

**Évaluation préalable pour le Défi concernant  
le  
5H-dibenz[b,f]azépine-5-propanamine, 3-chloro-10,11-  
dihydro-N,N-diméthyl-, monohydrochloride  
(chlorhydrate de clomipramine)**

**Numéro de registre du Chemical Abstracts Service  
17321-77-6**

**Environnement Canada  
Santé Canada**

**Août 2009**

## Synopsis

En application de 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 effectué une évaluation préalable du 5H-Dibenz[b,f]azépine-5-propanamine, 3-chloro-10, 11-dihydro-N,N-diméthyl-, monohydrochloride (chlorhydrate de clomipramine), dont le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (numéro de CAS) est 17321-77-6). Une priorité élevée a été accordée à l'évaluation préalable de cette substance inscrite au Défi, car elle répondait initialement aux critères environnementaux de la catégorisation écologique relatifs à la persistance, au potentiel de bioaccumulation et à la toxicité intrinsèque pour les organismes non humains et l'on croit qu'elle est commercialisée au Canada. On possède peu de données sur le chlorhydrate de clomipramine et bon nombre des valeurs mesurées et prévues utilisées dans cette évaluation préalable sont pour la substance voisine (clomipramine dont le numéro de CAS est 303-49-1).

L'évaluation des risques que présente le chlorhydrate de clomipramine pour la santé humaine n'a pas été jugée hautement prioritaire à la lumière des résultats fournis par les outils simples de détermination du risque d'exposition et du risque pour la santé élaborés par Santé Canada aux fins de la catégorisation des substances figurant sur la *Liste intérieure*. Par conséquent, la présente évaluation est axée sur les renseignements utiles à l'évaluation des risques pour l'environnement.

Le chlorhydrate de clomipramine est une substance organique utilisée comme produit pharmaceutique pour les êtres humains et les animaux. Il n'est pas produit naturellement dans l'environnement. D'après les renseignements disponibles, le chlorhydrate de clomipramine n'était pas fabriqué au Canada en une quantité égale ou supérieure au seuil de divulgation de 100 kg en 2006; toutefois, une entreprise a déclaré avoir importé entre 100 et 1 000 kg par année de cette substance et une deuxième entreprise a rapporté en avoir importé en quantités inférieures au seuil de déclaration de 100 kg par année. De plus, plusieurs entreprises canadiennes ont indiqué un intérêt pour cette substance. En général, comme il semblerait que le chlorhydrate de clomipramine n'est pas présent en grandes quantités sur le marché canadien, les rejets potentiels de cette substance dans l'environnement au Canada sont donc jugés faibles. En outre, les profils d'utilisation et autre information déclarés permettent de croire que la plus grande partie de la substance (97 %) devrait être transformée chimiquement (métabolisé) durant son utilisation, seulement une petite fraction du composé original étant libéré dans les eaux usées (2,5 %) et le sol (0,5 %).

D'après les données expérimentales et les valeurs estimées supérieures à neuf pour la constante de dissociation acide ( $pK_a$ ), le chlorhydrate de clomipramine est presque totalement ionisé aux valeurs de pH enregistrées dans l'environnement, la forme ionisée agissant comme une base faible. Donc, le chlorhydrate de clomipramine qui pénètre dans l'environnement devrait se répartir principalement dans l'eau, bien qu'il puisse aussi se répartir dans les sédiments et/ou dans le sol, selon le milieu où il est rejeté.

Selon les résultats de dégradation ultime de plusieurs modèles de relations quantitatives structure-activité (RQSA), le chlorhydrate de clomipramine répond aux critères de la persistance (demi-vie  $\geq$  182 jours dans l'eau et le sol et demi-vie  $>$  365 jours dans les sédiments) tels qu'ils sont définis dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation*.

Le chlorhydrate de clomipramine a été catégorisé au début comme une substance potentiellement bioaccumulable d'après les données modélisées sur le composé neutre. Toutefois, étant donné les renseignements disponibles sur son ionisation et son métabolisme, et en raison des facteurs de bioaccumulation et de bioconcentration prévus (FBA/FBC) de 7 à 155 pour la forme ionisée qui devrait prédominer en présence de pH naturels (6 à 9), il existe peu de risques d'accumulation de cette substance en des quantités significative dans les organismes. On considère donc qu'elle ne répond pas aux critères de la bioaccumulation tels qu'ils sont définis dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation*.

Le chlorhydrate de clomipramine est censé être moyennement à hautement toxique pour les organismes aquatiques (les valeurs de  $CL_{50}$  sont de l'ordre de  $<1$  à  $10$  mg/L) et est donc considéré être potentiellement dangereux pour les organismes aquatiques. Les données expérimentales montrent que le chlorhydrate de clomipramine est peu toxique pour les mammifères. Une analyse de quotient de risque, qui intégrait une concentration environnementale estimée (CEE) prudente et une concentration estimée sans effet (CESE), a permis d'obtenir un quotient de risque (CEE/CESE) de 0,03. Ce résultat indique qu'il est improbable que les concentrations de chlorhydrate de clomipramine dans l'eau soient à l'origine d'effets nocifs pour les populations d'organismes pélagiques au Canada.

Le chlorhydrate de clomipramine répond aux critères de la persistance et devrait être potentiellement dangereux pour les espèces aquatiques, mais étant donné la faible quantité sur le marché et ses utilisations dispersives, il est considéré comme présentant un faible risque d'exposition et des risques négligeables pour l'environnement au Canada.

Par conséquent, le chlorhydrate de clomipramine ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique, ni à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

Cette substance fera partie de la prochaine mise à jour de l'inventaire de la *Liste intérieure*. De plus, des activités de recherche et de surveillance viendront, le cas échéant, appuyer la vérification des hypothèses formulées au cours de l'évaluation préalable.

D'après les renseignements disponibles, le chlorhydrate de clomipramine ne remplit aucun des critères prévus à l'article 64 de la LCPE (1999).

## Introduction

La *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999) [LCPE (1999)] (Canada, 1999) impose aux ministres de l'Environnement et de la Santé de faire une évaluation préalable des substances qui répondent aux critères de la catégorisation énoncés dans la Loi, afin de déterminer si ces substances présentent ou sont susceptibles de présenter un risque pour l'environnement ou la santé humaine. À partir des résultats de l'évaluation préalable, les ministres peuvent proposer de ne rien faire à l'égard de la substance, de l'inscrire sur la Liste des substances d'intérêt prioritaire (LSIP) en vue d'une évaluation plus détaillée ou de recommander son inscription sur la Liste des substances toxiques de l'annexe 1 de la Loi et, s'il y a lieu, la quasi-élimination de ses rejets dans l'environnement.

En se fondant sur l'information obtenue dans le cadre de la catégorisation, les ministres ont jugé qu'une attention hautement prioritaire devait être accordée à un certain nombre de substances, à savoir :

- celles qui répondent à tous les critères de la catégorisation relatifs à l'environnement [persistance (P), potentiel de bioaccumulation (B) et toxicité intrinsèque (Ti) pour les organismes aquatiques] et que l'on croit être commercialisées au Canada;
- celles qui répondent aux critères de la catégorisation pour le plus fort risque d'exposition (PFRE) ou qui présentent un risque d'exposition intermédiaire (REI) et qui ont été jugées particulièrement dangereuses pour la santé humaine, compte tenu du classement attribué par d'autres organismes nationaux ou internationaux quant à la cancérogénicité, à la génotoxicité ou à la toxicité sur le plan du développement ou de la reproduction.

Le 9 décembre 2006, les ministres ont publié un avis d'intention dans la Partie I de la *Gazette du Canada* (Canada, 2006), dans lequel ils mettent au défi l'industrie et les autres intervenants intéressés de fournir, selon un calendrier déterminé, des renseignements particuliers sur les substances qui pourraient servir à étayer l'évaluation des risques. Ces renseignements pourraient aussi servir à élaborer et à évaluer comparativement les meilleures pratiques de gestion des risques et de gérance des produits pour ces substances jugées hautement prioritaires.

Le 5H-dibenz[b,f]azépine-5-propanamine, 3-chloro-10,11-dihydro-N,N-diméthyl-, monohydrochloride (chlorhydrate de clomipramine) est une substance dont l'évaluation des risques pour l'environnement a été jugée hautement prioritaire, car elle est persistante, bioaccumulable et intrinsèquement toxique pour les organismes aquatiques et l'on croit qu'elle est commercialisée au Canada. Le volet du Défi portant sur le chlorhydrate de clomipramine a été publié dans la *Gazette du Canada* le 17 novembre 2007 (Canada, 2007). En même temps était publié le profil de la substance qui présentait l'information technique (obtenue avant décembre 2005) sur laquelle a reposé sa catégorisation. Des

renseignements ont été transmis en réponse au Défi concernant les utilisations, l'importation et la quantité de cette substance sur le marché.

