

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**

**Environnement Canada
Santé Canada**

Février 2015

N° de cat. : En14-214/2015F-PDF
ISBN 978-0-660-23252-2

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

On demande seulement :

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

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

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

Also available in English

Sommaire

Conformément à l'article 74 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* [(LCPE (1999))], les ministres de l'Environnement et de la Santé ont procédé à une évaluation préalable de la substance tamoxifène et dont le numéro d'enregistrement du Chemical Abstracts Service est 10540-29-1. Une priorité élevée a été accordée à l'évaluation de cette substance, car elle répond aux critères de catégorisation écologique relatifs au potentiel de bioaccumulation et à la toxicité intrinsèque pour les organismes non humains et l'on sait qu'elle est commercialisée au Canada. Une priorité a également été accordée à l'évaluation préalable du tamoxifène, car on a jugé que cette substance présentait un potentiel de risque élevé pour la santé humaine selon les classifications d'autres organismes nationaux ou internationaux concernant la cancérogénicité.

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

Le tamoxifène est une substance organique qui n'est pas présente de manière naturelle dans l'environnement. Il peut être fabriqué en tant que tamoxifène de qualité chimique (NE CAS 10540-29-1) ou comme citrate de tamoxifène de qualité pharmaceutique (NE CAS 54965-24-1). Le tamoxifène portant le NE CAS 10540-29-1 est la seule substance des deux qui figure sur la *Liste intérieure*. Au Canada, le citrate de tamoxifène est principalement utilisé comme produit pharmaceutique à usage humain, et le tamoxifène de qualité chimique peut également être utilisé comme outil de recherche en laboratoire. Plus précisément, le tamoxifène sert de substance pour traiter le cancer du sein répondant aux œstrogènes; pour la recherche, ses propriétés en tant que modulateur sélectif des récepteurs œstrogéniques sont utilisées pour examiner les mécanismes de la fonction endocrinienne. La fraction du citrate associée au tamoxifène devrait avoir des effets écotoxicologiques négligeables.

Le tamoxifène est fortement métabolisé dans le foie, et le composé d'origine et ses métabolites sont excrétés par le corps lorsqu'ils sont ingérés. Les métabolites hydroxylés du tamoxifène, le 4-hydroxytamoxifène 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 restent biologiquement actifs. Par conséquent, leurs propriétés sont prises en considération en même temps que celles du tamoxifène dans la présente évaluation préalable.

Les données disponibles dans le commerce sur les ventes de produits pharmaceutiques au Canada en 2011 et en 2012 indiquent que les hôpitaux et les pharmacies ont acheté, chacune de ces années, plus de 300 kg de citrate de tamoxifène aux fins de prescription. Des données similaires également disponibles ont permis d'estimer que les hôpitaux et les pharmacies dans l'ensemble du pays ont acheté 250 kg de cette substance en 2007. Plusieurs sociétés pharmaceutiques sont autorisées à vendre le tamoxifène au Canada pour usage humain. Le tamoxifène de qualité chimique peut aussi être acheté auprès des principaux fabricants de produits chimiques.

En raison de ses propriétés physiques et chimiques, s'il est rejeté dans l'environnement, on s'attend à trouver le tamoxifène dans l'eau, le sol et les sédiments, selon le milieu de rejet. À la lumière des données modélisées et empiriques, le tamoxifène, le 4-hydroxytamoxifène et l'endoxifène devraient persister dans l'eau, le sol et les sédiments. Le tamoxifène ne devrait pas se bioaccumuler dans les organismes, en raison de sa faible solubilité dans l'eau, du diamètre de sa coupe transversale relativement important (résultant d'une absorption restreinte par les branchies à cause de l'encombrement stérique) et de son potentiel élevé de métabolisation par les poissons. Les données modélisées ont également indiqué que le 4-hydroxytamoxifène et l'endoxifène ont un potentiel de bioaccumulation limité.

Le tamoxifène est homologué aux fins d'utilisation pharmaceutique au Canada. Il peut éventuellement atteindre les eaux de surface s'il est rejeté par des sites de fabrication ou de formulation. Le tamoxifène et ses métabolites, le 4-hydroxytamoxifène et l'endoxifène, peuvent se retrouver dans l'eau de surface si ces substances sont rejetées dans les selles ou l'urine des utilisateurs du tamoxifène sous sa forme médicamenteuse. Compte tenu de ces rejets possibles, l'eau constitue la principale source d'exposition écologique au tamoxifène. Dans la mesure où aucune information n'était disponible sur les rejets réels de cette substance au Canada, des scénarios d'exposition prudents et réalistes, sélectionnés pour une exploitation industrielle propre au site et pour les rejets dans les égouts dans le cadre d'un usage prescrit du tamoxifène, ont été élaborés afin d'estimer les rejets de la substance dans le milieu aquatique. Le tamoxifène et ses métabolites, le 4-hydroxytamoxifène et l'endoxifène, sont considérés comme très toxiques pour les organismes aquatiques et comme pouvant causer une perturbation endocrinienne. Les concentrations environnementales estimées dans l'eau étaient inférieures aux concentrations estimées sans effet calculées pour les organismes aquatiques.

Compte tenu de tous les éléments de preuve contenus dans la présente évaluation préalable, le risque associé au tamoxifène est faible pour les organismes et l'intégrité globale de l'environnement. On conclut que le tamoxifène ne satisfait pas aux critères énoncés aux alinéas 64a) ou b) de la LCPE (1999), car il ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à

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

En ce qui a trait à l'exposition de la population générale au tamoxifène, l'eau potable contenant le médicament constitue la principale source d'exposition. L'exposition au tamoxifène présent dans l'eau potable est significativement plus faible que l'exposition à cette substance utilisée comme produit pharmaceutique.

Dans le cadre de cette évaluation, des hypothèses prudentes ont été utilisées afin d'estimer l'exposition indirecte potentielle de la population générale au tamoxifène. Peu de données sont actuellement disponibles sur la présence de cette substance dans les eaux canadiennes. De très faibles concentrations de tamoxifène ont été mesurées dans les échantillons d'influent, d'effluent et de biosolides prélevés dans certaines stations d'épuration des eaux usées au Canada, ainsi que dans des échantillons de lixiviat provenant de sites d'enfouissement canadiens. Aux fins de la présente évaluation, les données modélisées sur les eaux de surface au Canada et les seuils de déclaration relatifs aux échantillons prélevés dans les effluents d'eaux usées au pays ont donc été utilisés comme approximations prudentes des concentrations de tamoxifène dans l'eau potable au Canada. La tranche supérieure des estimations d'absorption à partir des milieux naturels était très faible (valeurs inférieures à 0,1 ng/kg de poids corporel par jour). En raison de ces faibles niveaux d'exposition, on ne s'attend à aucun risque attribuable à cette substance. Afin d'appuyer davantage cette caractérisation des risques, les valeurs de la tranche supérieure des estimations de l'exposition indirecte pour la population générale ont été comparées à la dose thérapeutique la plus faible. Les marges d'exposition variaient de plus de 82 000 à plus de 4 000 000.

D'après les renseignements présentés dans cette évaluation préalable, on conclut que le tamoxifène ne répond pas aux critères énoncés à l'alinéa 64c) de la LCPE (1999), car il ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité, à une concentration ou dans des conditions qui constituent ou peuvent constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

Conclusion

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

Table des matières

Sommaire	3
1. Introduction.....	8
2. Identité de la substance	10
2.1 Métabolites	10
3. Propriétés physiques et chimiques.....	15
4. Sources et utilisations.....	22
5. Rejets dans l'environnement	24
6. Concentrations environnementales mesurées	25
7. 7. Devenir dans l'environnement	27
7.1. Persistance dans l'environnement.....	29
7.1.1. Données empiriques	29
7.1.2. Résultats de la modélisation	32
7.2. Potentiel de bioaccumulation	37
7.2.1. Métabolisme	37
7.2.2. Estimation du FBC et du FBA.....	38
8. Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement.....	41
8.1. Évaluation des effets sur l'environnement.....	41
8.1.1. Toxicité du tamoxifène pour les organismes aquatiques	42
8.1.2. Toxicité des métabolites du tamoxifène pour les organismes aquatiques ..	54
8.1.3. Calcul de la CESE.....	57
8.2. Évaluation de l'exposition de l'environnement.....	58
8.2.1. Rejets industriels.....	58
8.2.2. Rejets à l'égout provenant d'une utilisation pharmaceutique.....	61
8.3. Caractérisation des risques pour l'environnement.....	63
8.4. Incertitudes dans l'évaluation des risques pour l'environnement	65
9. Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine	66
10. Incertitudes dans l'évaluation des risques pour la santé humaine	70
11. Conclusion.....	71
Références	73

Tableaux

Tableau 1a. Identité de la substance – Tamoxifène et citrate de tamoxifène	11
Tableau 1b. Identité de la substance – 4-hydroxytamoxifène (4-HT), un métabolite du tamoxifène.....	13
Tableau 1c. Identité de la substance – endoxifène, un métabolite du tamoxifène	14
Tableau 2a. Propriétés physiques et chimiques de la forme neutre du tamoxifène ^a	16
Tableau 2b. Propriétés physiques et chimiques du 4-hydroxytamoxifène (4-HT), un métabolite du tamoxifène	19

Tableau 2c. Propriétés physiques et chimiques de l'endoxifène, un métabolite du tamoxifène	21
Tableau 4a. Données modélisées sur la dégradation du tamoxifène.....	33
Tableau 4b. Données modélisées sur la dégradation du 4-hydroxytamoxifène (4-HT), un métabolite du tamoxifène	34
Tableau 4c. Données modélisées sur la dégradation de l'endoxifène, un métabolite du tamoxifène.....	36
Tableau 5a. Résumé des données modélisées sur la bioaccumulation du tamoxifène (formes neutre et ionisée)	38
Tableau 5b. Résumé des données modélisées sur la bioaccumulation du 4-HT, un métabolite du tamoxifène	39
Tableau 5c. Résumé des données modélisées sur la bioaccumulation de l'endoxifène, un métabolite du tamoxifène	40
Tableau 6a. Données empiriques sur la toxicité du tamoxifène pour les organismes aquatiques	50
Tableau 6b. Données empiriques <i>in vitro</i> sur la toxicité du 4-HT, un métabolite du tamoxifène	55

1. Introduction

La *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999) [LCPE (1999)] (Canada, 1999) exige que les ministres de l'Environnement et de la Santé procèdent à une évaluation préalable des substances qui répondent aux critères de la catégorisation énoncés dans la Loi afin de déterminer si elles présentent ou sont susceptibles de présenter un risque pour l'environnement ou la santé humaine.

Une évaluation préalable de la substance 2-[4-[(1Z)-1,2-diphényl-1-butényl]phénoxy]-N,N-diméthyl-éthanamine, dont le numéro de registre du Chemical Abstracts Service est 10540-29-1, a été effectuée. Cette substance sera désignée par son nom commun, le tamoxifène. Une priorité élevée a été accordée à l'évaluation du tamoxifène, car il répond aux critères de catégorisation écologique relatifs au potentiel de bioaccumulation et à la toxicité intrinsèque pour les organismes non humains et l'on sait qu'il est commercialisé au Canada. Une priorité élevée a également été accordée à l'évaluation préalable du tamoxifène, car on a jugé que cette substance présentait un potentiel de risque élevé pour la santé humaine selon les classifications d'autres organismes nationaux ou internationaux concernant la cancérogénicité.

Les évaluations préalables mettent l'accent sur les renseignements jugés essentiels pour déterminer si une substance répond aux critères établis à l'article 64 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999) [LCPE (1999)] (Canada, 1999). Les évaluations préalables visent à examiner des renseignements scientifiques et à tirer des conclusions fondées sur la méthode du poids de la preuve et le principe de prudence¹.

La présente évaluation préalable contient des renseignements sur les propriétés chimiques, les dangers, les utilisations et l'exposition. Des données pertinentes ont été relevées jusqu'en mars 2013. Les études les plus importantes ont fait l'objet d'une évaluation critique et ont servi, tout comme des résultats modélisés, à formuler des conclusions. Lorsqu'ils étaient disponibles et pertinents, les renseignements contenus dans les évaluations des risques et des dangers effectuées par d'autres instances ont été utilisés. L'évaluation préalable ne constitue pas un examen exhaustif ou critique de toutes les données disponibles.

La détermination de la conformité à l'un ou plusieurs des critères énoncés à l'article 64 repose sur une évaluation des risques pour l'environnement ou la santé humaine liés aux expositions dans l'environnement en général. Pour les humains, ceci inclut notamment les expositions à l'air ambiant, à l'air intérieur, à l'eau potable, aux produits alimentaires et dues à l'utilisation de produits de consommation. Une conclusion établie en vertu de la LCPE (1999) sur les substances incluses dans le Plan de gestion des produits chimiques n'est pas pertinente, ni n'empêche une évaluation par rapport aux critères de risque du *Système d'information sur les matières dangereuses au travail* (SIMDUT) qui sont définis dans le *Règlement sur les produits contrôlés* pour les produits destinés à être utilisés au travail. De la même manière, une conclusion fondée sur critères énoncés à l'article 64 de la LCPE (1999) n'empêche pas la prise de mesures en vertu d'autres articles de la LCPE (1999) ou d'autres lois.

Elle fait plutôt état des études et des éléments de preuve les plus importants qui appuient la conclusion.

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

La présente évaluation préalable a été préparée par le personnel du Programme des substances existantes de Santé Canada et d'Environnement Canada. Elle intègre les résultats d'autres programmes exécutés par ces ministères ainsi que les commentaires obtenus dans le cadre de la période de commentaires du public de 60 jours faisant suite à la publication de l'ébauche d'évaluation préalable. Les parties de la présente évaluation préalable qui portent sur la santé humaine et l'écologie ont fait l'objet d'un examen externe par écrit par des pairs ou d'une consultation de ces derniers. Chris Metcalfe (Université Trent) et Vance Trudeau (Université d'Ottawa) ont fourni des commentaires sur les parties techniques concernant l'environnement. Des commentaires sur l'approche utilisée pour évaluer la substance en ce qui a trait à la santé humaine ont été reçus de la part de M. Warren Foster (Université McMaster), de M. Sam Kacew (Centre R. Samuel McLaughlin d'évaluation du risque sur la santé des populations) et de M^{me} Beate Escher (Université du Queensland). Bien que ces commentaires aient été pris en considération, Santé Canada et Environnement Canada assument la responsabilité du contenu final et des résultats de l'évaluation préalable.

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

2. Identité de la substance

Aux fins du présent document, la substance 2-[4-[(1 $\bar{U}$)-1,2-diphényl-1-butényl]phénoxy]- $\bar{U}$, $\bar{U}$ -diméthyl-éthanamine sera désignée par son nom commun, le tamoxifène. Ce dernier peut être fabriqué en tant que tamoxifène de qualité chimique (numéro de registre du Chemical Abstracts Registry [n° CAS] 10540-29-1) ou comme citrate de tamoxifène de qualité pharmaceutique (n° CAS 54965-24-1). Le tamoxifène portant le n° CAS 10540-29-1 est la seule substance des deux qui figure sur la Liste intérieure des substances (LIS). Le citrate de tamoxifène est disponible en tant que produit pharmaceutique pour les humains sous différents noms, comme Novaldex-D, Apo-Tamox ou Mylan-Tamoxifen (BDPP, 2010; se reporter au tableau 1a); toutefois, les deux formes chimiques du tamoxifène (c.-à-d. la qualité chimique et la qualité pharmaceutique) ont été utilisées dans diverses études sur la toxicité. Pour les besoins de la présente évaluation préalable, le citrate de tamoxifène de qualité pharmaceutique et le tamoxifène de qualité chimique sont traités de manière égale et interchangeable. La présence du sel de citrate est généralement omise des discussions étant donné que sa fonction est essentiellement pharmacocinétique et qu'elle ne devrait pas contribuer à la toxicité du tamoxifène lui-même. Par conséquent, le tamoxifène est le principal sujet de la présente évaluation préalable.

2.1 Métabolites

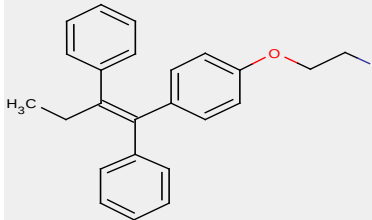
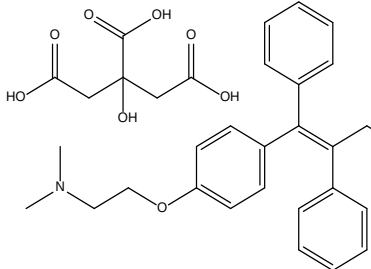
Le tamoxifène est une substance pharmaceutique connue comme étant un modulateur sélectif des récepteurs œstrogéniques (MSRE) (Williams *et al.*, 2007). Lorsqu'il est ingéré par les humains, le tamoxifène est largement métabolisé dans le foie par les enzymes du cytochrome P450 et l'on sait que le tamoxifène ainsi que ses métabolites sont excrétés par le corps (Kisanga *et al.*, 2005). Les métabolites hydroxylés, le 4-hydroxytamoxifène (4-HT) et l'endoxifène, sont les principaux métabolites actifs du tamoxifène; ils présentent des propriétés semblables à celles du composé d'origine et sont de très puissants antiœstrogènes (Williams *et al.*, 2007; Lim *et al.*, 2005; Kisanga *et al.*, 2005). De plus, le tamoxifène a été appelé un promédicament, étant donné que l'efficacité du traitement thérapeutique dépend de sa conversion adéquate en métabolites hydroxylés (Jaremko *et al.*, 2010).

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'un des métabolites, l'endoxifène (Goetz et Loprinzi, 2003; Kisanga *et al.*, 2005). Par conséquent, étant donné que les deux métabolites hydroxylés du tamoxifène, le 4-HT et l'endoxifène, demeurent

biologiquement actifs, sont excrétés par le corps humain lors de l'ingestion, ont une structure très semblable au composé d'origine et peuvent coexister avec le tamoxifène non métabolisé dans l'environnement, leurs propriétés toxiques sont évaluées en même temps que celles du tamoxifène dans la présente évaluation préalable. Les renseignements sur l'identité de la substance pour le tamoxifène, le 4-HT et l'endoxifène sont présentés dans les tableaux 1a, 1b et 1c, respectivement.

Tableau 1a. Identité de la substance – Tamoxifène et citrate de tamoxifène

Nom de la substance	Tamoxifène	Citrate de tamoxifène
N° CAS	10540-29-1	54965-24-1
Nom dans la LIS	2-[4-[(1Z)-1,2-diphényl-1-butenyl]phénoxy]-N,N-diméthyl-éthanamine	s.o.
Noms relevés dans les NCI ¹	Ethanamine, 2-[4-[(1Z)-1,2-diphenyl-1-butenyl]phenoxy]-N,N-dimethyl- (ASIA-PAC, NZIoC); Ethanamine, 2-[4-(1,2-diphenyl-1-butenyl)phenoxy]-N,N-dimethyl-, (Z)- (AICS); tamoxifen (REACH); tamoxifène (EINECS)	
Autres noms	(Z)-2-[4-(1,2-Diphenyl-1-butenyl)phenoxy]-N,N-dimethylethanamine; Ethanamine, 2-[4-[(1Z)-1,2-diphenyl-1-butenyl]phenoxy]-N,N-dimethyl-; Ethylamine, 2-[p-(1,2-diphenyl-1-butenyl)phenoxy]-N,N-dimethyl-, (Z)-; ICI 47699; Mammaton; Novaldex; Tamoxifen and its salts; <i>trans</i> -Tamoxifen; Z-Tamoxifen	(Z)-(2-(4-(1,2-Diphenylbut-1-enyl)phenoxy)ethyl)dimethylammonium dihydrogen 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate; Ethanamine, 2-(4-((1Z)-1,2-diphenyl-1-butenyl)phenoxy)-N,N-dimethyl-, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate (1:1); Ethanamine, 2-(4-(1,2-diphenyl-1-butenyl)phenoxy)-N,N-dimethyl, (Z)-, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate

		(1:1) Novaldex-D, Apo-Tamox, Mylan-Tamoxifen ² Caditam; Apo-Tamox, Caditam, Farmifeno, Genox, Ginarsan, Emblon, Jenoxifen, Kessar, Ledertam, Nolgen, Noltam, Nourytan, Noxitem, Oncotam, Soltamox, Tafoxen, Tamofen, Tamoplex, Tamox-Puren, Tamoxasta, Taxus, Terimon, TMX, Zemide, Zitazonium, Zynoplex ³
Groupe chimique (groupe de la LIS)	Produits chimiques organiques définis	Produits chimiques organiques définis
Principale classe chimique ou utilisation	Amines aliphatiques	Amines aliphatiques
Principale sous- classe chimique	Phénols	Phénols
Formule chimique	C ₂₆ H ₂₉ NO	C ₂₆ H ₂₉ NO·C ₆ H ₈ O ₇
Structure chimique		
SMILES	<chem>C(=C(/c1ccccc1)CC)(\c1ccc(OCCN(C)C)cc1)c1ccccc1</chem>	<chem>C(=C(/c1ccccc1)CC)(\c1ccc(cc1)OCCN(C)C)c1ccccc1.C(CC(O)=O)(CC(O)=O)(C(O)=O)O</chem>
Poids moléculaire (g/mol)		563,62

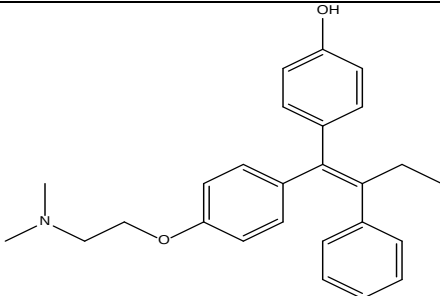
Abréviations : s.o., sans objet; SMILES, Simplified Molecular-Input Line-Entry système.

¹National Chemical Inventories (NCI) (2009) : AICS (inventaire des substances chimiques de l'Australie); ASIA-PAC (liste des substances de l'Asie-Pacifique); ECL (liste des substances chimiques existantes de la Corée); EINECS (inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes); ELINCS (liste européenne des substances chimiques notifiées); ENCS (inventaire des substances chimiques existantes et nouvelles du Japon); NZIoC (inventaire des substances chimiques de la Nouvelle-Zélande); PICCS (inventaire des produits et substances chimiques des Philippines); REACH (enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des produits chimiques) et TSCA (inventaire des substances chimiques visées par la *Toxic Substances Control Act* des États-Unis).

