

Évaluation préalable

Cyclosporine A et cyclosporine E

**Numéros de registre du Chemical Abstracts
Service**

59865-13-3 et 63798-73-2

Environnement Canada

Santé Canada

Février 2015

Canada 

N° de cat. : En14-211/2015F-PDF
ISBN 978-0-660-23249-2

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

On demande seulement :

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

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

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

Also available in English

Sommaire

Conformément à l'article 74 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (LCPE (1999)), les ministres de l'Environnement et de la Santé ont procédé à une évaluation préalable de la cyclosporine A et de la cyclosporine E, dont les numéros d'enregistrement du Chemical Abstracts Service sont le 59865-13-3 et le 63798-73-2. Ces substances figurent parmi celles qui ont été jugées prioritaires pour une évaluation, car elles répondaient aux critères de catégorisation en vertu du paragraphe 73(1) de la LCPE (1999) ou étaient considérées comme prioritaires en raison d'autres préoccupations relatives à la santé humaine. Une priorité élevée a été accordée à l'évaluation préalable de la cyclosporine A, car on a jugé que cette substance présentait un risque élevé pour la santé humaine selon les classifications d'autres organismes nationaux ou internationaux concernant la cancérogénicité. La cyclosporine E ne dispose pas d'une telle classification, mais elle est très similaire à la cyclosporine A sur le plan structurel. Ces deux substances ont répondu aux critères de la catégorisation relatifs à la persistance et à la toxicité intrinsèque pour les organismes aquatiques.

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

Les cyclosporines sont des substances organiques qui se trouvent à l'état naturel dans l'environnement et sont produites par certaines espèces de champignons. Les cyclosporines peuvent être rejetées par les champignons en tant que toxines ou altérer les réponses immunitaires des organismes infectés (p. ex., les insectes), facilitant ainsi le développement des champignons.

La cyclosporine A est utilisée au Canada comme ingrédient pharmaceutique actif dans les médicaments à usage humain et vétérinaire. Il s'agit d'un agent thérapeutique et immunosuppresseur couramment utilisé chez l'humain pour prévenir le rejet d'allogreffes ou de greffes d'organes, ainsi que pour traiter la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis. Des données ont permis de déterminer que 622 kg, 548 kg et 544 kg de cyclosporine A ont été vendus aux hôpitaux et aux pharmacies de tout le Canada en 2007, 2011 et en 2012, respectivement. On ne relève aucune utilisation homologuée de la cyclosporine E en tant que produit pharmaceutique au Canada et aucune autre utilisation n'a été trouvée. On considère donc que la cyclosporine E n'est pas en commerce au Canada.

Étant donné que la cyclosporine E est considérée comme étant similaire à la cyclosporine A sur le plan structurel et chimique, ses différences ne devraient pas toucher de façon importante sa fonctionnalité ou sa toxicité. À ce titre, les données modélisées et expérimentales sur la cyclosporine A ont été directement utilisées comme données déduites à partir d'analogues pour la cyclosporine E.

En raison de leurs propriétés physiques et chimiques (leur solubilité dans l'eau, leur volatilité et leur coefficient de partage octanol-eau [$\log K_{oe}$]), on s'attend à trouver la cyclosporine A et la cyclosporine E principalement dans l'air, l'eau et le sol, selon le milieu de rejet. Les données modélisées laissent supposer que la cyclosporine A et la cyclosporine E peuvent potentiellement persister dans l'eau, le sol et les sédiments. De plus, ces substances présentent un faible potentiel de bioaccumulation selon les données modélisées, en raison de leurs propriétés physiques et chimiques (c'est-à-dire un poids moléculaire élevé et un faible $\log K_{oe}$) et en raison du potentiel élevé chez les poissons de métaboliser la cyclosporine A.

La cyclosporine A peut atteindre dans les eaux de surface si elle est rejetée par des sites de fabrication ou de formulation ou si la substance non métabolisée est rejetée dans les selles ou l'urine des consommateurs qui l'utilisent. Compte tenu de ces rejets possibles, la principale source d'exposition écologique à la cyclosporine A est l'eau. Puisqu'aucune information n'était disponible au sujet des rejets actuels de cette substance au Canada, des scénarios d'exposition réalistes et prudents, propre au site pour une exploitation industrielle et pour les rejets dans les égouts par les consommateurs suite à des utilisations prescrites de la cyclosporine A, ont été développées pour estimer les rejets de la cyclosporine A dans l'environnement aquatique. Comme la cyclosporine E n'est pas homologuée aux fins d'utilisation pharmaceutique au Canada, il n'existe aucune donnée sur ses rejets dans l'environnement canadien ou sur l'exposition de l'environnement canadien à cette substance. On considère que la cyclosporine A et la cyclosporine E présentent une toxicité aquatique aiguë de moyenne à élevée. Une analyse de quotient de risque, intégrant des estimations conservatrices de l'exposition avec l'information de toxicité a été réalisée pour le milieu aquatique afin de déterminer s'il y a un potentiel de danger écologique au Canada. Les scénarios conservateurs pour les utilisations industrielles et dans les produits de consommation ont donné des quotients de risques largement en dessous de 1 (e.g. 0,015). Ainsi, il est peu probable que les utilisations industrielles ou la consommation de produits pharmaceutiques contenant de la cyclosporine soient nocives pour les organismes aquatiques. Cette information suggère que la cyclosporine A et cyclosporine E n'ont pas le potentiel d'effets nocifs écologique au Canada.

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 que la cyclosporine A et la cyclosporine E 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 a trait à l'exposition de la population générale, l'eau potable constitue la principale source d'exposition. L'exposition à la cyclosporine A présente dans l'eau potable est significativement plus faible que l'exposition à la cyclosporine A utilisée comme produit pharmaceutique.

Pour cette évaluation, des hypothèses prudentes ont servi à estimer l'exposition indirecte potentielle de la population générale à la cyclosporine A. Aucune concentration mesurée n'a pu être trouvée au Canada et à l'étranger, et ce, quel que soit le milieu. Dans le cadre de cette évaluation, les concentrations dans les eaux de surface modélisées au Canada ont été utilisées comme approximations prudentes pour les concentrations dans l'eau potable.

En ce qui concerne l'exposition potentielle de la population générale, les valeurs estimatives de la limite supérieure de l'absorption de la cyclosporine A dans les milieux naturels sont faibles. En raison de ces faibles niveaux d'exposition, on ne s'attend à aucun risque de la part de cette substance. Afin d'appuyer davantage cette caractérisation des risques, les valeurs estimatives de la limite supérieure des expositions indirectes pour la population générale ont été comparées à la dose thérapeutique la plus faible déterminée pour la substance. La marge d'exposition était importante (20 000).

Dans la mesure où la cyclosporine E n'est pas commercialisée au Canada, on ne s'attend à aucune exposition ni, par conséquent, à aucun risque concernant cette substance.

Compte tenu de l'adéquation des marges d'exposition, on conclut que la cyclosporine A et la cyclosporine E ne répondent pas aux critères énoncés à l'alinéa 64c) 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 mettre en danger la vie et la santé humaines au Canada.

Conclusion

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

Table des matières

1. Introduction	6
2. Identité de la substance	8
2.1 Analogues	10
3. Propriétés physiques et chimiques	11
4. Sources et utilisations	15
5. Rejets dans l'environnement	16
6. Concentrations environnementales mesurées	17
7. Devenir dans l'environnement	17
7.1 Persistance dans l'environnement	19
7.2 Potentiel de bioaccumulation	23
7.2.1 Estimation du FBC et du FBA	23
8. Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement	25
8.2 Évaluation des effets sur l'environnement	25
8.1.1 Mode d'action	25
8.1.2 Études empiriques sur la toxicité aquatique	26
8.1.3 Autres effets sur l'environnement – Immunotoxicité	29
8.1.4 Calcul de la concentration estimée sans effet (CESE)	30
8.2 Évaluation de l'exposition de l'environnement	31
8.2.1 Rejets industriels	31
8.2.2 Rejets à l'égout provenant d'une utilisation pharmaceutique	33
8.3 Caractérisation des risques pour l'environnement	36
8.1 Incertitudes dans l'évaluation des risques pour l'environnement	37
9. Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine	38
9.1 Incertitudes de l'évaluation des risques pour la santé humaine	41
10. Conclusion proposée	42
11. Références	44

Tableaux

Tableau 2-1. Identité de la substance : cyclosporine A.....	8
Tableau 2-2. Identité de la substance : cyclosporine E.....	9
Tableau 3-1. Propriétés physiques et chimiques de la forme neutre de la cyclosporine A.....	12
Tableau 3-2. Propriétés physiques et chimiques de la forme neutre de la cyclosporine E.....	14
Tableau 7-1. Résumé de la modélisation de la fugacité de niveau III (EQC, 2003) pour la cyclosporine, montrant le pourcentage de la cyclosporine répartie dans chaque milieu pour trois scénarios de rejet.....	18
Tableau 8-1. Données empiriques sur la dégradation de la cyclosporine A	20
Tableau 8-2. Données modélisées sur la dégradation de la cyclosporine A.....	20
Tableau 8-3. Données modélisées sur la bioaccumulation de la cyclosporine A.....	24
Tableau 8-4. Données empiriques sur la toxicité de la cyclosporine A	28
Tableau 8-5. Sommaire des valeurs d'entrée utilisées pour estimer les concentrations aquatiques provenant des rejets industriels de la cyclosporine A.....	32
Tableau 8-6. Sommaire des valeurs d'entrée utilisées pour estimer les concentrations aquatiques provenant de l'utilisation prescrite de la cyclosporine A.....	34

1. Introduction

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

Une évaluation préalable a été effectuée pour la cyclosporine A et la cyclosporine E, portant respectivement les n^{os} 59865-13-3 et 63798-73-2 dans le registre Chemical Abstracts Service (n^{os} CAS), étant donné qu'elles ont été définies au cours de la catégorisation des substances inscrites sur la Liste intérieure des substances (LIS) comme répondant aux critères de persistance et de toxicité intrinsèque pour les organismes aquatiques. Elles n'ont pas répondu aux critères relatifs au potentiel de bioaccumulation. La cyclosporine A a également été définie comme présentant un risque potentiellement élevé pour la santé humaine selon les classifications d'autres organismes nationaux ou internationaux concernant la cancérogénicité.

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

La présente évaluation tient compte des renseignements sur les propriétés chimiques, le devenir dans l'environnement, les dangers, les utilisations et l'exposition, ainsi que des renseignements supplémentaires soumis par les intervenants. Nous avons relevé des données pertinentes jusqu'en mars 2013. Les données empiriques obtenues d'études clés, ainsi que certains résultats de

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.

modélisation ont servi à formuler des conclusions. Lorsqu'ils étaient disponibles et pertinents, les renseignements contenus dans les évaluations des risques et des dangers effectuées par d'autres instances ont été utilisés.

L'évaluation ne constitue pas un examen exhaustif ou critique de toutes les données disponibles. Elle fait plutôt état des études et des éléments de preuve les plus importants qui appuient la conclusion proposée.

Les médicaments contenant de la cyclosporine A en tant qu'ingrédient 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 a été préparée par le personnel du Programme des substances existantes de Santé Canada et d'Environnement Canada et elle intègre les résultats d'autres programmes exécutés par ces ministères. Les parties de la présente évaluation préalable qui portent sur la santé humaine et l'écologie ont fait l'objet d'un examen externe par écrit par des pairs ou d'une consultation de ces derniers. Chris Metcalfe (Université Trent) et Vance Trudeau (Université d'Ottawa) ont fourni des commentaires sur les parties techniques concernant l'environnement. Des commentaires sur l'approche utilisée pour évaluer la substance en ce qui a trait à la santé humaine ont été reçus de la part de M. Warren Foster (Université McMaster), de M. Sam Kacew (Centre R. Samuel McLaughlin d'évaluation du risque sur la santé des populations) et de M^{me} Beate Escher (Université du Queensland). De plus, une ébauche de cette évaluation préalable a fait l'objet d'une période de commentaires du public de 60 jours. Bien que les 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 données et considérations essentielles sur lesquelles repose la présente évaluation sont résumées ci-après.