Même si l'évaluation des risques que présente le chlorhydrate de clomipramine pour l'environnement est jugée hautement prioritaire, cette substance ne répond pas aux critères de la catégorisation pour le PFRE ou le REI et n'a pas été reconnu comme un produit présentant un grave danger pour la santé humaine, compte tenu du classement attribué par d'autres organismes nationaux ou internationaux quant à sa cancérogénicité, à sa génotoxicité ou à sa toxicité sur le plan du développement ou de la reproduction. La présente évaluation est donc axée principalement sur les renseignements présentant de l'intérêt pour l'évaluation des risques touchant l'environnement.

Les évaluations préalables réalisées dans le cadre de la LCPE (1999) mettent l'accent sur les renseignements jugés essentiels pour déterminer si une substance est toxique selon les critères de l'article 64 de la Loi :

- « 64. [...] 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;
  - c) constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines. »

Les évaluations préalables visent à examiner des renseignements scientifiques et à tirer des conclusions fondées sur la méthode du poids de la preuve et le principe de prudence conformément aux exigences de la LCPE (1999).

La présente évaluation préalable prend en considération les renseignements sur les propriétés chimiques, les dangers, les utilisations et l'exposition déterminés après décembre 2005, y compris ceux fournis dans le cadre du Défi. Les données pertinentes pour l'évaluation préalable de cette substance ont été trouvées dans des publications originales, des examens des documents, des rapports de recherche de parties intéressées et d'autres documents consultés lors de recherches documentaires menées récemment, jusqu'en mai 2009. Les principales études ont fait l'objet d'une évaluation rigoureuse et en général, seuls les résultats des études de grande qualité ont été repris dans la formulation des conclusions, même si les résultats des autres études et modélisations peuvent avoir été pris en compte dans l'établissement du poids de la preuve. Lorsqu'ils étaient disponibles et pertinents, les renseignements contenus dans les évaluations des dangers effectuées par d'autres instances ont aussi été utilisés. La présente évaluation préalable ne constitue pas un examen exhaustif ou critique de toutes les données disponibles. Elle fait plutôt état des études et des éléments de preuve les plus importants pour appuyer la conclusion.

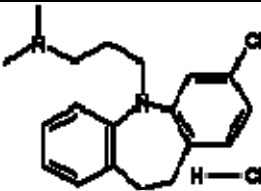
La présente évaluation préalable a été préparée par le personnel du Programme des substances existantes de Santé Canada et d'Environnement Canada et elle intègre les résultats d'autres programmes exécutés par ces ministères. La présente évaluation préalable a fait l'objet de consultation ou d'études rédigées par des pairs. Par ailleurs, 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 des risques. Les principales données et considérations sur lesquelles repose la présente évaluation sont résumées ci-après.

## Identité de la substance

Aux fins du présent document, la substance est appelée chlorhydrate de clomipramine, son nom commun.

**Tableau 1. Identité de la substance**

|                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Numéro de registre du Chemical Abstracts Service (n° CAS)</b>     | 17321-77-6                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Nom dans la liste intérieure des substances (LIS)</b>             | <b>5H-Dibenz[b,f]azépine-5-propanamine, 3-chloro-10,11-dihydro-N,N-diméthyl-, monohydrochloride</b>                                                                                                                                                                                            |
| <b>Noms dans les National Chemical Inventories (NCI)<sup>1</sup></b> | <i>5H-Dibenz[b,f]azepine-5-propanamine, 3-chloro-10,11-dihydro-N,N-dimethyl-, monohydrochloride (ENCS, AICS, ASIA-PAC)</i><br><i>Chlorhydrate de clomipramine (EINECS)</i>                                                                                                                     |
| <b>Autres noms</b>                                                   | <i>3-Chloro-5-(3-(dimethylamino)propyl)-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine monohydrochloride</i><br><i>3-Chloroimipramine hydrochloride</i><br><i>Anafranil</i><br><i>Anaphranil</i><br><i>Anatranil</i><br><i>Chlorimipramine hydrochloride</i><br><i>Chloroimipramine monohydrochloride</i> |
| <b>Groupe chimique (groupe de la LIS)</b>                            | Produits chimiques organiques définis                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Classe chimique ou utilisation principale</b>                     | Dibenzazépine                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Principale sous-classe chimique</b>                               | Amines                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Formule chimique</b>                                              | C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> × HCl                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Structure de la substance chimique</b>                            |                                                                                                                                                                                                             |
| <b>SMILES</b>                                                        | c12N(CCCN(C)C)c3cc(Cl)ccc3CCc1cccc2                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Masse moléculaire</b>                                             | 351,31 g/mol                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

<sup>1</sup> National Chemical Inventories (NCI). 2006: AICS (inventaire des substances chimiques de l'Australie); ASIA-PAC (listes des substances de l'Asie-Pacifique); EINECS (Inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes); ELINCS (Liste européenne des substances chimiques notifiées); ENCS (inventaire des substances chimiques existantes et nouvelles du Japon).

## Propriétés physiques et chimiques

Le tableau 2 présente les propriétés physiques et chimiques (valeurs expérimentales et modélisées) du chlorhydrate de clomipramine qui se rapportent à son devenir dans l'environnement. On dispose de très peu de données expérimentales et presque toutes les propriétés ont été évaluées à partir de modélisations.

Il est probable que le groupement chlorhydrate est ajouté à la clomipramine afin d'accroître la solubilité dans l'eau et donc, faciliter son administration (voir la section Utilisations). Il est par ailleurs à relever que de nombreuses évaluations des propriétés présentées dans le tableau 2 sont celles de la clomipramine (n° CAS RN 303-49-1). Les sels d'un médicament sont souvent utilisés, car ils sont plus solubles en milieux aqueux aux valeurs du pH physiologique. Une fois dans l'organisme, le sel se dissout libérant le médicament sous forme ionique comme matière active.

**Tableau 2. Propriétés physiques et chimiques prises en compte du chlorhydrate de clomipramine**

| Propriété                                 | Type                          | Valeur                                                                             | Température (°C) | Références        |
|-------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------|
| <b>Point de fusion (°C)</b>               | Expérimental                  | 189–192                                                                            |                  | Merck Index, 2001 |
|                                           | Modélisé                      | 151,83<br>(valeur pondérée)                                                        |                  | MPBPWIN, 2000     |
| <b>Point d'ébullition (°C)</b>            | Expérimental                  | 160–170                                                                            |                  | Merck Index, 2001 |
|                                           | Modélisé                      | 400,74<br>(méthode adaptée de Stein et Brown)                                      |                  | MPBPWIN, 2000     |
| <b>Masse volumique (kg/m<sup>3</sup>)</b> | Aucune information disponible |                                                                                    |                  |                   |
| <b>Pression de vapeur (Pa)</b>            | Modélisé                      | $2,00 \times 10^{-5}$<br>( $1,51 \times 10^{-7}$ mm Hg; méthode modifiée de Grain) | 25               | MPBPWIN, 2000     |
| <b>Constante de</b>                       | Modélisé                      | $7,58 \times 10^{-4}$<br>( $7,48 \times 10^{-9}$ )                                 | 25               | HENRYWIN,         |

|                                                    |  |                                                                         |  |      |
|----------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------|--|------|
| <b>la loi de Henry</b><br>(Pa·m <sup>3</sup> /mol) |  | atm·m <sup>3</sup> /mol;<br>estimation selon<br>la liaison<br>chimique) |  | 2000 |
|----------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------|--|------|

| Propriété                                                                                       | Type                                 | Valeur                                             | Température (°C) | Références                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------|-------------------------------|
| <b>Log K<sub>oe</sub></b><br>(Coefficient de partage octanol-eau)<br>(sans dimension)           | Expérimental                         | 5,19                                               |                  | Hansch <i>et al.</i> , 1995   |
|                                                                                                 |                                      | 3,32 à pH 7,4 <sup>(1)</sup>                       |                  | Hansch <i>et al.</i> , 1995   |
|                                                                                                 | Modélisé                             | 5,65                                               |                  | KOWWIN, 2000                  |
| <b>Log K<sub>co</sub></b><br>(Coefficient de partage carbone organique-eau)<br>(sans dimension) | Modélisé                             | 5,011                                              |                  | PCKOCWIN, 2000                |
| <b>Solubilité dans l'eau</b><br>(mg/L)                                                          | Expérimental                         | Librement soluble                                  |                  | Merck Index, 2001             |
|                                                                                                 | Modélisé                             | 0,35<br>(forme neutre)<br>21,64<br>(forme ionisée) | 25               | WSKOWWIN, 2000                |
| <b>Solubilité dans d'autres solvants</b><br>(g/L)                                               | Expérimental (méthanol)              | Librement soluble                                  |                  | Merck Index, 2001             |
|                                                                                                 | Expérimental (chlorure de méthylène) | Librement soluble                                  |                  | Merck Index, 2001             |
|                                                                                                 | Expérimental (hexane)                | Pratiquement insoluble                             |                  | Merck Index, 2001             |
|                                                                                                 | Expérimental (oxyde de diéthyle)     | Pratiquement insoluble                             |                  | Merck Index, 2001             |
| <b>pK<sub>a</sub></b> (constante de dissociation acide) (sans dimension)                        | Expérimental                         | 9,57                                               | 20-25            | Shalaeva <i>et al.</i> , 2008 |
|                                                                                                 | Modélisé                             | pK <sub>a</sub> 9,46 à pH 7                        |                  | ACD/pK <sub>a</sub> DB, 2005  |