²BDPP, 2010

³ChemIDplus, 1993-

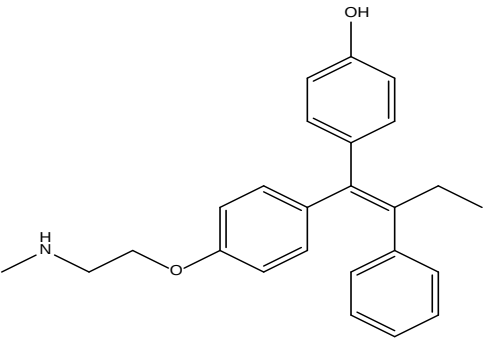
Tableau 1b. Identité de la substance – 4-hydroxytamoxifène (4-HT), un métabolite du tamoxifène

N° CAS	68047-06-3
Autres numéros de registre¹	65213-48-1, 72732-26-4, 76276-99-8
Nom systématique¹	Phenol, 4-((1Z)-1-(4-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)-2-phenyl-1-butenyl)-; Phenol, 4-(1-(4-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)-2-phenyl-1-butenyl)-, (Z)-
Synonymes	(Z)-4-Hydroxytamoxifen (US NLM); 4-((1Z)-1-(4-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)-2-phenyl-1-butenyl)phenol (US NLM); BRN 4910749 (RTECS); Hydroxytamoxifen (RTECS); ICI 79,280 (RTECS); ICI 79280 (US NLM); <i>trans</i> -4-(1-(4-(2-(Dimethylamino)ethoxy)phenyl)-2-phenyl-1-(butenyl)phenol (RTECS); <i>trans</i> -4-Hydroxytamoxifen (US NLM)
Groupe chimique (groupe de la LIS)	Produits chimiques organiques définis
Principale classe chimique ou utilisation	Amines aliphatiques
Principale sous-classe chimique	Phénols
Formule chimique	C ₂₆ H ₂₉ NO ₂
Structure chimique	
SMILES²	c1ccccc(\C(CC)=C(\c2ccc(cc2)O)c2ccc(OCCN(C)C)cc2)c1
Poids moléculaire (g/mol)	387,52

¹ U.S. National Library of Medicine (NLM); Medical Subject Headings File (MeSH) (ChemIDPlus, 1993-)² Simplified Molecular Input Line Entry System.

Tableau 1c. Identité de la substance – endoxifène, un métabolite du tamoxifène

Numéro de registre du Chemical Abstracts Service (n° CAS) :	110025-28-0
Nom systématique¹	Phenol, 4-(1-(4-(2-(methylamino)ethoxy)phenyl)-2-phenyl-1-butenyl)-

Synonymes¹	4-Hydroxy- <i>N</i> -demethyltamoxifen (MeSH); Endoxifen (MeSH, US NLM)
Autres noms¹	4-Hydroxy- <i>N</i> -desmethyltamoxifen (MeSH)
Groupe chimique (groupe de la LIS)	Produits chimiques organiques définis
Principale classe chimique ou utilisation	Amines aliphatiques
Principale sous-classe chimique	Phénols
Formule chimique	C ₂₅ H ₂₇ NO ₂
Structure chimique	
SMILES	<chem>c1(ccc(cc1)C(=C(/CC)c1ccccc1)\c1ccc(cc1)OCCNC)O</chem>
Poids moléculaire (g/mol)	373,49

¹ U.S. National Library of Medicine (NLM); Medical Subject Headings File (MeSH) (ChemIDPlus, 1993-)

² Simplified Molecular Input Line Entry System.

3. Propriétés physiques et chimiques

Le tableau 2a présente les propriétés physiques et chimiques (données expérimentales et modélisées disponibles) du tamoxifène qui se rapportent à son devenir dans l'environnement. De plus, les propriétés physiques et chimiques

pour les métabolites hydroxylés du tamoxifène, le 4-HT et l'endoxifène, ont été modélisées et sont présentées dans les tableaux 2b et 2c, respectivement. Les propriétés physiques et chimiques expérimentales du 4-HT et de l'endoxifène n'ont pas été trouvées dans la documentation publiée.

Des modèles fondés sur les relations quantitatives structure-activité (RQSA) ont été utilisés pour générer des données pour certaines des propriétés physiques et chimiques du tamoxifène et de ses métabolites hydroxylés, le 4-HT et l'endoxifène. Ces modèles (sauf WSKOWWIN) sont principalement fondés sur des méthodes d'addition de fragments; autrement dit, ils s'appuient sur la structure d'un produit chimique donné. Seule la forme neutre d'un produit chimique peut être fournie comme donnée d'entrée dans ces modèles (forme SMILES); par conséquent, les valeurs modélisées figurant aux tableaux 2a, 2b et 2c concernent les formes neutres du tamoxifène, du 4-HT et de l'endoxifène. Toutefois, la constante de dissociation acide (pK_a) relativement élevée de 8,69 pour le groupe fonctionnel basique indique que 50 % du tamoxifène se trouvera sous sa forme ionisée à un pH de 8,69 (ACD/pKaDB, 2005). Dans les plans d'eau où les valeurs de pH sont normalement observées dans l'environnement (pH entre 6 et 9), environ 33 % (pH de 9) à 100 % (pH de 6) du tamoxifène se trouvera sous sa forme neutre, ce qui indique que l'exposition au tamoxifène en milieu aquatique peut se faire à partir des formes neutres et ionisées. La proportion du tamoxifène dissocié [0,2 % (pH de 6) à 67 % (pH de 9)] (ACD/pKaDB, 2005) indique que le comportement de répartition estimé à l'aide du log D convient à la forme ionisée de la substance. Par conséquent, les prévisions relatives aux propriétés physiques et chimiques ne représentent probablement pas entièrement les propriétés et le comportement environnemental du tamoxifène en tant que composé ionisé. Toutefois, comme la forme neutre du tamoxifène est aussi présente dans l'environnement, les propriétés physiques et chimiques estimées demeurent pertinentes.

Tableau 2a. Propriétés physiques et chimiques de la forme neutre du tamoxifène^a

Propriété	Type	Valeur ^{a, b}	Température (°C)	Référence
Point de fusion (°C)	Modélisé	180,85*		MPBPWIN, 2008
Point d'ébullition (°C)	Modélisé	468,20		MPBPWIN, 2008
Masse volumique (kg/m ³)	Expérimental	s.o.		

Propriété	Type	Valeur ^{a, b}	Température (°C)	Référence
Pression de vapeur (Pa)	Modélisé	$4,62 \times 10^{-6*}$	25	EPI Suite, 2008
Constante de la loi de Henry (Pa·m ³ /mol)	Modélisé	$4,55 \times 10^{-5*}$	25	MPBPWIN, 2008
Log K _{oe} (sans dimension)	Modélisé	6,3		KOWWIN, 2008
Log D (sans dimension)	Expérimental ^c	Log D _{oct} = 4,51*		CEREP, c2010a
Log D (sans dimension)	Modélisé	Log D _{cyc} = 4,60		ACD/pKaDB, 2005
Log K _{co} (sans dimension)	Modélisé	6,42		KOCWIN, 2008
Solubilité dans l'eau (mg/L)	Expérimental ^c	0,4829* (1,3 µM)		CEREP, c2010b
Solubilité dans l'eau (mg/L)	Modélisé (estimé à partir du log K _{oe})	0,1936	25	WSKOWWIN, 2008
Solubilité dans l'eau (mg/L)	Modélisé (estimé à partir des fragments)	0,0246	25	WSKOWWIN, 2008
pK _a (sans dimension)	Expérimental	9,24		Flexser <i>et al.</i> ,

Propriété	Type	Valeur ^{a, b}	Température (°C)	Référence
	al			1935
pK _a (sans dimension)	Modélisé	8,69		ACD/pKaDB, 2005

Abréviations : cyc, cyclohexane; D, coefficient de distribution qui tient compte de la présence de l'espèce ionique; il représente la quantité nette des formes neutres et ioniques qui devraient se répartir dans la phase lipidique ou dans le carbone organique à un pH donné; K_{co}, coefficient de partage carbone organique-eau; K_{oe}, coefficient de partage octanol-eau; s.o., sans objet; oct, *n*-octanol; pK_a, constante de dissociation acide.

^a Un astérisque (*) indique une valeur choisie pour la modélisation.

^b La valeur entre parenthèses représente la valeur originale signalée par les auteurs.

^c La solubilité dans l'eau et le log D pour le tamoxifène ont été déterminés de manière expérimentale par la société de biotechnologie CEREP pour ses essais offerts sur le marché et permettant de déterminer l'hydrosolubilité et le coefficient de partage log D (CEREP, c2010a, c2010b). Le *n*-octanol et le cyclohexane ont été utilisés dans la phase organique des essais sur le coefficient de partage. Le protocole expérimental concernant la détermination de l'hydrosolubilité et du log D du tamoxifène n'était pas disponible. Néanmoins, la confiance en ces valeurs expérimentales est élevée, étant donné que le tamoxifène est utilisé comme composé de référence et témoin interne avec huit autres substances pharmaceutiques dans les essais commerciaux de CEREP.

Tableau 2b. Propriétés physiques et chimiques du 4-hydroxytamoxifène (4-HT), un métabolite du tamoxifène

Propriété	Type	Valeur ^a	Température (°C)	Référence
Point de fusion (°C)	Modélisé	211,01*		MPBPWIN, 2008
Point d'ébullition (°C)	Modélisé	503,04		MPBPWIN, 2008
Masse volumique (kg/m ³)	Expérimental	s.o.		
Pression de vapeur (Pa)	Modélisé	$4,14 \times 10^{-9*}$	25	EPI Suite, 2008
Constante de la loi de Henry (Pa·m ³ /mol)	Modélisé	$4,73 \times 10^{-9*}$	25	MPBPWIN, 2008
Log K _{oe} (sans dimension)	Modélisé	5,82		KOWWIN, 2008
Log K _{co} (sans dimension)	Modélisé	6,53		KOCWIN, 2008
Solubilité dans l'eau (mg/L)	Modélisé (estimé à partir du log K _{oe})	1,51	25	WSKOWWIN, 2008
Hydrosolubilité (mg/L)	Modélisé (estimé à partir des fragments)	0,73*	25	WSKOWWIN, 2008

pK _a (sans dimension)	Modélisé	10,35 (acide) 8,7 (base)		ACD/pK _a DB, 2005
Log D (sans dimension)	Modélisé	4,25*		ACD/pK _a DB, 2005

Abréviations : D, coefficient de distribution qui tient compte de la présence de l'espèce ionique; il représente la quantité nette des formes neutres et ioniques qui devraient se répartir dans la phase lipidique ou dans le carbone organique à un pH donné; K_{co}, coefficient de partage carbone organique-eau; K_{oe}, coefficient de partage octanol-eau; s.o., sans objet; pK_a, constante de dissociation acide.

^a Un astérisque (*) indique une valeur choisie pour la modélisation.

Tableau 2c. Propriétés physiques et chimiques de l'endoxifène, un métabolite du tamoxifène

Propriété	Type	Valeur ^a	Température (°C)	Référence
Point de fusion (°C)	Modélisé	212,24*		MPBPWIN, 2008
Point d'ébullition (°C)	Modélisé	501,85		MPBPWIN, 2008
Masse volumique (kg/m ³)	Expérimental	s.o.		
Pression de vapeur (Pa)	Modélisé	$4,32 \times 10^{-9*}$	25	EPI Suite, 2008
Constante de la loi de Henry (Pa·m ³ /mol)	Modélisé	$2,16 \times 10^{-9*}$	25	MPBPWIN, 2008
Log K _{oe} (sans dimension)	Modélisé	5,61		KOWWIN, 2008
Log K _{co} (sans dimension)	Modélisé	6,56		KOCWIN, 2008
Hydrosolubilité (mg/L)	Modélisé (estimé à partir du log K _{oe})	2,79	25	WSKOWWIN, 2008
Solubilité dans l'eau (mg/L)	Modélisé (estimé à partir des fragments)	2,19*	25	WSKOWWIN, 2008

Propriété	Type	Valeur ^a	Température (°C)	Référence
pK _a (sans dimension)	Modélisé	10,36 (acide) 9,4 (base)		ACD/pK _a DB, 2005
Log D (sans dimension)	Modélisé	3,74*		ACD/pK _a DB, 2005

Abréviations : D, coefficient de distribution qui tient compte de la présence de l'espèce ionique; il représente la quantité nette des formes neutres et ioniques qui devraient se répartir dans la phase lipidique ou dans le carbone organique à un pH donné; K_{co}, coefficient de partage carbone organique-eau; K_{oe}, coefficient de partage octanol-eau; S.O., sans objet; pK_a, constante de dissociation acide.

^a Un astérisque (*) indique une valeur choisie pour la modélisation.

4. Sources et utilisations

Le tamoxifène n'est pas produit naturellement dans l'environnement. Il s'agit d'un produit pharmaceutique qui a été utilisé comme antiœstrogène pour traiter les cancers du sein répondant aux œstrogènes chez l'humain.

On sait que le tamoxifène est un modulateur sélectif des récepteurs œstrogéniques (MSRE), capable d'agir comme antagoniste et agoniste de l'œstrogène dans différents types de tissus (Williams *et al.*, 2007; Isidori *et al.*, 2009; Marty *et al.*, 2011). Il est devenu un outil de recherche en endocrinologie des poissons et est aussi utilisé en aquaculture et en écotoxicologie (Williams *et al.*, 2007). De plus, afin de mieux comprendre les répercussions potentielles des modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques sur la vie aquatique, on a recommandé l'utilisation du tamoxifène en tant que composé de référence pour les essais de toxicité chronique chez les poissons lors d'un atelier de la Society of Environmental Toxicology and Chemistry tenu en 2003 (Williams *et al.*, 2007).

Jusqu'à présent, aucune enquête n'a été publiée en vertu de l'article 71 de la LCPE (1999) pour cette substance. La caractérisation des voies d'entrée pour le tamoxifène au Canada consistait à rechercher des renseignements sur les sources et les utilisations de la substance dans les bases de données pertinentes pour déterminer le potentiel d'exposition de la population générale provenant de toutes les sources, y compris l'utilisation pharmaceutique (Canada, 1978; HSDB, 1983; HPD, 1993; BDPSNH, 2008; BDPP, 2010; EAFUS, 2011; BDIPSN, 2011). Selon les notifications soumises à Santé Canada en vertu du *Règlement sur les cosmétiques*, le tamoxifène n'est pas utilisé dans les produits

cosmétiques au Canada (courriel de 2012 de la Direction de la sécurité des produits de consommation, Santé Canada, adressés au Bureau de l'évaluation des risques des substances existantes, Santé Canada; source non citée).

Le tamoxifène n'est pas un médicament approuvé aux fins d'utilisation dans l'alimentation du bétail au Canada (communication personnelle, courriel provenant de l'Agence canadienne d'inspection des aliments [ACIA] envoyé à Santé Canada, le 29 octobre 2010, source non citée). Il ne figure pas dans le *Recueil des notices sur les substances médicamenteuses* de l'ACIA, qui énumère les médicaments dont l'administration par l'alimentation à des fins spécifiques est approuvée et précise en détail les utilisations prévues et les concentrations (ACIA, 2007). Le tamoxifène n'a pas non plus de numéro d'identification de médicament (DIN) homologué pour un usage vétérinaire au Canada (BDPP, 2010). Toutefois, il est toujours possible que des vétérinaires prescrivent le médicament pour des utilisations qui n'ont pas été approuvées (c.-à-d. des utilisations autres que celle indiquée sur l'étiquette). À l'extérieur du Canada, on a relevé des applications du tamoxifène dans l'industrie alimentaire, y compris son utilisation pour promouvoir la croissance de la volaille (Park *et al.*, 2004) ainsi que celle en tant qu'outil potentiel en aquaculture pour la production de masse de populations de poissons stériles ou monosexués (Singh, 2013). Les renseignements disponibles sur cette substance indiquent qu'au Canada, ses utilisations se limitent aux produits pharmaceutiques et à la recherche. D'après les résultats des recherches menées sur cette substance jusqu'en mars 2013, il n'existe pas d'autres utilisations ou rejets de cette substance au Canada.

Pour les années 2011 et 2012, des données sur les ventes de produits pharmaceutiques au Canada ont été obtenues de IMS Health (IMS, 2013). Selon cette source, 54,9 kg de tamoxifène ont été vendus aux hôpitaux en 2011 et 250,9 kg ont été vendus aux pharmacies la même année, soit en tout 305,8 kg. En 2012, la quantité totale de tamoxifène vendue au Canada était supérieure à celle de 2011, à 320,2 kg, dont 58,8 kg provenaient des ventes aux hôpitaux et 261,4 kg de celles aux pharmacies (IMS, 2013). Des données semblables disponibles ont permis d'estimer que les hôpitaux et les pharmacies ont acheté 250 kg de la substance aux fins d'ordonnances au Canada en 2007 (McLaughlin et Belknap, 2008). Plusieurs sociétés pharmaceutiques sont autorisées à vendre le tamoxifène au Canada, y compris deux fabricants de produits innovateurs et cinq fabricants de produits génériques (BDPP, 2010). Le tamoxifène de qualité pharmaceutique (citrate de tamoxifène) est vendu en comprimés de 10 mg ou de 20 mg (BDPP, 2010). Les quantités annuelles de tamoxifène de qualité chimique importées, fabriquées ou vendues au Canada demeurent indéterminées. Le tamoxifène de qualité chimique sous forme de base libre et le sel de citrate de tamoxifène peuvent être achetés auprès des principaux fabricants de produits chimiques; les formats typiques sont le flacon de 1 g ou de 5 g ainsi que le flacon de 1 mL pour le tamoxifène radiomarké (Sigma-Aldrich, c2010). Pour les applications en recherche (c.-à-d. les essais sur les animaux), le tamoxifène est utilisé dans une solution à des concentrations mesurées en microgrammes et

milligrammes par kilogramme de poids corporel ou en parties par million (ppm, équivalent à mg/L). Par conséquent, la quantité totale découlant d'une utilisation pour la recherche en laboratoire au Canada ne devrait pas excéder l'utilisation thérapeutique chez les humains et serait même probablement inférieure à celle-ci.

Même s'il est possible que des médicaments contenant la substance puissent être importés au Canada, aucun renseignement n'est disponible sur la quantité de ces importations.

5. Rejets dans l'environnement

La production et l'utilisation du tamoxifène en tant que produit pharmaceutique peuvent entraîner son rejet dans l'environnement par divers flux de déchets. Les eaux usées constituent un point d'entrée commun d'une substance dans l'eau par les effluents des systèmes d'assainissement². Le risque d'exposition du tamoxifène à partir de sources indirectes (c.-à-d. les rejets à l'égout des patients qui utilisent la substance pour le traitement du cancer) et de sources directes (c.-à-d. les rejets durant la fabrication ou la formulation) a été pris en compte dans la présente évaluation. Compte tenu de ces rejets possibles, le principal milieu concerné par une exposition à cette substance est l'eau. Les substances pharmaceutiques utilisées en médecine humaine et vétérinaire peuvent pénétrer dans le milieu aquatique à la suite de la fabrication, de l'utilisation ou de l'excrétion après l'administration du médicament sous la forme de composés d'origine non métabolisés et en tant que métabolites (Ashton *et al.*, 2004). L'élimination inappropriée des médicaments non utilisés dans les eaux usées domestiques constitue une source additionnelle de produits pharmaceutiques dans l'eau. Aucune information n'était disponible concernant les rejets réels de cette substance à partir de la fabrication ou de la formulation. Les renseignements disponibles sont également insuffisants pour estimer le potentiel de rejet à l'égout du tamoxifène provenant des installations de recherche à la suite de son utilisation pour de la recherche fondamentale. Selon les concentrations habituellement utilisées aux fins de recherche, on s'attend à ce que ce ne soit pas une source importante de tamoxifène dans l'eau.

En général, les eaux usées constituent un point d'entrée usuel d'une substance dans l'eau par les effluents des systèmes d'assainissement³, ainsi qu'un point d'entrée potentiel dans le sol durant la gestion subséquente des biosolides. Lorsqu'une substance est transférée accidentellement vers les terres, elle peut pénétrer dans les égouts ou les eaux de surface, ou être transférée par le vent ou la pluie vers le sol à proximité. En outre, les sites d'enfouissement peuvent lessiver des substances dans l'eau souterraine (atteignant potentiellement l'eau de surface) ou en rejeter dans l'atmosphère. Enfin, le lixiviat est collecté dans de

².

³ Dans le cadre de la présente évaluation, le terme *système d'assainissement* ne comprend pas les réseaux d'égouts ou les systèmes de collecte.

nombreux sites d'enfouissement au Canada et traité sur place ou à l'extérieur avant d'être rejeté dans les eaux réceptrices.

6. Concentrations environnementales mesurées

Au Canada, des données sont disponibles pour les concentrations de tamoxifène dans des échantillons recueillis à partir d'une variété d'usines de traitement des eaux usées représentant les systèmes de traitement et les variations géographiques typiques au Canada. Les concentrations de tamoxifène détectées se chiffraient de $5,97 \times 10^{-7}$ à $1,04 \times 10^{-6}$ mg/L (de 0,597 à 1,04 ng/L) dans les échantillons d'influents, de $1,30 \times 10^{-6}$ à $1,73 \times 10^{-6}$ mg/L (de 1,30 à 1,73 ng/L) dans les échantillons d'effluents, et de $6,66 \times 10^{-3}$ à $5,08 \times 10^{-3}$ mg/kg (de 0,666 à 5,08 ng/g) dans les biosolides. Le lixiviat des sites d'enfouissement municipaux rejeté dans le système de traitement des eaux usées a également fait l'objet d'un échantillonnage, et les concentrations de tamoxifène détectées se chiffraient de $1,3 \times 10^{-3}$ à $4,54 \times 10^{-3}$ mg/kg (de 1,33 à 4,54 ng/g) (Teslic et Smyth, 2013). Aucune donnée sur les concentrations environnementales des métabolites hydroxylés du tamoxifène n'a été recensée.

