



Government
of Canada

Gouvernement
du Canada

APPROCHE DE GESTION DES RISQUES

pour le

1-chloro-2-[2,2-dichloro-1-(4-chlorophényl)éthyl]benzène (Mitotane)

**Numéro de registre du Chemical Abstracts
Service (n° CAS) :
53-19-0**

Environnement et Changement climatique Canada
Santé Canada

octobre 2017

Canada

Résumé de la gestion des risques proposée

Le présent document décrit la mesure de gestion des risques proposée pour le mitotane. Dans ce cas-ci, étant donné l'utilisation exceptionnelle du mitotane, le gouvernement du Canada envisage l'application de dispositions relatives à de nouvelles activités en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999). Aucune mesure de gestion des risques n'est proposée pour limiter l'utilisation essentielle du mitotane en tant que médicament thérapeutique.

Afin d'élaborer la définition de « nouvelles activités » pour cette substance, des renseignements sur les éléments suivants peuvent être fournis d'ici le 27 décembre à la personne-ressource désignée à la section 8 du présent document :

- Toute fabrication de mitotane ou de produits contenant du mitotane au Canada (depuis 2006);
- Toute importation de mitotane (depuis 2006), sauf les quantités déclarées précédemment au cours de la période de commentaires du public sur le Cadre de gestion des risques publié le 6 juillet 2013; et
- Tout autre détail concernant l'utilisation de la substance au Canada (depuis 2006), au-delà de ce qui est présenté dans le présent document.

Nota : Ce résumé est une liste abrégée de la mesure proposée pour gérer cette substance et de l'information recherchée pour éclairer la prise de décision en ce qui concerne la gestion des risques identifiés. Reportez-vous à la section 3 du présent document pour une explication complète des détails à cet égard. Il convient de noter que la mesure de gestion des risques décrite peut évoluer afin de prendre en compte l'information figurant dans le présent document ainsi que les renseignements supplémentaires obtenus lors de la période de commentaires du public et auprès d'autres sources.

Table des matières

Résumé de la gestion des risques proposée	3
1. Contexte	5
2. Enjeu	6
2.1 Conclusion du rapport final de l'évaluation préalable.....	6
2.2 Recommandation en vertu de la Icpe	6
2.3 Période de commentaires du public sur le cadre de gestion des risques	7
3. Gestion des risques proposée	7
3.1 Objectif proposé en matière d'environnement.....	7
3.2 Objectif proposé en matière de gestion des risques	7
3.3 Mesure proposée en matière de gestion des risques.....	8
3.4 Lacunes dans l'information nécessaire à la gestion des risques.....	8
4. Renseignements généraux	9
5. Sources d'exposition et risques identifiés	11
6. Éléments à prendre en considération pour la gestion des risques.....	13
7. Aperçu de la gestion des risques existante	16
8. Prochaines étapes	18
9. Références	19

1. Contexte

La *Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1999* (LCPE) (Canada, 1999) confère au ministre de l'Environnement et au ministre de la Santé (les ministres) l'autorité nécessaire pour mener des évaluations afin de déterminer si des substances sont toxiques¹ pour l'environnement et/ou nocives ou dangereuses pour la santé humaine² tel que défini à l'article 64 de la LCPE et, le cas échéant, de gérer les risques associés.

En décembre 2006, 193 substances chimiques ont été identifiées comme étant d'intérêt prioritaire aux fins d'évaluation en raison de leurs propriétés dangereuses et de leur potentiel de risque pour la santé humaine et l'environnement. En février 2007, dans le cadre du Défi du Plan de gestion des produits chimiques, les ministres ont commencé à publier, aux fins de commentaires des représentants de l'industrie et des parties intéressées, les profils des lots comportant de 12 à 19 substances hautement prioritaires. De nouveaux lots furent ainsi publiés tous les trois mois aux fins de commentaires, et le pouvoir de collecte d'information prévu à l'article 71 de la LCPE fut utilisé pour rassembler des renseignements particuliers lorsque nécessaire.

La substance 1-chloro-2-[2,2-dichloro-1-(4-chlorophényl)éthyl]benzène, numéro 53-19-0 du registre du Chemical Abstracts Service (NE CAS)³, ci-après appelée « mitotane », est incluse dans le lot 12 du Défi.

¹ Article 64 de la LCPE : *Pour l'application [des parties 5 et 6 de la loi], mais non dans le contexte de l'expression « toxicité intrinsèque », est toxique toute substance qui pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à :*

- (a) avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique;*
- (b) mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie; et*
- (c) constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.*

² La détermination de la conformité à l'un ou plusieurs des critères énoncés à l'article 64 repose sur une évaluation des risques potentiels pour l'environnement ou la santé humaine associés 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 dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques n'est pas pertinente, mais n'empêche pas, une évaluation basée sur les critères de danger définis aux *Règlement sur les produits dangereux* et *Règlement sur les produits contrôlés*. Ces Règlements font partie du cadre réglementaire applicable au Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail, pour les produits destinés à être utilisés au travail. De la même manière, une conclusion qui s'inspire des critères définis à l'article 64 de la LCPE n'exclut pas les mesures prises en vertu d'autres articles de la LCPE ou d'autres lois.

³ NE CAS : Numéro de registre du Chemical Abstracts Service. Les renseignements provenant du Chemical Abstracts Service sont la propriété de l'American Chemical Society. Toute utilisation ou redistribution, sauf si elle sert à répondre aux besoins législatifs ou si elle est nécessaire pour les rapports au gouvernement du Canada lorsque des renseignements ou des rapports sont exigés par la loi ou une politique administrative, est interdite sans l'autorisation écrite préalable de l'American Chemical Society.

2. Enjeu

2.1 Conclusion du rapport final de l'évaluation préalable

Santé Canada et Environnement Canada ont mené des évaluations scientifiques conjointes pertinentes dans le cadre de l'évaluation du mitotane au Canada. Un avis résumant les considérations scientifiques du rapport final d'évaluation préalable du mitotane a été publié dans la Partie I de la *Gazette du Canada* le 27 octobre 2017 (Canada, 2017a,b).

D'après les renseignements disponibles, le rapport final d'évaluation préalable conclut que le mitotane est toxique en vertu du paragraphe 64(a) de la LCPE parce qu'il pénètre ou peut pénétrer 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 (Canada, 2017a,b).

Le mitotane satisfait également aux critères de persistance et de bioaccumulation définis dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000), établi en vertu de la LCPE (Canada, 2017a,b).

Par contre, le mitotane ne satisfait pas aux critères des paragraphes 64(b) et (c) de la LCPE parce qu'il ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie ou à avoir un effet nocif sur la vie ou la santé humaine.

Pour obtenir de plus amples informations à propos des conclusions portant sur l'évaluation du mitotane, consultez le rapport d'évaluation préalable à l'adresse : <http://www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca/challenge-defi/batch-lot-12/index-fra.php>.

2.2 Recommandation en vertu de la LCPE

D'après les conclusions du rapport final d'évaluation préalable tirées en vertu de la LCPE, les ministres recommandent d'inscrire le mitotane sur la Liste des substances toxiques de l'annexe 1 de la Loi⁴.