2. Identité de la substance

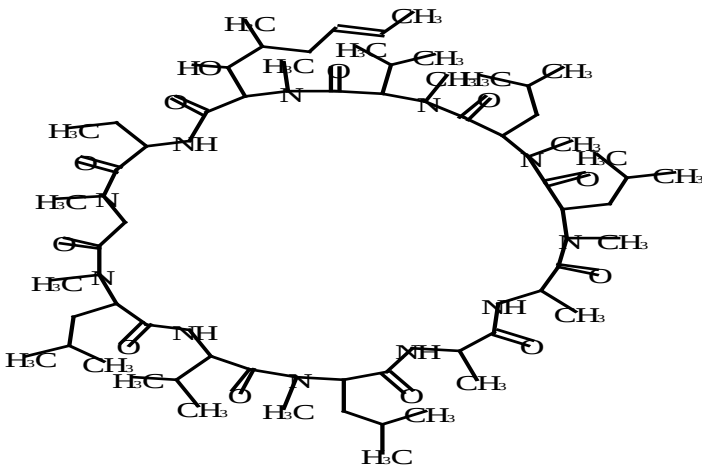
La cyclosporine A peut être fabriquée comme qualité chimique pour être utilisée aux fins de recherche et développement (Sigma-Aldrich, 2010), ou comme qualité pharmaceutique. Pour les besoins de cette évaluation préalable, les renseignements provenant des qualités pharmaceutiques et chimiques de la cyclosporine A sont traités de manière égale et interchangeable.

Les cyclosporines A et E sont des oligopeptides cycliques composés de résidus d'acides aminés. La cyclosporine A est considérée comme ayant des propriétés neutres (Ran *et al.*, 2001), lipophiles (Podsiadlowski *et al.*, 1998) et hydrophobes (Weiser et Matha, 1988; Vilcinskas *et al.*, 1999; Sigma-Aldrich, 2010).

Les renseignements sur l'identité de la substance pour la cyclosporine A et la cyclosporine E sont présentés dans les tableaux 2-1 et 2-2, respectivement.

Tableau 2-1. Identité de la substance : cyclosporine A

N ^o CAS	59865-13-3
Nom de la Liste intérieure des substances ¹	Cyclosporine A
Noms relevés dans les NCI ¹	Cyclosporine A (ASIA-PAC, NZloC)
Autres noms	Antibiotic S 7481F; Arpimune ME; Cicloral; Cicloral antibiotic; Ciclosporin; Cipol N; Consupren; Cyclosporin; Cyclosporine; Cyclosporine A; Cyclo[L-alanyl-D-alanyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-valyl-(3R,4R,6E)-6,7-didehydro-3-hydroxy-N,4-dimethyl-L-2-aminooctanoyl-L-2-aminobutanoyl-N-methylglycyl-N-methyl-L-leucyl-L-valyl-N-methyl-L-leucyl]; Debio088; Equoral; Gengraf; Neoplanta; Neoral; NSC 290193; OL 27-400; Papilock Mini; Ramihyphin A; Restasis; S-Neoral; Sandimmun; Sandimmun Neoral; Sandimmune; Sandimmune Neoral; Sang-35; SangCyA; SDZ-OXL 400; Sigmasporin Microoral; Zinograf M
Principale classe chimique ou utilisation	Acide aminé, peptide cyclique et protéine

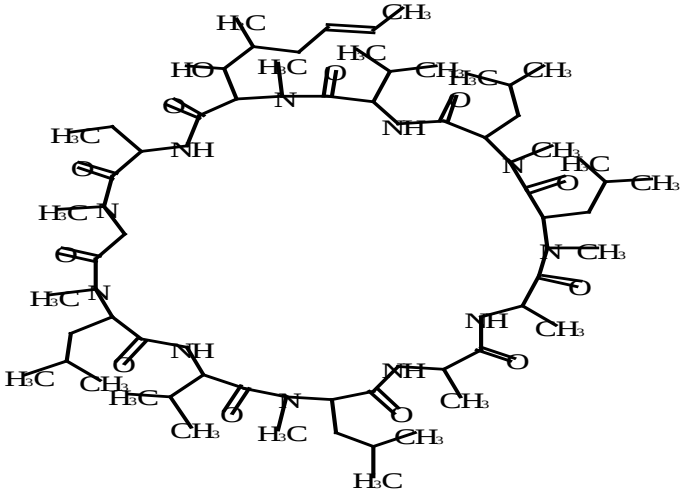
Principale sous-classe chimique	Undécapeptide cyclique (oligopeptide)
Formule chimique	$C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$
Structure chimique	
SMILES	<chem>CN1C(=O)C(C)NC(=O)C(C)NC(=O)C(CC(C)C)N(C)C(=O)C(C(C)C)NC(=O)C(CC(C)C)N(C)C(=O)CN(C)C(=O)C(CC)NC(=O)C(C(O)C(C)CC=CC)N(C)C(=O)C(C(C)C)N(C)C(=O)C(CC(C)C)N(C)C(=O)C1CC(C)C</chem>
Masse moléculaire	1202,61 g/mol

Abréviations : N° CAS, Numéro de registre du Chemical Abstracts Service; LIS, Liste intérieure des substances; NCI, National Chemical Inventories; NZIoC, New Zealand Inventory of Chemicals; SMILES, Simplified Molecular Input Line Entry System

¹ NCI, 2007

Tableau 2-2. Identité de la substance : cyclosporine E

N° CAS	63798-73-2
Nom de la Liste intérieure des substances ¹	Cyclosporine E
Noms relevés dans les NCI ¹	Cyclosporine E (LIS)

Autres noms	11-Demethylcyclosporin A; 5-L-Valine-cyclo[L-alanyl-D-alanyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-leucyl-L-valyl-(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>E</i>)-6,7-didehydro-3-hydroxy-N,4-dimethyl-L-2-aminooctanoyl-L-2-aminobutanoyl-N-methylglycyl-N-methyl-L-leucyl-L-valyl-N-methyl-L-leucyl]
Principale classe chimique ou utilisation	Acide aminé, peptide cyclique et protéine
Principale sous-classe chimique	Undécapeptide cyclique (oligopeptide)
Formule chimique	C ₆₁ H ₁₀₉ N ₁₁ O ₁₂
Structure chimique	
SMILES	<chem>CN1C(C(NC(C(NC(C(N(C(C(NC(C(N(C(CN(C(C(NC(C(C(N(C(C(NC(C(C1CC(C)C)=O)C)CC(C)C)=O)C(C)C)=O)C)C(C(C/C=C/C)C)O)=O)CC)=O)C)=O)C)CC(C)C)=O)C(C)C)=O)C)CC(C)C)=O)C)=O)C)=O</chem>
Masse moléculaire	1188,61 g/mol

Abréviations : N° CAS, Numéro de registre du Chemical Abstracts Service; LIS, liste intérieure des substances; NCI, National Chemical Inventories; SMILES, Simplified Molecular Input Line Entry System
¹ NCI, 2007

2.1 Analogues

Les analogues structuraux qui comportent des données empiriques pertinentes peuvent être utilisés pour aider à évaluer ces substances qui manquent de données empiriques. Les analogues structuraux sont des produits chimiques qui ont une structure semblable les unes aux autres et qui, par conséquent, sont

censés avoir des propriétés physiques et chimiques semblables, se comporter de manière comparable dans l'environnement et démontrer des toxicités similaires pour les organismes non humains (comme fonction de biodisponibilité et de réactivité chimique).

Dans le cadre de cette évaluation, les analogues pour la cyclosporine A ont été définis grâce à une analyse documentaire; toutefois, aucune donnée correspondante relative à la persistance, à la bioaccumulation ou à l'écotoxicité n'était disponible aux fins de données déduites à partir d'analogues.

Selon l'avis des experts, comme la cyclosporine E est considérée comme étant structuellement et chimiquement similaire à la cyclosporine A (c.-à-d., poids moléculaire, acide aminé, peptide cyclique et protéine), ses différences (c.-à-d., l'absence d'un groupe méthyle supplémentaire pour la cyclosporine E) ne devraient pas toucher de façon importante la fonctionnalité ou la toxicité de la substance. De plus, les propriétés physiques et chimiques modélisées pour la cyclosporine E sont comparables à celles de la cyclosporine A. Étant donné le peu de données empiriques pour la cyclosporine E et le potentiel d'erreur associé aux prévisions des modèles, les propriétés physiques et chimiques empiriques (c.-à-d. point de fusion, coefficient de partage octanol-eau [$\log K_{oe}$], solubilité), les données sur la bioaccumulation et sur la toxicité pour la cyclosporine A ont été utilisées directement (comme données déduites à partir d'analogues) pour appuyer le poids de la preuve et les conclusions concernant la cyclosporine E dans le cadre de cette évaluation préalable.

3. Propriétés physiques et chimiques

Le tableau 3-1 présente les propriétés physiques et chimiques (données expérimentales et modélisées) de la cyclosporine A qui se rapportent à son devenir dans l'environnement. Le tableau 3-2 comporte les propriétés physiques et chimiques modélisées de la cyclosporine E étant donné qu'aucune propriété physique et chimique expérimentale n'a été trouvée pour la cyclosporine E.

Comme il est décrit dans la section précédente sur les analogues, étant donné que la cyclosporine E est considérée comme étant similaire à la cyclosporine A sur le plan structurel et chimique, ses différences ne devraient pas toucher de façon importante la fonctionnalité ou la toxicité de la substance. De plus, les propriétés physiques et chimiques modélisées de la cyclosporine E sont comparables à celles de la cyclosporine A. Par conséquent, les propriétés physiques et chimiques expérimentales de la cyclosporine A sont utilisées directement (comme données déduites à partir d'analogues) pour la cyclosporine E.

Comme le montre le tableau 3-1, l'hydrosolubilité expérimentale de la cyclosporine A est comprise entre 7,3 et 200 mg/L en fonction de la température. La solubilité dans l'eau de la cyclosporine A est inversement proportionnelle à la température, c'est-à-dire qu'à des températures plus élevées, la solubilité diminue (voir le tableau 3-1, Ismailos *et al.*, 1991). L'état physique de la cyclosporine A se présente sous forme de poudre cristalline blanche. Les cyclosporines A et E sont aussi considérées comme étant des substances non ionisantes.