Étant donné la portée limitée des renseignements concernant la présence du tamoxifène dans les eaux canadiennes, les concentrations environnementales de la substance ont été estimées à partir des renseignements disponibles, y compris les quantités estimées de la substance, les taux de rejet et la taille des plans d'eau récepteurs, aux fins de l'évaluation des risques écologiques (voir la section « Évaluation de l'exposition de l'environnement »).

Des concentrations de tamoxifène dans les eaux de surface et les eaux usées ont été indiquées dans plusieurs sites en Europe. De plus, dans une étude récente, la présence des métabolites du tamoxifène, l'endoxifène et le 4-hydroxytamoxifène (on n'est pas certain qu'il s'agisse du 4-HT; par conséquent, le nom du métabolite tel qu'il apparaît dans la publication est utilisé) a aussi été relevée dans des échantillons d'eaux usées en Europe (Ferrando-Climent *et al.*, 2013).

Ferrando-Climent *et al.* (2013) ont recueilli des échantillons d'eaux usées provenant des hôpitaux des villes de Coimbra (Portugal), Valence et Gérone (les deux en Espagne) ainsi que des usines de traitement des eaux usées municipales situées à Gérone et Toulouse (Espagne). Les hôpitaux compris dans l'étude comportaient entre 400 et 1 400 lits. La taille de la population des villes qui figurent dans l'étude était de 145 000 habitants (Gérone) et d'environ 800 000 habitants (Valence).

Le tamoxifène a été détecté dans tous les échantillons d'effluents d'hôpitaux recueillis à des concentrations variant de $2,6 \times 10^{-5}$ à $1,33 \times 10^{-4}$ mg/L (de 26,3 à 133,4 ng/L). La substance a également été détectée dans tous les échantillons d'influents des usines de traitement des eaux usées à des concentrations allant

de $3,0 \times 10^{-5}$ à $5,83 \times 10^{-5}$ mg/L (de 30 à 58,3 ng/L). Les métabolites du tamoxifène, l'endoxifène et le 4-hydroxytamoxifène, ont aussi été relevés dans certains des échantillons d'effluents d'hôpitaux à l'aide de l'outil d'acquisition de données (IDA), une méthode axée sur la recherche de chromatogrammes générés par l'IDA pour les ions moléculaires théoriques des métabolites cibles. Faute de normes concernant les métabolites, les caractéristiques liées au temps de rétention des métabolites ont été utilisées pour confirmer les résultats de l'IDA. La présence de 4-hydroxytamoxifène et d'endoxifène a été décelée dans deux échantillons d'influents d'hôpitaux sur quatre, même si le tamoxifène a été détecté dans tous les échantillons.

Le tamoxifène a été détecté dans les échantillons d'eaux de surface recueillis au Royaume-Uni à partir de certains estuaires (les sites d'échantillonnage étaient situés dans les cours inférieurs de la rivière Tyne, des fleuves Tees, Mersey, Tamise et de l'anse Belfast Lough) à des concentrations allant de moins de 4×10^{-6} à $7,1 \times 10^{-5}$ mg/L (de < 4 à 71 ng/L) (Thomas et Hilton 2004). Il a été détecté dans 2 des 45 échantillons recueillis à partir des usines de traitement des eaux usées (à Corby, Great Billing, East Hyde, Harpenden et Ryemeads, environ au sud-est du Royaume-Uni) à des concentrations de $2,0 \times 10^{-5}$ à $4,0 \times 10^{-5}$ mg/L (de 20 à 40 ng/L), mais n'a pas été détecté dans les échantillons des eaux de surface recueillis en amont ou en aval des usines à une limite de détection de $1,0 \times 10^{-5}$ mg/L (10 ng/L) (Ashton *et al.*, 2004). Roberts et Thomas (2006) ont rapporté des concentrations environnementales de cette substance légèrement plus élevées, mais comparables, dans les effluents d'eaux usées et les eaux de surface du cours inférieur de la rivière Tyne, au Royaume-Uni. Dans cette étude, les concentrations de tamoxifène variaient de $2,7 \times 10^{-5}$ à $2,12 \times 10^{-4}$ mg/L (de 27 à 212 ng/L) dans les eaux de surface (avec une concentration médiane de $5,3 \times 10^{-5}$ mg/L (53 ng/L) et de $1,46 \times 10^{-4}$ mg/L à $3,69 \times 10^{-4}$ mg/L (de 146 à 369 ng/L) dans l'effluent terminal provenant des usines de traitement des eaux usées à Howdon. Zhou *et al.* (2009) ont recueilli des échantillons provenant de trois usines de traitement des eaux usées situées près de la rivière Ouse, au Royaume-Uni. Les concentrations de tamoxifène mesurées dans les effluents provenant de ces usines variaient de $2,0 \times 10^{-7}$ à $7,0 \times 10^{-7}$ mg/L (de 0,2 à 0,7 ng/L), même si les concentrations étaient en dessous de la limite de détection dans les échantillons de l'eau de la rivière recueillis en amont et en aval du site.

En France, on a étudié les rejets dans la rivière le Gardon provenant d'une usine de traitement des eaux usées traditionnelle située à Alès, dans la région du Languedoc-Roussillon, dans le sud (Coetsier *et al.*, 2009). Les concentrations de tamoxifène dans les eaux de surface de la rivière le Gardon variaient d'inférieures à $5,8 \times 10^{-6}$ à $2,5 \times 10^{-5}$ mg/L (de < 5,8 à 25 ng/L), tandis que les concentrations mesurées dans les échantillons d'effluent allaient d'inférieures à $5,8 \times 10^{-6}$ à $1,02 \times 10^{-4}$ mg/L (de < 5,8 à 102 ng/L). Il faut noter que la consommation de tamoxifène en France pour l'année 2006 a été estimée à 335 kg, d'après les quantités de médicaments payés par le système social de

santé français et distribués parmi la population française de 62,9 millions d'habitants (Coetsier *et al.*, 2009).

Tauxe-Wuersch *et al.* (2006) ont mesuré les concentrations de tamoxifène dans 37 échantillons d'hôpitaux et d'eaux usées urbaines à Lausanne et Morges, en Suisse. Le tamoxifène a été détecté dans presque tous les échantillons d'eaux usées brutes entre la limite de détection et la limite de dosage de la méthode utilisée [$1,0 \times 10^{-6}$ et $4,0 \times 10^{-6}$ mg/L (1 et 4 ng/L)], mais n'a été détecté dans aucun échantillon d'effluents traités. On a indiqué que les ventes de tamoxifène en Suisse s'élèvent à 156 kg par année.

En Espagne, Bueno *et al.* (2010) ont recueilli des échantillons provenant de 10 différentes rivières dans tout le pays concernant le tamoxifène. Avec une limite de détection de $1,1 \times 10^{-5}$ mg/L (11 ng/L), le tamoxifène n'a été détecté dans aucun échantillon.

7. 7. Devenir dans l'environnement

Le modèle de fugacité de niveau III (EQC, 2003) simule la distribution d'une substance dans un environnement hypothétique selon les processus de partage chimique, de réactivité et de transport entre divers milieux. Les valeurs de fraction en masse présentées dans le tableau 3 pour le tamoxifène représentent les effets nets de ces processus dans des conditions de rejets continus lorsqu'un « état stable » hors de l'équilibre est atteint. Étant donné que les résultats du modèle EQC pour les métabolites du tamoxifène étaient très semblables, seul un résumé est fourni pour ces substances afin d'éviter les répétitions. Les intrants utilisés pour le modèle EQC (2003) sont résumés dans Environnement Canada (2014) et indiqués par un astérisque dans les tableaux 2a, 2b et 2c.

D'après les propriétés physiques et chimiques de la forme neutre du tamoxifène (tableau 2a), les résultats de la modélisation de la fugacité de niveau III présentés dans le tableau 3 semblent indiquer que cette substance devrait demeurer dans l'eau, le sol et les sédiments, selon le milieu dans lequel elle est rejetée. Toutefois, la pK_a relativement élevée de 8,69 pour le groupe fonctionnel basique indique que 50 % du tamoxifène se trouvera sous sa forme ionisée à un pH de 8,69 (ACD/pKaDB, 2005). Dans les plans d'eau où les valeurs de pH sont normalement observées dans l'environnement (pH entre 6 et 9), environ 33 % (pH de 9) à 100 % (pH de 6) du tamoxifène se trouvera sous sa forme neutre, ce qui indique que l'exposition au tamoxifène en milieu aquatique peut se faire à partir des formes neutres et ionisées. La proportion du tamoxifène dissocié [0,2 % (pH de 6) à 67 % (pH de 9)] indique que le comportement de répartition estimé à l'aide du log D convient à la forme ionisée de la substance (ACD, 2011). Toutefois, le modèle EQC de niveau III ne peut tenir compte du potentiel d'ionisation du tamoxifène dans le milieu aquatique en tant que sel ou de la probabilité que la forme saline soit plus soluble que la forme acide libre (c.-à-d. la forme sans sel). Le modèle ne peut également tenir compte du potentiel de liaison au sol à partir des interactions électrostatiques (échange de cations) ou de liaison aux argiles qui constituent une surface chargée négativement. Par conséquent, le modèle ne peut simuler entièrement le devenir et la répartition du tamoxifène dans l'environnement.

Tableau 3. Résultats de la modélisation de la fugacité de niveau III (EQC, 2003) pour le tamoxifène indiquant le pourcentage de la substance répartie dans chaque milieu

Substance rejetée dans :	Air	Eau	Sol	Sédiments
l'air (100 %)	2	2	94	2
l'eau (100 %)	Négligeable	50	Négligeable	50
le sol (100 %)	Négligeable	Négligeable	100	Négligeable

Si la substance est rejetée dans l'air, une très faible quantité devrait demeurer dans l'air (tableau 3). D'après la valeur modélisée négligeable de sa pression de vapeur ($4,62 \times 10^{-6}$ Pa) et la valeur modélisée de sa constante de la loi de Henry ($4,55 \times 10^{-5}$ Pa·m³/mol), le tamoxifène n'est pas volatil. Par conséquent, s'il est rejeté uniquement dans l'air, il devrait se déposer dans le sol à partir de dépôts secs et humides (environ 94 %; voir le tableau 3).

Si le tamoxifène est rejeté dans l'eau, il devrait s'adsorber fortement sur les matières en suspension et les sédiments étant donné la valeur estimée très élevée du $\log K_{co}$ de 6,42 pour la forme neutre. La volatilisation à partir de la surface de l'eau devrait être un processus peu important de son devenir d'après la constante estimée de la loi de Henry. Par conséquent, si l'eau est le milieu récepteur, le tamoxifène devrait demeurer dans l'eau et les sédiments en des proportions sensiblement égales (voir le tableau 3).

Si le tamoxifène est rejeté dans le sol, son adsorption sur place devrait être élevée (c.-à-d. que la substance devrait être immobile) d'après la valeur estimée du $\log K_{co}$ pour la forme neutre. La volatilisation à partir des surfaces de sol humides serait un processus peu important dans le devenir de ces substances d'après la constante estimée de la loi de Henry. La substance ne devrait pas se volatiliser à partir des surfaces de sol sèches d'après sa pression de vapeur. Par conséquent, s'il est rejeté dans le sol, le tamoxifène demeurera principalement dans ce milieu naturel; moins de 1 % sera transporté dans l'eau et les sédiments, et des quantités négligeables se répartiront dans l'air, tel que cela est illustré par les résultats du modèle de fugacité de niveau III (voir le tableau 3).

Les résultats du modèle EQC pour les métabolites hydroxylés du tamoxifène générés à l'aide de leurs propriétés physiques et chimiques modélisées respectives indiquent que les métabolites 4-HT et endoxifène devraient aussi être répartis d'une manière semblable à celle du composé d'origine, le tamoxifène.

7.1. Persistance dans l'environnement

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

7.1.1. Données empiriques

Même si les produits pharmaceutiques peuvent être dégradés par les processus biotiques ou abiotiques, ils peuvent agir en tant que composés quasi persistants (également appelés pseudo-persistants) simplement en raison de leur rejet continu dans les eaux de surface par les effluents des usines de traitement des eaux usées, ce qui peut occasionner une exposition sur plusieurs générations pour les organismes résidents (Daughton et Ternes, 1999; Ferrari *et al.*, 2003). Par conséquent, le milieu aquatique est d'une importance capitale pour l'évaluation de la persistance dans l'environnement des substances

pharmaceutiques comme le tamoxifène. Il faut connaître les processus physiques, biologiques et chimiques, tels que l'adsorption, la dégradation, la photolyse et l'hydrolyse, ainsi que de la présence possible de dérivés dans l'environnement (y compris les métabolites), pour comprendre le devenir, les effets et les risques associés à la présence du tamoxifène dans le milieu aquatique.

À ce jour, peu d'études ont traité le potentiel de dégradation du tamoxifène dans l'eau. Les processus de dégradation dans l'eau étudiés comprennent la photolyse (DellaGreca *et al.*, 2007) et l'oxydation radiolytique (Leguéné *et al.*, 2001). De plus, des études sur la dégradation du tamoxifène par les microbes ont aussi été effectuées (El-Sharkawy et Abul-Hajj, 1987; El-Sharkawy, 1991).

Le tamoxifène est photosensible. Il présente une large bande d'absorption des rayons ultraviolets à une longueur d'onde de 277 nm et une queue à une longueur d'onde supérieure à 310 nm (DellaGreca *et al.*, 2007). De plus, les monographies de produits indiquent que les produits pharmaceutiques contenant du tamoxifène doivent être protégés de la lumière durant l'entreposage (BDPP, 2010). L'irradiation du tamoxifène dans l'eau par la lumière du soleil, un simulateur solaire et une lampe à rayonnement ultraviolet dans des conditions proches des conditions naturelles a été étudiée par DellaGreca *et al.* (2007). Les effets du pH ainsi que des photosensibilisants naturels, y compris l'acide humique et le nitrate, sur la vitesse de dégradation du tamoxifène ont aussi été étudiés à l'aide de l'irradiation par simulateur solaire (DellaGreca *et al.*, 2007). Une photooxygénation sensibilisée au bleu de méthylène du tamoxifène a également été menée (Foote *et al.*, 1995). Dans tous les scénarios expérimentaux, les principaux produits dérivés de la photolyse du tamoxifène dans l'eau ont été déterminés après évaporation de l'eau des échantillons utilisés pour les essais et analyse de la composition des résidus par une chromatographie sur couche mince et une spectroscopie par résonance magnétique nucléaire.

Les expériences ont montré que le tamoxifène a été récupéré inchangé en le tenant à l'abri de la lumière dans une solution aqueuse pendant 30 jours. L'irradiation du tamoxifène par un simulateur solaire pendant 80 heures a généré les produits de dégradation stables suivants : des quantités infimes de l'isomère cis du tamoxifène et deux phénanthrènes à un rendement d'environ 2 % et 90 % du composé d'origine du tamoxifène inchangé. Des expériences similaires sur une période de 80 heures ont été menées avec du nitrate et de l'acide humique, à des pH de 4 et 9. Le tamoxifène est demeuré inchangé en présence du nitrate et de l'acide humique, à un pH de 9. À un pH de 4, 70 % du tamoxifène est demeuré inchangé, l'isomère cis a été déterminé à environ 4 % et un mélange contenant deux phénanthrènes a été déterminé à environ 8 %. L'augmentation de la vitesse de dégradation à un pH acide était probablement attribuable à une plus grande solubilité dans l'eau de la forme protonée du médicament par rapport à la forme neutre. Des dispersions du tamoxifène ont été exposées à la lumière

du soleil pendant un mois à un pH de 4. Les photoproduits du tamoxifène ont été déterminés comme suit : 50 % du composé d'origine du tamoxifène, 10 % d'une fraction polaire complexe contenant de l'acide benzoïque, 4 % de l'isomère cis du tamoxifène et des quantités infimes de deux phénanthrènes et d'une cétone. Des solutions de tamoxifène à un pH de 2 saturées à l'argon ou à l'oxygène ont été irradiées par une lampe à rayonnement ultraviolet pendant 7 heures. Les résidus obtenus à partir de l'irradiation sous une atmosphère d'oxygène étaient les suivants : 23 % du composé d'origine du tamoxifène, 23 % des deux phénanthrènes, 9 % de cétone et 2 % de l'isomère cis du tamoxifène. À la suite d'une irradiation sous une atmosphère d'argon, les photoproduits étaient les suivants : 47 % du composé d'origine du tamoxifène, 36 % de l'isomère cis et des quantités infimes de deux phénanthrènes (DellaGreca *et al.*, 2007).

L'irradiation par simulateur solaire des dispersions aqueuses du tamoxifène menée pendant 57 heures en présence de bleu de méthylène sous une atmosphère d'oxygène a généré 85 % du composé d'origine du tamoxifène, 6 % d'une cétone ainsi que des produits non déterminés mineurs. Le bleu de méthylène est connu pour être un sensibilisant efficace pour l'oxygène singulet, ce qui accroît la liaison double C=C menant aux dioxétanes et, en présence des hydrogènes allyliques, donne une réaction de type éne qui conduit aux hydroperoxydes allyliques (Foote *et al.*, 1995). Les auteurs ont indiqué que cette réaction se produit très lentement (Foote *et al.*, 1995).

Dans l'ensemble, les produits de dégradation du tamoxifène formés par des réactions photo-induites comprennent l'isomère cis, les phénanthrènes et les cétones. L'isomérisation, la cyclisation et, dans une certaine mesure, la photooxygénation étaient les principales réactions photo-induites du tamoxifène. Toutefois, en général, ces réactions se produisent très lentement lorsque les conditions expérimentales reproduisent fidèlement les conditions naturelles. Au plus, environ 50 % du tamoxifène a été converti en photoproduits pendant la période d'exposition allant jusqu'à un mois. Il convient de noter que si l'on tient compte de la turbidité et de la profondeur de l'eau, la photodégradation est alors limitée.

Dans une autre étude, les propriétés antioxydantes du tamoxifène ont été étudiées *in vitro* par Leguéné *et al.* (2001). L'étude a porté en particulier sur la capacité du tamoxifène d'extraire les radicaux libres OH et HO₂ qui sont produits par la radiolyse de l'eau. Des solutions aqueuses de tamoxifène ont été irradiées aux rayons gamma dans des conditions acides aérées. Le tamoxifène a réagi quantitativement avec les radicaux libres OH, mais pas avec les radicaux libres HO₂, dans les conditions expérimentales (Leguéné *et al.*, 2001). De plus, les métabolites du tamoxifène découlant des transformations fongiques et microbiennes ont été déterminés (El-Sharkawy et Abul-Hajj, 1987; El-Sharkawy, 1991). On a indiqué que certains microbes présentent l'ensemble du métabolisme des médicaments observé chez les mammifères (El-Sharkawy et Abul-Hajj, 1987). On a découvert que le tamoxifène était généralement résistant

au métabolisme microbien et fongique et que seules quelques espèces étaient en mesure de métaboliser cette substance. Dans l'étude d'El-Sharkawy (1991), 48 espèces microbiennes représentant 20 genres ont été étudiées. Le tamoxifène a été métabolisé en desméthyltamoxifène 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 seule espèce (*Streptomyces rimosus*) a été en mesure de biotransformer le tamoxifène en 4-HT. Dans l'étude d'El-Sharkawy et Abul-Hajj (1987), 96 espèces fongiques ont été examinées et seulement une espèce (*Gliocladium roseum*) a été en mesure de métaboliser le tamoxifène. Les produits de biotransformation résultants obtenus étaient les métabolites *N*-oxyde et *N*-déméthyl. Selon les résultats des études sur la transformation microbienne et fongique (El-Sharkawy et Abul-Hajj, 1987; El-Sharkawy, 1991), que le tamoxifène était très résistant à la transformation métabolique par une multitude de champignons et de microbes.

7.1.2. Résultats de la modélisation

En raison du peu de données expérimentales sur la dégradation du tamoxifène, une méthode du poids de la preuve reposant sur des RQSA (Environnement Canada, 2007) a été utilisée avec les modèles de dégradation indiqués dans le tableau 4a. Étant donné l'importance écologique du milieu aquatique, le fait que la plupart des modèles disponibles s'appliquent à l'eau et que le tamoxifène devrait être libéré exclusivement dans ce milieu, on a principalement étudié la biodégradation dans l'eau. Le tamoxifène contient des groupes fonctionnels pouvant subir une hydrolyse. Le tableau 4a résume les résultats de la dégradation dans divers milieux naturels, obtenus à partir des modèles RQSA disponibles.

Une méthode du poids de la preuve fondée sur les RQSA a aussi été appliquée aux métabolites du tamoxifène, le 4-HT et l'endoxifène. Les résultats de l'utilisation des modèles de dégradation disponibles sont présentés dans les tableaux 4b et 4c pour le 4-HT et l'endoxifène, respectivement.

Le tamoxifène et ses métabolites hydroxylés, le 4-HT et l'endoxifène, présentent de courtes demi-vies prévues par oxydation atmosphérique de 0,04 jour et des demi-vies de réaction avec l'ozone de 0,001 jour. Par conséquent, ils ne sont pas considérés comme étant persistants dans l'air comme leur demi-vie résultant des réactions avec les radicaux hydroxyles, la photolyse et potentiellement avec l'ozone est de moins de deux jours.

Il était impossible de prévoir les demi-vies par hydrolyse dans l'eau pour le tamoxifène, le 4-HT ou l'endoxifène, étant donné que le modèle HYDROWIN (2008) n'estime pas les constantes du taux d'hydrolyse pour ces types de structures.

Collectivement, les résultats du modèle de biodégradation ultime pour le tamoxifène laissent supposer un très lent taux de biodégradation dans l'eau. En revanche, le résultat de la biodégradation primaire (sous-modèle BIOWIN 4) de 3,1 pour le tamoxifène se situe juste au-dessus du seuil prudent recommandé de 3,0, adapté pour l'indication d'une vitesse de biodégradation plus rapide (Aronson *et al.*, 2006). Toutefois, selon l'ensemble des données modélisées et le poids de l'inférence donné aux résultats obtenus à l'aide des modèles de biodégradation ultime (sous-modèles BIOWIN 3, 5 et 6; TOPKAT et CATABOL), on considère que les données modélisées sur la biodégradation du tamoxifène indiquent des vitesses de biodégradation lentes dans l'eau. Selon les résultats du modèle de biodégradation ultime, la demi-vie du tamoxifène devrait être égale ou supérieure à 182 jours dans ce milieu (voir le tableau 4a).

