



Recommandations canadiennes pour la qualité des eaux : protection de la vie aquatique

CARBAMAZÉPINE 2018

La carbamazépine, aussi appelée 5H-Dibenzo[b,f]azepine-5-carboxamide ou CBZ, est un médicament tricyclique couramment prescrit comme antiépileptique. Il est également utilisé pour le traitement de la douleur associée à la névralgie faciale et comme agent psychotrope pour le traitement de la schizophrénie et de la bipolarité. Combinée à d'autres médicaments, la CBZ peut aussi être efficace dans le sevrage de l'alcool. Elle est surtout utilisée dans le secteur privé, un peu moins dans les hôpitaux. La CBZ est bioactive et potentiellement préoccupante pour la vie aquatique, puisque certains organismes partagent avec l'humain des voies biochimiques conservées au cours de l'évolution.

Les effluents des stations d'épuration des eaux usées municipales constituent la principale voie d'entrée de la CBZ dans l'environnement aquatique. Les autres sources possibles comprennent les débordements d'égouts lors d'épisodes de pluies, les fuites des réseaux d'égouts et des fosses septiques, l'épandage de biosolides sur des terres agricoles et l'irrigation avec de l'eau recyclée. L'enfouissement des déchets peut être préoccupant, mais jusqu'à présent en Ontario la CBZ n'a jamais été détectée dans le lixiviat de décharge (Stafford, 2008). Le Canada produit de la CBZ, mais les rejets résultant de cette production sont probablement très faibles, représentant environ 0,2 % à 0,5 % du volume produit (Santé Canada, 2014).

La CBZ résiste fortement aux processus classiques d'épuration des eaux d'égout, mais elle peut facilement être oxydée par l'ozone. Elle a été détectée dans les eaux de surface à travers le monde, ses concentrations les plus élevées étant souvent relevées à proximité des émissaires de stations d'épuration des eaux usées. C'est pourquoi la CBZ est fréquemment utilisée comme marqueur de la contamination des eaux d'égout. Des études canadiennes ont détecté sa présence dans des influents et des effluents, des biosolides, des eaux de surface, des eaux souterraines, de l'eau potable, des filets et des foies de poisson, ainsi que dans des cultures irriguées avec de l'eau recyclée. Selon le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (Gouvernement du Canada, 2000), la CBZ n'est ni bioaccumulable (c.-à-d. ayant un facteur de bioaccumulation et un facteur de bioconcentration inférieurs à 5000 et un $\log K_{oc}$ inférieur à 5) ni persistante (avec une demi-vie dans l'eau inférieure à 182 jours).

Tableau 1. Recommandations canadiennes pour la qualité des eaux visant la protection de la vie aquatique établies pour la carbamazépine

	Exposition de longue durée ($\mu\text{g/L}$)	Exposition de courte durée ($\mu\text{g/L}$)
Eau douce	10*	AR†
Eau de mer	AR	AR

*Recommandation de type B2.

†Aucune recommandation.

Tableau 2. Acronymes utilisés

10-OH-CBZ	10-hydroxycarbamazépine
CBZ	carbamazépine
CBZ-DiOH	<i>trans</i> -10,11-dihydro-10,11-dihydroxycarbamazépine
K_{oe}	facteur de partition octanol-eau (un prédicteur de la répartition d'un soluté entre les phases lipidique et aqueuse).
CME0	concentration minimale produisant un effet (dans un essai de toxicité, concentration la plus faible qui cause un effet toxique significativement différent de la concentration témoin)
CSEO	concentration sans effet observé (dans un essai de toxicité, concentration la plus forte qui ne cause aucun effet toxique significativement différent de la concentration témoin)
CE_{50}	concentration qui devrait produire un effet quelconque sur 50 % des organismes à l'étude

Toutefois, elle risque d'être toujours présente en raison de son déversement continu dans les eaux de surface par les effluents d'eaux usées municipales.

