un métabolisme rapide en moutarde d'acide phénylacétique, son métabolite principal. Après l'administration d'une dose unique de chlorambucil, de 15 à 60 % du composé sont retrouvés dans les urines au bout de 24 heures, essentiellement sous forme de dérivés monohydroxy et dihydroxy de chlorambucil (HSDB, 2019). L'excrétion du chlorambucil sous forme inchangée et celle de son principal métabolite sont de moins de 1 % en 24 heures.

Après l'administration de melphalan par voie intraveineuse, 44 % de la dose totale sont éliminés dans les urines et 25 % dans les fèces. Environ 8 % de la dose excrétée dans les urines se retrouvent sous forme inchangée (HSDB, 2019).

16.3 Devenir dans l'environnement

Quelques études ont cherché à comprendre le comportement et le devenir des moutardes à l'azote dans les eaux usées municipales et dans les milieux aquatiques. Les résultats disponibles sont présentés dans les paragraphes suivants.

D'après leurs caractéristiques physicochimiques (Koc estimés), en cas de rejet en milieu aquatique, les moutardes à l'azote, à l'exception du melphalan, ne devraient pas s'adsorber aux matières en suspension et aux sédiments (HSDB, 2019). Leur forte solubilité indique qu'elles se retrouveraient principalement en solution dans la colonne d'eau.

Les études portant sur la biodégradation des cytostatiques alkylants ont démontré la stabilité du cyclophosphamide et de l'ifosfamide ainsi que leur résistance à la biodégradation (Balcerzak et Rezka, 2014; tableau 56). Ainsi, le cyclophosphamide à des concentrations jusqu'à 750 mg/l n'a pas été dégradé sur une période maximale de huit semaines. Il en est de même pour l'ifosfamide, à des concentrations maximales de 160 mg/l. Une étude portant sur l'élimination du cyclophosphamide et de l'ifosfamide dans les eaux usées par le champignon *Trametes versicolor* (10 mg/l) ne rapporte aucune dégradation ou sorption des deux composés, et ce, quelle que soit la concentration initialement présente (Ferrando-Climent et collab., 2015). Cette résistance à la biodégradation ne se retrouve pas chez le chlorambucil et le melphalan, qui se dégradent rapidement en milieu aqueux, en perdant un groupe hydroxyle (Franquet-Griell et collab., 2017a; Gómez-Canela et collab., 2015).

Le rayonnement ultraviolet (248 nm) peut ioniser le chlorambucil et le melphalan à température ambiante. Franquet-Griell et ses collaborateurs (2017a) ont d'ailleurs montré que 100 % d'une solution de 50 µg/l sont dégradés après une seule minute d'irradiation. Des essais ont été réalisés par cette équipe dans un simulateur solaire contrôlant le rayonnement et la température émise dans le réacteur afin d'évaluer la dégradation du composé exclusivement due à la photolyse solaire. Leurs résultats indiquent que, dans l'eau de rivière, plus de 80 % d'une solution de 50 µg/l de ces deux composés peuvent être dégradés après quatre heures par photolyse. Ces composés contiennent des fragments aromatiques, ce qui explique l'absorbance de la lumière UV qui entraîne une dégradation rapide.

Tableau 56 – Dégradation des moutardes à l'azote, telle que rapportée dans différentes études.

Concentration initiale (µg/l)	Durée d'exposition	Dégradation (%)	Référence
Cyclophosphamide			
10	39 jours	17	Steger-Hartmann et collab., 1997
10	40 jours	14	Steger-Hartmann et collab., 1996
50	26 heures	0	Lin et collab., 2013
1 000	24 heures	0	Buerge et collab., 2006
5 000	57 jours	0	Kümmerer, 1996, cité dans Halling-Sørensen et collab., 1998
150 000 à 750 000	10 à 14 jours	0	Kiffmeyer et collab., 1998
160 000	28 jours	0	Steger-Hartmann et collab., 1997
Ifosfamide			
10	40 jours	3	Steger-Hartmann et collab., 1996
100	24 heures	0	Buerge et collab., 2006
160 000	42 jours	0	Kümmerer et collab., 1997
5 000	57 jours	0	Kümmerer, 1996, cité dans Halling-Sørensen et collab., 1998
Chlorambucil			
2 à 2 000	24 heures	80	Negreira et collab., 2014a

D'après Buerge et ses collaborateurs (2006), les moutardes à l'azote pourraient subir une dégradation photochimique par réaction avec des photooxydants transitoires, tels que les radicaux HO, l'oxygène ou des états excités triplets de la matière organique dissoute. De nombreuses études ont porté sur la dégradation du cyclophosphamide par ces méthodes.

La dégradation du cyclophosphamide par ozonation est relativement rapide et dépendante du pH : de 97 à 100 % d'une concentration de 1187 ng/l sont totalement dégradés après une réaction de 10 minutes à un pH de 8,5 (Ferre-Aracil et collab., 2016).

Cesen et ses collaborateurs (2015) rapportent l'efficacité d'élimination du cyclophosphamide et de l'ifosfamide par des procédés d'oxydation avancée. En utilisant des UV/O₃/H₂O₂ pendant 120 minutes, l'efficacité d'élimination de 5 g/l de chacun de ces composés était de 99 ± 0,7 % pour le cyclophosphamide et de 94 ± 2,4 % pour l'ifosfamide. Lorsque combinée avec un traitement biologique, l'efficacité d'élimination était supérieure à 99 % pour ces deux cytostatiques. Zhang et ses collaborateurs (2017b) ont également démontré que le cyclophosphamide peut être éliminé à la suite d'irradiation en présence d'UV/H₂O₂. Cependant, l'excès d'H₂O₂ inhibe la dégradation de ce cytostatique en raison de leur réaction avec les radicaux libres ainsi formés. Ces auteurs ont démontré que la dose d'H₂O₂ optimisant la dégradation de ce composé est de 0,2 mM, celle-ci engendrant une dégradation de 64 %. La photodégradation du cyclophosphamide diminue en présence de matières organiques, de HCO₃⁻ et de Cl⁻, augmente en présence de NO₃⁻, tandis que la présence de SO₄²⁻ n'influence pas la photodégradation de ce cytostatique. L'efficacité de dégradation du cyclophosphamide diminue avec une augmentation de pH, celle-ci étant significative dans les solutions basiques. L'absence de différence significative dans les solutions acides, neutres et légèrement basiques laisse présager qu'il est plus avantageux d'appliquer l'irradiation en présence d'UV/H₂O₂ par rapport aux autres technologies de traitement de l'eau dépendantes du pH, telles que la chloration, la bromation et l'ozonisation.

L'oxydation photocatalytique, par l'ajout de TiO₂, de ZnO ou de Degussa P25, une poudre de TiO₂, peut également dégrader efficacement le cyclophosphamide (Lin et Lin, 2014). En présence de 20 mg/l de Degussa P25, à un pH de 5,8, jusqu'à 99,9 % d'une concentration de 27,6 mg/l de cyclophosphamide peuvent être éliminés sur une période de quatre heures, tandis que la déchloration et la minéralisation atteignent respectivement des pourcentages de dégradation de 79,9 % et 55,1 % après 16 heures d'irradiation. Ofiarska et ses collaborateurs (2016) ont pour leur part démontré que l'ajout de 0,15 % de platine au TiO₂ était plus efficace pour dégrader le cyclophosphamide et l'ifosfamide que le TiO₂ seul. En effet, l'utilisation de Pt-TiO₂ a induit une augmentation de la dégradation de 50 mg/l de chacun de ces deux cytostatiques de 66 à 99 % et de 59 à 98 %, respectivement.

16.4 Concentrations environnementales

Le cyclophosphamide et l'ifosfamide ont fait l'objet de nombreuses études pour détecter et quantifier leur présence dans les effluents hospitaliers, dans les influents et les effluents de stations de traitement des eaux usées municipales, de même que dans quelques eaux de surface. Ces études sont résumées dans les paragraphes suivants et dans le tableau 57. Les études montrent que, bien que les concentrations mesurées varient d'une région à une autre, ces deux cytostatiques peuvent se retrouver dans les eaux de surface des milieux récepteurs des effluents municipaux.

Au Canada, l'analyse des influents (LD ≤ 0,50 µg/l) et des effluents (LD ≤ 0,10 µg/l) de 18 usines de traitement des eaux usées municipales n'a pas permis de détecter le cyclophosphamide et l'ifosfamide (Metcalf et collab., 2003). Dans l'étude de Hua et ses collaborateurs (2006), les concentrations en cyclophosphamide étaient comprises entre 2,5 et 4 ng/l dans l'effluent d'une usine municipale de traitement des eaux usées située à Windsor, en Ontario. Les concentrations en cyclophosphamide étaient de 9 ng/l dans l'influent de la ville de Montréal; il n'était pas détecté à l'effluent (LD ≤ 9 ng/l) ni dans son principal récepteur (LD ≤ 3 ng/l), le fleuve Saint-Laurent (Garcia-Ac et collab., 2009). Dans l'étude de Rabii et ses collaborateurs (2014), la concentration maximale en cyclophosphamide était de 22 ng/l à l'influent et de 21 ng/l à l'effluent de trois usines de traitement des eaux usées municipales localisées dans la région de Montréal. L'ifosfamide n'a pas été détecté (LD ≤ 14 ng/l) dans ces matrices. Sosiak et Hebben (2005) ont

mesuré des concentrations allant jusqu'à 55 ng/l de cyclophosphamide dans l'effluent de sept usines de traitement des eaux, en Saskatchewan et en Alberta. Ce composé n'était cependant pas détecté dans les eaux de surface des milieux récepteurs (LD entre 1 et 15 ng/l).

En France, Catastini et ses collaborateurs (2008) ont mené une étude dont l'objectif était de déterminer le niveau de contamination par les cytostatiques dans les effluents de deux sites hospitaliers, dont un spécialisé dans le traitement du cancer. Les concentrations de cyclophosphamide dans les effluents des hôpitaux se situaient entre la limite de détection de la méthode analytique (≤ 100 ng/l) et 4,4 $\mu\text{g/l}$, celles de l'ifosfamide, entre la limite de détection de la méthode analytique (≤ 30 ng/l) et 3,9 $\mu\text{g/l}$. La concentration maximale en ifosfamide et en cyclophosphamide à la sortie de stations de traitement des eaux usées municipales était respectivement de 0,1 $\mu\text{g/l}$ et 0,3 $\mu\text{g/l}$. Toujours en France, le suivi de différents composés pharmaceutiques a montré des teneurs variant de 0,5 à 0,8 $\mu\text{g/l}$ en cyclophosphamide et de $\leq 0,03$ à 1,0 $\mu\text{g/l}$ en ifosfamide dans les effluents hospitaliers de trois hôpitaux de la grande région de Paris (Mullot et collab., 2010). Enfin, dans une étude menée dans le nord-ouest de la France, le cyclophosphamide n'a pas été détecté (LD $\leq 1,5$ ng/l) dans les eaux de surface des bassins versants des rivières La Vilaine et La Mayenne (Mompelat et collab., 2011).

En Suisse, une étude a montré la présence de cyclophosphamide, à des concentrations variant de 4 à 11 ng/l, dans l'influent des stations de traitement des eaux usées des villes de Mannedorf et de Wädenswil. Les concentrations mesurées dans l'effluent étaient sensiblement les mêmes (de 2 à 10 ng/l) (Buerge et collab., 2006). Les teneurs en ifosfamide étaient inférieures à la limite de détection ($\leq 0,1$ ng/l) dans ces échantillons. À Zurich, les concentrations en cyclophosphamide (CP) et en ifosfamide (IF) mesurées dans l'influent (CP = 2 à 5 ng/l; IF = 2,1 à 4 ng/l) et dans l'effluent (CP = 2,1 à 4 ng/l; IF = 1,7 à 6 ng/l) de la station municipale de traitement des eaux usées étaient du même ordre de grandeur que dans ceux des villes de Mannedorf et de Wädenswil (Buerge et collab., 2006). Cette étude a montré la présence de ces composés dans la Limmat, une rivière située en aval des rejets de la station de traitement des eaux usées de Zurich (CP = 0,15 à 0,17 ng/l; IF = 0,08 à 0,14 ng/l). Ces composés n'ont pas été détectés (LD $\leq 0,1$ ng/l) dans le lac Zurich.

En Allemagne, Steger-Hartmann et ses collaborateurs (1996) ont mesuré le cyclophosphamide et l'ifosfamide dans l'effluent d'un hôpital où 40 % des lits étaient réservés aux patients cancéreux. Les concentrations obtenues étaient respectivement de 146 et 24 ng/l. Dans une autre étude, ces auteurs rapportent des teneurs en cyclophosphamide de 19 ng/l à 4,5 $\mu\text{g/l}$ dans l'effluent de cet hôpital, de ≤ 6 à 143 ng/l dans l'influent et de ≤ 6 à 17 ng/l dans l'effluent de la station municipale de traitement des eaux usées (Steger-Hartmann et collab., 1997). Dans l'étude de Kümmerer et ses collaborateurs (1997), une teneur maximale de 1 914 ng/l d'ifosfamide a été mesurée dans l'effluent d'un hôpital spécialisé en oncologie. Les concentrations dans l'influent (≤ 6 à 29 ng/l) et dans l'effluent (≤ 6 à 43 ng/l) de l'usine de traitement des eaux usées localisée à proximité étaient toutefois similaires à celles habituellement mesurées dans les autres stations. Enfin, Ternes (1998) a détecté la présence de ces deux cytostatiques dans plusieurs effluents d'usines de traitement des eaux usées municipales (concentration maximale en cyclophosphamide et en ifosfamide de 0,02 $\mu\text{g/l}$ et de 0,08 $\mu\text{g/l}$ respectivement), mais pas dans les rivières et les ruisseaux où ils se déversaient (LD ≤ 10 ng/l). Les concentrations maximales mesurées étaient associées à un grand hôpital universitaire ainsi qu'à l'effluent de la station de traitement des eaux usées d'une municipalité rurale.

En Espagne, le cyclophosphamide a été mesuré dans 100 % des échantillons prélevés dans l'effluent d'un hôpital de Valence, à des concentrations comprises entre 46 et 3 000 ng/l (Olalla et collab., 2018). Les teneurs en ifosfamide variaient entre la limite de détection de la méthode d'analyse ($\leq 0,2$ ng/l) et 4 761 ng/l (Olalla et collab., 2018). Ferrando-Climent et ses collaborateurs (2013) ont recueilli des échantillons d'effluents hospitaliers les villes de Coimbra (Portugal), de Valence et de Gérone (Espagne), ainsi qu'à l'entrée de stations de traitement d'eaux usées municipales situées à Gérone (Espagne) et à Toulouse (France). Le cyclophosphamide a été mesuré jusqu'à une concentration de 201 ng/l dans les échantillons d'effluents hospitaliers et à une teneur de 26 ng/l à l'influent des usines de traitement des eaux usées. Les teneurs maximales mesurées en ifosfamide étaient légèrement supérieures : 228 ng/l dans les effluents hospitaliers et 130 ng/l dans les influents des usines de traitement des eaux usées. Ces chercheurs ont poursuivi leur étude en recueillant des échantillons d'effluents hospitaliers, d'influents et d'effluents d'usines de traitement des eaux usées municipales de la ville de Gérone (Espagne) et de l'eau de surface du milieu

récepteur, à savoir la rivière Ter (Ferrando-Climent et collab., 2014). Le cyclophosphamide a été mesuré à une concentration maximale de 43 ng/l dans l'effluent hospitalier, de 26 ng/l dans l'influent de l'usine de traitement, de 25 ng/l dans l'effluent municipal et de 20 ng/l dans les eaux de surface de la rivière Ter. L'ifosfamide n'a pas été détecté dans ces matrices (LD de 1,7 ng/l pour l'effluent hospitalier, de 1,0 et de 0,4 ng/l pour l'influent et l'effluent de la station de traitement des eaux usées et de 0,3 ng/l pour les eaux de surface).

En 2012, dans la région de la Catalogne, toujours en Espagne, une teneur de 5,73 µg/l de cyclophosphamide a été mesurée dans un échantillon composite d'effluents d'un hôpital, prélevé pendant 24 heures (Gómez-Canela et collab., 2012). Dans cette étude, l'analyse de trois influents d'usine de traitement des eaux usées a montré la présence de ce composé à des niveaux allant jusqu'à 13,1 µg/l. Toutefois, ce cytostatique n'a pas été détecté dans les effluents de cette usine ($LD \leq 3,1$ ng/l). En 2014, ces auteurs ont mesuré des concentrations maximales en cyclophosphamide et en ifosfamide respectivement de 4,72 et de 86,2 µg/l dans l'effluent de deux hôpitaux, en Catalogne (Gómez-Canela et collab., 2014). Enfin, Negreira et ses collaborateurs (2014b) rapportent des concentrations maximales en cyclophosphamide de 43,8 ng/l à l'influent et de 25,0 ng/l à l'effluent d'une usine de traitement des eaux usées de la même région. L'ifosfamide dans l'influent variait de 2,2 à 27,9 ng/l et de 2,5 à 15,9 ng/l à l'effluent.

À Barcelone, le cyclophosphamide a été mesuré à une teneur de 32 ± 1 ng/l dans l'effluent d'un hôpital local et de $6 \pm 2,5$ ng/l dans l'influent de l'usine municipale de traitement des eaux usées du secteur (Isidori et collab., 2016a). Il n'a pas été détecté à l'effluent de l'usine ($LD < 2,3$ ng/l). L'ifosfamide n'a pas été détecté dans ces matrices ($LD < 4,8$ ng/l) (Isidori et collab., 2016a). Il en est de même de leurs principaux métabolites, soit le carboxycyclophosphamide ($LD < 23$ ng/l), le kéto-cyclophosphamide ($LD < 13$ ng/l) et le 3-déchloroéthyl-ifosfamide/N-déchloroéthylcyclophosphamide ($LD < 2$ ng/l) (Isidori et collab., 2016a). Des teneurs en cyclophosphamide de 15 ± 9 ng/l et de 19 ± 3 ng/l respectivement ont été mesurées à l'influent et à l'effluent d'une usine de traitement des eaux usées de Barcelone (Franquet-Griell et collab., 2017c). Des teneurs de 5 à 13,7 ng/l et de 10 à 13,9 ng/l ont respectivement été mesurées pour le cyclophosphamide et l'ifosfamide dans les eaux de la rivière Besòs et de ses tributaires, en Espagne (Franquet-Griell et collab., 2017b).

À Séville, l'ifosfamide a été détecté dans l'influent et l'effluent des usines de traitement des eaux usées municipales à une teneur moyenne respective de 3,5 ng/l et de 1,2 ng/l (Martín et collab., 2011). Une étude subséquente des auteurs a montré que les concentrations moyennes en ifosfamide avaient sensiblement augmenté : 12,3 ng/l dans l'influent et 10,5 ng/l dans l'effluent de la station municipale de traitement des eaux usées (Martín et collab., 2014). Le cyclophosphamide était non détecté (LD de 2,13 ng/l à l'influent et de 2,29 ng/l à l'effluent) dans ces matrices (Martín et collab., 2014; 2011). Notons que ces deux composés n'ont pas été détectés (LD de 1,7 ng/l pour le cyclophosphamide et de 1,3 ng/l pour l'ifosfamide) dans les eaux de surface des rivières environnantes (Martín et collab., 2011).

Le cyclophosphamide et l'ifosfamide ont aussi été mesurés dans les rivières de la grande région de Madrid (Valcárcel et collab., 2011). Seul l'ifosfamide a été détecté, à une concentration maximale de 41 ng/l (LD de 3 ng/l pour le cyclophosphamide et de 1 ng/l pour l'ifosfamide). L'occurrence de ce cytostatique dans la rivière Guadarrama résulterait de la présence d'un hôpital à proximité.

Au Royaume-Uni, le cyclophosphamide a été mesuré à des concentrations de 0,19 à 3,7 ng/l dans l'effluent de deux usines de traitement des eaux usées (Llewellyn et collab., 2011). L'ifosfamide n'a pas été détecté ($LD \leq 1,1$ ng/l) dans ces matrices. Dans l'étude de Kanda et ses collaborateurs (2003), le cyclophosphamide n'avait pas été détecté ($LD \leq 23$ ng/l) dans six influents et effluents d'usine de traitement des eaux usées.

En Italie, le cyclophosphamide a été mesuré dans les effluents de stations de traitement d'eaux usées municipales du sud du pays à des teneurs comprises entre $\leq 1,9$ et 9 ng/l (Castiglioni et collab., 2005). Des concentrations en cyclophosphamide de 2,2 à 10,1 ng/l ont été mesurées dans la rivière Lambro (Zuccato et collab., 2000). Dans cette étude, le cyclophosphamide a été également analysé dans les sédiments, mais n'a pas été détecté ($LD \leq 12$ ng/kg). Aucune présence ($LD \leq 0,0074$ ng/l) de cyclophosphamide

n'avait été observée dans cette rivière ni dans la rivière Po, quelques années auparavant (Calamari et collab., 2003).

En Slovénie, le cyclophosphamide a été détecté autant dans les effluents hospitaliers de cinq hôpitaux (15 à 22 000 ng/l) que dans les influents (19 à 27 ng/l) et les effluents (17 ng/l) de trois usines de traitement des eaux usées municipales (Cesen et collab., 2015). Dans cette étude, l'ifosfamide a été uniquement détecté dans les effluents provenant des hôpitaux (48 à 6 800 ng/l). Les auteurs attribuent la variabilité observée dans les effluents hospitaliers à la taille de l'hôpital et au nombre de patients recevant une chimiothérapie le jour de l'échantillonnage. Ces auteurs ont également analysé les métabolites du cyclophosphamide dans l'effluent hospitalier : 13 200 ng/l de carboxycyclophosphamide, 2 100 ng/l de kéto-cyclophosphamide et 178 ng/l de 3-déchloroéthyl-ifosfamide/N-déchloroéthylcyclophosphamide (Cesen et collab., 2016a). Aucun de ces métabolites n'a cependant été retrouvé dans l'influent ou l'effluent de la station municipale de traitement des eaux usées. Toujours en Slovénie, Isidori et ses collaborateurs (2016a) ont mesuré des teneurs de $22\,100 \pm 800$ ng/l en cyclophosphamide dans un effluent hospitalier de Ljubljana. Les teneurs dans l'influent et l'effluent de l'usine municipale de traitement des eaux usées étaient respectivement de 27 ± 7 ng/l et de 17 ± 5 ng/l. L'ifosfamide a été détecté uniquement dans l'effluent hospitalier, à une concentration de 48 ± 10 ng/l (LD < 4,8 ng/l à l'influent et à l'effluent de l'usine municipale de traitement des eaux usées locale). Les auteurs n'ont pas détecté la présence de leurs principaux métabolites dans l'effluent, c'est-à-dire le carboxycyclophosphamide (LD < 23 ng/l), le kéto-cyclophosphamide (LD < 13 ng/l) et le 3-déchloroéthyl-ifosfamide/N-déchloroéthylcyclophosphamide (LD < 2 ng/l). Leurs teneurs s'élevaient respectivement à $60\,600 \pm 1\,000$ ng/l, à $1\,340 \pm 10$ ng/l et à $5\,520 \pm 110$ ng/l dans l'effluent hospitalier.

En Roumanie, l'étude de Moldovan (2006) a permis de mesurer des concentrations en cyclophosphamide jusqu'à 64,8 ng/l dans la rivière Somes.

En Norvège, l'ifosfamide a été détectée dans 6 des 12 échantillons d'effluents de l'hôpital Ulleva, à Oslo, avec une concentration maximale de 340 ng/l (Thomas et collab., 2007). Dans l'effluent de l'hôpital de Rikshospitalet, toujours à Oslo, le cyclophosphamide n'a pas été détecté (LD ≤ 2 ng/l), tandis que l'ifosfamide a été mesuré dans 6 des 12 échantillons analysés, avec une concentration maximale de 290 ng/l. Le cyclophosphamide n'a pas été détecté (LD ≤ 2 ng/l) dans les effluents des stations de traitement des eaux usées municipales. L'ifosfamide a été détecté dans un seul échantillon, à la concentration de 71 ng/l.

À Stockholm, en Suède, le cyclophosphamide n'a pas été détecté dans l'influent (LD ≤ 25 ng/l) ni à l'effluent (LD ≤ 15 ng/l) d'une usine de traitement des eaux usées municipales (Lundström et collab., 2010).

Au Japon, le cyclophosphamide a été mesuré jusqu'à 20 ng/l dans les effluents des stations de traitement des eaux usées localisées dans le bassin de la rivière Kanzaki-Ai (Azuma et collab., 2015). Les teneurs maximales mesurées dans les eaux de surface de ce secteur étaient équivalentes (20 ng/l).

En Chine, Yin et ses collaborateurs (2010) ont étudié la présence des cytostatiques, y compris le cyclophosphamide et l'ifosfamide, dans les effluents de 21 hôpitaux de Beijing. Le cyclophosphamide était présent dans 47 des 65 échantillons d'effluents (LD de 2 ng/l) à des concentrations variant de 6 à 2 000 ng/l. L'ifosfamide a été détecté dans 38 des 65 échantillons (LD de 2 ng/l) à des teneurs comprises entre 4 et 10 647 ng/l.

À Taïwan, l'étude de Lin et ses collaborateurs (2014) a mis en évidence la faible élimination des cytostatiques dans une usine de traitement des eaux usées située dans la région de Taipei. En effet, les concentrations en cyclophosphamide dans l'influent et l'effluent de l'installation étaient respectivement de 280 et 80 ng/l, tandis que les teneurs en ifosfamide étaient de 12 et 15 ng/l. De plus, ce composé a été détecté dans les eaux de rivières environnantes. Dans les rivières de la région de Taipei, les concentrations en cyclophosphamide et en ifosfamide dans les eaux de surface étaient comprises entre 1,9 et 13 ng/l et entre 1,9 et 8,9 ng/l, respectivement. Les concentrations étaient supérieures dans les eaux de surface des rivières de la région de Kaohsiung-Pingtung, avec des teneurs de 0,9 à 96 ng/l et de 0,1 à 4,7 ng/l, respectivement.

Une seule étude relevant des concentrations environnementales en chlorambucil a été répertoriée dans la littérature consultée. Des teneurs en chlorambucil de 1,6 à 4,8 ng/l ont été mesurées dans les eaux de la rivière Besòs et de ses tributaires, en Espagne (Franquet-Griell et collab., 2017b).

Deux études relevant des concentrations environnementales en melphalan ont été répertoriées dans la littérature consultée. Une étude, réalisée au Canada, a porté sur l'analyse des teneurs de ce cytostatique dans des échantillons recueillis dans six usines de traitement des eaux usées municipales (Smyth et Teslic, 2013). Le composé n'a pas été détecté dans ces échantillons (LD entre 120 et 3 570 ng/l). Le melphalan n'a pas non plus été détecté (LD < 1,9 ng/l) dans les eaux de la rivière Besòs et de ses tributaires, en Espagne (Franquet-Griell et collab., 2017b).

Tableau 57 – Concentrations en moutardes à l'azote mesurées dans des effluents hospitaliers, dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur.

