

(ID Modèle = 2077343)

Cyclophosphamide

Ineris - DRC-18-158744-03310B

L'objectif des fiches technico-économiques (FTE) est de décrire les enjeux posés en France par la réduction ou la suppression des émissions dans l'eau, et par la substitution de substances chimiques largement utilisées ou retrouvées dans les milieux aquatiques.

Elles présentent la réglementation de la substance, dressent un bilan de sa présence dans l'environnement, et de ses usages, dont elles situent l'importance économique.

Enfin, elles recensent les moyens de réduction des rejets (substitution, traitement...).

Ces fiches sont établies à partir de recherches bibliographiques et peuvent être complétées par des enquêtes auprès d'institutions techniques professionnelles, d'experts et d'acteurs industriels.

Cette substance n'ayant pas encore été identifiée comme une priorité d'action, cette fiche présente des généralités (CAS, métabolites...), les principaux usages et réglementations, et des données concernant sa présence dans l'environnement. Une enquête approfondie sera éventuellement réalisée ultérieurement et alors présentée dans une fiche complète.

Responsable du programme : Jean-Marc Brignon

Expert ayant participé à la rédaction : Clément Lenoble

Veuillez citer ce document de la manière suivante :

Institut national de l'environnement industriel et des risques, Cyclophosphamide, Verneuil-en-Halatte : Ineris - DRC-18-158744-03310B.

Nom	C.A.S.	Usages principaux	Autres informations d'usages
<p>Cyclophosphamide</p> <p>Nom des médicaments basés sur la cyclophosphamide commercialisés en France : Endoxan (laboratoire Baxter) ; Cyclophosphamide (Sandoz). Le second médicament est un générique du premier. D'autres médicaments sont susceptibles d'être disponibles dans d'autres pays.</p>	50-18-0	<p>Usage 1 :</p> <p>Médicament injectable de « chimiothérapie » utilisé dans la lutte contre le cancer (2 spécialités sur le marché selon l'Agence Nationale du Médicament à la date d'Août 2017), éventuellement utilisé en association avec d'autres traitements.</p> <p>Usage 2 :</p> <p>Médicament utilisé en voie orale dans certaines maladies auto-immunes très graves (néphrite lupique, granulomatose de Wegener).</p>	<p>- Inclusion dans des articles : Oui (médicaments).</p> <p>- Application fortement dispersive : Oui (médicaments se présentant sous forme de poudre pour solution injectable).</p> <p>- Principaux produits de dégradation dans l'eau : Moutarde phosphoramide, Acroléine.</p> <p>Secteurs NAF identifiés comme usagers : 86.1 et 86.2</p>

Réglementation - Dangers

Classification CLP notifiée : substance CMR, également classée selon CLP comme corrosive (GHS05), pouvant causer des effets sanitaires graves (GHS08)

PNEC (Predicted No Effect Concentration) – Eau douce : 19 700 µg/l au 17/04/2018 (PNEC Ineris basée sur des données expérimentales).

Volume de production - France	Volume de production - UE	Volume de production - Monde	Volume de consommation - France
Pas d'information	Pas d'information	Pas d'information	<p>Les remboursements du médicament Endoxan sont nuls depuis 2013, d'après les statistiques de l'Assurance Maladie</p> <p>Le médicament vendu par le laboratoire Sandoz n'apparaît pas dans ces statistiques</p> <p>Des données allemandes (Bergmann, 2011) font état d'une consommation de quelques centaines de kg/an, en baisse sensible (-30%) sur la période 2002-2009</p>

Présence dans l'environnement - UE

Eaux de surface	<p>Un rapport du CGEDD de 2010 indique que deux campagnes ont recherché la cyclophosphamide en France mais ne l'ont pas identifiée (avec toutefois une limite de quantification très élevée de 20 mg/l). L'examen de la base NAIADES indique que toutes les valeurs mesurées disponibles depuis 2014 sont au plus égales à la limite de quantification. Enfin, une étude réalisée en Suisse rapporte des concentrations en eau de surface inférieures à 170 picogrammes/l.</p> <p>Une étude de 2011 estime que le risque d'un dépassement de la PNEC pour la cyclophosphamide est extrêmement faible (le plus faible pour la quarantaine de médicaments étudiés, et environ un million de fois plus faible que pour le diclofénac).</p>
Eaux souterraines	Pas d'information
Air	Pas d'information
Sols	Pas d'information

Autres commentaires

Les statistiques sur les faibles volumes de remboursement de l'Endoxan sont difficiles à interpréter dans la mesure où les informations disponibles sur le taux de remboursement sont contradictoires suivant les sources consultées. On note également que la société Sandoz communique sur ses ventes de cyclophosphamide aux USA mais non dans l'UE.

Les rejets de cyclophosphamide dans l'environnement aquatique peuvent provenir, éventuellement :

- Des sites de fabrication de cyclophosphamide ;
- Des rejets par les stations d'épuration, du fait soit de rejets de médicaments non utilisés, soit par l'excrétion de la fraction non métabolisée (qui est une molécule génotoxique, dite clastogène (susceptible de provoquer des ruptures de l'ADN, notamment chez des organismes aquatiques exposés)).

L'usage de cyclophosphamide donnera majoritairement lieu au rejet dans l'eau de ses deux principaux métabolites : la moutarde phosphoramidate (no CAS 10159-53-2.) et l'acroléine (no CAS 107-02-8, substance par ailleurs largement utilisée dans l'industrie chimique).

La question de la faisabilité de la substitution de la cyclophosphamide est une question complexe et spécialisée qui relève des choix médicaux à des niveaux collectifs (politique de santé) et individuelle (prescription pour chaque cas particulier) et ne sera pas abordée dans cette fiche.

Références

Bouvier, M., F. Durand, et al. (2010). Médicament et Environnement - La régulation du médicament vis-à-vis du risque environnemental Conseil Général de l'Environnement et du développement durable - Rapport n° : 007058-01.

Buerge IJ, Buser HR, Poiger T, Muller MD. (2006) Occurrence and fate of the cytostatic drugs cyclophosphamide and ifosfamide in wastewater and surface waters. Environ. Sci. Technol., 40:7242-7250

Bergmann A, Fohrmann R, Weber FA. (2011) Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln. Umweltbundesamt, également cité dans « Study on the environmental risks of medicinal products », European Commission, 2013

<https://www.sandoz.com/news/media-releases/sandoz-launches-first-generic-version-cyclophosphamide-injection-usp>

