

Évaluation préalable

23 substances figurant sur la Liste intérieure des substances et utilisées principalement comme produits pharmaceutiques

Numéros de registre du Chemical Abstracts Service

50-06-6 (Phénobarbital)	81-81-2 (Warfarine)	7481-89-2 (Zalcitabine)
50-18-0 (Cyclophosphamide)	126-07-8 (Griséofulvine)	13010-47-4 (Lomustine)
55-86-7 (Méchloréthamine)	148-82-3 (Melphalan)	18883-66-4 (Streptozotocine)
55-98-1 (Busulfan)	154-93-8 (Carmustine)	20830-81-3 (Daunorubicine)
56-75-7 (Chloramphénicol)	305-03-3 (Chlorambucil)	29767-20-2 (Téniposide)
57-41-0 (Phénytoïne)	443-48-1 (Métronidazole)	30516-87-1 (Zidovudine)
68-22-4 (Noréthindrone)	446-86-6 (Azathioprine)	51264-14-3 (Amsacrine)
71-58-9 (Médroxyprogestérone)	604-75-1 (Oxazépam)	

**Environnement Canada
Santé Canada**

Février 2015

N° de cat. : En14-210/2015F-PDF
ISBN 978-0-660-23248-5

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

On demande seulement :

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

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

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

Also available in English

Sommaire

Conformément à l'article 68 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999) LCPE (1999), les ministres de l'Environnement et de la Santé ont procédé à une évaluation préalable de 23 substances figurant sur la *Liste intérieure* (LI) et principalement utilisées en tant que produits pharmaceutiques. Ces substances, énumérées par leur numéro d'enregistrement du Chemical Abstracts Service (NE CAS)¹ dans le tableau suivant, ont été regroupées ensemble dans une évaluation préalable puisqu'on leur a accordé une priorité d'évaluation en fonction des classifications d'autres organismes nationaux ou internationaux concernant la cancérogénicité ou la toxicité pour le développement. Une approche d'évaluation préalable similaire a ainsi été appliquée pour chacune d'entre-elles.

Numéro d'enregistrement CAS des 23 substances figurant sur la LI et utilisées principalement comme produits pharmaceutiques

NE CAS	Nom dans la LI	Nom pharmaceutique commun
50-06-6	Phénobarbital	Phénobarbital
50-18-0	Cyclophosphamide	Cyclophosphamide
55-86-7	Chlorméthine, chlorhydrate	Méchloréthamine
55-98-1	Butane-1,4-diol, diméthanesulfonate	Busulfan
56-75-7	Chloramphénicol	Chloramphénicol
57-41-0	Phénytoïne	Phénytoïne
68-22-4	Norethisterone	Noréthindrone
71-58-9	Acétate de medroxyprogestérone	Médroxyprogestérone
81-81-2	Warfarine	Warfarine
126-07-8	7-Chloro-2',4,6-triméthoxy-6'-méthylspiro[benzofurane-2(3 <i>H</i>),1'-[2]cyclohexène]-3,4'-dione, (1' <i>S</i> -trans)-'	Griséofulvine
148-82-3	Melphalan	Melphalan
154-93-8	Carmustine	Carmustine
305-03-3	Chlorambucil	Chlorambucil
443-48-1	Métronidazole	Métronidazole

¹ Le numéro d'enregistrement du Chemical Abstracts Service (NE CAS) est la propriété de l'American Chemical Society. Toute utilisation ou redistribution, sauf si elle sert à répondre aux besoins législatifs ou si elle est nécessaire pour les rapports destinés au gouvernement lorsque des renseignements et des rapports sont exigés par la loi ou une politique administrative, est interdite sans l'autorisation écrite préalable de l'American Chemical Society.

Évaluation préalable 23 substances figurant sur la Liste intérieure des substances et utilisées principalement comme produits pharmaceutiques

NE CAS	Nom dans la LI	Nom pharmaceutique commun
446-86-6	Azathioprine	Azathioprine
604-75-1	Oxazépam	Oxazépam
7481-89-2	2,3-Didésoxycytidine	Zalcitabine
13010-47-4	Lomustine	Lomustine
18883-66-4	Streptozocine	Streptozocine
20830-81-3	Daunorubicine	Daunorubicine
29767-20-2	Chlorure de 2-[[4-(diméthylamino)phényl]azo]-6-méthoxy-3-méthylbenzothiazolium	Téniposide
30516-87-1	3'-azido-3'-désoxythymidine	Zidovudine
51264-14-3	Amsacrine	Amsacrine

Les médicaments contenant ces substances en tant qu'ingrédients ont déjà été 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.

La caractérisation des voies d'entrée (soit la façon dont les substances pénètrent dans l'environnement au Canada) a été réalisée en déterminant l'utilisation potentielle de ces substances en dehors de leur utilisation pharmaceutique prévue. À l'exception de la warfarine, qui est également utilisée comme rodenticide, la seule autre utilisation décelée pour ces substances était en tant que témoin positif dans la recherche. On a pu estimer les quantités en commerce de ces substances contenues dans les produits pharmaceutiques pour consommation en utilisant les renseignements sur les quantités achetées par les hôpitaux et les pharmacies en 2007, en 2011 et en 2012.

Étant donné que les principaux rejets de ces substances dans l'environnement sont des rejets industriels ou des rejets dans les égouts par les consommateurs, la principale source potentielle d'exposition est l'eau de surface renfermant ces produits pharmaceutiques.

Afin d'estimer l'exposition pour l'environnement, les volumes des ventes ont été entrés dans la modélisation des concentrations environnementales estimées. Des concentrations environnementales estimées ont été générées pour l'eau en raison des rejets industriels et des rejets dans les égouts par les consommateurs. Les concentrations environnementales estimées de ces deux scénarios ont ensuite été comparées aux concentrations estimées sans effet, qui étaient fondées sur les valeurs

critiques de toxicité déterminées lors du processus de catégorisation de la *Liste intérieure*. Pour toutes les substances, la concentration environnementale estimée dans l'eau était inférieure à la concentration estimée sans effet calculée pour les espèces aquatiques.

Les concentrations mesurées dans les différents milieux, y compris l'eau potable, les eaux de surface, l'eau souterraine et les effluents de stations de traitement des eaux usées, ont été identifiées dans les ouvrages spécialisés pour un sous-ensemble de ces substances, que ce soit à l'échelle internationale ou au Canada. Lorsqu'elles étaient disponibles, les concentrations mesurées ont été comparées aux concentrations estimées sans effet de chaque substance. Les quotients de risque obtenus étaient tous inférieurs à 1, ce qui soutient et crédibilise les résultats de la modélisation.

Compte tenu de tous les éléments de preuve contenus dans la présente évaluation préalable, le risque associé à ces substances est faible pour les organismes et l'intégrité globale de l'environnement. On conclut donc que ces 23 substances ne répondent pas aux critères énoncés aux alinéas 64a) ou b) de la LCPE (1999), car elles ne pénètrent 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, ni à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

En ce qui concerne l'exposition potentielle de la population générale, les valeurs de la tranche supérieure de l'estimation de l'absorption par ingestion d'eau potable étaient très faibles (moins de 2,7 nanogrammes par kilogramme de poids corporel par jour) pour toutes les substances. En raison de ce faible niveau d'exposition, on ne s'attend à aucun risque d'exposition de la part de ces substances. Afin d'appuyer davantage cette caractérisation des risques, les valeurs de la tranche supérieure des estimations de l'absorption par la population générale ont été comparées à la dose thérapeutique la plus faible déterminée pour chaque substance. Les marges d'exposition pour ces substances étaient grandes, allant de 10 900 à 8×10^{13} .

Compte tenu de l'adéquation des marges de l'exposition, on conclut que les 23 substances ne satisfont pas aux critères énoncés à l'alinéa 64c) de la LCPE (1999), car elles ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

Conclusion

On conclut que ces 23 substances ne répondent à aucun des critères énoncés à l'article 64 de la LCPE (1999).

Table des matières

1. Introduction	7
2. Résumé des renseignements sur l'utilisation ayant servi de fondement à la présente évaluation préalable	9
3. Exposition écologique et caractérisation des risques provenant des rejets industriels et de l'utilisation sur ordonnance	11
4. Exposition pour la santé humaine et caractérisation des risques provenant d'une exposition indirecte	13
5. Incertitudes	17
6. Conclusion	17
7. Références	19
Annexe A : Identité de la substance et classifications écologiques et pour la santé humaine concernant 23 produits pharmaceutiques	32
Annexe B : Quantités estimées de 23 produits pharmaceutiques utilisés au Canada pour les années 2007, 2011 et 2012	36
Annexe C : Résultats de la modélisation de l'exposition environnementale pour 20 produits pharmaceutiques à l'aide des données de quantité de 2012	37
Annexe D : Concentrations mesurées de 18 produits pharmaceutiques dans les influents et les effluents des usines de traitement des eaux usées, l'eau de surface, l'eau souterraine et l'eau potable	38
Annexe E : Estimations de l'absorption, doses thérapeutiques les plus faibles et marges d'exposition calculées pour 18 produits pharmaceutiques avec les concentrations mesurées	48
Annexe F : Les estimations d'absorption, les doses thérapeutiques les plus faibles et les marges d'exposition calculées pour deux substances selon les concentrations modélisées dans les eaux de surface	51

Introduction

Une évaluation préalable a été réalisée pour 23 substances figurant sur la Liste intérieure des substances (LIS) qui sont utilisées principalement comme ingrédients dans les produits pharmaceutiques, ou présumées l'être, et jugées lors de la catégorisation des substances de la LIS comme présentant un potentiel de risque élevé pour la santé humaine selon les classifications établies par d'autres organismes nationaux ou internationaux concernant leur cancérogénicité ou leur toxicité pour le développement.

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 étudier les renseignements scientifiques et à tirer des conclusions fondées sur la méthode du poids de la preuve et le principe de prudence².

La présente évaluation préalable contient des renseignements sur les propriétés chimiques, les dangers, les utilisations et l'exposition. Nous avons relevé des données pertinentes jusqu'en mars 2013. Les études les plus importantes, ainsi que les résultats modélisés, ont fait l'objet d'une évaluation critique en vue de 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. Elle fait plutôt état des études et des éléments de preuve les plus importants pour appuyer la conclusion.

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

La présente évaluation préalable a été préparée par le personnel du Programme des substances existantes de Santé Canada et d'Environnement Canada et elle intègre les

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.

résultats d'autres programmes exécutés par ces ministères. 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 des commentaires externes aient été pris en considération, Santé Canada et Environnement Canada assument la responsabilité du contenu final et des résultats de l'évaluation préalable. Les principales données et considérations sur lesquelles repose la présente évaluation sont résumées ci-après.

Résumé des renseignements sur l'utilisation ayant servi de fondement à la présente évaluation préalable

D'après les résultats de la catégorisation de la LIS, les 23 substances énumérées dans ce rapport ont toutes été jugées comme présentant un potentiel de risque élevé pour la santé humaine selon les classifications établies par d'autres organismes nationaux ou internationaux concernant leur cancérogénicité ou leur toxicité pour le développement. La liste des substances ainsi que les classifications des dangers et les décisions de la catégorisation qui leur sont liées se trouvent dans les tableaux A.1, A.2 et A.3 de l'annexe A.

Pour deux de ces substances, une enquête a été menée en émettant un *Avis concernant certaines substances considérées comme priorité pour suivi* en vertu des alinéas 71(1)a) et 71(1)b) de la LCPE (1999). L'avis a été publié dans la Partie I de la *Gazette du Canada* le 4 mars 2006 (Canada, 2006). Les substances qui ont fait l'objet de l'enquête sont la médroxyprogestérone et l'oxazépam.

Pour cinq de ces substances, une enquête a été menée en émettant un *Avis concernant certaines substances inanimées (chimiques) inscrites sur la Liste intérieure des substances* en vertu des alinéas 71(1)a) et 71(1)b) de la LCPE (1999). L'avis a été publié dans la Partie I de la *Gazette du Canada* le 3 octobre 2009 (Canada 2009). Les cinq substances qui ont fait l'objet de l'enquête sont la zalcitabine, la warfarine, le chloramphénicol, la zidovudine et le phénobarbital.

En réponse à ces deux avis, on n'a relevé aucune déclaration d'activité (importation ou fabrication) relative à ces sept substances au Canada dépassant le seuil de déclaration de 100 kg pour les années sur lesquelles porte la déclaration. D'autres sources de renseignements ont aussi été prises en considération pour vérifier la situation commerciale de ces substances au Canada.

Pour les 23 substances, la caractérisation des voies d'entrée a été menée en cherchant des renseignements sur les sources et les rejets des substances dans les bases de données pertinentes, particulièrement pour déterminer le potentiel d'exposition de la population générale provenant de sources autres que l'utilisation pharmaceutique (Canada, 1978; HSDB, 1983; HPD, 1993; BDPSNH, 2008; BDPP, 2010; EAFUS, 2011; BDIPSN). Selon les notifications soumises à Santé Canada en vertu du *Règlement sur les cosmétiques*, ces substances ne sont pas utilisées dans les produits cosmétiques au Canada (courriel de 2012 de la Direction de la sécurité des produits de consommation, Santé Canada, adressés au Bureau de l'évaluation des risques des substances existantes, Santé Canada; source non citée). Les renseignements disponibles pour toutes ces substances indiquent qu'elles sont utilisées seulement comme produits pharmaceutiques à usage humain ou vétérinaire et en tant que témoin positif dans la recherche, à l'exception de la warfarine qui est également utilisée comme

rodenticide. Cette utilisation de la warfarine comme rodenticide est réglementée par Santé Canada en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* (Canada, 2002).

Deux de ces substances, le phénobarbital et l'oxazépam, sont considérées comme étant des médicaments contrôlés et sont inscrites à l'annexe IV de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances*. En tant que substances contrôlées, ces deux médicaments sont assujettis aux exigences de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances* et du *Règlement sur les aliments et drogues* (Canada, 1978). Les 21 substances restantes sont réglementées en tant que médicaments sur ordonnance, par l'intermédiaire de la liste des médicaments sur ordonnance, et sont soumises aux exigences de ce règlement (Santé Canada, 2014) [Canada, 1978]. Parmi ces substances, 20 sont inscrites dans la Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) en tant qu'ingrédient actif présent dans des produits disponibles au Canada pour le traitement de divers problèmes de santé (BDPP, 2014). Les trois autres substances, la méchloréthamine, la griséofulvine et la zalcitabine, ont déjà été utilisées à titre d'ingrédients actifs dans des produits pharmaceutiques sur ordonnance au Canada. Toutefois, aucun produit pharmaceutique contenant ces substances comme ingrédients actifs n'est vendu actuellement au Canada étant donné que ces produits ont été abandonnés par la compagnie (BDPP, 2014). Comme ils ne sont plus vendus, l'utilisation et le potentiel d'exposition ou de risque pour les humains ou l'environnement ne sont pas examinés davantage quant à certains aspects de la caractérisation de l'exposition et du risque ci-dessous.

Aucun renseignement n'a été trouvé concernant d'autres utilisations ou rejets de ces substances au Canada selon les recherches menées jusqu'en mars 2013.