Matrice	Localisation	Concentration (ng/l)	Référence
Cyclophosphamide			
Influents municipaux	Canada	≤ 500	Metcalfe et collab., 2003
Effluents municipaux	Canada	≤ 100	Metcalfe et collab., 2003
Influents municipaux	Montréal, Canada	22	Rabii et collab., 2014
Effluents municipaux	Montréal, Canada	21	Rabii et collab., 2014
Effluents municipaux	Saskatchewan et Alberta, Canada	55	Sosiak et Hebben, 2005
Eaux de surface	Saskatchewan et Alberta, Canada	≤ 15	Sosiak et Hebben, 2005
Influents municipaux	Montréal, Canada	9	Garcia-Ac et collab., 2009
Effluents municipaux	Montréal, Canada	≤ 9	Garcia-Ac et collab., 2009
Eaux de surface	Fleuve Saint-Laurent, Montréal, Canada	≤ 9	Garcia-Ac et collab., 2009
Effluents municipaux	Windsor, Canada	2,5 à 4	Hua et collab., 2006
Effluents hospitaliers	France	≤ 100 à 4 400	Catastini et collab., 2008
Effluents municipaux	France	300	Catastini et collab., 2008
Effluents hospitaliers	Paris, France	500 à 800	Mulot et collab., 2010
Eaux de surface	Bassins versants de la Vilaine et de la Mayenne, France	≤ 1,5	Mompelat et collab., 2011
Influents municipaux	Mannedorf et Wädenswil, Suisse	4 à 11	Buerge et collab., 2006
Effluents municipaux	Mannedorf et Wädenswil, Suisse	2 à 10	Buerge et collab., 2006
Influents municipaux	Zurich, Suisse	2 à 5	Buerge et collab., 2006
Effluents municipaux	Zurich, Suisse	2,1 à 4	Buerge et collab., 2006
Eaux de surface	Rivière Limmat, en aval de la station d'épuration de rejets d'effluents de Zurich, Suisse	0,15 à 0,17	Buerge et collab., 2006
Eaux de surface	Lac Zurich, Suisse	≤ 0,1	Buerge et collab., 2006
Effluents hospitaliers	Allemagne	146	Steger-Hartmann et collab., 1996
Effluents hospitaliers	Allemagne	19 à 4 500	Steger-Hartmann et collab., 1997
Influents municipaux	Allemagne	≤ 6 à 143	Steger-Hartmann et collab., 1997
Effluents municipaux	Allemagne	≤ 6 – 17	Steger-Hartmann et collab., 1997

Matrice	Localisation	Concentration (ng/l)	Référence
Effluents municipaux	Allemagne	20	Ternes, 1998
Eaux de surface	Allemagne	≤ 10	Ternes, 1998
Effluents hospitaliers	Valence, Espagne	46 à 3 000	Olalla et collab., 2018
Effluents hospitaliers	Coimbra, Portugal, et Valence et Gérone, Espagne	Maximum : 201	Ferrando-Climent et collab., 2013
Influents municipaux	Gérone, Espagne, et Toulouse, France	26	Ferrando-Climent et collab., 2013
Effluents hospitaliers	Gérone, Espagne	43	Ferrando-Climent et collab., 2014
Influents municipaux	Gérone, Espagne	26	Ferrando-Climent et collab., 2014
Effluents municipaux	Gérone, Espagne	25	Ferrando-Climent et collab., 2014
Eaux de surface	Rivière Ter, Gérone, Espagne	20	Ferrando-Climent et collab., 2014
Effluents hospitaliers	Catalogne, Espagne	5 730	Gómez-Canela et collab., 2012
Influents municipaux	Catalogne, Espagne	13 100	Gómez-Canela et collab., 2012
Effluents municipaux	Catalogne, Espagne	≤ 3,1	Gómez-Canela et collab., 2012
Effluents hospitaliers	Catalogne, Espagne	4 720	Gómez-Canela et collab., 2012
Influents municipaux	Catalogne, Espagne	43,8	Negreira et collab., 2014b
Effluents municipaux	Catalogne, Espagne	25	Negreira et collab., 2014b
Effluents hospitaliers	Barcelone, Espagne	32 ± 1	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Barcelone, Espagne	6 ± 2,5	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Barcelone, Espagne	< 2,3	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Barcelone, Espagne	15 ± 9	Franquet-Griell et collab., 2017c
Effluents municipaux	Barcelone, Espagne	17 ± 4	Franquet-Griell et collab., 2017c
Effluents municipaux	Barcelone, Espagne	19 ± 3	Franquet-Griell et collab., 2017c
Eaux de surface	Rivière Besòs et ses tributaires, Espagne	5 à 13,7	Franquet-Griell et collab., 2017b
Influents municipaux	Séville, Espagne	≤ 2,13	Martín et collab., 2011
Effluents municipaux	Séville, Espagne	≤ 2,29	Martín et collab., 2011
Influents municipaux	Séville, Espagne	≤ 2,13	Martín et collab., 2014
Effluents municipaux	Séville, Espagne	≤ 2,29	Martín et collab., 2014
Eaux de surface	Séville, Espagne	≤ 1,7	Martín et collab., 2011
Eaux de surface	Rivière Guadarrama, Espagne	≤ 1	Valcárcel et collab., 2011
Effluents municipaux	Royaume-Uni	0,19 à 3,7	Llewellyn et collab., 2011
Influents municipaux	Royaume-Uni	≤ 23	Kanda et collab., 2003
Effluents municipaux	Royaume-Uni	≤ 23	Kanda et collab., 2003
Effluents municipaux	Italie	≤ 1,9 à 9	Castiglioni et collab., 2005
Eaux de surface	Rivière Lambro, Italie	2,2 à 10,1	Zuccato et collab., 2000
Sédiments	Rivière Lambro, Italie	≤ 12 ng/kg	Zuccato et collab., 2000
Eaux de surface	Rivières Po et Lambro, Italie	≤ 0,0074	Calamari et collab., 2003
Effluents hospitaliers	Slovénie	15 à 22 000	Cesen et collab., 2015

Matrice	Localisation	Concentration (ng/l)	Référence
Influents municipaux	Slovénie	19 à 27	Cesen et collab., 2015
Effluents municipaux	Slovénie	17	Cesen et collab., 2015
Effluents hospitaliers	Ljubljana, Slovénie	22 100 ± 800	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Ljubljana, Slovénie	27 ± 7	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Ljubljana, Slovénie	17 ± 5	Isidori et collab., 2016a
Eaux de surface	Rivière Somes, Roumanie	64,8	Moldovan, 2006
Effluents hospitaliers	Oslo, Norvège	≤ 2	Thomas et collab., 2007
Effluents municipaux	Oslo, Norvège	≤ 2	Thomas et collab., 2007
Influents municipaux	Stockholm, Suède	≤ 15	Lundström et collab., 2010
Effluents municipaux	Stockholm, Suède	≤ 25	Lundström et collab., 2010
Effluents municipaux	Bassin de la rivière Kanzaki-Ai, Japon	20	Azuma et collab., 2015
Eaux de surface	Rivière Kanzaki-Ai, Japon	20	Azuma et collab., 2015
Effluents hospitaliers	Beijing, Chine	6 à 2 000	Yin et collab., 2010
Effluents municipaux	Taipei, Taïwan	80	Lin et collab., 2014
Influents municipaux	Taipei, Taïwan	280	Lin et collab., 2014
Eaux de surface	Taipei, Taïwan	1,9 à 13	Lin et collab., 2014
Eaux de surface	Kaohsiung-Pingtung, Taïwan	0,9 à 96	Lin et collab., 2014
Ifosfamide			
Influents municipaux	Canada	≤ 500	Metcalfe et collab., 2003
Effluents municipaux	Canada	≤ 100	Metcalfe et collab., 2003
Influents municipaux	Montréal, Canada	≤ 14	Rabii et collab., 2014
Effluents municipaux	Montréal, Canada	≤ 14	Rabii et collab., 2014
Effluents hospitaliers	France	≤ 30 à 3 900	Catastini et collab., 2008
Effluents municipaux	France	100	Catastini et collab., 2008
Effluents hospitaliers	Paris, France	≤ 30 à 1 000	Mullot et collab., 2010
Influents municipaux	Mannedorf et Wädenswil, Suisse	≤ 0,1	Buerge et collab., 2006
Effluents municipaux	Mannedorf et Wädenswil, Suisse	≤ 0,1	Buerge et collab., 2006
Influents municipaux	Zurich, Suisse	2,1 à 4	Buerge et collab., 2006
Effluents municipaux	Zurich, Suisse	1,7 à 6	Buerge et collab., 2006
Eaux de surface	Rivière Limmat, en aval de la station d'épuration de rejets d'effluents de Zurich, Suisse	0,08 à 0,14	Buerge et collab., 2006
Eaux de surface	Lac Zurich, Suisse	≤ 0,1	Buerge et collab., 2006
Effluents hospitaliers	Allemagne	24	Steger-Hartmann et collab., 1996
Effluents hospitaliers	Allemagne	≤ LD à 1 914	Kümmerer et collab., 1997
Influents municipaux	Allemagne	≤ 6 à 29	Kümmerer et collab., 1997
Effluents municipaux	Allemagne	≤ 6 à 43	Kümmerer et collab., 1997
Effluents municipaux	Allemagne	80	Ternes, 1998
Eaux de surface	Allemagne	≤ 10	Ternes, 1998
Effluents hospitaliers	Valence, Espagne	≤ 0,2 à 4 761	Olalla et collab., 2018
Effluents hospitaliers	Coimbra, Portugal, et Valence et Gérone, Espagne	Maximum : 228	Ferrando-Climent et collab., 2013

Matrice	Localisation	Concentration (ng/l)	Référence
Influents municipaux	Gérone, Espagne, et Toulouse, France	130	Ferrando-Climent et collab., 2013
Effluents hospitaliers	Gérone, Espagne	≤ 1,7	Ferrando-Climent et collab., 2014
Influents municipaux	Gérone, Espagne	≤ 1,0	Ferrando-Climent et collab., 2014
Effluents municipaux	Gérone, Espagne	≤ 0,4	Ferrando-Climent et collab., 2014
Eaux de surface	Rivière Ter, Gérone, Espagne	≤ 0,3	Ferrando-Climent et collab., 2014
Effluents hospitaliers	Catalogne, Espagne	86 200	Gómez-Canela et collab., 2014
Influents municipaux	Catalogne, Espagne	2,2 à 27,9	Negreira et collab., 2014b
Effluents municipaux	Catalogne, Espagne	2,5 à 15,9	Negreira et collab., 2014b
Effluents hospitaliers	Barcelone, Espagne	< 4,8	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Barcelone, Espagne	< 4,8	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Barcelone, Espagne	< 4,8	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Séville, Espagne	Moyenne : 3,5	Martín et collab., 2011
Effluents municipaux	Séville, Espagne	Moyenne : 1,2	Martín et collab., 2011
Influents municipaux	Séville, Espagne	Moyenne : 12,3	Martín et collab., 2014
Effluents municipaux	Séville, Espagne	Moyenne : 10,5	Martín et collab., 2014
Eaux de surface	Séville, Espagne	≤ 1,3	Martín et collab., 2011
Eaux de surface	Rivière Besòs et ses tributaires, Espagne	10 à 13,9	Franquet-Griell et collab., 2017b
Eaux de surface	Rivière Guadarrama, Espagne	41	Valcárcel et collab., 2011
Effluents municipaux	Royaume-Uni	≤ 1,1	Llewellyn et collab., 2011
Effluents hospitaliers	Slovénie	48 à 6 800	Cesen et collab., 2015
Influents municipaux	Slovénie	≤ 0,36	Cesen et collab., 2015
Effluents municipaux	Slovénie	≤ 0,36	Cesen et collab., 2015
Effluents hospitaliers	Ljubljana, Slovénie	48 ± 10	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Ljubljana, Slovénie	< 4,8	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Ljubljana, Slovénie	< 4,8	Isidori et collab., 2016a
Effluents hospitaliers	Oslo, Norvège	Maximum : 340	Thomas et collab., 2007
Effluents hospitaliers	Oslo, Norvège	Maximum : 290	Thomas et collab., 2007
Effluents municipaux	Oslo, Norvège	≤ 2 à 71	Thomas et collab., 2007
Effluents hospitaliers	Beijing, Chine	4 à 10 647	Yin et collab., 2010
Effluents municipaux	Taipei, Taïwan	15	Lin et collab., 2014
Influents municipaux	Taipei, Taïwan	12	Lin et collab., 2014
Eaux de surface	Taipei, Taïwan	1,9 à 8,9	Lin et collab., 2014
Eaux de surface	Kaohsiung-Pingtung, Taïwan	0,1 à 4,7	Lin et collab., 2014
Carboxycyclophosphamide			
Effluents hospitaliers	Slovénie	13 200	Cesen et collab., 2016a
Influents municipaux	Slovénie	≤ 23	Cesen et collab., 2016a
Effluents municipaux	Slovénie	≤ 23	Cesen et collab., 2016a
Effluents hospitaliers	Ljubljana, Slovénie	60 600 ± 1 000	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Ljubljana, Slovénie	< 23	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Ljubljana, Slovénie	< 23	Isidori et collab., 2016a
Effluents hospitaliers	Barcelone, Espagne	< 23	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Barcelone, Espagne	< 23	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Barcelone, Espagne	< 23	Isidori et collab., 2016a

Matrice	Localisation	Concentration (ng/l)	Référence
Kéto-cyclophosphamide			
Effluents hospitaliers	Slovénie	2 100	Cesen et collab., 2016a
Influents municipaux	Slovénie	≤ 13,1	Cesen et collab., 2016a
Effluents municipaux	Slovénie	≤ 13,1	Cesen et collab., 2016a
Effluents hospitaliers	Ljubljana, Slovénie	1 340 ± 10	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Ljubljana, Slovénie	< 13	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Ljubljana, Slovénie	< 13	Isidori et collab., 2016a
Effluents hospitaliers	Barcelone, Espagne	< 13	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Barcelone, Espagne	< 13	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Barcelone, Espagne	< 13	Isidori et collab., 2016a
3-déchloroéthyl-ifosfamide/N-déchloroéthylcyclophosphamide			
Effluents hospitaliers	Slovénie	178	Cesen et collab., 2016a
Influents municipaux	Slovénie	≤ 2	Cesen et collab., 2016a
Effluents municipaux	Slovénie	≤ 2	Cesen et collab., 2016a
Effluents hospitaliers	Ljubljana, Slovénie	5 520 ± 110	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Ljubljana, Slovénie	< 2	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Ljubljana, Slovénie	< 2	Isidori et collab., 2016a
Effluents hospitaliers	Barcelone, Espagne	< 2	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Barcelone, Espagne	< 2	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Barcelone, Espagne	< 2	Isidori et collab., 2016a
Chlorambucil			
Eaux de surface	Rivière Besòs et ses tributaires, Espagne	1,6 à 4,8	Franquet-Griell et collab., 2017b
Melphalan			
Effluents municipaux	Canada	≤ 120 à ≤ 3 570	Smyth et Teslic, 2013
Eaux de surface	Rivière Besòs et ses tributaires, Espagne	< 1,9	Franquet-Griell et collab., 2017b

16.5 Bioaccumulation dans les organismes aquatiques

Un FBC estimé de 3 suggère que le potentiel de bioconcentration du cyclophosphamide, de l'ifosfamide et du chlorambucil dans les organismes aquatiques est faible (HSDB, 2019). Le potentiel de bioconcentration du melphalan dans les organismes aquatiques serait quant à lui nul, le FBC estimé étant de 0,24 (HSDB, 2019). Aucune donnée expérimentale n'est disponible pour confirmer ces estimations.

Notons que le cyclophosphamide, le chlorambucil et le melphalan ne satisfont pas aux critères énoncés à l'alinéa 64 c) de la LCPE, car ces composés ne pénètrent 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. De plus, aucune de ces substances ne répond aux critères de persistance ou de bioaccumulation énoncés dans le Règlement sur la persistance et la bioaccumulation de la LCPE (EC, 2015a).

16.6 Toxicité chez les organismes aquatiques

Les études sur la toxicité du cyclophosphamide et de l'ifosfamide sont nombreuses. En revanche, une seule étude semble disponible sur la toxicité du chlorambucil et du melphalan. Toutes les données répertoriées dans la littérature pour les organismes aquatiques sont résumées dans les sections suivantes.

16.6.1 Potentiel toxique

Les résultats des études disponibles sur la toxicité des moutardes à l'azote chez les organismes aquatiques sont résumés dans le tableau 58.

Tableau 58 – Données de toxicité disponibles quant aux effets potentiels des moutardes à l'azote pour les organismes aquatiques.

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
Cyclophosphamide				
<i>Vibrio fischeri</i>	CSEO (bioluminescence)	30 minutes	0,01	Mater et collab., 2014
			≥ 100	Bialk-Bielińska et collab., 2017
<i>Pseudomonas putida</i>	CE ₅₀ (croissance)	16 heures	≥ 1 000	Zounkova et collab., 2007
	CSEO (croissance)		1 000	
	CME0 (croissance)		≥ 1 000	
<i>Synechococcus leopoliensis</i>	CSEO (croissance)	72 heures	≥ 320	Cesen et collab., 2016b
<i>Girardia tigrina</i>	CSEO (survie)	96 heures	≥ 1,04E+05	Knakiewicz et collab., 2008
<i>Girardia schubarti</i>				
<i>Lemna minor</i>	CE ₅₀ (croissance)	7 jours	> 100	Bialk-Bielińska et collab., 2017
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	CSEO (croissance)	72 heures	≥ 320	Cesen et collab., 2016b
	CE ₅₀ (croissance)		> 100	Grung et collab., 2008
	CSEO (croissance)	96 heures	930	Zounkova et collab., 2007
	CME0 (croissance)		250	
	CME0 (croissance)	72 heures	500	Mater et collab., 2014
	CME0 (stimulation de la croissance)		0,01	
	CE ₅₀ (croissance)	72 heures	3 179	Harris, 2015
	CE ₁₀ (croissance)		1 520	
	CE ₅₀ (croissance)	72 heures	> 100	Bialk-Bielińska et collab., 2017

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
<i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀ (immobilisation)	48 heures	≥ 1 000	Zounkova et collab., 2007
	CSEO (immobilisation)		≥ 1 000	
	CME0 (immobilisation)		≥ 1 000	
	CE ₅₀ (immobilisation)		2 318	Harris, 2015
	CE ₁₀ (immobilisation)		1 025	
		CE ₅₀ (immobilisation)	24 heures	≥ 100
		48 heures	≥ 100	
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	CL ₅₀	24 heures	986,6	Russo et collab., 2018
<i>Brachionus calyciflorus</i>	CL ₅₀	24 heures	1 924	Russo et collab., 2018
<i>Thamnocephalus platyurus</i>	CL ₅₀	24 heures	1 396	Russo et collab., 2018
Poisson-zèbre (<i>Danio rerio</i>)	CL ₅₀	72 heures	2 200	Weigt et collab., 2011
	CE ₅₀		1 225	
Ifosfamide				
<i>Vibrio fischeri</i>	CE ₅₀ (bioluminescence)	30 minutes	≥ 100	Bialk-Bielińska et collab., 2017
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	CE ₅₀ (croissance)	48 heures	11	Sanderson et collab., 2004
	CSEO (croissance)	72 heures	≥ 320	Cesen et collab., 2016b
	CE ₅₀ (croissance)	48 heures	≥ 100	Bialk-Bielińska et collab., 2017
<i>Syneococcus leopoliensis</i>	CSEO (croissance)	72 heures	≥ 320	Cesen et collab., 2016b
<i>Lemna minor</i>	CE ₅₀ (croissance)	7 jours	≥ 100	Bialk-Bielińska et collab., 2017
<i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀ (immobilisation)	48 heures	162	Buerge et collab., 2006
			1 795	Sanderson et collab., 2004
		24 heures	≥ 100	Bialk-Bielińska et collab., 2017
		48 heures	≥ 100	
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	CL ₅₀	24 heures	196,4	Russo et collab., 2018
<i>Brachionus calyciflorus</i>	CL ₅₀	24 heures	996,3	Russo et collab., 2018
<i>Thamnocephalus platyurus</i>	CL ₅₀	24 heures	771,5	Russo et collab., 2018
Truite arc-en-ciel (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	CL ₅₀	96 heures	> 1 000	Buerge et collab., 2006
	CE ₅₀		140	Sanderson et collab., 2004
Poisson-zèbre (<i>Danio rerio</i>)	CL ₅₀	72 heures	840	Weigt et collab., 2011
	CE ₅₀		800	

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
Chlorambucil				
Daphnia magna	CL ₅₀	24 heures	30,6	Gómez-Canela et collab., 2015
		48 heures	23,2	
		72 heures	23,2	
		96 heures	22,1	
Carboxycyclophosphamide				
Ceriodaphnia dubia	CSEO (survie)	24 heures	> 100	Russo et collab., 2018
Brachionus calyciflorus	CSEO (survie)	24 heures	> 100	Russo et collab., 2018
Synecococcus leopoliensis	CE ₅ (croissance)	72 heures	6,0	Cesen et collab., 2016b
	CE ₁₀ (croissance)		7,9	
	CE ₂₀ (croissance)		10,5	
	CE ₅₀ (croissance)		17,1	
	CE ₉₀ (croissance)		37,2	
Thamnocephalus platyurus	CSEO (survie)	24 heures	> 100	Russo et collab., 2018
Kéto-cyclophosphamide				
Synecococcus leopoliensis	CSEO (croissance)	72 heures	≥ 320	Cesen et collab., 2016b
Ceriodaphnia dubia	CSEO (survie)	24 heures	> 100	Russo et collab., 2018
Brachionus calyciflorus	CSEO (survie)	24 heures	> 100	Russo et collab., 2018
Thamnocephalus platyurus	CSEO (survie)	24 heures	> 100	Russo et collab., 2018
N-déchloroéthyl-cyclophosphamide				
Synecococcus leopoliensis	CSEO (croissance)	72 heures	≥ 320	Cesen et collab., 2016b
Ceriodaphnia dubia	CSEO (survie)	24 heures	> 100	Russo et collab., 2018
Brachionus calyciflorus	CSEO (survie)	24 heures	> 100	Russo et collab., 2018
Thamnocephalus platyurus	CSEO (survie)	24 heures	> 100	Russo et collab., 2018

CE₅ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 5 % des organismes d'essai
CE₁₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 10 % des organismes d'essai
CE₂₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 20 % des organismes d'essai
CE₅₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 50 % des organismes d'essai
CE₉₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 90 % des organismes d'essai
CL₅₀ : concentration létale d'une substance pour 50 % des organismes d'essai
CMEO : concentration minimale avec effet observé
CSEO : concentration sans effet observé

La cytotoxicité du cyclophosphamide et de l'ifosfamide a été évaluée en réalisant le test MTT sur une lignée cellulaire de foie de poisson-zèbre (ZFL) (Novak et collab., 2017b). Le test MTT est fondé sur l'absorption du bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium et sur son clivage dans la mitochondrie

des cellules vivantes. Les cellules mortes ne sont pas en mesure de réaliser ces activités. Des CE_{50} supérieures à 300 mg/l ont été obtenues pour les deux molécules pour un temps d'exposition de 72 heures.

D'après les données disponibles, le cyclophosphamide, l'ifosfamide et leurs métabolites ne semblent pas toxiques pour les organismes aquatiques, aux concentrations potentiellement retrouvées dans l'environnement. Il en est de même pour le chlorambucil. La faible toxicité des moutardes à l'azote chez les organismes aquatiques pourrait s'expliquer par le fait que ces composés nécessitent une activation hépatique, condition qui ne peut être remplie chez la majorité des organismes exposés. Étant donné le nombre de données disponibles pour ces trois substances, des études complémentaires sont nécessaires pour valider ces hypothèses. Par ailleurs, aucune donnée sur le potentiel toxique du melphalan n'a été répertoriée dans la littérature consultée.

16.6.2 Potentiel génotoxique

Plusieurs études ont été réalisées pour évaluer la génotoxicité des moutardes à l'azote. Ces études sont résumées dans les paragraphes suivants.

Dixon et ses collaborateurs (1985) ont mesuré les échanges entre chromatides sœurs (SCE) chez la moule commune *Mytilus edulis* après une exposition à des teneurs variant de 2,6 mg/l à 26 g/l de cyclophosphamide. Une augmentation significative des SCE dans les tissus des branchies a été observée à une concentration de 26 g/l chez les adultes et les larves. Les auteurs attribuent ce résultat à l'apparition de dommages cellulaires, probablement occasionnés par la génération de radicaux libres et non à l'action directe du cyclophosphamide. Chez deux espèces de planaires (*Girardia tigrina* et *Girardia schubarti*), des aberrations chromosomiques ont été observées après une exposition à des teneurs de 50 à 200 mg/l de cyclophosphamide (Lau et collab., 2007). L'induction de micronoyaux a aussi été étudiée chez les néoblastes de ces deux espèces de planaires après une exposition au cyclophosphamide de 24 heures, chez des individus intacts et chez des individus en régénération (Knakiewicz et collab., 2008). Les organismes intacts exposés à des concentrations jusqu'à 100 µg/l de cyclophosphamide n'ont pas montré d'induction significative de micronoyaux. En revanche, les organismes en régénération présentaient une induction significative à partir d'une concentration de 52 µg/l. Après la régénération, la fréquence des micronoyaux correspondait à celle des témoins, ce qui indique que les systèmes de réparation ont été efficaces. Enfin, Canty et ses collaborateurs (2009) ont évalué la cytotoxicité et la génotoxicité du cyclophosphamide sur des hémocytes de moules bleues (*Mytilus edulis*) et sur des cœlomocytes d'étoiles de mer communes (*Asterias rubens*). Après de trois à sept jours d'exposition à des concentrations de 18 à 180 mg/l, une augmentation significative de l'induction de micronoyaux et de cassures de l'ADN a été observée chez la moule. Il en est de même chez l'étoile de mer, où des augmentations significatives de l'induction de micronoyaux et de cassures de l'ADN ont été détectées après cinq et sept jours d'exposition à 18, 32 et 56 mg/l. L'induction de micronoyaux et les cassures de l'ADN étaient fortement corrélées.

Après l'exposition à des concentrations allant jusqu'à 50 mg/l de cyclophosphamide, des échanges entre SCE, dépendantes de la dose, ont été induits dans les cellules branchiales de *Nothobranchius rachowi*, un poisson tropical de la famille des Cyprinodontidae (Van der Hoeven et collab., 1982). De telles modifications chromosomiques avaient précédemment été rapportées dans les branchies, les reins et les intestins de l'ombre de vase (*Umbra limi*) à la suite d'une injection intrapéritonéale de cyclophosphamide à des doses allant jusqu'à 22 µg/g (Kligerman, 1979), ainsi que dans les branchies de l'anguille d'Europe (*Anguilla anguilla*), exposée par l'eau, dès une teneur de 12,5 mg/l de cyclophosphamide (Santos et Pacheco, 1995).

Après 72 heures à des concentrations supérieures à 37,5 mg/l de cyclophosphamide et d'ifosfamide, des dommages significatifs à l'ADN (essai COMET) ont été observés sur une lignée cellulaire de foie de poisson-zèbre (ZFL) (Novak et collab., 2017b). L'apparition de micronoyaux a aussi été observée après 72 heures aux concentrations de 150 et 300 mg/l pour le cyclophosphamide et de 300 mg/l pour l'ifosfamide.

Plusieurs autres études ont porté sur l'induction de micronoyaux chez les poissons après une exposition au cyclophosphamide. Ces études sont présentées dans les paragraphes suivants.

L'induction de micronoyaux dans les érythrocytes du poisson *Cheirodon interruptus interruptus* exposés à 5 mg/l de cyclophosphamide a été démontrée par Campana et ses collaborateurs (1999). L'induction était significativement supérieure les 15 premiers jours après le début de l'expérimentation. La plus forte induction a été observée 24 heures suivant l'exposition.

Rodriguez-Cea et ses collaborateurs (2003) ont exposé trois espèces de poissons, soit la truite brune (*Salmo trutta*), l'anguille d'Europe (*Anguilla anguilla*) et le vairon (*Phoxinus phoxinus*), à deux concentrations de cyclophosphamide pendant 72 heures avant de déterminer l'induction des micronoyaux dans les érythrocytes rénaux. En présence de 25 mg/l, la truite était l'espèce la plus sensible, suivie par le vairon. L'anguille n'était pas sensible à ce composé dans les conditions de l'étude. Les auteurs attribuent ce résultat à la différence d'âge lors de l'essai, les truites et les vairons étaient des juvéniles, tandis que les anguilles étaient des adultes immatures. Notons qu'à la plus forte concentration d'exposition, 50 mg/l, aucune différence significative n'a été observée entre les traitements et leurs témoins pour les truites et les vairons.

Zavala-Aguirre et ses collaborateurs (2010) ont mesuré la fréquence des micronoyaux dans les érythrocytes de l'espèce de poissons *Xenotoca melanosoma* prélevés dans le lac La Alberca, dans l'État de Michoacan, au Mexique. Des essais réalisés en présence de 25 à 100 mg/l de cyclophosphamide pendant 24 ou 96 heures ont montré une augmentation significative de la fréquence des micronoyaux, comparativement au groupe témoin.

Plusieurs études ont mis en évidence l'apparition de micronoyaux après l'injection intrapéritonéale de cyclophosphamide chez des poissons :

- L'induction de micronoyaux dans les érythrocytes du poisson *Astyanax bimaculatus* a été observée 24 heures après l'injection par voie intrapéritonéale d'une dose de 16 mg/kg de poids corporel de cyclophosphamide (Matsumoto et Colus, 2000).
- L'injection d'une dose de 20 mg/kg de poids corporel de cyclophosphamide, tous les jours, pendant cinq 5jours, a induit l'apparition de micronoyaux dans les érythrocytes périphériques de tilapia à poitrine rouge (*Tilapia rendalli*) issus du lac Paranoá, au Brésil (Grisolia, 2002).
- Grisolia et Cordeiro (2000) ont observé une augmentation significative de la fréquence des micronoyaux chez trois espèces de poissons (le tilapia à poitrine rouge [*Tilapia rendalli*], le tilapia du Nil [*Oreochromis niloticus*] et la carpe commune [*Cyprinus carpio*]) après leur exposition au cyclophosphamide (une injection intrapéritonéale de 20 mg/kg de poids corporel) pendant 2, 7, 14 ou 30 jours.
- L'induction de micronoyaux dans les érythrocytes rénaux a également été observée par Palhares et Grisolia (2002) chez le tilapia à poitrine rouge et le tilapia du Nil 24 heures suivant l'injection intrapéritonéale de 40 mg/kg de cyclophosphamide. Des niveaux plus élevés d'érythrocytes micronucléés ont été observés chez *T. rendalli* que chez *O. niloticus*. La différence entre la fréquence de micronoyaux dans les reins et les branchies n'était cependant pas significative chez les deux espèces.
- Winter et ses collaborateurs (2007) n'ont pas observé d'induction de micronoyaux dans les érythrocytes de la rate et du sang périphérique du mené à grosse tête (*Pimephales promelas*), et ce, même 14 jours après l'injection intrapéritonéale de 400 mg/kg de cyclophosphamide.
- Ayllón et Garcia-Vazquez (2000) ont obtenu les mêmes résultats pour des érythrocytes rénaux du vairon (*Phoxinus phoxinus*) 24 heures après l'injection de 40 mg/kg de cyclophosphamide. En revanche, cette équipe a constaté l'induction de micronoyaux dans les érythrocytes rénaux de truites arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) après une exposition réalisée dans les mêmes conditions que les vairons (Ayllón et Garcia-Vazquez, 2001).

Une étude est disponible quant à l'impact du cyclophosphamide chez un amphibien. Ainsi, la fréquence des micronoyaux a augmenté de façon significative après l'exposition de cellules de peaux de salamandres (*Ambystoma* sp.), obtenues après leur mue, à des doses uniques ou répétées de 37,5 à 112,5 mg/l de cyclophosphamide (Zamora-Perez et collab., 2004).

Les résultats des études portant sur l'induction de micronoyaux après une exposition d'organismes aquatiques à différentes doses de cyclophosphamide sont résumés au tableau 59. De façon générale, ces résultats confirment que le cyclophosphamide possède des propriétés génotoxiques.

Tableau 59 – Fréquence d'induction de micronoyaux chez différentes espèces aquatiques exposées au cyclophosphamide.