Dans certains cas, les ministres doivent proposer de recommander l'inscription d'une substance à la Liste des substances toxiques et en plus, de recommander

⁴ Lorsqu'il est conclu qu'une substance satisfait à un ou plusieurs des critères en vertu de l'article 64 de la LCPE, les ministres peuvent proposer de ne rien faire concernant la substance, d'inscrire la substance sur la Liste des substances prioritaires pour une évaluation supplémentaire ou de recommander l'inscription de la substance sur la Liste des substances toxiques de l'annexe 1 de la Loi.

la mise en application de la quasi-élimination de celle-ci, le cas échéant⁵. Dans ce cas-ci, le mitotane satisfait aux critères de la quasi-élimination énoncés au paragraphe 77(4) de la LCPE.

2.3 Période de commentaires du public sur le Cadre de gestion des risques

Le document sur le Cadre de gestion des risques pour le mitotane, qui résumait les mesures proposées en matière de gestion des risques étudiées à ce moment-là, a été publié le 6 juillet 2013. Les représentants de l'industrie et d'autres parties intéressées ont été invités à soumettre leurs commentaires concernant ce document au cours d'une période de 60 jours. Les commentaires reçus relativement à ce Cadre de gestion ont été pris en considération dans l'élaboration du présent document. Un résumé des réponses aux commentaires reçus se trouve à l'adresse :

<http://www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca/challenge-defi/batch-lot-12/index-fra.php>.

3. Gestion des risques proposée

3.1 Objectif proposé en matière d'environnement

Les objectifs proposés en matière d'environnement sont des énoncés quantitatifs ou qualitatifs de ce qui devrait être atteint pour traiter les préoccupations environnementales. Dans le cas des substances toxiques qui résultent principalement de l'activité humaine et qui sont persistantes et bioaccumulables, l'objectif proposé en matière d'environnement est habituellement une quasi-élimination des rejets de ces substances dans l'environnement⁶. L'objectif proposé en matière d'environnement sera de limiter l'introduction du mitotane dans l'environnement dans la mesure du possible étant donné l'utilisation exceptionnelle du mitotane en tant que médicament chimiothérapeutique.

3.2 Objectif proposé en matière de gestion des risques

Les objectifs proposés en matière de gestion des risques définissent des cibles quantitatives ou qualitatives visées en mettant en œuvre un ou des règlement(s),

⁵ Une substance qui est ou peut être毒ique en vertu de la LCPE, qui se retrouve dans l'environnement principalement à la suite d'une activité humaine, qui y persiste et peut s'y accumuler mais, qui n'est pas une substance inorganique d'origine naturelle ou un radionucléide d'origine naturelle, doit être inscrite à l'annexe 1 et être assujettie aux exigences de quasi-élimination de la Loi.

⁶ Selon la LCPE, lorsqu'il s'agit du rejet d'une substance toxique dans l'environnement suite à une activité humaine, la quasi-élimination signifie la réduction définitive de la quantité ou concentration de cette substance à un niveau inférieur à la limite de dosage précisée dans la Liste de quasi-élimination. La limite de dosage est la plus faible concentration pouvant être mesurée avec exactitude au moyen de méthodes d'analyse et d'échantillonnage précises mais courantes (Canada, 1999).

instrument(s) et/ou outil(s) de gestion des risques pour une ou des substances spécifique(s). Étant donné l'utilisation exceptionnelle du mitotane comme médicament thérapeutique et les considérations socio-économiques et techniques (section 6.2 de ce document) et conformément à l'objectif proposé en matière d'environnement, l'objectif proposé en matière de gestion des risques sera axé sur l'avis de toute nouvelle activité qui pourrait résulter en une quantité ou concentration bien plus importante de mitotane dans l'environnement, ou pouvant entraîner des moyens ou des circonstances d'exposition au mitotane considérablement différentes, ainsi que sur la prise en considération d'autres mesures de gestion des risques, le cas échéant.

3.3 Mesure proposée en matière de gestion des risques

Pour atteindre les objectifs proposés en matière d'environnement et de gestion des risques, la mesure proposée en matière de gestion des risques pour le mitotane est l'application de **dispositions relatives à de nouvelles activités**⁷ en vertu de la LCPE en tant que mesure de prévention. Aucune mesure de gestion des risques n'est proposée pour limiter l'utilisation essentielle du mitotane en tant que médicament chimiothérapeutique.

À la suite de la publication de l'Approche de gestion des risques, on prendra en compte les renseignements supplémentaires obtenus durant la période de commentaires du public et auprès d'autres sources ainsi que l'information figurant dans le présent document, lors du processus d'élaboration de l'avis d'intention correspondant.

3.4 Lacunes dans l'information nécessaire à la gestion des risques

Il est difficile d'évaluer la contribution réelle du mitotane découlant de son utilisation et décharge dans l'environnement en tant que médicament. À titre de médicament chimiothérapeutique, le mitotane peut être rejeté dans les eaux usées et peut se retrouver dans les effluents d'eaux usées et les biosolides produits par les systèmes d'assainissement ainsi que dans les eaux et les sédiments se trouvant à proximité des rejets d'une source ponctuelle locale. Même si la plupart des rejets dans les systèmes d'assainissement peuvent être attribuables à l'excrétion par l'humain du médicament, des ruissellements provenant de champs agricoles, sur lesquels des pesticides ont pu y être appliqués dans le passé, peuvent aussi s'y déverser. Les emplacements des

⁷ Les dispositions relatives à de nouvelles activités obligent le promoteur à donner un avis et le gouvernement à évaluer les renseignements sur une substance lorsqu'un promoteur propose d'utiliser cette substance dans le cadre d'une nouvelle activité. L'évaluation est menée par les ministres de la Santé et de l'Environnement, en fonction des renseignements fournis par le déclarant et d'autres renseignements mis à leur disposition. Si, d'après les résultats de l'évaluation, la nouvelle activité proposée peut présenter un risque pour l'environnement ou la santé humaine, les ministres peuvent alors prendre en considération d'autres mesures de gestion des risques, si cela est justifié.

systèmes d'assainissement qui reçoivent des apports de mitotane où des patients demeuraient, ou des apports de mitotane provenant des hôpitaux ou centres de santé où le mitotane pourrait être administré, ne sont pas connus, mais devraient être géographiquement dispersés partout au pays. L'utilisation de méthodes de prétraitement ou de systèmes d'assainissement spécialisés dans les hôpitaux et centres de soins de santé n'est pas connue; et, l'efficacité des systèmes d'assainissement dans l'élimination de cette substance est incertaine, car ces systèmes ne sont habituellement pas conçus pour spécifiquement éliminer les produits pharmaceutiques.