Lorsqu'un produit pharmaceutique est prescrit pour utilisation, 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 environnementaux. Cela peut entraîner une excrétion de résidus du médicament actif dans le système d'assainissement et le rejet d'effluents d'eaux usées contenant ces résidus dans les eaux de surface (c.-à-d. les lacs, les rivières), et celles-ci peuvent être utilisées comme eau potable. Par conséquent, le potentiel d'exposition indirecte de la population générale à ces produits pharmaceutiques a été évalué. Compte tenu des rejets possibles, la principale source d'exposition indirecte à ces substances est l'eau. Ces produits pharmaceutiques peuvent être présents dans l'eau s'ils sont rejetés par des sites de fabrication ou de formulation ou s'ils sont rejetés dans les selles ou l'urine des consommateurs qui les utilisent directement. Une source additionnelle de produits pharmaceutiques dans l'eau provient de l'élimination inappropriée des médicaments non utilisés dans les eaux usées des foyers. Aucune information n'était disponible concernant les rejets réels de ces substances à partir de la fabrication et de la formulation de ces produits pharmaceutiques. Toutefois, des données étaient disponibles afin d'estimer la quantité de chaque substance vendue aux hôpitaux et aux pharmacies pour les ordonnances au Canada pour les années 2007 (McLaughlin et Belknap, 2008), 2011 et 2012 (MIDAS, 2013) (Annexe B).

Exposition écologique et caractérisation des risques provenant des rejets industriels et de l'utilisation sur ordonnance

Un scénario de rejet industriel prudent a été utilisé pour déterminer s'il existe un risque écologique potentiel associé à ces 20 substances lorsqu'elles sont rejetées dans l'eau par les rejets industriels. Comme il a été mentionné précédemment, les trois substances qui ne sont plus homologuées aux fins d'utilisation comme produits pharmaceutiques au Canada ne sont pas examinées davantage. Ce scénario est réalisé en comparant la concentration environnementale estimée (CEE) prudente dans le milieu aquatique avec une concentration estimée sans effet (CESE). Il en résulte un quotient de risque (QR) basé sur un scénario industriel non propre à un site. Ce modèle simple représente le rejet ponctuel provenant d'une industrie ainsi que la dilution du rejet dans un petit cours d'eau et permet de calculer un quotient de risque pour ce scénario.

Une CEE prudente a été calculée à l'aide 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, en mg/L
1 000 : Facteur de conversion (g/kg)
Q : Quantité de substance totale produite annuellement sur un site industriel (kg/année) [voir les valeurs pour chaque substance pour l'année la plus récente, 2012, fournies à l'annexe B].
P : perte dans les eaux usées (fraction) [estimée à 0,5 % de l'utilisation totale pour les produits pharmaceutiques]
É : Taux d'élimination par la station de traitement des eaux usées (fraction) [taux par défaut = 0 %]
N : nombre de jours de rejets annuels, jours/an (présupposé être fabriqués en petites quantités et, par conséquent, rejetés 21 jours par année)
D : Débit des effluents de l'usine de traitement des eaux usées (m³/jour) [débit par défaut = 3 456 m³/jour]
J : Facteur de dilution des eaux réceptrices (sans dimension) [facteur par défaut = 10]

Cette valeur de la CEE_{eau} est alors utilisée pour calculer un quotient de risque comme il est indiqué dans l'équation suivante :

$$QR = CEE_{\text{eau}} / CESE$$

Où :

- QR : Quotient de risque (sans dimension)
CEE_{eau} : concentration en milieu aquatique due aux rejets industriels, en mg/L
CESE : concentration estimée sans effet (mg/L). Les CESE choisies pour cette évaluation étaient les valeurs déterminées durant le processus de catégorisation et sont fournies à l'annexe C; un facteur d'évaluation de 100 a été utilisé pour tenir compte des incertitudes liées à la dérivation de la CESE.

Pour deux des substances, la daunorubicine et l'oxazépram, le scénario industriel a été peaufiné pour simuler un site de production industriel dans une grande zone urbaine comprenant un débit de l'usine de traitement des eaux usées de 285 120 m³/jour et un taux d'élimination de l'usine de traitement des eaux usées se situant entre 1,9 % et 2,5 %.

Les quotients de risque calculés pour toutes les substances étaient inférieurs à 1 (voir les résultats complets à l'annexe C). Étant donné que le scénario industriel fournit une estimation prudente de l'exposition, ces résultats indiquent un faible risque d'effets nocifs pour l'environnement aquatique provenant d'une exposition locale à des rejets industriels d'une source ponctuelle.

Un scénario de rejet à l'égout à partir d'un usage pharmaceutique a été employé pour évaluer les concentrations possibles dans différents plans d'eau recevant des effluents d'usine de traitement des eaux usées dans lesquels des produits pharmaceutiques contenant ces substances ont pu être rejetés selon des hypothèses prudentes concernant le nombre de produits chimiques utilisés et rejetés par les consommateurs (Environnement Canada, 2008b). Par défaut, les taux d'élimination primaire et secondaire de l'usine de traitement des eaux usées sont présumés être de 0 % pour ces substances, la fraction rejetée pendant une utilisation de 100 %, l'utilisation des substances par les consommateurs s'étend sur 365 jours par année, et le débit retenu pour les plans d'eau récepteurs à tous les sites est au 10^e centile de la valeur. Ces estimations sont réalisées pour 1 000 sites de rejet environ, prenant donc en compte les usines de traitement des eaux usées les plus importantes du Canada. Même si les valeurs par défaut sont reconnues pour être très prudentes, si l'indication du risque est faible selon ces hypothèses, une amélioration des valeurs d'entrée n'est pas requise pour le moment.

Compte tenu de l'incertitude quant à l'identité et à la stabilité environnementale des métabolites de ces substances, on a pu obtenir une valeur de concentration environnementale prudente en omettant le métabolisme humain lors du calcul des CEE. Les quotients de risque ont été calculés à l'aide des CEE maximales obtenues à partir des rejets à l'égout de ces substances provenant de l'usage pharmaceutique et des CESE déterminées durant le processus de catégorisation, dérivées au moyen d'un facteur d'application de 100 pour tenir compte des incertitudes associées aux valeurs. Les quotients de risque calculés pour ces substances variaient de moins de 0,0001 à

0,2288 (voir les résultats complets à l'annexe C). Le quotient de risque maximal était inférieur à 1 pour toutes ces substances (se reporter aux résultats complets à l'annexe C), indiquant un faible risque d'effets nocifs pour l'environnement aquatique provenant des rejets à l'égout liés à une utilisation par les consommateurs..

Les données mesurées pour certaines de ces substances ont été déterminées pour le Canada et ailleurs dans le monde et apparaissent à l'annexe D. Les concentrations mesurées dans les différents milieux, dont les effluents d'eaux usées, les eaux de surface, les eaux souterraines et l'eau potable (y compris l'eau embouteillée), ont été examinées, et les renseignements disponibles sont conformes aux concentrations prévues à partir des modèles. La majorité des études n'ont pas détecté ces substances dans les milieux d'intérêt; toutefois, certaines ont mesuré des concentrations allant jusqu'à 564 ng/L dans les effluents d'eaux usées. Une comparaison des valeurs mesurées avec les CESE déterminées pour ces substances donne lieu à des quotients de risque qui sont inférieurs à 1, contribuant au poids de la preuve indiquant qu'il n'y pas de risque d'effets nocifs importants pour l'environnement aquatique provenant de ces substances.

Étant donné le manque d'exposition à ces substances, aucune autre collecte ou analyse de renseignements concernant la persistance, la bioaccumulation et la toxicité intrinsèque de ces substances pour les organismes non humains n'a été réalisée, à l'exclusion des efforts qui avaient déjà été déployés dans le cadre de la catégorisation. Par conséquent, les décisions prises concernant les propriétés dangereuses au cours de la catégorisation demeurent inchangées dans cette évaluation. En conséquence, aucune de ces substances n'est considérée comme répondant aux critères de persistance ou de bioaccumulation tels qu'ils sont établis dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* de la LCPE (1999) [Canada, 2000].

Exposition pour la santé humaine et caractérisation des risques provenant d'une exposition indirecte

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

Seulement une partie des produits pharmaceutiques utilisés serait rejetée dans le système d'assainissement. Les résidus de médicaments rejetés selon l'utilisation prescrite peuvent être réduits davantage en raison du traitement des eaux usées, de la biodégradation environnementale et du traitement de l'eau potable avant la consommation. La concentration dans les sources d'eau est aussi réduite de manière importante par la dilution étant donné que les déchets sont rejetés dans les cours d'eau.

Les données mesurées pour 18 de ces substances ont été déterminées pour le Canada et ailleurs et apparaissent à l'annexe D. Les concentrations mesurées dans les effluents d'eaux usées, les eaux de surface, les eaux souterraines et l'eau potable (y compris l'eau embouteillée) ont été examinées. Dans l'ensemble, les études ont indiqué que la concentration de produits pharmaceutiques mesurée diminue de manière importante étant donné que les substances se déplacent des effluents des usines de traitement des eaux usées aux eaux de surface, qui sont ensuite traitées aux fins d'eau potable. 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 des concentrations dans les eaux canadiennes. Elles peuvent, toutefois, rendre compte des rejets provenant de toutes les sources potentielles et des réductions possibles dans les concentrations de médicaments provenant du métabolisme, de la dégradation environnementale, de l'élimination par le traitement des eaux usées, de l'élimination par le traitement de l'eau potable, etc., selon la source de l'échantillon. Pour ces raisons, les concentrations mesurées sont préférables dans ce cas aux concentrations modélisées, même si des mesures ont été prises dans d'autres pays. Une sélection des données les plus pertinentes a été effectuée selon le site de l'échantillonnage et la pertinence du milieu quant à l'exposition humaine. Les données canadiennes ont été préférées aux données provenant des autres pays étant donné qu'elles sont considérées comme les plus représentatives des expositions potentielles des Canadiens. L'eau potable a été jugée comme le milieu le plus pertinent, suivie par l'eau de surface ou l'eau souterraine, les effluents des usines de traitement des eaux usées et les effluents des hôpitaux. Si plusieurs concentrations pertinentes étaient disponibles pour une source en particulier (p. ex., deux mesures dans de l'eau potable canadienne), à titre d'approche prudente, la concentration maximale a été choisie à partir des valeurs mesurées recensées.

Dans le cas des deux substances pour lesquelles aucune donnée mesurée n'a été repérée, des hypothèses prudentes ont été utilisées lors de l'estimation du potentiel d'exposition indirecte de la population générale. Aux fins de la modélisation, on a supposé pour toutes les substances que 100 % des produits pharmaceutiques achetés par les hôpitaux ou les pharmacies dans l'année la plus récente pour laquelle les données étaient disponibles (2012) ont été délivrés, utilisés tel que prescrit et finalement rejetés dans le système d'assainissement. On a également présumé qu'aucun des produits pharmaceutiques n'a été éliminé par les processus de traitement des eaux usées ou de traitement de l'eau potable et qu'aucune dégradation environnementale de la substance n'a eu lieu. Il est reconnu que ces hypothèses sont très prudentes; toutefois, si l'indication du risque est faible selon ces hypothèses, un nouvel affinement n'est pas nécessaire.

Les rejets à l'égout aux eaux de surface ont été modélisés à l'aide du scénario de rejets à l'égout provenant d'un usage pharmaceutique, tel qu'il est décrit dans la section sur l'exposition de l'environnement, et les concentrations environnementales maximales prévues figurent à l'annexe C. 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, qui sont des sources peu probables d'eau potable. Par conséquent, on s'attend à ce que ce scénario surestime les concentrations réelles dans l'eau potable.

Les limites supérieures estimées de l'absorption de ces produits pharmaceutiques par la population générale ont été 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 :

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

Où :

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

CEE_{eau} : concentration environnementale estimée dans les eaux réceptrices à partir des données modélisées ou mesurées, mg/L

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

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

Les absorptions estimées pour 18 substances avec les concentrations mesurées sont présentées à l'annexe E, et les absorptions pour 2 substances avec seulement les concentrations modélisées figurent à l'annexe F.

Les absorptions estimées pour toutes les substances étaient faibles et variaient de $1,6 \times 10^{-7}$ à 2,7 ng/kg p.c. par jour. Étant donné que la majorité des mesures étaient fondées sur les effluents des usines de traitement des eaux usées ou les eaux de surface, on s'attend à ce que ces estimations fournissent des valeurs estimatives de la limite supérieure prudentes quant à l'exposition possible et à ce que les expositions réelles soient considérablement plus faibles.

En raison de ce faible niveau d'exposition, on ne s'attend à aucun risque d'exposition de la part de ces substances. Cette détermination est appuyée par la prise en compte de deux éléments de preuves supplémentaires liés à l'évaluation du danger potentiel pour la santé humaine.

Une comparaison a été effectuée entre l'éventail des valeurs d'absorption estimées pour ce groupe de 20 substances et la valeur de 2,5 ng/kg p.c. par jour du seuil de préoccupation toxicologique proposée à l'origine par Kroes *et al.* (2004). Pour les 20 substances, les absorptions estimées sont dans la fourchette du seuil de préoccupation toxicologique ou en dessous. Même si le seuil de préoccupation toxicologique peut ne pas s'appliquer à chaque élément de ce groupe, il fournit un point de référence auquel la fourchette des absorptions estimées peut être comparée. Les

valeurs du seuil de préoccupation toxicologique, qui sont calculées à l'aide des approches probabilistes, établissent les valeurs seuils des expositions humaines génériques en dessous desquelles on s'attend à ce que la probabilité des effets nocifs soit faible. Une valeur du seuil de préoccupation toxicologique de 0,15 µg/jour (équivalant à 2,5 ng/kg p.c. par jour) a été établie pour les substances possiblement cancérogènes avec des alertes structurales pour la génotoxicité. D'autres valeurs du seuil de préoccupation toxicologique plus élevées ont été établies pour les substances qui ne contiennent pas d'alertes structurales semblables (Munro *et al.*, 1996a, 1996b; Kroes *et al.*, 2004; EFSA, 2012; Dewhurst et Renwick, 2013).

Une deuxième comparaison a également été effectuée pour évaluer le risque potentiel. La dose thérapeutique la plus faible pour chaque substance a été définie et une marge d'exposition a été calculée pour déterminer le ratio entre l'estimation de la limite supérieure de l'absorption par la population générale et la dose censée produire un effet pharmacologique. Cette approche est conforme à la méthodologie décrite ailleurs (Webb *et al.*, 2003; Schwab *et al.*, 2005; Watts *et al.*, 2007; Bull *et al.*, 2011; OMS, 2011). La dose thérapeutique la plus faible est la concentration minimale qui produit un effet thérapeutique désiré parmi les populations cibles, qui équivaut à la dose prescrite ou recommandée la plus faible, en tenant compte du nombre de doses par jour (OMS, 2011). Ces valeurs sont calculées à partir d'une évaluation de l'équilibre entre la sécurité et l'efficacité. Les doses thérapeutiques les plus faibles ont été déterminées pour chaque produit pharmaceutique en examinant les lignes directrices sur la posologie et l'administration présentées dans les monographies de produits soumises à Santé Canada dans le cadre de l'autorisation préalable à la mise en marché du médicament. Ces monographies se trouvent dans la base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada (BDPP, 2010).