La CBZ est principalement métabolisée dans le foie, et au moins 30 métabolites ont été identifiés chez l'homme. Cinq d'entre eux ont été trouvés dans les phases aqueuses et solides issues des processus d'épuration des eaux usées. Dans l'effluent, la 10-hydroxycarbamazépine (10-OH-CBZ) est généralement dominante, suivie de la *trans*10,11-dihydro-10,11-dihydroxycarbamazépine (CBZ-DiOH).

La plus forte concentration de CBZ mesurée dans les eaux de surface canadiennes était d'environ 1 µg/L (Kormos, 2007). Cette concentration (988 ng/L) a été détectée dans un réseau fluvial du sud de l'Ontario, en aval de 11 stations d'épuration des eaux usées, et elle est similaire aux concentrations de CBZ mesurées dans les eaux de surface européennes. La plus forte concentration de CBZ rapportée dans l'effluent des stations d'épuration des eaux usées municipales au Canada est de 2,3 µg/L (Metcalf et coll., 2003). Le principal produit de transformation de la CBZ, la CBZ-DiOH, a également été détecté dans les eaux de surface canadiennes (dans la rivière Otonabee, à Peterborough en Ontario) (Miao et Metcalfe, 2003), souvent à des concentrations plus élevées que celle de la CBZ (Miao et Metcalfe, 2003; Kase et coll., 2011). Il a toutefois été déterminé que la CBZ-DiOH est biologiquement inactive (Miao et Metcalfe, 2003; Leclercq et coll., 2009). Par contre, le principal métabolite de la CBZ détecté dans les eaux de surface du Minnesota était le 10-OH-CBZ (Writer et coll., 2013). Ayant été conçue pour produire des effets pharmacodynamiques et être bioactive, la CBZ demeure néanmoins préoccupante pour les récepteurs aquatiques (Laville et coll., 2004; Kim et coll., 2007), surtout lorsque des voies biochimiques sont conservées au cours de l'évolution chez certains organismes (Gunnarsson et coll., 2008).

Effets sur la vie dulcicole

La CBZ est quelque peu lipophile, bien qu'elle manifeste à la fois des tendances lipophiles et hydrophiles, et elle peut facilement traverser les membranes. Une fois qu'elle pénètre dans les eaux de surface, elle peut avoir des effets biologiques, en particulier si les récepteurs cibles des organismes aquatiques sont similaires à ceux de l'homme. Les sensibilités des invertébrés et des poissons aux expositions de courte durée à la CBZ semblent se chevaucher, mais les invertébrés sont les plus sensibles. Les sensibilités des invertébrés, des poissons, des plantes aquatiques et des algues à des expositions de longue durée à la CBZ se chevauchent également, les invertébrés étant encore une fois les plus sensibles (suivis des poissons, puis des plantes aquatiques et des algues). Les poissons sont plus aptes à métaboliser la CBZ que les invertébrés, ce qui expliquerait la sensibilité accrue des invertébrés. Le tableau 3 (page suivante) résume les données disponibles concernant les poissons, les invertébrés, les plantes et les algues, les moins sensibles et les plus sensibles à des expositions de courte et de longue durées.

Tableau 3. Valeurs de toxicité de la carbamazépine pour le biote d'eau douce,* µg/L