Afin d'éclairer la prise de décisions quant à de futures évaluations ou mesures de gestion des risques, il est important de déterminer les changements apportés aux renseignements déclarés depuis 2006. En ayant les informations manquantes ci-haut mentionnées en tête et la mesure proposée relatif à de nouvelles activités, les renseignements suivants peuvent être fournis d'ici le 27 décembre 2017 à la personne-ressource désignée à la section 8 du présent document :

- Des renseignements sur les activités en cours ou planifiées liées à la substance qui pourraient servir à l'élaboration de la définition de « nouvelles activités » au cours du développement de l'instrument proposé relatif à celles-ci, notamment :
 - Toute fabrication du mitotane ou de produits contenant cette substance au Canada (depuis 2006);
 - Toute importation de mitotane (depuis 2006), sauf les quantités déclarées précédemment au cours de la période de commentaires du public sur le Cadre de gestion des risques publié le 6 juillet 2013; et
 - Tout autre détail concernant l'utilisation de cette substance au Canada (depuis 2006), au-delà de ce qui est présenté dans le présent document;
- Tout renseignement afin de combler les lacunes en matière d'information, tel que, entre autres :
 - Tout renseignement sur la surveillance environnementale;
 - Tout renseignement concernant des méthodes potentielles et les efficacités des systèmes d'assainissement (p. ex. dans l'élimination de cette substance dans les effluents d'eaux usées); et
 - Tout renseignement supplémentaire sur cette substance, au-delà de ce qui est présenté dans ce document.

4. Renseignements généraux

4.1 Utilisations courantes et secteurs identifiés

Des renseignements ont été recueillis à la suite d'un avis publié en vertu de l'article 71 de la LCPE pour l'année civile 2005 (Canada, 2006). Les résultats indiquent que le mitotane n'a pas été fabriqué au Canada; toutefois, deux

entreprises ont importé entre 100 et 1 000 kg/an de mitotane au Canada (Environnement Canada, 2005).

Pour l'année civile 2006, les résultats obtenus grâce à un avis publié en vertu de l'article 71 de la LCPE indiquent également que le mitotane n'a pas été fabriqué, importé ou utilisé au Canada en des quantités dépassant les seuils prescrits; toutefois, une entreprise canadienne a exprimé un intérêt pour cette substance (Canada, 2009a).

De récents renseignements de l'industrie pharmaceutique révèlent que l'utilisation réelle au Canada varie d'une année à l'autre, mais que les quantités se chiffrent habituellement entre 100 kg et 1 000 kg par année (Environnement Canada, 2013a).

Au Canada, le mitotane est inscrit dans la Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) de Santé Canada en tant qu'ingrédient actif présent dans un médicament pharmaceutique homologué (BDPP, 2010). Ce médicament prescrit est un agent chimio-thérapeutique oral utilisé dans le traitement du cancer des glandes surrénales⁸ (ATSDR, 2002; SCC, 2010; Université du Michigan, 2010). Plus précisément, le mitotane est indiqué dans le traitement des cancers cortico-surrénaliens inopérables, métastatiques et récurrents⁹ (Attivi, 2010; Bristol-Myers Squibb, 2010; Santé Canada, 2011a).

Le nombre exact de cas atteints du cancer cortico-surrénalien est inconnu et ces cas peuvent être déclarés dans les catégories générales d'autres cancers endocriniens ou de cancer du rein (p. ex. dans la base de données du National Cancer Institute des États-Unis intitulée Surveillance, Epidemiology, and End Results, qui se trouve à l'adresse <http://seer.cancer.gov> ou par la Société canadienne du cancer [SCC]). En 2010, 305 nouveaux cas de cancers endocriniens ont été déclarés au Canada (SCC 2014).

La plupart des cliniciens considèrent le mitotane comme le médicament de choix pour le traitement des cancers cortico-surrénaliens (ASHP, 2010; Santé Canada, 2011a). Une dose moyenne de mitotane d'au moins 8 à 10 grammes par jour est recommandée par le distributeur (Bristol-Myers Squibb, 2010). La réponse des patients au mitotane est très variable (Attivi, 2010). Le patient reste à l'hôpital jusqu'à l'établissement d'un régime stable, soit jusqu'à ce que la dose maximale tolérée soit atteinte (Bristol-Myers Squibb, 2010). La concentration recommandée de mitotane dans le plasma (de 14 à 20 mg/L) est généralement

⁸ Les deux glandes surrénales se situent au-dessus de chaque rein, dans la partie supérieure de l'abdomen. Elles font partie du système endocrinien (SCC, 2014).

⁹ Les tumeurs malignes (cancéreuses) des glandes surrénales sont rares. Le plus souvent, le cancer présent dans d'autres parties du corps se propage (métastase) aux glandes surrénales, c'est-à-dire qu'il se forme rarement dans les glandes surrénales. Les glandes surrénales sont enveloppées d'une couche extérieure de tissu de glande nommé le cortex et d'une couche intérieure d'un tissu nerveux nommé la medulla. Un cancer se formant dans le cortex se nomme un carcinome cortico-surrénalien (SCC, 2014).

atteinte après une période de deux à trois semaines (Moy, 1961). Le patient est libéré de l'hôpital pour le reste du traitement, dont la durée peut varier entre 4 et 48 mois (Hutter et Kayhoe, 1966; Baudin *et al.*, 2001; Brunton *et al.*, 2005, Terzolo *et al.*, 2000; ASHP, 2010; Attivi, 2010).

Dans d'autres pays, on a également signalé l'utilisation du mitotane dans le traitement du syndrome de Cushing (hyperadrénocorticisme) chez les humains et les chiens (ATSDR, 2002; HSDB, 2010).

Les principales parties intéressées liées à cette substance comprennent :

- Le secteur pharmaceutique, y compris les fabricants, importateurs et distributeurs; ainsi que
- Les organismes de santé non-gouvernementaux et les Canadiens.

5. Sources d'exposition et risques identifiés

5.1 Sources et rejets dans l'environnement au Canada

Le mitotane n'est pas présent naturellement dans l'environnement. Cette substance peut se retrouver dans l'environnement en partie en raison de son utilisation actuelle en tant que médicament chimiothérapeutique, et principalement à cause d'applications antérieures de produits insecticides, tels que le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) et le dicofol (ARLA, 2007).

En tant qu'agent chimiothérapeutique, le mitotane est administré sous forme de comprimés oraux. Selon la monographie de produit, répertoriée dans la BDPP (2010), le mitotane est absorbé dans le corps ou converti en métabolite hydrosoluble. Aucune forme inchangée de mitotane n'a été détectée dans l'urine ou la bile (US FDA, 2009). La capacité de l'intestin à dissoudre la dose quotidienne moyenne de mitotane, nécessaire pour l'absorption, est limitée.

Etant donné qu'il existe peu de renseignements fiables sur le sort et la transformation possible du produit non absorbé, il est estimé, de façon prudente, que 60 % de ce dernier est excrété sous forme inchangée dans les matières fécales (Moy, 1961). Par conséquent, le mitotane peut pénétrer dans les systèmes d'assainissement, où il a tendance à se répartir dans les boues, qui peuvent être transformées en biosolides. Le mitotane devrait être présent dans les eaux et les sédiments à proximité des rejets d'une source ponctuelle locale. L'épandage de biosolides dans les champs agricoles constitue un point d'entrée potentiel du mitotane dans le sol au Canada.