Les marges d'exposition (ME) ont été calculées à l'aide de l'équation ci-dessous et sont présentées aux annexes E ou F :

$$ME = DTF / \text{Absorption}$$

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

Les marges d'exposition pour ces substances étaient grandes et variaient de 10 900 à 8×10^{13} . Étant donné la nature très prudente des valeurs d'entrée relatives à l'exposition et l'utilisation de données humaines visant à calculer un point de départ pour la caractérisation du risque, ces marges appuient la conclusion selon laquelle les risques provenant d'une exposition indirecte à ces substances sont faibles.

Incertitudes

Il existe des incertitudes quant à l'estimation de l'exposition en raison du manque de données relatives aux concentrations dans les eaux de surface et l'eau potable au Canada pour plusieurs de ces substances. Toutefois, le niveau de confiance est élevé quant au fait que les expositions réelles seraient plus faibles que celles présentées à partir des données mesurées et des modèles utilisés. L'incertitude liée aux estimations des risques pour l'environnement et la santé humaine pourrait être réduite grâce à l'utilisation de données sur la concentration mesurées provenant des eaux de surface et de l'eau potable au Canada pour ces substances. Cependant, il est peu probable que les expositions potentielles aient été sous-estimées.

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

Certaines de ces substances peuvent avoir d'autres utilisations que celle indiquée sur l'étiquette ou des usages vétérinaires qui ne sont pas pris en compte dans cette évaluation. Les quantités des substances utilisées à ces fins sont inconnues et l'estimation des rejets est par le fait même impossible à cette étape. Pour les substances qui présentent des concentrations environnementales mesurées, ces rejets peuvent être pris en compte dans ces mesures.

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

Conclusion

Compte tenu de tous les éléments de preuve contenus dans la présente évaluation préalable, le risque associé à ces 23 substances est faible pour les organismes et l'intégrité globale de l'environnement. On conclut que ces 23 substances ne satisfont

pas aux critères des alinéas 64a) ou b) de la LCPE (1999), car elles ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique, 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 ces 23 substances ne satisfont pas aux critères énoncés à l'alinéa 64c) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*, car elles ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

On conclut que ces 23 substances ne répondent à aucun des critères énoncés à l'article 64 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*.

Références

Apotex Inc. 2004. Monographie de produit – Apo-Zidovudine. [révisé le 14 janvier 2004]. [cité dans BDPP, 2010].

Apotex Inc. 2009. Monographie de produit – Apo-Azathioprine. [révisé le 9 mars 2009]. [cité dans BDPP, 2010].

Baig, S., Hansmann, G., Paolini, B. 2008. Ozone oxidation of oestrogenic active substances in wastewater and drinking water. *Water Sci. Technol.* 58(2):451-458.

Baxter Corporation. 2012. Monographie de produit – Procytox. [révisé le 7 septembre 2012]. [cité dans BDPP, 2010].

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

[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>

Benotti, M.J., Trenholm, R.A., Vanderford, B.J., Holady, J.C., Stanford, B.D., Snyder, S.A. 2009. Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in U.S. drinking water. *Environ. Sci. Technol.* 43:597-603.

Bijlsma, L., Emke, E., Hernandez, F., de Voogt, P. 2012. Investigation of drugs of abuse and relevant metabolites in Dutch sewage water by liquid chromatography coupled to high resolution mass spectrometry. *Chemosphere* 89:1399-1406.

Boleda, M.R., Galceran, M.T., Ventura, F. 2011. Behavior of pharmaceuticals and drugs of abuse in a drinking water treatment plant (DWTP) using combined conventional and ultrafiltration and reverse osmosis (UF/RO) treatments. *Environ. Poll.* 159(6):1584-1591.

Bristol-Myers Squibb Canada. 2011a. Monographie de produit – Coumadin. [révisé le 10 mars 2011]. [cité dans BDPP, 2010].

Bristol-Myers Squibb Canada. 2011b. Monographie de produit – Vumon. [révisé le 27 mai 2011]. [cité dans BDPP, 2010].

Bristol-Myers Squibb. 2010. Monographie de produit – CeeNU. [révisé le 20 décembre 2010]. [cité dans BDPP, 2010].

Brun, G.L., Bernier, M., Losier, R., Doe, K., Jackman, P., Lee, H.B. 2006. Pharmaceutically active compounds in Atlantic Canadian sewage treatment plant effluents and receiving waters, and potential for environmental effects as measured by acute and chronic aquatic toxicity. *Environ. Toxicol. Chem.* 25(8):2163-2176.

Buerge, I.J., Buser, H.R., Poiger, T., Müller, M.D. 2006. Occurrence and fate of the cytostatic drugs cyclophosphamide and ifosfamide in wastewater and surface waters. *Environ. Sci. Technol.* 40(23):7242-7250.

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.

Busetti, F., Linge, K.L., Heitz, A. 2009. Analysis of pharmaceuticals in indirect potable reuse systems using solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1216(31):5807-5818.

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.htm>

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>

Canada. 2002. *Loi sur les produits antiparasitaires (2002)*. L.C., 2002, ch. 28. *Gazette du Canada*, Partie III, vol. 25, n° 3. Accès : <http://www.gazette.gc.ca/archives/p3/2002/index-fra.html>

Canada. Ministère de l'Environnement. 2006. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis concernant certaines substances considérées comme priorités pour suivi*. *Gazette du Canada*, Partie I, vol. 140, n° 9, p. 435-459. Accès : publications.gc.ca/site/archived-archived.html?url=http://publications.gc.ca/gazette/archives/p1/2006/2006-03-04/pdf/g1-14009.pdf

Canada. Ministère de l'Environnement. 2009. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis concernant certaines substances inanimées (chimiques) inscrites sur la Liste intérieure*. Gazette du Canada, Partie I, vol. 143, n° 40, p. 2945-2969. Accès : <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2009/2009-10-03/html/notice-avis-fra.html#d101>

Castiglioni, S., Bagnati, R., Calamari, D., Fanelli, R., Zuccato, E. 2005. A multiresidue analytical method using solid-phase extraction and high-pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry to measure pharmaceuticals of different therapeutic classes in urban wastewaters. *J. Chromatogr. A* 1092(2):206-215.

Castiglioni, S., Bagnati, R., Fanelli, R., Pomati, F., Calamari, D., Zuccato, E. 2006. Removal of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Italy. *Environ. Sci. Technol.* 40(1):357-363.

Catastini, C., Mullot, J.U., Sahidou, B., Mazellier, P., Levi, Y., Cervantes, P., Ormsby, J.N. 2008. Identification de molécules anticancéreuses dans les effluents hospitaliers. *Journal européen d'hydrologie* 39:171-180.

Chan, L., Receveur, O., Sharp, D., Schwartz, H., Ing, A., Tikhonov, C. 2011. Étude sur l'alimentation, la nutrition et l'environnement chez les Premières Nations : Résultats de la Colombie-Britannique (2008/2009). Prince George (C.-B.) : University of Northern British Columbia.

Chan, L., Receveur, O., Batal, M., David, W., Schwartz, H., Ing, A., Fediuk, K., Black, A., Tikhonov, C. 2014. Étude sur l'alimentation, la nutrition et l'environnement des Premières nations (EANEPN) : Résultats de l'Ontario (2011/2012). Ottawa : Université d'Ottawa. Imprimé.

Chang, H., Wan, Y., Hu, J. 2009. Determination and source apportionment of five classes of steroid hormones in urban rivers. *Environ. Sci. Technol.* 43(20):7691-7698.

Chang, H., Wan, Y., Wu, S., Fan, Z., Hu, J. 2011. Occurrence of androgens and progestogens in wastewater treatment plants and receiving river waters: comparison to estrogens. *Water Res.* 45(2):732-740.

Chang, H., Wu, S., Hu, J., Asami, M., Kunikane, S. 2008. Trace analysis of androgens and progestogens in environmental waters by ultra-performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1195(1-2):44-51.

Choi, K., Kim, Y., Jung, J., Kim, M.H., Kim, C.S., Kim, N.H., Park, J. 2008. Occurrences and ecological risks of roxithromycin, trimethoprim, and chloramphenicol in the Han River, Korea. *Environ. Toxicol. Chem.* 27(3):711-719.

[CIRC] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1976. Some naturally occurring substances. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 10. Accès : monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol10/volume10.pdf

[CIRC] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1977. Some miscellaneous pharmaceutical substances. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 13. Accès : monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol13/volume13.pdf

[CIRC] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1978. Some N-nitroso compounds. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 17. Accès : monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol17/volume17.pdf

[CIRC] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1987. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1 to 42. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* Suppl. 7. Accès : monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/suppl7/index.php

[CIRC] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1990. Pharmaceutical drugs. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 50. Accès : monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol50/index.php

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

[CIRC] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2000. Some antiviral and antineoplastic drugs, and other pharmaceutical agents. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 76. Accès : monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol76/index.php

[CIRC] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2001. Some thyrotropic agents. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 79. Accès : monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol79/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. Accès : monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100A/index.php

Dévier, M.H., Le Menach, K., Viglino, L., Di Gioia, L., Lachassagne, P., Budzinski, H. 2013. Ultra-trace analysis of hormones, pharmaceutical substances, alkylphenols and phthalates in two French natural mineral waters. *Sci. Total Environ.* 443:621-632.

Dewhurst, I., Renwick, A.G. 2013. Evaluation of the threshold of toxicological concern (TTC) – Challenges and approaches. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 65(1):168-177.

[EAFUS] Everything Added to Food in the United States [base de données sur Internet]. 2011. Silver Spring (MD) : US Food and Drug Administration. [consulté en mars 2013]. Accès :

www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/FoodAdditivesIngredients/ucm115326.htm

[EFSA] Autorité européenne de sécurité des aliments. 2012. Scientific opinion on exploring options for providing advice about possible human health risks based on the concept of threshold of toxicological concern (TTC) [en ligne]. *EFSA J.* 10(7):2750. Accès : www.efsa.europa.eu/en/search/doc/2750.pdf

Eisai Limited. 2012. Monographie de produit – implant Gliadel. [révisé le 17 août 2012]. [cité dans BDPP, 2010].

Environnement Canada. 2006. Catégorisation de la LIS sous la LCPE : Aperçu et résultats [CD-ROM]. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des substances existantes. Disponible sur demande.

Environnement Canada. 2008a. Guidance for conducting ecological assessments under CEPA, 1999: Science resource technical series. Technical guidance module: the Industrial Generic Exposure Tool – Aquatic (IGETA). Document de travail. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des substances existantes.

Environnement Canada. 2008b. Guidance for conducting ecological assessments under CEPA, 1999: Science resource technical series. Technical guidance module: Mega Flush consumer release scenario. Ébauche du document de travail préliminaire. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des substances existantes.

Erfa Canada Inc. 2002. Monographie de produit – Cerubidine. [préparé le 6 décembre 2002]. [cité dans BDPP, 2010].

Erfa Canada Inc. 2005a. Information posologique/Monographie de produit – AMSA PD Inj 50mg/mL. [préparé le 16 août 2005]. [cité dans BDPP, 2010].

Erfa Canada Inc. 2005b. Information posologique/Monographie de produit – Chloromycetin Succinate Injection. [préparé le 16 août 2005]. [cité dans BDPP, 2010].

Erfa Canada Inc. 2011. Monographie de produit – Cerebyx. [révisé le 28 octobre 2011]. [cité dans BDPP, 2010].

[ESIS] European Chemical Substances Information System [base de données sur Internet]. ©1995-2012. Centre commun de recherche (CCR). [consulté en janvier 2012]. Accès : esis.jrc.ec.europa.eu/

Fernandez, M.P., Ikononou, M.G., Buchanan, I. 2007. An assessment of estrogenic organic contaminants in Canadian wastewaters. *Sci. Total Environ.* 373(1):250-269.

Fernandez, M.P., Noguerol, T.N., Lacorte, S., Buchanan, I., Pina, B. 2009. Toxicity identification fractionation of environmental estrogens in waste water and sludge using

gas and liquid chromatography coupled to mass spectrometry and recombinant yeast assay. *Anal. Bioanal. Chem.* 393:957-968.

Garcia-Ac, A., Segura, P.A., Gagnon, C., Sauvé, S. 2009a. Determination of bezafibrate, methotrexate, cyclophosphamide, orlistat and enalapril in waste and surface waters using on-line solid-phase extraction liquid chromatography coupled to polarity-switching electrospray tandem mass spectrometry. *J. Environ. Monit.* 11(4):830-838.

Garcia-Ac, A., Segura, P.A., Viglino, L., Fürtös, A., Gagnon, C., Prévost, M., Sauvé, S. 2009b. On-line solid-phase extraction of large-volume injections coupled to liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the quantitation and confirmation of 14 selected trace organic contaminants in drinking and surface water. *J. Chromatogr. A* 1216(48):8518-8527.

Godfrey, E., Woessner, W.W., Benotti, M.J. 2007. Pharmaceuticals in on-site sewage effluent and ground water, western Montana. *Ground Water* 45(3):263-271.

Gonzalez Alonso, S., Catala, M., Maroto, R.R., Gil, J.L.R., de Miguel, A.G., Valcarcel, Y. 2010. Pollution by psychoactive pharmaceuticals in the rivers of Madrid metropolitan area (Spain). *Environ. Int.* 36:195-201.

Gonzalez Alonso, S., Valcarcel, Y., Montero, J.C., Catala, M. 2012. Nicotine occurrence in bottled water: Analysis of 10 brands of water in Spain. *Sci. Total. Environ.* 416:527-531.

Gros, M., Petrović, M., Barceló, D. 2009. Tracing pharmaceutical residues of different therapeutic classes in environmental waters by using liquid chromatography/quadrupole-linear ion trap mass spectrometry and automated library searching. *Anal. Chem.* 81(3):898-912.

Herberer, T. 2002. Tracking persistent pharmaceutical residues from municipal sewage to drinking water. *J. Hydrol.* 266:175-189.

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 janvier 2013]. Accès : www.householdproducts.nlm.nih.gov/

[HSDB] Hazardous Substances Data Bank [base de données sur Internet]. 1983- . Bethesda (MD) : National Library of Medicine (États-Unis). [révisé le 30 décembre 2006; consulté en janvier 2013]. Accès : www.toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB

Hua, W.Y., Bennett, E.R., Maio, X.S., Metcalfe, C.D., Letcher, R.J. 2006. Seasonality effects on pharmaceuticals and s-triazine herbicides in wastewater effluent and surface water from the Canadian side of the upper Detroit River. *Environ. Toxicol. Chem.* 25(9):2356-2365.

Huerta-Fontela, M., Galceran, M.T., Ventura, F. 2010. Fast liquid chromatography-quadrupole-linear ion trap mass spectrometry for the analysis of pharmaceuticals and hormones in water resources. *J. Chromatogr. A* 1217(25):4212-4222.

Huerta-Fontela, M., Galceran, M.T., Ventura, F. 2011. Occurrence and removal of pharmaceuticals and hormones through drinking water treatment. *Water Res.* 45:1432-1442.

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

Janssen-Ortho Inc. 2012. Monographie de produit – Micronor. [révisé le 19 décembre 2012]. [cité dans BDPP, 2010].

Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R.M., Guwy, A.J. 2007. Multi-residue method for the determination of basic/neutral pharmaceuticals and illicit drugs in surface water by solid-phase extraction and ultra performance liquid chromatography-positive electrospray ionisation tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1161(1-2):132-145.

Kleywegt, S., Pileggi, V., Yang, P., Hao, C., Zhao, X., Rocks, C., Thach, S., Cheung, P., Whitehead, B. 2011. Pharmaceuticals, hormones and bisphenol A in untreated source and finished drinking water in Ontario, Canada – Occurrence and treatment efficiency. *Sci. Total Environ.* 409:1481-1488.

Kosjek, T., Perko, S., Zupanc, M., Zanoški Hren, M., Landreka Dragičević, T., Žigon, D., Kompare, B., Heath, E. 2012. Environmental occurrence, fate and transformation of benzodiazepines in water treatment. *Water Res.* 46:355-368.

Kroes, R., Renwick, A.G., Cheeseman, M., Kleiner, J., Mangelsdorf, I., Piersma, A., Schilter, B., Schlatter, J., van Schothorst, F., Vos, J.G., *et al.* 2004. Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Food Chem. Toxicol.* 42:65-83.

Kümmerer, K., Al-Ahmad, A. 2010. Estimation of the cancer risk to humans resulting from the presence of cyclophosphamide and ifosfamide in surface water. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 17(2):486-496.

Labadie, P., Budzinski, H. 2005a. Development of an analytical procedure for determination of selected estrogens and progestagens in water samples. *Anal. Bioanal. Chem.* 381(6):1199-1205.

Labadie, P., Budzinski, H. 2005b. Determination of steroidal hormone profiles along the Jalle d'Eysines River (near Bordeaux, France). *Environ. Sci. Technol.* 39(14):5113-5120.

Laboratoire Riva Inc. 2006. Monographie de produit – Riva Oxazepam. [préparé le 2 mars 2006]. [cité dans BDPP, 2010].

Lee, H.B., Peart, T.E. 2007. Occurrence of anticonvulsant and anti-anxiolytic drugs in municipal wastewaters. Rapport interne inédit présenté à Santé Canada. Burlington (Ont.) : Environnement Canada, Division de la recherche sur la protection des écosystèmes aquatiques.

Lindberg, R.H., Wennberg, P., Johansson, M.I., Tysklind, M., Andersson, B.A.V. 2005. Screening of human antibiotic substances and determination of weekly mass flows in five sewage treatment plants in Sweden. *Environ. Sci. Technol.* 39(10):3421-3429.

Lundström, E., Adolfsson-Erici, M., Alsberg, T., Bjorlenius, B., Eklund, B., Laven, M., Breitholtz, M. 2010. Characterization of additional sewage treatment technologies: ecotoxicological effects and levels of selected pharmaceuticals, hormones and endocrine disruptors. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 73(7):1612-1619.

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

Metcalfe, C.D., Koenig, B.G., Bennie, D.T., Servos, M., Ternes, T.A., Hirsch, R. 2003. Occurrence of neutral and acidic drugs in the effluents of Canadian sewage treatment plants. *Environ. Toxicol. Chem.* 22(12):2872-2880.

Mompelat, S., Thomas, O., Le Bot, B. 2011. Contamination levels of human pharmaceutical compounds in French surface and drinking waters. *J. Environ. Monit.* 13:2929-2939.

Morteani, G., Möller, P., Fuganti, A., Paces, T. 2006. Input and fate of anthropogenic estrogens and gadolinium in surface water and sewage plants in the hydrological basin of Prague (Czech Republic). *Environ. Geochem. Health* 28(3):257-264.

Munro, I.C., Ford, R.A., Kennepohl, E., Sprenger, J.G. 1996a. Correlation of structural class with no-observed-effect-levels: a proposal for establishing a threshold of concern. *Food Chem. Toxicol.* 34:829-867.

Munro, I.C., Ford, R.A., Kennepohl, E., Sprenger, J.G. 1996b. Thresholds of toxicological concern based on structure-activity relationships. *Drug Metab. Rev.* 28(1-2):209-217.

Mylan Pharmaceuticals ULC. 2009. Monographie de produit – Mylan-Azathioprine. [révisé le 18 décembre 2009]. [cité dans BDPP, 2010].

Mylan Pharmaceuticals ULC. 2011. Monographie de produit – Mylan-Warfarin. [révisé le 22 septembre 2011]. [cité dans BDPP, 2010].

Novopharm Limited. 2004. Monographie de produit – Novo-AZT. [révisé le 13 mars 2013]. [cité dans BDPP, 2010].

Novopharm Limited. 2005. Monographie de produit – Novo-Warfarin. [préparé le 18 février 2005]. [cité dans BDPP, 2010].

[NTP] National Toxicology Program (États-Unis). 2011. 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

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

PendoPharm. 2013. Information posologique – Phénobarb et Phénobarb Élixir. [révisé le 23 janvier 2013]. [cité dans BDPP, 2010].

Peng, X., Tan, J., Tang, C., Yu, Y., Wang, Z. 2008. Multiresidue determination of fluoroquinolone, sulfonamide, trimethoprim, and chloramphenicol antibiotics in urban waters in China. *Environ. Toxicol. Chem.* 27(1):73-79.

Peng, X., Wang, Z., Kuang, W., Tan, J., Li, K. 2006. A preliminary study on the occurrence and behavior of sulfonamides, ofloxacin and chloramphenicol antimicrobials in wastewaters of two sewage treatment plants in Guangzhou, China. *Sci. Total Environ.* 371(1-3):314-322.

Peschka, M., Eubeler, J.P., Knepper, T.P. 2006. Occurrence and fate of barbiturates in the aquatic environment. *Environ. Sci. Technol.* 40(23):7200-7206.

Pfizer Canada Inc. 2009. Monographie de produit – Zanosar poudre stérile. [révisé le 30 mars 2009]. [cité dans BDPP, 2010].

Pfizer Canada Inc. 2010. Monographie de produit – Premplus et Premplus Cycle. [révisé le 8 décembre 2010]. [cité dans BDPP, 2010].

Prasse, C., Schlusener, M.P., Schulz, R., Ternes, T. 2010. Antiviral drugs in wastewater and surface waters: a new pharmaceutical class of environmental relevance? *Environ. Sci. Technol.* 44(5):1728-1735.

Rodriguez, C., Cook, A., Van Buynder, P., Devine, B., Weinstein, P. 2007. Screening health risk assessment of micropollutants for indirect potable reuse schemes: a three-tiered approach. *Water Sci. Technol.* 56(11):35-42.

Rosal, R., Rodríguez, A., Perdigón-Melón, J.A., Petre, A., García-Calvo, E., Gómez, M.J., Agüera, A., Fernández-Alba, A.R. 2010. Occurrence of emerging pollutants in urban wastewater and their removal through biological treatment followed by ozonation. *Water Res.* 44(2):578-588.

Sanis Health Inc. 2010. Monographie de produit – Azathioprine. [préparé le 3 février 2010]. [cité dans BDPP, 2010].

Sanofi-aventis Canada Inc. 2011. Monographie de produit – Flagyl. [révisé le 19 mai 2011]. [cité dans BDPP, 2010].

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

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

Santé Canada. 2014. Liste des drogues sur ordonnance. Accès : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/pdl-ord/index-fra.php>

Schulman, L.J., Sargent, E.V., Naumann, B.D., Faria, E.C., Dolan, D.G., Wargo, J.P. 2002. A human health risk assessment of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Hum. Ecol. Risk Assess.* 8(4):657-680.

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.

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

Snyder, S.A., Wert, E.C., Rexing, D.J., Zegers, R.E., Drury, D.D. 2006. Ozone oxidation of endocrine disruptors and pharmaceuticals in surface water and wastewater. *Ozone Sci. Eng.* 28(6):445-460.

Solé, M., De Alda, M.J.L., Castillo, M., Porte, C., Ladegaard-Pedersen, K., Barceló, D. 2000. Estrogenicity determination in sewage treatment plants and surface waters from the Catalanian area (NE Spain). *Environ. Sci. Technol.* 34(24):5076-5083.

Sosiak, A., Hebben, T. 2005. A preliminary survey of pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in treated municipal wastewaters and receiving rivers of Alberta. Septembre 2005. Edmonton (Alb.) : Alberta Environment, Environmental Monitoring and Evaluation Branch. Accès : environment.gov.ab.ca/info/library/7604.pdf

Sui, Q., Huang, J., Deng, S.B., Yu, G. 2009. Rapid determination of pharmaceuticals from multiple therapeutic classes in wastewater by solid-phase extraction and ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Chin. Sci. Bull.* 54(24):4633-4643.

Sun, L., Yong, W., Chu, X., Lin, J.M. 2009. Simultaneous determination of 15 steroidal oral contraceptives in water using solid-phase disk extraction followed by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1216(28):5416-5423.

Ternes, T. 1998. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Res.* 32:3245-3260. [cité dans Schulman *et al.*, 2002].

Teva Canada Limited. 2010. Monographie de produit – Teva-Azathioprine. [préparé le 21 avril 2010]. [cité dans BDPP, 2010].

Trenholm, R.A., Vanderford, B.J., Holady, J.C., Rexing, D.J., Snyder, S.A. 2006. Broad range analysis of endocrine disruptors and pharmaceuticals using gas chromatography and liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Chemosphere* 65(11):1990-1998.

Triton Pharma Inc. 2010a. Monographie de produit – Alkeran. [préparé le 29 novembre 2010]. [cité dans BDPP, 2010].

Triton Pharma Inc. 2010b. Product monograph for Imuran. [préparé le 29 octobre 2010]. [cité dans BDPP, 2010].

Triton Pharma Inc. 2010c. Monographie de produit – Leukeran. [préparé le 29 novembre 2010]. [cité dans BDPP, 2010].

Triton Pharma Inc. 2010d. Information posologique – Myleran. [préparé le 29 novembre 2010]. [cité dans BDPP, 2010].

Valcarcel, Y., Gonzalez Alonso, S., Rodriguez-Gil, J.L., Castano, A., Montero, J.C., Criado-Alvarez, J.J., Miron, I.J., Catala, M. 2013. Seasonal variation of pharmaceutically active compounds in surface (Tagus River) and tap water (central Spain). *Environ. Sci. Pollut. Res.* 20:1396-1412.

Valcarcel, Y., Gonzalez Alonso, S., Rodriguez-Gil, J.L., Gil, A., Catala, M. 2011. Detection of pharmaceutically active compounds in the rivers and tap water of the Madrid region (Spain) and potential ecotoxicological risk. *Chemosphere* 84:1336-1348.

Valeant Canada Limited. 2005. Monographie de produit – comprimés d'Oxpam. [préparé le 11 juillet 2005]. [cité dans BDPP, 2010].

Vanderford, B.J., Snyder, S.A. 2006. Analysis of pharmaceuticals in water by isotope dilution liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Environ. Sci. Technol.* 40(23):7312-7320.

Verlicchi, P., Al Aukidy, M., Galletti, A., Petrovic, M., Barcelo, D. 2012. Hospital effluent: investigation of the concentrations and distribution of pharmaceuticals and environmental risk assessment. *Sci. Total Environ.* 430:109-118.

ViiV Healthcare Shire Canada. 2012. Monographie de produit – Combivir. [préparé le 4 octobre 2012]. [cité dans BDPP, 2010].

Vulliet, E., Cren-Olivé, C., Grenier-Loustalot, M.F. 2011. Occurrence of pharmaceuticals and hormones in drinking water treated from surface waters. *Environ. Chem. Lett.* 9:103-114.

Vulliet, E., Wiest, L., Baudot, R., Grenier-Loustalot, M.F. 2008. Multi-residue analysis of steroids at sub-ng/L levels in surface and ground-waters using liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1210(1):84-91.

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.

Wennmalm, Å., Gunnarsson, B. 2005. Public health care management of water pollution with pharmaceuticals: environmental classification and analysis of pharmaceutical residues in sewage water. *Drug Inf. J.* 39(3):291-297.

Wert, E.C., Rosario-Ortiz, F., Snyder, S.A. 2009. Using ultraviolet absorbance and color to assess pharmaceutical oxidation during ozonation of wastewater. *Environ. Sci. Technol.* 43(13):4858-4863.

Xu, W., Zhang, G., Li, X., Zou, S., Li, P., Hu, Z., Li, J. 2007b. Occurrence and elimination of antibiotics at four sewage treatment plants in the Pearl River Delta (PRD), South China. *Water Res.* 41(19):4526-4534.

Xu, W.H., Zhang, G., Zou, S.C., Li, X.D., Liu, Y.C. 2007a. Determination of selected antibiotics in the Victoria Harbour and the Pearl River, South China using high-

performance liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Environ. Pollut.* 145(3):672-679.

Yoon, Y., Ryu, J., Oh, J., Choi, B.G., Snyder, S.A. 2010. Occurrence of endocrine disrupting compounds, pharmaceuticals, and personal care products in the Han River (Seoul, South Korea). *Sci. Total Environ.* 408(3):636-643.

Yu, J.T., Bisceglia, K.J., Bouwer, E.J., Roberts, A.L., Coelhan, M. 2012. Determination of pharmaceuticals and antiseptics in water by solid-phase extraction and gas chromatography/mass spectrometry: analysis via pentafluorobenzoylation and stable isotope dilution. *Anal. Bioanal. Chem.* 403:583-591.

Yu, J.T., Bouwer, E.J., Coelhan, M. 2006. Occurrence and biodegradability studies of selected pharmaceuticals and personal care products in sewage effluent. *Agric. Water Manage.* 86(1-2):72-80.

Zuccato, E., Calamari, D., Natangelo, M., Fanelli, R. 2000. Presence of therapeutic drugs in the environment. *Lancet* 355(9217):1789-1790.