Concentration d'exposition	Organisme exposé	Durée d'exposition	Fréquence d'induction des micronoyaux	Référence
Exposition par l'eau (mg/l)				
0	Cœlomocytes d'étoile de mer commune (<i>Asterias rubens</i>)	5 jours	2,8 ± 0,9	Canty et collab., 2009
32		5 jours	9,8 ± 2,5 *	
56		5 jours	15 ± 2,4*	
0		7 jours	3,8 ± 1,1*	
32		7 jours	12,5 ± 1,9*	
56		7 jours	15,5 ± 0,5*	
0	Néoblastes de <i>Girardia tigrina</i> en régénération	24 heures	2,16 ± 0,29	Knakiewicz et collab., 2008
0,013			2,65 ± 4,18	
0,026			4,79 ± 2,75	
0,052			6,83 ± 0,76*	
0,104			5,99 ± 0,50	
0	Néoblastes de <i>Girardia schubarti</i> en régénération		2,30 ± 0,29	
0,013			4,96 ± 1,26	
0,026			7,15 ± 2,99	
0,052			6,13 ± 3,04	
0,104			4,83 ± 1,26	
0	Érythrocytes de <i>Cheirodon interruptus interruptus</i>	24 heures	0 ± 0	Campana et collab., 1999
5			7,0 ± 1,7*	
0		48 heures	0,33 ± 0,33	
5			5,3 ± 0,7*	
0		72 heures	0,25 ± 0,25	
5			4,7 ± 1,2*	
0		96 heures	0,5 ± 0,3	
5			5,3 ± 1,8*	
0		8 jours	1,0 ± 0,77	
5			3,8 ± 0,3*	
0		12 jours	0,3 ± 0,3	
5			3,0 ± 2,5*	
0		15 jours	0,5 ± 0,3	
5			4,1 ± 0,8*	
0		19 jours	0,71 ± 0,18	
5			1,0 ± 1,0	
0		23 jours	0,67 ± 0,49	
5			2,0 ± 0,5	
0	Érythrocytes de <i>Xenotoca melanosoma</i>	24 heures	0,7 ± 1,3	Zavala-Aguirre et collab., 2010
25			6,0 ± 7,1*	
50			11,4 ± 3,4*	
100			16,7 ± 12,2*	
0	Érythrocytes de <i>Xenotoca melanosoma</i>	96 heures	0,7 ± 0,8	Zavala-Aguirre et collab., 2010
25			6,8 ± 6,0*	
50			33,2 ± 6,18*	
100			9,8 ± 4,9*	

Concentration d'exposition	Organisme exposé	Durée d'exposition	Fréquence d'induction des micronoyaux	Référence		
0	Érythrocytes rénaux de truite brune (<i>Salmo trutta</i>)	72 heures	0,6 ± 0,55	Rodriguez-Cea et collab., 2003		
25			1,67 ± 0,82			
50			0,83 ± 0,75			
0	0,2 ± 0,45					
25	1,0 ± 0,71					
50	0,4 ± 0,55					
0	Érythrocytes rénaux d'anguille d'Europe (<i>Anguilla anguilla</i>)		0,38 ± 0,52	Rodriguez-Cea et collab., 2003		
25			0,33 ± 0,52			
50			0,33 ± 0,52			
37,5	Cellules de peaux de salamandres (<i>Ambystoma</i> sp.)	0	0,6 ± 0,5	Zamora-Perez et collab., 2004		
		1 jour	0,8 ± 0,8			
		2 jours	2,2 ± 1,8			
		3 jours	3,4 ± 1,1*			
		4 jours	5,4 ± 3,1*			
		5 jours	4,4 ± 2,1*			
75		0	0,9 ± 1,3			
		1 jour	0,8 ± 0,8			
		2 jours	3,2 ± 2,5*			
		3 jours	2,0 ± 1,4*			
		4 jours	6,4 ± 1,5*			
		5 jours	6,0 ± 1,5*			
112,5 (dose unique)	Cellules de peaux de salamandres (<i>Ambystoma</i> sp.)	0	0,8 ± 0,8	Zamora-Perez et collab., 2004		
		1 jour	1,0 ± 1,2			
		2 jours	2,2 ± 1,1			
		3 jours	4,8 ± 0,8*			
		4 jours	4,2 ± 0,8*			
		5 jours	6,6 ± 2,8*			
112,5 (dose répétée)		0	1,0 ± 1,4			
		1 jour	0,2 ± 0,4*			
		2 jours	5,0 ± 2,2*			
		3 jours	5,2 ± 1,9*			
		4 jours	5,2 ± 1,1*			
		5 jours	11,0 ± 6,4*			
		Exposition par injection (mg/kg)				
		0	Érythrocytes rénaux du vairon (<i>Phoxinus phoxinus</i>)		24 heures	0,625 ± 0,517
40	0,4 ± 0,516*					
0	Érythrocytes d' <i>Astyanax bimaculatus</i>	24 heures	0,31 ± 0,27	Matsumoto et Colus, 2000		
4			0,57 ± 0,60			
8			1,22 ± 0,66*			
16			1,53 ± 0,71*			
32			0,60 ± 0,37			
0			Érythrocytes rénaux de truite arc-en-ciel (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)		24 heures	0,181 ± 0,404
40	0,7 ± 0,483*					
0	Érythrocytes de rate de tête-de-boule (<i>Pimephales promelas</i>)	24 heures	0 ± 0	Winter et collab., 2007		
400			0,17 ± 0,41			
0		48 heures	0 ± 0			
400			0 ± 0			
0		96 heures	0 ± 0			
400			0,83 ± 1,60			

Concentration d'exposition	Organisme exposé	Durée d'exposition	Fréquence d'induction des micronoyaux	Référence
0	Érythrocytes de rate de tête-de-boule (<i>Pimephales promelas</i>)	8 jours	0 ± 0	Winter et collab., 2007
400			0,84 ± 0,86	
0		14 jours	0 ± 0	
400			0,50 ± 1,00	
0	Érythrocytes du sang périphérique de tête-de-boule (<i>Pimephales promelas</i>)	24 heures	0,08 ± 0,20	Winter et collab., 2007
400			0,25 ± 0,61	
0		48 heures	0,17 ± 0,26	
400			0,30 ± 0,45	
0		96 heures	0,08 ± 0,20	
400			0,08 ± 0,20	
0		8 jours	0,08 ± 0,20	
400			0,10 ± 0,22	
0		14 jours	0,25 ± 0,61	
400			0,10 ± 0,22	
0	Érythrocytes rénaux de tilapia à poitrine rouge (<i>Tilapia rendalli</i>)	0	0,2 ± 0,3	Palhares et Grisolia, 2002
40		24 heures	2,1 ± 0,9*	
		48 heures	2,3 ± 0,8*	
		72 heures	6,4 ± 3,1*	
		5 jours	5,3 ± 1,9*	
		7 jours	5,7 ± 1,8*	
		15 jours	4,6 ± 1,7*	
0	Érythrocytes rénaux de tilapia du Nil (<i>Oreochromis niloticus</i>)	0	0,4 ± 0,4	Palhares et Grisolia, 2002
40		24 heures	1,6 ± 0,8*	
		48 heures	1,6 ± 0,6*	
		72 heures	2,1 ± 0,4*	
		5 jours	1,3 ± 1,0*	
		7 jours	0,3 ± 0,4	
	15 jours	0,7 ± 1,0		
0	Érythrocytes périphériques de tilapia à poitrine rouge (<i>Tilapia rendalli</i>)	5 jours	0,4 ± 0,4	Grisolia, 2002
20			6,6 ± 1,6*	
0	Érythrocytes périphériques de tilapia à poitrine rouge (<i>Tilapia rendalli</i>)	0	0,532	Grisolia et Cordeiro, 2000
20		2 jours	5,87*	
		7 jours	9,36*	
		14 jours	5,66*	
		30 jours	3,19*	
0	Érythrocytes de tilapia du Nil (<i>Oreochromis niloticus</i>)	0	0,682	Grisolia et Cordeiro, 2000
20		2 jours	5,75*	
		7 jours	6,80*	
		14 jours	4,64*	
		30 jours	5,45*	
0	Érythrocytes de Ocarpe commune (<i>Cyprinus carpio</i>)	0	0,362	Grisolia et Cordeiro, 2000
20		2 jours	1,44*	
		7 jours	3,80*	
		14 jours	3,11*	
		30 jours	3,91*	

* Différence notable comparativement aux témoins

Une seule étude a été répertoriée pour déterminer la génotoxicité du melphalan. Buschini et ses collaborateurs (2003) ont évalué la génotoxicité de ce cytostatique en réalisant l'essai COMET sur des hémocytes de moules d'eau douce *Dreissena polymorpha*. L'essai a été réalisé à différentes températures

(4, 18, 28 et 37 °C), avec deux concentrations de melphalan (0,5 et 5 mg/l). À toutes les températures, les hémocytes de moules ont présenté des niveaux de dommages à l'ADN dose-réponse après ces expositions au melphalan.

Les autres données répertoriées dans la littérature consultée rapportant des effets génotoxiques chez les organismes aquatiques exposés aux moutardes à l'azote sont résumées au tableau 60.

Tableau 60 – Génotoxicité des moutardes à l'azote pour les organismes aquatiques.

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
Cyclophosphamide				
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	MGC (génotoxicité)	16 heures	470	Zoukova et collab., 2007
<i>Escherichia coli</i>	MGC (génotoxicité sans activation métabolique)	2 heures	Génotoxicité non significative	Zoukova et collab., 2007
	MGC (génotoxicité avec activation métabolique)			
<i>Salmonella typhimurium</i>	MGC (génotoxicité sans activation métabolique)	2 heures	Génotoxicité non significative	Cesen et collab., 2016b
	MGC (génotoxicité avec activation métabolique)		320	
<i>Salmonella typhimurium</i> , souche TA 98	MGC (génotoxicité sans activation métabolique)	72 heures	50	Parrella et collab., 2015
<i>Salmonella typhimurium</i> , souche TA 100			100	
Ifosfamide				
<i>Salmonella typhimurium</i>	MGC (génotoxicité sans activation métabolique)	2 heures	Génotoxicité non significative	Cesen et collab., 2016b
	MGC (génotoxicité avec activation métabolique)			
Carboxycyclophosphamide (CPCOOH)				
<i>Salmonella typhimurium</i>	MGC (génotoxicité sans activation métabolique)	2 heures	320	Cesen et collab., 2016b
	MGC (génotoxicité avec activation métabolique)		320	

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
Kéto-cyclophosphamide (ketoCP)				
Salmonella typhimurium	MGC (génotoxicité sans activation métabolique)	2 heures	Génotoxicité non significative	Cesen et collab., 2016b
	MGC (génotoxicité avec activation métabolique)			
N-déchloroéthyl-cyclophosphamide (NdCP)				
Salmonella typhimurium	MGC (génotoxicité sans activation métabolique)	2 heures	Génotoxicité non significative	Cesen et collab., 2016b
	MGC (génotoxicité avec activation métabolique)			

MGC : concentration minimale avec effets génotoxiques

D'après les données disponibles, les moutardes à l'azote présenteraient un potentiel génotoxique chez les organismes aquatiques ayant fait l'objet d'études à des concentrations proches du milligramme par litre (mg/l). Les données recueillies dans la littérature se limitent toutefois au cyclophosphamide et à l'ifosfamide. L'évaluation de la génotoxicité des autres moutardes à l'azote est recommandée, de même que l'étude de paramètres d'effets plus spécifiques à l'action de ces agents alkylants.

16.6.3 Potentiel de perturbation endocrinienne

Selon la littérature consultée, seulement deux études ont porté sur le potentiel de perturbation endocrinienne des moutardes à l'azote sur des organismes aquatiques. Les résultats de celles-ci sont présentés dans le tableau 61.

Tableau 61 – Potentiel de perturbation endocrinienne des moutardes à l'azote pour les organismes aquatiques.

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
Cyclophosphamide				
<i>Daphnia magna</i>	CSEO (reproduction)	21 jours	56	Grung et collab., 2008
	CE ₅₀ (reproduction)		> 100	
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	CE ₁₀ (reproduction)	7 jours	19,5	Russo et collab., 2018
	CE ₂₀ (reproduction)	7 jours	28,85	
	CE ₅₀ (reproduction)	7 jours	58,03	

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
<i>Brachionus calyciflorus</i>	CE ₁₀ (reproduction)	48 heures	4,82	Russo et collab., 2018
	CE ₂₀ (reproduction)	48 heures	14,19	
	CE ₅₀ (reproduction)	48 heures	89,84	
Ifosfamide				
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	CE ₁₀ (reproduction)	7 jours	3,03	Russo et collab., 2018
	CE ₂₀ (reproduction)	7 jours	5,58	
	CE ₅₀ (reproduction)	7 jours	15,84	
<i>Brachionus calyciflorus</i>	CE ₁₀ (reproduction)	48 heures	5,75	Russo et collab., 2018
	CE ₂₀ (reproduction)	48 heures	14,93	
	CE ₅₀ (reproduction)	48 heures	76,05	
Carboxycyclophosphamide				
<i>Brachionus calyciflorus</i>	CE ₁₀ (reproduction)	48 heures	1,41	Russo et collab., 2018
	CE ₂₀ (reproduction)	48 heures	3,99	
	CE ₅₀ (reproduction)	48 heures	23,66	
N-déchloroéthyl-cyclophosphamide				
<i>Brachionus calyciflorus</i>	CSEO (reproduction)	48 heures	> 100	Russo et collab., 2018

CE₁₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 10 % des organismes d'essai

CE₂₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 20 % des organismes d'essai

CE₅₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 50 % des organismes d'essai

CSEO : concentration sans effet observé

16.7 Récapitulatif des connaissances disponibles sur les moutardes à l'azote dans l'environnement aquatique

Selon la littérature consultée, le cyclophosphamide et l'ifosfamide ne devraient pas se dégrader rapidement dans l'environnement et devraient, par conséquent, être persistants dans le milieu aquatique. Un faible potentiel de bioaccumulation dans les organismes aquatiques a été estimé pour ces substances, mais aucune étude expérimentale n'a permis de valider ces estimations. Par ailleurs, les données de toxicité répertoriées en milieu aquatique indiquent que ces substances ont un faible potentiel toxique, mais qu'elles peuvent générer des effets génotoxiques aux concentrations pouvant être retrouvées dans les effluents des stations d'épuration ou dans leur milieu récepteur. D'après l'ensemble des données collectées, il apparaît donc que le cyclophosphamide et l'ifosfamide peuvent présenter un danger pour les organismes aquatiques qui y seraient exposés.

Pour le chlorambucil et le melphalan, les informations actuellement disponibles dans la littérature ne permettent pas de déterminer le potentiel de danger relié à leur éventuelle présence dans le milieu aquatique. En effet, les études évaluant leur présence, leur devenir et leur potentiel toxique sont très limitées, voire inexistantes. De l'information complémentaire est nécessaire pour statuer sur le potentiel de danger de ces deux cytostatiques. Ces études permettront de déterminer si ces cytostatiques se comportent comme le cyclophosphamide et l'ifosfamide dans le milieu aquatique.

17. NITROSOURÉES (CARMUSTINE, LOMUSTINE, STREPTOZOTOCINE)

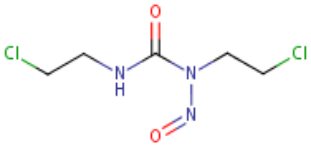
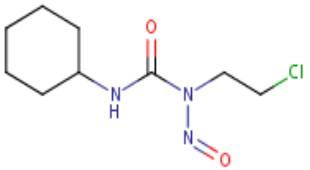
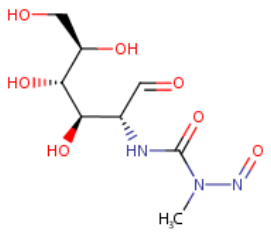
Les nitrosourées sont des agents alkylants dérivés du N-méthyl-N-nitrosourée. La carmustine (CAS 154-93-8; $C_5H_9Cl_2N_3O_2$) et la lomustine (CAS 13010-47-4; $C_9H_{16}ClN_3O_2$), qui possèdent une fonction N-chloréthylamine (N-CH₂-CH₂-Cl), sont les deux principaux représentants de cette classe. Ces molécules agissent essentiellement par alkylation de l'ADN et de l'ARN et par carbamylation des protéines. La carbamylation correspond à la fixation non enzymatique d'acide isocyanique, principalement dérivé de la décomposition de l'urée, sur les groupements aminés des protéines, et participe à leur vieillissement moléculaire. Cela provoque ainsi un changement de conformation qui peut causer une perte de fonction. Il a d'ailleurs été démontré que la carmustine est un agent de méthylation de l'ADN produisant de l'O₆-méthylguanine, qui induit l'apoptose de la cellule (Xie, 2012). Ces composés sont extrêmement liposolubles. Cette propriété favorise leur passage à travers la barrière hématoencéphalique, permettant ainsi de traiter des tumeurs cérébrales.

La streptozotocine (CAS 18883-66-4; $C_8H_{15}N_3O_7$) est une nitrosourée substituée par un glucose, ce qui lui donne une affinité particulière pour le pancréas. Elle est ainsi utilisée dans le traitement des tumeurs pancréatiques. Son mécanisme d'action est encore incomplètement connu. La streptozotocine a un effet diabétogène, c'est-à-dire qu'elle a un effet anti-insuline et crée un diabète en tuant les cellules β pancréatiques productrices d'insuline. De plus, des études ont démontré l'inhibition de la pyridine et des enzymes clés impliquées dans la glyconogénèse par la streptozotocine.

17.1 Propriétés physicochimiques

Quelques propriétés physicochimiques des nitrosourées sont résumées dans le tableau 62.

Tableau 62 – Propriétés physicochimiques des nitrosourées.

Propriété	Carmustine	Lomustine	Streptozotocine
Poids moléculaire (g/mol)	214,05	233,70	265,22
log K _{oe}	1,53	2,83	-0,85
log K _{oc}	2,18	2,30	1,0
Pression de vapeur (Pa)	3,86E-02	1,47E-03	2,16E-09
Solubilité (mg/l)	4,0E+03	111	5 066
Structure moléculaire			

Sources : HSDB, 2019 et ChemSpider, 2019

17.2 Métabolisation-excrétion dans le corps humain

Le principal métabolite de la carmustine, formé exclusivement par dénitrosation (enlèvement de la fonction R-NO), est le 1,3-bis(2-chloroéthyl)-1-nitrosourée (BCNU). Près de 80 % de la dose administrée sont excrétés dans l'urine dans les 24 heures suivant son injection (HSDB, 2019).

La lomustine est principalement excrétée dans l'urine sous forme de métabolites. Après administration orale, environ 50 % sont excrétés dans les 12 heures. Ce pourcentage atteint 75 % en quatre (4) jours (HSDB, 2019).

La streptozotocine et ses métabolites sont éliminés rapidement par les reins (HSDB, 2019). De 60 à 70 % de la dose administrée sont récupérés dans l'urine dans les quatre (4) heures suivant l'administration. De ce pourcentage, de 10 à 20 % sont excrétés sous forme inchangée.

17.3 Devenir dans l'environnement

Le comportement dans les eaux usées municipales et dans le milieu aquatique des nitrosourées est peu documenté. Les quelques informations disponibles sont présentées dans les paragraphes suivants.

La carmustine contient des chromophores qui absorbent des longueurs d'onde supérieures à 290 nm. Cette substance est ainsi sujette à la photolyse directe par la lumière du soleil (HSDB, 2019). La lomustine ne contenant pas de chromophores, elle ne devrait pas être sensible à la photolyse directe du soleil (HSDB, 2019). D'après leurs caractéristiques physicochimiques (p. ex., K_{oc} estimé), en cas de rejet en milieu aquatique, ces deux molécules devraient avoir tendance à s'adsorber aux matières en suspension et aux sédiments.

D'après ses caractéristiques physicochimiques (p. ex., K_{oc} estimé, solubilité), en cas de rejet en milieu aquatique, la streptozotocine devrait peu s'adsorber aux matières en suspension et aux sédiments et rester en solution dans la colonne d'eau.

17.4 Concentrations environnementales

Une seule étude portant sur la présence des nitrosourées dans les effluents de stations de traitement des eaux usées municipales a pu être consultée. L'étude de Smyth et Teslic (2013) visait à déterminer la présence de la carmustine et de la lomustine dans des échantillons d'effluents recueillis dans six usines de traitement des eaux usées municipales au Canada. L'analyse n'a montré aucune détection de la carmustine (LD entre 126 et 1 150 ng/l).

17.5 Bioaccumulation dans les organismes aquatiques

D'après des FBC estimés respectifs de 5 et de 3, le potentiel de bioconcentration de la carmustine et de la lomustine dans les organismes aquatiques devrait être faible (HSDB, 2019). Aucune donnée expérimentale n'est disponible, autant pour ces substances que pour la streptozotocine.

Notons que la carmustine, la lomustine et la streptozotocine ne satisfont pas aux critères énoncés à l'alinéa 64 c) de la LCPE, car elles ne pénètrent 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. De plus, aucune de ces substances ne répond aux critères de persistance ou de bioaccumulation énoncés dans le Règlement sur la persistance et la bioaccumulation de la LCPE (EC, 2015a).

17.6 Toxicité chez les organismes aquatiques

Aucune donnée de toxicité n'a été répertoriée dans la littérature pour l'ensemble des nitrosourées.

17.7 Récapitulatif des connaissances disponibles sur les nitrosourées dans l'environnement aquatique

Les informations actuellement disponibles dans la littérature ne permettent pas de déterminer le potentiel de danger des nitrosourées pour l'environnement aquatique. En effet, les études évaluant leur présence dans l'environnement, leur devenir et leur potentiel toxique sont très limitées, voire inexistantes.

18. TAXANES (DOCÉTAXEL, PACLITAXEL)

Dans une cellule, le fuseau mitotique permet la migration des chromosomes lors de la division cellulaire, ou mitose, de la cellule mère vers les deux cellules filles. Il est constitué de microtubules et de protéines organisés en fuseau entre les pôles opposés d'une cellule. Les microtubules, constitués de α - et β -tubulines, sont polymérisés et dépolymérisés pendant la mitose, ce qui fait varier la longueur du fuseau. La polymérisation de la β -tubuline est nécessaire à la construction du fuseau mitotique. La dépolymérisation entraîne un raccourcissement du fuseau. Les microtubules sont indispensables au transport intracellulaire des métabolites divers, des mitochondries et des granules le long des axes nerveux. D'autres rôles des microtubules ont été mis en évidence, notamment, l'interférence avec les voies métaboliques des acides aminés, la production d'énergie cellulaire nécessaire à la mitose et la synthèse des acides nucléiques.

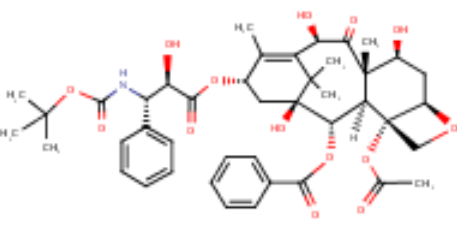
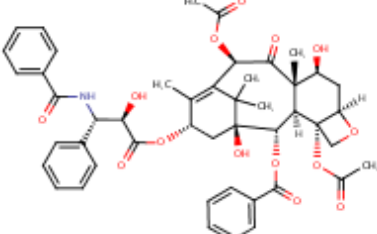
Les taxanes bloquent la division cellulaire en désorganisant le fuseau mitotique. En effet, les taxanes induisent l'assemblage des dimères de tubuline en microtubules stables, empêchant ainsi leur dépolymérisation. Ceci entraîne la dispersion anarchique des microtubules dans la cellule, ce qui empêche les chromosomes de migrer à chaque pôle de la cellule. Les cellules sont alors bloquées avant l'anaphase du cycle cellulaire, ce qui induit leur apoptose. Les taxanes comprennent le docétaxel (CAS 114977-28-5; $C_{43}H_{53}NO_{14}$) et le paclitaxel (CAS 33069-62-4; $C_{47}H_{51}NO_{14}$), des alcaloïdes dérivés de toxines présentes dans les aiguilles d'ifs (*Taxus baccata*).

Le docétaxel est efficace pour traiter de nombreux types de tumeurs. Il a été initialement employé pour traiter les cancers du sein métastatiques ou non, résistants aux anthracyclines ou en rechute, puis, par la suite, dans les cancers du poumon et de la prostate. Le paclitaxel est principalement utilisé dans le traitement du cancer du poumon, du sein et des ovaires.

18.1 Propriétés physicochimiques

Quelques propriétés physicochimiques des taxanes sont résumées dans le tableau 63.

Tableau 63 – Propriétés physicochimiques des taxanes.

Propriété	Docétaxel	Paclitaxel
Poids moléculaire (g/mol)	807,89	853,91
log K_{oe}	2,83	5,25
log K_{oc}	6,28	4,77
Pression de vapeur (Pa)	7,48E-25	—
Solubilité (mg/l)	0,274	1,07E-04
Structure moléculaire		

— : données non disponibles

Sources : HSDB, 2019 et Booker et collab., 2014

18.2 Métabolisation-excrétion dans le corps humain

Les cytochromes CYP3A4 et CYP3A5 métabolisent le docétaxel en hydroxydocétaxel, son métabolite principal. Le docétaxel est éliminé à la fois dans l'urine et dans les fèces, l'excrétion fécale étant la principale voie d'élimination (près de 75 % de la dose administrée). Environ 80 % de la dose retrouvée dans les fèces sont excrétés sous forme métabolisée, moins de 8 % étant excrétés sous forme inchangée (HSDB, 2019).

Le paclitaxel est largement métabolisé dans le foie. La métabolisation de son principal métabolite, le 6- α -hydroxypaclitaxel, est médiée par l'isoenzyme CYP2C8 du cytochrome P450. La métabolisation de deux métabolites mineurs, le 3'-p-hydroxypaclitaxel et le 6- α -hydroxypaclitaxel, est catalysée par l'isoenzyme CYP3A4. Le paclitaxel et ses métabolites sont excrétés principalement dans les fèces. Son excrétion urinaire est minime, moins de 10 % y étant excrétés sous forme inchangée (HSDB, 2019).

18.3 Devenir dans l'environnement

D'après leurs propriétés physicochimiques (p. ex., K_{oc} estimé et solubilité), une fois dans l'environnement aquatique, le docétaxel et le paclitaxel devraient avoir tendance à s'adsorber aux matières en suspension et aux sédiments (HSDB, 2019). Il n'existe pas d'étude expérimentale disponible pour valider ces hypothèses. Étant donné que le paclitaxel contient des chromophores qui absorbent des longueurs d'onde supérieures à 290 nm, il devrait être sensible à la photolyse directe par la lumière du soleil (HSDB, 2019).

Aucune donnée de biodégradation dans le sol ou dans l'eau n'a été répertoriée dans la littérature consultée.

18.4 Concentrations environnementales

Quelques études ont cherché à évaluer la présence des taxanes dans les effluents hospitaliers et municipaux afin de définir les risques de contamination des milieux aquatiques. Les résultats de ces études sont présentés dans les paragraphes ci-dessous et résumés dans le tableau 64.

En Espagne, le paclitaxel ($LD \leq 0,6$ ng/l) et son métabolite, l'hydroxypaclitaxel ($LD \leq 0,4$ ng/l), n'ont pas été détectés dans l'effluent d'un hôpital de Valence (Olalla et collab., 2018). Ferrando-Climent et ses collaborateurs (2013) ont recueilli des effluents hospitaliers des villes de Coimbra (Portugal) et de Valence et Gérone (Espagne), ainsi que des eaux usées de stations de traitement des eaux usées municipales situées à Gérone et à Toulouse (France). Le docétaxel et le paclitaxel ont tous deux été mesurés jusqu'à une concentration de 99 ng/l dans les échantillons d'effluents hospitaliers. Le paclitaxel n'a cependant pas été détecté dans les eaux usées municipales ($LD \leq 5,5$ ng/l), comparativement au docétaxel qui présentait une teneur maximale de 175 ng/l. Ces chercheurs ont réalisé une deuxième étude en recueillant des échantillons d'effluents hospitaliers, des eaux usées de stations de traitement des eaux usées municipales de la ville de Gérone (Espagne) et de l'eau de surface du milieu récepteur, la rivière Ter (Ferrando-Climent et collab., 2014). Le paclitaxel a été mesuré à une concentration jusqu'à 100 ng/l à l'effluent hospitalier et de 18 ng/l à l'influent de l'usine de traitement. Ce composé n'était pas détecté dans les autres médias analysés (LD de 2,6 ng/l à l'effluent des stations de traitement et de 0,9 ng/l dans les eaux de surface). Le docétaxel a été mesuré à une concentration jusqu'à 79 ng/l à l'effluent hospitalier et de 219 ng/l dans l'influent municipal. D'après ces résultats, il semble que ce médicament est davantage excrété une fois que le patient est de retour à la maison que pendant son séjour à l'hôpital. Le docétaxel n'était pas détecté dans l'effluent municipal ni dans les échantillons d'eaux de surface ($LD < 3,8$ ng/l).

À Séville, en Espagne, le paclitaxel et le docétaxel n'ont pas été détectés dans l'influent ($LD \leq 0,3$ ng/l) et l'effluent ($LD \leq 0,2$ ng/l) des usines de traitement des eaux usées municipales (Martín et collab., 2011). Une étude subséquente des auteurs a permis de détecter le paclitaxel à une concentration moyenne de 1,80 ng/l dans un effluent d'une station municipale de traitement des eaux usées, échantillonné dans le même secteur (Martín et collab., 2014). Son principal métabolite, le 6- α -hydroxypaclitaxel, a été quantifié dans quatre échantillons d'influents et un effluent de stations de traitement d'eaux usées municipales en Catalogne, à des niveaux de 18,5 ng/l dans les influents et de 3,7 ng/l à l'effluent (Negreira

et collab., 2014b; 2013a). Le paclitaxel et le docétaxel n'ont cependant pas été détectés (LD de 0,3 ng/l pour le paclitaxel et de 1,5 ng/l pour le docétaxel) dans les eaux de surface des rivières environnantes (Martín et collab., 2011). Le paclitaxel (LD < 1,3 ng/l) et son métabolite, le 6- α -hydroxypaclitaxel (LD < 1,1 ng/l), n'ont pas non plus été détectés dans un effluent hospitalier ni à l'influent et à l'effluent d'une usine municipale de traitement des eaux usées de Barcelone (Isidori et collab., 2016a).

En Slovénie, le paclitaxel (LD < 1,3 ng/l) et le 6- α -hydroxypaclitaxel (LD < 1,1 ng/l) n'ont pas été détectés dans un effluent hospitalier ni à l'influent et à l'effluent d'une usine municipale de traitement des eaux usées de Ljubljana (Isidori et collab., 2016a).