Tableau 3-1. Propriétés physiques et chimiques de la forme neutre de la cyclosporine A

Propriété	Type	Valeur ^a	Température (°C)	Référence
Point de fusion (°C)	Expérimental	148* à 151	s.o.	Budavari, 1989
Point d'ébullition (°C)	Modélisé	1 730	s.o.	MPBPWIN, 2008
Masse volumique apparente (kg/m ³)	Expérimental	200 à 450	s.o.	Novartis, 2006
Pression de vapeur (Pa)	Modélisé	10,2* (0,0764 mmHg) ^b	25	MPBPWIN, 2008
Constante de la loi d'Henry (Pa·m ³ /mol)	Modélisé	estimation fondée sur les liaisons (incomplet) estimation fondée sur les groupes (incomplet)	25	HENRYWIN, 2008
Log K _{oe} (sans dimension)	Expérimental	2,92* (pH 7,4)	s.o.	El Tayar <i>et al.</i> , 1993
Log K _{oe}	Modélisé	0,99	s.o.	KOWWIN,

Propriété	Type	Valeur ^a	Température (°C)	Référence
(sans dimension)				2008
Log K _{co} (sans dimension)	Modélisé	1 x 10 ¹⁰ (estimé à partir de l'ICM) 53,6 (estimé à partir du log K _{oe} de 2,92)	25	KOCWIN, 2008
Solubilité dans l'eau (mg/L)	Inconnu	200	20	Novartis, 2006
Solubilité dans l'eau (mg/L)	Expérimental	27,7*	25	Ran et al., 2001
Solubilité dans l'eau (mg/L)	Expérimental	32,9 (26,2 à 39,6)	20	Ismailos et al., 1991
Solubilité dans l'eau (mg/L)	Expérimental	101,5 † (63,8 à 139,2)	5	Ismailos et al., 1991
Solubilité dans l'eau (mg/L)	Expérimental	38,8 et 48,5	10	Ismailos et al., 1991
Solubilité dans l'eau (mg/L)	Expérimental	12,2 (11,6 à 12,8)	30	Ismailos et al., 1991
Solubilité dans l'eau (mg/L)	Expérimental	7,3 (6 à 8,6)	37	Ismailos et al., 1991
Solubilité dans l'eau (mg/L)	Modélisé	0,00004	25	WSKOWWIN, 2008
Solubilité dans l'eau (mg/L)	Inconnu	40	s.o.	Apotex Inc., 2011

Abréviations : K_{co}, coefficient de partage carbone organique-eau; K_{oe}, coefficient de partage octanol-eau; ICM, indice de connectivité moléculaire; s.o., sans objet

^a Les valeurs suivies d'un astérisque (*) sont celles qui ont été sélectionnées à des fins de modélisation. Les valeurs entre parenthèses représentent les intervalles.

^b La valeur entre parenthèses représente la valeur originale telle qu'elle a été estimée par le modèle.

Tableau 3-2. Propriétés physiques et chimiques de la forme neutre de la cyclosporine E

Propriété	Type	Valeur	Température (°C)	Référence
Point de fusion (°C)	Modélisé	349	s.o.	MPBPWIN, 2008
Point d'ébullition (°C)	Modélisé	1 751	s.o.	MPBPWIN, 2008
Pression de vapeur (Pa)	Modélisé	0	25	MPBPWIN, 2008
Constante de la loi d'Henry (Pa·m ³ /mol)	Modélisé	estimation fondée sur les liaisons (incomplet) estimation fondée sur les groupes (incomplet)	25	HENRYWIN, 2008
Log K _{oe} (sans dimension)	Modélisé	0,78	s.o.	KOWWIN, 2008
Log K _{co} (sans dimension)	Modélisé	13,8 (estimé à partir de l'ICM) 0,57 (estimé à partir du log K _{oe} de	25	KOCWIN, 2008

Propriété	Type	Valeur	Température (°C)	Référence
		0,78)		
Solubilité dans l'eau (mg/L)	Modélisé	0,003	25	WSKOWWIN, 2008

Abréviations : K_{co} , coefficient de partage carbone organique-eau; K_{oe} , coefficient de partage octanol-eau; ICM, indice de connectivité moléculaire; s.o., sans objet

4. Sources et utilisations

La cyclosporine A et la cyclosporine E sont naturellement produites dans l'environnement. Les cyclosporines sont produites par certaines espèces de champignons, notamment le *Tolypocladium inflatum* (Gams) (également défini officiellement comme *Beauveria nivea* [Dong et al., 2011]), le *Neocosmopora vasinfesta*, et le *Verticillium* sp (Nakajima et al., 1888; Issac et al., 1990; Bonnet et al., 2003). Elles peuvent être rejetées par les champignons en tant que toxines ou altérer les réponses immunitaires de l'organisme infecté (p. ex., les insectes), facilitant ainsi le développement des champignons (Podsiadlowski et al., 1998; Vilcinskas et al., 1999; Jegorov et al., 2000).

La cyclosporine peut également être produite de façon synthétique à partir de l'acide *N*-methyl-*C*-9-amino, avec des ajouts subséquents de peptides appropriés, suivis d'une cyclisation (CIRC, 1990).

La cyclosporine A est un agent thérapeutique et immunosuppresseur couramment utilisé chez l'humain pour prévenir le rejet d'allogreffes ou de greffes d'organes, ainsi que pour traiter la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis (Apotex Inc., 2011). Plusieurs compagnies pharmaceutiques sont autorisées à vendre la cyclosporine A au Canada pour usage humain ou vétérinaire (p. ex., pour les chiens) (BDPP, 2010). La cyclosporine A de qualité pharmaceutique peut être vendue en comprimés de 10, 25, 50 et 100 mg ou en solution orale de 50 et 100 mg/L (BDPP, 2010). La cyclosporine A de qualité chimique peut être achetée auprès des principaux fabricants de produits chimiques (Sigma-Aldrich, 2010).

Jusqu'à présent, aucune enquête n'a été publiée en vertu de l'article 71 de la LCPE (1999) pour la cyclosporine A ou la cyclosporine E. Par conséquent, la caractérisation des voies d'entrée pour la cyclosporine A et la cyclosporine E au Canada consistait à rechercher des renseignements sur les sources et les utilisations des substances dans les bases de données pertinentes pour

déterminer le potentiel d'exposition de la population générale provenant de toutes les sources, y compris l'utilisation pharmaceutique (Canada, 1978; HSDB, 1983; HPD, 1993; BDPSNH, 2008; BDPP, 2010; EAFUS, 2011; BDIPSN, 2011). Selon les notifications soumises à Santé Canada en vertu du *Règlement sur les cosmétiques*, la cyclosporine A et la cyclosporine E 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 sur la cyclosporine A indiquent que ses utilisations se limitent aux produits pharmaceutiques et à la recherche. Les recherches menées sur ces substances ont été effectuées jusqu'en mars 2013 et aucune information n'a indiqué d'autres utilisations de ces substances au Canada. Les données disponibles ont permis d'estimer que 622 kg de cyclosporine A ont été achetés par les hôpitaux et les pharmacies aux fins d'ordonnances au Canada en 2007 (McLaughlin et Belknap, 2008). Les données disponibles ont également permis d'estimer que 548 kg et 544 kg de cyclosporine A ont été vendus aux hôpitaux et aux pharmacies de tout le Canada en 2011 et en 2012, respectivement (IMS, 2013). La cyclosporine A peut également avoir d'autres utilisations que celle indiquée sur l'étiquette ou des usages vétérinaires qui ne sont pas pris en compte dans cette évaluation. La quantité de substance utilisée à ces fins n'est pas connue.

De plus, il est possible que des produits pharmaceutiques contenant de la cyclosporine A puissent être importés au Canada, mais aucun renseignement n'est disponible sur la quantité de ces importations.

La cyclosporine E n'est pas actuellement homologuée aux fins d'utilisation pharmaceutique au Canada (BDPP, 2010) et aucun renseignement n'a été relevé concernant cette utilisation au Canada.

5. Rejets dans l'environnement

Les produits pharmaceutiques peuvent atteindre les eaux de surface s'ils sont rejetés par des sites de fabrication ou de formulation et/ou s'ils sont rejetés, sans avoir été d'abord métabolisés, dans les selles ou l'urine des consommateurs qui les utilisent directement.

La production et l'utilisation de produits pharmaceutiques contenant de la cyclosporine A peuvent entraîner le rejet de la cyclosporine A dans l'environnement par les divers flux de déchets. Néanmoins, on ne disposait pas de données précises concernant les rejets réels de cyclosporine A depuis les sites de fabrication ou de formulation au Canada. Tout comme ses métabolites,

la cyclosporine A peut être rejetée dans l'environnement à partir de sources indirectes, c.-à-d. par les rejets à l'égout des patients utilisant le médicament. Chez les humains, la cyclosporine A est métabolisée principalement par de multiples formes d'enzymes hépatiques mono-oxygénases appartenant au système du cytochrome P-450 3A dans le foie, le tube digestif et les reins (Apotex Inc., 2011). Au moins 15 à 25 métabolites de la cyclosporine A ont été décelés dans la bile, les matières fécales, le sang et l'urine des humains. Neuf de ces métabolites ont été isolés et identifiés, et ils possèdent tous la structure intacte de l'oligopeptide cyclique du composé d'origine. Les modifications de la structure au cours du métabolisme se produisent par mono-hydroxylation et di-hydroxylation ainsi que par *N*-déméthylation, principalement sur le plan des leucines *N*-méthyl. Les métabolites et la forme inchangée de la cyclosporine A sont excrétés dans la bile et seulement 6 % de la dose orale est excrétée dans l'urine, dont 0,1 % sous la forme de cyclosporine inchangée. Plus de 44 % de la cyclosporine A apparaît dans la bile en tant que métabolites. Toutefois, on sait que l'activité biologique des métabolites et leur contribution à la toxicité sont moindres que celles du composé d'origine (Bowers, 1990; Copeland *et al.*, 1990; Dai *et al.*, 2004; Novartis, 2006; Apotex Inc., 2011). Par conséquent, l'analyse des métabolites de la cyclosporine A n'est pas poussée plus loin dans le cadre de cette évaluation préalable.

On n'a recensé aucune donnée concernant l'utilisation de la cyclosporine E au Canada. De même, aucun renseignement sur les métabolites et le métabolisme de la cyclosporine E n'a été trouvé dans la littérature. Ainsi, il n'existe aucun rejet connu ou attendu de la substance et de ses métabolites dans l'environnement canadien.

6. Concentrations environnementales mesurées

Aucune donnée relative aux concentrations de la cyclosporine A et de la cyclosporine E dans l'environnement n'a été relevée au Canada ou ailleurs. Les concentrations dans l'environnement pour la cyclosporine A ont donc été évaluées sur la base des renseignements disponibles, y compris les estimations relatives aux quantités de la substance, aux taux de rejets et à la taille des plans d'eau récepteurs (se reporter à la section « Évaluation de l'exposition de l'environnement »).

7. Devenir dans l'environnement

Le modèle de fugacité de niveau III (EQC, 2003) simule la distribution d'une substance dans un environnement d'évaluation hypothétique appelé « monde

unitaire ». Le modèle EQC simule la distribution dans l'environnement d'une substance chimique à l'échelle régionale et permet d'obtenir la fraction de la masse totale dans chaque milieu provenant d'une émission dans le monde unitaire et les concentrations qui en résultent dans chaque milieu.

Environnement Canada utilise seulement les résultats de la distribution masse-fraction comme renseignements généraux sur le devenir de l'environnement d'une substance et n'utilise habituellement pas les résultats de la concentration compartimentale pour la concentration environnementale estimée (CEE) dans l'évaluation d'une substance. Quelques exceptions peuvent se produire, par exemple, lorsqu'un rejet grandement dispersif d'une substance laisse entendre que les concentrations à l'échelle régionale sont appropriées pour la CEE.

Ces résultats représentent la répartition de la substance dans un environnement d'évaluation hypothétique découlant d'une répartition inter-milieu, ainsi que la perte tant par les processus de transport d'advection (à l'extérieur de l'environnement modélisé) que de dégradation ou de transformation. Les valeurs de répartition présentées au tableau 7-1 représentent les effets nets attendus de ces processus dans des conditions de rejets continus lorsqu'un « état stable » hors de l'équilibre est atteint.