De même, pour le 4-HT et l'endoxifène, les résultats du modèle de biodégradation ultime laissent aussi supposer que ces substances se biodégradent lentement dans l'eau, mais les résultats de la biodégradation primaire (à partir du sous-modèle BIOWIN 4) indiquent un taux de biodégradation plus rapide. En tenant compte de l'uniformité des résultats de la biodégradation provenant des modèles de biodégradation ultime qui laissent supposer une vitesse de biodégradation lente (particulièrement TOPKAT, CATABOL et les sous-modèles BIOWIN 5 et 6) et du poids de la preuve obtenu à partir de ces résultats, on considère que le 4-HT et l'endoxifène se biodégradent lentement dans l'eau. Par conséquent, les demi-vies prévues du 4-HT et de l'endoxifène dans l'eau devraient être égales ou supérieures à 182 jours (voir les tableaux 4b et c).

Tableau 4a. Données modélisées sur la dégradation du tamoxifène

Processus du devenir	Modèle et base du modèle	Résultat et prévision du modèle	Demi-vie extrapolée (jours)
Oxydation atmosphérique	AOPWIN, 2008 ^a	$t_{1/2} = 0,04$ jour	< 2
Réaction avec l'ozone	AOPWIN, 2008 ^a	$t_{1/2} = 0,001$ jour	< 2
Hydrolyse	HYDROWIN, 2008 ^a	s.o. ^b	s.o.
Biodégradation primaire (aérobie)	BIOWIN, 2010 ^a Sous-modèle 4 : enquête d'expert (résultats qualitatifs)	3,1 ^c « se biodégrade rapidement »	< 182

Processus du devenir	Modèle et base du modèle	Résultat et prévision du modèle	Demi-vie extrapolée (jours)
Biodégradation ultime (aérobie)	BIOWIN, 2010 ^a Sous-modèle 3 : enquête d'expert (résultats qualitatifs)	2,1 ^c « se biodégrade lentement »	≥ 182
Biodégradation ultime (aérobie)	BIOWIN, 2010 ^a Sous-modèle 5 : MITI, probabilité linéaire	- 0,018 ^d « se biodégrade très lentement »	≥ 182
Biodégradation ultime (aérobie)	BIOWIN, 2010 ^a Sous-modèle 6 : MITI, probabilité non linéaire	0,009 ^d « se biodégrade très lentement »	≥ 182
Biodégradation ultime (aérobie)	TOPKAT, 2004 Probabilité	0 ^d « se biodégrade très lentement »	≥ 182
Biodégradation ultime (aérobie)	CATABOL, c2004-2008 % DBO	% DBO = 0,07 « se biodégrade très lentement »	≥ 182

Abréviations : DBO, demande biologique en oxygène; MITI, Ministère du Commerce international et de l'Industrie (Japon); $t_{1/2}$, demi-vie.

^a EPI Suite (2008).

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

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

^d Le résultat s'exprime par un taux de probabilité.

Tableau 4b. Données modélisées sur la dégradation du 4-hydroxytamoxifène (4-HT), un métabolite du tamoxifène

Processus du devenir	Modèle et base du modèle	Résultat et prévision du modèle	Demi-vie extrapolée (jours)
Oxydation atmosphérique	AOPWIN, 2008 ^a	$t_{1/2} = 0,04$ jour	< 2
Réaction	AOPWIN, 2008 ^a	$t_{1/2} = 0,001$ jour	< 2

Processus du devenir	Modèle et base du modèle	Résultat et prévision du modèle	Demi-vie extrapolée (jours)
avec l'ozone			
Hydrolyse	HYDROWIN 2008 ^a	s.o. ^b	s.o.
Biodégradation primaire (aérobie)	BIOWIN, 2010 ^a Sous-modèle 4 : enquête d'expert (résultats qualitatifs)	3,1 ^c « se biodégrade rapidement »	< 182
Biodégradation ultime (aérobie)	BIOWIN, 2010 ^a Sous-modèle 3 : enquête d'expert (résultats qualitatifs)	2,1 ^c « se biodégrade lentement »	≥ 182
Biodégradation ultime (aérobie)	BIOWIN, 2010 ^a Sous-modèle 5 : MITI, probabilité linéaire	- 0,0098 ^d « se biodégrade très lentement »	≥ 182
Biodégradation ultime (aérobie)	BIOWIN, 2010 ^a Sous-modèle 6 : MITI, probabilité non linéaire	0,008 ^d « se biodégrade très lentement »	≥ 182
Biodégradation ultime (aérobie)	TOPKAT, 2004 Probabilité	0 ^d « se biodégrade très lentement »	≥ 182
Biodégradation ultime (aérobie)	CATABOL, c2004-2008 % DBO	% DBO = 0,07 « se biodégrade très lentement »	≥ 182

Abréviations : DBO, demande biologique en oxygène; MITI, Ministère du Commerce international et de l'Industrie (Japon); $t_{1/2}$, demi-vie.

^a EPI Suite (2008).

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

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

^d Le résultat s'exprime par un taux de probabilité.

Tableau 4c. Données modélisées sur la dégradation de l'endoxifène, un métabolite du tamoxifène

Processus du devenir	Modèle et base du modèle	Résultat et prévision du modèle	Demi-vie extrapolée (jours)
Oxydation atmosphérique	AOPWIN, 2008 ^a	$t_{1/2} = 0,04$ jour	< 2
Réaction avec l'ozone	AOPWIN, 2008 ^a	$t_{1/2} = 0,001$ jour	< 2
Hydrolyse	HYDROWIN, 2008 ^a	s.o. ^b	s.o.
Biodégradation primaire (aérobie)	BIOWIN, 2010 ^a Sous-modèle 4 : enquête d'expert (résultats qualitatifs)	3,5 ^c « Se biodégrade rapidement »	< 182
Biodégradation ultime (aérobie)	BIOWIN, 2010 ^a Sous-modèle 3 : enquête d'expert (résultats qualitatifs)	2,4 ^c « peut se biodégrader rapidement »	< 182
Biodégradation ultime (aérobie)	BIOWIN, 2010 ^a Sous-modèle 5 : Probabilité linéaire MITI	0,15 ^d « se biodégrade lentement »	≥ 182
Biodégradation ultime (aérobie)	BIOWIN, 2010 ^a Sous-modèle 6 : MITI, probabilité non linéaire	0,021 ^d « se biodégrade très lentement »	≥ 182
Biodégradation ultime (aérobie)	TOPKAT, 2004 Probabilité	0 ^d « se biodégrade très lentement »	≥ 182
Biodégradation	CATABOL, c2004-2008	% DBO = 0,08	≥ 182

Processus du devenir	Modèle et base du modèle	Résultat et prévision du modèle	Demi-vie extrapolée (jours)
n ultime (aérobie)	% DBO	« se biodégrade très lentement »	

Abréviations : DBO, demande biologique en oxygène; MITI, Ministère du Commerce international et de l'Industrie (Japon); $t_{1/2}$, demi-vie.

^a EPIsuite (2008).

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

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

^d Le résultat s'exprime par un taux de probabilité.

Finalement, selon un rapport d'extrapolation de 1:1:4 pour les demi-vies de biodégradation dans l'eau, le sol et les sédiments (Boethling *et al.*, 1995), la demi-vie dans le sol est aussi égale ou supérieure à 182 jours, tandis que la demi-vie dans les sédiments est égale ou supérieure à 365 jours. C'est donc dire que le tamoxifène ainsi que le 4-HT et l'endoxifène devraient être persistants dans le sol et les sédiments.

D'après les données empiriques, et en particulier les preuves de la photodégradation lente du tamoxifène dans les systèmes aqueux décrites par DellaGreca *et al.* (2007) ainsi que les données modélisées pour le tamoxifène et ses métabolites hydroxylés, le 4-HT et l'endoxifène, on conclut que le tamoxifène, le 4-HT et l'endoxifène sont persistants dans l'eau, le sol et les sédiments (demi-vies dans le sol et l'eau égales ou supérieures à 182 jours et demi-vie dans les sédiments égale ou supérieure à 365 jours), mais ne sont pas persistants dans l'air (demi-vie dans l'air égale ou inférieure à 2 jours).

7.2. Potentiel de bioaccumulation

La valeur modélisée élevée du log K_{oe} de 6,3 pour le tamoxifène semble indiquer que la forme neutre de cette substance pourrait avoir un potentiel de bioaccumulation dans le biote (voir le tableau 2a). La valeur expérimentale du log D de 4,51 pour la fraction ionisée du tamoxifène laisse supposer un potentiel de bioaccumulation dans le biote moins élevé. Toutefois, l'utilisation isolée du coefficient de partage n'est pas considérée comme une preuve suffisante pour déterminer le potentiel de bioaccumulation, étant donné qu'il ne tient pas compte des paramètres physiologiques comme le métabolisme.

7.2.1. Métabolisme

Le tamoxifène est largement métabolisé par le système d'enzymes du cytochrome P-450 (Kisanga *et al.*, 2005), un système d'enzymes très bien conservé parmi les vertébrés et les invertébrés qui catalyse l'oxydation des substances organiques. Il existe de faibles différences dans les enzymes du cytochrome P-450 parmi les espèces, lesquelles se traduisent par des différences dans le métabolisme des médicaments, y compris la spécificité du substrat et l'activité catalytique (Martignoni, 2006). Par exemple, les taux

d'absorption du tamoxifène par voie orale se sont révélés être supérieurs chez les poissons que chez les rats, et le 4-HT s'est révélé être le métabolite dominant du tamoxifène chez les poissons, tandis que chez les rats, le métabolite *N*-desméthyltamoxifène était prédominant (Mills *et al.*, date inconnue).

7.2.2. Estimation du FBC et du FBA

Puisque aucune donnée expérimentale n'est disponible sur les facteurs de bioaccumulation (FBA) ou de bioconcentration (FBC) pour le tamoxifène, on a effectué des prévisions au moyen des modèles de FBA et de FBC disponibles, comme l'indiquent les tableaux 5a, 5b et 5c.

La modélisation cinétique du bilan massique est en principe la méthode de prévision la plus fiable pour déterminer le potentiel de bioaccumulation, car elle permet une correction du métabolisme dans la mesure où le log K_{oe} de la substance se trouve dans le domaine du log K_{oe} du modèle. Ainsi, le calcul des FBA est la mesure préconisée pour évaluer le potentiel de bioaccumulation des substances.

Étant donné que le tamoxifène peut s'ioniser, les valeurs du log D (pour la forme ionisée) ainsi que celles du log K_{oe} (pour la forme neutre) ont été utilisées en tant que données d'entrée du modèle BCFBAF (2008). Des estimations du FBC et du FBA, corrigées en fonction d'une biotransformation potentielle, ont été produites à l'aide des modèles BCFBAF (2008) (dans EPI Suite, 2008) et CPOP (2008). Les constantes de vitesse de métabolisation (k_M) ont été calculées à partir des relations structure-activité décrites plus en détail dans Arnot *et al.* (2008a; 2008b; 2009). Les valeurs modélisées du FBC et du FBA corrigées pour tenir compte du métabolisme sont présentées dans le tableau 5a pour le tamoxifène. En ce qui concerne les métabolites du tamoxifène, le 4-HT et l'endoxifène, les valeurs modélisées du FBC et du FBA, qui ont été corrigées pour tenir compte du métabolisme, sont présentées dans les tableaux 5b et 5c, respectivement.

Tableau 5a. Résumé des données modélisées sur la bioaccumulation du tamoxifène (formes neutre et ionisée)

Organisme d'essai	Modèle et base du modèle	Paramètre	Valeur en poids humide (L/kg)	k_M (/jour)	Référence
Poisson	BCFBAF – Sous-modèle 2 (bilan massique) Log $D = 4,51$	FBC ^a	538	0,16	BCFBAF, 2008
Poisson	BCFBAF Sous-modèle 3 (bilan	FBA ^a	552	0,16	BCFBAF, 2008

Organisme d'essai	Modèle et base du modèle	Paramètre	Valeur en poids humide (L/kg)	k_M (/jour)	Référence
	massique de Gobas) Log D = 4,51				
Poisson	BFC _{max} avec facteurs d'atténuation Log D = 4,51	FBC ^b	61	0,03	CPOP, 2008
Poisson	BCFBAF Sous-modèle 2 (bilan massique) Log K _{oe} = 6,3	FBC ^a	1 695	0,16	BCFBAF, 2008
Poisson	BCFBAF Sous-modèle 3 (bilan massique de Gobas) Log K _{oe} = 6,3	FBA ^a	10 640	0,16	BCFBAF, 2008
Poisson	BFC _{max} avec facteurs d'atténuation Log K _{oe} = 6,3	FBC ^b	587	0,03	CPOP, 2008

Abréviations : FBA, facteur de bioaccumulation; FBC, facteur de bioconcentration; k_M , constante de vitesse de métabolisation.

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

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

Tableau 5b. Résumé des données modélisées sur la bioaccumulation du 4-HT, un métabolite du tamoxifène

Organisme d'essai	Modèle et base du modèle	Paramètre	Valeur en poids humide (L/kg)	k_M (/jour)	Référence
Poisson	BCFBAF Sous-modèle 2 : bilan massique	FBC	299	1,01	BCFBAF, 2008

Poisson	BCFBAF Sous-modèle 3 : bilan massique de Gobas	FBA	302	1,01	BCFBAF, 2008
---------	---	-----	-----	------	-----------------

Abréviations : FBA, facteur de bioaccumulation; FBC, facteur de bioconcentration; k_M , constante de vitesse de métabolisation.

Tableau 5c. Résumé des données modélisées sur la bioaccumulation de l'endoxifène, un métabolite du tamoxifène

Organisme d'essai	Modèle et base du modèle	Paramètre	Valeur en poids humide (L/kg)	k_M (/jour)	Référence
Poisson	BCFBAF Sous-modèle 2 : bilan massique	FBC	328	0,15	BCFBAF, 2008
Poisson	BCFBAF Sous-modèle 3 : bilan massique de Gobas	FBA	333	0,15	BCFBAF, 2008

Abréviations : FBA, facteur de bioaccumulation; FBC, facteur de bioconcentration; k_M , constante de vitesse de métabolisation.

Les résultats modélisés indiquent que la forme ionisée du tamoxifène ne devrait pas avoir un potentiel de bioaccumulation élevé. Les valeurs estimées du FBC et du FBA obtenues à partir des modèles BCFBAF (2008) et CPOP (2008) et corrigées pour tenir compte du métabolisme étaient inférieures à 5 000. Pour la forme neutre du tamoxifène, les valeurs du FBC estimées indiquent un faible potentiel de bioconcentration, et les valeurs du FBA estimées à partir du modèle BCFBAF (2008) révèlent un potentiel élevé de bioaccumulation. Il existe toutefois un niveau d'incertitude élevé dans les valeurs estimées de la k_M pour les formes neutre et ionisée, étant donné le manque de structures chimiques semblables à celles des substances pharmaceutiques comme le tamoxifène dans les ensembles d'étalonnage des modèles tels que le BCFBAF (2008).

Les résultats de bioaccumulation modélisés pour le 4-HT et l'endoxifène indiquent aussi que ces substances n'ont pas un potentiel élevé de bioaccumulation chez les poissons. Les valeurs estimées du FBC et du FBA, corrigées pour tenir compte du métabolisme, étaient légèrement plus basses que les valeurs estimées du FBC et du FBA pour le tamoxifène provenant des

mêmes modèles (c.-à-d. les sous-modèles 2 et 3 BCFBAF, 2008), et bien en dessous de 5 000.

Les données sur la taille moléculaire et les diamètres transversaux sont également utiles pour tirer des conclusions sur le potentiel de bioaccumulation suivant la méthode du poids de la preuve. Des analyses faisant le lien entre les données de FBC chez les poissons et les paramètres de taille moléculaire (Dimitrov *et al.*, 2002, 2005; Sakuratani *et al.*, 2008), laissent entendre que la probabilité qu'une molécule traverse des membranes cellulaires à la suite d'une diffusion passive diminue de façon importante avec l'augmentation du diamètre transversal maximal ($D_{\max}$). La probabilité qu'une diffusion passive se produise diminue de façon notable lorsque le diamètre transversal est supérieur à environ 1,5 nm et de façon encore plus significative dans le cas des molécules ayant un diamètre transversal supérieur à 1,7 nm. On a observé que les substances qui ne présentent pas un potentiel de bioconcentration très élevé ont souvent un $D_{\max}$ supérieur à 2,0 nm et un diamètre effectif (D_{eff}) supérieur à 1,1 nm. D'après l'analyse tridimensionnelle de conformères calculés à l'aide du modèle $\text{FBC}_{\max}$ avec facteurs d'atténuation (Dimitrov *et al.*, 2005), les diamètres maximums ($D_{\max}$) pour la forme ionisée du tamoxifène varient de 1,51 à 1,91 nm et les diamètres maximums ($D_{\max}$) pour la forme neutre du tamoxifène varient de 1,62 à 1,91 nm. Ces valeurs laissent supposer que les deux formes du tamoxifène peuvent connaître une absorption limitée découlant d'effets stériques à la surface des branchies.

Le poids de la preuve disponible indique que le tamoxifène ainsi que ses métabolites, le 4-HT et l'endoxifène, ne devraient pas se bioaccumuler de façon importante dans le biote. Les résultats modélisés laissent supposer que ces substances, particulièrement sous la forme ionisée, sont caractérisées par de faibles valeurs du FBC et FBA. De plus, ces substances sont peu solubles dans l'eau, ce qui peut limiter leur disponibilité pour l'absorption dans l'eau. On a déterminé que le tamoxifène possède un diamètre transversal relativement important, ce qui peut restreindre davantage son absorption par les branchies en raison de l'encombrement stérique. Le tamoxifène devrait également avoir un potentiel élevé de métabolisation par les poissons. Par conséquent, d'après les données disponibles, on conclut que le tamoxifène et ses métabolites hydroxylés, le 4-HT et l'endoxifène, présentent un faible potentiel de bioaccumulation.

8. Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement

8.1. Évaluation des effets sur l'environnement

Le tamoxifène ainsi que ses métabolites hydroxylés ne devraient pas être rejetés de quelque façon que ce soit dans des milieux naturels autres que l'eau. Néanmoins, selon leurs propriétés physiques et chimiques modélisées (voir les tableaux 2a, 2b et 2c) et les résultats de la modélisation de la fugacité (voir le tableau 3), le tamoxifène, le 4-HT et l'endoxifène pourraient se répartir dans les

sédiments. Aucune étude sur les effets écologiques dans les sédiments n'a été trouvée pour ces composés.

Afin de fournir le meilleur poids de la preuve possible pour évaluer les effets écologiques du tamoxifène et de ses métabolites, des données empiriques ont été prises en compte. Étant donné que le tamoxifène à l'eau provient principalement des formulations pharmaceutiques à base de citrate de tamoxifène puisqu'elles sont ingérées et excrétées dans les eaux usées par les humains, on a jugé pertinent d'évaluer les effets du citrate de tamoxifène chez les poissons. D'après le profil de toxicité de l'acide citrique (OCDE, 2001), on s'attend à ce que la fraction du citrate associée au tamoxifène ait des effets écotoxicologiques négligeables sur les organismes aquatiques.

On a indiqué que 15,2 mg de citrate de tamoxifène en comprimés équivalent à 10 mg de tamoxifène (Drug Infonet, c1996-2005). Par conséquent, pour illustrer les concentrations d'exposition et les effets de l'ingrédient actif du tamoxifène, un facteur de 0,66 est appliqué aux concentrations d'exposition et aux paramètres écologiques obtenus lors de l'utilisation du citrate de tamoxifène [c.-à-d. paramètres provenant des études non publiées de AstraZeneca rapportés dans Williams *et al.*, 2007; Knacker *et al.*, 2010].

8.1.1. Toxicité du tamoxifène pour les organismes aquatiques

Les études évaluant la toxicité du tamoxifène sur les invertébrés et les vertébrés aquatiques, y compris les crustacés, les espèces de rotifères, les poissons et les grenouilles, ainsi que les essais cytotoxiques *in vitro* sur les lignées cellulaires de poisson sont présentés dans le tableau 6a et décrits ci-dessous. Étant donné que le tamoxifène n'est pas facilement soluble dans l'eau (la solubilité est inférieure à 0,5 mg/L; CEREP, c2010b), les solvants de support, tels que l'acétone, le triéthylèneglycol (trigol) ou le diméthylsulfoxyde (DMSO), sont habituellement utilisés pour fabriquer des solutions mères expérimentales. Des solvants témoins adéquats ont été incorporés aux plans d'étude. Le tamoxifène est une substance qui agit sur le système endocrinien; par conséquent, les effets observés chez les organismes pélagiques sont, par nature, des perturbations endocriniennes, plus particulièrement dans les études menées sur des vertébrés où le mode d'action œstrogénique du tamoxifène devient évident. Il convient de noter la modification du rapport de masculinité observée dans les populations de poissons exposées au tamoxifène (Van der Ven *et al.*, 2007; Knacker *et al.*, 2010; Liu *et al.*, 2010; Singh, 2013), et la modification des niveaux d'expression de la gonadotrophine chez des grenouilles femelles (Urbatzka *et al.*, 2006; 2007).

La toxicité du tamoxifène et de ses dérivés photochimiques sur les invertébrés aquatiques a été étudiée par DellaGreca *et al.* (2007). Les produits du tamoxifène dérivés dans l'eau à partir de l'exposition à la lumière du soleil ont été déterminés, et leur toxicité aiguë et chronique ont été évaluées à l'aide du rotifère *Brachionus calyciflorus*, et de 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), une cétone (produit 4) et de l'acide benzoïque.

Des essais biologiques aigus sur 24 heures ont été effectués sur le *B. calyciflorus* et le *T. platyurus* pour évaluer la mortalité (c.-à-d. la valeur de CL₅₀) et sur le *D. magna* pour évaluer l'immobilisation (c.-à-d. la valeur de CE₅₀) à partir de l'exposition au tamoxifène et à ses dérivés photochimiques. À la suite de l'exposition au tamoxifène, les valeurs de CL₅₀ aiguë pour le *B. calyciflorus* et le *T. platyurus* étaient de 0,97 et de 0,40 mg/L, respectivement, et la valeur de CE₅₀ aiguë pour le *D. magna* était de 1,53 mg/L. L'exposition aux produits de la photodégradation du tamoxifène (c.-à-d. les produits 1 à 4) a donné des valeurs de CL₅₀ variant de 0,95 à 1,31 mg/L pour le *B. calyciflorus* et de 0,47 à 1,59 mg/L pour le *T. platyurus* et une valeur de CE₅₀ variant de 1,74 à 3,27 mg/L pour les produits 1 à 3 chez le *D. magna*. De plus, aucun effet n'était indiqué pour le produit 4 à des concentrations d'exposition allant jusqu'à 5 mg/L.