La majeure partie des concentrations mesurées de mitotane, mentionnées dans l'évaluation finale, qui se retrouve dans l'eau de surface, les sols et les sédiments devrait toutefois provenir d'applications antérieures de pesticides et non de l'utilisation actuelle de médicament chimiothérapeutique. En réalité, pour une grande partie des concentrations mesurées provenant d'échantillons de tous les

milieux environnementaux, le mitotane n'a pas été détecté. Compte tenu de la tendance du mitotane à se déposer dans les sédiments et de l'utilisation limitée de cette substance au Canada, il ne devrait pas y avoir des concentrations ambiantes élevées de celle-ci dans les eaux de surface (Canada, 2017a).

5.2 Expositions préoccupantes au Canada

Puisque le mitotane peut être rejeté à l'eau, un tableau d'Environnement Canada, a été utilisé pour estimer la concentration de la substance dans différents cours d'eau récepteurs d'effluents issus de systèmes de traitement d'assainissement dans lesquels du mitotane a pu être rejeté (Environnement Canada, 2013b).

Puisque le médicament est seulement prescrit à un nombre limité de patients au Canada, le mitotane devrait être rejeté dans quelques sites seulement en tout temps. En outre, puisque l'on ne connaît pas l'emplacement des systèmes d'assainissement recevant des apports de mitotane, la dose quotidienne de médicament d'un seul patient a été entrée pour tous les sites figurant dans le tableau afin de déterminer la fraction de sites qui pourrait présenter un risque si le mitotane était utilisé et excrété par un seul résident dans la région visée. Le tableau fournit ces estimations pour environ 1 000 sites de rejet dans tout le Canada. Les hypothèses suivantes¹⁰ ont été utilisées :

- une perte de 60 % dans les eaux usées de la dose quotidienne recommandée pour un seul utilisateur;
- un taux d'élimination du système de traitement des eaux usées estimé à 87 % pour les lagunes facultatives et aérées, à 54,6 % en cas de traitement primaire seulement et à 68,1 % en cas de traitements primaire et secondaire combinés;
- un facteur de dilution dans l'eau réceptrice sur une échelle de 1 à 10;
- une dose quotidienne moyenne de 9 grammes prise par les patients (Bristol-Myers Squibb, 2010); et

Selon les quantités de 100 à 1 000 kg déclarées, entre 30 et 304 patients pourraient utiliser le médicament annuellement au Canada. En supposant un seul patient par site au Canada, le nombre de patients qui pourraient utiliser ce médicament chimiothérapeutique représente également le nombre de sites où l'analyse du quotient de risque s'applique à un moment donné. Ainsi, la concentration environnementale estimée (CEE) du mitotane dans les cours d'eau récepteurs a été estimée entre $8,8 \times 10^{-5}$ et 0,25 mg/L (Environnement Canada, 2013b).

¹⁰ Les concentrations estimées de mitotane rejeté dans l'environnement sont fondées sur des hypothèses appliquées en fonction de son utilisation actuelle en tant que médicament prescrit. La présence dans l'environnement d'une contamination historique causée par le DDT et le dicofol n'est pas prise en considération et l'utilisation clinique du mitotane constitue la totalité des rejets de mitotane associés au médicament.

D'après les données portant sur environ 1 000 systèmes de traitement des eaux usées, il est prévu que les CEE du mitotane pourraient dépasser la concentration estimée sans effet (CESE)¹¹ dans environ 81 % des plans d'eau du Canada qui reçoivent les rejets d'eaux usées où un seul patient utilisant le mitotane demeurerait (Environnement Canada, 2013b). Toutefois, il existerait un nombre limité de patients qui utilisent du mitotane au Canada en tout temps. D'un point de vue statistique, 81 % des sites où demeurent les 30 à 304 patients pourraient présenter un risque d'effets nocifs sur l'environnement pour les organismes aquatiques. Si l'hypothèse est posée que chaque patient demeure près d'un plan d'eau différent, il est alors estimé que des effets nocifs chez les organismes aquatiques pourraient survenir dans environ 25 à 250 plans d'eau chaque année où des effluents d'eaux usées sont rejetés à la suite de l'utilisation du mitotane en tant que médicament chimiothérapeutique (Canada, 2017a). En tenant compte qu'il y a plus de 3 700 systèmes d'assainissement au Canada (Environnement Canada, 2012a), cette estimation représente moins de 7 % de tous les systèmes d'assainissement qui se déversent dans les plans d'eau au pays.

6. Éléments à prendre en considération pour la gestion des risques

6.1 Solutions de recharge et technologies de remplacement

Très peu d'options thérapeutiques sont offertes aux patients atteints d'un cancer inopérable ou d'un cancer cortico-surrénalien métastatique. Par ailleurs, même si d'autres produits chimio-thérapeutiques peuvent être utilisés, et malgré que des essais cliniques puissent être en cours, ces médicaments ou les nouveaux agents potentiels sont le plus souvent administrés avec du mitotane et non en remplacement à celle-ci. À l'heure actuelle, l'utilisation prescrite du mitotane demeure la meilleure option quant à la gestion des cancers cortico-surrénaliens (Santé Canada, 2011a).

Aucun progrès important n'a été réalisé dans le traitement des cancers cortico-surrénaliens (Roman, 2006). Atteindre des taux thérapeutiques prend du temps en raison de la mauvaise solubilité et de la faible biodisponibilité du mitotane (Terzolo *et al.*, 2000). Par conséquent, le mitotane peut être rejeté dans l'environnement par les systèmes d'assainissement locaux par des patients atteints d'un cancer cortico-surrénalien. C'est pourquoi les méthodes utilisées pour rehausser la biodisponibilité et la solubilité du mitotane peuvent réduire le temps nécessaire d'activation thérapeutique et qu'elles peuvent aussi réduire la quantité de mitotane rejeté dans l'environnement. La recherche se poursuit pour identifier des méthodes visant à améliorer la réponse du patient au mitotane.

¹¹ La CESE a été obtenue à partir de la valeur de toxicité chronique, soit la valeur expérimentale valable la plus sensible, pour l'analogue *p,p'*-DDD (n° CAS 72-54-8) pour le *Hyallela Azteca*.

Autres médicaments et thérapies

Le mitotane n'est pas le seul médicament chimiothérapeutique pour le traitement des cancers cortico-surrénaliens. Toutefois, la plupart des médicaments utilisés (p. ex. la streptozotocine, la vincristine, la dacarbazine et la doxorubicine) sont administrés avec le mitotane (SCC, 2014). Des essais cliniques sont en cours où les options de traitement ne nécessitent pas l'utilisation du mitotane. La mise en place de nouveaux traitements du cancer cortico-surrénalien pourrait réduire la nécessité d'utiliser le mitotane à l'avenir. La plupart des essais cliniques sont comptabilisés par le National Cancer Institute (NCI) aux États-Unis et comprennent, entre autres, les antinéoplastons (NCI, 2012a), divers inhibiteurs (Quinkler *et al.*, 2008; Ye *et al.*, 2010; Ayala-Ramirez *et al.*, 2012; NCI, 2012b, 2013a) et la chimiothérapie avec l'utilisation de la chaleur (NCI, 2013b).