Enfin, des concentrations de paclitaxel de 4,2 à 13 ng/l ont été mesurées dans les effluents d'hôpitaux de la région de Taipei (Taiwan); dans les effluents d'hôpitaux de la région de Kaohsiung-Pingtung (Taiwan), elles étaient de 16 ng/l (Lin et collab., 2014). Le paclitaxel n'a cependant pas été détecté dans les rivières avoisinantes de ces deux secteurs ni dans l'effluent des usines locales de traitements des eaux usées municipales (LD de 1 ng/l dans les eaux de surface et de 4 ng/l à l'effluent municipal).

Tableau 64 – Concentrations en taxanes mesurées dans des effluents hospitaliers, dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur.

Matrice	Localisation	Concentration (ng/l)	Référence
Docétaxel			
Effluents hospitaliers	Coimbra, Portugal, et Valence et Gérone, Espagne	$\leq 7,5$ à 99	Ferrando-Climent et collab., 2013
Influents municipaux	Gérone, Espagne, et Toulouse, France	$\leq 7,5$ à 175	Ferrando-Climent et collab., 2013
Effluents hospitaliers	Gérone, Espagne	$\leq 7,5$ à 79	Ferrando-Climent et collab., 2014
Influents municipaux	Gérone, Espagne	65 à 219	Ferrando-Climent et collab., 2014
Effluents municipaux	Gérone, Espagne	$\leq 3,8$	Ferrando-Climent et collab., 2014
Eaux de surface	Rivière Ter, Gérone, Espagne	$\leq 3,8$	Ferrando-Climent et collab., 2014
Influents municipaux	Séville, Espagne	$\leq 0,3$	Martín et collab., 2011
Effluents municipaux	Séville, Espagne	$\leq 0,2$	Martín et collab., 2011
Eaux de surface	Séville, Espagne	$\leq 1,5$	Martín et collab., 2011
Paclitaxel			
Effluents hospitaliers	Valence, Espagne	$\leq 0,6$	Olalla et collab., 2018
Effluents hospitaliers	Coimbra, Portugal, et Valence et Gérone, Espagne	$\leq 5,5$ à 99	Ferrando-Climent et collab., 2013
Influents municipaux	Gérone, Espagne, et Toulouse, France	$\leq 5,5$	Ferrando-Climent et collab., 2013
Effluents hospitaliers	Gérone, Espagne	$\leq 5,5$ à 100	Ferrando-Climent et collab., 2014
Influents municipaux	Gérone, Espagne	$\leq 2,7$ à 18	Ferrando-Climent et collab., 2014
Effluents municipaux	Gérone, Espagne	$\leq 2,6$	Ferrando-Climent et collab., 2014
Eaux de surface	Rivière Ter, Gérone, Espagne	$\leq 0,9$	Ferrando-Climent et collab., 2014
Influents municipaux	Séville, Espagne	$\leq 0,3$	Martín et collab., 2011

Matrice	Localisation	Concentration (ng/l)	Référence
Effluents municipaux	Séville, Espagne	≤ 0,2	Martín et collab., 2011
Effluents municipaux	Séville, Espagne	Moyenne : 1,80	Martín et collab., 2014
Eaux de surface	Séville, Espagne	≤ 0,3	Martín et collab., 2011
Effluents hospitaliers	Barcelone, Espagne	< 1,3	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Barcelone, Espagne	< 1,3	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Barcelone, Espagne	< 1,3	Isidori et collab., 2016a
Effluents hospitaliers	Ljubljana, Slovénie	< 1,3	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Ljubljana, Slovénie	< 1,3	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Ljubljana, Slovénie	< 1,3	Isidori et collab., 2016a
Effluents hospitaliers	Taipei, Taïwan	4,2 à 13	Lin et collab., 2014
Effluents municipaux	Taipei, Taïwan	≤ 4	Lin et collab., 2014
Eaux de surface	Taipei, Taïwan	≤ 1	Lin et collab., 2014
Effluents hospitaliers	Kaohsiung-Pingtung, Taïwan	16	Lin et collab., 2014
Effluents municipaux	Kaohsiung-Pingtung, Taïwan	≤ 4	Lin et collab., 2014
Eaux de surface	Kaohsiung-Pingtung, Taïwan	≤ 1	Lin et collab., 2014
6-alpha-hydroxypaclitaxel			
Effluents hospitaliers	Valence, Espagne	≤ 0,4	Olalla et collab., 2018
Influents municipaux	Catalogne, Espagne	18,5	Negreira et collab., 2014b; 2013a
Effluents municipaux	Catalogne, Espagne	3,7	Negreira et collab., 2014b; 2013a
Effluents hospitaliers	Barcelone, Espagne	< 1,1	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Barcelone, Espagne	< 1,1	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Barcelone, Espagne	< 1,1	Isidori et collab., 2016a
Effluents hospitaliers	Ljubljana, Slovénie	< 1,1	Isidori et collab., 2016a
Influents municipaux	Ljubljana, Slovénie	< 1,1	Isidori et collab., 2016a
Effluents municipaux	Ljubljana, Slovénie	< 1,1	Isidori et collab., 2016a

Les données recueillies dans la littérature montrent que ces substances, bien que détectées dans les effluents hospitaliers et dans les eaux usées municipales, sont peu retrouvées dans les effluents des stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur.

18.5 Bioaccumulation dans les organismes aquatiques

Un FBC estimé de 19 suggère que le potentiel de bioconcentration du docétaxel dans les organismes aquatiques est faible (HSDB, 2019). La bioaccumulation du paclitaxel devrait être supérieure, avec un FBC estimé de 750 (Booker et collab., 2014). Aucune donnée expérimentale n'est disponible pour valider ces hypothèses.

18.6 Toxicité chez les organismes aquatiques

18.6.1 Potentiel toxique

Les données de toxicité des taxanes recueillies dans la littérature pour les organismes aquatiques sont très limitées. Seule une étude portant sur la toxicité du paclitaxel est disponible dans la littérature. Celle-ci est résumée au tableau 65. Les informations disponibles ne permettent donc pas de conclure sur le potentiel toxique des taxanes.

Tableau 65 – Données de toxicité disponibles quant aux effets potentiels des taxanes pour les organismes aquatiques.

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
Paclitaxel				
<i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀ (immobilisation)	48 heures	≥ 0,74	FDA, 1996, cité dans Zoukova et collab., 2007

CE₅₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 50 % des organismes d'essai

18.6.2 Potentiel génotoxique

À notre connaissance, aucune étude portant sur le potentiel génotoxique des taxanes sur des organismes aquatiques n'était disponible dans la littérature consultée.

18.6.3 Potentiel de perturbation endocrinienne

Aucune donnée sur le potentiel de perturbation endocrinienne des taxanes n'a été répertoriée dans la littérature, bien que ces substances soient utilisées pour traiter les cancers du sein et des ovaires.

18.7 Récapitulatif des connaissances disponibles sur les taxanes dans l'environnement aquatique

À notre connaissance, il n'existe pas de donnée sur le devenir des taxanes dans les stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu aquatique. Une seule étude portant sur les effets toxiques de ces substances pour les organismes aquatiques a été répertoriée. Leur présence dans l'environnement est davantage connue. Ainsi, bien que détectées dans les effluents hospitaliers et dans les eaux usées municipales, les taxanes sont peu retrouvées dans les effluents municipaux et dans les eaux de surface. Cette tendance devrait être validée, notamment au Canada pour lequel aucune donnée n'est disponible. En cas de présence dans les milieux aquatiques qui reçoivent des effluents municipaux, il conviendrait de documenter le devenir de ces substances dans l'environnement et leur potentiel toxique pour les organismes aquatiques.

19. VINCA-ALCALOÏDES (VINBLASTINE, VINCRIStINE, VINDÉSINE ET VINORELBINE)

Les vinca-alcaloïdes sont des antimitotiques. Ils inhibent la polymérisation de la tubuline et désorganisent le réseau microtubulaire lors de la mitose, empêchant la formation du fuseau chromatique qui permet la séparation des chromosomes au cours de la mitose. Ainsi, les cellules restent bloquées au stade de la mitose et ne peuvent pas se diviser.

La vinblastine (CAS 865-21-4; $C_{46}H_{58}N_4O_9$) est une toxine extraite de la pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*). Elle est formée par la plante par association de la catharanthine et de la vindoline. Ce composé est un poison du fuseau mitotique qui inhibe la polymérisation de la tubuline en microtubules, ce qui bloque la division cellulaire, provoquant l'apoptose de la cellule tumorale. La vinblastine est l'un des agents les plus efficaces pour le traitement de la maladie de Hodgkin. Elle est également utilisée pour traiter des cancers testiculaires avancés.

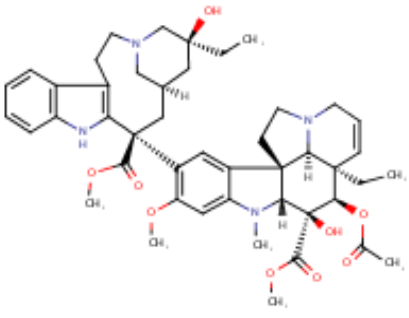
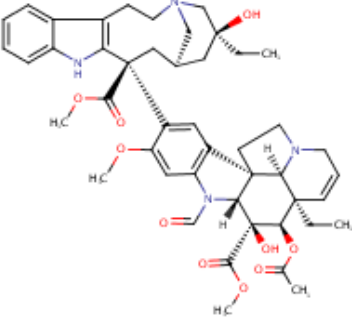
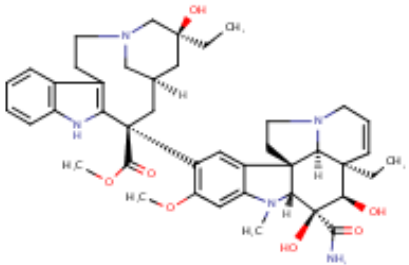
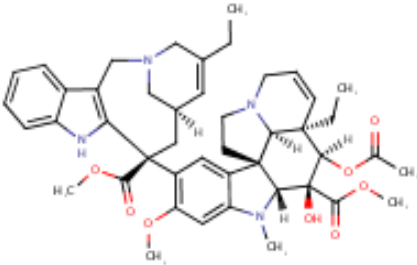
La vincristine (CAS 57-22-7; $C_{46}H_{56}N_4O_{10}$) et la vindésine (CAS 53643-48-4; $C_{43}H_{55}N_5O_7$) sont deux autres vinca-alcaloïdes qui entraînent un arrêt en métaphase de la division cellulaire par fixation sur la tubuline intracellulaire du fuseau. La vindésine est trois fois plus puissante que la vincristine et près de dix fois plus puissante que la vinblastine pour provoquer un arrêt mitotique. La vincristine est utilisée seule ou en combinaison avec d'autres cytostatiques pour traiter différents types de cancer, notamment, la leucémie (cancer des globules blancs), les lymphomes (cancers des cellules lymphatiques), le cancer du sein, le cancer du poumon, le mélanome multiple, le cancer du col de l'utérus et le cancer colorectal. La vindésine est utilisée dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques et des lymphomes réfractaires à la chimiothérapie, de même que pour certaines tumeurs (cancer du sein, cancer de l'œsophage, cancer des voies aérodigestives supérieures et cancer broncho-pulmonaire).

La vinorelbine (CAS 71486-22-1; $C_{45}H_{54}N_4O_8$) est un analogue des vinca-alcaloïdes dont l'activité antimitotique est due à l'inhibition de la polymérisation des microtubules au moment de la division cellulaire. Elle agit préférentiellement sur les microtubules mitotiques et n'affecte les microtubules axonaux qu'à forte concentration. La vinorelbine bloque la mitose à l'interphase G2/M et provoque la mort cellulaire, par apoptose, en interphase ou à la mitose suivante. L'utilisation de la vinorelbine est recommandée pour lutter contre certains types de cancers du poumon et du sein.

19.1 Propriétés physicochimiques

Quelques propriétés physicochimiques des vinca-alcaloïdes sont résumées dans le tableau 66.

Tableau 66 – Propriétés physicochimiques des vinca-alcaloïdes.

Propriété	Vinblastine	Vincristine
Poids moléculaire (g/mol)	810,97	824,96
log K _{oe}	3,70	2,82
log K _{oc}	3,38	3,12
Pression de vapeur (Pa)	1,37E-25	—
Solubilité (mg/l)	4,46E-02	2,27
Structure moléculaire		
Propriété	Vindésine	Vinorelbine
Poids moléculaire (g/mol)	753,93	778,93
log K _{oe}	—	4,84
log K _{oc}	2,37	3,28
Pression de vapeur (Pa)	—	—
Solubilité (mg/l)	—	8,37E-03
Structure moléculaire		

— : données non disponibles

Sources : HSDB, 2019 et ChemSpider, 2019

19.2 Métabolisation-excrétion dans le corps humain

D'après les informations disponibles, le cytochrome de la sous-famille CYP3A est responsable du métabolisme des vinca-alcaloïdes.

La vinblastine est principalement métabolisée dans le foie, en désacétylvinblastine, qui est plus active que le composé d'origine (HSDB, 2019). Après l'injection de vinblastine, 10 % de la forme originale se retrouvent dans les selles et 14 %, dans les urines.

La vincristine semble être largement métabolisée, probablement dans le foie, mais son métabolisme est mal connu (figure 16). Son absorption et son transport dans l'organisme sont facilités par les transporteurs suivants : ABCB1 (*ATP-binding cassette, sub-family B, member 1*), ABCC1 (*ATP-binding cassette, sub-family C, member 1*) et ABCC2 (*ATP-binding cassette, sub-family C, member 2*). La vincristine et ses métabolites (M1, M2 et M4) sont excrétés principalement dans les fèces (HSDB, 2019). En effet, environ 30 % de la dose sont excrétés dans les fèces dans les 24 heures et 70 %, dans les 72 heures. L'excrétion urinaire ne dépasse pas plus de 10 % de la dose.

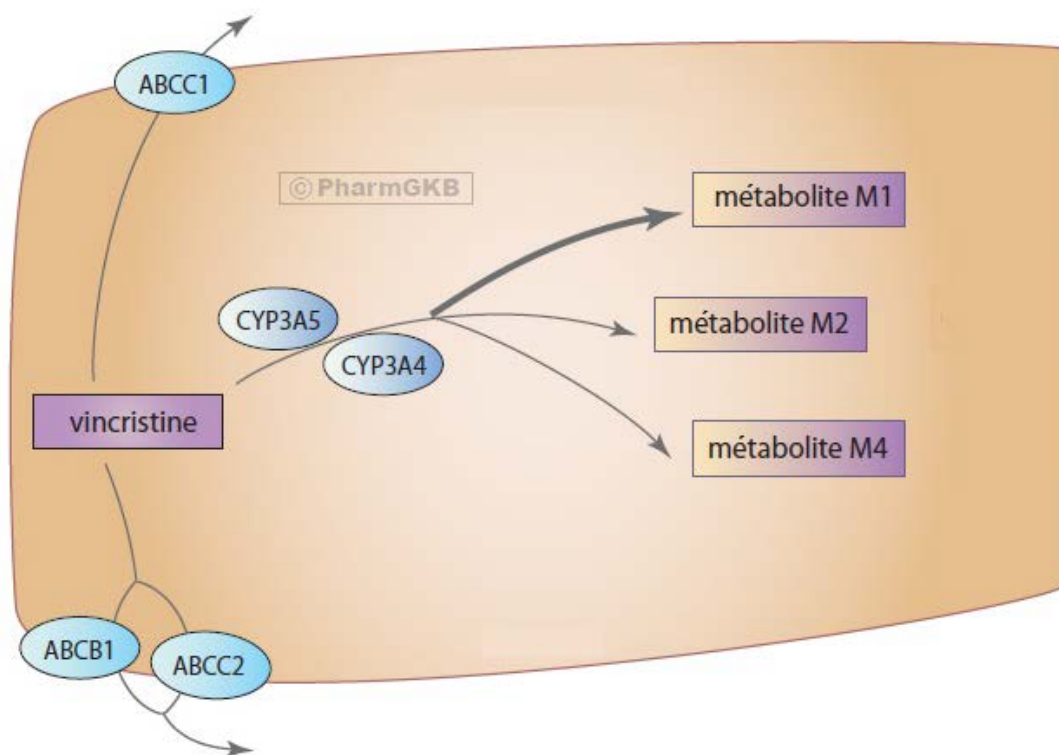


Figure 16 – Métabolisation de la vincristine (adaptée de www.pharmgkb.org).

La vinorelbine se métabolise en vinorelbine N-oxyde et en déacétylvinorelbine (HSDB, 2019). Après l'administration intraveineuse de vinorelbine radiomarquée, environ 45 % de la dose administrée ont été retrouvés dans les fèces et 15 %, dans l'urine sous forme de molécule mère (HSDB, 2019). Le déacétylvinorelbine est considéré comme étant un métabolite mineur puisque seulement 0,25 % de la dose injectée est retrouvé dans les urines.

Aucune information sur le métabolisme de la vindésine n'a été répertoriée dans la littérature consultée.

19.3 Devenir dans l'environnement

Le comportement et le devenir dans les eaux usées municipales et dans le milieu aquatique des vinca-alcaloïdes sont peu documentés. Les quelques informations disponibles sont présentées dans les paragraphes suivants.

À la suite d'un essai réalisé sur une période de 28 jours, la biodégradabilité des vinca-alcaloïdes dans des milieux aqueux était de 30 % pour la vincristine, de 20 % pour la vindésine et de 10 % pour la vinblastine (Al-Ahmad et Kümmerer, 2001). Par conséquent, aucun de ces composés ne satisfait les critères pour être considéré comme facilement biodégradable (≥ 60 %). Cette étude met en évidence une résistance de ces substances à la biodégradation qui devra être confirmée par d'autres études.

Franquet-Griell et ses collaborateurs (2017a) ont montré que la vinblastine et la vincristine sont sujettes à l'hydrolyse. En effet, 97 % d'une solution de 50 µg/l de vinblastine ont été dégradés par hydrolyse après 15 minutes. Ce pourcentage a atteint 100 % après quatre heures. Dans le cas de la vincristine, 85 % d'une solution de 50 µg/l ont été dégradés sur une période de cinq minutes, l'entièreté de cette solution étant dégradée après quatre heures. Bien que des études aient démontré la stabilité de ces composés, les auteurs mentionnent que l'eau Milli-Q utilisée dans leur expérimentation avait un pH de 6,3 et que ces composés seraient plus stables à $\text{pH} < 4$ et $\text{pH} > 7$. La température pourrait également influencer la dégradation de la vincristine. Sa stabilité est de moins d'un jour à 15 °C et 25 °C et de deux mois à 4 °C et -20 °C, dans l'eau Milli-Q (Negreira et collab., 2013b).

La dégradation de 100 µg/l de vincristine, de vinblastine, de vinorelbine et de son métabolite, la désacétylvinorelbine, a été étudiée en présence de 1 mg/l de chlore libre par Negreira et ses collaborateurs (2016) afin d'évaluer le comportement de ces substances dans les procédés de chloration de l'eau. Dans ces conditions, la vincristine était relativement stable (dégradation de 30 % sur 24 heures), tandis que la vinblastine, la vinorelbine et la désacétylvinorelbine ont été rapidement dégradées (≥ 90 % après 30 minutes). Cette étude met en évidence une résistance de la vincristine à ce procédé de traitement des eaux, qui est, en revanche, très efficace pour les deux autres cytostatiques considérés.

Kosjek et ses collaborateurs (2018) ont démontré que 1 mg/l de vincristine était facilement biodégradable dans les boues activées, 99 % de ce composé étant dégradés sur une période de neuf jours dans un milieu nutritif. Ces auteurs ont mis en évidence la présence de onze produits de transformation. Ceux-ci ont été formés par la transformation d'un ester en alcool et en carboxylate, par le clivage du CO_2 d'un carboxylate substitué en position 2 ou 3, par l'oxydation d'un alcool secondaire en une cétone ou un ester ou par la transformation d'une cétone cyclique en un ester cyclique.

D'après leurs propriétés physicochimiques (p. ex., K_{oc} estimé), en cas de rejet dans le milieu aquatique, les vinca-alcaloïdes devraient avoir tendance à s'adsorber aux matières en suspension et aux sédiments (HSDB, 2019). Enfin, dans le milieu aquatique, ces cytostatiques, dont la vinblastine, pourraient être dégradés par photolyse directe par la lumière du soleil en raison de leurs chromophores qui absorbent des longueurs d'onde supérieures à 290 nm (HSDB, 2019).

19.4 Concentrations environnementales

Quelques études ont cherché à évaluer la présence des vinca-alcaloïdes dans les effluents hospitaliers et municipaux afin de définir les risques de contamination des milieux aquatiques. Les résultats de ces études sont présentés dans les paragraphes ci-dessous. Notons qu'aucune étude n'a porté sur la vindésine.

En Allemagne, la vinblastine a été détectée ($\text{LD} < 0,01$ mg/l), mais non quantifiée, dans les effluents de l'hôpital de l'Université de la Ruhr (Kiffmeyer et collab., 1998).

Ferrando-Climent et ses collaborateurs (2013) ont recueilli des échantillons d'effluents hospitaliers des villes de Coimbra (Portugal) et de Valence et Gérone (Espagne), ainsi que des eaux usées de stations de traitement d'eaux usées municipales situées à Gérone et Toulouse (France). La vincristine a été mesurée jusqu'à une concentration de 49 ng/l dans les échantillons d'effluents hospitaliers et à une teneur de 23 ng/l à l'influent des usines de traitement des eaux usées. Ces chercheurs ont réalisé une deuxième étude en recueillant des échantillons d'effluents hospitaliers, des eaux usées de stations de traitement d'eaux usées municipales de la ville de Gérone (Espagne) et de l'eau de surface du milieu récepteur, la rivière Ter (Ferrando-Climent et collab., 2014). La vincristine n'a pas été détectée dans l'ensemble des médias analysés (LD de 7,4 ng/l pour l'effluent hospitalier, de 14,3 et 7,1 ng/l respectivement pour l'influent et l'effluent des eaux municipales et de 6,4 ng/l pour les eaux de surface).

Yin et ses collaborateurs (2010) ont étudié les concentrations de cytostatiques, y compris la vincristine, dans les effluents des eaux usées de 21 hôpitaux de Beijing, en Chine. Ce composé n'a pas été détecté ($\text{LD} \leq 20$ ng/l) dans l'ensemble des échantillons analysés.

À Séville, en Espagne, la vinorelbine a été détectée à une teneur moyenne de 9,1 ng/l dans les effluents des usines de traitement des eaux usées municipales (Martín et collab., 2011). Une étude subséquente des auteurs a permis de détecter la vinorelbine à une concentration moyenne de 111,8 ng/l dans des effluents de stations de traitement des eaux usées municipales échantillonnés dans le même secteur (Martín et collab., 2014). La vinorelbine n'était cependant pas détectée dans l'influent ($LD \leq 4,48$ ng/l) et dans les eaux de surface des rivières environnantes ($LD \leq 4,0$ ng/l) (Martín et collab., 2014; 2011).

Les concentrations en vinca-alcaloïdes mesurées dans des effluents hospitaliers, dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur sont présentées dans le tableau 67.

Tableau 67 – Concentrations en vinca-alcaloïdes mesurées dans des effluents hospitaliers, dans des influents et effluents de stations de traitement des eaux usées municipales et dans le milieu récepteur.

Matrice	Localisation	Concentration (ng/l)	Référence
Vinblastine			
Effluents hospitaliers	Ruhr, Allemagne	0,01 mg/l	Kiffmeyer et collab., 1998
Vincristine			
Effluents hospitaliers	Coimbra, Portugal, Valence et Gérone, Espagne	Maximum : 49	Ferrando-Climent et collab., 2013
Influents municipaux	Gérone, Espagne, et Toulouse, France	23	Ferrando-Climent et collab., 2013
Effluents hospitaliers	Gérone, Espagne	$\leq 7,4$	Ferrando-Climent et collab., 2014
Influents municipaux	Gérone, Espagne	$\leq 14,3$	Ferrando-Climent et collab., 2014
Effluents municipaux	Gérone, Espagne	$\leq 7,1$	Ferrando-Climent et collab., 2014
Eaux de surface	Rivière Ter, Gérone, Espagne	$\leq 6,4$	Ferrando-Climent et collab., 2014
Effluents hospitaliers	Beijing, Chine	≤ 20	Yin et collab., 2010
Vinorelbine			
Influents municipaux	Séville, Espagne	$\leq 4,48$	Martín et collab., 2014; 2011
Effluents municipaux	Séville, Espagne	Moyenne : 9,1	Martín et collab., 2011
Effluents municipaux	Séville, Espagne	Moyenne : 111,8	Martín et collab., 2014
Eaux de surface	Séville, Espagne	$\leq 4,0$	Martín et collab., 2014; 2011

Les données recueillies dans la littérature montrent que ces substances sont peu retrouvées dans les effluents municipaux et dans les eaux de surface du milieu récepteur, bien qu'elles soient détectées à de fortes teneurs dans les effluents hospitaliers. Cependant, quel que soit le vinca-alcaloïde considéré, le nombre de données disponibles est limité. De nouvelles études sont nécessaires pour comprendre le devenir de ces cytostatiques dans les stations d'épuration des eaux usées et établir leur présence dans les milieux aquatiques.

19.5 Bioaccumulation dans les organismes aquatiques

Un FBC estimé de 140 pour la vinblastine suggère que son potentiel de bioaccumulation dans les organismes aquatiques est élevé, à condition que le composé ne soit pas métabolisé par l'organisme (HSDB, 2019). Aucune donnée expérimentale n'est disponible pour valider cette hypothèse.

À notre connaissance, il n'existe pas d'information sur le potentiel de bioaccumulation dans les organismes aquatiques de la vincristine, la vindésine et la vinorelbine.

19.6 Toxicité chez les organismes aquatiques

19.6.1 Potentiel toxique

Le potentiel toxique des vinca-alcaloïdes est très peu documenté. Les quelques données de toxicité recueillies dans la littérature pour les organismes aquatiques sont résumées au tableau 68. Les informations disponibles ne permettent pas de conclure sur le potentiel toxique des vinca-alcaloïdes.

Tableau 68 – Données de toxicité disponibles quant aux effets potentiels des vinca-alcaloïdes pour les organismes aquatiques.

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
Sulfate de vinblastine				
<i>Pseudomonas putida</i>	CSEO (croissance)	16 heures	128	Al-Ahmad et Kümmerer, 2001
Sulfate de vincristine				
<i>Pseudomonas putida</i>	CSEO (croissance)	16 heures	32	Al-Ahmad et Kümmerer, 2001
Sulfate de vindésine				
<i>Pseudomonas putida</i>	CSEO (croissance)	16 heures	64	Al-Ahmad et Kümmerer, 2001

CSEO : concentration sans effet observé

19.6.2 Potentiel génotoxique

Deux études ont mis en évidence un potentiel génotoxique des vinca-alcaloïdes par induction de micronoyaux. Ainsi, Matsumoto et Colus (2000) ont observé l'induction de micronoyaux dans les érythrocytes du poisson *Astyanax bimaculatus* 24 heures après l'injection par voie intrapéritonéale d'une dose de 8 mg/kg de poids corporel de sulfate de vinblastine. Sánchez et ses collaborateurs (2000) ont pour leur part mis en évidence une induction de micronoyaux, dépendante de la dose, chez la lignée cellulaire RTG-2 (cellules de truite arc-en-ciel *Oncorhynchus mykiss*) en contact pendant 72 heures avec une concentration minimale de 2,5 µg/l de sulfate de vincristine.

19.6.3 Potentiel de perturbation endocrinienne

Une seule étude a porté sur le potentiel de perturbation endocrinienne des vinca-alcaloïdes sur des organismes aquatiques. Une CE₅₀-72h de 0,03 à 0,07 mg/l a été mesurée chez la moule zébrée (*Dreissena polymorpha*) pour les effets du sulfate de vinblastine sur le développement embryonnaire (Faria et collab., 2011).

19.7 Récapitulatif des connaissances disponibles sur les vinca-alcaloïdes dans l'environnement aquatique

Les informations actuellement disponibles dans la littérature ne permettent pas de déterminer le potentiel de danger des vinca-alcaloïdes pour l'environnement aquatique. D'après les informations collectées dans la littérature, les vinca-alcaloïdes peuvent potentiellement être persistants dans l'environnement aquatique, dépendamment, entre autres, du traitement appliqué aux eaux usées municipales. Le nombre d'études portant sur ces substances est cependant limité. De l'information complémentaire sur leur présence et leur devenir dans l'environnement ainsi que sur leur potentiel toxique est nécessaire pour statuer sur leur potentiel de danger pour l'environnement aquatique.

20. MITOTANE

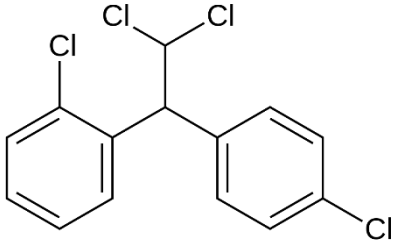
Le mitotane (CAS 53-19-0; $C_{14}H_{10}Cl_4$), également connu sous le nom d'o,p'-DDD ou chloro-1[dichloro-2,2(chloro-4-phényl)-1-éthyl]-2 benzène, est une substance organique utilisée pour le traitement des cancers des glandes surrénales ou du cortex surrénalien inopérables, métastatiques et récurrents. Il est homologué au Canada comme agent chimiothérapeutique et est administré sous forme de comprimés oraux. Bien que son mécanisme d'action soit mal compris, les données disponibles suggèrent que le mitotane altère le métabolisme périphérique des stéroïdes en bloquant directement leur sécrétion par le cortex surrénalien (Jean et collab., 2012). Ainsi, chez l'homme, le mitotane altère le métabolisme extrasurrénal de l'hydrocortisone, entraînant une réduction des concentrations de 17-hydroxycorticostéroïdes. Son action inhibe ainsi la croissance des cellules cancéreuses dans le cortex surrénalien en limitant l'apport d'hormones stéroïdiennes.