Annexe A : Identité de la substance et classifications écologiques et pour la santé humaine concernant 23 produits pharmaceutiques

Tableau A.1 : Liste des 23 substances figurant sur la LIS et utilisées principalement comme produits pharmaceutiques, avec le nom pharmaceutique commun et la classe de médicaments

N° CAS	Nom dans la LIS	Nom pharmaceutique commun	Classe de médicaments
50-06-6	2,4,6(1H,3H,5H)-Pyrimidinetrione, 5-ethyl-5-phenyl-	Phénobarbital	Sédatif, hypnotique, anticonvulsivant, antihyperbilirubinémique
50-18-0	2H-1,3,2-Oxazaphosphorin-2-amine, N,Nbis(2chloroéthyl)tétrahydro-, 2-oxide	Cyclophosphamide	Antinéoplasique
55-86-7 ^a	2-chloro-N-(2-chloroéthyl)-N-méthyl-éthanamine, chlorhydrate	Méchloréthamine	Antinéoplasique
55-98-1	Butane-1,4-diol, diméthanesulfonate	Busulfan	Antinéoplasique
56-75-7	[R-(R,R)]-2,2-Dichloro-N-[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)-2-(4-nitrophényl)éthyl]acétamide	Chloramphénicol	Antibiotique
57-41-0	5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione	Phénytoïne	Anticonvulsivant
68-22-4	17alpha-hydroxy-19-norprégn-4-én-20-yn-3-one	Noréthindrone	Contraceptif oral
71-58-9	Acétate de medroxyprogestérone	Médroxyprogestérone	Contraceptif oral
81-81-2	-Hydroxy-3-(3-oxo-1-phénylbutyl)-2H-1-benzopyran-2-one	Warfarine	Anticoagulant
126-07-8 ^a	7-Chloro-2',4,6-triméthoxy-6'-méthylspiro[benzofurane-2(3H),1'-[2]cyclohexène]-3,4'-dione, (1'S-trans)-'	Griséofulvine	Antifongique
148-82-3	L-Phénylalanine, 4-[bis(2-chloroéthyl)amino]-	Melphalan	Antinéoplasique
154-93-8	Urea, N,N'-bis(2-chloroethyl)-N-nitroso-	Carmustine	Antinéoplasique
305-03-3	Acide 4-[bis(2-chloroéthyl)amino]benzènebutanoïque	Chlorambucil	Antinéoplasique
443-48-1	2-méthyl-5-nitro-1H-imidazole-1-éthanol	Métronidazole	Antibiotique
446-86-6	6-[(1-méthyl-4-nitro-1H-imidazol-5-yl)thio]-1H-purine	Azathioprine	Immunosuppresseur
604-75-1	7-chloro-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phényl-2H-1,4-Benzodiazepine-2-one	Oxazépam	Anxiolytique, sédatif
7481-89-2 ^a	2,3-Didésoxycytidine	Zalcitabine	Antirétroviral

Évaluation préalable : 23 substances figurant sur la LIS et utilisées principalement comme produits pharmaceutiques

N° CAS	Nom dans la LIS	Nom pharmaceutique commun	Classe de médicaments
13010-47-4	Urée, N-(chloro-2-éthyl)-N'-cyclohexyl-N-nitroso-	Lomustine	Antinéoplasique
18883-66-4	2-déoxy-2-[[[(méthylnitrosoamino)carbonyl]amino]-D-glucose	Streptozocine	Antinéoplasique
20830-81-3	(8S,10S)-8-Acétyle-10-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy-.alpha.-L-lyxohexopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tétrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-méthoxynaphtacène-5,12-dione	Daunorubicine	Antimitotique, antibiotique
29767-20-2	(5R,5aR,8aR,9S)-5,8,8a,9-tétrahydro-5-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-9-[[4,6-O-[(R)-2-thiénylméthylène]-β-D-glucopyranosyl]oxy]-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d]-1,3-dioxol-6(5aH)-one	Téniposide	Antinéoplasique
30516-87-1	3'-azido-3'-désoxythymidine	Zidovudine	Antirétroviral
51264-14-3	N-[4-(acridin-9-ylamino)-3-méthoxyphényl]méthanesulfonamide	Amsacrine	Antinéoplasique

Abréviations : N° CAS, numéro de registre du Chemical Abstracts Service; LIS, liste intérieure des substances.

^a Substance qui a été abandonnée par la compagnie après la commercialisation et qui n'est plus enregistrée en tant que produit pharmaceutique disponible à la vente au Canada (BDPP, 2010).

Tableau A.2 : Classifications pour la santé humaine concernant les 23 substances

N° CAS	Nom pharmaceutique commun	Classification pour la santé humaine	Référence pour la classification
50-06-6	Phénobarbital	Possiblement cancérigène pour les humains	CIRC, 1977
50-18-0	Cyclophosphamide	Cancérigène pour les humains	CIRC, 2012
50-18-0	Cyclophosphamide	Cancérigène connu pour les humains	NTP, 2011
55-86-7	Méchloréthamine	Cancérigène raisonnablement présumé pour les humains	NTP, 2011
55-98-1	Busulfan	Cancérigène pour les humains	CIRC, 2012
55-98-1	Busulfan	Cancérigène connu pour les humains	NTP, 2011
56-75-7	Chloramphénicol	Possiblement cancérigène pour les humains	CIRC, 1990
57-41-0	Phénytoïne	Possiblement cancérigène pour les humains	CIRC, 1996
57-41-0	Phénytoïne	Cancérigène raisonnablement présumé pour les humains	NTP, 2011
68-22-4	Noréthindrone	Cancérigène raisonnablement présumé pour les humains	NTP, 2011
71-58-9	Médoroxyprogesterone	Possiblement cancérigène pour les humains	CIRC, 2012
81-81-2	Warfarine	Connue pour entraîner une toxicité pour le développement chez les humains	ESIS c1995–2012
126-07-8	Griséofulvine	Possiblement cancérigène pour les humains	CIRC, 2001

Évaluation préalable : 23 substances figurant sur la LIS et utilisées principalement comme produits pharmaceutiques

N° CAS	Nom pharmaceutique commun	Classification pour la santé humaine	Référence pour la classification
148-82-3	Melphalan	Substances cancérogènes pour les humains	CIRC, 2012
148-82-3	Melphalan	Cancérogène connu pour les humains	NTP, 2011
154-93-8	Carmustine	Possiblement cancérogène pour les humains	CIRC, 1987
154-93-8	Carmustine	Cancérogène raisonnablement présumé pour les humains	NTP, 2011
305-03-3	Chlorambucil	Cancérogène pour les humains	CIRC, 2012
305-03-3	Chlorambucil	Cancérogène connu pour les humains	NTP, 2011
443-48-1	Métronidazole	Possiblement cancérogène pour les humains	CIRC, 1987
443-48-1	Métronidazole	Cancérogène raisonnablement présumé pour les humains	NTP, 2011
446-86-6	Azathioprine	Cancérogène pour les humains	CIRC, 2012
446-86-6	Azathioprine	Cancérogène connu pour les humains	NTP, 2011
604-75-1	Oxazépam	Possiblement cancérogène pour les humains	CIRC, 1996
7481-89-2	Zalcitabine	Possiblement cancérogène pour les humains	CIRC, 2000
13010-47-4	Lomustine	Possiblement cancérogène pour les humains	CIRC, 1987
13010-47-4	Lomustine	Cancérogène raisonnablement présumé pour les humains	NTP, 2011
18883-66-4	Streptozocine	Possiblement cancérogène pour les humains	CIRC, 1978
18883-66-4	Streptozocine	Cancérogène raisonnablement présumé pour les humains	NTP, 2011
20830-81-3	Daunorubicine	Possiblement cancérogène pour les humains	CIRC, 1976
29767-20-2	Téniposide	Possiblement cancérogène pour les humains	CIRC, 2000
30516-87-1	Zidovudine	Possiblement cancérogène pour les humains	CIRC, 2000
51264-14-3	Amsacrine	Possiblement cancérogène pour les humains	CIRC, 2000

Abréviation : n° CAS, numéro de registre du Chemical Abstracts Service

Tableau A.3 : Résultats de la catégorisation écologique pour les 23 substances

N° CAS	Nom pharmaceutique commun	Persistant ^e ^a	Bioaccumulabl ^e ^a	ITéco ^a
50-06-6	Phénobarbital	Non	Non	Non
50-18-0	Cyclophosphamide	Non	Non	Non
55-86-7	Méchloréthamine	Non	Non	Non
55-98-1	Busulfan	Non	Non	Non
56-75-7	Chloramphénicol	Non	Non	Non
57-41-0	Phénytoïne	Non	Non	Non
68-22-4	Noréthindrone	Non	Non	Non
71-58-9	Médoroxyprogesterone	Non	Non	Non
81-81-2	Warfarine	Non	Non	Non

Évaluation préalable : 23 substances figurant sur la LIS et utilisées principalement comme produits pharmaceutiques

N° CAS	Nom pharmaceutique commun	Persistant e ^a	Bioaccumulabl e ^a	ITéco ^a
126-07-8	Griséofulvine	Non	Non	Oui
148-82-3	Melphalan	Non	Non	Non
154-93-8	Carmustine	Non	Non	Non
305-03-3	Chlorambucil	Non	Non	Non
443-48-1	Métronidazole	Non	Non	Non
446-86-6	Azathioprine	Non	Non	Non
604-75-1	Oxazépam	Non	Non	Oui
7481-89-2	Zalcitabine	Non	Non	Non
13010-47-4	Lomustine	Non	Non	Non
18883-66-4	Streptozocine	Non	Non	Non
20830-81-3	Daunorubicine	Non	Non	Oui
29767-20-2	Téniposide	Non	Non	Non
30516-87-1	Zidovudine	Non	Non	Non
51264-14-3	Amsacrine	Non	Non	Non

Abréviations : B, bioaccumulation; N° CAS, numéro de registre du Chemical Abstracts Service; ITéco, intrinsèquement toxique pour les organismes non humains; P, persistance.

^a Environnement Canada (2006).

Annexe B : Quantités estimées de 23 produits pharmaceutiques utilisés au Canada pour les années 2007, 2011 et 2012

Tableau B.1 : Quantités estimées de 23 produits pharmaceutiques utilisés au Canada pour les années 2007, 2011 et 2012

N ^o CAS	Nom pharmaceutique commun	Quantité estimée de médicaments utilisés au Canada en 2007 (kg) ^a	Quantité estimée de médicaments utilisés au Canada en 2011 (kg) ^a	Quantité estimée de médicaments utilisés au Canada en 2012 (kg) ^a
50-06-6	Phénobarbital	894	766	874
50-18-0	Cyclophosphamide	134	92	88
55-86-7	Méchloréthamine	1	s.o.	s.o.
55-98-1	Busulfan	1	1	1
56-75-7	Chloramphénicol	4	7	2
57-41-0	Phénytoïne	10 442	9 080	8 457
68-22-4	Noréthindrone	17	113	110
71-58-9	Médoroxyprogesterone	461	172	172
81-81-2	Warfarine	735	733	699
126-07-8	Griséofulvine	1	s.o.	s.o.
148-82-3	Melphalan	1	1	1
154-93-8	Carmustine	1	1	1
305-03-3	Chlorambucil	2	2	1
443-48-1	Métronidazole	13 352	8 546	8 672
446-86-6	Azathioprine	1 077	1 534	1 661
604-75-1	Oxazépam	2 532	1 497	1 425
7481-89-2	Zalcitabine	1	s.o.	s.o.
13010-47-4	Lomustine	1	1	1
18883-66-4	Streptozocine	2	0,04	< 0,000 001
20830-81-3	Daunorubicine	1	1	1
29767-20-2	Téniposide	1	0,03	0,05
30516-87-1	Zidovudine	1 138	471	410
51264-14-3	Amsacrine	1	1	0,1

Abréviations : n^o CAS, numéro de registre du Chemical Abstracts Service; s.o., données non disponibles.

^a McLaughlin et Belknap (2008).

^b IMS (2013).

Annexe C : Résultats de la modélisation de l'exposition environnementale pour 20 produits pharmaceutiques à l'aide des données de quantité de 2012

Tableau C.1 : Résultats de la modélisation de l'exposition environnementale pour 20 produits pharmaceutiques à l'aide des données de quantité de 2012

N° CAS	Nom pharmaceutique commun	CESE – Valeur ITéco déterminée au cours de la catégorisation/ 100 (mg/L) ^a	CEE estimée pour les rejets industriels ^b (mg/L)	QR estimé pour les rejets industriels ^b	CEE maximale estimée pour les rejets des consommateurs ^c (mg/L)	QR maximal estimé pour les rejets des consommateurs ^c
50-06-6	Phénobarbital	4,84	0,0060	$1,2 \times 10^{-3}$	$1,3 \times 10^{-3}$	$2,7 \times 10^{-4}$
50-18-0	Cyclophosphamide	48,1	0,0006	$1,2 \times 10^{-5}$	$1,3 \times 10^{-4}$	$2,7 \times 10^{-6}$
55-98-1	Busulfan	18,75	< 0,0001	$5,3 \times 10^{-6}$	$1,5 \times 10^{-6}$	$8,0 \times 10^{-8}$
56-75-7	Chloramphénicol	542,5	< 0,0001	$1,8 \times 10^{-7}$	$3,1 \times 10^{-6}$	$5,7 \times 10^{-9}$
57-41-0	Phénytoïne	0,088	0,0583	0,66	$1,3 \times 10^{-2}$	0,15
68-22-4	Noréthindrone	6,9	0,0008	$1,2 \times 10^{-4}$	$1,7 \times 10^{-4}$	$2,5 \times 10^{-5}$
71-58-9	Médoroxyprogesterone	0,0145	0,0012	0,083	$2,6 \times 10^{-4}$	$1,8 \times 10^{-2}$
81-81-2	Warfarine	34,3	0,0048	$1,4 \times 10^{-4}$	$1,1 \times 10^{-3}$	$3,2 \times 10^{-5}$
148-82-3	Melphalan	3900	< 0,0001	$2,6 \times 10^{-8}$	$1,5 \times 10^{-6}$	$3,9 \times 10^{-10}$
154-93-8	Carmustine	134	< 0,0001	$7,5 \times 10^{-7}$	$1,5 \times 10^{-6}$	$1,1 \times 10^{-8}$
305-03-3	Chlorambucil	189,4	< 0,0001	$5,3 \times 10^{-7}$	$1,5 \times 10^{-6}$	$7,9 \times 10^{-9}$
443-48-1	Métronidazole	0,125	0,0597	0,48	$1,3 \times 10^{-2}$	0,1
446-86-6	Azathioprine	61,8	0,0114	$1,8 \times 10^{-4}$	$2,5 \times 10^{-3}$	$4, \times 10^{-5}$
604-75-1	Oxazépan	0,95	0,0001	$1,1 \times 10^{-4}$	$2,2 \times 10^{-3}$	$2,3 \times 10^{-3}$
13010-47-4	Lomustine	15,6	< 0,0001	$6,4 \times 10^{-6}$	$1,5 \times 10^{-6}$	$9,6 \times 10^{-8}$
18883-66-4	Streptozocine	1627	< 0,0001	$6,2 \times 10^{-8}$	$1,5 \times 10^{-12}$	$9,2 \times 10^{-16}$
20830-81-3	Daunorubicine	$4,9 \times 10^{-7}$	$2,0 \times 10^{-8}$	0,04	$3,5 \times 10^{-7}$	0,7
29767-20-2	Téniposide	207,4	< 0,0001	$4,8 \times 10^{-7}$	$7,6 \times 10^{-8}$	$3,7 \times 10^{-10}$
30516-87-1	Zidovudine	732,5	0,0028	$3,8 \times 10^{-6}$	$6,3 \times 10^{-4}$	$8,6 \times 10^{-7}$
51264-14-3	Amsacrine	4,8	< 0,0001	$2,1 \times 10^{-5}$	$1,5 \times 10^{-7}$	$3,1 \times 10^{-8}$

Abréviations : N° CAS, numéro de registre du Chemical Abstracts Service; ITéco, intrinsèquement toxique pour les organismes non humains; CEE, concentration environnementale estimée; CESE, concentration estimée sans effet; QR, quotient de risque

^a Les valeurs de la CESE choisies étaient les valeurs ITéco déterminées au cours du processus de catégorisation divisées par 100 afin de tenir compte de l'incertitude liée aux données. Pour obtenir les références ou de plus amples renseignements, consulter les résultats de la catégorisation (Environnement Canada, 2006).

^b Concentrations environnementales estimées selon l'outil d'exposition générique industriel – Milieu aquatique d'Environnement Canada (Environnement Canada, 2008a).