<sup>1</sup> Valeur représentant le coefficient de partage apparent (log D), car la substance est fortement dissociée à pH 7,4 (Hansch *et al.*, 1987)

D'après les données expérimentales et les valeurs estimées supérieures à 9 pour la constante de dissociation acide (pK<sub>a</sub>), le chlorhydrate de clomipramine existe essentiellement sous forme de cation protoné à pH ambiant, la forme ionisée agissant comme une base faible. Hansch *et al.* (1987, 1995) ont signalé un coefficient de partage octanol-eau (log K<sub>oe</sub>) de 5,19 pour le composé neutre de clomipramine, mais un

coefficient de distribution faible (log D) de 3,32 à pH 7,4, en raison d'une importante dissociation de la substance à cette valeur de pH. La tendance à la dissociation influe sur la solubilité dans l'eau et sur le comportement de partage de la clomipramine. Sous sa forme neutre, la clomipramine devrait avoir une faible pression de vapeur ( $2,00 \times 10^{-5}$  Pa à 25 °C; MPBPWIN, 2000), une faible solubilité dans l'eau (0,35 mg/L à 25 °C; WSKOWWIN, 2000), un fort coefficient de partage octanol/eau (log  $K_{oc}$  5,65; KOWWIN, 2000) et un très fort coefficient de partage carbone organique/eau (log  $K_{co}$  5,011; PCKOCWIN, 2000). La forme ionique, quant à elle, avoir une plus grande solubilité dans l'eau et donc moins tendance à se loger dans les matières lipophiles, telles que les fractions organiques du sol, des sédiments et des tissus adipeux des organismes. Lorsqu'on applique la valeur du coefficient de distribution (log D) égale à 3,32 utilisée par Hansch *et al.* (1987, 1995) pour évaluer la solubilité dans l'eau de la forme ionisée du chlorhydrate de clomipramine, la valeur obtenue, soit 21,64 mg/L (WSKOWWIN, 2000), est nettement supérieure à celle estimée pour la forme neutre de cette substance, soit 0,35 mg/L, (voir le tableau 2).

Le Merck Index (2001) ne fournit aucune information sur la solubilité dans l'eau de la clomipramine, mais précise que le chlorhydrate de clomipramine est librement soluble dans l'eau. Cette information confirme l'hypothèse selon laquelle le groupement chlorhydrate est ajouté à la clomipramine en vue de la rendre plus soluble dans l'eau.

En général, le chlorhydrate de clomipramine devrait demeurer principalement dans l'eau, mais il pourrait se retrouver dans le sol et/ou les sédiments, selon le milieu dans lequel il est rejeté.

## Sources

On n'a trouvé dans les publications aucune mention de la présence de chlorhydrate de clomipramine d'origine naturelle dans l'environnement.

Selon une enquête menée conformément à l'article 71 de la LCPE 1999, en 2006, aucune quantité de chlorhydrate de clomipramine, égale ou supérieure au seuil de déclaration de 100 kg n'a été fabriquée au Canada; toutefois, une entreprise a déclaré avoir importé entre 100 et 1 000 kg/an de cette substance et une deuxième entreprise a rapporté en avoir importé des quantités inférieures au seuil de déclaration de 100 kg/an (Environnement Canada, 2007a). Le chlorhydrate de clomipramine a été importé au Canada sous forme de comprimés pharmaceutiques en vrac, aux fins de reconditionnement et de distribution. De plus, quatre entreprises canadiennes ont indiqué un intérêt pour cette substance.

La clomipramine (n° CAS 303-49-1) n'est pas inscrite sur la Liste intérieure des substances (LIS) ou sur la Liste extérieure des substances (LES). On estime donc que cette substance est commercialisée au Canada uniquement sous forme de chlorhydrate (c'est-à-dire le n° CAS 17321-77-6).

## Utilisations

Les déclarations concernant l'utilisation du chlorhydrate de clomipramine au Canada révèlent que cette substance est utilisée sous forme de produits pharmaceutiques et médicamenteux destinés aux êtres humains et aux animaux. Les renseignements tirés de la partie 71 de l'enquête menée en 2006 (Environnement Canada, 2007a) révèle que près de 85 % de la quantité totale de chlorhydrate de clomipramine importée au Canada cette année-là était destinée à l'utilisation humaine, alors que les 15 % restants étaient destinés à l'utilisation vétérinaire.

Des recherches dans les publications scientifiques et techniques ont permis d'obtenir de l'information additionnelle sur des utilisations possibles du chlorhydrate de clomipramine. Le chlorhydrate de clomipramine est décrit comme un antidépresseur tricyclique pouvant être utilisé pour le traitement de la dépression, des troubles paniques, des troubles obsessionnels-compulsifs, de l'alcoolisme, de l'obésité et de la boulimie (Martin *et al.*, 1996; Chemindustry.com Inc., 2005). Il peut également être utilisé comme analgésique, et des études récentes (p. ex., Parker et Pilkington, 2006) indiquent qu'il pourrait être utile dans le traitement de certaines affections malignes. On lui connaît également des utilisations en médecine vétérinaire, par exemple pour traiter l'anxiété de séparation chez le chien (Novartis Animal Health US, Inc., 2005).

Santé Canada inclut la clomipramine et ses sels dans la liste de médicaments qui ont actuellement le statut de drogue nouvelle au Canada (Santé Canada, 1999), et la substance (sous forme de chlorhydrate) figure sur la Liste modèle de l'OMS (Organisation mondiale de la santé) des médicaments essentiels (OMS, 2007). Selon la définition en vigueur à l'OMS, les médicaments essentiels sont ceux qui satisfont aux besoins de la majorité de la population en matière de soins de santé; ils doivent donc être disponibles à tout moment, en quantité suffisante, sous la forme pharmaceutique appropriée, et à un prix accessible pour les personnes et les communautés.

## Rejets dans l'environnement

Compte tenu des volumes d'importation totaux relativement faibles (voir la section Sources), les rejets de cette substance dans l'environnement au Canada devraient donc être faibles.

Le chlorhydrate de clomipramine, en tant que produit pharmaceutique destiné à l'usage humain devrait être rejeté dans l'environnement au Canada principalement par les eaux usées. Il pourrait se retrouver dans le sol si les boues d'épuration étaient épandues sur des terres agricoles ou des pâturages. De plus, s'il est utilisé comme produit vétérinaire, il peut être rejeté dans le sol. La quantité totale rejetée dans le sol ne devrait pas être grande, compte tenu du petit volume de l'ensemble des importations et des pertes proportionnellement élevées liées à d'autres mécanismes (c.-à-d., la transformation chimique et le rejet dans les égouts; voir ci-dessous).

***Outil de débit massique***

Un outil basé sur le débit massique a été élaboré (Environnement Canada, 2008a) pour estimer les rejets potentiels de la substance dans l'environnement à différentes étapes de son cycle de vie. Les données empiriques sur les rejets de substances spécifiques dans l'environnement sont rares. On estime donc, pour chaque type d'utilisation connue, la proportion et la quantité des rejets dans les différents milieux naturels, ainsi que la proportion de la substance qui est transformée chimiquement ou envoyée dans des lieux d'élimination des déchets. Sauf s'il peut utiliser des données spécifiques sur le taux ou le potentiel de rejet de cette substance à partir des décharges et des incinérateurs, l'outil de débit massique ne représente pas quantitativement les rejets dans l'environnement dus à l'élimination.

Les hypothèses et les paramètres d'entrée employés pour effectuer ces estimations sont fondés sur les renseignements obtenus de diverses sources, notamment les réponses à des enquêtes menées conformément à la réglementation, les données de Statistique Canada, les sites Web des fabricants et les bases de données techniques. À cette fin, les facteurs d'émission sont très utiles; ils sont habituellement exprimés comme la fraction de la substance rejetée dans l'environnement, notamment pendant sa fabrication, son traitement ou ses utilisations associées à des procédés industriels. Ces données découlent notamment de scénarios d'émissions, souvent élaborés sous les auspices de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), et d'hypothèses par défaut utilisées par différents organismes internationaux de réglementation des produits chimiques. À noter que le degré d'incertitude de la masse de la substance en circulation et de la quantité rejetée dans l'environnement augmente généralement vers la fin du cycle de vie.