Le mitotane est un isomère du dichlorodiphényldichloroéthane (DDD) (un chlorure est déplacé de la position p à la position ortho) et un dérivé du dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), deux insecticides organochlorés interdits en raison de leurs effets toxiques sur l'environnement.

20.1 Propriétés physicochimiques

Quelques propriétés physicochimiques du mitotane sont résumées dans le tableau 69.

Tableau 69 – Propriétés physicochimiques du mitotane.

Propriété	Mitotane
Poids moléculaire (g/mol)	320
log K_{oe}	5,87 à 6,55
log K_{oc}	5,19 à 5,40
Pression de vapeur (Pa)	2,51E-03
Solubilité (mg/l)	0,1
Structure moléculaire	

Sources : EC, 2017 et HSDB, 2019

20.2 Métabolisation-excrétion dans le corps humain

L'acide o-p'-dichlorodiphénylacétique a été identifié comme le principal métabolite du mitotane (HSDB, 2019). Il est majoritairement excrété par les urines. Environ 10 % d'une dose orale de mitotane sont excrétés dans l'urine dans les 24 heures suivant l'administration. Dans les fèces, il est estimé que 60 % de ce cytostatique sont excrétés sous forme inchangée (EC, 2017).

20.3 Devenir dans l'environnement

Le mitotane est peu soluble dans l'eau et très peu volatil. Il devrait ainsi n'être présent qu'en petites proportions dans l'eau et dans l'air (EC, 2017). Par ailleurs, en raison de sa nature hydrophobe, s'il était rejeté dans le milieu aquatique, il devrait s'adsorber fortement sur les matières en suspension et les sédiments étant donné la valeur élevée du log K_{oc} .

Le mitotane ne contient pas de chromophores qui absorbent des longueurs d'onde supérieures à 290 nm. Il ne devrait donc pas être sensible à la photolyse directe des rayons solaires. Zhang et ses collaborateurs (2017a) ont d'ailleurs démontré qu'en présence de rayonnements UV, seulement 1,3 % d'une concentration de 100 µg/l de mitotane est dégradé. La dégradation de ce cytostatique diminue en présence de matières organiques, en raison de la concurrence pour la lumière UV, mais augmente avec l'addition de NO_3^- en raison d'une production indirecte de radicaux libres. La dégradation de ce composé augmente significativement (65,5 %) avec l'addition d' H_2O_2 en raison de la génération de radicaux libres.

L'hydrolyse ne devrait pas non plus être un processus important du devenir environnemental de cette substance puisqu'elle ne contient pas de groupes fonctionnels qui s'hydrolysent dans des conditions environnementales naturelles (HSDB, 2019). Par ailleurs, d'après les résultats de Huang et ses collaborateurs (2001), il semble que le processus de biodégradation du mitotane en milieu naturel soit lent. Ces auteurs ont étudié la biodégradation anaérobie du DDT et de ses métabolites, dont le mitotane, dans des sédiments prélevés dans la rivière Keelung, à Taïwan. Une concentration initiale de mitotane de 126,4 mg/kg poids sec de sédiments a été réduite à 19,2 mg/kg poids sec de sédiments en 165 jours après une phase de latence de 25 jours. La concentration de mitotane a peu évolué après ces 165 jours. Ainsi, d'après les données disponibles, le mitotane ne devrait pas se dégrader rapidement dans l'environnement et devrait être persistant dans l'eau et les sédiments. Ce cytostatique répond d'ailleurs aux critères de persistance dans l'air (demi-vie > 2 jours), dans l'eau et le sol (demi-vies ≥ 182 jours) ainsi que dans les sédiments (demi-vie ≥ 365 jours), tel qu'il est énoncé dans le Règlement sur la persistance et la bioaccumulation de la LCPE (EC, 2017).

20.4 Concentrations environnementales

À notre connaissance, aucune donnée n'est disponible sur la présence du mitotane dans les effluents hospitaliers ou les influents et effluents des stations de traitement des eaux usées municipales.

Étant donné que le mitotane est un métabolite du DDT, plusieurs études ont fait état de sa présence dans les milieux aquatiques (EC, 2017). Quelques données sont présentées dans le tableau 70 à titre indicatif puisqu'aucune preuve ne permet de relier ces concentrations à l'usage chimiothérapeutique du mitotane. Il conviendrait de réaliser des études visant à mesurer spécifiquement l'apport de mitotane dans le milieu naturel par les effluents hospitaliers et municipaux.

Tableau 70 – Concentrations en mitotane mesurées dans l'environnement aquatique, telles que rapportées par Environnement Canada (2017).

Média	Lieu de prélèvement	Année de prélèvement	Concentration mesurée	Référence
Eau de surface	Vallée de l'Okanagan et vallée du Fraser (Canada)	2003-2005	≤ 0,001 à 0,2 ng/l	Environnement Canada, 2009b*
	Fleuve Saint-Laurent et ses affluents (Richelieu, Yamaska, Saint-François et Nicolet) (Canada)	1990-1991	≤ 0,01 à 0,232 ng/l	Pham et collab., 1996
	Bassin du ruisseau Johnson (Oregon, États-Unis)	1998-2002	≤ 1 ng/l	Tanner et Lee, 2004*
	Huntsville Spring Branch (Alabama, États-Unis)	1991	≤ 20 à 607 ng/l	Cotter et collab., 1996
	Teltow Canal (Berlin, Allemagne)	1997	< 5 à 50 ng/l	Heberer et Dunnbier, 1999
Sédiments	Provinces de l'Atlantique (Canada)	1995-2006	Maximum : 0,083 ng/g poids sec (moyenne : 0,003 ng/g)	Environnement Canada, 2010*
	600 échantillons, prélevés dans 20 États des États-Unis	1992-1995	≤ 1 à 150 ng/g poids sec	Wong et collab., 2001
	Rivière Yakima (Washington, États-Unis)	1985	≤ 0,1 ng/g poids sec	Johnson et collab., 1988
	Baie d'Arcachon, France	1997	0,09 ng/g poids sec	Thompson et collab., 1999
	Golfe du Mexique	1986	< 0,02 à 107 ng/g (moyenne : 8,67 ng/g)	Sericano et collab., 1990
		1987	< 0,02 à 319 ng/g (moyenne : 30,1 ng/g)	

* Cités dans EC, 2017

20.5 Bioaccumulation dans les organismes aquatiques

Pour des pH compris entre 6 et 9, Jean et ses collaborateurs (2012) ont estimé un FBC de 7 330 pour le mitotane, ce qui indique que le potentiel de bioconcentration dans les organismes aquatiques est élevé. D'ailleurs, cette substance répond aux critères de bioaccumulation (FBC et FBA ≥ 5 000) définis dans le Règlement sur la persistance et la bioaccumulation de la LCPE (EC, 2017). Ainsi, d'après ces informations, le mitotane peut se bioaccumuler dans les organismes aquatiques et présenter un risque de bioamplification dans les chaînes alimentaires des animaux piscivores d'eau douce.

Étant donné que le mitotane est un métabolite du DDT et que le DDT a été fortement étudié, plusieurs études ont cherché à mesurer expérimentalement la bioaccumulation et la bioamplification du mitotane

dans les organismes aquatiques exposés à du DDT ou à des résidus de DDT. Quelques données sont présentées dans les paragraphes ci-dessous et dans le tableau 71 à titre indicatif.

Un facteur de bioamplification (FBM; provenant des aliments seulement) de 2,8 a été mesuré chez la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) (Konwick et collab., 2006). Cette valeur n'est donnée qu'à titre indicatif, les poissons ayant initialement été exposés au DDT.

Dans l'étude de Meador et ses collaborateurs (1997), l'amphipode d'eau salée *Rhepoxynius abronius* et le polychète *Armandia brevis*, collectés au large des côtes de l'État de Washington, aux États-Unis, ont été exposés pendant 10 jours à des sédiments prélevés dans sept sites sélectionnés sur une vaste étendue géographique dans l'estuaire Hudson-Rarita, dans l'État de Washington. Les sédiments prélevés contenaient des concentrations de mitotane de 0,6 à 80 µg/kg de poids sec. Des facteurs d'accumulation biote-sédiments (FABS) moyens de $0,31 \pm 0,10$ et de $2,4 \pm 0,9$ ont respectivement été obtenus pour les deux organismes. La période d'absorption de 10 jours a été considérée comme suffisante pour que le polychète atteigne l'état d'équilibre. Ce n'était cependant pas le cas de l'amphipode, ce qui laisse présager que la valeur de FABS serait encore plus élevée à l'état d'équilibre. Ces FABS sont équivalents à ceux obtenus par Wong et ses collaborateurs (2001), qui rapportent des FABS de 1,8 et de 1,7 chez différentes espèces de poissons et de bivalves prélevés dans 20 États américains. Thompson et ses collaborateurs (1999) ont mesuré les concentrations de résidus de DDT dans des bivalves et des sédiments d'une baie d'Arcachon, en France. Ils rapportent des FABS pour le mitotane de 13,9 pour les huîtres (*Crassostrea gigas*) vivant dans les sédiments, de 41,0 pour les huîtres vivant dans l'eau, de 26,5 pour les couteaux arqués (*Solen marginatus*), de 28,5 pour les moules bleues (*Mytilus edulis*) et de 30,7 pour les palourdes japonaises (*Ruditapes philippinarum*).

Tableau 71 – Concentrations en mitotane mesurées dans différents organismes aquatiques prélevés dans le milieu naturel, telles que rapportées par Environnement Canada (2017).

Organisme	Lieu de prélèvement	Année de prélèvement	Concentration mesurée (ng/g poids humide)	Référence
Carpe commune (<i>Cyprinus carpio</i>)	Las Vegas Bay (États-Unis)	1999-2000	5 à 122	USGS, 2000*
Achigan à grande bouche et orpie de la Floride	Canal de Hillsboro (sud de la Floride, États-Unis)	1995	5 à 34	
Composite de 8 espèces de poissons	Lac Michigan (États-Unis)	1990	0,13 à 81,70	Giesy et collab., 2004*
Saumon de l'Atlantique	Alaska (États-Unis)	2001-2002	0,07 à 0,91	Alaska Department of Environmental Conservation, 2010*
Composite de flétan noir, chimère des profondeurs, tambour ocellé, poisson-loup, grenadier berglax, aiguillat noir, hoki et brosmes	Détroit de Davis, ouest du Groenland (Danemark)	1992	0,8 à 28	Berg et collab., 1997*

Organisme	Lieu de prélèvement	Année de prélèvement	Concentration mesurée (ng/g poids humide)	Référence
Touladi	Lac Ontario, lac Michigan, lac Huron et lac Supérieur (Canada)	1999-2000	Maximum : 47,4	Environnement Canada (2013)
Doré jaune	Lac Érié (Canada)	1999-2000	Maximum : 3,28	
Composite de 8 espèces de poissons	Fleuve Saint-Laurent (Canada)	1995-1997	< 1 à 26	Laliberté, 2003*

* Cités dans EC, 2017

20.6 Toxicité chez les organismes aquatiques

Étant donné que le mitotane est un métabolite du DDT et que le DDT a été fortement étudié, plusieurs études ont cherché à mesurer la toxicité du mitotane pour des organismes aquatiques. Ces études sont présentées dans les sections suivantes.

20.6.1 Potentiel toxique

Une exposition de 24 heures à 0,005, 0,0033 et 0,0025 mg/l de mitotane a entraîné des taux de mortalité de 88, 68 et 58 % respectivement sur des moustiques (*Anopheles quadrimaculatus*) au début du quatrième stade larvaire (Deonier et Jones, 1946). Après 48 heures, les taux de mortalité étaient de 100, 93 et 95 % pour ces mêmes concentrations d'exposition. Les autres études portant sur la toxicité standard du mitotane chez les organismes aquatiques sont résumées dans le tableau 72.

Tableau 72 – Données de toxicité disponibles quant aux effets potentiels du mitotane pour les organismes aquatiques.

Organisme	Paramètre	Durée d'exposition	Valeur (mg/l)	Référence
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	CE ₅₀ (croissance)	96 heures	60	Aurelien et collab., 2013
<i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀ (immobilisation)	48 heures	21	

CE₅₀ : concentration d'une substance susceptible de causer un effet chez 50 % des organismes d'essai

Plusieurs études se sont penchées sur l'augmentation du niveau de cortisol plasmatique, en réponse au stress, chez des poissons exposés au mitotane (Benguira et collab., 2002; Leblond et Hontela, 1999; Lacroix et Hontela, 2003; Ilan et Yaron, 1983). Comparativement aux témoins, des truites arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) présentaient une capacité réduite de sécrétion du cortisol 14 jours suivant l'injection de 5 mg/kg de mitotane (Benguira et collab., 2002). Lacroix et Hontela (2003) ont mis en évidence une inhibition de la sécrétion de cortisol chez des cellules surrénales de truite arc-en-ciel de 39, 57 et 96 % après une exposition à des concentrations de, respectivement, 24, 32 et 64 mg/l de mitotane. Ces auteurs ont également observé qu'à partir d'une concentration de 64 mg/l, la viabilité des cellules diminuait. À cette concentration, elle était de 62 %. Leblond et Hontela (1999) ont également mesuré les effets du mitotane sur la viabilité des cellules interrénales de la truite arc-en-ciel et la sécrétion de cortisol dans ces cellules à la suite d'un essai *in vitro* de 60 minutes. Ils rapportent une CL₅₀ et une CE₅₀ de 123,37 et 41,60 mg/l, respectivement. Ilan et Yaron (1983) ont constaté une inhibition de la sécrétion de cortisol chez des cellules interrénales d'une espèce de tilapia (*Sarotherodon aureus*) exposées à une concentration de 0,1 mg/l de

mitotane. Enfin, aucun changement de la réaction au stress physiologique, mesurée par les niveaux de corticotrophine plasmatique et de cortisol post-stress, n'a été observé chez des ombles chevaliers (*Salvelinus alpinus*) 28 jours après l'administration d'une dose orale de 75 mg/kg de mitotane (Jørgensen et collab., 2001).

Une CE₁₀ (dommages aux membranes cellulaires) de 6,06 µg/l a été mesurée chez la lignée cellulaire d'hépatomes de *Poeciliopsis lucida* PLHC-1 exposés au mitotane pendant une durée non précisée (Aurelien et collab., 2013).

20.6.2 Potentiel génotoxique

Aucune étude portant sur le potentiel génotoxique du mitotane n'a été répertoriée dans la littérature consultée.

20.6.3 Potentiel de perturbation endocrinienne

Les effets du mitotane sur la physiologie, la reproduction et le développement de deux espèces de larves d'oursins (*Strongylocentrotus purpuratus* et *Lyttechinus anamesus*) ont été évalués par Roepke et ses collaborateurs (2005). Après une exposition de 96 heures, la CE₅₀ a été estimée à 0,0676 mg/l chez *S. purpuratus* pour le développement du stade larvaire. Des résultats similaires auraient été obtenus chez l'espèce *L. anamesus*, mais les données ne sont pas présentées dans l'étude. Notons qu'à une concentration de 0,16 mg/l de mitotane, les embryons non éclos représentaient 30 % de tous les embryons dénombrés.

20.7 Récapitulatif des connaissances disponibles sur le mitotane dans l'environnement aquatique

Selon la littérature consultée, le mitotane ne devrait pas se dégrader rapidement dans l'environnement et devrait être persistant dans le milieu aquatique. Les données disponibles ne permettent pas de déterminer si le mitotane mesuré dans le milieu aquatique est issu de l'utilisation du mitotane en tant que médicament sur ordonnance ou de l'application historique du pesticide DDT. L'apport de mitotane par l'utilisation de cette substance en tant que médicament devrait être localisé, comparativement à la contamination diffuse découlant de l'utilisation historique du DDT. Il conviendrait de réaliser des études visant à mesurer spécifiquement l'apport de mitotane dans le milieu naturel par les effluents municipaux, et ce, afin de déterminer si l'usage du mitotane en tant que cytostatique représente un danger pour l'environnement aquatique.

D'après les données consultées, le mitotane présente un potentiel élevé de bioaccumulation dans les organismes aquatiques. De plus, les quelques données de toxicité répertoriées en milieu aquatique indiquent que ce cytostatique est toxique pour les organismes aquatiques pour des concentrations de l'ordre de quelques dizaines de microgrammes par litre (µg/l). Ces informations devront être mises en relation avec les concentrations de mitotane dans le milieu aquatique pour déterminer si cette substance présente un danger pour l'environnement aquatique en lien avec son utilisation en tant que cytostatique.

21. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les informations présentées dans cette revue de littérature ont mis en évidence plusieurs problématiques reliées à la présence des cytostatiques dans les cours d'eau :

- a. Plusieurs études ont démontré la présence des cytostatiques à l'échelle mondiale dans les effluents des centres hospitaliers, dans les influents et effluents des stations de traitement des eaux usées municipales ainsi que dans les eaux de surface des milieux récepteurs de ces effluents. Ainsi, il apparaît que, de façon générale, les stations de traitement des eaux usées municipales ne sont pas ou sont peu efficaces pour éliminer ce type de substances.
- b. L'analyse du devenir des cytostatiques dans les milieux aquatiques indique que certaines classes de cytostatiques, dont les vinca-alcaloïdes et les moutardes à l'azote comme l'ifosfamide et le cyclophosphamide, sont peu dégradés. Ceci laisse présager que ces substances pourraient être persistantes dans l'environnement.
- c. La littérature consultée a révélé que certains cytostatiques sont caractérisés par des facteurs de bioconcentration estimés élevés, ce qui laisse sous-entendre qu'ils pourraient s'accumuler de façon importante le long des chaînes trophiques. C'est notamment le cas des antiandrogènes (flutamide), des antiœstrogènes (tamoxifène), des inhibiteurs de la tyrosine kinase et des vinca-alcaloïdes (vinblastine).
- d. Différents cytostatiques induisent des effets aigus, chroniques ou génotoxiques à des concentrations pouvant être mesurées dans l'environnement. Il s'agit entre autres des actinomycines (bléomycine et mitomycine), pour lesquelles les teneurs environnementales peuvent engendrer une augmentation du nombre de micronoyaux dans les cellules exposées. C'est également le cas des anthracyclines (principalement la doxorubicine) qui, à une concentration environnementale jusqu'à 300 ng/l, telle que mesurée dans des influents et effluents d'usines de traitement des eaux usées municipales canadiennes, peuvent créer des dommages à l'ADN chez la daphnie (*Daphnia magna*). Ce type de dommages peut également être observé après une exposition aux inhibiteurs de la topoisomérase de type II, particulièrement l'étoposide, aux concentrations mesurées dans les différents effluents échantillonnés. Les antimétabolites analogues de la pyrimidine, en particulier le 5-fluorouracil, peuvent affecter la croissance de certaines algues et bactéries aux concentrations retrouvées dans le milieu récepteur. Les antiandrogènes (flutamide) et les antiœstrogènes (tamoxifène) peuvent engendrer des effets sur la reproduction des organismes exposés, en plus de produire des perturbations endocriniennes importantes, à des concentrations pouvant être mesurées dans l'environnement.

Ces constats ont mis en évidence de nombreux besoins de recherche complémentaire pour évaluer :

- a. Le devenir des cytostatiques dans les stations de traitement des eaux usées municipales et, ainsi, la présence des cytostatiques dans les milieux aquatiques (eau et sédiment) recevant les effluents municipaux;
- b. La bioaccumulation des cytostatiques dans les organismes aquatiques étant donné le peu d'études actuellement disponibles sur cette problématique;
- c. Le potentiel toxique de chacune des classes de cytostatiques pour les organismes aquatiques, en particulier leur potentiel génotoxique et leur potentiel de perturbation endocrinienne qui ont été, de façon générale, peu étudiés.

Un exercice de priorisation devrait être réalisé pour identifier les cytostatiques qui devraient faire l'objet d'études en premier.

22. BIBLIOGRAPHIE

- AGGARWAL, S.K., J.A. BROOMHEAD, D.P. FAIRLIE ET M.W. WHITEHOUSE, 1980. « Platinum drugs: combined anti-lymphoproliferative and nephrotoxicity assay in rats ». *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, vol. 4, n° 4, p. 249-258.
- AHERNE, G.W., A. HARDCASTLE ET A.H. NIELD, 1990. « Cytotoxic drugs and the aquatic environment - estimation of bleomycin in river and water samples ». *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 42, n° 10, p. 741-742.
- AIZAWA, Y., I. IKEMOTO, K. KISHIMOTO, T. WADA, H. YAMAZAKI, Y. OHISHI, H. KIYOTA, N. FURUTA, H. SUZUKI, H. ET M. UEDA, 2003. « Flutamide-induced hepatic dysfunction in relation to steady-state plasma concentrations of flutamide and its metabolites ». *Molecular and Cellular Biochemistry*, vol. 252, n° 1-2, p. 149-156.
- AGUIRR-MARTINEZ, G.V., A.T. DELVALLS ET M.L. MARTÍN-DÍAZ, 2015. « Yes, caffeine, ibuprofen, carbamazepine, novobiocin and tamoxifen have an effect on *Corbicula fluminea* (Müller, 1774) ». *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol. 120, p. 142-154.
- AKAKURA, K., Y. FURUYA ET H. ITO, 1998. « Steroidal and nonsteroidal antiandrogens: chemical structures, mechanisms of action and clinical applications ». *Nihon Rinsho* (Japanese Journal of Clinical Medicine), vol. 56, n° 8, p. 2124-2128.
- AL-AHMAD, A. ET K. KÜMMERER, 2001. « Biodegradation of the antineoplastics vindesine, vincristine, and vinblastine and their toxicity against bacteria in the aquatic environment ». *Cancer Detection and Prevention*, vol. 25, n° 1, p. 102-107.
- ALBERTUS, J.A. ET R.O. LAINE, 2001. « Enhanced xenobiotic transporter expression in normal teleost hepatocytes: Response to environmental and chemotherapeutic toxins ». *Journal of Experimental Biology*, vol. 204, n° 2, p. 217-227.
- ALKHARFY, K.M., R.M. KHAN, M. AL-ASMARI, B.H. ALHADEYAH ET A. AHMAD, 2013. « Quantitative determination of imatinib stability under various stress conditions ». *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, vol. 5, n° 1, p. 49-52.
- ALLEN, L.M. ET P.J. CREAVER, 1975. « Comparison of the human pharmacokinetics of VM-26 and VP-16, two antineoplastic epipodophyllotoxin glucopyranoside derivatives ». *European Journal of Cancer*, vol. 11, n° 10, p. 697-707.
- ANDERSEN, H.R., L. WOLLENBERGER, B. HALLING-SØRENSEN ET K.O. KUSK, 2001. « Development of copepod nauplii to copepodites – a parameter for chronic toxicity including endocrine disruption ». *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 20, n° 12, p. 2821-2829.
- ANTUNES, M.V., D.D. ROSA, T. DOS SANTOS VIANA, H. ANDREOLLA, T. O. FONTANIVE ET R. LINDEN, 2013. « Sensitive HPLC–PDA determination of tamoxifen and its metabolites N-desmethyldtamoxifen, 4-hydroxytamoxifen and endoxifen in human plasma ». *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 76, p. 13-20.
- ASHTON, D., M. HILTON ET K.V. THOMAS, 2004. « Investigating the environmental transport of human pharmaceuticals to streams in the United Kingdom ». *Science of The Total Environment*, vol. 333, n°s 1-3, p. 167-184.

- AURELIEN, B.D., B. SYLVIE, D. ALAIN, G. JEROME ET P. YVES, 2013. « Ecotoxicological risk assessment linked to the discharge by hospitals of bio-accumulative pharmaceuticals into aquatic media: The case of mitotane ». *Chemosphere*, vol. 93, n° 10, p. 2365-2372.
- AYLLÓN, F. ET E. GARCIA-VAZQUEZ, 2001. « Micronuclei and other nuclear lesions as genotoxicity indicators in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* ». *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol. 49, n° 3, p. 221-225.
- AYLLÓN, F. ET E. GARCIA-VAZQUEZ, 2000. « Induction of micronuclei and other nuclear abnormalities in European minnow *Phoxinus phoxinus* and mollie *Poecilia latipinna*: an assessment of the fish micronucleus test ». *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, vol. 467, n° 2, p. 177-186.
- AZUMA, T., H. ISHIUCHI, T. INOYAMA, Y. TERANISHI, M. YAMAOKA, T. SATO ET Y. MINO, 2015. « Occurrence and fate of selected anticancer, antimicrobial, and psychotropic pharmaceuticals in an urban river in a subcatchment of the Yodo River basin, Japan ». *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 22, n° 23, p. 18676-18686.
- BAATRUP, E. ET M. JUNGE, 2001. « Antiandrogenic pesticides disrupt sexual characteristics in the adult male guppy *Poecilia reticulata* ». *Environmental Health Perspectives*, vol. 109 n° 10, p. 1063-1070.
- BACKHAUS, T., R. ALTENBURGER, W. BOEDEKER, M. FAUST, M. SCHOLZE ET L.H. GRIMME, 2000. « Predictability of the toxicity of a multiple mixture of dissimilarly acting chemicals to *Vibrio fischeri* ». *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 19, n° 9, p. 2348-2356.
- BAHARI, I.B., F.M. NOOR ET N. MAT DAUD, 1994. « Micronucleated erythrocytes as an assay to assess actions by physical and chemical genotoxic agents in *Clarias gariepinus* ». *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*, vol. 313, no 1, p. 1-5.
- BALCERZAK, W. ET P. REZKA, 2014. « Occurrence of anti-cancer drugs in the aquatic environment and efficiency of their removal - the selected issues ». *Technical Transactions*, 1-Ś/2014, p. 11-18.
- BANNER, S.H., L.N. RUBEN ET R.O. JOHNSON, 2007. « Bleomycin-induced DNA damage and repair in *Xenopus laevis* and *Xenopus tropicalis* ». *Journal of Experimental Zoology, Part A: Ecological Genetics and Physiology*, vol. 307, n° 2, p. 84-90.
- BANTLE, J.A., D.T. BURTON, D.A. DAWSON, J.N. DUMONT, R.A. FINCH, D.J. FORT, G. LINDER, J.R. RAYBURN, D. BUCHWALTER, A.M. GAUDETHULL, M.A. MAURICE ET S.D. TURLEY, 1994. « Fetax interlaboratory validation-study: Phase II testing ». *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 13, n° 10, p. 1629-1637.
- BAYLEY, M., M. JUNGE ET E. BAATRUP, 2002. « Exposure of juvenile guppies to three antiandrogens causes demasculinization and a reduced sperm count in adult males ». *Aquatic Toxicology*, vol. 56, n° 4, p. 227-239.
- BC CANCER AGENCY, 2017a. *BC Cancer Agency Cancer Drug Manual – IDarubicin*. [En ligne], [http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Idarubicin_monograph_1Feb2017.pdf].

- BC CANCER AGENCY, 2017b. *BC Cancer Agency Cancer Drug Manual – Nilutamide*. [En ligne], [http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Nilutamide_monograph_1Aug07.pdf]
- BELYAEVA, N.F., V.N. KASHIRTSEVA, N.V. MEDVEDEVA, Y.Y. KHUDOKLINOVA, O.M. IPATOVA ET A.I. ARCHAKOV, 2010. « Zebrafish as a model system for biomedical studies ». *Biomeditsinskaya Khimiya*, vol. 56, n° 1, p. 120-131.
- BENGUIRA, S., V.S. LEBLOND, J.-P. WEBER ET A. HONTELA, 2002. « Loss of capacity to elevate plasma cortisol in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) treated with a single injection of o,p'-dichlorodiphenyldichloroethane ». *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 21, n° 8, p. 1753-1756.
- BENNINGHOFF, A.D. ET D.E. WILLIAMS, 2008. « Identification of a transcriptional fingerprint of estrogen exposure in rainbow trout liver ». *Toxicological Sciences*, vol. 101, no 1, p. 65-80.
- BERGH, K., 2005. *Ecological risk assessment of pharmaceuticals and personal care products in surface water*. Thèse de M. Sc., Department of Biological Science, Simon Fraser University, Burnaby, Colombie-Britannique, Canada.
- BESSE, J.-P., J.-F. LATOUR ET J. GARRIC, 2012. « Anticancer drugs in surface waters: What can we say about the occurrence and environmental significance of cytotoxic, cytostatic and endocrine therapy drugs? » *Environment International*, vol. 39, n° 1, p. 73-86.
- BESSE, J.-P., 2010. *Impact environnemental des médicaments à usage humain sur le milieu récepteur : évaluation de l'exposition et des effets biologiques pour les écosystèmes d'eau douce*. Thèse en toxicologie de l'environnement, Université de METZ.
- BIALK-BIELIŃSKA, A., E. MULKIEWICZ, M. STOKOWSKI, S. STOLTE, S. ET P. STEPNOWSKI, 2017. « Acute aquatic toxicity assessment of six anti-cancer drugs and one metabolite using biotest battery-biological effects and stability under test conditions ». *Chemosphere*, vol. 189, p. 689-698.
- BOOKER, V., C. HALSALL, N. LLEWELLYN, A. JOHNSON ET R. WILLIAMS, 2014. « Prioritising anticancer drugs for environmental monitoring and risk assessment purposes ». *Science of The Total Environment*, vol. 473–474, p. 159-170.
- BONNET, J. L., M. DUSSER, J. BOHATIER ET J. LAFFOSSE, 2003. « Cytotoxicity assessment of three therapeutic agents, cyclosporin-A, cisplatin and doxorubicin, with the ciliated protozoan *Tetrahymena pyriformis* ». *Research in Microbiology*, vol. 154, no 5, p. 375-385.
- BOPP, S.K. ET T. LETTIERI, 2008. « Comparison of four different colorimetric and fluorometric cytotoxicity assays in a zebrafish liver cell line ». *BMC Pharmacology*, vol. 8, n° 8, p. 1471-2210.
- BORGATTA, M., P. WARIDEL, L.A. DECOSTERD, T. BUCLIN, T. ET N. CHEVRE, 2016. « Multigenerational effects of the anticancer drug tamoxifen and its metabolite 4-hydroxy-tamoxifen on *Daphnia pulex* ». *Science of The Total Environment*, vol. 545-546, p. 21-29.