	Courte durée				Longue durée			
	Plus sensible		Moins sensible		Plus sensible		Moins sensible	
Poissons	19 900	<i>Oncorhynchus mykiss</i> (truite arc-en-ciel) (Li et coll., 2009) CL ₅₀ sur 96 h (léthalité)	86 500	<i>Danio rerio</i> (poisson zèbre) (van den Brandhof et Montforts, 2010) CE ₅₀ sur 72 h (retard de croissance)	200	<i>Oncorhynchus mykiss</i> (Li et coll., 2009) CSEO sur 42 jours (facteur de condition faible)	50 000	<i>Danio rerio</i> (Ferrari et coll., 2003, 2004) CMEO sur 10 jours (mortalité des embryons et des larves)
Invertébrés	2 240	<i>Hydra attenuata</i> (polype d'eau douce) (Quinn et coll., 2008) Seuil de toxicité de 96 h (modifications morphologiques)	111 000	<i>Daphnia magna</i> (puce d'eau) (Han et coll., 2006) CE ₅₀ sur 48 h (inhibition de la mobilité)	25/100	<i>Ceriodaphnia dubia</i> (puce d'eau) (Ferrari et coll., 2003, 2004) CSEO/CMEO sur 7 jours (reproduction)	2 600	<i>Chironomus dilutus</i> (moucheron non piqueur) (Dussault et coll., 2008) CE ₁₀ sur 10 jours (croissance)
					10/100	<i>Daphnia pulex</i> (puce d'eau) (Lürling et coll., 2006) CSEO/CMEO de 14 jours (survie nominale)		
Plantes et algues	110 929	<i>Chlorella vulgaris</i> (algue verte) (Jos et coll., 2003) CE ₅₀ sur 24 h (inhibition de la croissance)	n. d.	non disponible	500	<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (algue verte) (Zhang et coll., 2012) CSEO sur 96 h (inhibition de la croissance)	74 000	<i>Desmodesmus subspicatus</i> (algue verte) (Cleuvers, 2003) CE ₅₀ sur 72 h (inhibition de la croissance)

*Le CCME a trouvé une seule étude (Richards et Cole, 2006) portant sur la toxicité de la CBZ chez les amphibiens, et cette étude n'a montré aucun signe de malformation ou de mortalité aux concentrations testées les plus élevées (100 000 µg/L).

La plus forte concentration de CBZ mesurée dans les eaux de surface canadiennes (environ 1 µg/L) et les données toxicologiques présentées ci-dessus indiquent qu'il est peu probable que la vie aquatique soit touchée par une toxicité aiguë. En raison de la présence continue de la CBZ dans l'environnement aquatique, et du fait que les CMEO liées aux expositions chroniques (*Ceriodaphnia dubia* [Ferrari et coll., 2003, 2004] et *Daphnia pulex* [Lürling et coll., 2006]) sont de l'ordre de grandeur des concentrations les plus élevées détectées dans les eaux de surface, la toxicité chronique est plus probable que la toxicité aiguë. Il existe aussi un risque d'effets inconnus liés à des mélanges comportant la CBZ ou ses produits de transformation et d'autres substances chimiques. Une autre source d'inquiétude est la co-exposition à

d'autres produits pharmaceutiques aux modes d'action similaires (tels que la sédation ou la réduction de l'anxiété), qui seuls ne sont pas nécessairement toxiques.

Des incertitudes entourant la toxicité des produits de transformation de la CBZ subsistent toujours. Le Conseil canadien des ministres de l'environnement (CCME) a trouvé une seule étude (Bernhard, 2010; SMDS, 2011) portant sur la toxicité du produit de transformation CBZ-DiOH chez deux espèces *Daphnia*. Cette étude a révélé une CMEO sur 28 jours inférieure ou égale à 0,5 µg/L, ayant pour effet une augmentation du nombre de descendants (*D. magna* seulement) et des changements au niveau de leur taille (réduction pour *D. magna* et augmentation pour *D. cucullata*).

Peu de données existent concernant l'influence de facteurs tels que le pH et la température sur la toxicité de la CBZ. Une étude (Meredith-Williams, 2012) a indiqué que de nombreux produits pharmaceutiques sont ionisables. Par ailleurs, des études testant une variété de médicaments sur les poissons, les daphnies et les plantes ont montré que les changements de pH dans l'environnement pouvaient facilement influencer sur l'absorption des produits pharmaceutiques ionisables et la toxicité qui en découle (Zhang et coll., 2008; Moermond, 2014). Toutefois, la CBZ ne devrait pas s'ioniser dans les gammes de pH écologiquement pertinentes.