^c Concentrations environnementales estimées calculées selon l'outil Mega Flush Consumer Release Scenario d'Environnement Canada (Environnement Canada, 2008b).

Annexe D : Concentrations mesurées de 18 produits pharmaceutiques dans les influents et les effluents des usines de traitement des eaux usées, l'eau de surface, l'eau souterraine et l'eau potable

Tableau D.1 : Concentrations mesurées de 18 produits pharmaceutiques dans les influents et les effluents des usines de traitement des eaux usées, l'eau de surface, l'eau souterraine et l'eau potable

N° CAS	Nom pharmaceutique commun	Site d'échantillonnage	Milieu mesuré	Fourchette des valeurs (ng/L) (moyenne)	Limite de détection (ng/L)	Référence
50-06-6	Phénobarbital	SEEU de la rivière Back, Baltimore, MD, États-Unis	Influents de la SEEU	110	4	Yu <i>et al.</i> , 2012
50-06-6	Phénobarbital	SEEU de la rivière Back, Baltimore, MD, États-Unis	Effluents de la SEEU	ND	4	Yu <i>et al.</i> , 2012
50-06-6	Phénobarbital	Nord de l'Italie	Influents de la SEEU	110-270 (210)	3	Verlicchi <i>et al.</i> , 2012
50-06-6	Phénobarbital	Nord de l'Italie	Effluents de la SEEU	110-170 (140)	2	Verlicchi <i>et al.</i> , 2012
50-06-6	Phénobarbital	Nord-est de l'Espagne	Eaux de surface	25,6–29,7	LQ = 10	Boleda <i>et al.</i> , 2011
50-06-6	Phénobarbital	Nord-est de l'Espagne	Eau potable	< LD à 25,1*	LQ = 10	Boleda <i>et al.</i> , 2011
50-06-6	Phénobarbital	Bassin de l'Èbre, Catalogne, Espagne	Eaux de surface	ND	0,3	Gros <i>et al.</i> , 2009
50-06-6	Phénobarbital	Bassin de l'Èbre, Catalogne, Espagne	Effluents de la SEEU	ND	0,7	Gros <i>et al.</i> , 2009
50-06-6	Phénobarbital	Allemagne et Croatie	Eaux de surface	ND	1	Peschka <i>et al.</i> , 2006
50-06-6	Phénobarbital	Allemagne et Croatie	Effluents de la SEEU	ND	10	Peschka <i>et al.</i> , 2006
50-18-0	Cyclophosphamide	6 SEEU au Canada	Effluents de la SEEU	ND à 18,5	SD = 2,72 à 71,5	Smyth et Teslic, 2013
50-18-0	Cyclophosphamide	6 SEEU au Canada	Effluents de la SEEU	ND à 149	SD = 2,72 à 71,5	Smyth et Teslic, 2013
50-18-0	Cyclophosphamide	Fleuve Saint-Laurent, Montréal, Canada	Effluents de la SEEU	ND	10-59	Garcia-Ac <i>et al.</i> , 2009a
50-18-0	Cyclophosphamide	Fleuve Saint-Laurent, Montréal, Canada	Eaux de surface	ND	10-59	Garcia-Ac <i>et al.</i> , 2009a
50-18-0	Cyclophosphamide	Montréal, Canada	Eaux de	ND	1	Garcia-Ac <i>et</i>

Évaluation préalable : 23 substances figurant sur la LIS et utilisées principalement comme produits pharmaceutiques

N° CAS	Nom pharmaceutique commun	Site d'échantillonnage	Milieu mesuré	Fourchette des valeurs (ng/L) (moyenne)	Limite de détection (ng/L)	Référence
			surface			<i>al.</i> , 2009b
50-18-0	Cyclophosphamide	Montréal, Canada	Eau potable	ND	1*	Garcia-Ac <i>et al.</i> , 2009b
50-18-0	Cyclophosphamide	SEEU de Little River, rivière Détroit, Canada	Effluents de la SEEU	2,5-4	0,8 à 1,2	Hua <i>et al.</i> , 2006
50-18-0	Cyclophosphamide	SEEU de Little River, rivière Détroit, Canada	Eaux de surface	ND	0,2-0,4	Hua <i>et al.</i> , 2006
50-18-0	Cyclophosphamide	Canada atlantique	Effluents de la SEEU	ND	20	Brun <i>et al.</i> , 2006
50-18-0	Cyclophosphamide	14 SEEU au Canada	Effluents de la SEEU	ND	500	Metcalf <i>et al.</i> , 2003
50-18-0	Cyclophosphamide	14 SEEU au Canada	Influent de la SEEU	ND	100	Metcalf <i>et al.</i> , 2003
50-18-0	Cyclophosphamide	Allemagne	Eaux de surface	4	n.d.	Kümmerer et Al-Ahmad, 2010
50-18-0	Cyclophosphamide	Allemagne	Effluents de la SEEU	(20)	10	Ternes, 1998
50-18-0	Cyclophosphamide	Allemagne	Eaux de surface	ND	10	Ternes, 1998
50-18-0	Cyclophosphamide	Stockholm, Suède	Effluents de la SEEU	< 15 - < 20	15	Lundström <i>et al.</i> , 2010
50-18-0	Cyclophosphamide	Canton de Zurich, Suisse	Effluents de la SEEU	2-10	0,03	Buerge <i>et al.</i> , 2006
50-18-0	Cyclophosphamide	Canton de Zurich, Suisse	Eaux de surface	0,05-0,17	0,2-0,1	Buerge <i>et al.</i> , 2006
50-18-0	Cyclophosphamide	Italie	Effluents de la SEEU	ND	< 1	Castiglioni <i>et al.</i> , 2006
50-18-0	Cyclophosphamide	Italie	Effluents de la SEEU	ND à 9,0	1,9	Castiglioni <i>et al.</i> , 2005
50-18-0	Cyclophosphamide	Italie	Eau potable	ND	0,2	Zuccato <i>et al.</i> , 2000
50-18-0	Cyclophosphamide	Italie	Eaux de surface	2,2 à 10,1	0,2	Zuccato <i>et al.</i> , 2000
50-18-0	Cyclophosphamide	5 rivières dans la région de Madrid, Espagne	Eaux de surface	ND	3	Valcarcel <i>et al.</i> , 2011
50-18-0	Cyclophosphamide	5 rivières dans la région de Madrid, Espagne	Eau potable	ND	3	Valcarcel <i>et al.</i> , 2011
50-18-0	Cyclophosphamide	France	Eau minérale embouteillée	ND	0,001	Dévier <i>et al.</i> , 2013
50-18-0	Cyclophosphamide	France	Eau potable	ND	1,5	Mompelat <i>et al.</i> , 2011
50-18-0	Cyclophosphamide	France	Eaux de surface	ND	1,5	Mompelat <i>et al.</i> , 2011

Évaluation préalable : 23 substances figurant sur la LIS et utilisées principalement comme produits pharmaceutiques

N° CAS	Nom pharmaceutique commun	Site d'échantillonnage	Milieu mesuré	Fourchette des valeurs (ng/L) (moyenne)	Limite de détection (ng/L)	Référence
50-18-0	Cyclophosphamide	France	Effluents de la SEEU	300	30	Catastini <i>et al.</i> , 2008
50-18-0	Cyclophosphamide	Perth, Australie	Effluents de la SEEU	ND	5-100	Busetti <i>et al.</i> , 2009
50-18-0	Cyclophosphamide	Perth, Australie	Effluents de la SEEU	ND	50	Rodriguez <i>et al.</i> , 2007
55-98-1	Busulfan	6 SEEU au Canada	Influent de la SEEU	ND	SD = 37,9 à 274	Smyth et Teslic, 2013
55-98-1	Busulfan	6 SEEU au Canada	Effluents de la SEEU	ND	SD = 37,9* à 274	Smyth et Teslic, 2013
56-75-7	Chloramphénicol	6 SEEU au Canada	Effluents de la SEEU	ND	SD = 1 300 à 110 000	Smyth et Teslic, 2013
56-75-7	Chloramphénicol	6 SEEU au Canada	Influent de la SEEU	ND	SD = 1 300 à 110 000	Smyth et Teslic, 2013
56-75-7	Chloramphénicol	17 STEP en Ontario, Canada	Eau brute	ND	2	Kleywegt <i>et al.</i> , 2011
56-75-7	Chloramphénicol	17 STEP en Ontario, Canada	Eau potable	ND	2*	Kleywegt <i>et al.</i> , 2011
56-75-7	Chloramphénicol	France	Eau minérale embouteillée	ND	0,005	Dévier <i>et al.</i> , 2013
56-75-7	Chloramphénicol	Nord de l'Italie	Influent de la SEEU	13 à 24 (19)	9	Verlicchi <i>et al.</i> , 2012
56-75-7	Chloramphénicol	Nord de l'Italie	Effluents de la SEEU	ND	7	Verlicchi <i>et al.</i> , 2012
56-75-7	Chloramphénicol	Bassin de l'Èbre, Catalogne, Espagne	Effluents de la SEEU	ND	n.d.	Gros <i>et al.</i> , 2009
56-75-7	Chloramphénicol	Bassin de l'Èbre, Catalogne, Espagne	Eaux de surface	ND à 0,4 (0,2)	n.d.	Gros <i>et al.</i> , 2009
56-75-7	Chloramphénicol	Pays de Galles, Royaume-Uni; Pologne	Eaux de surface	< Limite quantifiable de la méthode	2,5; LQM = 10	Kasprzyk-Hordern <i>et al.</i> , 2007
56-75-7	Chloramphénicol	Fleuve Han du Nord, Corée	Eaux de surface	ND	n.d.	Choi <i>et al.</i> , 2008
56-75-7	Chloramphénicol	Fleuve Han du Sud, Corée	Eaux de surface Faible débit	(27,1)	n.d.	Choi <i>et al.</i> , 2008
56-75-7	Chloramphénicol	Fleuve Han du Sud, Corée	Eaux de surface Débit élevé	ND	n.d.	Choi <i>et al.</i> , 2008
56-75-7	Chloramphénicol	Cours d'eau Kyung-Ahn, Corée	Effluents de la SEEU, faible débit	75 ^b (51)	n.d.	Choi <i>et al.</i> , 2008
56-75-7	Chloramphénicol	Cours d'eau Kyung-Ahn, Corée	Effluents de la SEEU, débit élevé	ND	n.d.	Choi <i>et al.</i> , 2008
56-75-7	Chloramphénicol	Cours d'eau Kyung-Ahn, Corée	Eau de surface à	ND	n.d.	Choi <i>et al.</i> , 2008

Évaluation préalable : 23 substances figurant sur la LIS et utilisées principalement comme produits pharmaceutiques

N° CAS	Nom pharmaceutique commun	Site d'échantillonnage	Milieu mesuré	Fourchette des valeurs (ng/L) (moyenne)	Limite de détection (ng/L)	Référence
			débit élevé			
56-75-7	Chloramphénicol	Cours d'eau Kyung-Ahn, Corée	Eau de surface à faible débit	30	n.d.	Choi <i>et al.</i> , 2008
56-75-7	Chloramphénicol	Partie principale du fleuve Han, Corée	Effluents de la SEEU, débit élevé	ND	n.d.	Choi <i>et al.</i> , 2008
56-75-7	Chloramphénicol	Partie principale du fleuve Han, Corée	Effluents de la SEEU, faible débit	44 ^b (36,9)	n.d.	Choi <i>et al.</i> , 2008
56-75-7	Chloramphénicol	Partie principale du fleuve Han, Corée	Eau de surface à débit élevé	53,8	n.d.	Choi <i>et al.</i> , 2008
56-75-7	Chloramphénicol	Partie principale du fleuve Han, Corée	Eau de surface à faible débit	42,9 ^b (31,3)	n.d.	Choi <i>et al.</i> , 2008
56-75-7	Chloramphénicol	Beijing, Chine	Effluents de la SEEU	16,9	1	Sui <i>et al.</i> , 2009
56-75-7	Chloramphénicol	Guangzhou, Chine	Effluent primaire	ND	LQM = 80	Peng <i>et al.</i> , 2008
56-75-7	Chloramphénicol	Guangzhou, Chine	Effluent terminal	ND	LQM = 80	Peng <i>et al.</i> , 2008
56-75-7	Chloramphénicol	Guangzhou, Chine	Effluent primaire	146 à 173	10	Peng <i>et al.</i> , 2006
56-75-7	Chloramphénicol	Guangzhou, Chine	Effluent terminal	ND	20	Peng <i>et al.</i> , 2006
56-75-7	Chloramphénicol	Delta de la rivière des Perles, Chine	Eau de surface à débit élevé	11 à 266	5	Xu <i>et al.</i> , 2007a
56-75-7	Chloramphénicol	Delta de la rivière des Perles, Chine	Eau de surface à faible débit	54 à 187	5	Xu <i>et al.</i> , 2007a
56-75-7	Chloramphénicol	Delta de la rivière des Perles, Chine	Effluents de la SEEU	ND à 17	5	Xu <i>et al.</i> , 2007b
57-41-0	Phénytoïne	Diverses SEEU dans le sud de l'Ontario	Effluent terminal	42-299	20	Lee et Peart, 2007
57-41-0	Phénytoïne	Diverses SEEU dans le sud de l'Ontario	Effluent primaire	35-313	20	Lee et Peart, 2007
57-41-0	Phénytoïne	SEEU de la rivière Back, Baltimore, MD, États-Unis	Influent de la SEEU	410	5	Yu <i>et al.</i> , 2012
57-41-0	Phénytoïne	SEEU de la rivière Back, Baltimore, MD, États-Unis	Effluents de la SEEU	120	5	Yu <i>et al.</i> , 2012
57-41-0	Phénytoïne	19 services d'eau, États-Unis	Source d'eau	ND	0,5	Benotti <i>et al.</i> , 2009

Évaluation préalable : 23 substances figurant sur la LIS et utilisées principalement comme produits pharmaceutiques