**Tableau 3. Estimation des rejets et des pertes de chlorhydrate de clomipramine dans l'environnement, de sa transformation chimique et du transfert aux lieux d'élimination, au moyen de l'outil de débit massique.**

| Devenir                                                                                         | Proportion de la masse (%) | Principale étape du cycle de vie  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| <b>Rejets dans le milieu récepteur :</b>                                                        |                            |                                   |
| dans le sol                                                                                     | 0,5                        | Utilisation par les consommateurs |
| dans l'air                                                                                      | 0,0                        | -                                 |
| dans les égouts <sup>b</sup>                                                                    | 2,5                        | Utilisation par les consommateurs |
| <b>Transformation chimique</b>                                                                  | 97 <sup>a</sup>            | Utilisation par les consommateurs |
| <b>Envoi dans des lieux d'élimination des déchets (p. ex. les décharges, les incinérateurs)</b> | 0,0                        | -                                 |

<sup>a</sup> Oryx Pharmaceuticals Inc.(2002) a évalué à 97 % le taux métabolique. Les hypothèses utilisées pour produire ces estimations sont résumées dans un document d'Environnement Canada (2008b). Lors du calcul de la concentration environnementale prudente, on n'a pas tenu compte du métabolisme lors de l'estimation de la concentration environnementale estimée (voir la partie portant sur l'Évaluation de l'exposition environnementale).

<sup>b</sup> Dans les eaux usées avant toute forme de traitement.

La plus grande partie du chlorhydrate de clomipramine (97 %) devrait être transformée chimiquement (métabolisée) durant son utilisation, alors que seule une petite portion du composé est rejetée dans les égouts (2,5 %) ou le sol (0,5 %). La clomipramine est fortement métabolisée dans l'organisme des mammifères, l'hydroxylation, la déméthylation et la N-oxydation étant les voies métaboliques les plus importantes sur le plan quantitatif (Oryx Pharmaceuticals Inc., 2002). Le principal produit de transformation, et métabolite actif, de la clomipramine est la desméthylclomipramine (n° CAS 303-48-0). La récupération urinaire signalée de chaque composé est respectivement de 2 % et de 0,5 %. Selon les estimations, deux tiers du chlorhydrate de clomipramine (sous la forme du produit commercial Anafranil) seraient excrétés dans les urines sous forme de conjugués hydrosolubles et approximativement un tiers dans les fèces (Oryx Pharmaceuticals Inc., 2002).

### Devenir dans l'environnement

D'après ses propriétés physiques et chimiques (tableau 2) et les milieux dans lesquels il est rejeté, le chlorhydrate de clomipramine devrait demeurer principalement dans l'eau, mais il pourrait aussi se retrouver dans le sol et/ou les sédiments, selon le milieu dans lequel il est rejeté.

La constante de dissociation par ionisation ( $pK_a$ ) de 9,5 montre que le chlorhydrate de clomipramine sera essentiellement présent sous sa forme ionique lorsque la substance est

présente dans des milieux aquatiques dont le pH varie habituellement entre 6 et 9. La forme ionique a une plus grande solubilité dans l'eau et un coefficient de partage octanol-eau ( $\log K_{oe}$ ) plus faible que la forme neutre, ce qui laisse supposer qu'elle serait moins apte à se loger dans la fraction lipidique des organismes et par conséquent, que sa biodisponibilité et son potentiel de bioaccumulation seraient plus faibles que ceux de la forme neutre.

Basé sur la valeur mesurée du  $\log K_{oe}$  de 3,32 à pH 7,4, le chlorhydrate de clomipramine devrait s'adsorber dans une certaine mesure sur les particules de sédiment et de sol. La grande solubilité dans l'eau de cette substance laisse supposer qu'une certaine percolation à partir du sol est également possible; cependant, parce qu'elle se dissocie en solution, il est peu probable qu'elle se volatilise à partir de la surface du sol.

En raison de sa faible volatilité, s'il était libéré dans l'air, le chlorhydrate de clomipramine se retrouverait dans le sol ou dans les eaux de surface par des processus de dépôts secs ou humides.

## **Persistance et potentiel de bioaccumulation**

### **Persistance dans l'environnement**

L'analyse ci-dessus portant sur le devenir de cette substance dans l'environnement montre que le chlorhydrate de clomipramine se retrouve surtout dans l'eau, bien qu'il puisse se retrouver dans le sol et les sédiments.

Aucune donnée expérimentale sur la dégradation du chlorhydrate de clomipramine n'a pu être recueillie. Compte tenu de l'importance écologique du milieu aquatique, le fait que la plupart des modèles disponibles s'appliquent à l'eau et que le chlorhydrate de clomipramine devrait être rejeté dans ce milieu, essentiellement, on a examiné la persistance dans l'eau en se servant surtout de modèles prévisionnels de RQSA pour la biodégradation. Le chlorhydrate de clomipramine ne contient pas de groupements fonctionnels pouvant subir une hydrolyse.

Le tableau 4 résume les résultats des modèles de prédiction RQSA disponibles sur la dégradation dans divers milieux naturels.

**Tableau 4. Données modélisées sur la dégradation du chlorhydrate de clomipramine**

| Processus du devenir     | Modèle et base du modèle                                                   | Résultat et prévision du modèle                           | Demi-vie extrapolée (jours) |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>AIR</b>               |                                                                            |                                                           |                             |
| Oxydation atmosphérique  | AOPWIN, 2000                                                               | $t_{1/2} = 0,04$ jours                                    | < 2                         |
| Réaction avec l'ozone    | AOPWIN, 2000                                                               | s.o. <sup>1</sup>                                         | s.o.                        |
| <b>EAU</b>               |                                                                            |                                                           |                             |
| Hydrolyse                | HYDROWIN, 2000                                                             | s.o. <sup>1</sup>                                         | s.o.                        |
| Biodégradation (aérobie) | BIOWIN, 2000<br>Sous-modèle 3 : Enquête d'expert (biodégradation ultime)   | 1,64 <sup>2</sup><br>« récalcitrant »                     | > 182 <sup>4</sup>          |
| Biodégradation (aérobie) | BIOWIN, 2000<br>Sous-modèle 4 : Enquête d'expert (biodégradation primaire) | 2,52 <sup>2</sup><br>« semaines-mois »                    | < 182 <sup>4</sup>          |
| Biodégradation (aérobie) | BIOWIN, 2000<br>Sous-modèle 5 : Probabilité linéaire MITI                  | -0,29 <sup>3</sup><br>« Ne se biodégrade pas rapidement » | > 182 <sup>4</sup>          |
| Biodégradation (aérobie) | BIOWIN, 2000<br>Sous-modèle 6 : Probabilité non linéaire MITI              | 0,0 <sup>3</sup><br>« Ne se biodégrade pas rapidement »   | > 182 <sup>4</sup>          |
| Biodégradation (aérobie) | CATABOL 2004-2008<br>% DBO<br>(demande biochimique en oxygène)             | % DBO = 10<br>« Se biodégrade lentement »                 | > 182 <sup>4</sup>          |

<sup>1</sup> Le modèle ne comporte aucune estimation pour ce type de structure.

<sup>2</sup> Le résultat s'exprime par une valeur numérique.

<sup>3</sup> Le résultat s'exprime par un taux de probabilité.

<sup>4</sup> Les prévisions en matière de demi-vie concernant les modèles BIOWIN et CATABOL se déterminent en fonction d'Environnement Canada, 2009.

La demi-vie déterminée par oxydation atmosphérique, évaluée à 0,04 jour (tableau 4), montre que le chlorhydrate de clomipramine devrait s'oxyder rapidement dans l'air. Il n'y a aucune estimation de la demi-vie pour la réaction de cette substance avec d'autres espèces photo-oxydantes dans l'atmosphère, par exemple avec l'ozone. Toutefois, les réactions avec des radicaux hydroxyles devraient constituer le processus le plus important du devenir du chlorhydrate de clomipramine dans l'atmosphère. Avec une demi-vie de 0,04 jour par réaction avec des radicaux hydroxyles, on peut considérer que le chlorhydrate de clomipramine n'est pas persistant dans l'air.

Le chlorhydrate de clomipramine ne contient pas de groupements fonctionnels susceptibles de subir une hydrolyse. Il a donc été impossible de déterminer une constante de la vitesse d'hydrolyse de cette substance. Les modèles de biodégradation laissent prévoir que le chlorhydrate de clomipramine subira une biodégradation primaire qui durera des semaines, voire des mois. En revanche, la biodégradation ultime (c.-à-d., la minéralisation complète) s'effectuera lentement; ainsi la substance peut devenir

récalcitrante dans l'environnement. Les résultats de modélisation de la biodégradation indiquent que la demi-vie de la biodégradation ultime du chlorhydrate de clomipramine dans l'eau est supérieure à 182 jours.