Élaboration de la recommandation pour la qualité des eaux

Le CCME n'a pu calculer de concentration de référence relative au milieu dulcicole pour l'exposition de courte durée à partir des données primaires disponibles (CCME, 2007). Il y a un manque d'études acceptables pour les invertébrés, même pour le calcul d'une concentration de référence de type B2. Les exigences minimales en matière de données (devant provenir d'études primaires) pour deux espèces aquatiques ou semi-aquatiques n'ont pas été satisfaites. Les études acceptables relatives aux poissons font également défaut. Les exigences minimales en matière de données devant provenir d'études primaires pour deux espèces de poisson (au moins un salmonidé et un non-salmonidé) n'ont pas été remplies. De plus, la plupart des études publiées sur la toxicité à court terme de la CBZ ont été réalisées avec un solvant pour garder la CBZ dissoute dans la solution, ce qui a entraîné des concentrations avec effet supérieures à l'hydrosolubilité naturelle du composé. À partir de ces données, le CCME conclut qu'il est peu probable que la CBZ ait des effets toxiques aigus sur les organismes aquatiques. Comme la concentration la plus élevée de CBZ détectée dans les eaux de surface canadiennes (1 µg/L) est inférieure de quatre ordres de grandeur à toute concentration provoquant une toxicité aiguë, des effets à court terme sont fort improbables au Canada.

Le CCME a élaboré une recommandation canadienne pour la qualité de l'eau douce pour l'exposition de longue durée à la CBZ. La plupart des études disponibles sur la toxicité à long terme ont analysé des paramètres (p. ex., marqueurs moléculaires et résultats d'essais *in vitro*) différents de ceux normalement utilisés pour l'élaboration de recommandations canadiennes pour la qualité des eaux (survie, croissance et reproduction). Se fondant sur les données disponibles, le CCME a élaboré une recommandation de type B2 pour l'eau douce pour l'exposition de longue durée (déterministe) en se basant sur la valeur de toxicité critique et la méthode des facteurs d'évaluation. Pour élaborer une recommandation de type B2 pour l'exposition de longue durée, le CCME utilise le paramètre acceptable le plus faible – à savoir, le paramètre préféré le plus sensible – commun à toute étude sur l'exposition de longue durée. Une étude classée comme secondaire est acceptable. La concentration provenant de cette étude critique est alors divisée par un facteur

de sécurité de 10 pour établir la recommandation pour l'exposition de longue durée. L'étude critique sur *C. dubia* a rapporté une CSEO et une CMEO sur 7 jours de 25 µg/L et de 100 µg/L, respectivement, avec des baisses importantes dans la reproduction par rapport aux témoins. Conformément au protocole, les recommandations de type B2 pour l'exposition de longue durée sont calculées à partir de la CMEO. L'application d'un facteur de sécurité de 10 à la CMEO de 100 µg/L mène à une recommandation canadienne pour la qualité des eaux de 10 µg/L.

Traditionnellement, des données supplémentaires issues d'essais de toxicité standards (évaluant la survie, la croissance et la reproduction) seraient requises pour combler le manque de données et pouvoir convertir la recommandation de type B2 en une recommandation de type B1 (déterministe) ou de type A (probabiliste). Dans le cas d'expositions à de faibles concentrations de produits pharmaceutiques comme la CBZ, il est possible que les paramètres utilisés dans les essais standards de toxicité chronique soient inadéquats pour évaluer des effets particuliers. Les produits pharmaceutiques, étant conçus pour leur activité biologique, peuvent causer des effets à faible dose. Des paramètres plus sensibles et plus précis seraient peut-être préférables (p. ex., un nombre croissant d'études démontrent que les concentrations des produits pharmaceutiques écologiquement pertinentes peuvent entraîner des modifications de comportement [CCME, 1999]).