Des essais chroniques pour établir les valeurs de CE₅₀ pour le tamoxifène et ses produits de photodégradation ont aussi été menés chez le *B. calyciflorus* et le *C. dubia* sur 48 heures et sur 7 jours, respectivement. Les valeurs de CE₅₀ découlant de l'exposition au tamoxifène étaient de 0,25 mg/L pour le *B. calyciflorus* et de $8,1 \times 10^{-4}$ mg/L pour le *C. dubia*. De plus, les valeurs de CE₅₀ établies à partir de l'exposition aux produits 1 à 4 variaient de 0,123 à 0,26 mg/L pour le *B. calyciflorus* et de $4,1 \times 10^{-4}$ à $9,6 \times 10^{-3}$ mg/L pour le *C. dubia*, ce qui indique une toxicité des produits de photodégradation équivalente ou plus élevée que celle du composé d'origine. Les produits de photodégradation du tamoxifène étudiés lors des essais de toxicité chronique ont révélé des effets plus importants sur les *C. dubia* et un potentiel toxique plus élevé de trois ordres de grandeur par rapport à ce qui avait été établi dans les essais de toxicité aiguë pour les espèces apparentées des *D. magna*. Le *C. dubia* était aussi le plus sensible au tamoxifène non dégradé dans les essais d'exposition chronique. Dans l'ensemble, les conclusions de DellaGreca *et al.* (2007) ont indiqué que l'exposition au tamoxifène et à ses produits de photodégradation dans l'eau présentait un danger pour les invertébrés aquatiques, particulièrement dans les scénarios d'exposition chronique ou à plus long terme.

La toxicité du tamoxifène a aussi été étudiée chez le crustacé marin *Acartia tonsa* durant les premiers stades du développement des larves connus sous le nom de protopléons (Andersen *et al.*, 2001; Hilton *et al.*, 2003). Les larves *A. tonsa* ayant une morphologie juvénile sont appelées nauplius, tandis que les larves possédant une morphologie adulte sont dites copépodites. Ces différences dans la morphologie permettent de tester les effets chimiques sur la croissance et le développement en ayant comme paramètre d'essai la fraction des juvéniles qui se développent en copépodites dans un délai donné. L'effet du tamoxifène a été évalué dans un essai semistatique couvrant la période de développement à partir de l'œuf jusqu'à ce qu'environ 50 % des larves du groupe

témoin aient atteint le stade copépodite. On a observé que le tamoxifène inhibe le développement du *A. tonsa* à de faibles concentrations d'exposition. Les valeurs de CE_{50} et de CE_{10} indiquées à la suite d'un essai de toxicité chronique sur cinq jours étaient de 0,049 et de 0,0087 mg/L, respectivement.

Des études sur le cycle de vie partiel et complet relatives aux effets du citrate de tamoxifène sur la reproduction des têtes-de-boule (*Pimephales promelas*) ont été menées par AstraZeneca PLC pour définir les effets nocifs potentiels d'une exposition chronique au tamoxifène à l'eau au moyen des paramètres de réglementation établis et pour générer des données sur les biomarqueurs afin d'améliorer la compréhension actuelle de l'influence du tamoxifène sur l'homéostasie endocrinienne des poissons (Williams *et al.*, 2007). Dans l'étude sur le cycle de vie partiel, des paramètres relatifs aux effets nocifs ont été examinés chez les têtes-de-boule durant la phase de reproduction F_0 (premier couple reproducteur) et le stade embryo-larvaire F_1 (la première génération provenant du premier couple reproducteur) à la suite d'une exposition au tamoxifène à des concentrations médianes mesurées variant de $7,3 \times 10^{-5}$ à 0,012 mg/L ($1,1 \times 10^{-4}$ à 0,018 mg/L de citrate de tamoxifène) sur 42 jours (Williams *et al.*, 2007). Les paramètres étudiés étaient la fécondité du F_0 , le poids et la longueur des poissons et les concentrations de vitellogénine du F_0 et, pour la première génération, le succès d'éclosion du F_1 après 4 jours, la longueur et le poids des larves après 28 jours et les concentrations de vitellogénine après 42 jours. Dans l'étude sur le cycle de vie complet, des paramètres relatifs aux effets nocifs semblables ont été examinés pour les générations de poissons F_0 et F_1 à la suite d'une exposition au tamoxifène à des concentrations médianes mesurées variant de 5×10^{-6} à $2,7 \times 10^{-3}$ mg/L (7×10^{-6} à $4,1 \times 10^{-3}$ mg/L de citrate de tamoxifène). Pour le F_0 , des mesures ont été prises concernant la survie durant la phase de frai, le poids et la longueur des poissons à 112 et 211 jours après l'éclosion (dph) et les concentrations de vitellogénine à 211 dph; tandis que pour le F_1 , la longueur et le poids ont été mesurés à 28 et 112 dph et les concentrations de vitellogénine ont été mesurées à 112 dph chez les mâles et les femelles.

Les données provenant des études sur le cycle de vie partiel et complet ont été analysées statistiquement pour déterminer les différences importantes entre les groupes témoins et de traitement. L'étude sur le cycle de vie complet n'a montré aucune réduction importante statistiquement du succès d'éclosion du F_0 et du F_1 après l'exposition au tamoxifène à des concentrations allant jusqu'à une concentration médiane mesurée maximale de $2,7 \times 10^{-3}$ mg/L ($4,1 \times 10^{-3}$ mg/L de citrate de tamoxifène). De plus, la fécondité du F_0 n'a pas été réduite de manière importante par des concentrations d'exposition allant jusqu'à la concentration médiane mesurée maximale de $2,7 \times 10^{-3}$ mg/L ($4,1 \times 10^{-3}$ mg/L de citrate de tamoxifène). Toutefois, dans l'étude sur le cycle de vie partiel, une exposition sur 42 jours au tamoxifène à 0,012 mg/L (0,018 mg/L de citrate de tamoxifène) a réduit de 70 % le frai ($p < 0,01$). Le tamoxifène n'a eu aucune incidence sur la survie à des concentrations d'exposition allant jusqu'à la concentration médiane

mesurée maximale de $2,7 \times 10^{-3}$ mg/L ($4,1 \times 10^{-3}$ mg/L de citrate de tamoxifène) sur 211 jours dans l'étude sur le cycle de vie complet, et à des concentrations d'exposition égales ou inférieures à 0,012 mg/L après 42 jours dans l'étude sur le cycle de vie partiel. Les valeurs de la concentration sans effet observé (CSEO) et de la concentration minimale avec effet observé (CMEO) ont été calculées selon les données chroniques provenant des études sur le cycle de vie partiel et complet fondées sur les paramètres relatifs aux effets nocifs, tels que l'altération du développement, de la croissance et de la reproduction et excluant les données sur la croissance larvaire à 28 dph. Les valeurs de la CSEO et de la CMEO pour les têtes-de-boule établies dans l'étude de Williams *et al.* (2007) étaient de 0,0034 mg/L (0,0051 mg/L de citrate de tamoxifène) et de 0,0037 mg/L (0,0056 mg/L de citrate de tamoxifène), respectivement. Les valeurs de CL₅₀ aiguë (96 heures) pour les autres espèces de poissons déterminées auparavant dans les études non publiées d'AstraZeneca ont aussi été mentionnées dans l'étude de Williams *et al.* (2007). Les valeurs de CL₅₀ étaient de 0,15 mg/L (0,23 mg/L de citrate de tamoxifène) pour le crapet arlequin et de 0,27 mg/L (0,41 mg/L de citrate de tamoxifène) pour la truite arc-en-ciel (Williams *et al.*, 2007).

Williams *et al.* (2007) ont exprimé les réponses des biomarqueurs (c'est-à-dire les concentrations de vitellogénine) comme suit : biomarqueur CSEO et biomarqueur CMEO. Toutefois, les auteurs ont souligné que les réponses des biomarqueurs ne devraient pas être utilisées seules pour calculer les concentrations estimées sans effet (CESE). Les concentrations de vitellogénine mesurées semblent être particulières au sexe et à l'étape du cycle de vie. L'exposition au citrate de tamoxifène n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques de vitellogénine chez les poissons adultes dans une étude de 42 jours. Toutefois, on a observé une réduction de 50 % ($p < 0,01$) des concentrations de vitellogénine dans le corps entier chez les larves de poisson F₁ à des concentrations d'exposition égales ou inférieures à 0,012 mg/L ($\leq 0,018$ mg/L de citrate de tamoxifène) après 42 jours. Dans l'étude sur le cycle de vie complet, on a noté une augmentation importante des concentrations plasmatiques de vitellogénine chez les mâles F₀ à 211 dph ainsi que chez les femelles F₁ à 112 dph à une concentration d'exposition de 0,0034 mg/L (0,0051 mg/L de citrate de tamoxifène). Les valeurs discrètes pour le biomarqueur CSEO et le biomarqueur CMEO n'ont pas été fournies.

Les effets toxicologiques du tamoxifène ont aussi été étudiés dans un essai à long terme sur le cycle de vie avec le poisson zèbre (*Danio rerio*) (Knacker *et al.*, 2010; Van der Ven *et al.*, 2007).

Van der Ven *et al.* (2007) ont étudié les effets du tamoxifène dans un essai sur le cycle de vie partiel avec le poisson zèbre (*Danio rerio*), au cours duquel les poissons zèbre parents (P) et leur descendance (F₁) ont été exposés à la substance pendant la reproduction, la différenciation sexuelle et le développement (Van der Ven *et al.*, 2007). Les paramètres de la reproduction (fertilité, fécondité), la mortalité et la croissance ainsi que l'expression de la

vitellogénine et l'histologie ont été évalués. Knacker *et al.* (2011) ont évalué les effets du citrate de tamoxifène dans une étude portant sur deux générations, la génération P, la génération des descendants F1 (premiers stades de leur cycle biologique, croissance juvénile et reproduction), et la génération des descendants F2 aux premiers stades de leur cycle biologique. Pour les générations P et F1, les niveaux de vitellogénine et du stéroïde sexuel 11-keto testostérone ont également été mesurés.

Dans Van der Ven *et al.* (2007), la toxicité générale a été observée à des concentrations d'exposition supérieures, avec une concentration déterminée variant de 0,01 à 10 mg/L (de 27 à 27 000 nM) sur une période de 10 jours. On a observé la mortalité chez les larves de poissons à une concentration d'exposition de 1 mg/L (2 700 nM), tandis que les poissons juvéniles ont affiché une augmentation de la mortalité à 0,1 mg/L et qu'il n'y avait aucune descendance à une concentration d'exposition de 0,3 mg/L. À des concentrations d'exposition de 1 mg/L et plus, on a observé une hémorragie ainsi qu'une perturbation de la locomotion et de la respiration chez les poissons juvéniles et adultes. À des concentrations d'exposition au tamoxifène inférieures de 0,003, 0,01, 0,03, 0,1 et 0,3 mg/L (8,6, 27, 86, 270 et 860 nM), les trompes de Fallope des poissons zèbre femelles de tous les groupes exposés au tamoxifène étaient remplies d'œufs dégénérés.

Dans l'étude de Knacker *et al.* (2010), les observations de la génération P comprenaient une réduction du taux de fécondation des œufs à la plus concentration testée la plus élevée, soit 0,009 mg/L (0,014 mg/L de citrate de tamoxifène), une diminution importante des concentrations de vitellogénine chez les poissons mâles et femelles aux deux concentrations de tamoxifène les plus élevées, soit 0,0026 mg/L et 0,009 mg/L (0,004 mg/L et 0,014 mg/L de citrate de tamoxifène, respectivement), et une réduction de la concentration de 11-keto testostérone chez les poissons mâles à un niveau d'exposition de 0,009 mg/L (0,014 mg/L de citrate de tamoxifène). Pour la génération F1, les taux d'éclosion et de croissance étaient considérablement réduits à des concentrations de tamoxifène de 0,007 mg/L (0,011 mg/L de citrate de tamoxifène). Aucun effet n'a été observé sur le succès d'éclosion et la survie après l'éclosion pour la génération F2, mais une légère augmentation de la longueur a été constatée à la concentration testée la plus élevée, à savoir 0,0015 mg/L (0,0023 mg/L de citrate de tamoxifène).

Des modifications considérables du rapport de masculinité ont été observées dans la génération F1 par Van der Ven *et al.* (2007) et Knacker *et al.* (2010). Dans Van der Ven *et al.* (2007), un niveau d'exposition de 0,03 mg/L a entraîné une augmentation considérable de la proportion de mâle par rapport aux femelles, ainsi qu'une plus grande proportion d'individus ayant des gonades non différenciées. Knacker *et al.* (2010) ont observé des changements dans le rapport de masculinité de la population à un niveau d'exposition au tamoxifène beaucoup plus faible, établi à 0,00051 mg/L (0,00077 mg/L). Un renversement de sexe

complet dans lequel aucune femelle n'a été recensée a été observé à la concentration testée la plus élevée, à savoir 0,007 mg/L (0,011 mg/L de citrate de tamoxifène).

On a également montré que le tamoxifène a un effet sur le rapport de masculinité de la population chez d'autres espèces de poissons (Singh, 2013; Liu *et al.*, 2010). Dans une étude menée avec la carpe (*Cyprinus carpio*), l'exposition au tamoxifène par l'alimentation a eu une incidence importante sur la différenciation sexuelle et la maturation des gonades (Singh, 2013). Des alevins d'un an de la carpe ont été exposés au tamoxifène mélangé à la nourriture à des concentrations de 100 et de 200 mg/kg de nourriture pendant 60 jours et nourris deux fois par jour. L'exposition à la nourriture contenant la concentration de tamoxifène la plus élevée (200 mg/kg) a occasionné une masculinisation d'environ 82,5 % de la population de poissons (Singh, 2013). Ailleurs, on a également indiqué que le traitement au tamoxifène est efficace pour produire une inversion du rapport femelles-mâles chez le poisson-chat *Silurus meridionalis* (Liu *et al.*, 2010).

D'autres renseignements pertinents relevés se composant de plusieurs paramètres écotoxicologiques provenant des études non publiées de AstraZeneca et comprenant les valeurs de la CME0, la CSEO et la CL₅₀ pour les espèces d'algues, les *D. magna* et les espèces de poissons ont été résumés dans la Swedish Drug Database (2011). Ces valeurs, déterminées par l'exposition des organismes au citrate de tamoxifène, sont présentées dans le tableau 6a. Dans le cas des algues *Selenastrum capricornutum* et des cyanobactéries *Microcystis aeruginosa*, les valeurs de la CME0 et de la CSEO pour le taux de croissance ont été déterminées dans des essais de toxicité chronique. Le tamoxifène était très toxique pour les deux espèces : pour les *S. capricornutum*, la CME0 et la CSEO étaient de 0,008 mg/L (0,012 mg/L de citrate de tamoxifène) et de 0,003 mg/L (0,0049 mg/L de citrate de tamoxifène), respectivement, et pour les *M. aeruginosa*, la CME0 et la CSEO étaient de 0,13 mg/L (0,2 mg/L de citrate de tamoxifène) et de 0,065 mg/L (0,098 mg/L de citrate de tamoxifène), respectivement. Le tamoxifène était aussi très toxique pour les *D. magna* dans les essais de toxicité chronique traitant de la reproduction et du taux de croissance; la CME0 pour la reproduction a été déterminée comme étant de 0,09 mg/L (0,14 mg/L de citrate de tamoxifène), tandis que les valeurs de la CSEO pour la reproduction et la longueur étaient de 0,05 mg/L (0,078 mg/L de citrate de tamoxifène) et de 0,03 mg/L (0,043 mg/L de citrate de tamoxifène), respectivement. Enfin, en plus des valeurs de CL₅₀ pour la truite arc-en-ciel et le crapet arlequin présentées par Williams *et al.* (2007), des paramètres provenant d'une autre étude non publiée sur la truite arc-en-ciel ont également été résumés dans la FASS (2011). Pour les *Salmo gairdneri*, la CL₅₀ et la CSEO dans une étude de toxicité aiguë de 96 heures ont été déterminées comme étant de 0,21 mg/L (0,32 mg/L de citrate de tamoxifène) et de 0,18 mg/L (0,27 mg/L de citrate de tamoxifène), respectivement.

Les effets de perturbation endocrinienne du tamoxifène ont été étudiés chez les grenouilles adultes, *Xenopus laevis*, à une concentration d'exposition de 0,0037 mg/L (10^{-8} M) sur une période de quatre semaines (Urbatzka *et al.*, 2006; 2007). La concentration d'exposition choisie a été considérée comme faisant partie des valeurs physiologiques des stéroïdes sexuels en circulation chez un *X. laevis* adulte, mais comme étant plus élevée que les concentrations environnementales mesurées à des valeurs allant de 1×10^{-6} à 2×10^{-5} mg/L (1 à 20 ng/L). En général, la reproduction chez les vertébrés est sous le contrôle endocrinien de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, lequel gouverne les stéroïdes sexuels en circulation qui exercent des effets sur plusieurs organes cibles périphériques, dont le foie (Urbatzka *et al.*, 2006). Par conséquent, des gènes de biomarqueurs ont été sélectionnés pour la détection de l'activité de perturbation endocrinienne, y compris trois protéines de transport dans le plasma : la protéine RBP, qui participe au transport du précurseur de la vitamine A, le rétinol; la transferrine (Tf), un transporteur de fer; et la transthyrétine (TTR), qui participe au transport des hormones thyroïdiennes (Urbatzka *et al.*, 2007). L'expression de l'acide ribonucléique messager (ARNm) des trois gènes transporteurs dans le foie des *X. laevis* mâles et femelles a été comparée à celle de la vitellogénine au niveau de l'ARNm et de la protéine plasmatique. L'expression de l'ARNm de la vitellogénine dans le foie a diminué chez les grenouilles femelles, mais les taux de vitellogénine plasmatiques n'ont pas changé à la suite de l'exposition au tamoxifène. L'expression de l'ARNm de la Tf a augmenté chez les grenouilles femelles; toutefois, le niveau d'expression basale de la RBP ainsi que le niveau d'expression de l'ARNm de la TTR ont été altérés à la suite du traitement au tamoxifène. Par conséquent, le modèle d'expression de l'ARNm de la Tf et de la vitellogénine dans le foie a indiqué une réponse antiœstrogénique qui pourrait avoir une incidence sur les processus qui participent à l'homéostasie des protéines. De plus, les concentrations plasmatiques mesurées de la testostérone n'ont pas changé chez les grenouilles mâles ou femelles, et les concentrations plasmatiques de 17β -estradiol ont augmenté chez les femelles à la suite de l'exposition au tamoxifène, ce qui reflète la modification du mécanisme de rétroaction négative sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

De même, les profils d'expression de l'ARNm des gonadotrophines hypophysaires du cerveau (y compris l'hypophyse) – l'hormone folliculostimuline (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH), les principales hormones de la reproduction qui participent au développement gonda – et la gonadolibérine (GnRH) ont été étudiés pour déterminer le potentiel de perturbation des processus de reproduction en réponse à l'exposition au tamoxifène (Urbatzka *et al.*, 2006). Des effets ont été indiqués chez les grenouilles femelles seulement, chez lesquelles les niveaux d'ARNm de la LH et de la FSH ont augmenté d'environ 1,5 à 2,5 fois, respectivement. Les niveaux d'ARNm de la GnRH sont demeurés inchangés chez les grenouilles mâles et femelles. Dans l'ensemble, ces résultats ont indiqué que l'expression des gonadotrophines chez les amphibiens peut être altérée de manière importante

dans un modèle particulier au sexe par les perturbateurs endocriniens, dont le tamoxifène.

Le tamoxifène a aussi été testé *in vitro* dans plusieurs essais cytotoxiques, tels que le test MTT (bromure de 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium), le test au rouge neutre (NR), le test de LDH (lactico-déshydrogénase), le test de l'Alamar Blue (AB) et le test de CFDA-AM (diacétate de 5-carboxyfluorescéine, ester d'acétoxyméthyle) (voir la note de bas de page en dessous du tableau 6a pour obtenir de brèves descriptions des essais), chez les lignées cellulaires de poissons (Caminada *et al.*, 2006; Bopp et Lettieri, 2008). Ces essais quantitatifs colorimétriques ou fluorométriques emploient différents modes d'action cellulaires pour indiquer la cytotoxicité du composé d'essai, tels que la perturbation de l'intégrité membranaire et la détection d'activité enzymatique ou métabolique (Caminada *et al.*, 2006; Bopp et Lettieri, 2008). Les essais de cytotoxicité chez les lignées cellulaires de poissons peuvent être très utiles pour l'évaluation des risques afin d'estimer et de classer la toxicité aiguë des composés dans le but de minimiser les essais de toxicité aiguë *in vivo*.

Dans l'étude de Caminada *et al.* (2006), on a indiqué que le test au rouge neutre et le test MTT ont produit des résultats de cytotoxicité égaux; c'est-à-dire que les valeurs expérimentales de CE₅₀ provenant des deux tests étaient du même ordre d'importance chez les deux lignées cellulaires de poissons testées, la PLHC-1 (la lignée cellulaire d'hépatomes de *Poeciliopsis lucida*) et la RTG-2 (la lignée cellulaire de gonades de truite arc-en-ciel). Les valeurs de CE₅₀ découlant de l'exposition au tamoxifène obtenues à l'aide du test MTT étaient de 7,4 et de 7,09 mg/L chez les lignées cellulaires PLHC-1 et RTG-2, respectivement. La valeur de CE₅₀ provenant du test au rouge neutre réalisé avec la lignée cellulaire RTG-2 était de 7,2 mg/L. De plus, il y avait une nette corrélation ($p < 0,0001$) entre les valeurs de CE₅₀ et la valeur du log D du tamoxifène (à un pH de 7), ce qui indique que la cytotoxicité est attribuable à une toxicité non spécifique ou à une narcose. Le log D tient compte de la répartition d'un composé à un pH donné; par conséquent, il tend à refléter la situation qui se produit dans l'essai de cytotoxicité, de sorte que les composés qui sont plus lipophiles ont généralement tendance à être plus toxiques.