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

Substance rejetée dans :				
	Air (%)	Eau (%)	Sol (%)	Sédiments (%)
l'air (100 %)	98,5	0,7	0,8	0,02
l'eau (100 %)	14,1	83,8	0,1	2
le sol (100 %)	13,1	0,8	86,1	0,01

Si elle est rejetée dans l'air et étant donné sa volatilité modérée (pression de vapeur de 10,2 Pa), la cyclosporine A ou la cyclosporine E sont censées exister dans l'atmosphère ambiante. Toutefois, il est peu probable que la cyclosporine A ou la cyclosporine E soient rejetées dans l'air par l'activité humaine.

Si la cyclosporine A ou la cyclosporine E sont rejetées dans l'eau, on s'attend à ce qu'elles restent dans ce milieu en tant que substances non polaires ou très

peu polaires en raison de leur structure chimique, de leur solubilité dans l'eau et de leur faible valeur du log K_{oe} . Par conséquent, si l'eau était le milieu récepteur, la cyclosporine A et la cyclosporine E devraient surtout demeurer dans l'eau et se répartir dans une certaine mesure dans l'air (voir le tableau 7-1).

En cas de rejet dans le sol, la cyclosporine A et la cyclosporine E devraient s'adsorber dans les sols. La volatilisation à partir des surfaces de sol humides semble aussi être un processus peu probable étant donné leur volatilité modérée. Par conséquent, si elles sont rejetées dans le sol, la cyclosporine A et la cyclosporine E resteront principalement dans ce milieu et se répartiront jusqu'à un certain point dans l'air.

D'après leurs propriétés physiques et chimiques (tableaux 3-1 et 3-2) et les résultats de la modélisation de la fugacité de niveau III (tableau 3-1), la cyclosporine A et la cyclosporine E devraient demeurer principalement dans le milieu de rejet (c.-à-d., l'eau ou le sol). Néanmoins, comme on s'attend à trouver la cyclosporine A dans les eaux de surface si elle est rejetée par les sites de fabrication ou de formulation et/ou si elle est rejetée, sans avoir été d'abord métabolisée ou sous la forme de métabolites, dans les selles ou l'urine des consommateurs qui l'utilisent directement, cette évaluation a examiné l'eau comme source principale d'exposition dans l'environnement écologique. L'épandage de biosolides contenant de la cyclosporine A ou de la cyclosporine E sur les terres agricoles est une possibilité, mais cela ne peut être quantifié en l'absence des données sur la toxicité et des données concernant les concentrations de ces substances dans les biosolides ou le sol au Canada.

7.1 Persistance dans l'environnement

Afin de fournir le meilleur poids de la preuve possible en ce qui concerne la persistance de la cyclosporine A et de la cyclosporine E, des données empiriques et modélisées ont été prises en compte.

Le tableau 8-1 présente les données empiriques de biodégradation (Novartis, 2006) pour la cyclosporine A. Le protocole 301B de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE, 1981), essai de Sturm modifié, a montré une biodégradation de 84 % (à une concentration initiale de 11 mg/L) sur 28 jours. La demi-vie dans l'eau serait donc inférieure à 182 jours (6 mois) et il est peu probable que la substance persiste dans l'eau. Néanmoins, étant donné les caractéristiques structurales de la cyclosporine A, on s'attend à ce que la substance subisse une certaine biodégradation primaire (rejet de dioxyde de carbone en raison de petites portions de la molécule qui sont métabolisées par les bactéries); pourtant, en fin de compte, la minéralisation complète est peu probable.

Tableau 8-1. Données empiriques sur la dégradation de la cyclosporine A

Milieu	Processus du devenir	Valeur pour la dégradation	Paramètre et unités de la dégradation	Référence
Eau	Biodégradation	84	Biodégradation, %	Novartis, 2006

Comme on dispose de peu de données expérimentales sur la dégradation de la cyclosporine A et d'aucune donnée pour la cyclosporine E, une méthode du poids de la preuve reposant sur des relations quantitatives structure-activité (RQSA) (Environnement Canada, 2007) a été utilisée avec les modèles de la dégradation indiqués dans le tableau 8-2 ci-dessous. Étant donné l'importance écologique du milieu aquatique et le fait que la cyclosporine A est censée être rejetée dans ce milieu, la biodégradation dans l'eau a été principalement examinée. Le tableau 8-2 résume les résultats des modèles RQSA disponibles sur la dégradation de la cyclosporine A.

Tableau 8-2. Données modélisées sur la dégradation de la cyclosporine A

Processus du devenir	Modèle et base du modèle	Résultat et prévision du modèle	Demi-vie extrapolée (jours)
Oxydation atmosphérique	AOPWIN, 2008 ^{1a}	$t_{1/2} = 22,2$ min	< 2
Réaction avec l'ozone	AOPWIN, 2008 ^a	1,75 h	< 2
Hydrolyse	HYDROWIN, 2008 ^a	s.o. ^b	s.o.
Biodégradation primaire (aérobie)	BIOWIN, 2008 ^a Sous-modèle 4 : enquête d'expert (résultats qualitatifs)	4,77 ^c « se biodégrade rapidement »	< 182
Biodégradation ultime (aérobie)	BIOWIN, 2008 ^a Sous-modèle 3 :	0,4 ^c « se biodégrade très	≥ 182

Processus du devenir	Modèle et base du modèle	Résultat et prévision du modèle	Demi-vie extrapolée (jours)
	enquête d'expert (résultats qualitatifs)	lentement »	
Biodégradation ultime (aérobie)	BIOWIN, 2008 ^a Sous-modèle 5 : Probabilité linéaire MITI	-1,25 ^d « se biodégrade très lentement »	≥ 182
Biodégradation ultime (aérobie)	BIOWIN, 2008 ^a Sous-modèle 6 : Probabilité non linéaire MITI	0 ^d « se biodégrade très lentement »	≥ 182
Biodégradation ultime (aérobie)	TOPKAT, 2004 Probabilité	s.o. ^e	s.o.
Biodégradation ultime (aérobie)	CATABOL, c2004-2008 % DBO	% DBO = 0,05 ^f « se biodégrade très lentement »	≥ 182

Abréviations : DBO, demande biologique en oxygène; MITI, Ministry of International Trade and Industry (Japon); s.o., sans objet; $t_{1/2}$, demi-vie.

^a EPI Suite (2008).

^b Fonction hydrolysable détectée : amides. À l'exception de quelques acétamides halogénés, la plupart des amides s'hydrolysent très lentement en acides à 25 °C et à un pH de 7 avec des demi-vies mesurées en siècles. Les groupes électronégatifs du carbone ou de l'azote accélèrent grandement l'hydrolyse catalysée par une base, mais les groupes alkyles de l'azote retardent les processus catalysés par un acide ou une base. Aucune hydrolyse neutre n'est apparente.

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

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

^e Le modèle ne peut pas fournir d'estimation pour ce type de structure.

^f Hors du domaine du paramètre, mais généralement à l'intérieur du domaine structurel.

Le modèle TOPKAT (2004) ne pouvait pas fournir de manière fiable une estimation pour la cyclosporine A étant donné que les produits chimiques qui ont des structures comparables ne sont pas inclus dans les ensembles d'étalonnage des modèles. Pour CATABOL (c2004-2008), les prédictions du modèle pour la cyclosporine A étaient hors du domaine du paramètre (poids moléculaire et valeur du $\log K_{oe}$), mais étaient généralement à l'intérieur du domaine structurel et ont donc été jugées acceptables.

Dans l'air, une valeur de demi-vie de l'oxydation atmosphérique prévue d'environ 22,2 minutes (tableau 8-2) démontre que la cyclosporine A est susceptible de s'oxyder rapidement. La substance ne devrait pas réagir de façon appréciable avec d'autres espèces, comme l'ozone, par photooxydation dans l'atmosphère et elle n'est pas susceptible de se dégrader par photolyse directe. Des réactions avec des radicaux hydroxyles devraient donc constituer le plus important processus régissant le devenir dans l'atmosphère de la cyclosporine A et la cyclosporine E, qui ne sont pas persistantes dans l'air.

La cyclosporine A et la cyclosporine E ne contiennent pas de groupes fonctionnels susceptibles de subir une hydrolyse dans l'eau. Le modèle HYDROWIN (2008) a indiqué que la seule fonction hydrolysable détectée était les amides. Toutefois, à l'exception de quelques acétamides halogénés, la plupart des amides s'hydrolysent très lentement en acides à 25 °C et à un pH pertinent sur le plan environnemental de 7, avec des demi-vies mesurées en siècles. Les groupes électro-négatifs du carbone ou de l'azote accélèrent grandement l'hydrolyse catalysée par une base, mais les groupes alkyles de l'azote retardent les processus catalysés par un acide ou une base. Par conséquent, aucune hydrolyse neutre n'est apparente (HYDROWIN, 2008).

Le résultat du sous-modèle BIOWIN 4 (modèle d'enquête sur la biodégradation primaire) révèle que la substance a une demi-vie primaire inférieure à 182 jours. Pourtant, la plupart des modèles de biodégradation ultime indiquent que la biodégradation est très lente et que sa demi-vie dans l'eau serait supérieure ou égale à 182 jours. De plus, les résultats des sous-modèles BIOWIN 3, 5 et 6 dépassent les seuils proposés pour une « biodégradation lente », ce qui indique que la substance pourrait demeurer stable dans l'environnement pendant de longues périodes. Par conséquent, compte tenu de l'ensemble des résultats du modèle et des caractéristiques structurelles, le poids de la preuve indique que la demi-vie de la biodégradation de la cyclosporine A et de la cyclosporine E est supérieure ou égale à 182 jours dans l'eau.

D'après un ratio d'extrapolation de 1:1:4 pour une demi-vie de biodégradation dans l'eau, le sol et les sédiments (Boethling *et al.*, 1995), la demi-vie de

biodégradation dans le sol est aussi supérieure ou égale à 182 jours et la demi-vie dans les sédiments est supérieure ou égale à 365 jours. La cyclosporine A et la cyclosporine E devraient donc être persistantes dans le sol et les sédiments.

D'après les données modélisées et empiriques (voir les tableaux 8-1 et 8-2), la cyclosporine A et la cyclosporine E devraient persister dans l'environnement pendant de longues périodes.

7.2 Potentiel de bioaccumulation

Aucune donnée expérimentale sur le facteur de bioaccumulation (FBA) et le facteur de bioconcentration (FBC) de la cyclosporine A et de la cyclosporine E n'était disponible. Les valeurs expérimentales et modélisées du $\log K_{oe}$ (2,92 et 0,99) pour la cyclosporine A et une valeur modélisée du $\log K_{oe}$ (0,78) pour la cyclosporine E indiquent un faible potentiel de bioaccumulation dans le biote (voir les tableaux 2-1 et 2-2).

Afin de fournir la meilleure analyse du poids de la preuve possible concernant le potentiel de bioaccumulation de la cyclosporine A et de la cyclosporine E, les propriétés physiques et chimiques (c.-à-d., $\log K_{oe}$, solubilité), les données empiriques relatives au métabolisme et à l'excrétion et les données modélisées ont été prises en compte.

7.2.1 Estimation du FBC et du FBA

Environnement Canada a estimé le FBC et le FBA de la cyclosporine A à l'aide des modèles fondés sur la structure et d'un modèle cinétique de bilan massique à trois niveaux trophiques (tableau 8-3). À l'exception des estimations réalisées à l'aide du sous-modèle 1 du modèle BCFBAF (2008), contenu dans la version 4.0 de l'application EPIWIN (EPI Suite, 2008), toutes les estimations du FBC et du FBA ont été corrigées pour le métabolisme parce qu'il représente une voie d'élimination fondamentale de plusieurs produits chimiques. Cette correction a été effectuée en calculant les constantes du taux de métabolisme (k_M) à l'aide des données empiriques disponibles sur l'étude du FBC ou du FBA ou d'une méthode RQSA fondée sur la structure. La méthode empirique est préférée lorsque des données sont disponibles. Les valeurs du FBA ont aussi été ajustées pour tenir compte de l'efficacité d'assimilation alimentaire lorsque cette information était disponible.