N° CAS	Nom pharmaceutique commun	Site d'échantillonnage	Milieu mesuré	Fourchette des valeurs (ng/L) (moyenne)	Limite de détection (ng/L)	Référence
57-41-0	Phénytoïne	19 services d'eau, États-Unis	Eau potable	ND	0,5	Benotti <i>et al.</i> , 2009
57-41-0	Phénytoïne	Las Vegas, Nevada, États-Unis	Effluents de la SEEU	200	10	Wert <i>et al.</i> , 2009
57-41-0	Phénytoïne	Montagnes Rocheuses, Colorado, États-Unis	Effluents de la SEEU	430	10	Wert <i>et al.</i> , 2009
57-41-0	Phénytoïne	Comté de Pinellas, Floride, États-Unis	Effluents de la SEEU	310	10	Wert <i>et al.</i> , 2009
57-41-0	Phénytoïne	Fleuve Colorado, États-Unis	Source d'eau	89	1	Snyder <i>et al.</i> , 2006
57-41-0	Phénytoïne	Fleuve Colorado, États-Unis	Effluents de la SEEU	176	1	Snyder <i>et al.</i> , 2006
57-41-0	Phénytoïne	Divers systèmes de distribution d'eau, Nevada, États-Unis	Effluent	106	0,332	Trenholm <i>et al.</i> , 2006
57-41-0	Phénytoïne	Divers systèmes de distribution d'eau, Nevada, États-Unis	Effluents	ND à 16	0,332	Trenholm <i>et al.</i> , 2006
57-41-0	Phénytoïne	Las Vegas, Nevada, États-Unis	Effluents de la SEEU	287	1	Vanderford et Snyder, 2006
57-41-0	Phénytoïne	Las Vegas, Nevada, États-Unis	Arroyo de Las Vegas	170	1	Vanderford et Snyder, 2006
57-41-0	Phénytoïne	Las Vegas, Nevada, États-Unis	Eau potable	1,3-6,2*	1	Vanderford et Snyder, 2006
57-41-0	Phénytoïne	Baltimore, Maryland, États-Unis	Effluents de la SEEU	250	n.d.	Yu <i>et al.</i> , 2006
57-41-0	Phénytoïne	Fleuve Llobrega, nord-est de l'Espagne	Eau prête au débit	10 ^b (9)	LQ = 0,02	Huerta-Fontela <i>et al.</i> , 2011
57-41-0	Phénytoïne	Fleuve Llobrega, nord-est de l'Espagne	Eau brute	140 ^b (56)	LQ = 0,02	Huerta-Fontela <i>et al.</i> , 2011
57-41-0	Phénytoïne	6 SEEU, nord de l'Espagne	Effluent	ND à 170	0,2	Huerta-Fontela <i>et al.</i> , 2010
57-41-0	Phénytoïne	Perth, Australie	Effluents de la SEEU	71	55	Busetti <i>et al.</i> , 2009
57-41-0	Phénytoïne	Perth, Australie	Effluents secondaires de la SEEU	ND	5	Busetti <i>et al.</i> , 2009
57-41-0	Phénytoïne	Perth, Australie	Effluents de la SEEU	ND	20	Rodriguez <i>et al.</i> , 2007
57-41-0	Phénytoïne	Fleuve Han, Séoul, Corée du Sud	Fleuve	1,8 à 17 (9,5)	n.d.	Yoon <i>et al.</i> , 2010

Évaluation préalable : 23 substances figurant sur la LIS et utilisées principalement comme produits pharmaceutiques

N° CAS	Nom pharmaceutique commun	Site d'échantillonnage	Milieu mesuré	Fourchette des valeurs (ng/L) (moyenne)	Limite de détection (ng/L)	Référence
57-41-0	Phénytoïne	Fleuve Han, Séoul, Corée du Sud	Ruisseau (dominé par les effluents)	21 à 54 (37)	n.d.	Yoon <i>et al.</i> , 2010
68-22-4	Noréthindrone	6 SEEU au Canada	Effluents de la SEEU	ND	SD = 113 à 8 660	Smyth et Teslic, 2013
68-22-4	Noréthindrone	6 SEEU au Canada	Influent de la SEEU	ND	SD = 113 à 8 660	Smyth et Teslic, 2013
68-22-4	Noréthindrone	5 SEEU, ouest du Canada	Effluents de la SEEU	ND à 159	32-45 (38)	Fernandez <i>et al.</i> , 2007
68-22-4	Noréthindrone	Divers sites en Alberta, Canada	Effluents de la SEEU	ND	0,07-0,3	Sosiak et Hebben, 2005
68-22-4	Noréthindrone	Divers sites en Alberta, Canada	Eaux de surface	ND à 0,77*	0,07-0,3	Sosiak et Hebben, 2005
68-22-4	Noréthindrone	Catalogne, Espagne	Effluents de la SEEU	ND	Non précisé	Fernandez <i>et al.</i> , 2009
68-22-4	Noréthindrone	Affluents du fleuve Llobregat, Espagne	Eaux de surface	ND	n.d.	Solé <i>et al.</i> , 2000
68-22-4	Noréthindrone	Berne, Suisse	Effluents de la SEEU	ND	5	Baig <i>et al.</i> , 2008
68-22-4	Noréthindrone	France	Eau minérale embouteillée	ND	0,05	Dévier <i>et al.</i> , 2013
68-22-4	Noréthindrone	8 STEP en France	Eau brute	ND à 5,6	LQ = 0,02	Vulliet <i>et al.</i> , 2011
68-22-4	Noréthindrone	8 STEP en France	Eau potable	ND à 6,8	LQ = 0,02	Vulliet <i>et al.</i> , 2011
68-22-4	Noréthindrone	Rhône-Alpes, France	Eaux de surface	2,7-2,8	0,01	Vulliet <i>et al.</i> , 2008
68-22-4	Noréthindrone	Rhône-Alpes, France	Eau souterraine	4,2-5,6	0,01	Vulliet <i>et al.</i> , 2008
68-22-4	Noréthindrone	Estuaire de la Seine, France	Effluents de la SEEU	< 6,5	1-8	Labadie et Budzinski, 2005a
68-22-4	Noréthindrone	Estuaire de la Seine, France	Eaux de surface	ND	1-8	Labadie et Budzinski, 2005a
68-22-4	Noréthindrone	Rivière Jalle d'Eysines, Bordeaux, France	Effluents de la SEEU	< 1,0 à < 5,0	0,4-3,0	Labadie et Budzinski, 2005b
68-22-4	Noréthindrone	Prague, République tchèque	Eaux de surface	ND	n.d.	Morteani <i>et al.</i> , 2006
68-22-4	Noréthindrone	Prague, République tchèque	Effluents de la SEEU	ND	n.d.	Morteani <i>et al.</i> , 2006
68-22-4	Noréthindrone	Prague, République tchèque	Eau potable	ND	n.d.	Morteani <i>et al.</i> , 2006
68-22-4	Noréthindrone	Beijing, rivière Tonghui et rivière Qing, Chine	Effluents de la SEEU	ND	1,2, 0,4, 0,3	Chang <i>et al.</i> , 2011
68-22-4	Noréthindrone	Beijing,	Eaux de	ND	1,2, 0,4, 0,3	Chang <i>et al.</i> ,

Évaluation préalable : 23 substances figurant sur la LIS et utilisées principalement comme produits pharmaceutiques

N° CAS	Nom pharmaceutique commun	Site d'échantillonnage	Milieu mesuré	Fourchette des valeurs (ng/L) (moyenne)	Limite de détection (ng/L)	Référence
		rivière Tonghui et rivière Qing, Chine	surface			2011
68-22-4	Noréthindrone	Beijing, Chine	Eau du robinet	ND	0,5-3,4	Sun <i>et al.</i> , 2009
68-22-4	Noréthindrone	Beijing, Chine	Effluents de la SEEU	ND	0,5-3,4	Sun <i>et al.</i> , 2009
68-22-4	Noréthindrone	Beijing, Chine	Eaux de surface	ND	0,5-3,4	Sun <i>et al.</i> , 2009
68-22-4	Noréthindrone	Saitama, Japon	Effluents de la SEEU	ND	0,6, 0,3	Chang <i>et al.</i> , 2008
68-22-4	Noréthindrone	Saitama, Japon	Eaux de surface	ND	0,6, 0,3	Chang <i>et al.</i> , 2008
71-58-9	Médoroxyprogesterone	6 SEEU au Canada	Effluents de la SEEU	ND	SD = 6,95* à 352	Smyth et Teslic, 2013
71-58-9	Médoroxyprogesterone	6 SEEU au Canada	Influent de la SEEU	ND	SD = 6,95 à 352	Smyth et Teslic, 2013
71-58-9	Médoroxyprogesterone	Beijing, Chine	Effluents de la SEEU	ND à 1,1	0,03	Chang <i>et al.</i> , 2011
71-58-9	Médoroxyprogesterone	Beijing, Chine	Eaux de surface	0,04 à 34	0,008-0,5	Chang <i>et al.</i> , 2009
71-58-9	Médoroxyprogesterone	Saitama, Japon (2 SEEU)	Effluents de la SEEU	(0,03), (0,42)	0,16, 0,04	Chang <i>et al.</i> , 2008
71-58-9	Médoroxyprogesterone	Saitama, Japon (2 SEEU)	Eaux de surface	ND	0,01	Chang <i>et al.</i> , 2008
81-81-2	Warfarine	17 STEP en Ontario, Canada	Eau potable	ND	5*	Kleywegt <i>et al.</i> , 2011
81-81-2	Warfarine	Ontario, Canada	Eaux de surface	ND à 3,87	0,5	Chan <i>et al.</i> , 2014
81-81-2	Warfarine	Colombie-Britannique, Canada	Eaux de surface	ND à 6,9	0,5	Chan <i>et al.</i> , 2011
81-81-2	Warfarine	Montana, États-Unis	Eau souterraine	ND	n.d.	Godfrey <i>et al.</i> , 2007
81-81-2	Warfarine	France	Eaux de surface	ND à 1,8	1,5	Mompelat <i>et al.</i> , 2011
81-81-2	Warfarine	France	Eau potable	ND	1,5	Mompelat <i>et al.</i> , 2011
81-81-2	Warfarine	Fleuve Llobrega, nord-est de l'Espagne	Eau brute	3 ^b (1)	LQ = 0,1	Huerta-Fontela <i>et al.</i> , 2011
81-81-2	Warfarine	Fleuve Llobrega, nord-est de l'Espagne	Eau prête au débit	ND	LQ = 0,1	Huerta-Fontela <i>et al.</i> , 2011
81-81-2	Warfarine	6 SEEU, nord de l'Espagne	Effluents de la SEEU	ND	0,02	Huerta-Fontela <i>et al.</i> , 2010
81-81-2	Warfarine	Perth, Australie	Effluents de la SEEU	ND	15, 5	Busetti <i>et al.</i> , 2009

Évaluation préalable : 23 substances figurant sur la LIS et utilisées principalement comme produits pharmaceutiques

N° CAS	Nom pharmaceutique commun	Site d'échantillonnage	Milieu mesuré	Fourchette des valeurs (ng/L) (moyenne)	Limite de détection (ng/L)	Référence
148-82-3	Melphalan	6 SEEU au Canada	Effluents de la SEEU	ND	SD = 120* à 3 570	Smyth et Teslic, 2013
148-82-3	Melphalan	6 SEEU au Canada	Influent de la SEEU	ND	SD = 120 à 3 570	Smyth et Teslic, 2013
154-93-8	Carmustine	6 SEEU au Canada	Effluents de la SEEU	ND	SD = 126* à 1 150	Smyth et Teslic, 2013
154-93-8	Carmustine	6 SEEU au Canada	Influent de la SEEU	ND	SD = 126 à 1 150	Smyth et Teslic, 2013
443-48-1	Métronidazole	6 SEEU au Canada	Influent de la SEEU	ND à 560	SD = 6,32 à 76	Smyth et Teslic, 2013
443-48-1	Métronidazole	6 SEEU au Canada	Effluents de la SEEU	ND à 360	SD = 6,32 à 76	Smyth et Teslic, 2013
443-48-1	Métronidazole	France	Eau minérale embouteillée	ND	0,0004	Dévier <i>et al.</i> , 2013
443-48-1	Métronidazole	8 STEP en France	Eau brute	ND à 0,1	5	Vulliet <i>et al.</i> , 2011
443-48-1	Métronidazole	8 STEP en France	Eau potable	ND	5*	Vulliet <i>et al.</i> , 2011
443-48-1	Métronidazole	Nord de l'Italie	Influent de la SEEU	28 à 56 (42)	4, 1	Verlicchi <i>et al.</i> , 2012
443-48-1	Métronidazole	Nord de l'Italie	Effluent de la SEEU	13 à 41 (28)	4, 1	Verlicchi <i>et al.</i> , 2012
443-48-1	Métronidazole	Fleuve Tage, centre de l'Espagne	Eaux de surface	ND à 19	LQ = 3	Valcarcel <i>et al.</i> , 2013
443-48-1	Métronidazole	Espagne	Eau minérale embouteillée	ND	3	Gonzalez Alonso <i>et al.</i> , 2012
443-48-1	Métronidazole	Madrid, Espagne	Effluent de la SEEU	ND à 127 (55)	3	McAllister <i>et al.</i> , 2010
443-48-1	Métronidazole	Bassin de l'Èbre, Catalogne, Espagne	Effluent de la SEEU	ND à 295 (164)	0,7	Gros <i>et al.</i> , 2009
443-48-1	Métronidazole	Bassin de l'Èbre, Catalogne, Espagne	Eaux de surface	6 à 45 (21)	0,3	Gros <i>et al.</i> , 2009
443-48-1	Métronidazole	Pays de Galles, Royaume-Uni; Pologne	Eaux de surface	< Limite quantifiable de la méthode	0,5; LQM = 1,5	Kasprzyk-Hordern <i>et al.</i> , 2007
443-48-1	Métronidazole	Umeå, Stockholm, Floda, Göteborg, Kalmar; Suède	Effluent de la SEEU	ND	33	Lindberg <i>et al.</i> , 2005
443-48-1	Métronidazole	Suède	Effluent de la SEEU	15 à 80	n.d.	Wennmalm et Gunnarsson, 2005
443-48-1	Métronidazole	Suède	Eaux de surface	ND à 43	n.d.	Wennmalm et Gunnarsson, 2005

Évaluation préalable : 23 substances figurant sur la LIS et utilisées principalement comme produits pharmaceutiques

N° CAS	Nom pharmaceutique commun	Site d'échantillonnage	Milieu mesuré	Fourchette des valeurs (ng/L) (moyenne)	Limite de détection (ng/L)	Référence
446-86-6	Azathioprine	6 SEEU au Canada	Effluents de la SEEU	ND	SD = 12,6* à 100	Smyth et Teslic, 2013
446-86-6	Azathioprine	6 SEEU au Canada	Influent de la SEEU	ND	SD = 12,6 à 100	Smyth et Teslic, 2013
604-75-1	Oxazépam	6 SEEU au Canada	Influent de la SEEU	180 à 1 090	SD = 25,3 à 289	Smyth et Teslic, 2013
604-75-1	Oxazépam	6 SEEU au Canada	Effluent de la SEEU	49 à 465	SD = 25,3 à 289	Smyth et Teslic, 2013
604-75-1	Oxazépam	5 SEEU aux Pays-Bas	Effluent de la SEEU	237 à 994	n.d.	Bijlsma <i>et al.</i> , 2012
604-75-1	Oxazépam	5 SEEU aux Pays-Bas	Influent de la SEEU	177 à 915	n.d.	Bijlsma <i>et al.</i> , 2012
604-75-1	Oxazépam	France	Eaux de surface	ND à 68,7	0,3	Mompelat <i>et al.</i> , 2011
604-75-1	Oxazépam	France	Eau potable	ND à 12,2*	0,3	Mompelat <i>et al.</i> , 2011
604-75-1	Oxazépam	8 STEP en France	Eau brute	ND à 57	LQ = 10	Vulliet <i>et al.</i> , 2011
604-75-1	Oxazépam	8 STEP en France	Eau potable	ND à 2,5	LQ = 10	Vulliet <i>et al.</i> , 2011
604-75-1	Oxazépam	Fleuve Llobrega, nord-est de l'Espagne	Eau brute	46 ^b (20)	LQ = 0,01	Huerta-Fontela <i>et al.</i> , 2011
604-75-1	Oxazépam	Fleuve Llobrega, nord-est de l'Espagne	Eau potable	ND	LQ = 0,01	Huerta-Fontela <i>et al.</i> , 2011
604-75-1	Oxazépam	Madrid, Espagne	Effluent de la SEEU	< LQM à 129	10	Gonzalez Alonso <i>et al.</i> , 2010
604-75-1	Oxazépam	Madrid, Espagne	Eaux de surface	< Limite quantifiable de la méthode	10	Gonzalez Alonso <i>et al.</i> , 2010
604-75-1	Oxazépam	Stockholm, Suède	Effluent de la SEEU	47 à 540	n.d.	Lundström <i>et al.</i> , 2010
604-75-1	Oxazépam	Slovénie	Eaux de surface	ND à 31	3	Kosjek <i>et al.</i> , 2012
604-75-1	Oxazépam	Berlin, Allemagne	Effluent de la SEEU	(250)	n.d.	Herberer, 2002
13010-47-4	Lomustine	6 SEEU au Canada	Effluent de la SEEU	ND à 108*	SD = 75,9 à 1700	Smyth et Teslic, 2013
13010-47-4	Lomustine	6 SEEU au Canada	Influent de la SEEU	ND	SD = 75,9 à 1700	Smyth et Teslic, 2013
20830-81-3	Daunorubicine	6 SEEU au Canada	Effluent de la SEEU	ND	SD = 25,3* à 541	Smyth et Teslic, 2013
20830-81-3	Daunorubicine	6 SEEU au Canada	Influent de la SEEU	ND	SD = 25,3 à 541	Smyth et Teslic, 2013
20830-81-3	Daunorubicine	France	Eau minérale embouteillée	ND	0,002	Dévier <i>et al.</i> , 2013
29767-20-2	Téniposide	6 SEEU au Canada	Effluent de	ND	SD = 12,6* à	Smyth et