Une surproduction d'hormones peut être un symptôme d'un cancer cortico-surrénalien qui est souvent mal traité en raison de traitements de chimiothérapie inefficaces. Des niveaux élevés de sécrétion de cortisol peuvent engendrer une stéroïdogénèse, qui doit être traitée avec des inhibiteurs comme le mitotane. Autre que le mitotane, il existe plusieurs autres inhibiteurs de la stéroïdogénèse qui peuvent être administrés, notamment les médicaments kéroconazole, metyrapone et étomidate (Veytsman *et al.*, 2009).

Par conséquent, malgré les progrès réalisés dans les domaines des nouveaux médicaments et des nouvelles méthodes de traitement, le mitotane demeure le médicament de choix pour traiter les patients atteints d'un cancer cortico-surrénalien. À l'avenir, les nouvelles méthodes d'administration pourront peut-être avantager les patients atteints d'un cancer cortico-surrénalien et, par conséquent, diminuer la quantité de mitotane excrété.

6.2 Facteurs socio-économiques et techniques

Des mesures de gestion des risques ne sont pas proposées ou prises en considération afin de limiter l'utilisation essentielle du mitotane en tant que produit pharmaceutique de traitement contre le cancer¹².

Quant aux rejets de mitotane découlant de son utilisation en tant que médicament chimiothérapeutique, les patients peuvent demeurer à l'hôpital pendant de petites périodes avant de retourner à la maison pour le reste de la période de traitement. Les emplacements des hôpitaux où le mitotane peut être administré et des systèmes d'assainissement recevant des apports de mitotane devraient être dispersés partout au pays. L'utilisation de méthodes de prétraitement ou de systèmes d'assainissement spécialisés dans ces hôpitaux, et

¹² Lors de la sélection des mesures de prévention ou de contrôle à prendre en relation à une substance, les ministres doivent tenir compte des facteurs ou informations, dans l'opinion des ministres, pertinents aux risques d'atteinte à l'environnement ou à la santé et toute question d'ordre social, économique ou technique.

l'efficacité des systèmes d'assainissement en général vis-à-vis l'élimination du mitotane, sont incertaines.

Les produits pharmaceutiques et certains produits de soins personnels ne sont généralement pas éliminés par les procédés de traitement des eaux usées classiques. Cette situation s'explique par le fait que ces produits aient en règle générale des structures plus complexes et non biodégradables dans des conditions de traitement des eaux usées standard. Ils peuvent être éliminés à l'aide de techniques d'élimination plus avancées (p. ex. des processus par électrodialyse et oxydation avancée, tels que l'ozonisation, les bioréacteurs à membranes, l'absorption par le charbon actif en poudre, l'osmose inverse et directe et la nanofiltration) soient seules, soient combinées, avec plus ou moins de succès (Alturki, 2013; Dodd *et al.*, 2008; Escher *et al.*, 2006; Esplugas *et al.*, 2007; Söderberg, 2008; Wang *et al.*, 2009; Xue *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2013). Toutefois, ces techniques ont un coût et aucune n'a été mise à l'essai pour l'élimination du mitotane (mais leur efficacité dans l'élimination d'autres médicaments cytostatiques¹³ peut laisser entendre un scénario optimiste quant à l'élimination de ce médicament en question). Reportez-vous à la section 7.1 du présent document pour obtenir plus de renseignements sur la gestion des eaux usées au Canada.

Pour ce qui est des hôpitaux, les effluents d'eaux usées contenant des produits pharmaceutiques peuvent être générés avec des teneurs plus concentrées, nécessitant des méthodes de prétraitement spécialement conçues pour les eaux usées de ces installations afin d'obtenir une plus grande efficacité d'élimination (p. ex. coagulation-flocculation) (Suarez *et al.*, 2009), ou nécessitant des méthodes de traitement spécialisées avant le rejet dans l'environnement (Mulder *et al.*, 2012).

De plus, les produits pharmaceutiques et de soins personnels qui se retrouvent dans les eaux usées et les biosolides représentent des enjeux en émergence au Canada et à l'étranger. Un réseau de surveillance des produits pharmaceutiques et de soins personnels a été mis en place pour étudier la situation de ces produits dans les eaux de surface au Canada. Les objectifs de ce réseau comprennent la détermination des niveaux d'exposition, la compréhension du devenir dans l'environnement de ces produits chimiques et la production de données suffisantes pour définir les risques associés aux rejets de ces produits dans l'environnement (Environnement Canada, 2013c). La surveillance des nouvelles substances préoccupantes est importante dans la compréhension des répercussions qu'ont ces substances sur l'environnement. Le mitotane n'a pas fait l'objet d'une surveillance précise dans le cadre de ce programme, mais un certain nombre de produits pharmaceutiques et de soins personnels (utilisés en

¹³ Le terme « cytostatique » décrit le fonctionnement de certains médicaments utilisés dans le traitement contre le cancer. La plupart des médicaments qui servent dans le traitement contre le cancer tuent les cellules cancéreuses, auquel cas le terme « cytostatique » peut aussi servir (Cancer Research UK, 2013).

plus grande quantité que le mitotane) ont été détectés dans l'environnement et constituent toujours une priorité pour ce réseau.

7. Aperçu de la gestion des risques existante

7.1 Contexte de la gestion des risques existante au Canada

L'utilisation du mitotane en tant que médicament chimiothérapeutique est réglementée en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* (Canada, 1985b) administrée par Santé Canada. Cette utilisation est la seule connue à l'heure actuelle au Canada. Les médicaments inutilisés devraient être rapportés à un programme de récupération des médicaments qui existent dans plusieurs provinces et territoires au Canada (Santé Canada, 2011b).

Assainissement des eaux usées

Il n'existe aucune mesure de gestion des risques définie au Canada visant expressément le contrôle des rejets de mitotane dans l'environnement. Toutefois, il convient de noter que, bien qu'elle ne vise pas expressément les rejets de mitotane utilisé en tant que médicament prescrit, la gestion des systèmes d'assainissement, y compris des biosolides, est assujettie à diverses lois fédérales, provinciales, territoriales et municipales au Canada.

À l'échelle fédérale, Environnement Canada administre le *Règlement sur les effluents des systèmes d'assainissement des eaux usées* en vertu de la *Loi sur les pêches* (Canada, 1985c; Canada, 2012a; Environnement Canada, 2012a). Ce Règlement a pour objectif de réduire les risques pour la santé des écosystèmes, les ressources halieutiques et la santé humaine en diminuant la quantité de substances nocives rejetées dans les eaux de surface par les effluents d'eaux usées. Alors que l'Agence canadienne d'inspection des aliments réglemente la vente et l'importation des biosolides destinés à être utilisés comme engrains ou supplément en vertu de la *Loi sur les engrains* (Canada, 1985d) et du *Règlement sur les engrains* (Canada, 2009b).