Quatre essais cytotoxiques ont été effectués chez une lignée cellulaire de foie de poisson zèbre (*Danio rerio*), ZFL (Bopp et Lettieri, 2008). Deux essais étaient colorimétriques, le test MTT et le test de LDH, et deux essais étaient fluorométriques, le test de l'Alamar Blue et le test de CFDA-AM. Il n'y avait aucune différence significative dans les valeurs de CE₁₀ ou CE₅₀ établies à partir des quatre essais; toutefois, selon les auteurs, les essais fluorométriques étaient plus précis et plus rigoureux dans l'ensemble et donc mieux adaptés à l'évaluation de la cytotoxicité.

Les valeurs de CE₁₀ et de CE₅₀ ont été établies pour le tamoxifène et son métabolite 4-HT chez la lignée cellulaire ZFL (voir le tableau 6b pour les résultats du 4-HT). Pour le tamoxifène, les valeurs de CE₁₀ variaient de 0,23 à 0,94 mg/L, tandis que celles de CE₅₀ allaient de 0,70 à 1,28 mg/L (voir le tableau 6a). Il convient de noter que le test MTT a été effectué dans les études de Caminada *et al.* (2006) et de Bopp et Lettieri (2008), et que les valeurs de CE₅₀ pour le tamoxifène étaient environ 10 fois moindres chez la lignée cellulaire ZFL que celles établies par Caminada *et al.* (2006) chez les lignées cellulaires de poisson RTG-2 et PLHC-1; il pourrait donc y avoir des différences de sensibilité particulières aux lignées cellulaires.

Tableau 6a. Données empiriques sur la toxicité du tamoxifène pour les organismes aquatiques

Organisme d'essai	Type d'essai	Paramètre	Valeur (mg/L)	Référence
Cyanobactéries (<i>Microcystis aeruginosa</i>)	Toxicité chronique (21 jours)	CME0 (taux de croissance)	0,13 (0,2 mg/L de citrate de tamoxifène)	Étude non publiée d'AstraZeneca dans la FASS, 2011 ^a
Cyanobactéries (<i>Microcystis aeruginosa</i>)	Toxicité chronique (21 jours)	CSEO (taux de croissance)	0,065 (0,098 mg/L de citrate de tamoxifène)	Étude non publiée d'AstraZeneca dans la FASS, 2011 ^a
Algues vertes (<i>Selenastrum capricornutum</i>)	Toxicité chronique (14 jours)	CME0 (taux de croissance)	0,008 (0,012 mg/L de citrate de tamoxifène)	Étude non publiée d'AstraZeneca dans la FASS, 2011 ^a
Algues vertes (<i>Selenastrum capricornutum</i>)	Toxicité chronique (14 jours)	CSEO (taux de croissance)	0,003 (0,0049 mg/L de citrate de tamoxifène)	Étude non publiée de AstraZeneca dans la Swedish Drug Database 2011 ^a
<i>Thamnocephalus platyurus</i>	Toxicité aiguë (24 heures)	CL ₅₀	0,40	DellaGreca <i>et al.</i> , 2007 ^b
Cladocère (<i>Daphnia magna</i>)	Toxicité aiguë (24 heures)	CL ₅₀	1,53	DellaGreca <i>et al.</i> , 2007 ^b
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Toxicité chronique (7 jours)	CE ₅₀ (inhibition de la croissance)	0,00081	DellaGreca <i>et al.</i> , 2007 ^b

Organisme d'essai	Type d'essai	Paramètre	Valeur (mg/L)	Référence
		de la population)		
Cladocère (<i>Daphnia magna</i>)	Toxicité chronique (21 jours)	CMEO (reproduction)	0,09 (0,14 mg/L de citrate de tamoxifène)	Étude non publiée d'AstraZeneca dans la FASS, 2011
Cladocère (<i>Daphnia magna</i>)	Toxicité chronique (21 jours)	CSEO (longueur)	0,03 (0,043 mg/L de citrate de tamoxifène)	Étude non publiée d'AstraZeneca dans la FASS, 2011
Cladocère (<i>Daphnia magna</i>)	Toxicité chronique (21 jours)	CSEO (reproduction)	0,05 (0,078 mg/L de citrate de tamoxifène)	Étude non publiée d'AstraZeneca dans la FASS, 2011
Copépode marin (<i>Acartia tonsa</i>)	Toxicité chronique (5 jours)	CE ₅₀ (inhibition du développement des protopléons)	0,049	Andersen et al., 2001
Copépode marin (<i>Acartia tonsa</i>)	Toxicité chronique (5 jours)	CE ₁₀ (inhibition du développement des protopléons)	0,0087	Andersen et al., 2001
<i>Brachionus calyciflorus</i>	Toxicité chronique (48 heures)	CE ₅₀ (inhibition de la croissance de la population)	0,25	DellaGreca et al., 2007
<i>Brachionus calyciflorus</i>	Toxicité aiguë (24 heures)	CL ₅₀	0,97	DellaGreca et al., 2007
Poisson zèbre (<i>Danio rerio</i>)	Cycle de vie chronique ou complet (génération des descendants)	CMEO _(renversement de sexe)	0,00051 (0,00077 mg/L de citrate de tamoxifène)	Knacker et al., 2010 ^a
Tête-de-boule (<i>Pimephales</i>)	Cycle de vie chronique ou	CSEO	0,0034 (0,0051 mg/L)	Williams et al., 2007 ^a

Organisme d'essai	Type d'essai	Paramètre	Valeur (mg/L)	Référence
<i>promelas</i>)	complet (284 jours)		de citrate de tamoxifène)	
Tête-de-boule (<i>Pimephales promelas</i>)	Cycle de vie chronique ou complet (284 jours)	CMEO	0,0037 (0,0056 mg/L de citrate de tamoxifène)	Williams <i>et al.</i> , 2007 ^a
Tête-de-boule (<i>Pimephales promelas</i>)	Cycle de vie partiel (42 jours)	CE ₇₀ (frai)	0,012 (0,018 mg/L de citrate de tamoxifène)	Williams <i>et al.</i> , 2007 ^a
Crapet arlequin (<i>Lepomis macrochirus</i>)	Toxicité aiguë (96 heures)	CL ₅₀	0,15 (0,23 mg/L de citrate de tamoxifène)	Étude non publiée de AstraZeneca dans Williams <i>et al.</i> , 2007 et la Swedish Drug Database 2011 ^a
Truite arc-en-ciel (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	Toxicité aiguë (96 heures)	CL ₅₀	0,27 (0,41 mg/L de citrate de tamoxifène)	Étude non publiée de AstraZeneca dans Williams <i>et al.</i> , 2007 et la Swedish Drug Database 2011 ^a
Truite arc-en-ciel (<i>Salmo gairdneri</i>)	Toxicité aiguë (96 heures)	CL ₅₀	0,21 (0,32 mg/L de citrate de tamoxifène)	Étude non publiée d'AstraZeneca dans la FASS, 2011 ^a
Truite arc-en-ciel (<i>Salmo gairdneri</i>)	Toxicité aiguë (96 heures)	CSEO	0,18 (0,27 mg/L de citrate de tamoxifène)	Étude non publiée d'AstraZeneca dans la FASS, 2011 ^a
Lignée cellulaire d'hépatomes du poisson <i>Poeciliopsis lucida</i> PLHC-1	Test MTT ^c	CE ₅₀ (dommages aux membranes cellulaires)	7,4 (0,02 mM)	Caminada <i>et al.</i> , 2006 ^d
Lignée cellulaire d'hépatomes du poisson	Test au rouge neutre ^e	CE ₅₀ (dommages aux	7,2 (0,0194 mM)	Caminada <i>et al.</i> , 2006 ^d

Organisme d'essai	Type d'essai	Paramètre	Valeur (mg/L)	Référence
<i>Poeciliopsis lucida</i> (PLHC-1)		membranes cellulaires)		
Lignée cellulaire de gonades de truite arc-en-ciel (RTG-2)	Test MTT ^c	CE ₅₀ (dommages aux membranes cellulaires)	7,09 (0,0191 mM)	Caminada <i>et al.</i> , 2006 ^d
Lignée cellulaire du foie de poisson zèbre (<i>Danio rerio</i>) (ZFL)	Test de LDH ^f	CE ₁₀	0,23 (0,61 µM)	Bopp et Lettieri, 2008
Lignée cellulaire du foie de poisson zèbre (<i>Danio rerio</i>) (ZFL)	Test de LDH ^f	CE ₅₀	0,70 (1,88 µM)	Bopp et Lettieri, 2008
Lignée cellulaire du foie de poisson zèbre (<i>Danio rerio</i>) (ZFL)	Test MTT ^c	CE ₁₀	0,52 (1,39 µM)	Bopp et Lettieri, 2008
Lignée cellulaire du foie de poisson zèbre (<i>Danio rerio</i>) (ZFL)	Test MTT ^c	CE ₅₀	1,28 (3,46 µM)	Bopp et Lettieri, 2008
Lignée cellulaire du foie de poisson zèbre (<i>Danio rerio</i>) (ZFL)	Test de l'Alamar Blue ^g	CE ₁₀	0,51 (1,37 µM)	Bopp et Lettieri, 2008
Lignée cellulaire du foie de poisson zèbre (<i>Danio rerio</i>) (ZFL)	Test de l'Alamar Blue ^g	CE ₅₀	1,12 (3,12 µM)	Bopp et Lettieri, 2008
Lignée cellulaire du foie de poisson zèbre (<i>Danio rerio</i>) (ZFL)	Test de CFDA-AM ^h	CE ₁₀	0,94 (2,52 µM)	Bopp et Lettieri, 2008
Lignée cellulaire du foie de	Test de CFDA-AM ^h	CE ₅₀	1,24 (3,35 µM)	Bopp et Lettieri, 2008

Organisme d'essai	Type d'essai	Paramètre	Valeur (mg/L)	Référence
poisson zèbre (<i>Danio rerio</i>) (ZFL)				

Abréviations : CE₁₀, la concentration d'une substance qu'on estime susceptible de causer un effet chez 10 % des organismes d'essai; CE₅₀, la concentration d'une substance qu'on estime susceptible de causer un effet chez 50 % des organismes d'essai; CFDA-AM, diacétate de 5-carboxyfluorescéine, ester d'acétoxyméthyle; CL₅₀, la concentration d'une substance qui est jugée létale pour 50 % des organismes d'essai; CMEQ, concentration minimale avec effet observé, la concentration la plus faible d'une substance causant des effets statistiquement significatifs par rapport au groupe témoin dans un essai de toxicité; CSEO, concentration sans effet observé, la concentration la plus élevée ne causant pas d'effet statistiquement significatif par rapport au groupe témoin dans un essai de toxicité; LDH, lactodéshydrogénase; MTT, bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium.

^a Le citrate de tamoxifène (n° CAS 54965-24-1, poids moléculaire de 563,62 g/mol) a été utilisé dans les études (Williams *et al.*, 2007; études non publiées de AstraZeneca citées dans l'étude de Williams *et al.*, 2007 et la Swedish Drug Database, 2011; Knacker *et al.*, 2010). Les valeurs des paramètres écotoxicologiques pour le citrate de tamoxifène ont été indiquées entre parenthèses, en dessous des valeurs calculées pour le tamoxifène en utilisant un facteur de conversion de 0,66.

^b Le tamoxifène de qualité analytique standard (pureté de 90 %) fourni par Aldrich a été utilisé dans l'étude (DellaGreca *et al.*, 2007).

^c 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.

^d Le poids moléculaire du tamoxifène est de 371,515 g/mol; il a été utilisé pour convertir en mg/L les unités de CE₅₀ indiquées en mM.

^e 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.

^f 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.

^g 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.

^h 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.

8.1.2. Toxicité des métabolites du tamoxifène pour les organismes aquatiques

Aucune étude *in vivo* traitant de la toxicité des métabolites hydroxylés du tamoxifène (le 4-HT et l'endoxifène) pour les organismes aquatiques n'a pas été recensée dans la documentation publiée. Semblable au tamoxifène, le 4-HT a été soumis à plusieurs essais (ou tests) de cytotoxicité *in vitro* effectués sur des lignées cellulaires de poissons (Caminada *et al.*, 2006; Bopp et Lettieri, 2008). Les valeurs de CE₁₀ et de CE₅₀ provenant de ces études sont présentées dans le tableau 6b. Aucune étude semblable n'a été relevée pour l'endoxifène.

Les valeurs de CE₅₀ pour le 4-HT établies à partir des tests MTT étaient de 5,3 et de 5,6 mg/L chez les lignées cellulaires PLHC-1 et RTG-2, respectivement, et une CE₅₀ de 1,8 mg/L a été établie à partir du test au rouge neutre chez la lignée cellulaire PLHC-1 (Caminada *et al.*, 2006). Chez la lignée cellulaire ZFL, les valeurs de CE₅₀ variaient de 0,45 à 0,69 mg/L, et celles de CE₁₀ variaient de 0,28

à 0,58 mg/L, comme l'indiquent quatre essais de cytotoxicité (Bopp et Lettieri, 2008). Il convient de noter que les résultats de CE_{50} provenant du test MTT étaient environ 10 fois plus élevés chez la lignée cellulaire PLHC-1 que chez la lignée cellulaire ZFL, soit 5,3 mg/L par rapport à 0,69 mg/L, ce qui indique qu'il peut y avoir des différences de sensibilité particulières aux lignées cellulaires (tableau 6b). Une tendance analogue a été observée lorsque le composé d'origine du tamoxifène a été soumis au test MTT chez ces lignées cellulaires (voir le tableau 6a).

Tableau 6b. Données empiriques *in vitro* sur la toxicité du 4-HT, un métabolite du tamoxifène

Lignée cellulaire d'essai	Type d'essai	Paramètre	Valeur (mg/L)	Référence
Lignée cellulaire d'hépatomes du poisson <i>Poeciliopsis lucida</i> (PLHC-1)	Test MTT ^a	CE_{50} (dommages aux membranes cellulaires)	5,3 (0,0138 mM)	Caminada et al., 2006 ^b
Lignée cellulaire d'hépatomes du poisson <i>Poeciliopsis lucida</i> (PLHC-1)	Test au rouge neutre ^c	CE_{50} (dommages aux membranes cellulaires)	1,8 (0,00464 mM)	Caminada et al., 2006 ^b
Lignée cellulaire de gonades de truite arc-en-ciel (RTG-2)	Test MTT ^a	CE_{50} (dommages aux membranes cellulaires)	5,6 (0,0145 mM)	Caminada et al., 2006 ^b
Lignée cellulaire du foie de poisson zèbre (<i>Danio rerio</i>) (ZFL)	Test de LDH ^d	CE_{10}	0,28 (0,73 μ M)	Bopp et Lettieri, 2008 ^b
Lignée cellulaire du foie de poisson zèbre	Test de LDH ^d	CE_{50}	0,63 (1,62 μ M)	Bopp et Lettieri, 2008 ^b

Lignée cellulaire d'essai	Type d'essai	Paramètre	Valeur (mg/L)	Référence
(<i>Danio rerio</i>) (ZFL)				
Lignée cellulaire du foie de poisson zèbre (<i>Danio rerio</i>) (ZFL)	Test MTT ^a	CE ₁₀	0,58 (1,49 µM)	Bopp et Lettieri, 2008 ^b
Lignée cellulaire du foie de poisson zèbre (<i>Danio rerio</i>) (ZFL)	Test MTT ^a	CE ₅₀	0,69 (1,78 µM)	Bopp et Lettieri, 2008 ^b
Lignée cellulaire du foie de poisson zèbre (<i>Danio rerio</i>) (ZFL)	Test de l'Alamar Blue ^e	CE ₁₀	0,31 (0,79 µM)	Bopp et Lettieri, 2008 ^b
Lignée cellulaire du foie de poisson zèbre (<i>Danio rerio</i>) (ZFL)	Test de l'Alamar Blue ^e	CE ₅₀	0,45 (1,17 µM)	Bopp et Lettieri, 2008 ^b
Lignée cellulaire du foie de poisson zèbre (<i>Danio rerio</i>) (ZFL)	Test de CFDA-AM ^f	CE ₁₀	0,42 (1,08 µM)	Bopp et Lettieri, 2008 ^b
Lignée cellulaire	Test de	CE ₅₀	0,67	Bopp et

Lignée cellulaire d'essai	Type d'essai	Paramètre	Valeur (mg/L)	Référence
du foie de poisson zèbre (<i>Danio rerio</i>) (ZFL)	CFDA-AM ^f		(1,73 µM)	Lettieri, 2008 ^b

Abréviations : CE₁₀, la concentration d'une substance qu'on estime susceptible de causer un effet chez 10 % des organismes d'essai; CE₅₀, la concentration d'une substance qu'on estime susceptible de causer un effet chez 50 % des organismes d'essai; CFDA-AM, diacétate de 5-carboxyfluorescéine, ester d'acétoxyméthyle; LDH, lactico-déshydrogénase; MTT, bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium.

^a 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.

^b Le poids moléculaire du 4-HT est de 387,52; il a été utilisé pour convertir en mg/L les unités de CE_{10/50} indiquées en mM.

^c 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.

^d 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.

^e 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.

^f 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.

8.1.3. Calcul de la CESE

Une concentration estimée sans effet (CESE) prudente pour le tamoxifène dans le milieu aquatique a été calculée à partir de la valeur critique de toxicité de 0,00051 mg/L pour le poisson zèbre (*Danio rerio*) (se reporter au tableau 6a; la VCT est indiquée en caractères gras). La valeur critique de toxicité est considérée comme le paramètre le plus sensible et le plus pertinent pour la population et est également inférieure de plusieurs ordres de grandeur aux valeurs de cytotoxicité pour le métabolite du tamoxifène, le 4-HT (voir les tableaux 6a et 6b). D'après un sommaire de rigueur d'étude, l'étude de laquelle provenait cette valeur (supplément A dans Knacker *et al.*, 2010) a été jugée fiable de manière satisfaisante (Environnement Canada, 2014).

La valeur critique de toxicité de 0,00051 mg/L, une concentration minimale avec effet observé pour l'effet de renversement de sexe constaté sur la génération des descendants de poissons, a été divisée par un facteur d'évaluation de 10 (pour tenir compte de la variabilité interspécifique et intraspécifique en matière de sensibilité, et pour tenir compte d'une éventuelle toxicité plus élevée, y compris des propriétés antioestrogéniques plus puissantes des métabolites du tamoxifène, le 4-HT et éventuellement l'endoxifène) pour calculer une valeur de CESE de $5,1 \times 10^{-5}$ mg/L. La valeur du facteur d'évaluation reflète également le fait que l'étude critique est fondée sur l'exposition chronique (étude sur deux

générations), qu'il existe un ensemble assez vaste de données de toxicité et que la valeur critique de toxicité (VCT) est environ 10 fois inférieure à la plupart des autres données de toxicité chronique mesurées ou calculées. La valeur de la CESE aquatique pour le tamoxifène de $5,1 \times 10^{-5}$ mg/L s'applique également au 4-HT et à l'endoxifène.

8.2. Évaluation de l'exposition de l'environnement

Des données limitées sur les concentrations de tamoxifène dans l'eau au Canada ont été relevées. Les concentrations environnementales ont donc été estimées sur la base des renseignements disponibles, y compris les estimations relatives aux quantités de la substance et aux taux de rejet ainsi que les caractéristiques du milieu récepteur. Les concentrations environnementales ont été estimées pour un scénario de rejet industriel et un scénario de rejet à l'égout.

8.2.1. Rejets industriels

À l'heure actuelle, on ignore si le tamoxifène est fabriqué au Canada. Toutefois, les rejets à partir des activités de fabrication potentielles dans l'eau sont estimés ci-dessous, selon la quantité totale de la substance vendue au Canada en 2012. L'exposition aquatique au tamoxifène devrait avoir lieu si la substance est rejetée pendant sa fabrication à une installation de produits pharmaceutiques vers une usine de traitement des eaux usées et que l'usine évacue son effluent dans un plan d'eaux récepteur. La concentration de la substance dans les eaux réceptrices près du point de rejet de l'usine de traitement des eaux usées sert de concentration environnementale estimée (CEE) dans l'évaluation des risques que présente la substance en milieu aquatique. Elle est calculée au moyen de l'équation suivante :

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

où :

CEE _{eau} :	concentration en milieu aquatique due aux rejets industriels (mg/L)
1 000 :	facteur de conversion (g/kg)
Q :	quantité totale de substance produite chaque année sur un site industriel (en kg/an)
P :	pertes dans les eaux usées (fraction)
É :	taux d'élimination de l'usine de traitement des eaux usées (fraction)
N :	nombre de jours de rejets annuels (jours/an)
F :	débit de l'effluent de la station d'épuration des eaux usées (m ³ /jour)
D :	facteur de dilution dans l'eau réceptrice (sans dimension)

Si le tamoxifène était produit au Canada, on prévoit qu'une partie de cette substance devrait être rejetée dans l'eau durant la production, et un scénario de rejets industriels prudent a servi au calcul de la concentration de cette substance en milieu aquatique. Le scénario est rendu prudent en supposant que la quantité totale de la substance utilisée en tant que produit pharmaceutique au Canada est produite à une seule installation située à Mississauga (Ontario), un site typique de fabrication de produits pharmaceutiques au Canada. La perte de la substance (P) dans l'usine de traitement des eaux usées locale (c.-à-d. située à Mississauga), résultant du nettoyage de l'équipement servant aux procédés, est estimée comme étant faible, à 0,5 % (P) de la quantité totale produite. L'usine de traitement des eaux usées est un système secondaire, a un débit d'effluent (F) de 160 244 m³/jour et des rejets dans le lac Ontario. Le scénario suppose également que les rejets se produisent 21 jours/an (N), l'usine de traitement des eaux usées élimine 83,5 % (É) de la substance comme l'estime le modèle (ASTreat, 2006) et le facteur de dilution des eaux réceptrices (lac Ontario) est de 10 (D). D'après les hypothèses ci-dessus, la substance, à une quantité de production industrielle totale (Q) d'environ 320 kg/an, donne une concentration aquatique de $7,9 \times 10^{-6}$ mg/L dans les eaux réceptrices près du point de rejet de l'usine de traitement des eaux usées (Environnement Canada, 2013a).