- Borgatta, M., L.A. Decosterd, P. Waridel, T. Buclin et N. Chevre, 2015a. « The anticancer drug metabolites endoxifen and 4-hydroxy-tamoxifen induce toxic effects on *Daphnia pulex* in a two-generation study ». *Science of The Total Environment*, vol. 520, p. 232-240.
- BORGATTA, M., C. HERNANDEZ, L.A. DECOSTERD, N. CHEVRE ET P. WARIDEL, 2015b. « Shotgun Ecotoxicoproteomics of *Daphnia pulex*: Biochemical Effects of the Anticancer Drug Tamoxifen ». *Journal of Proteome Research*, vol. 14, n° 1, p. 279-291.
- BORGATTA, M. 2015. *Ecotoxicological approaches to assess the longterm effects of four anticancer drugs and metabolites on *Daphnia pulex**. Thèse (Ph. D.), University de Lausanne.
- BUERGE, I.J., H.R. BUSER, T. POIGER ET M.D. MÜLLER, 2006. « Occurrence and Fate of the Cytostatic Drugs Cyclophosphamide and Ifosfamide in Wastewater and Surface Waters ». *Environmental Science & Technology*, vol. 40, n° 23, p. 7242-7250.
- BUSCHINI, A., P. CARBONI, A. MARTINO, P. POLI ET C. ROSSI, 2003. « Effects of temperature on baseline and genotoxicant-induced DNA damage in haemocytes of *Dreissena polymorpha* ». *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, vol. 537, n° 1, p. 81-92.
- BREZOVŠEK, P., T. ELERŠEK ET M. FILIPIČ, M. 2014. « Toxicities of four anti-neoplastic drugs and their binary mixtures tested on the green alga *Pseudokirchneriella subcapitata* and the cyanobacterium *Synechococcus leopoliensis* ». *Water Research*, vol. 52, p. 168-177.
- BROGDEN, R.N. ET S.P. CLISSOLD, 1989. « Flutamide. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in advanced prostatic cancer ». *Drugs*, vol. 38, n° 2, p. 185-203.
- CALAMARI, D., E. ZUCCATO, S. CASTIGLIONI, R. BAGNATI ET R. FANELLI, 2003. « Strategic Survey of Therapeutic Drugs in the Rivers Po and Lambro in Northern Italy ». *Environmental Science & Technology*, vol. 37, n° 7, p. 1241-1248.
- CALZA, P., C. MEDANA, M. SARRO, V. ROSATO, R. AIGOTTI, C. BAIOCCHI ET C. MINERO, 2014. « Photocatalytic degradation of selected anticancer drugs and identification of their transformation products in water by liquid chromatography-high resolution mass spectrometry ». *Journal of Chromatography A*, vol. 1362, p. 135-144.
- CAMAGGI, C.M., R. COMPARSI, E. STROCCHI, F. TESTONI, B. ANGELELLI ET F. PANNUTI, 1988. « Epirubicin and doxorubicin comparative metabolism and pharmacokinetics. A cross-over study ». *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, vol. 21, n° 3, p. 221-228.
- CAMINADA, D., C. ESCHER ET K. FENT, 2006. « Cytotoxicity of pharmaceuticals found in aquatic systems: Comparison of PLHC-1 and RTG-2 fish cell lines ». *Aquatic Toxicology*, vol. 79, n° 2, p. 114-123.
- CAMPANA, M. A., A. M. PANZERI, V. J. MORENO ET F. N. DULOUT, 1999. « Genotoxic evaluation of the pyrethroid lambda-cyhalothrin using the micronucleus test in erythrocytes of the fish *Cheirodon interruptus interruptus* ». *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, vol. 438, n° 2, p. 155-161.
- CANCER CARE ONTARIO (CCO), 2015. « Sunitinib, Drug Monograph ». CCO Formulary, 13 p.

- CANTY, M.N., T.H. HUTCHINSON, R.J. BROWN, N.B. JONES ET A.N. JHA, 2009. « Linking genotoxic responses with cytotoxic and behavioural or physiological consequences: Differential sensitivity of echinoderms (*Asterias rubens*) and marine molluscs (*Mytilus edulis*) ». *Aquatic Toxicology*, vol. 94, n° 1, p. 68-76.
- CASTEGNARO, M., M. DEMEO, M. LAGET, J. MICHELON, L. GARREN, M.H. SPORTOUCH ET S. HANSEL, 1997. « Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents. 2.: Six anthracyclines: idarubicin, doxorubicin, epirubicin, pirarubicin, aclarubicin, and daunorubicin ». *International Archives of Occupational and Environmental Health*, vol. 70, n° 6, p. 378-384.
- CASTIGLIONI, S., R. BAGNATI, D. CALAMARI, R. FANELLI ET E. ZUCCATO, 2005. « A multiresidue analytical method using solid-phase extraction and high-pressure chromatography tandem mass spectrometry to measure pharmaceuticals of different therapeutic classes in urban wastewaters ». *Journal of Chromatography A*, vol. 1092, p. 206–215.
- CATASTINI, C., J.U. MULLOT, S. BOUKARI, P. MAZELLIER, Y. LEVI, P. CERVANTES ET J.N. ORMSBY, 2008. « Identification de molécules anticancéreuses dans les effluents hospitaliers ». *Journal européen d'hydrologie*, vol. 39, n° 2, p. 171-180.
- CESEN, M., T. KOSJEK, F. BUSETTI, B. KOMPARE ET E. HEATH, 2016a. « Human metabolites and transformation products of cyclophosphamide and ifosfamide: analysis, occurrence and formation during abiotic treatments ». *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 23, n° 11, p. 11209-11223.
- CESEN, M., T. ELERSEK, M. NOVAK, B. ZEGURA, T. KOSJEK, M. FILIPIC ET E. HEATH, 2016b. « Ecotoxicity and genotoxicity of cyclophosphamide, ifosfamide, their metabolites/transformation products and their mixtures ». *Environmental Pollution*, vol. 210, p. 192-201.
- CESEN, M., T. KOSJEK, M. LAIMOU-GERANIOU, B. KOMPARE, B. SIROK, D. LAMBROPOLOU ET E. HEATH, 2015. « Occurrence of cyclophosphamide and ifosfamide in aqueous environment and their removal by biological and abiotic wastewater treatment processes ». *Science of The Total Environment*, vol. 527-528, p. 465-473.
- CHAKRABARTY, S., A. RAJAKUMAR, K. RAGHUVeer, P. SRIDEVI, A. MOHANACHARY, Y. PRATHIBHA, L. BASHYAM, A. DUTTA-GUPTA ET B. SENTHILKUMARAN, 2012. « Endosulfan and flutamide, alone and in combination, target ovarian growth in juvenile catfish, *Clarias batrachus* ». *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, vol. 155, n° 3, p. 491-497.
- CHEMSPIDER, 2019. « Search and share chemistry ». [En ligne], [<http://www.chemspider.com/>].
- CHIKAE, M., R. IKEDA, Q. HASAN, Y. MORITA ET E. TAMIYA, 2004. « Effects of tamoxifen, 17 α -ethynylestradiol, flutamide, and methyltestosterone on plasma vitellogenin levels of male and female Japanese medaka (*Oryzias latipes*) ». *Environmental Toxicology and Pharmacology*, vol. 17, n° 1, p. 29-33.

- CIRC, 2000. « Some antiviral and antineoplastic drugs, and other pharmaceutical agents ». *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, vol. 76, p. 1-469, Centre international de recherche sur le cancer (International Agency for Research on Cancer – IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans) [En ligne], [monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol76/index.php].
- COETSIER, C.M., S. SPINELLI, L. LIN, B. ROIG ET E. TOURAUD, 2009. « Discharge of pharmaceutical products (PPs) through a conventional biological sewage treatment plant: MECs vs PECs? » *Environment International*, vol. 35, n° 5, p. 787-792.
- CONSTANTINE, L.A. ET D.B. HUGGETT, 2010. « A comparison of the chronic effects of human pharmaceuticals on two cladocerans, *Daphnia magna* and *Ceriodaphnia dubia* ». *Chemosphere*, vol. 80, n° 9, p. 1069-1074.
- COTTER, A.M., P.A. KOSIAN, R.A. HOKE ET G.T. ANKLEY, 1996. « Extraction and analysis of low concentrations of DDT, DDE and DDD in small volumes of sediment pore-water ». *Chemosphere*, vol. 33, n° 7, p. 1341-1354.
- CURTIS, L., A. TURNER, N. VYAS ET G. SEWELL, 2010. « Speciation and Reactivity of Cisplatin in River Water and Seawater ». *Environmental Science & Technology*, vol. 44, n° 9, p. 3345-3350.
- DAS, R.K. ET N.K. NANDA, 1986. « Induction of micronuclei in peripheral erythrocytes of fish *Heteropneustes fossilis* by mitomycin C and paper mill effluent ». *Mutation Research Letters*, vol. 175, n° 2, p. 67-71.
- DAUGHTON, C.G. ET T.A. TERNES, 1999. « Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Agents of Subtle Change? » *Environmental Health Perspectives*, vol. 107, n° 6, p. 907-938.
- DAWSON, D.A. ET J.A. BANTLE, 1987. « Development of a reconstituted water medium and preliminary validation of the frog embryo teratogenesis assay *Xenopus* (FETAX) ». *Journal of Applied Toxicology*, vol. 7, n° 4, p. 237-244.
- DEBLONDE, T. ET P. HARTEMANN, 2013. « Environmental impact of medical prescriptions: assessing the risks and hazards of persistence, bioaccumulation and toxicity of pharmaceuticals! ». *Public Health*, vol. 127, n° 4, p. 312-317.
- DELLAGRECA, M., M.R. IESCE, M. ISIDORI, A. NARDELLI, L. PREVITERA ET M. RUBINO, 2007. « Phototransformation products of tamoxifen by sunlight in water. Toxicity of the drug and its derivatives on aquatic organisms ». *Chemosphere*, vol. 67, n° 10, p. 1933-1939.
- DEONIER, C.C. ET J.A. JONES, 1946. « TDE, 1,1-dichloro 2,2-bis (p-chlorophenyl) ethane, as an anopheline larvicide ». *Science*, vol. 103, n° 2662, p. 13.
- DEYOUNG, D.J., J.A. BANTLE, M.A. HULL ET S.L. BURKS, 1996. « Differences in sensitivity to developmental toxicants as seen in *Xenopus* and *Pimephales* embryos ». *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, vol. 56, n° 1, p. 143-150.

- DIXON, D.R., M. JONES ET F.L. HARRISON, 1985. « Cytogenic evidence of inducible processes linked with metabolism of a xenobiotic chemical in adult and larval *Mytilus edulis* ». *Science of The Total Environment*, vol. 46, n^{os} 1-4, p. 1–8.
- DORIZZI, M., T.M. MIGNOT, A. GUICHARD, G. DESVAGES ET C. PIEAU, 1991. « Involvement of estrogens in sexual-differentiation of gonads as a function of temperature in turtles ». *Differentiation*, vol. 47, n^o 1, p. 9-17.
- EASTON, C., A. TURNER ET G. SEWELL, 2011. « An evaluation of the toxicity and bioaccumulation of cisplatin in the marine environment using the macroalga, *Ulva lactuca* ». *Environmental Pollution*, vol. 159, n^o 12, p. 3504-3508.
- EDWARDSON, D.W., R. NARENDRULA, S. CHEWCHUK, K. MISPEL-BEYER, J.P. MAPLETOFT ET A.M. PARISENTI, 2015. « Role of drug metabolism in the cytotoxicity and clinical efficacy of anthracyclines ». *Current Drug Metabolism*, vol. 16, n^o 6, p. 412-426.
- EL-SHARKAWY, S., 1991. « Microbial conversion of tamoxifen ». *Applied Microbiology and Biotechnology*, vol. 35, n^o 4, p. 436-439.
- EL-SHARKAWY, S. ET Y. J. ABUL-HAJJ, 1987. « Microbial transformation of tamoxifen ». *Pharmaceutical Research*, vol. 4, n^o 4, p. 353-354.
- ENVIRONNEMENT CANADA ET SANTÉ CANADA, 2017. *Évaluation préalable pour le Défi concernant le Benzène, 1-chloro-2-[2,2-dichloro-1-(4-chlorophényl)éthyl]- (Mitotane)*. Numéro d'enregistrement du Chemical Abstracts Service 53-19-0, 90 p.
- ENVIRONNEMENT CANADA ET SANTÉ CANADA, 2015a. *Évaluation préalable – 23 substances figurant sur la Liste intérieure des substances et utilisées principalement comme produits pharmaceutiques*. 51 p.
- ENVIRONNEMENT CANADA ET SANTÉ CANADA, 2015b. *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, 65 p.
- ENVIRONNEMENT CANADA ET SANTÉ CANADA, 2015c. *Évaluation préalable – 9-[[4,6-O-(1Ø)-éthylidène-£-D-glucopyranosyl]oxy]-5,8,8a,9-tétrahydro-5-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d]-1,3-dioxol-6(5aØ)-one, (5Ø,5aØ,8aØ,9á) (Étoposide)*. Numéro de registre du Chemical Abstracts Service 33419-42-0, 74 p.
- ENVIRONNEMENT CANADA ET SANTÉ CANADA, 2015d. *Évaluation préalable – 2-[4-[(1Z)-1,2-diphényl-1-butényl]phénoxy]-N,N-diméthyl-éthanamine (Tamoxifène)*. Numéro de registre du Chemical Abstracts Service 10540-29-1, 83 p.
- FALTER, R. ET R. D. WILKEN, 1999. « Determination of carboplatinum and cisplatinum by interfacing HPLC with ICP-MS using ultrasonic nebulisation ». *Science of The Total Environment*, vol. 225, n^o 1, p. 167-176.

- FARIA, M., A. NAVARRO, T. LUCKENBACH, B. PINA ET C. BARATA, 2011. « Characterization of the multixenobiotic resistance (MXR) mechanism in embryos and larvae of the zebra mussel (*Dreissena polymorpha*) and studies on its role in tolerance to single and mixture combinations of toxicants ». *Aquatic Toxicology*, vol. 101, n° 1, p. 78-87.
- FASS, 2011. « The Swedish medicines information engine. Läkemedelsfakta: Miljöinformation Access ». Stockholm, Suède : FASS (base de données suédoise sur les médicaments sur Internet). [En ligne], [www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produkt.jsp?nplid=19860829000074&doctypeid=78#ide4poefua6fbvert1]
- FENT, K., A.A. WESTON ET D. NADA, 2006. « Ecotoxicology of human pharmaceuticals ». *Aquatic Toxicology*, vol. 76, n° 2, p. 122-159.
- FERRANDO-CLIMENT, L., C. CRUZ-MORATO, E. MARCO-URREA, T. VICENT, M. SARRA, S. RODRIGUEZ-MOZAZ ET D. BARCELO, 2015. « Non conventional biological treatment based on *Trametes versicolor* for the elimination of recalcitrant anticancer drugs in hospital wastewater ». *Chemosphere*, vol. 36, p. 9-19.
- FERRANDO-CLIMENT, L., S. RODRIGUEZ-MOZAZ ET D. BARCELÓ, 2014. Incidence of anticancer drugs in an aquatic urban system: From hospital effluents through urban wastewater to natural environment. *Environmental Pollution*, vol. 193, p. 216-223.
- FERRANDO-CLIMENT, L., S. RODRIGUEZ-MOZAZ ET D. BARCELÓ, 2013. « Development of a UPLC-MS/MS method for the determination of ten anticancer drugs in hospital and urban wastewaters, and its application for the screening of human metabolites assisted by information-dependent acquisition tool (IDA) in sewage samples ». *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, vol. 405, n° 18, p. 5937-5952.
- FERRE-ARACIL, J., Y. VALCÁRCEL, N. NEGREIRA, M.L. DE ALDA, D. BARCELÓ, S.C. CARDONA ET J. NAVARRO-LABOULAIS, 2016. « Ozonation of hospital raw wastewaters for cytostatic compounds removal. Kinetic modelling and economic assessment of the process ». *Science of The Total Environment*, vol. 556, p. 70-79.
- FILBY, A.L., K.L. THORPE, G. MAACK ET C.R. TYLER, 2007. « Gene expression profiles revealing the mechanisms of anti-androgen-and estrogen-induced feminization in fish ». *Aquatic Toxicology*, vol. 81, n° 2, p. 219-231.
- FLOURIOT, G., F. PAKDEL ET Y. VALOTAIRE, 1996. « Transcriptional and post-transcriptional regulation of rainbow trout estrogen receptor and vitellogenin gene expression ». *Molecular and Cellular Endocrinology*, vol. 124, n°s 1-2, p. 173-183.
- FRANQUET-GRIELL, H., A. MEDINA, C. SANS ET S. LACORTE, 2017a. « Biological and photochemical degradation of cytostatic drugs under laboratory conditions ». *Journal of Hazardous Materials*, vol. 323, p. 319-328.
- FRANQUET-GRIELL, H., D. CORNADO, J. CAIXACH, F. VENTURA ET S. LACORTE, 2017b. « Determination of cytostatic drugs in Besos River (NE Spain) and comparison with predicted environmental concentrationsW. *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 24, n° 7, p. 6492-6503.

- FRANQUET-GRIELL, H., V. PUEYO, J. SILVA, V.M. ORERA ET S. LACORTE, 2017c. « Development of a macroporous ceramic passive sampler for the monitoring of cytostatic drugs in water ». *Chemosphere*, vol. 182, p. 681-690.
- GAČIĆ, Z., S. KOLAREVIC, K. SUNJOG, M. KRACUN-KOLAREVIC, N. PAUNOVIC, J. KNEZEVIC-VUKCEVIC ET B. VUKOVIC-GACIC, 2014. « The impact of in vivo and in vitro exposure to base analogue 5-FU on the level of DNA damage in haemocytes of freshwater mussels *Unio pictorum* and *Unio tumidus* ». *Environmental Pollution*, vol. 191, p. 145-150.
- GAJSKI, G., N. GERIC, B. ZEGURA, M. NOVAK, J. NUNIC, D. BAJREKTAREVIC, V. GARAJ-VRHOVAC ET M. FILIPIC, 2016. « Genotoxic potential of selected cytostatic drugs in human and zebrafish cells ». *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 23, n° 15, p. 14739-14750.
- GARCIA-AC, A., P.A. SEGURA, C. GAGNON ET S. SAUVÉ, 2009. « Determination of bezafibrate, methotrexate, cyclophosphamide, orlistat and enalapril in waste and surface waters using on-line solid-phase extraction liquid chromatography coupled to polarity-switching electrospray tandem mass spectrometry ». *Journal of Environmental Monitoring*, vol. 11, n° 4, p. 830-838.
- GARCIA-HERNANDEZ, M.P., M.C. RODENAS, I. CABAS, A. GARCIA-ALCAZAR, E. CHAVES-POZO ET A. GARCIA-AYALA, 2016. « Tamoxifen disrupts the reproductive process in gilthead seabream males and modulates the effects promoted by 17 α -ethynylestradiol ». *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, vol. 179, p. 94-106.
- GENG, D., Z. ZHANG ET H. GUO, 2012. « Development of a Fish Cell Biosensor System for Genotoxicity Detection Based on DNA Damage-Induced Trans-Activation of p21 Gene Expression ». *Biosensors*, vol. 2, n° 3, p. 318-340.
- GEWIRTZ, D.A. ET S. YANOVICH, 1986. « Metabolism of the anthracycline antibiotic daunorubicin to daunorubicinol and deoxydaunorubicinol aglycone in hepatocytes isolated from the rat and the rabbit ». *Biochemical Pharmacology*, vol. 35, n° 22, p. 4059-4064.
- GHAFURI, Y., M. YUNESIAN, R. NABIZADEH, A. MESDAGHINIA, M.H. DEGHANI ET M. ALIMOHAMMADI, 2018. « Platinum cytotoxic drugs in the municipal wastewater and drinking water, a validation method and health risk assessment ». *Human and Ecological Risk Assessment*, vol. 24, n° 3, p. 784-796.
- GODA, R., D. NAGAI, Y. AKIYAMA, K. NISHIKAWA, I. IKEMOTO, Y. AIZAWA, K. NAGATA ET Y. YAMAZOE, 2006. « Detection of a new N-oxidized metabolite of flutamide, N-4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl hydroxylamine, in human liver microsomes and urine of prostate cancer patients ». *Drug Metabolism and Disposition*, vol. 34, n° 5, p. 828-835.
- GOLDSPIEL, B.R. ET D.R. KOHLER, 1990. « Flutamide: an antiandrogen for advanced prostate-cancer ». *DICP: The Annals of Pharmacotherapy*, vol. 24, n° 6, p. 616-623.
- GÓMEZ-CANELA, C., B. CAMPOS, C. BARATA ET S. LACORTE, 2015. « Degradation and toxicity of mitoxantrone and chlorambucil in water ». *International Journal of Environmental Science and Technology*, vol. 12, n° 2, p. 633-640.

- GÓMEZ-CANELA, C., F. VENTURA, J. CAIXACH ET S. LACORTE, 2014. « OCCURRENCE OF CYTOSTATIC COMPOUNDS IN HOSPITAL EFFLUENTS AND WASTEWATERS, DETERMINED BY LIQUID CHROMATOGRAPHY COUPLED TO HIGH-RESOLUTION MASS SPECTROMETRY ». *ANALYTICAL AND BIOANALYTICAL CHEMISTRY*, vol. 406, NO 16, P. 3801-3814.
- GÓMEZ-CANELA, C., N. CORTES-FRANCISCO, X. OLIVA, C. PUJOL, F. VENTURA, S. LACORTE ET J. CAIXACH, 2012. « Occurrence of cyclophosphamide and epirubicin in wastewaters by direct injection analysis-liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry. *Environmental Science and Pollution Research International*, vol. 19, n° 8, p. 3210-3218.
- GRISOLIA, C.K., 2002. « A comparison between mouse and fish micronucleus test using cyclophosphamide, mitomycin C and various pesticides ». *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, vol. 518, n° 2, p. 145-150.
- GRISOLIA, C.K. ET C.M.T. CORDEIRO, 2000. « Variability in micronucleus induction with different mutagens applied to several species of fish ». *Genetics and Molecular Biology*, vol. 23, n° 1, p. 235-239.
- GRUNG, M., T. KÄLLQVIST, S. SAKSHAUG, S. SKURTVEIT ET K.V. THOMAS, 2008. « Environmental assessment of Norwegian priority pharmaceuticals based on the EMEA guideline ». *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol. 71, n° 2, p. 328-340.
- GUIGUEN, Y., J.F. BAROILLER, M.J. RICORDEL, K. ISEKI, O.M. MCMEEL S.A.M. MARTIN ET A. FOSTIER, 1999. « Involvement of estrogens in the process of sex differentiation in two fish species: The rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and a Tilapia (*Oreochromis niloticus*) ». *Molecular Reproduction and Development*, vol. 54, n° 2, p. 154-162.
- HAEBA, M.H., K. HILSCHEROVA, E. MAZUROVA ET L. BLAHA, 2008. « Selected endocrine disrupting compounds (vinclozolin, flutamide, ketoconazole and dicofol): Effects on survival, occurrence of males, growth, molting and reproduction of *Daphnia magna* ». *Environmental Science and Pollution Research International*, vol. 15, n° 3, p. 222-227.
- HAGINO, S., M. KAGOSHIMA ET S. ASIDA, 2001. « Effects of ethinylestradiol, diethylstilbestrol, 4-t-pentylphenol, 17 β -estradiol, methyltestosterone and flutamide on sex reversal in S-rR strain medaka (*Oryzias latipes*) ». *Environmental Sciences: An International Journal of Environmental Physiology and Toxicology*, vol. 8, p. 75-87.
- HALLING-SØRENSEN, B., S. NORS NIELSEN, P.F. LANZKY, F. INGERSLEV, H.C. HOLTEN LUTZHOFT ET S.E. JORGENSEN, 1998. « Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment – A review ». *Chemosphere*, vol. 36, n° 2, p. 357-393.
- HAN, Y, J.P. ZHANG, J.Q. QIAN ET C.Q. HU, 2015. « Cardiotoxicity evaluation of anthracyclines in zebrafish (*Danio rerio*) ». *Journal of Applied Toxicology*, vol. 35, n° 3, p. 241-252.
- HANN, S., Z. STEFANKA, K. LENZ ET G. STINGEDER, 2005. « Novel separation method for highly sensitive speciation of cancerostatic platinum compounds by HPLC-ICP-MS ». *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, vol. 381, n° 2, p. 405-412.
- HARRIS, G., 2015. *A Comparison of Aquatic Species Responses to Anticancer Drug Exposure*. Thèse (Ph. D.), Institute for the Environment of the Brunel University.

- HARRISON, F.L. ET I.M. JONES, 1982. « An in vivo sister-chromatid exchange assay in the larvae of the mussel *Mytilus edulis*: response to 3 mutagens ». *Mutation Research Letters*, vol. 105, n° 4, p. 235-242.
- HEBERER, T. ET U. DUNNBIER, 1999. « DDT metabolite bis(chlorophenyl)acetic acid: The neglected environmental contaminant ». *Environmental Science & Technology*, vol. 33, n° 14, p. 2346-2351.
- HENSCHER, K.P., A. WENZEL, M. DIEDRICH ET A. FLIEDNER, 1997. « Environmental hazard assessment of pharmaceuticals ». *Regul Toxicol Pharmacol*, vol. 25, n° 3, p. 220-225.
- HERNÁNDEZ, C., Y. RAMOS, L.A. FERNÁNDEZ, O. LEDEA, M. BATALLER, E. VÉLIZ, V. BESADA ET A. ROSADO, 2008. « Ozonation of Cisplatin in Aqueous Solution at pH 9 ». *Ozone: Science & Engineering*, vol. 30, n° 3, p. 189-196.
- HILDEBRAND, J.L., O.S. BAINS, D.S.H. LEE ET C.J. KENNEDY, 2009. « Functional and energetic characterization of P-gp-mediated doxorubicin transport in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatocytes ». *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, vol. 149, n° 1, p. 65-72.
- HSDB, 2019. « Comprehensive, peer-reviewed toxicology data for about 5,000 chemicals ». Hazardous Substances Data Bank, U.S. National Library of Medicine, [En ligne], [<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?hsdb>].
- HUA, W.Y., E.R. BENNETT, X.S. MAIO, C.D. METCALFE ET R.J. LETCHER, 2006. « Seasonality effects on pharmaceuticals and s-triazine herbicides in wastewater effluent and surface water from the Canadian side of the upper Detroit River ». *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 25, n° 9, p. 2356-2365.
- HUANG, Z., A.R. TIMERBAEV, B.K. KEPPLER ET T. HIROKAWA, 2006. « Determination of cisplatin and its hydrolytic metabolite in human serum by capillary electrophoresis techniques ». *Journal of Chromatography A*, vol. 1106, n° 1, p. 75-79.
- HUANG, H.J., S.M. LIU ET C.E. KUO, 2001. « Anaerobic biodegradation of DDT residues (DDT, DDD, and DDE) in estuarine sediment ». *Journal of Environmental Science and Health Part B: Pesticides, Food Contaminants and Agricultural Wastes*, vol. 36, n° 3, p. 273-288.
- HUEZO-DIAZ, P., C.R. UPPUGUNDURI, A.K. TYAGI, M. KRAJINOVIC ET M. ANSARI, 2014. « Pharmacogenetic aspects of drug metabolizing enzymes in busulfan based conditioning prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children ». *Current Drug Metabolism*, vol. 15, n° 3, p. 251-264.
- ILAN, Z. ET Z. YARON, 1983. « Interference of o,p'DDD with interrenal function and cortisol metabolism in *Sarotherodon aureus* (steindachner) ». *Journal of Fish Biology*, vol. 22, n° 6, p. 657-669.
- ISIDORI, M., M. LAVORGNA, C. RUSSO, M. KUNDI, B. ZEGURA, M. NOVAK, M. FILIPIC, M. MISIK, S. KNASMUELLER, M.L. DE ALDA, D. BARCELO, B. ZONJA, M. CESEN, J. SCANCAR, T. KOSJEK ET E. HEATH, 2016a. « Chemical and toxicological characterisation of anticancer drugs in hospital and municipal wastewaters from Slovenia and Spain ». *Environmental Pollution*, vol. 219, p. 275-287.