Les constantes cinétiques de métabolisme (k_M) ont été calculées à partir des relations structure-activité décrites plus en détail dans Arnot *et al.* (2008a, b, 2009). Des poissons de niveau trophique intermédiaire ont été utilisés pour représenter les sorties globales du modèle, comme l'a laissé entendre le

concepteur du modèle, et ce modèle est plus représentatif des poissons susceptibles d'être consommés par des piscivores aviaires ou terrestres. Après avoir procédé à la normalisation statistique, la valeur moyenne du k_M est supérieure à 25,0 par jour.

Tableau 8-3. Données modélisées sur la bioaccumulation de la cyclosporine A

Organisme d'essai	Modèle et base du modèle	Paramètre	Valeur en poids humide (L/kg)	Référence
Poisson	BCFBAF Sous-modèle 1 : régression linéaire	FBC	39,2	BCFBAF, 2008
Poisson	BCFBAF Sous-modèle 2 : bilan massique	FBC	5,4	BCFBAF, 2008
Poisson	BCFBAF Sous-modèle 3 : bilan massique d'Amot-Gobas	FBA	5,4	BCFBAF, 2008

Le modèle BCFBAF a souligné que la constante estimée du taux de biotransformation (c.-à-d., 100/jour pour un poisson de 10 g) dépasse la valeur théorique maximale pour l'ensemble de l'organisme et laisse croire que la cyclosporine A peut être métabolisée facilement par les poissons. De plus, à une valeur du $\log K_{oe}$ de 2,92, la valeur du FBA indique une absorption alimentaire peu importante. Le métabolisme est aussi moins important étant donné que le processus de perte principal s'effectue par échanges respiratoires (c.-à-d. $FBA = FBC$). Les prévisions du modèle concernant la bioaccumulation ont été considérées comme acceptables en tant qu'indication de métabolisme rapide même s'il existe certaines incertitudes (c.-à-d. qu'une erreur laisserait supposer que la k_M ne serait pas lente avec une possibilité de faux négatif).

Une étude sur le métabolisme et la toxicité a examiné les effets de l'ingestion de larves de moustiques infectées à la cyclosporine par une barbotte adulte (*Ameiurus nebulosus*), une espèce benthique d'eau douce (Jegorov *et al.*, 2000). Pour imiter cette voie par ingestion, une dose de 0,5 à 2,0 mg de cyclosporine A et

de 100 mg/mL de cyclosporine A a été appliquée par sonde gastrique (pour simuler une absorption intestinale par une voie d'exposition d'origine alimentaire) à des barbottes adultes pesant de 300 à 480 g. Les barbottes ont ensuite été couvertes d'une serviette mouillée et maintenues pendant 30 minutes dans une boîte mouillée rincée avec de l'oxygène étant donné que les poissons peuvent éliminer la cyclosporine A s'ils sont immergés dans l'eau immédiatement après le traitement. Après 30 minutes, les barbottes ont été relâchées dans un aquarium et des échantillons de sang ont été pris après une demi-heure, 1, 2, 3, 5, 8, 12, et 24 heures pour surveiller l'absorption de la cyclosporine A. L'étude a révélé que les barbottes ont connu quelques effets secondaires (léthargie, problèmes d'équilibre, infection fongique) à la dose la plus élevée appliquée (500 mg/kg p.c.), mais que ces effets étaient réversibles et que les poissons se sont rétablis après 2 à 3 jours. Des concentrations élevées de la cyclosporine A (jusqu'à 80 mg/L) et de ses métabolites (également jusqu'à 80 mg/L) ont été atteintes dans le sang après 24 heures. L'étude a révélé que les barbottes ont métabolisé la cyclosporine A en dérivés hydroxylés et déméthylés, lesquels ont ensuite été excrétés dans l'eau environnante (c.-à-d. la phase 1 de la biotransformation). Toutefois, il a été noté qu'il existait des différences considérables d'un poisson à l'autre, ce qui reflète l'activité métabolique différente de chaque poisson.

Les preuves disponibles indiquent que la cyclosporine A et la cyclosporine E devraient avoir un faible potentiel de bioaccumulation en raison de leurs propriétés physiques et chimiques (c.-à-d. un poids moléculaire élevé, une faible valeur du log K_{oe} , un potentiel élevé de métabolisation de la cyclosporine A par les poissons) et probablement un taux de biotransformation très rapide. Les valeurs du FBC et du FBA corrigées en fonction du métabolisme sont faibles avec une marge suffisante pour prendre en considération les inquiétudes concernant le taux de métabolisme. Les données empiriques disponibles sur la biotransformation et les valeurs de la modélisation cinétique corrigées pour le métabolisme sont conformes à l'objectif de ces substances en tant que produits pharmaceutiques biologiquement actifs.

8. Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement

8.2 Évaluation des effets sur l'environnement

8.1.1 Mode d'action

Chez certains organismes aquatiques, la cyclosporine A nuit au mécanisme de résistance multixénobiotique. Le mécanisme de résistance multixénobiotique représente un mécanisme de défense biologique général pour la protection des

organismes contre les toxiques endogènes et environnementaux (Faria *et al.*, 2011). Le mécanisme de résistance multixénobiotique s'effectue par l'intermédiaire de protéines de transport transmembranaires qui reconnaissent une grande variété de toxiques environnementaux potentiels et qui les expulsent ensuite hors de la cellule. Les toxiques environnementaux peuvent interférer avec l'activité de transport du mécanisme de résistance multixénobiotique, ce qui fait augmenter les concentrations intracellulaires des toxiques environnementaux et leurs effets nocifs sur l'organisme (Faria *et al.*, 2011). Le rôle protecteur du mécanisme de résistance multixénobiotique et la présence de la glycoprotéine P (une protéine de transport liée aux membranes) ont été démontrés chez plus de 40 espèces aquatiques, telles que le fondule (*Fundulus heteroclitus*), la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*), la plie rouge (*Pleuronectes americanus*), le turbot (*Scophthalmus maximus*), le poisson zèbre (*Danio rerio*) et d'autres mollusques bivalves marins et d'eau douce (Bard *et al.*, 2000; Zaja *et al.*, 2008).

La cyclosporine A nuit au mécanisme de résistance multixénobiotique en inhibant la fonction de la glycoprotéine P, ce qui empêche l'excrétion des toxiques environnementaux (Bard et Gadbois, 2007). Podsiadlowski *et al.* (1998) laissent entendre que la cyclosporine A peut inhiber la consommation d'adénosine triphosphate (ATP) médiée par la glycoprotéine P et ainsi favoriser l'empoisonnement des insectes infectés par les produits chimiques normalement expulsés par la pompe de la glycoprotéine P. Podsiadlowski *et al.* (1998) ont également découvert que les larves *Chironomus riparius* sont plus sensibles à l'effet inhibiteur combiné sur la glycoprotéine P de la cyclosporine A (3 µM, ou 3,6 mg/L) et de l'ivermectine (un insecticide) avec une valeur de CL₅₀ de 2,12 ng/mL après 24 heures, comparée à une valeur de CL₅₀ de 5,96 ng/mL pour l'ivermectine seulement. L'exposition à 3 µM (3,6 mg/L) de cyclosporine A seule n'a pas entraîné de mortalité. L'incidence de la cyclosporine A concerne principalement les organes qui ont une fonction excrétrice (le foie, les reins), d'absorption (les intestins) ou de barrière hémato-encéphalique. On s'attend à ce que la cyclosporine E ait un effet semblable.

8.1.2 Études empiriques sur la toxicité aquatique

On a trouvé des études convenables sur les effets écologiques de la cyclosporine A sur les organismes aquatiques et terrestres. Aucune étude empirique sur l'écotoxicité n'a été trouvée pour la cyclosporine E.

Les prévisions modélisées de la toxicité n'ont pas été jugées acceptables étant donné que les propriétés structurelles de la cyclosporine A et de la cyclosporine E étaient hors du domaine d'applicabilité des modèles. La classe structurelle des peptides (à laquelle appartiennent la cyclosporine A et la

cyclosporine E) est « difficile à modéliser » à l'aide des RQSA sur la toxicité. Les propriétés physiques et chimiques de nombreuses classes structurales de peptides se prêtent mal à la modélisation de la toxicité, car on considère qu'elles « ne font pas partie du domaine d'applicabilité » (p. ex. domaines structuraux). Par conséquent, les modèles ne pourraient pas être utilisés en raison de la nature réactive des substances et de l'absence de couverture structurale. Des analogues ont été trouvés à l'aide de ChemIDplus (1993), mais aucun n'avait de données écotoxicologiques déduites à partir d'analogues.

Le tableau 8-4 présente une gamme de valeurs sur la toxicité aquatique obtenue à partir de diverses études expérimentales sur la toxicité. Plusieurs de ces valeurs ont été considérées comme étant des estimations non fiables de la toxicité pour la cyclosporine A étant donné que les résultats indiquaient que des effets aigus étaient prévus à des concentrations supérieures à sa solubilité dans l'eau (c.-à-d., 27,7 mg/L à 25 °C; tableau 2a). Néanmoins, étant donné que les concentrations pour la toxicité et l'hydrosolubilité sont souvent incertaines, les valeurs de la toxicité qui ont dépassé les estimations de la solubilité jusqu'à un facteur de 10 ont été jugées acceptables. Les paramètres expérimentaux pour la cyclosporine A qui utilisent une exposition à court terme (aiguë) à l'eau seulement à des concentrations d'exposition élevées tirées de Sanderson et Thomsen (2009) sont considérablement supérieurs à la solubilité dans l'eau (27,7 mg/L) et, étant donné la composition chimique et la nature non polaire ou très peu polaire de la cyclosporine A, il est probable que l'exposition à la cyclosporine A ou son absorption se produise par la nourriture (p. ex., ingestion d'insectes contaminés) et l'eau. Par conséquent, les résultats de Sanderson et Thomsen (2009) ne sont pas jugés acceptables aux fins d'utilisation dans le cadre de cette évaluation.

Il existe des preuves expérimentales indiquant que la cyclosporine A produit des effets nocifs directs chez les insectes à des concentrations faibles (voir le tableau 6). Weiser et Matha (1987) ont exposé les larves de stade 4 du moustique commun (*Culex pipiens autogenicus*) à des concentrations nominales de 1, 2, 5, 10 et 15 mg/L de cyclosporine A. Les mortalités sont apparues après 24 heures avec une concentration létale médiane (CL₅₀) de 0,6 mg/L après 48 heures. Les auteurs laissent entendre que les cyclosporines sont susceptibles d'être filtrées par les larves des moustiques à partir des microparticules en suspension et digérées hors de l'hyphe lorsqu'elles sont déposées dans l'intestin moyen.

Bonnet *et al.* (2003) ont utilisé un modèle cellulaire *in vitro* avec les protozoaires ciliés d'eau douce, *Tetrahymena pyriformis*. Les protozoaires ciliés ont une courte durée de génération de 3 heures qui permet d'observer en peu de temps

les effets sur plusieurs générations. On a évalué l'effet de la cyclosporine A sur la croissance de la population des protozoaires ciliés. Les concentrations à la fin de l'essai étaient de 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 et 70 mg/L. Les résultats ont démontré que la cyclosporine A exerçait un effet inhibiteur dépendant de la concentration sur la croissance des populations de *T. pyriformis* avec une concentration inhibitrice médiane (CI₅₀) moyenne de 50,55 ± 5,57 mg/L sur une période correspondant à trois générations.