Tableau 7a. Résumé des valeurs d'entrée utilisées pour estimer les concentrations dans l'eau provenant des rejets industriels de tamoxifène

Élément d'entrée	Valeur	Justification et référence
Quantité (kg/an)	320	Quantité estimée prescrite dans les hôpitaux et les pharmacies au Canada pour l'année 2012, comme étant la quantité la plus prudente par rapport aux prévisions des années 2007 et 2011 (McLaughlin et Belknap, 2008; IMS, 2013)

Élément d'entrée	Valeur	Justification et référence
Pertes dans les eaux usées (%)	0,5	Communication personnelle, document de soutien technique pour les feuilles de calcul pharmaceutiques de l'Unité de l'évaluation environnementale, Nouvelles substances [Santé Canada à l'Unité de l'exposition, Programme des substances existantes d'Environnement Canada, datée de 2007 (source non citée)]
Efficacité d'élimination du système d'assainissement (%)	83,5	Selon les estimations du modèle ASTreat (2006)
Nombre de jours de rejets par année (jours/an)	21	Présumé être fabriqué ou traité en petites quantités sur un mois, en raison de l'hypothèse de la faible quantité de la substance fabriquée ou traitée par site industriel
Débit de l'effluent du système d'assainissement (m ³ /jour)	160 244	Débit de l'effluent d'une grande usine de traitement des eaux usées (qui utilise un traitement à base de 2 ^{ry}) située à Mississauga, en Ontario (un site typique de fabrication de produits pharmaceutiques, présumé être situé à Mississauga)
Facteur de dilution dans les eaux réceptrices (sans	10	Hypothèse par défaut d'Environnement Canada pour les lacs de grande taille étant donné le

Élément d'entrée	Valeur	Justification et référence
dimension)		scénario de rejets d'une station d'épuration des eaux usées dans le lac Ontario

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

Étant donné que le tamoxifène peut être rejeté dans l'eau à la suite d'une utilisation prescrite (c.-à-d. que les patients ingèrent la substance pharmaceutique et l'excrètent par la suite), un scénario d'exposition en milieu aquatique découlant des rejets à l'égout a été élaboré. Il a été démontré que, chez les humains, environ 65 % du tamoxifène administré est excrété dans les matières fécales (24,7 %), la bile (11,5 %) et l'urine (26,7 %) (Kisanga *et al.*, 2005). Les rejets des métabolites du tamoxifène, le 4-HT et l'endoxifène, ont également été pris en compte. Certaines quantités de tamoxifène peuvent aussi être rejetées à l'égout à la suite de l'utilisation de cette substance pour la recherche en laboratoire. Il existe toutefois peu de données pour confirmer les quantités exactes de tamoxifène utilisées par les installations de recherche. Selon les méthodes et les concentrations décrites dans les documents de recherche, on s'attend à ce que les quantités utilisées soient faibles et considérablement inférieures aux quantités commercialisées pour la consommation humaine. Compte tenu de ces considérations, le scénario de rejet à l'égout se limite à l'exposition au tamoxifène et à ses métabolites découlant de l'utilisation pharmaceutique par les humains.

Un scénario de rejet à l'égout à partir d'un usage pharmaceutique a été employé pour évaluer les concentrations de tamoxifène dans divers plans d'eau qui reçoivent des effluents de système de traitement des eaux usées dans lesquels la substance peut avoir été rejetée (Environnement Canada, 2009). De plus, ce calcul tient compte des métabolites du tamoxifène, le 4-HT et l'endoxifène.

On a supposé que la perte dans les eaux usées découlant de l'utilisation prescrite du tamoxifène était de 100 %. Cette hypothèse comprenait les pertes dues au tamoxifène métabolisé (c.-à-d. ses métabolites, le 4-HT et l'endoxifène) et au tamoxifène non métabolisé. On note que les paramètres d'entrée des modèles qui affectent les calculs des modèles, comme l'efficacité d'élimination par le traitement des eaux usées, étaient très semblables pour le tamoxifène, le 4-HT et l'endoxifène [c.-à-d. 84 % pour le tamoxifène et plus de 85 % pour le 4-HT et l'endoxifène (ASTreat, 2006)]. Par conséquent, on a déterminé que la consignation de la perte en pourcentage du tamoxifène non métabolisé et des métabolites du tamoxifène à 100 % était une approche simplifiée et appropriée.

Les hypothèses réalistes comprennent :

- la perte à l'égout à 100 % (c.-à-d. que cela comprend le tamoxifène non métabolisé et les métabolites du tamoxifène, le 4-HT et l'endoxifène);
- un taux d'élimination des usines de traitement des eaux usées estimé à 0,0 % en cas d'absence de traitement, à 55 % pour le traitement primaire uniquement, et à 84 % pour les traitements primaire et secondaire combinés;
- le nombre de jours de rejets annuels de 365 jours/an;
- un facteur de dilution dans les eaux réceptrices compris entre 1 et 10.

Le nombre de jours de rejets annuels a été présumé à 365 pour tenir compte de l'utilisation variable du médicament au cours de l'année ainsi que de la variabilité entre les sites (c.-à-d. les hôpitaux où le médicament est administré). Comme la répartition de l'utilisation au Canada est inconnue, un facteur de variabilité de 2 a été appliqué à chaque site dans le modèle Mega Flush pour tenir compte d'une répartition inégale.

Étant donné les hypothèses ci-dessus, la CEE maximale du tamoxifène dans les plans d'eau récepteurs a été estimée à $3,2 \times 10^{-5}$ mg/L. L'estimation est fondée sur un total de 320 kg/an pour la quantité de la substance utilisée (quantité estimée de tamoxifène achetée par les hôpitaux et les pharmacies pour répondre aux besoins de délivrance de produits pharmaceutiques sur ordonnance en 2012). L'équation et les données d'entrée utilisées pour calculer la CEE sont également décrites dans le rapport d'Environnement Canada (2013b).

Tableau 7b. Résumé des valeurs d'entrée utilisées pour estimer les concentrations dans l'eau provenant de l'utilisation prescrite du tamoxifène

Élément d'entrée	Valeur	Justification et référence
Quantité (kg/an)	320	Quantité estimée prescrite dans les hôpitaux et les pharmacies au Canada pour l'année 2012, comme étant la quantité la plus prudente par rapport aux prévisions des années 2007 et 2011 (McLaughlin et Belknap, 2008; IMS, 2013)

Élément d'entrée	Valeur	Justification et référence
Pertes dans les eaux usées (%)	100% (comprend le tamoxifène, le 4-HT et l'endoxifène)	On a déterminé que les paramètres des modèles pour le tamoxifène, le 4-HT et l'endoxifène étaient très similaires; par conséquent, on a jugé qu'il était approprié de représenter la perte en pourcentage par une valeur.
Facteur de variabilité ^a	2	Par défaut
Efficacité d'élimination du système d'assainissement (%)	84	Selon les estimations du modèle ASTreat (2006)
Nombre de jours de rejets annuels (jours/an)	365	On présume que le médicament est pris quotidiennement.
Facteur de dilution dans les eaux réceptrices (sans dimension)	de 1 à 10	Hypothèse par défaut du Programme des substances existantes d'Environnement Canada

^a Le facteur de variabilité est utilisé pour définir le niveau de variabilité de l'utilisation d'un produit pharmaceutique dans le pays. Lorsque plusieurs produits pharmaceutiques font partie du même marché, l'un d'eux peut être utilisé à un taux moyen différent par habitant dans une région par rapport à celui d'une autre région. Par défaut, une valeur de 2 est utilisée en tant que scénario réaliste de la pire éventualité appliqué à tous les sites.

8.3. Caractérisation des risques pour l'environnement

La démarche suivie dans la présente évaluation écologique préalable visait à examiner les divers renseignements pertinents et à tirer des conclusions fondées sur la méthode du poids de la preuve et le principe de prudence, conformément aux dispositions de la LCPE (1999). Les éléments de preuve pris en compte comprennent les résultats d'un calcul du quotient de risque prudent ainsi que des renseignements sur la persistance, la bioaccumulation, la toxicité, les sources et le devenir de la substance.

Le tamoxifène est un produit pharmaceutique autorisé à être vendu au Canada et il est également utilisé en tant qu'outil de recherche dans les laboratoires de recherche. Ses utilisations indiquent un potentiel de rejets dispersifs dans l'environnement canadien. Une fois dans l'environnement, cette substance se retrouvera surtout dans l'eau sous la forme ionisée et la forme neutre. Lors de l'ingestion, le tamoxifène est métabolisé en métabolites actifs, plus particulièrement le 4-HT et l'endoxifène. Les métabolites du tamoxifène devraient être excrétés dans l'eau avec le composé d'origine. À partir du milieu aquatique, le tamoxifène et ses métabolites peuvent aussi se répartir dans les sédiments. Le tamoxifène et ses métabolites hydroxylés devraient être persistants dans l'eau, le sol et les sédiments. Le tamoxifène, le 4-HT et l'endoxifène peuvent nuire aux organismes aquatiques à de faibles concentrations. En outre, ils ont des propriétés antioestrogéniques et sont réputés avoir une plus grande affinité avec le récepteur alpha des œstrogènes (Er α) que le composé d'origine du tamoxifène.

Une analyse du quotient de risque, intégrant des estimations prudentes de l'exposition aux renseignements liés à la substance, a été réalisée pour le milieu aquatique, afin de déterminer si la substance pourrait avoir des effets nocifs sur l'environnement au Canada. Le scénario de rejets industriels prudent présenté ci-dessus a donné une CEE de $7,9 \times 10^{-6}$ mg/L. Une CESE de $5,1 \times 10^{-5}$ mg/L a été calculée selon la valeur de toxicité expérimentale chronique la plus sensible, et en divisant cette valeur par un facteur d'évaluation de 10 qui représente la variabilité interspécifique et intraspécifique de la vulnérabilité et le potentiel de toxicité plus élevé associé aux propriétés antioestrogéniques plus puissantes des métabolites du tamoxifène. Ce calcul a donné un quotient de risque (CEE/CESE) de 0,15 pour les rejets provenant de l'industrie. Par conséquent, le risque d'effets nocifs sur les organismes aquatiques est peu probable en ce qui concerne les rejets industriels, même selon les hypothèses prudentes qui permettent d'assurer la protection.

En ce qui concerne l'exposition découlant des rejets à l'égout provenant de l'utilisation pharmaceutique, la CEE (la CEE maximale ayant été établie à $3,2 \times 10^{-5}$ mg/L) ne dépassait la CESE ($5,1 \times 10^{-5}$ mg/L) dans aucun des sites canadiens (Environnement Canada, 2010b). Par conséquent, selon le nombre estimé de plans d'eau récepteurs qui ne subiront pas d'effets négatifs par l'utilisation du tamoxifène, associé à l'ampleur du quotient de risque et à l'utilisation d'un scénario plus réaliste, il est proposé que le tamoxifène ne cause probablement pas d'effets nocifs sur les organismes aquatiques en raison des rejets à l'égout.

Lorsque le tamoxifène est rejeté dans un plan d'eau, il peut se répartir dans les matières particulières en suspension et les sédiments de fond, où les organismes benthiques sont exposés à la substance. Or, on ne dispose d'aucune donnée de toxicité ou de surveillance environnementale du tamoxifène portant

spécifiquement sur les organismes qui vivent dans les sédiments. Pour cette substance, un quotient de risque fondé sur l'exposition dans l'eau interstitielle des sédiments peut également être calculé en fonction des valeurs de CEE et de CESE en milieu aquatique présentées ci-dessus et utilisées pour la caractérisation des risques liés aux sédiments. Dans le calcul, les sédiments benthiques et leur eau interstitielle sont présumés être en équilibre avec l'eau sus-jacente, et les organismes benthiques et pélagiques sont censés présenter des sensibilités similaires à la substance. Par conséquent, la CEE et la CESE pour l'eau interstitielle des sédiments sont jugées identiques pour le milieu aquatique. Cette démarche axée sur l'équilibre conduirait à un quotient de risque (CEE/CESE) pour le milieu des sédiments identique à celui du milieu aquatique. Le risque d'effets nocifs pour les organismes benthiques provenant du tamoxifène et de ses métabolites (le 4-HT et l'endoxifène) au Canada est donc peu probable.

Ensemble, les données disponibles laissent supposer que ces substances présentent un faible risque d'effets nocifs sur les organismes ou sur l'intégrité globale de l'environnement. On conclut donc que le tamoxifène ne répond pas aux critères énoncés aux alinéas 64a) ou b) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*, car il ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité, à une concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique, ou à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

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

Il existe des incertitudes entourant les quantités de tamoxifène utilisées dans les laboratoires de recherche et les rejets dans l'environnement qui leur sont associés. Les renseignements disponibles, y compris les concentrations de tamoxifène utilisées aux fins de recherche et les types de formats pouvant être achetés auprès des compagnies de produits chimiques, sont très limités et sont insuffisants pour obtenir une estimation quantitative permettant de déterminer l'importance de cette source. Pour l'estimation des rejets découlant de la fabrication potentielle du tamoxifène au Canada, la proportion de la substance fabriquée et rejetée à partir de chaque installation industrielle est inconnue. Par conséquent, on a prudemment estimé que tout le tamoxifène utilisé au Canada était fabriqué à un seul site. De la même manière, comme la répartition de l'utilisation au Canada est inconnue, un facteur de variabilité de 2 a été appliqué à chaque site dans le modèle Mega Flush pour tenir compte d'une répartition inégale. En raison des renseignements limités sur la présence des métabolites du tamoxifène dans l'environnement et de la difficulté à discerner leur contribution globale aux dangers en fonction du métabolisme du tamoxifène, la caractérisation de l'exposition aux métabolites de cette substance a été fondée sur des hypothèses voulant qu'il n'y ait aucun métabolisme du tamoxifène et a intégré une valeur de CESE qui tient compte de l'augmentation de la puissance de perturbation endocrinienne connue de ces substances.

Les modèles de répartition et de propriétés physiques et chimiques ne peuvent traiter le potentiel d'ionisation du tamoxifène dans le milieu aquatique ou le potentiel de liaison dans le sol à partir des interactions électrostatiques (échange de cations) ou la liaison aux argiles qui constituent une surface chargée négativement. Par conséquent, ces prévisions modélisées ne représentent probablement pas les propriétés et le comportement environnemental du tamoxifène en tant que composé ionisé et neutre.

L'évaluation de la bioaccumulation est limitée par l'absence de données empiriques sur la bioaccumulation. Des facteurs de bioaccumulation et de bioconcentration ont été obtenus par modélisation, mais toutes les prévisions effectuées à l'aide de modèles contiennent un certain degré d'erreur. Il existe une certaine incertitude étant donné que le tamoxifène peut ne pas faire partie des ensembles d'étalonnage des modèles et que de nombreuses classes structurales de produits pharmaceutiques se prêtent mal à la prévision modélisée, car on considère qu'elles « ne font pas partie du domaine d'applicabilité » (p. ex. domaines de la structure et de la solubilité dans l'eau). De plus, on s'inquiète du fait que le manque de données sur la transformation métabolique du tamoxifène pourrait occasionner des résultats pouvant être interprétés comme un faux positif.

Également, pour ce qui est de l'écotoxicité, d'après le comportement de répartition prévu de ce produit chimique, les données disponibles sur les effets ne permettent pas d'évaluer comme il se doit l'importance des sédiments en tant que milieu d'exposition. En effet, les seules données sur les effets qui ont été trouvées s'appliquent principalement à l'exposition des organismes pélagiques, même si la colonne d'eau peut ne pas constituer le milieu le plus préoccupant d'après les estimations sur la répartition.

9. Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine

Le tamoxifène a été classé comme cancérigène pour les humains (groupe 1) par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC, 1996, 2012) et comme cancérigène connu pour les humains par le National Toxicology Program aux États-Unis (NTP, 2011).

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

Des rejets de tamoxifène peuvent avoir lieu en raison du rejet de la substance, pendant sa fabrication dans une installation de produits pharmaceutiques, vers

une usine de traitement des eaux usées et de l'évacuation subséquente d'effluents contenant cette substance par l'usine dans des eaux réceptrices. Un scénario prudent sur les rejets industriels est utilisé pour estimer la concentration de la substance dans l'eau. Ce scénario donne une concentration aquatique de $7,9 \times 10^{-6}$ mg/L (7,9 ng/L) dans les eaux réceptrices près du point de rejet de l'usine de traitement des eaux usées (se reporter à la section 8.2.1).

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

Seule une partie des produits pharmaceutiques utilisés au Canada serait rejetée dans le système d'assainissement. Lorsqu'un produit pharmaceutique est ingéré, son métabolisme fait qu'une plus petite portion de ce produit est excrétée par le patient dans l'urine et les selles. Cette quantité peut être réduite davantage en raison du traitement des eaux usées, de la biodégradation dans l'environnement et du traitement de l'eau potable avant la consommation. La concentration présente dans les sources d'eau est aussi réduite de manière significative par la dilution étant donné que les déchets sont rejetés dans les cours d'eau.

Dans le cadre de la présente évaluation, des hypothèses prudentes ont été utilisées afin d'estimer l'exposition indirecte des humains au tamoxifène. Les rejets dans les eaux de surface ont été modélisés à l'aide des rejets à l'égout provenant du scénario d'utilisation pharmaceutique, comme il est décrit ci-dessus. Aux fins de la modélisation, il a été présumé que 100 % des produits pharmaceutiques achetés par les hôpitaux et les pharmacies ont été prescrits et administrés aux patients, puis excrétés dans les eaux usées après l'administration (c.-à-d. aucune absorption ou aucun métabolisme du médicament). On a également supposé que l'élimination du tamoxifène durant le traitement des eaux usées dépendait du procédé de traitement appliqué (voir la section ci-dessus sur les rejets à l'égout).

Ce scénario évalue les concentrations d'environ 1 000 cours d'eau au Canada. Les valeurs les plus élevées estimées par ce modèle se trouvent habituellement dans les petits cours d'eau qui ont une faible capacité de dilution et s'avèrent des sources peu probables d'eau potable. Par conséquent, on s'attend à ce que ce

scénario surestime grandement les concentrations réelles dans l'eau potable. La CEE maximale était de $3,2 \times 10^{-5}$ mg/L (32 ng/L).

Des données limitées sur les concentrations mesurées de tamoxifène ont été relevées au Canada et dans d'autres pays du monde, et sont résumées dans la section ci-dessus intitulée « Concentrations mesurées dans l'environnement ». Les concentrations mesurées dans les effluents d'eaux usées, les eaux de surface, les eaux souterraines et l'eau potable ont été examinées lorsqu'elles étaient disponibles. Dans l'ensemble, les études ont indiqué que la quantité de produits pharmaceutiques mesurés diminue nettement étant donné que les substances se déplacent depuis l'usine de traitement des eaux usées et sont rejetées dans les eaux de surface. Comme l'utilisation des produits pharmaceutiques varie d'un pays à l'autre (en raison des différents niveaux de population, des préférences liées aux ordonnances, des enregistrements de médicaments, etc.), les concentrations mesurées dans les autres pays ne sont pas nécessairement représentatives de celles présentes dans les eaux canadiennes. Toutefois, elles tiennent compte des rejets provenant de toutes les sources potentielles et des réductions potentielles dans les concentrations de médicaments résultant du métabolisme, de la dégradation dans l'environnement, de l'élimination grâce au traitement des eaux usées, du traitement de l'eau potable, etc. C'est pourquoi les concentrations mesurées sont préférables aux concentrations modélisées pour caractériser l'exposition humaine, même si des mesures ont été prises dans d'autres pays.

Des données limitées sur les concentrations mesurées de tamoxifène ont été trouvées. Dans une étude portant sur le tamoxifène dans des échantillons recueillis à partir d'une variété d'usines de traitement des eaux usées représentant les systèmes de traitement et les variations géographiques typiques au Canada, cette substance a été détectée à des concentrations comprises entre $1,30 \times 10^{-6}$ et $1,73 \times 10^{-6}$ mg/L (de 1,30 à 1,73 ng/L) dans les échantillons d'effluents (Teslic et Smyth, 2013). Il est reconnu que cette concentration ne devrait pas se trouver dans l'eau potable étant donné qu'elle serait réduite davantage par la dilution après le rejet des effluents dans les eaux de surface et possiblement réduite durant le procédé de traitement de l'eau potable avant la consommation. Toutefois, cette valeur peut être utilisée en tant qu'estimation prudente de l'exposition des Canadiens.

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

$$\text{Absorption} = (\text{CEE} \times \text{TI}) / \text{p.c.}$$

où :

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

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

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

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

L'absorption maximale estimée de tamoxifène, d'après la valeur maximale détectée dans des échantillons d'effluents d'eaux usées de $1,73 \times 10^{-6}$ mg/L (1,7 ng/L) se chiffre à 0,18 ng/kg p.c./jour. Selon la concentration modélisée de 32 ng/L dans les eaux de surface, l'absorption estimée serait de 3,4 ng/kg p.c. par jour.

Étant donné les faibles niveaux d'exposition estimés, le risque d'une exposition indirecte au tamoxifène devrait être faible.

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

Les produits contenant du tamoxifène actuellement homologués aux fins d'utilisation par les humains au Canada sont tous sous forme de comprimés à ingérer (BDPP, 2010). Les renseignements sur le dosage pour ces produits indiquent une dose recommandée de 20 à 40 mg/jour (Pharmascience Inc., 2003; Pharmel Inc., 2003; Apotex Inc., 2004; Teva Canada Limited, 2011; AstraZeneca Canada Inc., 2012; Mylan Pharmaceuticals ULC, 2012). En utilisant un poids corporel de 70,9 kg (Santé Canada, 1998) pour la conversion, la dose thérapeutique la plus faible de 20 mg/jour équivaut à une dose de 0,28 mg/kg p.c. par jour.