- ISIDORI, M., C. PISCITELLI, C. RUSSO, M. SMUTNÁ ET L. BLÁHA, 2016b. « Teratogenic effects of five anticancer drugs on *Xenopus laevis* embryos ». *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol. 133, p. 90-96.
- JEAN, J., Y. PERRODIN, C. PIVOT, D. TREPO, M. PERRAUD, J. DROGUET, F. TISSOT-GUERRAZ ET F. LOCHER, 2012. « Identification and prioritization of bioaccumulable pharmaceutical substances discharged in hospital effluents ». *Journal of Environmental Management*, vol. 103, p. 113-121.
- JENNERWEIN, M. ET P.A. ANDREWS, 1995. « Effect of intracellular chloride on the cellular pharmacodynamics of cis-diamminedichloroplatinum(II) ». *Drug Metabolism and Disposition*, vol. 23, n° 2, p. 178-184.
- JENSEN, K.M., M.D. KAHL, E.A. MAKYNEN, J.J. KORTE, R.L. LEINO, B.C. BUTTERWORTH ET G.T. ANKLEY, 2004. « Characterization of responses to the antiandrogen flutamide in a short-term reproduction assay with the fathead minnow ». *Aquatic Toxicology*, vol. 70, n° 2, p. 99-110.
- JERREMALM, E., P. VIDEHULT, G. ALVELIUS, W.J. GRIFFITHS, T. BERGMAN, S. EKSBERG ET H. EHRSSON, 2002. « Alkaline hydrolysis of oxaliplatin – Isolation and identification of the oxalato monodentate intermediate ». *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 91, n° 10, p. 2116-2121.
- JOHNSON, A.C., R. OLDENKAMP, E. DUMONT ET J.P. SUMPTER, 2013. « Predicting concentrations of the cytostatic drugs cyclophosphamide, carboplatin, 5-fluorouracil, and capecitabine throughout the sewage effluents and surface waters of Europe ». *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 32, n° 9, p. 1954-1961.
- JOHNSON, A.C., M.D. JÜRGENS, R.J. WILLIAMS, K. KÜMMERER, A. KORTENKAMP ET J.P. SUMPTER, 2008. « Do cytotoxic chemotherapy drugs discharged into rivers pose a risk to the environment and human health? An overview and UK case study ». *Journal of Hydrology*, vol. 348, n°s 1-2, p. 167-175.
- JOHNSON, A., D. NORTON ET B. YAKE, 1988. « Persistence of ddt in the Yakima river drainage, Washington ». *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, vol. 17, n° 3, p. 289-297.
- JØRGENSEN, E.H., P.H.M. BALM, J.S. CHRISTIANSEN, N. PLOTITSYNA ET K. INGEBRIGTSEN, 2001. « Influence of o'p-DDD on the physiological response to stress in Arctic charr (*Salvelinus alpinus*) ». *Aquatic Toxicology*, vol. 54, n°s 3-4, p. 179-193.
- JØRGENSEN, S.E. ET B. HALLING-SØRENSEN, 2000. « Drugs in the environment ». *Chemosphere*, vol. 40, n° 7, p. 691-699.
- KANDA, R., P. GRIFFIN, H.A. JAMES ET J. FOTHERGILL, 2003. « Pharmaceutical and personal care products in sewage treatment works ». *Journal of Environmental Monitoring*, vol. 5, n° 5, p. 823-830.
- KANG, P., D. DALVIE, E. SMITH, S. ZHOU, A. DEESE ET J.A. NIEMAN, 2008. « Bioactivation of Flutamide Metabolites by Human Liver Microsomes ». *Drug Metabolism and Disposition*, vol. 36, n° 7, p. 1425.

- KANG, I.J., T. HANO, Y. OSHIMA, H. YOKOTA, Y. TSURUDA, Y. SHIMASAKI ET T. HONJO, 2006. « Anti-androgen flutamide affects gonadal development and reproduction in medaka (*Oryzias latipes*) ». *Marine Environmental Research*, vol. 62 (suppl. 1), p. S253-S257.
- KASSNER, N., K. HUSE, H.J. MARTIN, U. GODTEL-ARMBRUST, A. METZGER, I. MEINEKE, J. BROCKMOLLER, K. KLEIN, U.M. ZANGER, E. MASER ET L. WOJNOWSKI, 2008. « Carbonyl reductase 1 is a predominant doxorubicin reductase in the human liver ». *Drug Metabolism and Disposition*, vol. 36, n° 10, p. 2113-2120.
- KATSIADAKI, I., S. MORRIS, C. SQUIRES, M.R. HURST, J.D. JAMES ET A.P. SCOTT, 2006. « Use of the three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*) as a sensitive in vivo test for detection of environmental antiandrogens ». *Environmental Health Perspectives*, vol. 114 (suppl. 1), p. 115-121.
- KIFFMEYER, T., H.J. GÖTZE, M. JURSCH ET U. LÜDERS, 1998. « Trace enrichment, chromatographic separation and biodegradation of cytostatic compounds in surface water ». *Fresenius Journal of Analytical Chemistry*, vol. 361, n° 2, p. 185-191.
- KIM, M.J., J. CHOI, N. KIM ET G.C. HAN, 2014. « Behavioral changes of zebrafish according to cisplatin-induced toxicity of the balance system ». *Human and Experimental Toxicology*, vol. 33, n° 11, p. 1167-1175.
- KIM, H.S., J.H. SHIN, H.J. MOON, T.S. KIM, I.H. KANG, J.H. SEOK, I.Y. KIM, K.L. PARK ET S.Y. HAN, 2002. « Evaluation of the 20-day pubertal female assay in Sprague-Dawley rats treated with DES, tamoxifen, testosterone, and flutamide ». *Toxicological Sciences*, vol. 67, n° 1, p. 52-62.
- KINNBERG, K. ET G. TOFT, 2003. « Effects of estrogenic and antiandrogenic compounds on the testis structure of the adult guppy (*Poecilia reticulata*) ». *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol. 54, n° 1, p. 16-24.
- KISANGA, E.R., G. MELLGREN ET E.A. LEN, 2005. « Excretion of hydroxylated metabolites of tamoxifen in human bile and urine ». *Anticancer Research*, vol. 25, n° 6c, p. 4487-4492.
- KITANO, T., N. YOSHINAGA, E. SHIRAISHI, T. KOYANAGI ET S.I. ABE, 2007. « Tamoxifen induces masculinization of genetic females and regulates P450 aromatase and Müllerian inhibiting substance mRNA expression in Japanese flounder (*Paralichthys olivaceus*) ». *Molecular Reproduction and Development*, vol. 74, n° 9, p. 1171-1177.
- KLIGERMAN, A.D., 1979. « Induction of sister chromatid exchanges in the central mudminnow following in vivo exposure to mutagenic-agents ». *Mutation Research*, vol. 64, n° 3, p. 205-217.
- KNACKER, T., M. BOETTCHER, T. FRISCHE, H. RUFLI, H.C. STOLZENBERG, M. TEIGELER, S. ZOK, T. BRAUNBECK ET C. SCHAFERS, 2010. « Environmental effect assessment for sexual endocrine-disrupting chemicals: Fish testing strategy ». *Integrated Environmental Assessment and Management*, vol. 6, n° 4, p. 653-662.
- KNAKIEVICZ, T., P.A. DA SILVEIRA ET H.B. FERREIRA, 2008. « Planarian neoblast micronucleus assay for evaluating genotoxicity ». *Chemosphere*, vol. 72, n° 9, p. 1267-1273.

- KNOOP, O., F. ITZEL, J. TUERK, H.V. LUTZE ET T.C. SCHMIDT, 2018. « Endocrine effects after ozonation of tamoxifen ». *Science of The Total Environment*, vol. 622–623, p. 71-78.
- KOLTSAKIDOU, A., M. ANTONOPOULOU, M. SYKIOTOU, E. EVGENIDOU, I. KONSTANTINOU ET D.A. LAMBROPOULOU, D.A. 2017. « Photo-Fenton and Fenton-like processes for the treatment of the antineoplastic drug 5-fluorouracil under simulated solar radiation ». *Environmental Science and Pollution Research International*, vol. 24, n° 5, p. 4791-4800.
- KONWICK, B.J., A.W. GARRISON, M.C. BLACK, J.K. AVANTS ET A.T. FISK, 2006. « Bioaccumulation, biotransformation, and metabolite formation of fipronil and chiral legacy pesticides in rainbow trout ». *Environmental Science & Technology*, vol. 40, n° 9, p. 2930-2936.
- KOSJEK, T., N. NEGREIRA, E. HEATH, M.L. DE ALDA ET D. BARCELO, 2018. « Aerobic activated sludge transformation of vincristine and identification of the transformation products ». *Science of The Total Environment*, vol. 610, p. 892-904.
- KOSJEK, T., N. NEGREIRA, E. HEATH, M.L. DE ALDA ET D. BARCELO, 2016. « Biodegradability of the anticancer drug etoposide and identification of the transformation products ». *Environmental Science and Pollution Research International*, vol. 23, n° 15, p. 14706-14717.
- KOSJEK, T., S. PERKO, D. ZIGON ET E. HEATH, 2013. « Fluorouracil in the environment: Analysis, occurrence, degradation and transformation ». *Journal of Chromatography A*, vol. 1290, p. 62-72.
- KOVÁČIK, J., B. KLEJDUS ET P. BABULA, 2014. « Oxidative stress, uptake and bioconversion of 5-fluorouracil in algae ». *Chemosphere*, vol. 100, p. 116-123.
- KOVÁCS, R., K. BAKOS, B. URBANYI, J. KOVESI, G. GAZSI, A. CSEPELI, A. APPL, D. BENCSIK, Z. CSENKI ET A. HORVATH, 2016. « Acute and sub-chronic toxicity of four cytostatic drugs in zebrafish ». *Environmental Science and Pollution Research International*, vol. 23, n° 15, p. 14718-14729.
- KOVÁCS, R., Z. CSENKI, K. BAKOS, B. URBANYI, A. HORVATH, V. GARAJ-VRHOVAC, G. GAJSKI, M. GERIC, N. NEGREIRA, M.L. DE ALDA, D. BARCELO, E. HEATH, T. KOSJEK, B. ZEGURA, M. NOVAK, I. ZAJC, S. BAEBLER, A. ROTTER, Z. RAMSAK ET M. FILIPIC, 2015. « Assessment of toxicity and genotoxicity of low doses of 5-fluorouracil in zebrafish (*Danio rerio*) two-generation study ». *Water Research*, vol. 77, p. 201-212.
- KOVALOVA, L., C.S. MCARDELL ET J. HOLLENDER, 2009. « Challenge of high polarity and low concentrations in analysis of cytostatics and metabolites in wastewater by hydrophilic interaction chromatography/tandem mass spectrometry ». *Journal of Chromatography A*, vol. 1216, n° 7, p. 1100-1108.
- KRAČUN-KOLAREVIĆ, M., S. KOLAREVIC, A. ATANACKOVIC, V. MARKOVIC, Z. GACIC, M. PAUNOVIC ET B. VUKOVIC-GACIC, 2015. « Effects of 5-Fluorouracil, Etoposide and CdCl₂ in Aquatic Oligochaeta *Limnodrilus udekemianus* Claparede (Tubificidae) Measured by Comet Assay ». *Water, Air, and Soil Pollution*, vol. 226, n° 8, article 242.

- KRISHNAJA, A.P. ET M.S. REGE, 1982. « Induction of chromosomal aberrations in fish *Boleophthalmus dussumieri* after exposure in vivo to mitomycin C and heavy metals mercury, selenium and chromium ». *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, vol. 102, n° 1, p. 71-82.
- KRYSANOV, E.Y. ET T.B. DEMIDOVA, 2012. « The effect of low concentrations of nanocrystalline cerium dioxide on the embryotoxicity of doxorubicin for fish ». *Doklady Biological Sciences*, vol. 443, n° 1, p. 117-119.
- KÜMMERER, K., A. HAISS, A. SCHUSTER, A. HEIN ET I. EBERT, 2016. « Antineoplastic compounds in the environment-substances of special concern ». *Environmental Science and Pollution Research International*, vol. 23, n° 15, p. 14791-14804.
- KÜMMERER, K., T. STEGER-HARTMANN ET M. MEYER, 1997. « Biodegradability of the anti-tumour agent ifosfamide and its occurrence in hospital effluents and communal sewage ». *Water Research*, vol. 31, n° 11, p. 2705-2710.
- KÜMMERER, K. ET A. AL-AHMAD, 1997. « Biodegradability of the anti-tumour agents 5-fluorouracil, cytarabine, and gemcitabine: Impact of the chemical structure and synergistic toxicity with hospital effluent ». *Acta Hydrochimica et Hydrobiologica*, vol. 25, n° 4, p. 166-172.
- LAGADIC, L., T. CAQUET, J.C. AMIARD ET F. RAMADE, 1997. *Biomarqueurs en écotoxicologie : Aspects fondamentaux*. Paris, Masson, 419 p. (Collection Écologie).
- LACROIX, M. ET A. HONTELA, 2003. « The organochlorine o,p'-DDD disrupts the adrenal steroidogenic signaling pathway in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) ». *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 190, n° 3, p. 197-205.
- LAI, W.W.P., M.H. HSU ET A.Y.C. LIN, 2017. « The role of bicarbonate anions in methotrexate degradation via UV/TiO₂: Mechanisms, reactivity and increased toxicity ». *Water Research*, vol. 112, p. 157-166.
- LANCE, V.A. ET M.H. BOGART, 1991. « Tamoxifen sex reverses alligator embryos at male producing temperature, but is an antiestrogen in female hatchlings ». *Experientia*, vol. 47, n° 3, p. 263-266.
- LARA-MARTIN, P.A., E. GONZALEZ-MAZO, M. PETROVIC, D. BARCELO ET B.J. BROWNAWELL, 2014. « Occurrence, distribution and partitioning of nonionic surfactants and pharmaceuticals in the urbanized Long Island Sound Estuary (NY) ». *Marine Pollution Bulletin*, vol. 85, n° 2, p. 710-719.
- LAU, A.H., T. KNAKIEVICZ, D. PRÁ ET B. ERDTMANN, 2007. « Freshwater planarians as novel organisms for genotoxicity testing: Analysis of chromosome aberrations ». *Environmental and Molecular Mutagenesis*, vol. 48, n° 6, p. 475-482.
- LEAÑOS-CASTAÑEDA, O., G. VAN DER KRAAK, A. LISTER, R. SIMÁ-ALVAREZ ET G. GOLD-BOUCHOT, 2002. « O,p'-DDT induction of vitellogenesis and its inhibition by tamoxifen in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) ». *Marine Environmental Research*, vol. 54, n°s 3-5, p. 703-707.

- LEBLOND, V.S. ET A. HONTELA, 1999. « Effects of in vitro exposures to cadmium, mercury, zinc, and 1-(2-chlorophenyl)-1-(4-chlorophenyl)-2,2-dichloroethane on steroidogenesis by dispersed interrenal cells of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) ». *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 157, n° 1, p. 16-22.
- LENZ, K., S.N. MAHNIK, N. WEISSENBACHER, R.M. MADER, P. KRENN, S. HANN, G. KOELLENSPERGER, M. UHL, S. KNASMULLER, F. FERK, W. BURSCH ET M. FUERHACKER, 2007a. « Monitoring, removal and risk assessment of cytostatic drugs in hospital wastewater ». *Water Science and Technology*, vol. 56, n° 12, p. 141-149.
- LENZ, K., G. KOELLENSPERGER, S. HANN, N. WEISSENBACHER, S.N. MAHNIK ET M. FUERHACKER, M. 2007b. « Fate of cancerostatic platinum compounds in biological wastewater treatment of hospital effluents ». *Chemosphere*, vol. 69, n° 11, p. 1765-1774.
- LENZ, K., S. HANN, G. KOELLENSPERGER, Z. STEFANKA, G. STINGEDER, N. WEISSENBACHER, S.N. MAHNIK ET M. FUERHACKER, 2005. « Presence of cancerostatic platinum compounds in hospital wastewater and possible elimination by adsorption to activated sludge ». *Science of The Total Environment*, vol. 345, n°s 1-3, p. 141-152.
- LICATA, S., A. SAPONIERO, A. MORDENTE ET G. MINOTTI, 2000. « Doxorubicin metabolism and toxicity in human myocardium: role of cytoplasmic deglycosidation and carbonyl reduction ». *Chemical Research in Toxicology*, vol. 13, n° 5, p. 414-420.
- LIN, H.H.H. ET A.Y.C. LIN, 2014. « Photocatalytic oxidation of 5-fluorouracil and cyclophosphamide via UV/TiO₂ in an aqueous environment ». *Water Research*, vol. 48, p. 559-568.
- LIN, A.Y.C., Y. LIN ET W.N. LEE, 2014. « Prevalence and sunlight photolysis of controlled and chemotherapeutic drugs in aqueous environments ». *Environmental Pollution*, vol. 187, p. 170-181.
- LIN, A.Y.C., X.H. WANG ET W.N. LEE, 2013. « Phototransformation Determines the Fate of 5-Fluorouracil and Cyclophosphamide in Natural Surface Waters ». *Environmental Science & Technology*, vol. 47, n° 9, p. 4104-4112.
- LIU, X.J., J. ZHANG, J. YIN, H.J. DUAN, Y.N. WU ET B. SHAO, 2010a. « Analysis of hormone antagonists in clinical and municipal wastewater by isotopic dilution liquid chromatography tandem mass spectrometry ». *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, vol. 396, n° 8, p. 2977-2985.
- LIU, Z.H., Y.G. ZHANG ET D.S. WANG, 2010b. « Studies on feminization, sex determination, and differentiation of the Southern catfish, *Silurus meridionalis* – A review ». *Fish Physiology and Biochemistry*, vol. 36, n° 2, p. 223-235.
- LLEWELLYN, N., P. LLOYD, M.D. JURGENS ET A.C. JOHNSON, 2011. « Determination of cyclophosphamide and ifosfamide in sewage effluent by stable isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry ». *Journal of Chromatography A*, vol. 1218, n° 47, p. 8519-8528.

- LÓPEZ-SERNA, R., M. PETROVIĆ ET D. BARCELÓ, 2012. « Occurrence and distribution of multi-class pharmaceuticals and their active metabolites and transformation products in the Ebro River basin (NE Spain) ». *Science of The Total Environment*, vol. 440, p. 280-289.
- LU, C., Z. HAN, W. LIN, W. WANG, S. YAO ET N. LIN, 2000. « Redox reactions of etoposide in aqueous solution – A pulse radiolysis and laser flash photolysis study ». *Acta Chimica Sinica*, vol. 58, n° 1, p. 29-33.
- LUNDSTRÖM, E., M. ADOLFSSON-ERICI, T. ALSBERG, B. BJORLENIUS, B. EKLUND, M. LAVEN ET M. BREITHOLTZ, 2010. « Characterization of additional sewage treatment technologies: Ecotoxicological effects and levels of selected pharmaceuticals, hormones and endocrine disruptors ». *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol. 73, n° 7, p. 1612-1619.
- LUTTERBECK, C.A., E. BAGINSKA, Ê.L. MACHADO ET K. KÜMMERER, 2015. « Removal of the anti-cancer drug methotrexate from water by advanced oxidation processes: Aerobic biodegradation and toxicity studies after treatment ». *Chemosphere*, vol. 141, p. 290-296.
- MAHNIK, S.N., K. LENZ, N. WEISSENBACHER, R.M. MADER ET M. FUERHACKER, 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*, vol. 66, n° 1, p. 30-37.
- MAHNIK, S.N., B. RIZOVSKI, M. FUERHACKER ET R.M. MADER, 2006. « Development of an analytical method for the determination of anthracyclines in hospital effluents ». *Chemosphere*, vol. 65, n° 8, p. 1419-1425.
- MAILLOT, G., 2012. État des lieux et impact de la contamination des milieux hydriques par les rejets hospitaliers de médicaments anticancéreux. Pharmaceutical sciences.
- MAJONE, F., R. BRUNETTI, I. GOLA ET A.G. LEVIS, 1987. « Persistence of micronuclei in the marine mussel, *Mytilus-galloprovincialis*, after treatment with mitomycin-C ». *Mutation Research*, vol. 191, n° 3-4, p. 157-161.
- MARADONNA, F., S. BATTI, M. MARINO, D.G. MITA ET O. CARNEVALI, 2009. « Tamoxifen as an Emerging Endocrine Disruptor Effects on Fish Reproduction and Detoxification Target Genes ». In : Vaudry, H, E.W. Roubos, G.M. Coast et M. Vallarino (dir.) *Trends in Comparative Endocrinology and Neurobiology*, vol. 1163, Oxford: Blackwell Publishing, p. 457-459.
- MARTÍN, J., D. CAMACHO-MUNOZ, J.L. SANTOS, I. APARICIO ET E. ALONSO, 2014. « Occurrence and Ecotoxicological Risk Assessment of 14 Cytostatic Drugs in Wastewater ». *Water, Air, and Soil Pollution*, vol. 225, n° 3, article 1896.
- MARTÍN, J., D. CAMACHO-MUNOZ, J.L. SANTOS, I. APARICIO ET E. ALONSO, 2011. « Simultaneous determination of a selected group of cytostatic drugs in water using high-performance liquid chromatography-triple-quadrupole mass spectrometry ». *Journal of Separation Science*, vol. 34, n° 22, p. 3166-3177.

- MARTÍN-DÍAZ, M.L., F. GAGNÉ ET C. BLAISE, 2009. « The use of biochemical responses to assess ecotoxicological effects of Pharmaceutical and Personal Care Products (PPCPs) after injection in the mussel *Elliptio complanata* ». *Environmental Toxicology and Pharmacology*, vol. 28, n° 2, p. 237-242.
- MATER, N., F. GERET, L. CASTILLO, V. FAUCET-MARQUIS, C. ALBASI ET A. PFOHL-LESZKOWICZ, 2014. « In vitro tests aiding ecological risk assessment of ciprofloxacin, tamoxifen and cyclophosphamide in range of concentrations released in hospital wastewater and surface water ». *Environment International*, vol. 63, p. 191-200.
- MATSUMOTO, F.E. ET I.M.S. COLUS, 2000. « Micronucleus frequencies in *Astyanax bimaculatus* (Characidae) treated with cyclophosphamide and vinblastine sulfate ». *Genetics and Molecular Biology*, vol. 23, n° 2, p. 489-492.
- McKEARIN, D.M. ET D.J. SHAPIRO, 1988. « Persistent estrogen induction of hepatic *Xenopus laevis* serum retinol binding protein mRNA ». *Journal of Biological Chemistry*, vol. 263, n° 7, p. 3261-3265.
- MCLEOD, D.G., R.C.JR. BENSON, M.A. EISENBERGER, E.D. CRAWFORD, B.A. BLUMENSTEIN, D. SPICER ET J.T. SPAULDING, J.T. 1993. « The use of flutamide in hormone-refractory metastatic prostate cancer ». *Cancer*, vol. 72 (suppl. 12), p. 3870-3873.
- MEADOR, J.P., N.G. ADAMS, E. CASILLAS ET J.L. BOLTON, 1997. « Comparative bioaccumulation of chlorinated hydrocarbons from sediment by two infaunal invertebrates ». *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, vol. 33, n° 4, p. 388-400.
- MEREDITH-WILLIAMS, M., L.J. CARTER, R. FUSSELL, D. RAFFAELLI, R. ASHAUER ET A.B.A. BOXALL, 2012. « Uptake and depuration of pharmaceuticals in aquatic invertebrates ». *Environmental Pollution*, vol. 165, p. 250-258.
- MERLIN, J.L., 2008, « Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie ». *La lettre du pharmacologue*, vol. 22, n° 2, p. 51-62.
- MERSCH, J., M.N. BEAUVAIS ET P. NAGEL, 1996. « Induction of micronuclei in haemocytes and gill cells of zebra mussels, *Dreissena polymorpha*, exposed to clastogens ». *Mutation Research/Genetic Toxicology*, vol. 371, n°s 1-2, p. 47-55.
- METCALFE, C.D., B.G. KOENIG, D.T. BENNIE, M. SERVOS, T.A. TERNES ET R. HIRSCH, 2003. « Occurrence of neutral and acidic drugs in the effluents of Canadian sewage treatment plants ». *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 22, n° 12, p. 2872-2880.
- MICIĆ, M., N. BIHARI, Z. JAKSIC, W.E. MULLER ET R. BATEL, 2002. « DNA damage and apoptosis in the mussel *Mytilus galloprovincialis* ». *Marine Environmental Research*, vol. 53, n° 3, p. 243-262.
- MILAN, D. J., T.A. PETERSON, J.N. RUSKIN, R.T. PETERSON ET C.A. MACRAE, 2003. « Drugs that induce repolarization abnormalities cause bradycardia in zebrafish ». *Circulation*, vol. 107, n° 10, p. 1355-1358.
- MOLDOVAN, Z., 2006. « Occurrences of pharmaceutical and personal care products as micropollutants in rivers from Romania ». *Chemosphere*, vol. 64, n° 11, p. 1808-1817.

- MOMPELAT, S., O. THOMAS ET B. LE BOT, 2011. « Contamination levels of human pharmaceutical compounds in French surface and drinking water ». *Journal of Environmental Monitoring*, vol. 13, n° 10, p. 2929-2939.
- MORDENTE, A., E. MEUCCI, A. SILVESTRINI, G.E. MARTORANA ET B. GIARDINA, 2009. « New developments in anthracycline-induced cardiotoxicity ». *Current Medicinal Chemistry*, vol. 16, n° 13, p. 1656-1672.
- MORDENTE, A., G. MINOTTI, G.E. MARTORANA, A. SILVESTRINI, B. GIARDINA ET E. MEUCCI, 2003. « Anthracycline secondary alcohol metabolite formation in human or rabbit heart: biochemical aspects and pharmacologic implications ». *Biochemical Pharmacology*, vol. 66, n° 6, p. 989-998.
- MROSS, K., P. MAESSEN, W.J. VAN DER VIJGH, H. GALL, E. BOVEN ET H.M. PINEDO, 1988. « Pharmacokinetics and metabolism of epidoxorubicin and doxorubicin in humans ». *Journal of Clinical Oncology*, vol. 6, n° 3, p. 517-526.
- MULLOT, J.U., S. KAROLAK, A. FONTOVA ET Y. LEVI, 2010. « Modeling of hospital wastewater pollution by pharmaceuticals: first results of Mediflux study carried out in three French hospitals ». *Water Science and Technology*, vol. 62, n° 12, p. 2912-2919.
- NAGESWARI, A., K. REDDY ET K. MUKKANTI, 2012. « Stability-indicating UPLC method for determination of Imatinib Mesylate and their degradation products in active pharmaceutical ingredient and pharmaceutical dosage forms ». *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 66, p. 109-115.
- NEBOT, C., R. FALCON, K.G. BOYD ET S.W. GIBB, 2015. « Introduction of human pharmaceuticals from wastewater treatment plants into the aquatic environment: a rural perspective ». *Environmental Science and Pollution Research International*, vol. 22, n° 14, p. 10559-10568.
- NEGREIRA, N., J. REGUEIRO, M. LÓPEZ DE ALDA ET D. BARCELÓ, 2016. « Reactivity of vinca alkaloids during water chlorination processes: Identification of their disinfection by-products by high-resolution quadrupole-Orbitrap mass spectrometry ». *Science of The Total Environment*, vol. 544, p. 635-644.
- NEGREIRA, N., J. REGUEIRO, M. LÓPEZ DE ALDA ET D. BARCELÓ, 2015a. « Transformation of tamoxifen and its major metabolites during water chlorination: Identification and in silico toxicity assessment of their disinfection byproducts ». *Water Research*, vol. 85, p. 199-207.
- NEGREIRA, N., M. LÓPEZ DE ALDA ET D. BARCELÓ, 2015b. « Degradation of the cytostatic etoposide in chlorinated water by liquid chromatography coupled to quadrupole-Orbitrap mass spectrometry: Identification and quantification of by-products in real water samples ». *Science of The Total Environment*, vol. 506, p. 36-45.
- NEGREIRA, N., J. REGUEIRO, M. LÓPEZ DE ALDA ET D. BARCELÓ, 2015c. « Degradation of the anticancer drug erlotinib during water chlorination: Non-targeted approach for the identification of transformation products ». *Water Research*, vol. 85, p. 103-113.

- NEGREIRA, N., M. LÓPEZ DE ALDA ET D. BARCELÓ, 2014a. « Study of the stability of 26 cytostatic drugs and metabolites in wastewater under different conditions ». *Science of The Total Environment*, vol. 482, p. 389-398.
- NEGREIRA, N., M. LÓPEZ DE ALDA ET D. BARCELÓ, 2014b. « Cytostatic drugs and metabolites in municipal and hospital wastewaters in Spain: Filtration, occurrence, and environmental risk ». *Science of The Total Environment*, vol. 497–498, p. 68-77.
- NEGREIRA, N., M. LÓPEZ DE ALDA ET D. BARCELÓ, 2013a. « On-line solid phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the determination of 17 cytostatics and metabolites in waste, surface and ground water samples ». *Journal of Chromatography A*, vol. 1280, p. 64-74.
- NEGREIRA, N., N. MASTROIANNI, M. LÓPEZ DE ALDA ET D. BARCELÓ, 2013b. « Multianalyte determination of 24 cytostatics and metabolites by liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry and study of their stability and optimum storage conditions in aqueous solution ». *Talanta*, vol. 116, p. 290-299.
- NILSSON, J.R., 1988. « Cytotoxic effects of cisplatin, cis-dichlorodiammineplatinum(II), on Tetrahymena ». *Journal of Cell Science*, vol. 90 (Pt 4), p. 707-716.
- NILSSON, J.R., 1983. « Methotrexate permits a limited number of cell doublings and affects mitochondrial substructure in Tetrahymena ». *Protoplasma*, vol. 117, n° 1, p. 53-61.
- NIMROD, A.C. ET W.H. BENSON, 1997. « Xenobiotic interaction with and alteration of channel catfish estrogen receptor ». *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 147, n° 2, p. 381-390.
- NOVAK, M., B. ZEGURA, J. NUNIC, G. GAJSKI, M. GERIC, V. GARAJ-VRHOVAC ET M. FILIPIC, 2017a. « Assessment of the genotoxicity of the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate in cultured fish and human cells ». *Mutation Research/Genetic Toxicological and Environmental Mutagenesis*, vol. 814, p. 14-21.
- NOVAK, M., B. ZEGURA, B. MODIC, E. HEATH ET M. FILIPIC, M. 2017b. « Cytotoxicity and genotoxicity of anticancer drug residues and their mixtures in experimental model with zebrafish liver cells ». *Science of The Total Environment*, vol. 601, p. 293-300.
- NOZAKA, T., T. ABE, T. MATSUURA, T. SAKAMOTO, N. NAKANO, M. MAEDA ET K. KOBAYASHI, 2004. « Development of vitellogenin assay for endocrine disrupters using medaka (*Oryzias latipes*) ». *Environmental Sciences: An International Journal of Environmental Physiology and Toxicology*, vol. 11, n° 2, p. 99-121.
- OCAMPO-PÉREZ, R., M. SÁNCHEZ-POLO, J. RIVERA-UTRILLA ET R. LEYVA-RAMOS, 2010. « Degradation of antineoplastic cytarabine in aqueous phase by advanced oxidation processes based on ultraviolet radiation ». *Chemical Engineering Journal*, vol. 165, n° 2, p. 581-588.
- OFIARSKA, A., A. PIECZYNSKA, A.F. BORZYSZKOWSKA, P. STEPNOWSKI ET E.M. SIEDLECKA, 2016. « Pt-TiO₂-assisted photocatalytic degradation of the cytostatic drugs ifosfamide and cyclophosphamide under artificial sunlight ». *Chemical Engineering Journal*, vol. 285, p. 417-427.