Les provinces et les territoires gèrent l'entretien et le fonctionnement des systèmes d'assainissement et des installations de compostage ainsi que le traitement, l'utilisation et l'élimination des biosolides, y compris l'application au sol, en vertu de lois et de règlements provinciaux et territoriaux, des pratiques de gestion optimale et de lignes directrices. Pour obtenir les approbations, les permis et les licences, il faut satisfaire à différentes normes et exigences en matière de renseignements. Les municipalités établissent généralement des règlements municipaux sur l'utilisation des égouts (CCME, 2009, 2010). En outre, d'autres organisations, comme le Conseil canadien des ministres de

l'environnement (CCME) et le Bureau de normalisation du Québec (BNQ)¹⁴, proposent des normes et des lignes directrices que les autorités compétentes peuvent utiliser pour l'élaboration de politiques ou l'examen des exigences liées aux systèmes d'assainissement des eaux usées et aux biosolides.

7.2 Contexte de la gestion des risques existante à l'étranger

Il n'existe aucune mesure de gestion des risques définie à l'étranger visant le contrôle des rejets de mitotane dans l'environnement de son utilisation en tant que médicament chimiothérapeutique.

7.3 Contexte de gestion des risques au sujet du DDT et du dicofol

Un certain nombre de mesures de gestion des risques nationales et internationales liées au mitotane dans les produits antiparasitaires traditionnellement utilisés au Canada comprennent :

Au Canada

- La *Loi sur les produits antiparasitaires* (LPA; Canada, 1985a) administrée par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA).
 - Au Canada, l'utilisation du DDT a été restreinte en 1970 et depuis 1985, la substance n'est plus homologuée en vertu de la LPA (CCME, 1999), et
 - Le dicofol n'est plus inscrit en tant que produit antiparasitaire sous la LPA et n'a jamais été fabriqué au Canada. Les ventes de dicofol ont été discontinuées de façon volontaire en décembre 2008, et toutes utilisations de ce produit ne sont plus permises depuis le 31 décembre 2011. Depuis, il est illégal de vendre ou d'utiliser des produits contenant du dicofol au Canada;
- Le *Règlement sur certaines substances toxiques interdites* (Canada, 2012b) en vertu de la LCPE pour empêcher toute utilisation possible du DDT à des fins autres que la lutte antiparasitaire (Environnement Canada, 2010a); et
- La gestion et l'assainissement des sites contaminés au Canada relèvent de la compétence des gouvernements fédéral, provinciaux ou territoriaux, selon l'emplacement du site (CCME, 1997; Environnement Canada, 2012b).

¹⁴ Les publications du CCME et du BNQ se trouvent aux adresses suivantes : <http://www.ccme.ca> et <http://www.bnq.qc.ca>.

À l'étranger

A l'exception des contrôles liés au pesticide DDT (tels que Londres, 1987; ATSDR, 2002; Secrétariat de la Convention de Rotterdam, 2004; Secrétariat de la Convention de Bâle, 2007; Secrétariat de la Convention de Stockholm, 2004, 2008a, b), il n'existe aucune mesure de gestion des risques définie à l'étranger visant le contrôle des rejets de mitotane dans l'environnement.

8. Prochaines étapes

Les représentants de l'industrie et les autres parties intéressées sont invités à soumettre leurs commentaires sur le contenu de la présente Approche de gestion des risques et à transmettre tout autre renseignement (décris à la section 3.4 du présent document) qui pourrait contribuer à éclairer la prise de décisions, d'ici le 27 décembre 2017.

Tout commentaire ou autre renseignement au sujet du présent document doit être envoyé à l'adresse suivante :

Division de la gestion des substances chimiques
Environnement Canada
Gatineau (Québec) K1A 0H3
Tél. : 1-800-567-1999 | 819-938-3232
Téléc. : 819-938-3231
Courriel : eccc.substances.eccc@canada.ca

Les entreprises qui ont un intérêt commercial pour le mitotane sont encouragées à s'identifier en tant qu'intervenants. Ces derniers seront informés des futures décisions sur le mitotane et peuvent être invités à communiquer des renseignements plus détaillés.

À la suite de cette période de commentaires du public, le gouvernement du Canada entreprendra l'élaboration de l'avis d'intention portant sur l'application des dispositions relatives à de nouvelles activités. Les commentaires reçus à l'égard de cette Approche de gestion des risques seront pris en compte dans l'élaboration de cet instrument. Des consultations auront également lieu au fil de l'élaboration de cet instrument. La mesure proposée dans ce document pourrait également être modifiée suite aux renseignements tirés de la consultation multilatérale proposée par Santé Canada, sur les améliorations ou le développement de nouvelles initiatives non-réglementaires pour atténuer les rejets dans l'environnement de substances et produits réglementés en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*.

Actions	Date
Consultation électronique sur l'Approche de gestion des risques	Le 28 octobre à 27 décembre 2017
Soumission des commentaires sur l'Approche de gestion des risques, y compris des études ou des renseignements supplémentaires	D'ici au 27 décembre 2017
Publication des réponses aux commentaires du public sur l'Approche de gestion des risques	Au plus tard à la date de publication de l'instrument proposé
Publication de l'avis d'intention portant sur l'application des dispositions relatives à de nouvelles activités	Au plus tard le 28 octobre 2019
Période officielle de commentaires du public concernant l'instrument proposé	Période de 60 jours de publication de l'instrument proposé
Publication de l'arrêté portant sur l'application des dispositions relatives à de nouvelles activités	Au plus tard 28 avril 2021

9. Références

Alturki, A. 2013. Removal of trace organic contaminants by integrated membrane processes for indirect potable water reuse applications. Thèse de doctorat. Université de Wollongong.

[ARLA] Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. 2007. Note – L'après-catégorisation des substances inscrites sur la Liste intérieure des substances : conséquences du Défi pour les titulaires de pesticides. Pièce jointe 1 : Matières actives, produits de formulation et impuretés contenues dans les produits de formulation. Ottawa (Ont.) : Santé Canada, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Accès : http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pest/registrant-titulaire/prod/_memo-note/impact-consequ-fra.php [consulté le 30 août 2010].

[ARLA] Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. 2010. Note de réévaluation : Abandon de produits antiparasitaires agricoles et non agricoles homologués en cours de réévaluation et projet de modification des limites maximales de résidus : sixième mise à jour (le 27 septembre 2010). Ottawa (Ont.) : Santé Canada, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Accès : <http://publications.gc.ca/site/fra/377577/publication.html> [consulté le 27 octobre 2010].

[ASHP] American Society of Health-System Pharmacists. 2010. Mitotane AHSF Drug Monograph. Accès : <http://www.ahfsdruginformation.com/>

[ATSDR] Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2002. Draft toxicological profile for DDT, DDE, DDD. US Department of Health and Human Services. Accès : <http://www.atsdr.cdc.gov/substances/toxsubstance.asp?toxicid=20>

Attivi, D., Ajana, I., Astier, A., Demore, B., Gibaud, S. 2010. Development of microemulsion of mitotane for improvement of oral bioavailability. Drug Development and Industrial Pharmacy 36(4):421-427.

Ayala-Ramirez, M., Chouquet, C., Habra, M., Palmer, J., Leboulleux, S., Cabanillas, M., Anderson, P., Al Ghuzlan, A., Waguespack, S., Deandreis, D., et al. 2012. Treatment with sunitinib for patients with progressive metastatic pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97(11):4040-4050.