Conformément à son protocole, le CCME a seulement tenu compte d'études fournissant des données sur des paramètres standards, comme la survie, la croissance et la reproduction. Certains chercheurs (Triebkorn et coll., 2007) soutiennent que les essais de toxicité standards ne portent pas sur des paramètres suffisamment sensibles pour détecter les effets causés par les produits pharmaceutiques, puisque ces essais ne tiennent pas compte des modes d'action spécifiques de ces produits. De nombreuses études sur la toxicité de la CBZ ont rapporté des paramètres non standards, comme l'altération de l'activité enzymatique. Certains chercheurs ont aussi réalisé des études histologiques et cytologiques du foie, des reins et des branchies, ou des études transcriptomiques. Ces études détaillées dans le document sur les critères scientifiques (CCME, 2018) montrent des concentrations avec effet inférieures à la recommandation canadienne pour la qualité des eaux pour l'exposition de longue durée de 10 µg/L.

Les données étaient insuffisantes pour établir des recommandations pour l'exposition de courte ou de longue durée en vue de la protection de la vie marine.

Mise en œuvre et autres considérations

La présente recommandation vise à fournir une protection en cas de périodes d'exposition de longue durée. Elle consiste en une valeur prudente en dessous de laquelle le CCME s'attend à ce que toutes les formes de vie aquatique, à tous les stades de vie et dans tous les systèmes aquatiques canadiens, soient protégées. Cette recommandation n'a pas été corrigée pour tenir compte des facteurs influant sur la toxicité. Le dépassement de la recommandation ne signifie pas nécessairement que des effets toxiques surviendront, mais indique plutôt la nécessité de déterminer s'il existe ou non un risque d'effets néfastes pour l'environnement.

La recommandation devrait être utilisée comme un outil d'examen préalable et de gestion pour veiller à ce que la présence de la CBZ n'entraîne pas la dégradation de l'environnement aquatique.

La recommandation ne tient pas compte des concentrations des produits de transformation. Il est possible que ces produits contribuent à la toxicité, ou qu'ils soient reconvertis en composés d'origine dans l'environnement (Bahlmann et coll., 2014). La science touchant à la toxicité et au devenir des produits de transformation n'étant pas encore développée, elle ne peut être prise en compte dans le calcul de la recommandation.

Si la toxicité des produits de transformation s'avère similaire ou supérieure à celle de la CBZ, ces composés peuvent être aussi ou sinon plus préoccupants que le produit d'origine. La littérature fait actuellement état de vifs débats sur la question de savoir si les composés d'origine et les produits de transformation sont d'importance égale pour qu'ils soient pris en compte dans les évaluations des risques, car ces mélanges peuvent entraîner une toxicité additive ou synergique. Dans l'attente d'en savoir plus sur le sujet, le CCME utilisera la même approche que celle utilisée pour les pesticides, où seul le composé d'origine est pris en compte.

Références

- Bahlmann, A., W. Brack, R.J. Schneider et M. Krauss. 2014. Carbamazepine and its metabolites in wastewater: Analytical pitfalls and occurrence in Germany and Portugal. *Water Research*. **57** : 104-114.
- Bernhard, S. 2010. Der einfluss von arzneistoffen auf aquatische invertibraten. Thèse de doctorat, Université Louis-et-Maximilien de Munich, Munich, Allemagne.
- Cleuvers, M. 2003. Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicol. Lett.* **142**(3) : 185-94.
- Conseil canadien des ministres de l'environnement (CCME). 1999. Recommandations canadiennes pour la qualité de l'environnement. CCME, Winnipeg, Manitoba.
- Conseil canadien des ministres de l'environnement (CCME). 2007. Protocole d'élaboration des recommandations pour la qualité des eaux en vue de protéger la vie aquatique. CCME, Winnipeg, Manitoba.
- Conseil canadien des ministres de l'environnement (CCME). 2018. Document sur les critères scientifiques à la base de l'élaboration de la recommandation canadienne pour la qualité des eaux visant la carbamazépine. Protection de la vie aquatique. CCME, Winnipeg, Manitoba.
- Dussault, È.B., Balakrishnan, V.K., Sverko, E.D., Solomon, K.R. et Sibley, P.K. 2008. Toxicity of human pharmaceuticals and personal care products to benthic invertibrates. *Environ. Toxicol. Chem.* **27**(2) : 425-32.
- Ferrari, B., Paxéus, N., Lo Giudice, R., Pollio, A. et Garric, J. 2003. Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: Study of carbamazepine, clofibric acid, and diclofenac. *Ecotox. Environ. Safe.* **55**(3) : 359-370.
- Ferrari, B., Mons, R., Vollat, B., Fraysse, B., Paxéaus, N., Lo Giudice, R., Pollio, A. et Garric, J. 2004. Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: Are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment? *Environ. Toxicol. Chem.* **23**(5) : 1344-1354.
- Gouvernement du Canada. 2000. Règlement sur la persistance et la bioaccumulation DORS/2000-107. Ministère de la Justice, Ottawa, Ontario.
- Gunnarsson, L., A. Jauhiainen, E. Kristiansson, O. Nermand, and D.J. Larsson. 2008. Evolutionary conservation of human drug targets in organisms used for environmental risk assessments. *Environmental Science & Technology*, 42(15), 5807-5813.