- OLALLA, A., N. NEGREIRA, M. LOPEZ DE ALDA, D. BARCELO ET Y. VALCARCEL, 2018. « A case study to identify priority cytostatic contaminants in hospital effluents ». *Chemosphere*, vol. 190, p. 417-430.
- ONESIOS-BARRY, K.M., D. BERRY, J.B. PROESCHER, I.K.A. SIVAKUMAR ET E.J. BOUWER, 2014. « Removal of Pharmaceuticals and Personal Care Products during Water Recycling: Microbial Community Structure and Effects of Substrate Concentration ». *Applied and Environmental Microbiology*, vol. 80, n° 8, p. 2440-2450.
- ONESIOS, K.M. ET E.J. BOUWER, 2012. « Biological removal of pharmaceuticals and personal care products during laboratory soil aquifer treatment simulation with different primary substrate concentrations ». *Water Research*, vol. 46, n° 7, p. 2365-2375.
- ORIAS, F., L. SIMON, G. MIALDEA, A. CLAIR, V. BROSELIN ET Y. PERRODIN, 2015a. « Bioconcentration of N-15-tamoxifen at environmental concentration in liver, gonad and muscle of Danio rerio ». *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol. 120, p. 457-462.
- ORIAS, F., S. BONY, A. DEVAUX, C. DURRIEU, M. AUBRAT, T. HOMBERT, A. WIGH ET Y. PERRODIN, Y. 2015b. « Tamoxifen ecotoxicity and resulting risks for aquatic ecosystems ». *Chemosphere*, vol. 128, p. 79-84.
- ORIAS, F., L. SIMON ET Y. PERRODIN, 2015c. « Experimental assessment of the bioconcentration of (15)N-tamoxifen in *Pseudokirchneriella subcapitata* ». *Chemosphere*, vol. 122, p. 251-256.
- PACCHIARINI, T., E. OLAGUE, C. SARASQUETE ET E. CABRITA, 2014. « Busulfan administration produces sublethal effects on somatic tissues and inhibits gametogenesis in Senegalese sole juveniles ». *Histology and Histopathology*, vol. 29, n° 5, p. 619-628.
- PAGANO, G., A. DE BIASE, I.B. DEEVA, P. DEGAN, Y.K. DORONIN, M. IACCARINO, R. ORAL, N.M. TRIEFF, M. WARNAU ET L.G. KORKINA, 2001. « The role of oxidative stress in developmental and reproductive toxicity of tamoxifen ». *Life Sciences*, vol. 68, n° 15, p. 1735-1749.
- PALHARES, D. ET C.K. GRISOLIA, 2002. « Comparison between the micronucleus frequencies of kidney and gill erythrocytes in tilapia fish, following mitomycin C treatment ». *Genetics and Molecular Biology*, vol. 25, n° 3, p. 281-284.
- PANTER, G.H., T.H. HUTCHINSON, K.S. HURD, A. SHERREN, R.D. STANLEY ET C.R. TYLER, 2004. « Successful detection of (anti-)androgenic and aromatase inhibitors in pre-spawning adult fathead minnows (*Pimephales promelas*) using easily measured endpoints of sexual development ». *Aquatic Toxicology*, vol. 70, n° 1, p. 11-21.
- PARRELLA, A., M. LAVORGNA, E. CRISCUOLO, C. RUSSO ET M. ISIDORI, 2015. « Eco-genotoxicity of six anticancer drugs using comet assay in daphnids ». *Journal of Hazardous Materials*, vol. 286, p. 573-580.
- PARRELLA, A., M. LAVORGNA, E. CRISCUOLO, C. RUSSO ET M. ISIDORI, 2014a. « Estrogenic activity and cytotoxicity of six anticancer drugs detected in water systems ». *Science of The Total Environment*, vol. 485, p. 216-222.

- PARRELLA, A., M. LAVORGNA, E. CRISCUOLO, C. RUSSO, V. FIUMANO ET M. ISIDORI, 2014b. « Acute and chronic toxicity of six anticancer drugs on rotifers and crustaceans ». *Chemosphere*, vol. 15, p. 59-66.
- PAWLOWSKA, J., J. TARASIUK, C.R. WOLF, M.J. PAINE ET E. BOROWSKI, 2003. « Differential ability of cytostatics from anthraquinone group to generate free radicals in three enzymatic systems: NADH dehydrogenase, NADPH cytochrome P450 reductase, and xanthine oxidase ». *Oncology Research*, vol. 13, n° 5, p. 245-252.
- PELISSERO, C., G. FLOURIOT, J.L. FOUCHER, B. BENNETAU, J. DUNOGUES, F. LE GAC ET J.P. SUMPTER, 1993. « Vitellogenin synthesis in cultured hepatocytes; an in vitro test for the estrogenic potency of chemicals ». *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 44, n° 3, p. 263-272.
- PESCH, G.G., C.E. PESCH ET A.R. MALCOLM, 1981. « *Neanthes-arenaceodentata*, a cytogenetic model for marine genetic toxicology ». *Aquatic Toxicology*, vol. 1, n°s 5-6, p. 301-311.
- PHAM, T., K. LUM ET C. LEMIEUX, 1996. « Seasonal variation of DDT and its metabolites in the St. Lawrence River (Canada) and four of its tributaries ». *Science of The Total Environment*, vol. 179, n°s 1-3, p. 17-26.
- POEGGELER, B., G. DURAND, A. POLIDORI, M.A. PAPPOLLA, I. VEGA-NAREDO, A. COTO-MONTES, J. BOKER, R. HARDELAND ET B. PUCCI, B. 2005. « Mitochondrial medicine: neuroprotection and life extension by the new amphiphilic nitron LPBNAH acting as a highly potent antioxidant agent ». *Journal of Neurochemistry*, vol. 95, n° 4, p. 962-973.
- PRESTON, B.L., T.W. SNELL, T.L. ROBERTSON ET B.J. DINGMANN, 2000. « Use of freshwater rotifer *Brachionus calyciflorus* in screening assay for potential endocrine disruptors ». *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 19, n° 12, p. 2923-2928.
- RABII, F.W., P.A. SEGURA, P.B. FAYAD ET S. SAUVÉ, 2014. « Determination of six chemotherapeutic agents in municipal wastewater using online solid-phase extraction coupled to liquid chromatography-tandem mass spectrometry ». *Science of The Total Environment*, vol. 487, p. 792-800.
- RAJAKUMAR, A., R. SINGH, S. CHAKRABARTY, R. MURUGANANTHKUMAR, C. LALDINSANGI, Y. PRATHIBHA, C.C. SUDHAKUMARI, A. DUTTA-GUPTA ET B. SENTHILKUMARAN, 2012. « Endosulfan and flutamide impair testicular development in the juvenile Asian catfish, *Clarias batrachus* ». *Aquatic Toxicology*, vol. 110, p. 123-132.
- RAU EMBRY, M., S.M. BILLIARD ET R.T. DI GIULIO, 2006. « Lack of p53 induction in fish cells by model chemotherapeutics ». *Oncogene*, vol. 25, n° 14, p. 2004-2010.
- ROBERT, J., 1994. « Clinical pharmacokinetics of epirubicin ». *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 26, n° 6, p. 428-438.
- ROBERTS, P.H. ET K.V. THOMAS, 2006. « The occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters of the lower Tyne catchment ». *Science of The Total Environment*, vol. 356, n°s 1-3, p. 143-153.

- RODRIGUEZ-CEA, A., F. AYLLÓN ET E. GARCIA-VAZQUEZ, 2003. « Micronucleus test in freshwater fish species: an evaluation of its sensitivity for application in field surveys ». *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol. 56, n° 3, p. 442-448.
- ROEPKE, T.A., M.J. SNYDER ET G.N. CHERR, 2005. « Estradiol and endocrine disrupting compounds adversely affect development of sea urchin embryos at environmentally relevant concentrations ». *Aquatic Toxicology*, vol. 71, n° 2, p. 155-173.
- RUSSO, C., M. LAVORGNA, M. CESEN, T. KOSJEK, E. HEATH ET M. ISIDORI, 2018. « Evaluation of acute and chronic ecotoxicity of cyclophosphamide, ifosfamide, their metabolites/transformation products and UV treated samples ». *Environmental Pollution*, vol. 233, p. 356-363.
- SÁNCHEZ, P., M.T. LLORENTE ET A. CASTAÑO, 2000. « Flow cytometric detection of micronuclei and cell cycle alterations in fish-derived cells after exposure to three model genotoxic agents: mitomycin C, vincristine sulfate and benzo(a)pyrene ». *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, vol. 465, n°s 1-2, p. 113-122.
- SANDERSON, H., R.A. BRAIN, D.J. JOHNSON, C.J. WILSON ET K.R. SOLOMON, 2004. « Toxicity classification and evaluation of four pharmaceuticals classes: antibiotics, antineoplastics, cardiovascular, and sex hormones ». *Toxicology*, vol. 203, n°s 1-3, p. 27-40.
- SANTOS, M.A. ET M. PACHECO, 1995. « Mutagenicity of cyclophosphamide and kraft mill effluent and sediment on the eel *Anguilla-anguilla* L ». *Science of The Total Environment*, vol. 171, n°s 1-3, p. 127-130.
- SCHEINFELD, N., 2008. « A review of hormonal therapy for female pattern (androgenic) alopecia ». *Dermatology Online Journal*, vol. 14, n° 3.
- SCHMITT, B., T.J. WILT, P.F. SCHELLHAMMER, V. DEMASI, O. SARTOR, E.D. CRAWFORD ET C.L. BENNETT, 2001. « Combined androgen blockade with nonsteroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review ». *Urology*, vol. 57, n° 4, p. 727-732.
- SEBIRE, M., Y. ALLEN, P. BERSUDER ET I. KATSIADAKI, 2008. « The model anti-androgen flutamide suppresses the expression of typical male stickleback reproductive behaviour ». *Aquatic Toxicology*, vol. 90, n° 1, p. 37-47.
- SERICANO, J.L., E.L. ATLAS, T.L. WADE ET J.M. BROOKS, 1990. « NOAA status and trends mussel watch program - chlorinated pesticides and PCBS in oysters (*Crassostrea-virginica*) and sediments from the gulf of Mexico, 1986-1987 ». *Marine Environmental Research*, vol. 29, n° 3, p. 161-203.
- SHILLING, A.D., D.B. CARLSON ET D.E. WILLIAMS, 1999. « Rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*, as a model for aromatase inhibition ». *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 70, n°s 1-3, p. 89-95.
- SHIMADA, A. ET N. EGAMI, 1984. « Dominant lethal mutations induced by mms and mitomycin-c in the fish *Oryzias-latipes* ». *Mutation Research*, vol. 125, n° 2, p. 221-227.
- SINGH, A. K., 2013. « Introduction of modern endocrine techniques for the production of monosex population of fishes ». *General and Comparative Endocrinology*, vol. 181, n° 1, p. 146-155.

- SINGH, R., A.K. SINGH ET M. TRIPATHI, 2012. « Effect of a non steroidal tamoxifen on the gonad and sex differentiation in Nile tilapia, *Oreochromis niloticus* ». *Journal of Environmental Biology*, vol. 33, n° 4, p. 799-803.
- SMEETS, J.M., T.R. RANKOUHI, K.M. NICHOLS, H. KOMEN, N.E. KAMINSKI, J.P. GIESY ET M. VAN DEN BERG, M. 1999. « In vitro vitellogenin production by carp (*Cyprinus carpio*) hepatocytes as a screening method for determining (anti)estrogenic activity of xenobiotics ». *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 157, n° 1, p. 68-76.
- SMITAL, T., T. LUCKENBACH, R. SAUERBORN, A.M. HAMDOUN, R.L. VEGA ET D. EPEL, 2004. « Emerging contaminants--pesticides, PPCPs, microbial degradation products and natural substances as inhibitors of multixenobiotic defense in aquatic organisms ». *Mutation Research*, vol. 552, n°s 1-2, p. 101-117.
- SMYTH, S.A. ET S. TESLIC, 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.
- SOSIAK, A.J. ET T. HEBBEN, 2005. *A preliminary survey of pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in treated municipal wastewaters and receiving rivers of Alberta*. Technical Report. Alberta, Canada : Alberta Environment, 64 p.
- STRAUB, J.O., 2010. « Combined Environmental Risk Assessment for 5-Fluorouracil and Capecitabine in Europe ». *Integrated Environmental Assessment and Management*, vol. 6 (suppl. 1), p. 540-566.
- STEGER-HARTMANN, T., K. KÜMMERER ET A. HARTMANN, 1997. « Biological degradation of cyclophosphamide and its occurrence in sewage water ». *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol. 36, n° 2, p. 174-179.
- STEGER-HARTMANN, T., K. KÜMMERER ET J. SCHECKER, 1996. « Trace analysis of the antineoplastics ifosfamide and cyclophosphamide in sewage water by twostep solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry ». *Journal of Chromatography A*, vol. 726, n°s 1-2, p. 179-184.
- STEINMOELLER, J.D., K. FUJIKI, A. ARYA, K., MUELLER, N.C. BOLS, B. DIXON ET B.P. DUNCKER, 2009. « Characterization of rainbow trout CHK2 and its potential as a genotoxicity biomarker ». *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, vol. 149, n° 4, p. 491-499.
- STREMETZNE, S., U. JAEHDE, R. KASPER, J. BEYER, W. SIEGERT ET W. SCHUNACK, 1997. « Considerable plasma levels of a cytotoxic etoposide metabolite in patients undergoing high-dose chemotherapy ». *European Journal of Cancer*, vol. 33, n° 6, p. 978-979.
- SUN, L., J. ZHA, P.A. SPEAR ET Z. WANG, 2007a. « Toxicity of the aromatase inhibitor letrozole to Japanese medaka (*Oryzias latipes*) eggs, larvae and breeding adults ». *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, vol. 145, n° 4, p. 533-541.

- SUN, L., J. ZHA, P.A. SPEAR ET Z. WANG, 2007b. « Tamoxifen effects on the early life stages and reproduction of Japanese medaka (*Oryzias latipes*) ». *Environmental Toxicology and Pharmacology*, vol. 24, n° 1, p. 23-29.
- SUPALKOVA, V., M. BEKLOVA, J. BALOUN, C. SINGER, B. SURES, V. ADAM, D. HUSKA, J. PIKULA, L. RAUSCHEROVA, L. HAVEL, J. ZEHNALÉK ET R. KIZEK, 2008. « Affecting of aquatic vascular plant *Lemna minor* by cisplatin revealed by voltammetry ». *Bioelectrochemistry*, vol. 72, n° 1, p. 59-65.
- SZCZEPEK, W.J., B. KOSMACINSKA, A. BIELEJEWSKA, W. LUNIEWSKI, M. SKARZYNSKI ET D. ROMARYNOWSKA, 2007. « Identification of imatinib mesylate degradation products obtained under stress conditions ». *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 43, n° 5, p. 1682-1691.
- TAKANASHI, S. ET N.R. BACHUR, 1975. « Daunorubicin metabolites in human urine ». *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 195, n° 1, p. 41-49.
- TAN, M.H.E., J. LI, H.E. XU, K. MELCHER ET E.L. YONG, 2015. « Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery ». *Acta Pharmacologica Sinica*, vol. 36, n° 1, p. 3-23.
- TAUXE-WUERSCH, A., L.F. DE ALENCASTRO, D. GRANDJEAN ET J. TARRADELLAS, 2006. « Trace determination of tamoxifen and 5-fluorouracil in hospital and urban wastewaters ». *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, vol. 86, n° 7, p. 473-485.
- TELLEZ-BAÑUELOS, M.C., P.C. ORTIZ-LAZARENO, A. SANTERRE, J. CASAS-SOLIS, A. BRAVO-CUELLAR ET G. ZAITSEVA, 2011. « Effects of low concentration of endosulfan on proliferation, ERK1/2 pathway, apoptosis and senescence in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) splenocytes ». *Fish & Shellfish Immunology*, vol. 31, n° 6, p. 1291-1296.
- TERNES, T.A., 1998. « Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers ». *Water Research*, vol. 32, n° 11, p. 3245-3260.
- THOMAS, K.V., C. DYE, M. SCHLABACH ET K.H. LANGFORD, 2007. « Source to sink tracking of selected human pharmaceuticals from two Oslo city hospitals and a wastewater treatment works ». *Journal of Environmental Monitoring*, vol. 9, n° 12, p. 1410-1418.
- THOMPSON, S., H. BUDZINSKI, P. GARRIGUES ET J.F. NARBONNE, 1999. « Comparison of PCB and DDT distribution between water-column and sediment-dwelling bivalves in Arcachon Bay, France ». *Marine Pollution Bulletin*, vol. 38, n° 8, p. 655-662.
- THORN, C.F., C. OSHIRO, S. MARSH, T. HERNANDEZ-BOUSSARD, H. MCLEOD, T.E. KLEIN ET R.B. ALTMAN, 2011. « Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects ». *Pharmacogenetics and Genomics*, vol. 21, n° 7, p. 440-446.
- TOFFOLI, G., G. CORONA, B. BASSO ET M. BOIOCCHI, 2004. « Pharmacokinetic optimisation of treatment with oral etoposide ». *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 43, n° 7, p. 441-66.
- TROMBINI, C., T.G. DA FONSECA, M. MORAIS, T.L. ROCHA, J. BLASCO ET M.J. BEBIANNO, 2016. « Toxic effects of cisplatin cytostatic drug in mussel *Mytilus galloprovincialis* ». *Marine Environmental Research*, vol. 119, p. 12-21.

- TURNER, A. ET L. MASCORDA, 2015. « Particle-water interactions of platinum-based anticancer drugs in river water and estuarine water ». *Chemosphere*, vol. 119, p. 415-422.
- UD-DAULA, A., G. PFISTER ET K.W. SCHRAMM, 2012. « 5-Fluorouracil Accumulation in Green Microalgae and its Biogenetic Transfer into Ciliate Protozoan ». *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, vol. 88, n° 4, p. 548-554.
- UEDA, T., M. HAYASHI, Y. OHTSUKA, T. NAKAMURA, J. KOBAYASHI ET T. SOFUNI, 1992. « A preliminary-study of the micronucleus test by acridine-orange fluorescent staining compared with chromosomal aberration test using fish erythropoietic and embryonic-cells ». *Water Science and Technology*, vol. 25, n° 11, p. 235-240.
- URBATZKA, R., S. BOTTERO, A. MANDICH, I. LUTZ ET W. KLOAS, 2007. « Endocrine disrupters with (anti)estrogenic and (anti)androgenic modes of action affecting reproductive biology of *Xenopus laevis*: I. Effects on sex steroid levels and biomarker expression ». *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, vol. 144, n° 4, p. 310-318.
- URBATZKA, R., I. LUTZ, R. OPITZ ET W. KLOAS, 2006. « Luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, and gonadotropin releasing hormone mRNA expression of *Xenopus laevis* in response to endocrine disrupting compounds affecting reproductive biology ». *General and Comparative Endocrinology*, vol. 146, n° 2, p. 119-125.
- VALCÁRCEL, Y., S. GONZALEZ ALONSO, J.L. RODRIGUEZ-GIL, A. GIL ET M. CATALA, 2011. « Detection of pharmaceutically active compounds in the rivers and tap water of the Madrid Region (Spain) and potential ecotoxicological risk ». *Chemosphere*, vol. 84, n° 10, p. 1336-1348.
- VALENCIA, L.C., A. GARCÍA, M.P. RAMÍREZ-PINILLA ET J.L. FUENTES, 2011. « Estimates of DNA damage by the comet assay in the direct-developing frog *Eleutherodactylus johnstonei* (Anura, Eleutherodactylidae) ». *Genetics and Molecular Biology*, vol. 34, n° 4, p. 681-688.
- VAN DER HOEVEN, J.C.M., I.M. BRUGGEMAN, G.M. ALINK ET J.H. KOEMAN, 1982. « The killifish *Nothobranchius rachowi*, a new animal in genetic toxicology ». *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*, vol. 97, n° 1, p. 35-42.
- VAN DER VEN, L.T.M., E.J. VAN DEN BRANDHOF, J.H. VOS ET P.W. WESTER, 2007. « Effects of the estrogen agonist 17 β -estradiol and antagonist tamoxifen in a partial life-cycle assay with zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 26, n° 1, p. 92-99.
- VAN WYK, J.H., E.J. POOL ET A.J. LESLIE, 2003. « The effects of anti-androgenic and estrogenic disrupting contaminants on breeding gland (nuptial pad) morphology, plasma testosterone levels, and plasma vitellogenin levels in male *Xenopus laevis* (African clawed frog) ». *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, vol. 44, n° 2, p. 247-256.
- VASANTHAKUMAR, G. ET N.K. AHMED, 1985. « Uptake and metabolism of daunorubicin by human myelocytic cells ». *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, vol. 15, n° 1, p. 35-39.
- VERLICCHI, P., M. AL AUKIDY, A. GALLETTI, M. PETROVIC ET D. BARCELO, 2012. « Hospital effluent: Investigation of the concentrations and distribution of pharmaceuticals and environmental risk assessment ». *Science of The Total Environment*, vol. 430, p. 109-118.

- VYAS, N., A. TURNER ET G. SEWELL, 2014. « Platinum-based anticancer drugs in waste waters of a major UK hospital and predicted concentrations in recipient surface waters ». *Science of The Total Environment*, vol. 493, p. 324-329.
- WEIGT, S., N. HUEBLER, R. STRECKER, T. BRAUNBECK ET T.H. BROSCARD, 2011. « Zebrafish (*Danio rerio*) embryos as a model for testing proteratogens ». *Toxicology*, vol. 281, n^{os} 1-3, p. 25-36.
- WELLS, K. ET G. VAN DER KRAAK, 2000. « Differential binding of endogenous steroids and chemicals to androgen receptors in rainbow trout and goldfish ». *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 19, n^o 8, p. 2059-2065.
- WHIRL-CARRILLO, M., E.M. McDONAGH, J.M. HEBERT, L. GONG, K. SANGKUH, C.F. THORN, R.B. ALTMAN ET T.E. KLEIN, 2012. « Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine ». *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 92, n^o 4, p. 414-417.
- WILLIAMS, T.D., J.E. CAUNTER, A.D. LILICRAP, T.H. HUTCHINSON, E.G. GILLINGS ET S. DUFFELL, 2007. « Evaluation of the reproductive effects of tamoxifen citrate in partial and full life-cycle studies using fathead minnows (*Pimephales promelas*) ». *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 26, n^o 4, p. 695-707.
- WILLIAMS, R.C. ET C.D. METCALFE, 1992. « Development of an invivo hepatic micronucleus assay with Rainbow-trout ». *Aquatic Toxicology*, vol. 23, n^{os} 3-4, p. 193-202.
- WINTER, M.J., L.C.J. ELLIS ET T.H. HUTCHINSON, 2007. « Formation of micronuclei in erythrocytes of the fathead minnow (*Pimephales promelas*) after acute treatment with mitomycin C or cyclophosphamide ». *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, vol. 629, n^o 2, p. 89-99.
- WONG, C.S., P.D. CAPEL ET L.H. NOWELL, 2001. « National-scale, field-based evaluation of the biota-sediment accumulation factor model ». *Environmental Science & Technology*, vol. 35, n^o 9, p. 1709-1715.
- WOOD, M.J., W.J. IRWIN ET D.K. SCOTT, 1990. « Photodegradation of doxorubicin, daunorubicin and epirubicin measured by high-performance liquid chromatography ». *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, vol. 15, n^o 4, p. 291-300.
- XIE, H., 2012. « Occurrence, Ecotoxicology, and Treatment of Anticancer Agents as Water Contaminants ». *Journal of Environmental & Analytical Toxicology*, S2:002.
- YAN, Z., K. YAN, X. HE, Y. LIU, J. ZHANG, O. LOPEZ TORRES, R. GUO ET J. CHEN, 2017. « The impact assessment of anticancer drug imatinib on the feeding behavior of rotifers with an integrated perspective: Exposure, post-exposure and re-exposure. *Chemosphere*, vol. 185, p. 423-430.
- YANG, Y., J. FU, H. PENG, L. HOU, M. LIU ET J.L. ZHOU, 2011. « Occurrence and phase distribution OF SELECTED PHARMACEUTICALS IN THE YANGTZE ESTUARY AND ITS COASTAL ZONE ». *JOURNAL OF HAZARDOUS MATERIALS*, VOL. 190, NOS 1-3, P. 588-596.

- YIN, P., Y.W. LI, Q.L. CHEN ET Z.H. LIU, 2017. « Diethylstilbestrol, flutamide and their combination impaired the spermatogenesis of male adult zebrafish through disrupting HPG axis, meiosis and apoptosis ». *Aquatic Toxicology*, vol. 185, p. 129-137.
- YIN, J., B. SHAO, J. ZHANG ET K.J. LI, 2010. « A Preliminary Study on the Occurrence of Cytostatic Drugs in Hospital Effluents in Beijing, China ». *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, vol. 84, n° 1, p. 39-45.
- YU, J.T., E.J. BOUWER ET M. COELHAN, 2006. « Occurrence and biodegradability studies of selected pharmaceuticals and personal care products in sewage effluent ». *Agricultural Water Management*, vol. 86, n°s 1-2, p. 72-80.
- YUAN, H.W., G.L. RUAN, S.Y. GONG, Y.C. YUAN, D.H. YU ET D.Q. YANG, 2012. « Effects of busulfan on serum steroid hormones, GSI, gonad development and sex reversal in the Asian swamp eel (*Monopterus albus*) ». In : Zhang, H, dir.) *Advanced Research on Advanced Structure, Materials and Engineering*, vol. 382, Stafa-Zurich: Trans Tech Publications Ltd, p. 486-490.
- ZAJA, R., V. MUNIC, R.S. KLOBUCAR, A. AMBROVIC-RISTOV ET T. SMITAL, 2008. « Cloning and molecular characterization of apical efflux transporters (ABCB1, ABCB11 and ABCC2) in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatocytes ». *Aquatic Toxicology*, vol. 90, n° 4, p. 322-332.
- ZALESKA-RADZIWIŁŁ, M., K. AFFEK ET J. RYBAK, 2014. « Ecotoxicity of chosen pharmaceuticals in relation to micro-organisms-risk assessment ». *Desalination and Water Treatment*, vol. 52, n°s 19-21, p. 3908-3917.
- ZALESKA-RADZIWIŁŁ, M., M. LEBKOWSKA, K. AFFEK ET A. ZARZECZNA, 2011. « Environmental risk assessment of selected pharmaceuticals present in surface waters in relation to animals ». *Archives of Environmental Protection*, vol. 37, n° 3, p. 31-42.
- ZAMORA-PEREZ, A., G.M. ZUNIGA-GONZALEZ, B.C. GOMEZ-MEDA, M.L. RAMOS-IBARRA, C.M. BATISTA-GONZALEZ ET O. TORRES-BUGARIN, O. 2004. « Induction of micronucleated cells in the shed skin of salamanders (*Ambystoma* sp.) treated with colchicine or cyclophosphamide ». *Environmental and Molecular Mutagenesis*, vol. 44, n° 5, p. 436-440.
- ZAVALA-AGUIRRE, J.L., O. TORRES-BUGARIN, H.R. BUELNA-OSBEN, L.P. FLORES-KEHN, M.L. RAMOS-IBARRA, G. ZUNIGA-GONZALEZ ET T. OGURA, T. 2010. « Induction of micronuclei and nuclear abnormalities by cyclophosphamide and colchicine in *Xenotoca melanosoma* (Pisces, Goodeidae) from Lake La Alberca in Michoacan, Mexico ». *Journal of Environmental Science and Health Part A: Toxic/Hazardous Substances & Environmental Engineering*, vol. 45, n° 1, p. 75-81.
- ZHANG, Y.Q., J.F. ZHANG, Y.J. XIAO, V.W.C. CHANG ET T.T. LIM, 2017A. « DIRECT AND INDIRECT PHOTODEGRADATION PATHWAYS OF CYTOSTATIC DRUGS UNDER UV GERMICIDAL IRRADIATION: PROCESS KINETICS AND INFLUENCES OF WATER MATRIX SPECIES AND OXIDANT DOSING ». *JOURNAL OF HAZARDOUS MATERIALS*, vol. 324, p. 481-488.

- ZHANG, Y.Q., Y.J. J.F. V.W.C. T.T. 2017b. « Degradation of cyclophosphamide and 5-fluorouracil in water using UV and UV/H₂O₂: Kinetics investigation, pathways and energetic analysis ». *Journal of Environmental Chemical Engineering*, vol. 5, n° 1, p. 1133-1139.
- ZHOU, J.L., Z.L. ZHANG, E. BANKS, D. GROVER ET J.Q. JIANG, 2009. « Pharmaceutical residues in wastewater treatment works effluents and their impact on receiving river water ». *Journal of Hazardous Materials*, vol. 166, n°s 2-3, p. 655-661.
- ZOUNKOVA, R., L. KOVALOVA, L. BLAHA ET W. DOTT, 2010. « Ecotoxicity and genotoxicity assessment of cytotoxic antineoplastic drugs and their metabolites ». *Chemosphere*, vol. 81, n° 2, p. 253-260.
- ZOUNKOVA, R., P. ODRASKA, L. DOLEZALOVA, K. HILSCHEROVA, B. MARSALEK ET L. BLAHA, 2007. « Ecotoxicity and genotoxicity assessment of cytostatic pharmaceuticals ». *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 26, n° 10, p. 2208-2214.
- ZUCCATO, E., D. CALAMARI, M. NATANGELO ET R. FANELLI, 2000. « Presence of therapeutic drugs in the environment ». *The Lancet*, vol. 355, n° 9217, p. 1789-1790.

Pour tout renseignement, vous pouvez communiquer avec le
Centre d'expertise en analyse environnementale du Québec :

Téléphone : 418 643-1301

Télécopieur : 418 528-1091

Courriel : ceaeq@environnement.gouv.qc.ca

Web : www.ceaeq.gouv.qc.ca

**Environnement
et Lutte contre
les changements
climatiques**

Québec 