Dans l'étude de Jegorov *et al.* (2000) qui examine les effets de l'ingestion de larves de moustiques infectées à la cyclosporine par des barbottes adultes (*Ameiurus nebulosus*), les barbottes ont connu quelques effets secondaires (léthargie, problèmes d'équilibre, infection fongique) à la dose la plus élevée appliquée (500 mg/kg), mais que ces effets étaient réversibles et que les poissons se sont rétablis après 2 à 3 jours. Des concentrations élevées de la cyclosporine A (jusqu'à 80 mg/L) et de ses métabolites (également jusqu'à 80 mg/L) ont été atteintes dans le sang après 24 heures.

Faria *et al.* ont découvert que la cyclosporine A était très peu toxique pour le développement embryonnaire des moules zébrées (*Dreissena polymorpha*) à une concentration effective médiane (CE₅₀) supérieure à 20 µM (24,5 mg/L).

Tableau 8-4. Données empiriques sur la toxicité de la cyclosporine A

Organisme d'essai	Type d'essai	Paramètre	Valeur (mg/L)	Référence
Larves de stade 4 des moustiques (<i>Culex pipiens autogenicus</i>)	Toxicité aiguë (72 h)	CL ₅₀	0,6	Weiser et Matha, 1987
Poisson zèbre (<i>Danio rerio</i>)	Toxicité aiguë	CL ₅₀	< 2	Belyaeva <i>et al.</i> , 2008
Poisson zèbre (<i>Danio rerio</i>)	Non disponible	tératogénicité, néphrotoxicité, hépatotoxicité, cardiotoxicité	69	Belyaeva <i>et al.</i> , 2008
Protozoaires ciliés	Chronique (taux de	CI ₅₀	42,03 µM	Bonnet <i>et al.</i> ,

(<i>Tetrahymena pyriformis</i>)	prolifération cellulaire)		(50,6 mg/L)	2003
<i>Daphnia</i>	Toxicité aiguë (48 heures)	CE ₅₀ (paramètre non décrit)	20	Sanderson et Thomsen, 2009
Poisson (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	Toxicité aiguë (96 heures)	CL ₅₀ (paramètre non décrit)	100	Sanderson et Thomsen, 2009
Barbotte (<i>Ameiurus nebulosus</i>)	Toxicité aiguë (24 heures)	DL ₅₀	La mortalité n'a pas été atteinte à une dose élevée de 500 mg/kg p.c.	Jegorov <i>et al.</i> , 2000
Mélange bactérien inconnu	Essai d'inhibition de la respiration sur boues activées	CE ₅₀	> 100	Sanderson et Thomsen, 2009
Larves <i>Chironomus riparius</i>	Toxicité aiguë (24 heures)	CL ₅₀	La mortalité n'a pas été atteinte à une concentration élevée de 3,6 mg/L.	Podsiadlowski <i>et al.</i> , 1998
Moule zébrée (<i>Dreissena polymorpha</i>)	Toxicité aiguë (48 heures)	CE ₅₀	<20 µM (<24,5 mg/L)	Faria <i>et al.</i> , 2011

Abréviations : CE₅₀, concentration d'une substance qu'on estime susceptible de causer un effet chez 50 % des organismes d'essai; CI₅₀, concentration d'une substance qu'on estime avoir un effet inhibiteur pour 50 % des organismes d'essai; CL₅₀, concentration d'une substance qu'on estime létale pour 50 % des organismes d'essai; DL₅₀, dose d'une substance qu'on estime létale pour 50 % des organismes d'essai

8.1.3 Autres effets sur l'environnement – Immunotoxicité

La cyclosporine A a supprimé la réponse immunitaire humorale des larves de la fausse teigne de la cire (*Galleria mellonella*) (Fiolka, 2008). En général, les réactions immunitaires de la *G. mellonella* comprennent la synthèse et le rejet dans l'hémolymphe des protéines immunitaires antimicrobiennes, c'est-à-dire les lysozymes et les peptides antimicrobiens. Dans le cadre de cette étude, les larves ont reçu une injection dans la dernière fausse patte abdominale de 39 et 78 ng de lipopolysaccharide issu d'une bactérie entomopathogène très virulente, la *Pseudomonas aeruginosa*. La cyclosporine A a ensuite été injectée dans l'hémocèle des larves. L'injection de la cyclosporine A (15 µg/g) seule a entraîné le rejet de lysozymes dans l'hémolymphe des larves. La diminution de l'activité enzymatique (lysozyme) et le manque total de peptides antimicrobiens chez les larves ayant reçu une injection de cyclosporine A et de *P. aeruginosa* a entraîné la multiplication de la *P. aeruginosa* dans la cavité coelomique des larves. Ces larves sont mortes en ayant des symptômes de septicémie communément attribués aux effets de la *P. aeruginosa*. En effet, l'immunité des larves traitées à la cyclosporine A a diminué de 30 %.

Dans une autre étude, Vilcinskis *et al.* (1999) ont infecté les larves du dernier stade de la *G. mellonella* avec la souche M227 du champignon *Beauveria bassiana*, soit par contamination externe avec des conidies ou par injection de blastospores qui ont été propagées au sein des cultures submergées. On a injecté 10 µg ou 30 µg de cyclosporine A par larve. La toxicité directe n'a pas été produite (l'injection de cyclosporine A solubilisée ou liée aux particules n'a pas causé la mort ou d'autres altérations pathologiques); toutefois, les réactions immunitaires humorales ont été activées et ont entraîné le rejet de lysozymes et de molécules analogues à la cécropine.

8.1.4 Calcul de la concentration estimée sans effet (CESE)

Les données empiriques concernant la cyclosporine A donnent à penser que la cyclosporine A et la cyclosporine E pourraient causer des effets toxiques aigus chez les organismes aquatiques à de faibles concentrations (valeurs de CL₅₀ aiguës égales ou inférieures à 1,0 mg/L). Une concentration estimée sans effet (CESE) prudente de 0,6 mg/L a été calculée à partir d'une valeur de CL₅₀ aiguë *in vivo* chez les larves de moustiques (Weiser et Matha, 1987). Une analyse du sommaire de rigueur d'étude a révélé que l'étude de Weiser et Matha (1987) était fiable de manière satisfaisante. Cette valeur a été choisie comme valeur critique de toxicité (VCT) étant donné qu'il s'agit du paramètre le plus sensible et pertinent pour l'environnement. La valeur critique de toxicité a été divisée par un facteur d'évaluation de 200 (10 pour tenir compte de la variabilité interspécifique et intraspécifique de la vulnérabilité, 10 pour estimer une

concentration sans effets à long terme à partir d'une CL₅₀ à court terme et 2 pour l'inquiétude concernant l'effet nocif de la cyclosporine A sur le mécanisme de résistance multixénobiotique et les concentrations nominales fournies dans l'étude de Weiser et Matha [1987]) pour donner une valeur de 0,003 mg/L.

8.2 Évaluation de l'exposition de l'environnement

Aucune donnée sur les concentrations de la cyclosporine A ou de la cyclosporine E dans les eaux du Canada ou d'ailleurs n'a été trouvée. Comme la cyclosporine E n'est pas homologuée aux fins d'utilisation pharmaceutique au Canada (BDPP, 2010), une évaluation de l'exposition de l'environnement a été menée pour la cyclosporine E. Les concentrations environnementales pour la cyclosporine A ont été estimées à partir des renseignements disponibles, notamment les quantités estimées de la substance, les taux de rejet et la taille des cours d'eau récepteurs. Étant donné que l'activité biologique des métabolites et leur contribution à la toxicité sont moindres que celles du composé d'origine (Bowers, 1990; Copeland *et al.*, 1990; Dai *et al.*, 2004; Novartis, 2006; Apotex Inc., 2011), ces éléments ne sont pas abordés dans le cadre de cette évaluation préalable.

Les concentrations environnementales estimées (CEE) pour la cyclosporine A ont été calculées à partir d'un scénario de rejet industriel (fabrication/formulation du produit pharmaceutique) et à partir d'un scénario de rejets à l'égout (patients utilisant le médicament), comme cela est décrit dans les sections suivantes.

8.2.1 Rejets industriels

L'exposition aquatique à la cyclosporine A devrait se produire pendant sa fabrication dans une installation de produits pharmaceutiques en cas de rejet vers une usine de traitement des eaux usées et si cette installation de traitement évacue son effluent vers des eaux réceptrices. La concentration de la substance dans les eaux réceptrices près du point de rejet de l'usine de traitement des eaux usées est utilisée comme la CEE dans l'évaluation du risque que pose la substance en milieu aquatique. On peut la calculer à l'aide de l'équation suivante :

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

Où :

CEE_{eau} : concentration en milieu aquatique due aux rejets industriels (mg/L)

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

P : pertes dans les eaux usées (fraction)

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

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

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

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

Un scénario prudent sur les rejets industriels est utilisé pour estimer la concentration de la substance dans l'eau. Le scénario est prudent, à savoir qu'il suppose que la quantité totale de la substance fabriquée au Canada est produite dans une seule installation de production. L'installation est également présumée être située à Mississauga, en Ontario, un site typique de fabrication de produits pharmaceutiques au Canada. D'après les hypothèses indiquées dans le tableau 8-5, la substance, à une quantité de production industrielle totale d'environ 622 kg/an, donne une concentration aquatique de 0,000044 mg/L dans les eaux réceptrices près du point de rejet de l'usine de traitement des eaux usées (Environnement Canada, 2010a).

Tableau 8-5. Sommaire des valeurs d'entrée utilisées pour estimer les concentrations aquatiques provenant des rejets industriels de la cyclosporine A

Intrant	Valeur	Justification et référence
Q : Quantité (kg/an)	622	McLaughlin et Belknap, 2008; IMS, 2013 Quantité estimée prescrite dans les hôpitaux et les pharmacies au Canada pour l'année 2007 comme étant la quantité la plus prudente par rapport aux années 2011 et 2012.
P : Pertes dans les eaux usées	0,5	Santé Canada (comm. pers.)*

Intrant	Valeur	Justification et référence
(%)		
É : Efficacité d'élimination du système de traitement des eaux usées (%)	1,9	EPI Suite, 2008
N : Nombre de jours de rejets annuels (jours/an)	21	Présumé être fabriqué ou traité en petites quantités sur un mois, en raison de l'hypothèse de la faible quantité de la substance fabriquée ou traitée par site industriel.
F : Débit de l'effluent du système de traitement des eaux usées (m ³ /jour)	332 624	Débit de l'effluent d'une importante station d'épuration des eaux usées située à Mississauga (un site typique de fabrication de produits pharmaceutiques, présumé être situé à Mississauga)
D : Facteur de dilution dans l'eau réceptrice (sans dimension)	10	Hypothèse par défaut d'Environnement Canada pour les lacs de grande taille étant donné le scénario de rejets d'une station d'épuration des eaux usées dans le lac Ontario

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

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

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

Les hypothèses relatives à la conservation et à la protection comprennent :

- les pertes dans les égouts à 100 % (aucune absorption ou aucun métabolisme de la substance chez les humains);

- un taux d'élimination des usines de traitement des eaux usées estimé à 0 % en l'absence de traitement, à 0 % pour le traitement primaire uniquement, et à 1,9 % pour les traitements primaire et secondaire combinés;
- le nombre de jours de rejets annuels de 365 jours/an;
- un facteur de dilution dans l'eau réceptrice compris entre 1 et 10.

Les valeurs d'entrée utilisées pour estimer l'exposition en milieu aquatique découlant des rejets à l'égout dus à l'utilisation pharmaceutique sont résumées dans le tableau 8-6.