- Han, G.H., Hur, H.G. et Kim, S.D. 2006. Ecotoxicological risk of pharmaceuticals from wastewater treatment plants in Korea: Occurrence and toxicity to *Daphnia magna*. *Environ. Toxicol. Chem.* **25**(1) : 265-71.
- Jos, A., Repetto, G., Rios, J.C., Hazen, M.J., Molero, M.L., del Peso, A., Salguero, M., Fernandez-Freire, P., Perez-Martin, J.M. et Cameán, A. 2003. Ecotoxicological evaluation of carbamazepine using six different model systems with eighteen endpoints. *Toxicol. in Vitro.* **17**(5) : 525-32.
- Kase, R., Eggen Rik, I.L., Junghans, M., Götz, C. et Hollender, J. 2011. Assessment of micropollutants from municipal wastewater—combination of exposure and ecotoxicological effect data for Switzerland. *Dans Waste water—evaluation and management. Édité par F.S. García Einschlag. InTech, Rijeka, Croatie.* p. 31-54.
- Kim, Y., K. Choi, J. Jung, S. Park, P.G. Kim and J. Park. 2007. Aquatic toxicity of acetaminophen, carbamazepine, cimetidine, diltiazem and six major sulfonamides, and their potential ecological risks in Korea. *Environment International.* **33**(3):370-375.
- Kormos, J.L. 2007. Occurrence and seasonal variability of selected pharmaceuticals in southern Ontario drinking water supplies. Mémoire de maîtrise, Université de Waterloo, Waterloo, Ontario.
- Laville, N., S. Ait-Aissa, E. Gomez, C. Casellas and J. M. Porcher. 2004. Effects of human pharmaceuticals on cytotoxicity, EROD activity and ROS production in fish hepatocytes. *Toxicology* **196**(1):41-55.
- Leclercq, M., O. Mathieu, E. Gomez, C. Casellas, H. Fenet and D. Hillaire-Buys. 2009. Presence and fate of carbamazepine, oxcarbazepine, and seven of their metabolites at wastewater treatment plants. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology.* **56**:408-415.
- Li, Z.-H., Zlabek, V., Velisek, J., Grabic, R., Machova, J. et Randak, T. 2009. Physiological condition status and muscle-based biomarkers in rainbow trout (*oncorhynchus mykiss*), after long-term exposure to carbamazepine. *J. Appl. Toxicol.* **30**(3) : 197-203.
- Lürling, M., Sargant, E. et Roessink, I. 2006. Life-history consequences for *Daphnia pulex* exposed to pharmaceutical carbamazepine. *Environ. Toxicol.* **21**(2) : 172-180.
- Meredith-Williams, M., Carter, L.J., Fussell, R., Raffaelli, D., Ashauer, R. et Boxall, A. 2012. Uptake and depuration of pharmaceuticals in aquatic invertebrates. *Environ. Pollut.* **165** : 250-58.
- Metcalf, C.D., Koenig, B.G., Bennie, D.T., Servos, M., Ternes, T.A. et Hirsch, R. 2003. Occurrence of neutral and acidic drugs in the effluents of Canadian sewage treatment plants. *Environ. Toxicol. Chem.* **22**(12) : 2872-80.
- Miao, X.-S. et Metcalfe, C.D. 2003. Determination of carbamazepine and its metabolites in aqueous samples using liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Anal. Chem.* **75**(15) : 3731-38.
- Moermond, C. 2014. Environmental risk limits for pharmaceuticals. Derivation of water framework directive water quality standards for metoprolol, metformin and amidotrizoic acid. Institut national pour la santé publique et l'environnement, Pays-Bas.
- Quinn, B., Gagné, F. et Blaise, C. 2008. An investigation into the acute and chronic toxicity of eleven pharmaceuticals (and their solvents) found in wastewater effluent on the cnidarian, *Hydra attenuate*. *Sci. Total. Environ.* **389**(2) : 306-14.
- Richards, S.M. et Cole, S.E. 2006. A toxicity and hazard assessment of fourteen pharmaceuticals to *Xenopus laevis* larvae. *Ecotoxicology.* **15**(8) : 647-656.
- Santé Canada. 2014. Unités d'évaluation environnementale 1 et 2. Santé Canada, Ottawa. Correspondance par courriel, janvier 2014.
- Stafford, K. 2008. Investigation of pharmaceutical compounds in landfill and septic system plumes. Mémoire de maîtrise, Université de Waterloo, Waterloo, Ontario.
- Trieborskorn, R., Casper, H., Scheil, V. et Schwaiger, J. 2007. Ultrastructural effects of pharmaceuticals (carbamazepine, clofibrac acid, metoprolol, diclofenac) in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and common carp (*Cyprinus carpio*). *Anal. Bioanal. Chem.* **387**(4) : 1405-16.