Baudin, E., Pellegriti, G., Bonnay, M., Penfornis, A., Laplanche, A., Vassal, G., Schlumberger, M. 2001. Impact of monitoring plasma 1,1-dichlorodiphenylchloroethane (*o,p'*-DDD) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma. *American Cancer Society* 2001. 92:1385-1392.

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

Bristol-Myers Squibb. 2010. Lysodren® (mitotane tablets, USP). Fiche signalétique. Accès : http://packageinserts.bms.com/pi/pi_ly sodren.pdf

Brunton, L., Lazo, J., Parker, K. (éd.) 2005. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 11^e éd. The McGraw-Hill Companies.

Canada. 1978. *Loi sur les aliments et drogues : Règlement sur les aliments et drogues*, C.R.C., c. 870. Accès : <http://laws.justice.gc.ca/fra/C.R.C.-ch.870/index.html>

Canada. 1985a. *Loi sur les produits antiparasitaires*, L.R.C. 1985, ch. P-9. Accès : <http://lois-laws.justice.gc.ca/fra/lois/p-9/index.html>

Canada. 1985b. *Loi sur les aliments et drogues*, L.R.C. 1985, ch. F-27. Accès : <http://lois-laws.justice.gc.ca/fra/lois/F-27/index.html>

Canada. 1985c. *Loi sur les pêches*, L.R.C. 1985, ch. F-14. Accès : <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/F-14/>

Canada. 1985d. *Loi sur les engrais*, L.R.C. 1985, ch. F-10. Accès : <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/F-10/>

Canada. 1999. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*. L.C. 1999, ch. 33, *Gazette du Canada*. Partie III. vol. 22, n° 3. Accès : <http://www.ec.gc.ca/lcpe-cepa/default.asp?lang=Fr&n=D44ED61E-1>

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

Canada. Ministère de l'Environnement. 2006. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement : Avis concernant certaines substances considérées comme priorité pour suivi*. *Gazette du Canada*. Partie I, vol. 140, n° 9. Accès : <http://www.gazette.gc.ca/archives/p1/2006/index-eng.html>

Canada. Ministère de l'Environnement, ministère de la Santé. 2009a. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement : Avis de douzième divulgation d'information technique concernant les substances identifiées dans le Défi*. *Gazette du Canada*. Partie I, vol. 143, n° 52, p. 3839-3847. Accès : <http://gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2009/2009-09-26/html/notice-avis-fra.html>

Canada. 2009b. *Loi sur les engrais : Règlement sur les engrais*, C.R.C., ch. 666. Accès : http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C_ch._666/TexteComplet.html

Canada. 2012a. *Loi sur les pêches : Règlement sur les effluents des systèmes d'assainissement des eaux usées*, 18 juillet 2012, DORS/2012-139. Accès : <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-2012-139/TexteComplet.html>

Canada. 2012b. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement : Règlement sur certaines substances toxiques interdites* (2012), DORS/2012-285. Accès : <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2013/2013-01-02/html/sor-dors285-fra.html>

Canada. Ministère de l'Environnement, ministère de la Santé. 2017a. Rapport d'évaluation préalable pour le Défi concernant le 1-Chloro-2-[2,2-dichloro-1-(4-chlorophényl)éthyl]benzène- (Mitotane), Numéro de registre du Chemical Abstracts Service 53-19-0. Accès : <http://www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca/challenge-defi/batch-lot-12/index-fra.php>

Canada. Ministère de l'Environnement, ministère de la Santé. 2017b. Publication après évaluation préalable d'une substance – le Benzène, 1-chloro-2-[2,2-dichloro-1-(4-chlorophényl)éthyl]- (mitotane), *Gazette du Canada*. Partie I, vol. 151, n° 43, [le 28 octobre 2017]. Accès : <http://www.gazette.gc.ca/gazette/home-accueil-eng.php>.

Cancer Research UK. 2013. What are cytostatic drugs? Accès : <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/about-cancer/cancer-questions/what-are-cytostatic-drugs>

[CCME] Conseil canadien des ministres de l'environnement. 1997. Document d'orientation sur la gestion des lieux contaminés au Canada (PN 1280). Accès : http://www.ccme.ca/ourwork/soil.fr.html?category_id=68

[CCME] Conseil canadien des ministres de l'environnement. 1999. Feuillet d'information sur les Recommandations canadiennes pour les résidus dans les tissus : protection des espèces fauniques consommant le biote aquatique - DDT. Accès : <http://ceqq-rcqe.ccme.ca/?lang=fr>

[CCME] Conseil canadien des ministres de l'environnement. 2009. Stratégie pancanadienne sur la gestion des effluents d'eaux usées municipales. Accès : http://www.ccme.ca/fr/current_priorities/water/index.html

[CCME] Conseil canadien des ministres de l'environnement. 2010. Un examen de l'actuel cadre législatif des biosolides municipaux au Canada. Accès : <http://www.ccme.ca/fr/resources/waste/biosolids.html>

Dodd, M., Zuleeg, S., Von Gunten, U., Pronk, W. 2008. Ozonation of Source-Separated Urine for Resource Recovery and Waste Minimization: Process Modeling, Reaction Chemistry, and Operational Considerations. *Environ. Sci. Technol.* 42:9329-9337.

Environnement Canada. 2005. Données recueillies conformément à l'article 71 (LCPE, 1999) et à l'Avis concernant certaines substances considérées comme priorité pour suivi. *Gazette du Canada*, Partie I, vol. 140, n° 9. Données préparées par Environnement Canada.

Environnement Canada. 2010. Gestion du dichlorodiphényltrichloréthane (DDT) en vertu de la LCPE. Accès : <http://www.ec.gc.ca/toxiques-toxics/default.asp?lang=Fr&n=13272755-1>

Environnement Canada. 2012a. Informations sur le programme des eaux usées. Accès : <http://www.ec.gc.ca/eu-ww/default.asp?lang=Fr&n=BC799641-1>

Environnement Canada. 2012b. Plan d'action pour les sites contaminés fédéraux. Accès : <http://www.federalcontaminatedsites.gc.ca/default.asp?lang=Fr&n=CF3AA29E-1>

Environnement Canada. 2013a. Données sur le mitotane reçues dans le cadre de la période de commentaires du public qui a suivi la publication du rapport provisoire d'évaluation préalable en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*. Données préparées par Environnement Canada, Santé Canada, Programme des substances existantes.

Environnement Canada. 2013b. Rapport Mega Flush : CAS RN 53-19-0, 2013-05-29. Version 3.1.4. Rapport inédit. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des évaluations écologiques.

Environnement Canada. 2013c. Réseau de surveillance des produits pharmaceutiques et de soins personnels. Accès : <http://www.ec.gc.ca/scitech/default.asp?lang=Fr&n=FDDE3DAA-11>

Escher, B., Pronk, W., Suter, M., Maurer, M. 2006. Monitoring the Removal Efficiency of Pharmaceuticals and Hormones in Different Treatment Processes of Source-Separated Urine with Bioassays. *Environ. Sci. Technol.* 40:5095-5101.

Esplugas, S., Bila, D., Krause, L., Dezotti, M. 2007. Ozonation and advanced oxidation technologies to remove endocrine disrupting chemicals (EDCs) and pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in water effluents. *J. Haz. Materials* 149:631-642.