Tableau 8-6. Sommaire des valeurs d'entrée utilisées pour estimer les concentrations aquatiques provenant de l'utilisation prescrite de la cyclosporine A

Intrant	Valeur(s)	Justification et référence
Quantité (kg)	622	McLaughlin et Belknap, 2008; IMS, 2013 Quantité estimée vendue aux hôpitaux et aux pharmacies au Canada pour l'année 2007 comme étant la quantité la plus prudente en comparaison aux années 2011 et 2012.
Pertes dans les eaux usées (%)	1) 0,1 à 6 % 2) 100 % (suppose l'absence de métabolisme)	1. Suppose une certaine absorption ou un certain métabolisme de la substance dans le corps humain (Rowney <i>et al.</i> , 2009 et Mahnik <i>et al.</i> , 2007). 2. Suppose l'absence de métabolisme vu l'incertitude concernant la stabilité environnementale des métabolites de la cyclosporine A.

Intrant	Valeur(s)	Justification et référence
Facteur de variabilité ^a	2	Par défaut
Efficacité d'élimination du système de traitement des eaux usées (%)	1,9	EPI Suite (2008)
Nombre de jours de rejets annuels (jours)	365	Nombre de jours de rejets annuels
Facteur de dilution (-)	1 à 10	Hypothèse par défaut du Programme des substances existantes d'Environnement Canada.

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

Les métabolites et la forme inchangée de la cyclosporine A sont excrétés dans la bile et seulement 6 % de la dose orale est excrétée dans l'urine, dont 0,1 % en tant que médicament inchangé. La demi-vie de la cyclosporine A chez les humains est d'environ 18 heures (variant de 7,7 à 26,9 heures). Plus de 44 % d'une dose de cyclosporine A apparaît dans la bile en tant que métabolites. Toutefois, compte tenu de l'incertitude quant à la stabilité environnementale des métabolites de la cyclosporine A, on a pu obtenir une valeur de concentration environnementale prudente en omettant le métabolisme lors du calcul de la CEE. Le nombre de jours de rejets annuels a été présumé à 365 pour tenir compte de l'utilisation variable du médicament par les consommateurs au cours d'une année ainsi que de la variabilité entre les sites (p. ex., les hôpitaux où le médicament est administré).

Étant donné les hypothèses ci-dessus, la CEE maximale de la cyclosporine A dans les plans d'eau récepteurs a été estimée à 0,00093 mg/L. L'équation et les données d'entrée utilisées pour calculer la CEE sont décrites dans le rapport d'Environnement Canada (2010b).

8.3 Caractérisation des risques pour l'environnement

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

La cyclosporine A et la cyclosporine E devraient être persistantes dans l'eau, le sol et les sédiments et elles devraient également avoir un faible potentiel de bioaccumulation. Une fois qu'elles sont rejetées dans l'environnement, la cyclosporine A et la cyclosporine E se trouveront principalement dans l'eau étant donné que les produits pharmaceutiques contenant ces substances devraient se trouver dans les eaux de surface par l'entremise des rejets provenant des sites de fabrication ou de formulation ou des rejets des substances non métabolisées ou de leurs métabolites dans les selles ou l'urine des consommateurs qui les utilisent directement. Étant donné ces rejets potentiels, cette évaluation a examiné l'eau en tant que source principale d'exposition pour l'environnement écologique. L'épandage de biosolides contenant de la cyclosporine A ou de la cyclosporine E sur les terres agricoles est une possibilité, mais cela ne peut être quantifié en l'absence des données sur la toxicité et des données concernant les concentrations de ces substances dans les biosolides ou le sol au Canada.

Les renseignements sur l'utilisation de la cyclosporine A au Canada indiquent un potentiel de rejets dispersifs dans l'environnement canadien. La cyclosporine E n'est pas homologuée aux fins d'utilisation au Canada et, par conséquent, aucun rejet n'est présumé dans les eaux ou les sols et biosolides du Canada.

Une analyse du quotient de risque, intégrant des estimations prudentes de l'exposition aux renseignements liés à la toxicité, a été réalisée pour le milieu aquatique, afin de déterminer si la substance pourrait avoir des effets nocifs sur l'environnement au Canada. Il a été démontré que la cyclosporine A et la cyclosporine E ont un potentiel de toxicité élevé pour les organismes aquatiques. Le scénario industriel prudent présenté ci-dessus a donné une CEE de 0,000044 mg/L. Une CESE a été calculée à partir de la valeur de toxicité aiguë de 0,6 mg/L (soit la valeur expérimentale valide la plus sensible) pour les larves de stade 4 du moustique (*Culex pipiens autogenicus*), pour obtenir une valeur de 0,003 mg/L. Le quotient de risque qui en résulte (CEE/CESE) est de 0,015. Par conséquent, les effets nocifs chez les organismes aquatiques sont peu probables à partir de l'utilisation industrielle de la cyclosporine A ou de la cyclosporine E.

La CEE (0,000 93 mg/L) ne dépassera pas la CESE (0,003 mg/L) à n'importe quel site au Canada pour les expositions provenant des rejets à l'égout par la consommation de produits pharmaceutiques qui contiennent de la cyclosporine A (Environnement Canada, 2010b). Selon le nombre estimé de plans d'eau récepteurs qui ne subiront pas d'effets négatifs par l'utilisation des substances, associé à l'ampleur du quotient de risque et à l'application d'un scénario plus réaliste, il a été conclu qu'il est peu probable que la cyclosporine A et la cyclosporine E causent des effets nocifs aux organismes aquatiques à partir des rejets à l'égout. Tous ces éléments portent à croire que les cyclosporines A et E n'ont pas le potentiel de causer des effets nocifs sur l'environnement au Canada à partir des utilisations prescrites.

Ensemble, les données disponibles laissent supposer que ces substances présentent un faible risque d'effets nocifs sur les organismes ou sur l'intégrité globale de l'environnement. On conclut donc que la cyclosporine A et la cyclosporine E ne répondent pas aux critères énoncés à l'alinéa 64a) ou 64b) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*, étant donné que ces substances 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, ou à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

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

Il existe un manque de renseignements concernant les sources de concentrations environnementales, ainsi que la fabrication, l'importation et les quantités utilisées de cyclosporine A et de cyclosporine E au Canada. La proportion de la cyclosporine A fabriquée et rejetée à partir de chaque installation industrielle est également inconnue. Par conséquent, on a prudemment estimé que toute la cyclosporine A utilisée au Canada était fabriquée à un seul endroit. La fraction de la substance qui est rejetée pendant son utilisation constitue une source d'incertitude étant donné qu'aucune information n'est disponible au Canada. Ces incertitudes ont été prises en compte en formulant des hypothèses prudentes basées sur les estimations des meilleurs modèles. De plus, les emplacements des sites de rejet sont inconnus. À ce titre, les résultats quantitatifs ne constituent qu'un portrait général de l'ampleur du risque potentiel pour les organismes aquatiques. Des incertitudes sont aussi associées aux fractions des substances qui sont rejetées lors de l'utilisation et à la fraction qui est éliminée dans les usines de traitement des eaux usées.

Selon le comportement de répartition prévu de la cyclosporine A et de la cyclosporine E, les données disponibles sur les effets ne permettent pas d'évaluer comme il se doit l'importance du sol et des sédiments comme milieu d'exposition. L'épandage de biosolides contenant de la cyclosporine A ou de la cyclosporine E sur les terres agricoles est une possibilité, mais cela ne peut être quantifié en l'absence des données sur la toxicité et de renseignements concernant les concentrations de ces substances dans les biosolides ou le sol au Canada.

L'évaluation de la bioaccumulation est limitée par le peu de données empiriques sur la bioaccumulation; il a donc été nécessaire d'utiliser des modèles pour prévoir le potentiel de bioaccumulation et de biotransformation des substances. Même si toutes les prévisions qui utilisent des modèles contiennent un certain degré d'erreur, les résultats corrigés en fonction du métabolisme viennent appuyer l'hypothèse selon laquelle la cyclosporine A et la cyclosporine E possèdent un faible potentiel de bioaccumulation étant donné leurs caractéristiques structurelles, la faible valeur expérimentale du $\log K_{oe}$ et le potentiel élevé de métabolisation de la cyclosporine A par les poissons.

9. Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine

La cyclosporine A a été classée en tant que cancérigène connu pour les humains par le National Toxicology Program aux États-Unis (NTP, 2011). Elle est aussi classée comme cancérigène pour les humains par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC, 1990, 2012). La cyclosporine E ne possède aucune de ces classifications, mais est un analogue proche de la cyclosporine A et on n'a relevé aucune donnée sur la toxicité laissant croire que la cyclosporine E n'aurait pas les mêmes effets toxicologiques que la cyclosporine A.

Aucune source d'exposition n'a été recensée pour la cyclosporine E.

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

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

pharmaceutiques, vers une usine de traitement des eaux usées et de l'évacuation subséquente d'effluents contenant cette substance par l'usine dans des eaux réceptrices. Un scénario prudent sur les rejets industriels est utilisé pour estimer la concentration de la substance dans l'eau. Ce scénario donne une concentration aquatique de 0,000 044 mg/L (44 ng/L) dans les eaux réceptrices près du point de rejet de l'usine de traitement des eaux usées (se reporter à la section 8.2.1).

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

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

Dans le cadre de cette évaluation, des hypothèses prudentes ont été utilisées lors de l'estimation du potentiel d'exposition indirecte des humains à la cyclosporine A. Des rejets dans les eaux de surface ont été modélisés à l'aide d'un scénario de rejet à l'égout provenant d'une utilisation pharmaceutique telle qu'elle est décrite ci-dessus. Aux fins de la modélisation, il a été présumé que 100 % des produits pharmaceutiques achetés par les hôpitaux et les pharmacies ont été prescrits et administrés aux patients, puis excrétés dans les eaux usées après l'administration (c.-à-d. aucune absorption ou aucun métabolisme du médicament). On a également présumé qu'un maximum de 1,9 % de la cyclosporine A a été éliminée durant le traitement des eaux usées.

Ce scénario évalue les concentrations d'environ 1 000 cours d'eau au Canada. Les valeurs les plus élevées estimées par ce scénario se trouvent habituellement dans les petits cours d'eau qui ont une faible capacité de dilution et qui sont des sources peu probables d'eau potable. Par conséquent, on s'attend à ce que ce scénario surestime grandement les concentrations réelles dans l'eau potable. La CEE maximale était de 0,00093 mg/L (conformément au calcul ci-dessus).

Aucune donnée mesurée n'a été relevée pour la cyclosporine A dans l'environnement au Canada ou ailleurs.

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

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

Où :

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

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

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

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

L'absorption maximale estimée pour la cyclosporine A, selon une concentration modélisée de 0,000 93 mg/L, serait de 0,000 099 mg/kg p.c. par jour, soit 99 ng/kg p.c. par jour. On s'attend à ce que ces estimations fournissent des valeurs estimatives de la limite supérieure prudentes de l'exposition possible et que les expositions réelles soient considérablement plus faibles. Étant donné les faibles niveaux d'exposition estimés, le risque potentiel lié à l'exposition à ces substances devrait être faible.

Pour caractériser davantage les risques potentiels associés à l'absorption de la cyclosporine A par l'eau potable, la dose thérapeutique la plus faible pour la cyclosporine A a été définie et une marge d'exposition (ME) a été calculée pour

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

Les renseignements sur le dosage concernant la forme orale de la cyclosporine A indiquent une dose recommandée de 2 mg/kg p.c. par jour (Sandoz Canada Inc., 2008; Apotex Inc., 2011).

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

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

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)

Pour la cyclosporine A, le calcul donne une marge d'exposition supérieure à 20 000. Étant donné la nature très prudente des valeurs d'entrée relatives à l'exposition et l'utilisation de données humaines pour calculer un point de départ pour la caractérisation du risque, cette marge d'exposition appuie la conclusion selon laquelle les risques provenant d'une exposition indirecte à la cyclosporine A sont faibles.