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

$$ME = DTF / Absorption$$

où :

- ME : marge d'exposition (sans dimension)
- DTF : dose thérapeutique la plus faible (mg/kg p.c. par jour)
- Absorption : absorption maximale estimée pour l'eau potable calculée à partir des concentrations modélisées ou mesurées (mg/kg p.c. par jour)

Pour le tamoxifène, ce calcul donne une marge d'exposition supérieure à 1 000 000, selon une absorption calculée à l'aide des valeurs maximales mesurées dans les échantillons recueillis dans les effluents d'eaux usées au Canada. La marge d'exposition calculée à l'aide de la CEE maximale modélisée serait supérieure à 82 000. Étant donné la nature très prudente des valeurs d'entrée relatives à l'exposition et l'utilisation de données sur les humains afin de calculer un point de départ pour la caractérisation des risques, ces marges d'exposition appuient la conclusion selon laquelle les risques provenant d'une exposition indirecte au tamoxifène sont faibles.

10. Incertitudes dans l'évaluation des risques pour la santé humaine

Il existe des incertitudes entourant l'estimation de l'exposition en raison du manque de concentrations mesurées représentatives liées à l'eau de surface ou à l'eau potable au Canada et de l'utilisation de modèles afin d'estimer les risques pour la santé humaine. Toutefois, on est bien persuadé que les expositions réelles au tamoxifène découlant de l'eau potable au Canada seraient plus faibles que les expositions prévues à l'aide des modèles et des concentrations maximales mesurées dans les eaux de surface à l'extérieur du Canada. Les données disponibles provenant d'autres pays et les hypothèses par défaut très prudentes qui ont été utilisées viennent appuyer cette estimation. L'incertitude liée aux estimations des risques pour les humains pourrait être réduite de manière importante en utilisant des données sur les concentrations mesurées de cette substance à partir d'échantillons d'eau de surface et d'eau potable au Canada.

Les expositions potentielles au tamoxifène peuvent se produire par d'autres sources, telles que la consommation de poisson ou la baignade dans des eaux où les produits pharmaceutiques sont présents. Toutefois, comme ces expositions devraient être bien moindres que l'exposition par l'eau potable, elles ne sont donc pas prises en considération dans la présente évaluation.

Le tamoxifène peut également avoir d'autres utilisations que celles indiquées sur l'étiquette ou des usages vétérinaires qui ne sont pas pris en compte dans la présente évaluation. La quantité de la substance utilisée à ces fins est inconnue, et l'estimation des rejets est par le fait même impossible à cette étape. Ces rejets potentiels peuvent être pris en compte dans les concentrations mesurées, s'ils se produisent dans la région à l'étude.

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

11. Conclusion

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

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

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

Considérations dans le cadre d'un suivi

Le suivi des quantités de tamoxifène utilisées à l'avenir est considéré comme important, compte tenu de ses propriétés écotoxicologiques et dangereuses. Les estimations des quantités utilisées entre 2007 et 2012 indiquent une augmentation de la demande d'environ 20 %. Bien qu'aucun risque écologique sur l'environnement canadien lié à l'exposition au tamoxifène n'a été recensé,

une augmentation de la demande pourrait entraîner une augmentation des quantités utilisées et, par conséquent, une augmentation des expositions et de rejets dans l'environnement, ce qui pourrait entraîner des effets nocifs sur l'environnement. Il convient de noter que le tamoxifène (n° CAS 10540-29-1) est inscrit sur la Liste intérieure des substances, tandis que le citrate de tamoxifène (n° CAS 54965-24-1) n'est inscrit ni sur la Liste intérieure des substances ni sur la Liste extérieure des substances. Le citrate de tamoxifène est la forme la plus fréquente de cette substance dans les produits pharmaceutiques prescrits; le tamoxifène est le principe actif dans les produits médicaux. Les options concernant la meilleure façon de surveiller les changements apportés au profil d'utilisation de cette substance, comme le suivi des activités internationales ou la surveillance du marché canadien, feront l'objet d'une étude. On peut envisager d'inclure cette substance dans l'initiative de mise à jour de la Liste intérieure des substances.

Références

- ACD/pKaDB [module de prévision]. 2005. Version 9.04. Toronto (Ont.) : Advanced Chemistry Development. Accès : http://www.acdlabs.com/products/phys_chem_lab/pka/ [réserve de consultation].
- [ACIA] Agence canadienne d'inspection des aliments. 2007. Recueil des notices sur les substances médicamenteuses. 8^e éd. Ottawa (Ont.) : Agence canadienne d'inspection des aliments. Accès : <http://www.inspection.gc.ca/animaux/aliments-du-betail/substances-medicatrices/fra/1300212600464/1320602461227>
- Andersen, H.R., Wollenberger, L., Halling-Sorensen, B., Kusk, K.O. 2001. Development of copepod nauplii to copepodites—a parameter for chronic toxicity including endocrine disruption. *Environ. Toxicol. Chem.* 20(12):2821-2829.
- [AOPWIN] Atmospheric Oxidation Program for Windows [modèle d'évaluation]. 2008. Version 1.92a. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm
- Apotex Inc. 2004. Monographie de produit – Apo-Tamox. [révisé le 8 janvier 2004]. [cité dans BDPP, 2010].
- Arnot, J.A., Gobas, F.A. 2003. A generic QSAR for assessing the bioaccumulation potential of organic chemicals in aquatic food webs. *QSAR Comb. Sci.* 22(3):337-345.
- Arnot, J.A., Mackay, D., Bonnell, M. 2008a. Estimating metabolic biotransformation rates in fish from laboratory data. *Environ. Toxicol. Chem.* 27(2):341-351.
- Arnot, J.A., Mackay, D., Parkerton, T.F., Bonnell, M. 2008b. A database of fish biotransformation rates for organic chemicals. *Environ. Toxicol. Chem.* 27(11):2263-2270.
- Arnot, J.A., Meylan, W., Tunkel, J., Howard, P.H., Mackay, D., Bonnell, M., Boethling, R.S. 2009. A quantitative structure–activity relationship for predicting metabolic biotransformation rates for organic chemicals in fish. *Environ. Toxicol. Chem.* 28(6):1168-1177.
- Arnot, J.A., Arnot, M.I., Mackay, D., Couillard, Y., MacDonald, D., Bonnell, M., Doyle, P. 2010. Molecular size cutoff criteria for screening bioaccumulation potential: fact or fiction? *Integr. Environ. Assess. Manag.* 6(2):210-224.

Aronson, D., Boethling, R., Howard, P., Stiteler, W. 2006. Estimating biodegradation half-lives for use in chemical screening. *Chemosphere* 63:1953-1960.

Ashton, D., Hilton, M., Thomas, K.V. 2004. Investigating the environmental transport of human pharmaceuticals to streams in the United Kingdom. *Sci. Total Environ.* 333:167-184.

AstraZeneca Canada Inc. 2012. Monographie de produit – Nolvadex-D. [révisé le 14 novembre 2012]. [cité dans BDPP, 2010].

ASTreat Model [modèle sur l'élimination des usines de traitement des eaux usées]. 2006. Version 1.0. Cincinnati (États-Unis) : Procter & Gamble Company. Disponible auprès de la Procter & Gamble Company, C.P. 538707, Cincinnati (OH), 45253-8707, États-Unis.

[BCFBAF] BioConcentration Factor Program for Windows [modèle d'estimation]. 2010. Version 3.10. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

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

[BDPP] Base de données sur les produits pharmaceutiques [base de données sur Internet]. 2010. Ottawa (Ont.) : Santé Canada. [consulté en mars 2013]. Accès : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index-fra.php>

[BDPSNH] Base de données des produits de santé naturels homologués [base de données sur Internet]. 2008. Version 1.0. Ottawa (Ont.) : Santé Canada. [consulté en mars 2013]. Accès : <http://webprod3.hc-sc.gc.ca/lnhpd-bdpsnh/language-langage.do?url=Search-Recherche&lang=fra>

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

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

Bopp, S.K., Lettieri, T. 2008. Comparison of four different colorimetric and fluorometric cytotoxicity assays in a zebrafish liver cell line. *BMC Pharmacol.* 8:8.

Bueno, M.J.M., Hernando, M.D., Herrera, S., Gomez, M.J., Fernandez-Alba, A.R., Bustamante, I., Garcia-Calvo, E. 2010. Pilot survey of chemical contaminants from industrial and human activities in river waters of Spain. *Int. J. Environ. Anal. Chem.* 90(3-6):321-343.

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

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

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

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

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

Canada. 2000. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Règlement sur la persistance et la bioaccumulation*, C.P. 2000-348, 29 mars 2000, DORS/2000-107. Accès : <http://gazette.gc.ca/archives/p2/2000/index-fra.html>

[CATABOL] Probabilistic assessment of biodegradability and metabolic pathways [modèle informatique]. c2004-2008. Version 5.10.2. Bourgas (Bulgarie) : Bourgas Prof. Assen Zlatarov University, Laboratory of Mathematical Chemistry. Accès : <http://oasis-lmc.org/?section=software&swid=1>

CEREP. c2010a. ADME-Tox Application note: Partition coefficient Log D. Paris (France) : CEREP. [consulté en septembre 2010]. Accès : <http://www.cerep.fr/cerep/utilisateurs/index.asp>

CEREP. c2010b. ADME-Tox Application note: Aqueous solubility. Paris (France) : CEREP. [consulté en septembre 2010]. Accès : <http://www.cerep.fr/cerep/utilisateurs/index.asp>

[ChemIDplus] Système de recherche des produits chimiques en ligne. 1993- . Bethesda (MD) : National Library of Medicine (États-Unis). [consulté le

8 septembre 2014]. Accès : www.chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/

[CIRC] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1996. Some pharmaceutical drugs. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 66:1-514. Accès : monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol66/index.php

[CIRC] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2012. A review of human carcinogens: pharmaceuticals. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 100A:1-469. Accès : monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100A/index.php

Coetsier, C.M., Spinelli, S., Lin, L., Roig, B., Touraud, E. 2009. Discharge of pharmaceutical products (PPs) through a conventional biological sewage treatment plant: MECs vs PECs? *Environ. Int.* 35:787-792.

[CPOP] Canadian POPs Model. 2008. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division de l'évaluation écologique; Bourgas (Bulgarie) : Bourgas Prof. Assen Zlatarov University, Laboratory of Mathematical Chemistry. [modèle basé sur celui de Mekenyan *et al.*, 2005]. Disponible auprès de la Division de l'évaluation écologique d'Environnement Canada.

Daughton, C.G., Ternes, T.A. 1999. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? *Environ. Health Perspect.* 107(Suppl. 6):907-938.

DellaGreca, M., Iesce, M.R., Isidori, M., Nardelli, A., Previtera, L., Rubino, M. 2007. Phototransformation products of tamoxifen by sunlight in water. Toxicity of the drug and its derivatives on aquatic organisms. *Chemosphere* 67:1933-1939.

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

Dimitrov, S., Dimitrova, N., Parkerton, T., Comber, M., Bonnell, M., Mekenyan, O. 2005. Base-line model for identifying the bioaccumulation potential of chemicals. *SAR QSAR Environ. Res.* 16(6):531-554. Drug Infonet [en ligne]. c1996-2005. Tamoxifen citrate. [consulté le 7 juin 2010]. Accès : www.druginfonet.com/

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

El-Sharkawy, S.H. 1991. Microbial conversion of tamoxifen. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 35:436-439.

El-Sharkawy, S.H., Abul-Hajj, Y.J. 1987. Microbial transformation of tamoxifen. *Pharm. Res.* 4(4):353-354.

Environnement Canada. 2007. Guidance for conducting ecological assessments under CEPA, 1999—Science Resource Technical Series. Technical guidance module: QSARs. Document de travail préliminaire révisé. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division de l'évaluation écologique. [disponible sur demande].

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

Environnement Canada. 2013a. IGETA report: CAS RN 10540-29-1, le 12 août 2014. Rapport inédit. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des évaluations écologiques.

Environnement Canada. 2013b. Mega Flush v.3.1.4 report: CAS RN 10540-29-1, le 12 août 2014. Rapport inédit. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des évaluations écologiques.

Environnement Canada. 2014. Supporting documentation: robust study summary and model inputs for tamoxifen. Gatineau (Qc) : Division des évaluations écologiques, Environnement Canada. Disponible sur demande à l'adresse substances@ec.gc.ca

[EPI Suite] Estimation Programs Interface Suite for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2012. Version 4.1. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

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

FASS [base de données suédoise sur les médicaments sur Internet]. 2011. Stockholm (Suède) : FASS. [consulté le 15 février 2011]. Accès : www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produkt.jsp?NplID=19860829000074&DocTypeID=78#IDE4POEFUA6FBVERT1

Ferrando-Climent, L., Rodriguez-Mozaz, S., Barceló, D. 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. *Anal. Bioanal. Chem.* 405(18):5937-5952.

Ferrari, B., Paxéus, N., Lo Giudice, R., Pollio, A., Garric, J. 2003. Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibrac acid, and diclofenac. *Ecotoxicol. Environ. Safe.* 55(3):359-370.

Flexser, L.A., Hammett, L.P., Dingwall, A. 1935. The determination of ionization by ultraviolet spectrophotometry: its validity and its application to the measurement of the strength of very weak bases. *J. Am. Chem. Soc.* 57:2103-2115.

Foote, C.S., Valentine, J.S., Greenberg, A., Liebman, J.F. (éd.) 1995. Active oxygen in chemistry. Londres (Grande-Bretagne) : Chapman & Hall. p. 105-140. [cité dans DellaGreca *et al.*, 2007].

Goetz, M.P., Loprinzi, C.L. 2003. A hot flash on tamoxifen metabolism. *J. Natl. Cancer Inst.* 95(23):1734-1735.

Hilton, M.J., Thomas, K.V. 2003. Determination of selected human pharmaceutical compounds in effluent and surface water samples by high-performance liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1015:129-141.

Hilton, M.J., Thomas, K.V., Ashton, D. 2003. Targeted monitoring programme for pharmaceuticals in the aquatic environment [en ligne]. R&D Technical Report P6-012/06/TR. Bristol (Grande-Bretagne) : Environment Agency. 57 p. [consulté le 4 juin 2010]. Accès : a0768b4a8a31e106d8b0-50dc802554eb38a24458b98ff72d550b.r19.cf3.rackcdn.com/sp6012-06-tr-e-e.pdf

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

Howse, J.R., Malayannan Subramaniam, M., Cicek, M., Wu, X., Gingery, A., Grygo, S.A., Sun, Z., Pitel, K.S., Lingle, W.L., Goetz, M.P., *et al.* 2013. Endoxifen's molecular mechanisms of action are concentration dependent and different than that of other anti-estrogens. *PLoS One* 8(1):e54613.

[HSDB] Hazardous Substances Data Bank [base de données sur Internet]. 1983-. Bethesda (MD) : National Library of Medicine (États-Unis). [révisé le

12 août 2009; consulté en mars 2013]. Accès : www.toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB

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

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

Isidori, M., Bellotta, M., Cangiano, M., Parrella, A. 2009. Estrogenic activity of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Environ. Int.* 35:826-829.

Jaremko, M., Kasai, Y., Barginear, M.F., Raptis, G., Desnick, R.J., Yu, C. 2010. Tamoxifen metabolite isomer separation and quantification by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal. Chem.* 82(24):10186-101893.

Kisanga, E.R., Mellgren, G., Len, E.A. 2005. Excretion of hydroxylated metabolites of tamoxifen in human bile and urine. *Anticancer Res.* 25:4487-4492.

Klimisch, H.J., Andreae, M., Tillmann, U. 1997. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 25:1-5.

Knacker, T., Boetcher, M., Frische, T., Rufli, H., Stolzenberg, H.-C., Teigeler, M., Zok, S., Braunbeck, T., Schäfers, C. 2010. Environmental effect assessment for sexual endocrine disrupting chemicals: fish testing strategy. *Intergr. Environ. Assess. Manag.* 6(4 suppl. A):653-662.

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

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

Leguéné, C., Clavère, D., Jore, D., Gardès-Albert, M. 2001. Oxydation radiolytique du tamoxifène par les radicaux libres OH et (ou) HO₂. *Revue canadienne de physiologie et pharmacologie* 79:184-188.

Lim, Y.C., Skaar, T.C. 2005. Endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyl-tamoxifen) has anti-estrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxy-tamoxifen. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 55(5):471-478.

Liu, Z.H., Zhang, Y.G., Wang, D.S. 2010. Studies on feminization, sex determination, and differentiation of the southern catfish, *Silurus meridionalis* – a review. *Fish Physiol. Biochem.* 36:223-235.

Martignoni, M. 2006. Species and strain differences in drug metabolism in liver and intestine [dissertation]. Groningue (Pays-Bas) : Université de Groningue. Accès : <http://dissertations.ub.rug.nl/faculties/science/2006/m.martignoni/>

Marty, M.S., Carney, E.W., Rowlands, J.C. 2011. Endocrine disruption: historical perspectives and its impact on the future of toxicology testing. *Toxicol. Sci.* 120(Suppl. 1):S93-S108.

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

Mekenyan, G., Dimitrov, S.D., Pavlov, T.S., Veith, G.D. 2005. POPs: a QSAR system for creating PBT profiles of chemicals and their metabolites. *SAR QSAR Environ. Res.* 16(1-2):103-133.

Mills, L.J., Jayaraman, S., Simoneau, M.M., Gutjahr-Gobell, R., Zaroogian, G., Riffle, B.W., Laws, S.C. [date inconnue]. Differences in uptake, metabolism and clearance of atrazine and tamoxifen in a fish and a rat Species. Research Triangle Park (NC) : U.S. Environmental Protection Agency des États-Unis.

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

[MSDSonline] Material Safety Data Sheets [en ligne]. c1998-. Chicago (IL) : MSDSonline. Accès : www.msdsonline.com [réserve de consultation].

Mylan Pharmaceuticals ULC. 2012. Monographie de produit – Mylan-Tamoxifen. [révisé le 8 août 2012]. [cité dans BDPP, 2010].

[NCI] National Chemical Inventories [base de données sur CD-ROM]. 2009. 1^{re} éd. Columbus (OH) : American Chemical Society. [consulté en septembre 2010]. Accès : www.cas.org/products/other-cas-products/nci-on-cd

[NTP] National Toxicology Program (États-Unis). 2011. Tamoxifen. *In*: Report on carcinogens. 12^e éd. Research Triangle Park (NC) : US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program. Accès : ntp.niehs.nih.gov/go/roc12

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2001. SIDS Initial Assessment Report for: Citric acid. CAS RN 77-92-9. SIDS Initial Assessment Meeting 11. Janvier 2001. Accès : www.inchem.org/documents/sids/sids/77929.pdf

[OMS] Organisation mondiale de la Santé. 2011. Pharmaceuticals in drinking-water. Genève (Suisse) : Organisation mondiale de la Santé, Santé publique et environnement, Eau, assainissement, hygiène et santé. N° de rapport : WHO/HSE/WSH/11.05.

Park, I., Kim, J., Cho, S.H., Kim, D.S. 2004. Sex differentiation and hormonal sex reversal in the bagrid catfish *Pseudobagrus fulvidraco* (Richardson). *Aquaculture* 232:183-193.

Pharmascience Inc. 2003. Monographie de produit – pms-Tamoxifen. [révisé le 11 septembre 2003]. [cité dans BDPP, 2010].

Pharmel Inc. 2003. Monographie de produit – Tamoxifen. [révisé le 11 septembre 2003]. [cité dans BDPP, 2010].

Roberts, P.H., Thomas, K.V. 2006. The occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters of the lower Tyne catchment. *Sci. Total Environ.* 356:143-153.

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

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

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

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

Sigma-Aldrich. ©2010. Product search: tamoxifen. St. Louis (MO) : Sigma-Aldrich. [consulté le 29 septembre 2010]. Accès : www.sigmaaldrich.com/

Singh, A.K. 2013. Introduction of modern endocrine techniques for the production of monosex population of fishes. *Gen. Comp. Endocrinol.* 181:146-155.

Swedish Drug Database [base de données sur Internet]. 2011. Stockholm (Suède) : Swedish Drug Database. [consulté le 15 février 2011]. Accès : www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produk.asp?NpIID=19860829000074&DocTypeID=78#IDE4POEFUA6FBVERT1

Tauxe-Wuersch, A., De Alencastro, F., Grandjean, D., Tarradellas, J. 2006. Trace determination of tamoxifen and 5-fluorouracil in hospital and urban wastewaters. *Int. J. Environ. Anal. Chem.* 86(7):473-485.

Teslic, S., Smyth, S.A. 2013. Occurrence and fate of pharmaceuticals and personal care products in municipal wastewater treatment systems – year 3. Rapport final inédit, 24 septembre 2013. Ottawa (Ont.) : Santé Canada, Bureau de l'évaluation et du contrôle des substances nouvelles. 18 p.

Teva Canada Limitée. 2011. Monographie de produit – Teva-Tamoxifen (citrate de tamoxifène), Comprimés de 10 mg et de 20 mg, BP, Antinéoplasique. Date de préparation : 19 mai 2011. Accès : <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/start-debuter.do?lang=fra>

Thomas, K.V., Hilton, M.J. 2004. The occurrence of selected human pharmaceutical compounds in UK estuaries. *Mar. Pollut. Bull.* 49:436-444.

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

Urbatzka, R., Lutz, I., Opitz, R., Kloas, W. 2006. Luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, and gonadotropin releasing hormone mRNA expression of *Xenopus laevis* in response to endocrine disrupting compounds affecting reproductive biology. *Gen. Comp. Endocrinol.* 146:119-125.

Urbatzka, R., Bottero, S., Mandich, A., Lutz, I., Kloas, W. 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. *Comp. Biochem. Physiol. C* 144:310-318.

Van der Ven, L.T.M., van den Brandhof, E.J., Vos, J.H., Wester, P.W. 2007. Effects of the estrogen agonist 17 β -estradiol and antagonist tamoxifen in a partial life-cycle assay with zebrafish (*Danio rerio*). *Environ. Toxicol. Chem.* 26(1):92-99.

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

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

Williams, T.D., Caunter, J.E., Lilicrap, A.D., Hutchinson, T.H., Gillings, E.G., Duffell, S. 2007. Evaluation of the reproductive effects of tamoxifen citrate in partial and full life-cycle studies using fathead minnows (*Pimephales promelas*). *Environ. Toxicol. Chem.* 26(4):695-707.

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

Zhou, J.L., Zhang, Z.L., Bank, E., Grover, D., Jiang, J.Q. 2009. Pharmaceutical residues in wastewater treatment works effluents and their impact on receiving river water. *J. Hazard. Mater.* 166:655-661.