Les données empiriques disponibles sur le métabolisme montrent qu'une grande partie du chlorhydrate de clomipramine (97 %) subit une transformation chimique lors de l'ingestion (Oryx Pharmaceuticals Inc., 2002; voir la section Bioaccumulation), ce qui porte à croire qu'il pourrait y avoir biodégradation microbienne primaire de cette substance dans l'environnement. Cela correspond au résultat du modèle d'enquête BIOWIN 4 sur la dégradation primaire qui indique que la durée de la demi-vie est de l'ordre de « semaines », voire de « mois ». Comparativement, cela laisse entendre que la dégradation primaire s'effectue rapidement. Bien qu'on ne dispose d'aucune donnée expérimentale sur la stabilité du chlorhydrate de clomipramine ou de ses métabolites, dans les eaux de surface, les résultats de dégradation ultime modélisés révèlent qu'il est probable que les métabolites soient relativement stables.

Il en découle que compte tenu de l'absence de données mesurées de biodégradation dans l'environnement, telles que les données sur la biodégradation immédiate, et compte tenu des prévisions unanimes du modèle notamment celles concernant la dégradation ultime, on considérera que le chlorhydrate de clomipramine répond aux critères de la persistance (c.-à-d., qu'il a une demi-vie de  $\geq 182$  jours dans l'eau).

En utilisant un ratio d'extrapolation de 1:1:4 (eau:sol:sédiments) pour extrapoler la demi-vie associée à la biodégradation (Boethling, 1995), on obtient aussi une demi-vie dans le sol supérieure ou égale à 182 jours et une demi-vie dans les sédiments de plus de 365 jours.

À partir des données modélisées contenues dans le tableau 4, le chlorhydrate de clomipramine répond aux critères de la persistance dans l'eau, le sol et les sédiments (demi-vie dans le sol et l'eau  $\geq 182$  jours et demi-vie dans les sédiments  $\geq 365$  jours), mais ne répond pas aux critères de la persistance dans l'air (demi-vie dans l'air  $\geq 2$  jours) énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

### Potentiel de bioaccumulation

Les valeurs expérimentales et modélisées du log  $K_{oe}$  de la forme neutre de la clomipramine indiquent qu'il y a risque de bioaccumulation de cette substance (voir le tableau 2, ci-dessus).

C Faut de données expérimentales disponibles sur les facteurs de bioaccumulation (FBA) et de bioconcentration (FBC) du chlorhydrate de clomipramine, une méthode prédictive a été appliquée au moyen des modèles de FBA et de FBC disponibles, comme l'indiquent les tableaux 5a et 5b, ci-dessous. Selon le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000), une substance est bioaccumulable si ses facteurs de bioaccumulation et de bioconcentration sont  $\geq 5000$ . Toutefois, le calcul des facteurs de bioaccumulation est la mesure préconisée pour évaluer le potentiel de bioaccumulation

des substances. En effet, le facteur de bioconcentration pourrait ne pas prendre en compte de manière adéquate le potentiel de bioaccumulation des substances par l'alimentation, lequel est un facteur majeur pour les substances dont le  $\log K_{oe} > \sim 4,0$  (Arnot et Gobas, 2003).

La modélisation cinétique du bilan massique devrait constituer la méthode de prévision la plus fiable pour déterminer le potentiel de bioaccumulation du chlorhydrate de clomipramine, car elle permet une correction du métabolisme dans la mesure où le  $\log K_{oe}$  de la substance se trouve dans le domaine du  $\log K_{oe}$  du modèle. La modélisation cinétique du bilan massique qui a été mise au point par Arnot et Gobas (2003) et corrigée en fonction du potentiel du métabolisme en recourant à une méthode de fragmentation moléculaire a été utilisée pour évaluer le risque de bioaccumulation du chlorhydrate de clomipramine. Étant donné qu'une relation peut-être établie entre le potentiel métabolique, et le poids corporel et la température (p. ex., Hu et Layton, 2001, Nichols *et al.*, 2007), la constante du taux métabolique ( $k_M$ ) a été normalisée à 15 °C pour les poissons de 10 g (Arnot *et al.*, 2008).

**Tableau 5a. Prédictions des FBA et des FBC chez les poissons pour les formes neutres et ionisées de la clomipramine en recourant au modèle cinétique Arnot-Gobas (2003) corrigé en fonction du taux métabolique**

| Constante du taux métabolique $k_M$ (/j) | Log $K_{oe}$ Utilisé | FBC (L/kg) | FBA (L/kg) | Demi-vie (jours) | Références                                                          |
|------------------------------------------|----------------------|------------|------------|------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 6,659                                    | 5,19                 | 59,73      | 60,38      | 0,10             | Niveau trophique intermédiaire (Arnot et Gobas, 2003; BCFBAF, 2008) |
| 0                                        | 5,19                 | 10 000     | 56 234     | 31,26            | Niveau trophique intermédiaire (Arnot et Gobas, 2003; BCFBAF, 2008) |
| 0                                        | 3,32                 | 145        | 155        | 0,53             | Niveau trophique intermédiaire (Arnot et Gobas, 2003; BCFBAF, 2008) |

D'autres modèles de prévision ont été utilisés pour évaluer le risque de bioaccumulation chez les espèces aquatiques (tableau 5b).

**Tableau 5b : Autres données de bioaccumulation modélisées de la clomipramine chez les poissons**

| Log K <sub>oe</sub> utilisé | Paramètre ultime | Valeur en poids humide (L/kg) | Références                                                                                       |
|-----------------------------|------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5,4                         | FBC              | 7,1                           | Modèle du FBC de base (Dimitrov <i>et al.</i> , 2005; BBM 2008)                                  |
| 5,19                        | FBC              | 1978                          | BCFWIN, 2000                                                                                     |
| 5,19                        | FBC              | 1 234                         | Modèle du FBA de Gobas – niveau trophique intermédiaire chez les poissons (Arnot et Gobas, 2003) |
| 3,32                        | FBC              | 7,1                           | Modèle du FBC de base (Dimitrov <i>et al.</i> , 2005; BBM, 2008)                                 |
| 3,32                        | FBC              | 71,85                         | BCFWIN, 2000                                                                                     |
| 3,32                        | FBC              | 72,03                         | BCFBAF, 2008<br>Estimation en fonction de la régression                                          |

Les estimations des modèles effectuées en fonction de la forme neutre de cette substance (c.-à-d., log K<sub>oe</sub> 5,19) et sans tenir compte des prévisions concernant le métabolisme, indiquent que la clomipramine a un potentiel de bioaccumulation chez le poisson et de bioamplification dans les réseaux trophiques. C'est ce qui a motivé la décision de catégorisation qui considère que la substance présente un potentiel de bioaccumulation, conformément à la définition du *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

Toutefois, les renseignements disponibles révèlent que le chlorhydrate de clomipramine présente le risque d'être fortement dissocié dans des milieux propices où le pH se situe entre 6 et 9 (voir la section Devenir, ci-dessus). De plus, la documentation publiée indique que le chlorhydrate de clomipramine est presque entièrement métabolisé par des organismes (97 %; Oryx Pharmaceuticals Inc., 2002). Faigle et Dieterle (1973) ont étudié la métabolisation et la pharmacocinétique de la clomipramine (sous forme du produit commercial Anafranil) chez la souris, le rat, le chien et les êtres humains en utilisant le radiomarquage pour suivre le déplacement de la substance dans l'organisme. Administrée par voie orale, la clomipramine traverse facilement les membranes lipidiques, avec une absorption presque complète par le tractus gastro-intestinal. Cette étape est suivie d'une métabolisation rapide et presque complète du médicament, et de la formation de métabolites polaires hydrophiles. La présence d'un N-desméthyl-métabolite montre que la déméthylation au niveau du groupement N,N-diméthylamino- est une voie de biotransformation de la clomipramine chez les mammifères. En outre, la radioactivité totale mesurée était supérieure à la somme du composé inchangé plus le N-desméthyl-métabolite, ce qui indique la présence d'autres métabolites. Selon les chercheurs, la déméthylation de la clomipramine chez les mammifères est accompagnée ou suivie

d'autres processus, comme l'hydroxylation et la conjugaison, produisant des métabolites hydrosolubles qui peuvent alors être facilement et rapidement excrétés dans l'urine et dans les fèces. Par exemple, le médicament inchangé et le métabolite N-desméthyl comptaient pour seulement près de 2 % et 0,5 %, respectivement, de la radioactivité totale relevée dans l'urine de deux volontaires qui se sont soumis aux recherches, le reste étant présent sous forme de mélange de métabolites hydrophiles polaires.

Lorsqu'on tient compte de l'ionisation et du métabolisme dans les modèles, tels que le modèle de FBC de base (Dimitrov *et al.*, 2005; BBM, 2008), la valeur résultante du FBC, soit 7,1 L/kg, indique que le potentiel de bioaccumulation est faible. Lorsqu'on tient compte du métabolisme pour le composé neutre (c.-à-d.,  $\log K_{oe}$  5,19; BCFBAF, 2008), les valeurs du FBA et du FBC résultantes, soit 60,38 et 59,73, respectivement, indiquent, elles aussi, que le potentiel de bioaccumulation est faible.