Dans la mesure où la cyclosporine E n'est pas commercialisée au Canada, on ne s'attend à aucune exposition ni, par conséquent, à aucun risque concernant cette substance.

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

Il existe des incertitudes quant à l'estimation de l'exposition en raison de l'absence de mesures représentatives des concentrations de cyclosporine A

dans l'eau potable au Canada et de l'utilisation de modèles pour estimer le risque pour la santé humaine. Toutefois, il est fort probable que les expositions réelles à la cyclosporine A dans l'eau potable au Canada soient plus faibles que celles utilisées à partir des modèles. Les hypothèses par défaut très prudentes utilisées vont en ce sens. L'incertitude liée aux estimations des risques pour les humains pourrait être réduite de manière importante grâce à l'utilisation des données de concentration mesurées pour la cyclosporine A dans les eaux de surface et dans l'eau potable au Canada.

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

La cyclosporine A peut également avoir d'autres utilisations que celle indiquée sur l'étiquette ou des usages vétérinaires qui ne sont pas pris en compte dans cette évaluation. La quantité de la substance utilisée à ces fins est inconnue et l'estimation des rejets est par le fait même impossible à cette étape.

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.

10. Conclusion proposée

Compte tenu de tous les éléments de preuve contenus dans la présente évaluation préalable, le risque associé à la cyclosporine A et à la cyclosporine E est faible pour les organismes et l'intégrité globale de l'environnement. On conclut que ces deux 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 la cyclosporine A et la cyclosporine E ne répondent 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, à une concentration ou dans des conditions de nature à mettre en danger la vie et la santé humaine au Canada.

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

11. Références

- [AOPWIN] Atmospheric Oxidation Program for Windows [modèle d'évaluation]. 2010. Version 1.92a. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm
- Apotex Inc. 2011. Monographie de produit – Apo-Cyclosporine. [révisé le 12 août 2011]. [cité dans BDPP, 2010].
- Arnot, J.A., Mackay, D., Bonnell, M. 2008a. Estimating metabolic biotransformation rates in fish from laboratory data. *Environ. Toxicol. Chem.* 27(2):341-351.
- Arnot, J.A., Mackay, D., Parkerton, T.F., Bonnell, M. 2008b. A database of fish biotransformation rates for organic chemicals. *Environ. Toxicol. Chem.* 27(11):2263-2270.
- Arnot, J.A., Meylan, W., Tunkel, J., Howard, P.H., Mackay, D., Bonnell, M., Boethling, R.S. 2009. A quantitative structure-activity relationship for predicting metabolic biotransformation rates for organic chemicals in fish. *Environ. Toxicol. Chem.* 28(6):1168-1177.
- Bard, S.M. 2000. Multixenobiotic resistance as a cellular defence mechanism in aquatic organisms. *Aquat. Toxicol.* 48:357-389.
- Bard, S.M., Gadbois, S. 2007. Assessing neuroprotective P-glycoprotein activity at the blood-brain barrier in killifish (*Fundulus heteroclitus*) using behavioural profiles. *Mar. Environ. Res.* 64:679-682.
- [BCFBAF] BioConcentration Factor Program for Windows [modèle d'évaluation]. 2010. Version 3.10. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm
- [BDIPSN] Base de données sur les ingrédients des produits de santé naturels [base de données sur Internet]. 2011. Version 2.1. Ottawa (Ont.) : Santé Canada. [consulté en mars 2013]. Accès : <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhpid-bdipns/search-rechercheReg.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://webprod5.hc-sc.gc.ca/lnhpd-bdpsnh/language-langage.do?lang=fra&url=Search-Recherche>
- Belyaeva, N.F., Kashirtseva, V.N., Medvedeva, N.V., Khudoklinova, Y.Y., Ipatova, O.M., Archakov, A.I. 2009. Zebrafish as a model system for biomedical studies. *Biochem. (Mosc.) Suppl. Ser. B Biomed. Chem.* 3(4):343-350.
- [BIOWIN] Biodegradation Probability Program for Windows [modèle d'évaluation]. 2010. Version 4.10. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of

Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

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

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

Bowers, L.D. 1990. Studies of cyclosporine and metabolite toxicity in renal and hepatocyte culture systems. *Transplant. Proc.* 22(3):1135-1136.

Budavari, S. (éd.) 1989. Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 11^e éd. Whitehouse Station (NJ) : Merck & Co.

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.

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

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

Canada. 1999. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*. L.C., 1999, ch. 33. *Gazette du Canada*, Partie III, vol. 22, n^o 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://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-2000-107/page-1.html>

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

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

[CIRC] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1990. Cyclosporin. In: *Pharmaceutical drugs. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 50:77-114. Accès : monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol50/index.php

[CIRC] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2012. Cyclosporin. In: *A review of human carcinogens: pharmaceuticals. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 100A:337-345. Accès : monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100A/index.php

- Copeland, K.R., Thliveris, J.A., Yatscoff, R.W. 1990. Toxicity of cyclosporine metabolites. *Ther. Drug Monit.* 12(6):525-532.
- Dai, Y., Iwanaga, K., Lin, Y.S., Hebert, M.F., Davis, C.L., Huang, W., Kharasch, E.D., Thummel, K.E. 2004. *In vitro* metabolism of cyclosporine A by human kidney CYP3A5. *Biochem. Pharmacol.* 68:1889-1902.
- Dong, H., Jiang, J., Yan, T., Zhao, J. 2011. Optimization of cyclosporin A production by *Beauveria nivea* in continuous fed-batch fermentation. *Arch. Biol. Sci. Belgrade* 63(3):907-914.
- [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
- El-Tayar, N., Mark, A.E., Vallat, P., Brunne, R.M., Testa, B., van Gunsteren, W.F. 1993. Solvent-dependent conformation and hydrogen-bonding capacity of cyclosporin A: evidence from partition coefficients and molecular dynamics simulations. *J. Med. Chem.* 36:3757-3764.
- Environnement Canada. 2007. Guidance for conducting ecological assessments under CEPA, 1999 – Science Resource Technical Series, technical guidance module: QSARs. Document de travail préliminaire révisé. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des évaluations écologiques.
- Environnement Canada. 2009. Guidance for conducting ecological assessments under CEPA, 1999. Science Resource Technical Series, Technical guidance module: Mega Flush consumer release scenario. Document de travail. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des évaluations écologiques.
- Environnement Canada. 2010a. IGETA report: CAS RN 59865-13-3. Rapport inédit. 25 novembre 2010. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des évaluations écologiques.
- Environnement Canada. 2010b. Mega Flush report: CAS RN 59865-13-3. Version 1. Rapport inédit. 25 novembre 2010. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des évaluations écologiques.
- [EPI Suite] Estimation Programs Interface Suite for Microsoft Windows [modèle d'évaluation]. 2008. Version 4.00. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm
- [EQC] Equilibrium Criterion Model. 2003. Version 2.02. Peterborough (Ont.) : Université Trent, Canadian Environmental Modelling Centre. Accès : <http://www.trentu.ca/academic/aminss/envmodel/models/EQC2.html>
- Faria, M., Navarro, A., Luckenbach, T., Piña, B., Barata, C. 2011. Characterization of the multixenobiotic resistance (MXR) mechanism in embryos and larvae of the zebra mussel (*Dreissena polymorpha*) and studies on its role in tolerance to single and mixture combinations of toxicants. *Aquat. Toxicol.* 101:78-87.
- Fiolka, M.J. 2008. Immunosuppressive effect of cyclosporin A on insect humoral immune response. *J. Invertebr. Pathol.* 98:287-292.

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

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

[HSDB] Hazardous Substances Data Bank [base de données sur Internet]. 1983-. Bethesda (MD) : National Library of Medicine (États-Unis). [révisé le 20 décembre 2006; consulté en mars 2013]. Accès : www.toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB

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

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

Ismailos, G., Reppas, C., Dressman, J.B., Macheras, P. 1991. Unusual solubility behaviour of cyclosporin A in aqueous media. *J. Pharm. Pharmacol.* 43(4):287-289.

Issac, C.E., Jones, A., Pickard, M.A. 1990. Production of cyclosporins by *Tolypocladium niveum* strains. *Antimicrob. Agents Ch.* 34(1):121-127

Jeffery, J. 1991. Cyclosporine Analogues. *Clinical Biochemistry* 24:15-21.

Jegorov, A., Halada, P., Safarik, K. 2000. Cyclosporin A metabolism in brown bullhead, *Ameriurus nebulosus*. *Fish Physiol. Biochem.* 23:257-264.

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

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

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

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

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.

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

Nakajima, H., Hamasaki, T., Nishimura, K., Kimura, Y., Udagawa, S., Sato, S. 1988. Isolation of 2-acetyl-amino-3-hydroxy-4-methyl-oct-6-enoic acid, a derivative of the Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. *Agric. Biol. Chem.* 52:1621-1623.

[NCI] National Chemical Inventories [base de données sur CD-ROM]. 2007. 1^{re} éd. Columbus (OH) : American Chemical Society. [consulté le 9 juin 2010].

Novartis. 2006. Safety data sheet: Cyclosporin/Ds 11 [en ligne]. Global product safety [consulté le 17 juin 2010]. Disponible sur demande.

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

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2002. Manual for investigation of HPV chemicals. Annex 1: Guidance for completing a SIDS dossier. Paris (France) : Organisation de coopération et de développement économiques.

[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.

Park, J. 2005. Pharmaceuticals in the environment and management approaches in Korea. Seoul (Corée) : Korea Environment Institute.

Podsiadlowski, L., Matha, V., Vilcinskas, A. 1998. Detection of a P-glycoprotein related pump in *Chironomus* larvae and its inhibition by verapamil and cyclosporin A. *Comp. Biochem. Physiol. B.* 121:443-450.

Ran, Y., Zhao, L., Xu, Q., Yalkowsky, S.H. 2001. Solubilization of cyclosporin A. *AAPS PharmSciTech* 2(1):23-26.

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

Sanderson, H., Thomsen, M. 2009. Comparative analysis of pharmaceuticals versus industrial chemicals acute aquatic toxicity classification according to the United Nations classification system for chemicals. Assessment of the (Q)SAR predictability of pharmaceuticals acute aquatic toxicity and their predominant acute toxic mode-of-action. *Toxicol. Lett.* 187:84-93.

Sandoz Canada Inc. 2008. Monographie de produit – Sandoz Cyclosporine. [révisé le 4 février 2008]. [cité dans BDPP, 2010].

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.

Schenker, U., Macleod, M., Scheringer, M., Hungerbühler, K. 2005. Improving data quality for environmental fate models: a least-squares adjustment procedure for harmonizing physicochemical properties of organic compounds. *Environ. Sci. Technol.* 39:8434-8441.

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

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

Sigma-Aldrich. 2010. Product search: cyclosporin. St. Louis (MO) : Sigma-Aldrich. [consulté le 25 novembre 2010]. Accès : www.sigmaaldrich.com/

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

USFDA] US Food and Drug Administration. 1996. Index of petitions and actions supporting categorical exclusions for foods, food additives, and color additives in proposed 21 CFR Part 25. Docket No. 96N-0057.

Vilcinskas, A., Jegorov, A., Landa, Z., Gotz, P., Matha, V. 1999. Effects of beauverolide L and cyclosporin A on humoral and cellular immune response of the greater wax moth, *Galleria mellonella*. *Comp. Biochem. Physiol. C* 122:83-92.

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.

Weiser, J., Matha, V. 1988. The insecticidal activity of cyclosporines on mosquito larvae. *J. Invertebr. Pathol.* 51:92-93.

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

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