[HSDB] Hazardous Substances Data Bank [base de données sur Internet]. 2010. Mitotane. Bethesda (MD) : U.S. National Library of Medicine. Accès : <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> [consulté le 16 juillet 2010]

Hutter, A.M., Kayhoe, D.E. 1966. Adrenal cortical carcinoma: Results of treatment with *o,p'*-DDD in 138 patients. *A. J. Med.* 41(4):581-592.

Londres. 1987. Second International Conference on the Protection of the North Sea, London, November 24-25 1987. Accès : <http://www.seas-at-risk.org/images/1987%20London%20Declaration.pdf>

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. Impact environnemental de l'initiative, DGPSA, Santé Canada, en format Excel Data Summary.

Moy, R.H. 1961. Studies of the pharmacology of *o,p'*-DDD in man. *J. Lab. Clin. Med.* 58(2):296-304.

Mulder, M., Kujawa-Roeleveld, K., Schuman, E. 2012. Evaluation of PILLS/SLIK demonstration installation for removal of pharmaceutical compounds from hospital wastewater.

[NCI] National Cancer Institute. 2012a. Clinical Trials- Antineoplaston Therapy in Treating Patients with Stage IV Adrenal Gland Cancer. Accès : <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=654477&version=Patient&protocolsearchid=6467212>

[NCI] National Cancer Institute. 2012b. Seneca Valley Virus-001 and Cyclophosphamide in Treating Young Patients with Relapsed or Refractory Neuroblastoma, Rhabdomyosarcoma, or Rare Tumors with Neuroendocrine Features. Accès : <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=663520&version=Patient&protocolsearchid=6420635>

[NCI] National Cancer Institute. 2013a. Interleukin 13 PE for Adults with Advanced Cancers. Accès : <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=745165&version=Patient&protocolsearchid=12002999>

[NCI] National Cancer Institute. 2013b. Surgery and Heated Chemotherapy for Adrenocortical Carcinoma. Accès : <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=749144&version=Patient&protocolsearchid=12002994>

[NCI] National Cancer Institute. 2014. Adrenocortical carcinoma. Accès : <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/adrenocortica> [consulté le 23 janvier 2014].

Quinkler, M., Hahner, S., Wortmann, S., Johanssen, S., Adam, P., Ritte, C., Strasburger, C., Allolio, B., Fassnacht, M. 2008. Treatment of Advanced Adrenocortical Carcinoma with Erlotinib plus Gemcitabine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93(6):2057-2062.

Roman, S. 2006. Adrenocortical carcinoma. *Curr. Opin. Oncol.* 18:36-42.

Santé Canada. 2011a. Direction des produits thérapeutiques de Santé Canada au Bureau de la gestion du risque, avec l'avis d'un expert clinicien, daté du 26 septembre 2011.

Santé Canada. 2011b. Fiche d'information – Se débarrasser des médicaments. Accès : http://canadiensensante.gc.ca/drugs-products-medicaments-produits/drugs-medicaments/disposal-defaire-fra.php?_ga=1.41201642.938799093.1416322020

[SCC] Société canadienne du cancer. 2014. Adrenal gland cancer fact sheet. Accès : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/adrenal-gland/adrenal-gland-cancer/?region=qc>

Schteingart, D.E., Doherty G.M., Gauger P.G., Giordano T.J., Hammer G.D., Korobkin M., Worden F.P. 2007. Adjuvant mitotane therapy of adrenal cancer – use and controversy. *N. Engl. J. Med.* 356:2415-2418.

Secrétariat de la Convention de Bâle. 2007. Technical guidelines for the environmentally sound management of wastes consisting of, containing or contaminated with 1,1,1-trichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl)ethane (DDT). Accès : <http://www.basel.int/>

Secrétariat de la Convention de Rotterdam. 2004. Convention de Rotterdam sur la procédure de consentement préalable en connaissance de cause applicable à certains produits chimiques et pesticides dangereux qui font l'objet d'un commerce international (Annexe III). Accès : <http://www.pic.int/LaConvention/Aperçu/TextedelaConvention/tabid/1786/language/fr-CH/Default.aspx>

Secrétariat de la Convention de Stockholm. 2004. Site Web de la Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants. Accès : <http://chm.pops.int/Convention/tabid/54/language/en-US/Default.aspx#convtext>

Secrétariat de la Convention de Stockholm. 2008a. Site Web de la Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants. Brief collection of initiatives related to the use of DDT for disease vector control, integrated vector management and sound management of pesticides. Accès : <http://chm.pops.int/Implementation/DDT/AdditionalResources/tabid/136/language/en-GB/Default.aspx>

Secrétariat de la Convention de Stockholm. 2008b. DDT Programme [en ligne]. Accès : <http://chm.pops.int/Programmes/DDT/Overview/tabid/378/language/en-US/Default.aspx>

Söderberg, T. 2008. Powdered Activated Carbon used as adsorbent of Active Pharmaceutical Ingredients and Estrogens in the Biological Treatment of Wastewater. Mémoire de maîtrise. Université Lund.

Suarez, S., Lema, J., Omil, F. 2009. Pre-treatment of hospital wastewater by coagulation-flocculation and flotation. *Bioresour. Technol.* 100:2138-2146.

Terzolo, M., Pia, A., Berruti, A., Osella, G., Ali, A., Carbone, V., Testa, E., Dogliotti, L., Angeli, A. 2000. Low-dose monitored mitotane treatment achieves the therapeutic range with manageable side effects in patients with adrenocortical cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85(6):2234-2238.

Université du Michigan – Comprehensive Cancer Center [en ligne]. 2010. Adrenal cancer. Accès : <http://www.mcancer.org/endocrine-cancer>

[US FDA] Food and Drug Administration des États-Unis. 2009. Lysodren® (mitotane tablets, USP), étiquette d'information sur le Lysodren®, étiquette approuvée le 10 février 2009, NDA 16-885/S-023. p. 3-8. Accès : http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/016885s023lbl.pdf [consulté le 30 août 2010].

Veytsman, I., Nieman, L., Fojo, T. 2009. Management of Endocrine Manifestations and the Use of Mitotane As a Chemotherapeutic Agent for Adrenocortical Carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 27(27):4619-4629.

Wang, L., Albasi, C., Faucet-Marquis, V., Pfohl-Leszkowicz, A., Dorandeu, C., Marion, B., Causserand, C. 2009. Cyclophosphamide removal from water by nanofiltration and reverse osmosis membrane. *Water Res.* 43:4115-4122.

Xue, J., Shan, J., Wang, C., Wei, J., Tang, C. 2012. Rejection of pharmaceuticals by forward osmosis membranes. *J. Hazard. Mater.* 227-228:55-61.

Ye, L., Santarpia, L., Gagel, R. 2010. The evolving field of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of endocrine tumors. *Endocr. Rev.* 31(4):578-599.

Zhang, J., Chang, V., Giannis, A., Wang, J. 2013. Removal of cytostatic drugs from aquatic environment: A review. *Sci. Total Environ.* 445-446:281-298.