Ainsi, alors que la forme neutre de la clomipramine devrait avoir un potentiel de bioaccumulation élevé, la forme ionisée qui est la plus répandue dans l'environnement possède un potentiel de bioaccumulation faible. Par ailleurs, il a été prouvé que la métabolisation du chlorhydrate de clomipramine est forte chez les mammifères. Quand il s'agit d'ionisation et de métabolisme, le chlorhydrate de clomipramine ne répond pas aux critères de bioaccumulation (qui exigent que le FBA ou le FBC soit supérieur à 5000), tels qu'ils sont énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

## Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement

### Évaluation des effets écologiques

#### A – Dans le milieu aquatique

En l'absence de données expérimentales concernant la toxicité de cette substance pour les organismes aquatiques, on a donc utilisé des données modélisées pour estimer la toxicité potentielle pour les organismes aquatiques. Le tableau 6 présente les valeurs estimées de l'écotoxicité jugées fiables qui ont été utilisées avec la méthode du poids de la preuve fondée sur la RQSA pour la toxicité aquatique (Environnement Canada, 2007b).

**Tableau 6. Données modélisées sur la toxicité aquatique**

| Organisme d'essai            | Type d'essai               | Paramètre                     | Valeur (mg/L)                                            | Références           |
|------------------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------|
| Poissons                     | Toxicité aiguë (96 heures) | CL <sub>50</sub> <sup>1</sup> | 0,351 <sup>2</sup>                                       | ECOSAR, 2008         |
|                              |                            |                               | 8,886 <sup>3</sup>                                       |                      |
|                              |                            |                               | 0,38 <sup>2</sup>                                        | OASIS Forecast, 2005 |
|                              |                            |                               | 0,032 <sup>2*</sup>                                      | TOPKAT, 2004         |
|                              |                            |                               | 4,67435 <sup>2</sup>                                     | AIES, 2003-2005      |
| Daphnie                      | Toxicité aiguë (48 heures) | CL <sub>50</sub>              | 1,177 <sup>3</sup>                                       | ECOSAR, 2008         |
| Algue verte<br>Algues vertes | Toxicité aiguë (96 heures) | CE <sub>50</sub> <sup>4</sup> | 0,11 <sup>2</sup>                                        | OASIS Forecast, 2005 |
|                              |                            |                               | 0,102 – 0,340 <sup>2</sup><br>0,756 – 9,293 <sup>3</sup> | ECOSAR, 2008         |
| Mysis effilée                | Toxicité aiguë (96 heures) | CL <sub>50</sub>              | 0,065 <sup>2</sup><br>1,084 <sup>3</sup>                 | ECOSAR, 2008         |

<sup>1</sup> CL<sub>50</sub> – Concentration d'une substance qui est jugée létale pour 50 % des organismes d'essai.

<sup>2</sup> Valeur estimée de la toxicité fondée sur la forme neutre de la substance

<sup>3</sup> Valeur estimée de la toxicité fondée sur la forme ionique de la substance

<sup>4</sup> CE<sub>50</sub> - Concentration qu'on estime susceptible de causer un effet subléta toxique chez 50 % des organismes d'essai.

\* Valeur Ti déterminante pour la catégorisation.

Une gamme de prévisions de la toxicité aquatique a été obtenue à l'aide des modèles RQSA examinés. Les résultats portent à croire que la clomipramine aura une toxicité modérée, voire élevée, pour les espèces aquatiques et que la forme ionisée correspondant à la valeur mesurée du log K<sub>oc</sub> de 3,32), qui devrait prédominer dans les milieux où le pH se situe entre 6 et 9, sera moins toxique que le composé neutre. La forme ionisée de la clomipramine devrait avoir de graves effets sur les espèces aquatiques lorsque sa concentration se situe entre 1 mg/L et environ 10 mg/L. Selon les preuves de ce modèle, le chlorhydrate de clomipramine présente un potentiel de toxicité très élevé pour les

organismes aquatiques, à des concentrations relativement faibles (les valeurs de CL aiguë/CE aiguë<sub>50</sub> sont inférieures à 1,0 mg/L).

## **B – Dans d'autres milieux**

On n'a trouvé aucune étude acceptable sur les effets écologiques de cette substance dans d'autres milieux que l'eau. Le chlorhydrate de clomipramine a présenté une faible toxicité par voie orale dans le cadre d'études de laboratoire menées chez des espèces mammaliennes terrestres, avec des valeurs de dose létale médiane orale (DL<sub>50</sub>) comprises entre 575 (cobaye) à 1 450 mg/kg p.c. (rat) et une concentration minimale avec effet nocif observé chronique (CMENO) de 100 mg/kg p.c. (rat, chien; Oryx Pharmaceuticals Inc., 2002).

## **Évaluation de l'exposition environnementale**

Aucune donnée de surveillance concernant la présence de cette substance dans les milieux naturels (air, eau, sol et sédiments) n'a encore été trouvée.

Comme le chlorhydrate de clomipramine devrait être rejeté principalement dans les eaux usées (voir le tableau 3), une approche modélisée a été utilisée pour évaluer les concentrations potentielles d'exposition des organismes dans l'environnement au Canada. Les concentrations d'exposition ont été obtenues à l'aide du scénario Mega Flush, un outil de modélisation mis au point par Environnement Canada qui emploie des données comme des estimations relatives aux quantités de la substance, aux taux de rejets et aux plans d'eau récepteurs pour estimer les rejets domestiques à l'égout (Environnement Canada, 2008a). L'outil Mega Flush permet d'évaluer les concentrations potentielles de la substance dans de nombreux plans d'eau qui reçoivent des effluents de stations d'épuration des eaux usées (SEEU) susceptibles de contenir des produits de consommation renfermant la substance. Mega Flush est conçu de manière à fournir des estimations fondées sur des hypothèses concernant la quantité de produit chimique utilisé et rejeté par les consommateurs et les taux d'élimination des stations d'épuration des eaux usées. L'équation et les paramètres d'entrée utilisés pour calculer la CEE dans les cours d'eau récepteurs sont décrits dans Environnement Canada (2008b).

Compte tenu de l'incertitude quant à la stabilité dans l'environnement des métabolites du chlorhydrate de clomipramine, on a pu obtenir une valeur de concentration environnementale prudente en omettant la métabolisation lors du calcul de la CEE. En supposant que les consommateurs canadiens utilisent au total entre 100 et 1000 kg de chlorhydrate de clomipramine dans les produits de consommation (la quantité exacte fait partie des secrets industriels), quantité calculée à partir des quantités importées déclarées pour l'année 2006 (voir la section Sources, ci-dessus), la CEE maximale pour le chlorhydrate de clomipramine estimée à l'aide de Mega Flush est de 0,00024 mg/L (lorsqu'on utilise un débit estimé correspondant au 10<sup>e</sup> percentile pour les cours d'eau récepteurs).

## Caractérisation du risque écologique

La démarche utilisée pour cette évaluation écologique préalable examinait les renseignements scientifiques disponibles et dégageait des conclusions en appliquant la méthode du poids de la preuve et une approche préventive conformément à la LCPE (1999).

Une analyse du quotient de risque, qui intégrait une concentration environnementale estimée (CEE) avec effets nocifs potentiels (concentration environnementale estimée sans effet ou CESE), a été effectuée et le quotient de risque obtenu (CEE/CESE) a servi à estimer le risque potentiel pour l'environnement. La CEE la plus forte de 0,00024 mg/L calculée à l'aide de l'outil Mega Flush (voir la section Évaluation de l'exposition de l'environnement) donne une concentration environnementale prudente. Pour obtenir une valeur CESE, la valeur de toxicité la plus faible pour la forme ionisée de la substance, soit 0,756 mg/L (96 heures CE<sub>50</sub> pour les algues vertes prévue par ECOSAR, 2008; voir le tableau 6, ci-dessus) a été divisée par un facteur d'évaluation de 100 (10 pour tenir compte de la variabilité inter et intraspécifique de la sensibilité et 10 afin d'obtenir une valeur estimée de la concentration sans effet à long terme à partir d'une CL<sub>50</sub>) pour générer une CESE égale à 0,00756 mg/L. Le quotient de risque, CEE/CESE, est égal à  $0,00024/0,00756 = 0,03$ . Il apparaît donc peu probable que les concentrations de chlorhydrate de clomipramine dans l'eau puissent causer des effets nocifs sur des populations d'organismes pélagiques au Canada.

En général, il semblerait que le chlorhydrate de clomipramine n'est pas présent en grandes quantités sur le marché au Canada et, par conséquent, on s'attend à ce que les sources potentielles et les rejets de cette substance dans l'environnement au Canada soient faibles. En outre, la plus grande partie de la substance (97 %) serait éliminée lors de sa transformation chimique durant son utilisation, seulement une petite fraction du composé original serait libérée dans les eaux usées (2,5 %) et le sol (0,5 %; voir la section Rejets).