- van den Brandhof, E.J. et Montforts, M. 2010. Fish embryo toxicity of carbamazepine, diclofenac and metoprolol. *Ecotox. Environ. Safe.* **73**(8) : 1862-66.
- Writer, J.H., Ferrer, I., Barber, L.B. et Thurman, E.M. 2013. Widespread occurrence of neuro-active pharmaceuticals and metabolites in 24 Minnesota rivers and wastewaters. *Sci. Total. Environ.* **461** : 519-27.
- Zhang, W., Zhang, M., Lin, K., Sun, W., Xiong, B., Guo, M., Cui, X. et Fu, R. 2012. Eco-toxicological effect of carbamazepine on *Scenedesmus obliquus* and *Chlorella pyrenoidosa*. *Environ. Toxicol. Phar.* **33**(2) : 344-52.
- Zhang, Y., Geißen, S.-U. et Gal, C. 2008. Carbamazepine and diclofenac: Removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies. *Chemosphere.* **73** : 1151-61.

Références :

Conseil canadien des ministres de l'environnement. 2018. Recommandations canadiennes pour la qualité des eaux : protection de la vie aquatique : carbamazépine. Dans *Recommandations canadiennes pour la qualité de l'environnement*, 1999. Conseil canadien des ministres de l'environnement, Winnipeg, Manitoba.

Pour les questions de nature scientifique, veuillez contacter :

Environnement et Changement climatique Canada
Place Vincent Massey
351, boulevard St-Joseph
Gatineau (Québec) K1A 0H3
Téléphone : 1-800-668-6767 (Canada seulement)
ou 1-819-997-2800 (région de la capitale nationale)
Courriel : ec.rqe-egg.ec@canada.ca

Also available in English.

© Conseil canadien des ministres de l'environnement, 2018
Extrait de la publication no. 1300; ISBN 1-896997-36-8