Évaluation préalable : 23 substances figurant sur la LIS et utilisées principalement comme produits pharmaceutiques

N° CAS	Nom pharmaceutique commun	Site d'échantillonnage	Milieu mesuré	Fourchette des valeurs (ng/L) (moyenne)	Limite de détection (ng/L)	Référence
			la SEEU		160	Teslic, 2013
29767-20-2	Téniposide	6 SEEU au Canada	Influents de la SEEU	ND	SD = 12,6 à 160	Smyth et Teslic, 2013
30516-87-1	Zidovudine	6 SEEU au Canada	Effluents de la SEEU	ND	SD = 75,9* à 1450	Smyth et Teslic, 2013
30516-87-1	Zidovudine	6 SEEU au Canada	Influents de la SEEU	ND à 378	SD = 75,9 à 1450	Smyth et Teslic, 2013
30516-87-1	Zidovudine	France	Eau minérale embouteillée	ND	0,002	Dévier <i>et al.</i> , 2013
30516-87-1	Zidovudine	Allemagne	SEEU 1	(98,2)	5	Prasse <i>et al.</i> , 2010
30516-87-1	Zidovudine	Allemagne	SEEU 2	(564)	5	Prasse <i>et al.</i> , 2010
30516-87-1	Zidovudine	Allemagne	Eaux de surface	1,2 à 170	2,5	Prasse <i>et al.</i> , 2010
51264-14-3	Amsacrine	6 SEEU au Canada	Effluents de la SEEU	ND	SD = 1,26* à 15,8	Smyth et Teslic, 2013
51264-14-3	Amsacrine	6 SEEU au Canada	Influents de la SEEU	ND	SD = 1,26 à 15,8	Smyth et Teslic, 2013

Abréviations : n° CAS, numéro de registre du Chemical Abstracts Service; STEP, station de traitement d'eau potable; LD, limite de détection; LQ = limite de quantification; n.d., non disponible; ND, non détecté; LQM, limite quantifiable de la méthode; SD, seuil de déclaration; SSEU, station d'épuration des eaux usées.

^a Les valeurs suivies d'un astérisque (*) ont été sélectionnées aux fins de comparaison avec la dose thérapeutique la plus faible. Une sélection des données les plus pertinentes a été effectuée selon le site de l'échantillonnage et la pertinence du milieu quant à l'exposition humaine. Les données canadiennes ont été préférées aux données provenant des autres pays étant donné qu'elles sont considérées comme les plus représentatives des expositions potentielles des Canadiens. Les données concernant l'eau potable ont été jugées comme les plus pertinentes, suivies, dans l'ordre, de celles relatives à l'eau de surface ou à l'eau souterraine et aux effluents des stations de traitement des eaux usées. Les influents des usines de traitement des eaux usées n'ont pas été jugés pertinents pour le calcul des estimations d'absorption. Si plusieurs concentrations étaient disponibles, la concentration maximale était choisie à partir des valeurs mesurées définies.

^b Valeur maximale déclarée (fourchette non fournie)

Annexe E : Estimations de l'absorption, doses thérapeutiques les plus faibles et marges d'exposition calculées pour 18 produits pharmaceutiques avec les concentrations mesurées

Tableau E.1 : Estimations de l'absorption, doses thérapeutiques les plus faibles et marges d'exposition calculées pour 18 produits pharmaceutiques avec les concentrations mesurées

N° CAS	Nom pharmaceutique commun	Concentration maximale mesurée (mg/L) dans les milieux les plus pertinents ^a	Estimations de la limite supérieure d'absorption ^b (mg/kg p.c. par jour)	Dose thérapeutique la plus faible ^c (mg/kg p.c. par jour)	Marge d'exposition ^{d, e}
50-06-6	Phénobarbital	$2,51 \times 10^{-5}$ (Boleda <i>et al.</i> , 2011)	$2,68 \times 10^{-6}$	0,42 (PendoPharm, 2013)	157 000
50-18-0	Cyclophosphamide	1×10^{-6} (Garcia-Ac <i>et al.</i> , 2009b)	$1,07 \times 10^{-7}$	1 (Baxter Corporation, 2012)	9 370 000
55-98-1	Busulfan	$3,79 \times 10^{-5}$ (Smyth et Teslic, 2013)	$4,04 \times 10^{-7}$	0,06 (Triton Pharma Inc., 2010d)	148 000
56-75-7	Chloramphénicol	2×10^{-6} (Kleywegt <i>et al.</i> , 2011)	$2,13 \times 10^{-7}$	25 (Erfa Canada Inc., 2005b)	117 000 000
57-41-0	Phénytoïne	$6,2 \times 10^{-6}$ (Vanderford et Snyder, 2006)	$6,61 \times 10^{-7}$	4 (Erfa Canada Inc., 2011)	6 048 000
68-22-4	Noréthindrone	$7,7 \times 10^{-7}$ (Sosiak et Hebben, 2005)	$8,21 \times 10^{-8}$	0,005 (Janssen-Ortho Inc., 2012)	60 800
71-58-9	Médroxyprogestérone	$6,95 \times 10^{-6}$ (Smyth et Teslic, 2013)	$7,41 \times 10^{-8}$	0,035 (Pfizer Canada Inc., 2010)	472 000
81-81-2	Warfarine	5×10^{-6} (Kleywegt <i>et al.</i> , 2011)	$5,33 \times 10^{-7}$	0,028 (Novopharm Limited, 2005; Bristol-Myers Squibb Canada, 2011a; Mylan Pharmaceuticals ULC, 2011)	52 500
148-82-3	Melphalan	$1,20 \times 10^{-4}$ (Smyth et Teslic, 2013)	$1,28 \times 10^{-6}$	0,014 (Triton Pharma Inc., 2010a)	10 900
154-93-8	Carmustine	$1,26 \times 10^{-4}$ (Smyth et Teslic, 2013)	$1,34 \times 10^{-6}$	0,87 (Eisai Limited, 2012)	647 000

Évaluation préalable : 23 substances figurant sur la LIS et utilisées principalement comme produits pharmaceutiques

N° CAS	Nom pharmaceutique commun	Concentration maximale mesurée (mg/L) dans les milieux les plus pertinents ^a	Estimations de la limite supérieure d'absorption ^b (mg/kg p.c. par jour)	Dose thérapeutique la plus faible ^c (mg/kg p.c. par jour)	Marge d'exposition ^{d, e}
		2013)			
443-48-1	Métronidazole	5×10^{-6} (Vulliet <i>et al.</i> , 2011)	$5,33 \times 10^{-7}$	7,05 (Sanofi-aventis Canada Inc., 2011)	13 200 000
446-86-6	Azathioprine	$1,26 \times 10^{-5}$ (Smyth et Teslic, 2013)	$1,35 \times 10^{-7}$	1 (Apotex Inc., 2009; Mylan Pharmaceuticals ULC, 2009; Sanis Health Inc., 2010; Teva Canada Limited, 2010; Triton Pharma Inc., 2010b)	7 440 000
604-75-1	Oxazépam	$1,22 \times 10^{-5}$ (Mompelat <i>et al.</i> , 2011)	$1,30 \times 10^{-6}$	0,07 (Valeant Canada Limited, 2005; Laboratoire Riva Inc., 2006)	53 700
13010-47-4	Lomustine	$1,08 \times 10^{-4}$ (Smyth et Teslic, 2013)	$1,15 \times 10^{-6}$	3,34 (Bristol-Myers Squibb, 2010)	2 890 000
20830-81-3	Daunorubicine	$2,53 \times 10^{-5}$ (Smyth et Teslic, 2013)	$2,69 \times 10^{-7}$	1 (Erfa Canada Inc., 2002)	3 700 000
29767-20-2	Téniposide	$1,26 \times 10^{-5}$ (Smyth et Teslic, 2013)	$1,34 \times 10^{-7}$	0,771 (Bristol-Myers Squibb Canada, 2011b)	5 730 000
30516-87-1	Zidovudine	$7,59 \times 10^{-5}$ (Smyth et Teslic, 2013)	$8,09 \times 10^{-7}$	8,46 (Apotex Inc, 2004; Novopharm Limited 2004; ViiV Healthcare Shire Canada, 2012)	10 400 000
51264-14-3	Amsacrine	$1,26 \times 10^{-6}$ (Smyth et Teslic, 2013)	$1,34 \times 10^{-8}$	4,81 (Erfa Canada Inc., 2005a)	357 000 000

Abréviations : N° CAS, numéro de registre du Chemical Abstracts Service; DTF, dose thérapeutique la plus faible; ME, marge d'exposition

^a Une sélection des données les plus pertinentes a été effectuée selon le site de l'échantillonnage et la pertinence du milieu quant à l'exposition humaine. Les données canadiennes ont été préférées aux données provenant des autres pays étant donné qu'elles sont considérées comme les plus représentatives des expositions potentielles des Canadiens. Les données concernant l'eau potable ont été jugées comme les plus pertinentes, suivies, dans l'ordre, de celles relatives à l'eau de surface ou à l'eau souterraine et aux effluents des stations de traitement des eaux usées. Les influents des usines

Évaluation préalable : 23 substances figurant sur la LIS et utilisées principalement comme produits pharmaceutiques

de traitement des eaux usées n'ont pas été jugés pertinents pour le calcul des estimations d'absorption. Si plusieurs concentrations étaient disponibles, la concentration maximale était choisie à partir des valeurs mesurées définies à l'annexe C.

- ^b Les estimations d'absorption maximales ont été calculées selon les concentrations mesurées pour les nourrissons nourris au lait maternisé âgés de 0 à 6 mois, étant donné qu'il s'agissait du groupe d'âge le plus vulnérable. Les calculs ont été effectués selon un poids corporel présumé de 7,5 kg et une ingestion de 0,8 L d'eau par jour (Santé Canada, 1998). Lorsque les concentrations d'effluents étaient utilisées pour calculer les estimations d'absorption, un facteur de dilution par défaut de 10 a été appliqué pour tenir compte du rejet des effluents dans un cours d'eau avant la consommation.
- ^c La dose thérapeutique la plus faible a été choisie après l'examen des monographies de produits provenant de la base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada, ou d'ailleurs, le cas échéant. La dose choisie était la dose recommandée la plus faible pour le traitement des patients réguliers. La dose a été convertie à partir de la mesure milligrammes par jour ou milligrammes par mètre carré à l'aide d'un poids corporel de 70,9 kg (Santé Canada, 1998) et une surface corporelle de 1,82 m² pour les adultes (Santé Canada, 1995), le cas échéant. Les doses recommandées chez les enfants ont été prises en considération lorsqu'elles étaient disponibles, mais dans tous les cas, elles étaient plus élevées selon la mesure milligramme par kilogramme de poids corporel que la dose pour les adultes.
- ^d Marge d'exposition calculée comme la dose thérapeutique la plus faible divisée par l'estimation d'absorption maximale.
- ^e Il est possible que le total ne soit pas exact dans le tableau en raison d'erreurs d'arrondissement.

Annexe F : Les estimations d'absorption, les doses thérapeutiques les plus faibles et les marges d'exposition calculées pour deux substances selon les concentrations modélisées dans les eaux de surface

Tableau F.1 : Les estimations d'absorption, les doses thérapeutiques les plus faibles et les marges d'exposition calculées pour deux substances selon les concentrations modélisées dans les eaux de surface

N° CAS	Nom pharmaceutique commun	CEE maximale estimée ^a (mg/L)	Estimations de la limite supérieure d'absorption ^b (mg/kg p.c. par jour)	Dose thérapeutique la plus faible ^c (mg/kg p.c. par jour)	Marge d'exposition ^d
305-03-3	Chlorambucil	$1,50 \times 10^{-6}$	$1,6 \times 10^{-7}$	0,1 (Triton Pharma Inc., 2010c)	625 000
18883-66-4	Streptozocine	$1,50 \times 10^{-12}$	$1,6 \times 10^{-13}$	12,85 (Pfizer Canada Inc., 2009)	$8,0 \times 10^{13}$

Abréviations : N° CAS, numéro de registre du Chemical Abstracts Service; DTF, dose thérapeutique la plus faible; ME, marge d'exposition

^a Concentrations environnementales estimées calculées selon l'outil Mega Flush Consumer Release Scenario d'Environnement Canada (Environnement Canada, 2008b).

^b Les estimations d'absorption maximales ont été calculées selon les concentrations mesurées pour les nourrissons nourris au lait maternisé âgés de 0 à 6 mois, étant donné qu'il s'agissait du groupe d'âge le plus vulnérable. Les calculs ont été effectués selon un poids corporel présumé de 7,5 kg et une ingestion de 0,8 L d'eau par jour (Santé Canada, 1998).

^c La dose thérapeutique la plus faible a été choisie après l'examen des monographies de produits provenant de la base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada, ou d'ailleurs, le cas échéant. La dose choisie était la dose recommandée la plus faible pour le traitement des patients réguliers. La dose a été convertie à partir de la mesure milligrammes par jour ou milligrammes par mètre carré à l'aide d'un poids corporel de 70,9 kg (Santé Canada, 1998) et une surface corporelle de $1,82 \text{ m}^2$ pour les adultes (Santé Canada, 1995), le cas échéant. Les doses recommandées chez les enfants ont été prises en considération lorsqu'elles étaient disponibles, mais elles étaient plus élevées selon la mesure milligramme par kilogramme de poids corporel que la dose pour les adultes.

^d Marge d'exposition calculée comme la dose thérapeutique la plus faible divisée par l'estimation d'absorption maximale.