D'après les propriétés physiques et chimiques modélisées, le chlorhydrate de clomipramine ne devrait pas se dégrader rapidement dans l'environnement et devrait donc être persistant dans l'eau, le sol et les sédiments, selon la demi-vie de la biodégradation ultime estimée. Toutefois, des données indiquant que le chlorhydrate de clomipramine est en grande partie métabolisé dans l'organisme portent à croire qu'il pourrait y avoir une dégradation microbienne dans l'environnement. Étant donné que nous possédons des preuves de sa dissociation et de sa métabolisation, on considère que le chlorhydrate de clomipramine ne s'accumule pas dans les organismes et donc, qu'il ne répond pas aux critères de bioaccumulation. Le chlorhydrate de clomipramine a un potentiel de toxicité très élevé pour les organismes aquatiques à des concentrations relativement faibles (les valeurs de CL<sub>50</sub> sont inférieures à 1,0 mg/L). Les données expérimentales montrent qu'il est peu toxique pour les mammifères.

Alors que les prévisions montrent qu'il existe un potentiel relatif à la persistance dans l'environnement et un risque pour les organismes aquatiques, compte tenu des faibles quantités sur le marché et de leur mode de dispersion lié à leur utilisation par les

consommateurs, on en déduit que le chlorhydrate de clomipramine ne pose aucun risque pour l'environnement au Canada.

### **Incertitudes de l'évaluation du risque écologique**

Des incertitudes demeurent quant aux propriétés physiques et chimiques du chlorhydrate de clomipramine, et elles influent sur l'estimation de son comportement dans l'environnement, de son devenir et de sa toxicité potentielle pour l'environnement. Les lacunes dans les données expérimentales ont été comblées à l'aide de modèles RQSA. Toutefois, la mesure dans laquelle les données modélisées correspondent aux propriétés réelles du chlorhydrate de clomipramine (et de la clomipramine) n'est pas claire, étant donné les indications selon lesquelles la substance se dissocie aux pH relevés dans l'environnement et se métabolise dans les organismes. En l'absence de données mesurées pertinentes, on a utilisé des estimations fondées sur des données modélisées et le jugement professionnel pour obtenir une évaluation prudente du potentiel de risque de cette substance pour l'environnement.

Pour ce qui est de l'écotoxicité, le comportement de répartition prévu de ce produit chimique montre que 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 potentiels. Les données modélisées concernant les effets sont disponibles pour les espèces aquatiques pélagiques; alors que la colonne d'eau peut ne pas être le seul milieu d'exposition préoccupant si l'on se fonde sur les estimations pour le partage. De plus, on dispose de données empiriques indiquant une métabolisation importante de la substance et une faible toxicité chez les mammifères, mais on ne connaît pas dans quelle mesure ces données s'appliquent aux espèces autres que des mammifères. Par ailleurs, on manque de données concernant le comportement et le devenir des produits de transformation métabolique dans l'environnement. Cette lacune a été compensée en ignorant de manière prudente la transformation dans le scénario modélisé de l'exposition aquatique.

### **Conclusion**

Les renseignements présentés dans le présent rapport d'évaluation préalable permettent de déduire que la quantité, la concentration et les conditions de pénétration du chlorhydrate de clomipramine dans l'environnement ne sont pas de nature ni à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sa diversité biologique, ni à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

Par conséquent, on en conclut que le chlorhydrate de clomipramine ne correspond pas à la définition de « substance toxique », telle qu'elle est énoncée dans l'article 64 de la LCPE 1999. De plus, cette substance répond aux critères de la persistance, mais pas à ceux de la bioaccumulation, tels qu'ils sont énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

## Références

- ACD/pK<sub>a</sub> DB. [module prédictif]. 2005. Version 9.04. Toronto (Ont.) : Advanced Chemistry Development. Accès : [http://www.acdlabs.com/products/phys\\_chem\\_lab/pka/](http://www.acdlabs.com/products/phys_chem_lab/pka/)
- [AIES] Artificial Intelligence Expert System. 2003-2005. Version 1.25. Ottawa (Ont.) : Environnement Canada. Modèle mis au point par Stephen Niculescu. Disponible auprès de : Division des substances existantes, Division des substances nouvelles, Environnement Canada, Ottawa, K1A 0H3.
- [AOPWIN] Atmospheric Oxidation Program for Windows [modèle d'estimation]. 2000. Version 1.91. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. [consulté le 4 avril 2008]. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)
- Aronson, D., Boethling, B., Howard, P., Stiteler, W. 2006. Estimating biodegradation half-lives for use in chemical screening. *Chemosphere*. 63:1953-1960.
- Arnot J.A., Gobas, F.A.P.C. 2003. A generic QSAR for assessing the bioaccumulation potential of organic chemicals in aquatic food webs. *QSAR Comb Sci*. 22(3):337-345.
- Arnot JA, MacKay D, Parkerton T, Bonnell M. 2008. A database of fish biotransformation rate constants. *Environ. Sci. Technol.* (sous presse).
- [BBM] Baseline Bioaccumulation Model. 2008. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des substances existantes. [Modèle basé sur les travaux de Dimitrov *et al.* 2005]. Disponible sur demande.
- [BCFBAF] BioConcentration Factor Program for Windows [modèle d'estimation]. 2008. Version 3.00. Washington (DC) : Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Syracuse Research Corporation. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)
- [BCFWIN] BioConcentration Factor Program for Windows [modèle d'estimation]. 2000. Version 2.15. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)
- [BIOWIN] Biodegradation Probability Program for Windows [modèle d'estimation]. 2000. Version 4.02. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://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.
- Canada. 1999. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*. L.C., 1999, chap. 33. *Gazette du Canada*, Partie III, vol. 22, n° 3. Accès : <http://canadagazette.gc.ca/partIII/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, 23 mars 2000, DORS/2000-107. *Gazette du Canada*, Partie II, vol. 134, n° 7, p. 607-612. Accès : <http://canadagazette.gc.ca/partII/2000/20000329/pdf/g2-13407.pdf>
- Canada. Ministère de l'Environnement, ministère de la Santé. 2006. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis d'intention d'élaborer et de mettre en oeuvre des mesures d'évaluation et de gestion des risques que certaines substances présentent pour la santé des Canadiens et leur environnement*. *Gazette du Canada*, Partie I, vol. 140, n° 49, p. 4109-4117. Accès : <http://canadagazette.gc.ca/partI/2006/20061209/pdf/g1-14049.pdf>

Canada. Ministère de l'Environnement, ministère de la Santé. 2007. Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : *Avis de quatrième divulgation d'information technique concernant les substances identifiées dans le Défi*. *Gazette du Canada*, Partie I, vol. 141, n° 46, p. 3192-3196. Accès : <http://canadagazette.gc.ca/partI/2007/20071117/pdf/g1-14146.pdf>

Canada. Ministère de l'Environnement, ministère de la Santé. 2007. Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : *Avis de quatrième divulgation d'information technique concernant les substances identifiées dans le Défi*. *Gazette du Canada*, Partie I, vol. 141, n° 46, p. 3192-3214. Accès : <http://canadagazette.gc.ca/partI/2007/20071117/pdf/g1-14146.pdf>

[CATABOL] Probabilistic assessment of biodegradability and metabolic pathways [Modèle informatique]. 2004–2008. Version 5.10.2. Bourgas (Bulgarie) : Bourgas Prof. Assen Zlatarov University, Laboratory of Mathematical Chemistry. Accès : <http://oasis-lmc.org/?section=software&swid=1>

Chemindustry.com, Inc. 2005. (Consulté le 24 avril 2007). <http://www.chemindustry.com/apps/search>.

Dimitrov, S., Dimitrova, N., Parkerton, T., Comber, M., Bonnell, M., Mekenyan, O. 2005. Base-line model for identifying the bioaccumulation potential of chemicals. *SAR QSAR Environ. Res.* 16(6):531-554.

[ECOSAR] Ecological Structural Activity Relationships [Internet]. 2008. Version 1.00. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)

Environnement Canada. 2007. Données sur les substances du lot 4 recueillies en vertu de l'article 71 de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999). *Avis concernant certaines substances identifiées dans le Défi, publié le 9 décembre 2006 dans l'Avis d'intention d'élaborer et de mettre en oeuvre des mesures d'évaluation et de gestion des risques que certaines substances présentent pour la santé des Canadiens et leur environnement*. Préparées par : Environnement Canada, Santé Canada, Division des substances existantes.

Environnement Canada. 2007b. Guidance for conducting ecological assessments under CEPA, 1999 : science resource technical series: draft module on QSARs. Ébauche révisée de document de travail. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des substances existantes.

Environnement Canada. 2008a. Guidance for conducting ecological assessments under CEPA, 1999 : science resource technical series, technical guidance module: Mass Flow Tool. Ébauche de document de travail préliminaire. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des substances existantes.

Environnement Canada. 2008b. Mega Flush report: CAS RN 17321-77-6, 2008-05-13. Rapport non publié. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des substances existantes.

Environnement Canada. 2009. Suggested Approach to Determining the Persistence of a Chemical from Biodegradation Data. Première version du document de travail. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des substances existantes.

Faigle, J.W., Dieterle, W. 1973. The metabolism and pharmacokinetics of clomipramine (Anafranil). *J. Int. Med. Res.* 1:281-290.

Hansch, C., Björkroth, J.P., Leo, A. 1987. Hydrophobicity and central nervous system agents: On the principle of minimal hydrophobicity in drug design. *J. Pharm. Sci.* 76(9):663-687.

Hansch, C., Leo, A., Hoekman, D. 1995. Exploring QSAR. Hydrophobic, electronic, and steric constants. ACS Professional Reference Book. American Chemical Society, Washington (DC) [cité dans PhysProp, 2006].

Santé Canada. 1999. Liste de médicaments qui ont actuellement le statut de drogue nouvelle. Avril 1999. Ottawa (Ont.) : Santé Canada. [consulté le 22 août 2008]. Accès : [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/newdrug-drognouv/ndrugs\\_ndrogue-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/newdrug-drognouv/ndrugs_ndrogue-fra.php)

[HENRYWIN] Henry's Law Constant Program for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2000. Version 3.10. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)

Hu TM, Layton WL., 2001. Allometric scaling of xenobiotic clearance : uncertainty versus universality. *AAPS Pharm. Sci.* [Internet] 3(4) : Article 29. Accès : <http://www.aapsj.org/view.asp?art=ps030429>

[HYDROWIN] Hydrolysis Rates Program for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2000. Version 1.67. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)

[KOWWIN] Octanol-Water Partition Coefficient Program for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2000. Version 1.67. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)

Martin, J.R., Godel, T., Hunkeler, W., Jenck, F., Moreau, J.-L., Sleight, A.J., Widner, U. 1996. Psychopharmacological agents. In Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. John Wiley and Sons, Inc. Accès : <http://www.mrw.interscience.wiley.com/emrw/9780471238966/kirk/article/psycmart.a01/current/html>

[MPBPWIN] Melting Point Boiling Point Program for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2000. Version 1.41. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)

Merck Index. 2001. An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 13<sup>e</sup> édition. O'Neil M., Smith A., Heckelman PE, eds. Merck & Co., Inc., Whitehouse Station (NJ).

[NCI] National Chemical Inventories [base de données sur CD-ROM]. 2006. Columbus (OH) : American Chemical Society. [consulté le 11 décembre 2006]. Accès : <http://www.cas.org/products/cd/nci/index.html>

Nichols JW, Fitzsimmons PN, Burkhard LP. 2007. In vitro – in vivo extrapolation of quantitative hepatic biotransformation data for fish. II. Modeled effects on chemical bioaccumulation. *Environ. Toxicol. Chem.* 26: 1304-1319.

Novartis Animal Health US, Inc. 2005. CLOMICALM® Tablets. Novartis (clomipramine hydrochloride). [consulté le 14 avril 2008]. Accès : <http://www.compasnac.com/cvp/11/1131/1131000.htm>

[OASIS Forecast] Optimized Approach based on Structural Indices Set [Internet]. 2005. Version 1.20. Bourgas (Bulgarie) : Bourgas Prof. Assen Zlatarov University, Laboratory of Mathematical Chemistry. [consulté le 16 juin 2008]. Accès : <http://oasis-lmc.org/?section=software>

Oryx Pharmaceuticals Inc. 2002. <sup>Pt</sup>Anafranil<sup>MD</sup> (chlorhydrate de clomipramine). Monographie de produit. 9 octobre 2002. Accès : <http://www.oryxpharma.com/fr/produits.php>

Parker, K.A., Pilkington, G.J. 2006. Apoptosis of human malignant glioma-derived cell cultures treated with clomipramine hydrochloride, as detected by annexin-V assay. *Radiology and Oncology.* 40(2):87-93.

[PCKOCWIN] Organic Carbon Partition Coefficient Program for Windows [modèle d'estimation]. 2000. Version 1.66. Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)

[PhysProp] Interactive PhysProp Database [base de données sur Internet]. 2006. Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. [consulté en mars 2006]. Accès : <http://www.syrres.com/esc/physdemo.htm>

Shalaeva, M., Kenseth, J., Lombardo, F., Bastin, A. 2008. Measurement of dissociation constants (pKa values) of organic compounds by multiplexed capillary electrophoresis using aqueous and cosolvent buffers. *J. Pharm. Sci.* 97(7):2581-2606. Publié en ligne le 28 janvier 2008 sur Wiley InterScience ([www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com)). DOI 10.1002/jps.21287.

[TOPKAT] Toxicity Prediction Program [Internet]. 2004. Version 6.2. San Diego (CA) : Accelrys Software Inc. Accès : <http://www.accelrys.com/products/topkat/index.html>

[US EPA] U.S. Environmental Protection Agency. 2002. PBT Profiler Methodology [Internet]. Washington (DC) : U.S. EPA, Office of Pollution Prevention and Toxics. Accès : <http://www.pbtprofiler.net/methodology.asp>

[OMS] Organisation mondiale de la santé. 2007. Liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels. 15<sup>e</sup> liste, mars 2007. Accès : [http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/08\\_FRENCH\\_index\\_EML15.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/08_FRENCH_index_EML15.pdf)

[WSKOWWIN] Water Solubility for Organic Compounds Program for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2000. Version 1.41 Washington (DC) : U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)

## Annexe I – Tableau sommaire des intrants des modèles de la persistance, de la bioaccumulation et de la toxicité

|                                                                                    | Propriétés physico-chimiques et devenir                                                  | Devenir                                                                     | Devenir                                 | Profils de persistance, bioaccumulation et toxicité                                                           | Écotoxicité                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>Paramètres d'entrée des modèles</b>                                             | Suite EPIWIN<br>(tous les modèles, notamment : AOPWIN, KOCWIN, BCFWIN, BIOWIN et ECOSAR) | EQC (différents intrants requis selon le type de substances – type I ou II) | Modèle d'Arnot et Gobas pour le FBC/FBA | Modèle de POP canadien (incluant : Catabol, modèle du FBC avec facteurs atténuants, modèle de toxicité OASIS) | Artificial Intelligence Expert System (AIES)/ TOPKAT/ ASTER |
| <b>Code SMILES</b>                                                                 | <chem>xc12N(CCCN(C)C)c3c c(Cl)ccc3CCc1cccc2</chem>                                       |                                                                             |                                         | <chem>c12N(CCCN(C)C)c3c c(Cl)ccc3CCc1cccc2</chem>                                                             | <chem>c12N(CCCN(C)C)c3cc(C l)ccc3CCc1cccc2</chem>           |
| <b>Masse moléculaire (g/mol)</b>                                                   |                                                                                          | 351,31 (II)                                                                 |                                         |                                                                                                               |                                                             |
| <b>Température des données (°C)</b>                                                |                                                                                          | 20 (II)                                                                     |                                         |                                                                                                               |                                                             |
| <b>Coefficient de partage air-eau (sans dimension)</b>                             |                                                                                          | $3,06 \times 10^{-7}$ (II)                                                  |                                         |                                                                                                               |                                                             |
| <b>Log K<sub>oe</sub><br/>(Coefficient de partage octanol-eau, sans dimension)</b> | 3,32; 5,19                                                                               |                                                                             | 3,32; 5,19                              |                                                                                                               |                                                             |
| <b>Coefficient de partage sol-eau (L/kg)<sup>1</sup></b>                           |                                                                                          | 351,31 (II)                                                                 |                                         |                                                                                                               |                                                             |
| <b>Coefficient de partage sédiments-eau (L/kg)<sup>1</sup></b>                     |                                                                                          | 4120 (II)                                                                   |                                         |                                                                                                               |                                                             |
| <b>Coefficient de partage particules en suspension-eau (L/kg)<sup>1</sup></b>      |                                                                                          | 20600 (II)                                                                  |                                         |                                                                                                               |                                                             |
| <b>Coefficient de partage poisson-eau (L/kg)<sup>2</sup></b>                       |                                                                                          | 6510 (II)                                                                   |                                         |                                                                                                               |                                                             |

|                                                                                |  |          |          |  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------|--|----------|----------|--|--|
| <b>Coefficient de partage<br/>aérosol-eau (sans<br/>dimension)<sup>3</sup></b> |  | 100 (II) |          |  |  |
| <b>Demi-vie dans l'air (jours)</b>                                             |  | 20 (II)  |          |  |  |
| <b>Demi-vie dans l'eau (jours)</b>                                             |  | 20 (II)  |          |  |  |
| <b>Demi-vie dans les<br/>sédiments (jours)</b>                                 |  | 20 (II)  |          |  |  |
| <b>Demi-vie dans le sol (jours)</b>                                            |  | 20 (II)  |          |  |  |
| <b>Constante cinétique de<br/>métabolisme (1/jours)</b>                        |  |          | 0; 6,659 |  |  |

<sup>1</sup> D'après le logK<sub>co</sub><sup>2</sup> D'après les données sur le FBC<sup>3</sup> Valeur par défaut