



Évaluation préalable

2,2,4,4,6,8,8-heptaméthylnonane (Heptaméthylnonane)

Numéro de registre du Chemical Abstracts Service

4390-04-9

**Environnement et Changement climatique Canada
Santé Canada**

Février 2022

No de cat. : En84-283/2021F-PDF
ISBN 978-0-660-40034-1

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

On demande seulement :

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

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

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de l'Environnement et Changement climatique, 2022.

Also available in English

Sommaire

En vertu de l'article 74 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (LCPE), les ministères de l'Environnement et de la Santé ont réalisé l'évaluation préalable du 2,2,4,4,6,8,8-heptaméthylnonane, ci-après nommé heptaméthylnonane (HMN). Le numéro d'enregistrement du Chemical Abstracts Service (NE CAS¹) de l'HMN est 4390-04-9. L'HMN fait partie des substances dont l'évaluation est prioritaire, car elle satisfait aux critères de catégorisation du paragraphe 73(1) de la LCPE.

L'HMN est un hydrocarbure aliphatique très ramifié et n'est pas censé être naturellement présent dans l'environnement. La substance est principalement utilisée comme crème revitalisante pour la peau, émoullient ou solvant dans des produits de soins personnels. D'après les renseignements soumis dans le cadre d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE, entre 10 000 et 100 000 kg d'HMN auraient été importés au Canada et les quantités produites au pays n'auraient pas dépassé le seuil de déclaration de 100 kg.

Le risque pour l'environnement associé à l'HMN a été caractérisé à l'aide de la classification du risque écologique (CRE) des substances organiques, une approche fondée sur les risques qui tient compte de plusieurs paramètres liés à la fois au danger et à l'exposition, et de la pondération de plusieurs données. Les profils de risques sont principalement basés sur divers paramètres, dont le mode d'action toxique, la réactivité chimique, les seuils de toxicité interne induite par les réseaux trophiques, la biodisponibilité et l'activité chimique et biologique. Parmi les paramètres pris en compte dans les profils d'exposition figurent le taux d'émission potentielle, la persistance globale et le potentiel de transport sur de longues distances. Une matrice des risques sert à attribuer aux substances un potentiel de préoccupation faible, moyen ou élevé, à partir de leurs profils de danger et d'exposition. D'après les résultats de l'analyse de la CRE, il est considéré que l'HMN est peu susceptible de causer des effets nocifs pour l'environnement.

Compte tenu de tous les éléments de preuve contenus dans la présente évaluation préalable, l'HMN présente un faible risque d'effets nocifs pour l'environnement. Il est conclu que l'HMN ne satisfait pas aux critères énoncés aux alinéas 64a) et b) de la LCPE, car il ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif

¹ Le numéro d'enregistrement du CAS (NE CAS) est la propriété de l'American Chemical Society. Toute utilisation ou redistribution, sauf si elle est requise en vertu d'exigences réglementaires ou pour des rapports destinés au gouvernement du Canada lorsque l'information ou des rapports sont exigés par la loi ou une politique administrative, est interdite sans le consentement écrit de l'American Chemical Society.

sur l'environnement ou sur la diversité biologique ou à mettre en danger l'environnement essentiel à la vie.

Le potentiel de danger pour les humains de l'HMN est considéré comme faible en raison de l'absence d'effet génotoxique ou d'effet sur la reproduction ou le développement et d'autres effets nocifs pour la santé humaine jusqu'à 1000 mg/kg p.c./jour, maximum établi à partir des résultats d'études sur l'exposition par voie orale à l'HMN, et jusqu'à 1393 mg/m³, maximum établi d'après les résultats d'études sur la toxicité par inhalation réalisées avec une substance de structure apparentée. Étant donné que le potentiel de danger de l'HMN et les risques pour la santé humaine sont considérés comme faibles, les niveaux d'exposition de la population générale n'ont pas été estimés.

Compte tenu de tous les renseignements contenus dans la présente évaluation préalable, il est conclu que l'HMN ne satisfait pas au critère énoncé à l'alinéa 64c) de la LCPE, car il ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

Il est donc conclu que l'HMN ne satisfait à aucun des critères énoncés à l'article 64 de la LCPE.

Table des matières

Sommaire	i
1. Introduction	1
2. Identité de la substance	2
2.1 Sélection d’analogues.....	3
3. Propriétés physiques et chimiques	3
4. Sources et utilisations	4
5. Risques d’effets nocifs sur l’environnement	6
5.1 Caractérisation des risques pour l’environnement	6
6. Risque d’effets nocifs pour la santé humaine	8
6.1 Évaluation de l’exposition	8
6.2 Évaluation des effets sur la santé	8
6.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine	15
6.4 Incertitudes dans l’évaluation des risques pour la santé humaine	15
7. Conclusion	16
Bibliographie	17
Annexe A. Méthode de lecture croisée	20
Annexe B. Propriétés physiques et chimiques et résumé des effets de l’HMN et de l’isododécane sur la santé	21

Liste des tableaux

Tableau 2-1. Identité de la substance	2
Tableau 2-2. Identité de l’analogue ayant servi à évaluer l’HMN	3
Tableau 3-1. Propriétés physiques et chimiques, expérimentales ou prédites, de l’HMN4	
Tableau 6-1. Sources d’incertitudes liées à la caractérisation des risques	15

1. Introduction

En vertu de l'article 74 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (LCPE) (Canada, 1999), les ministères de l'Environnement et de la Santé ont réalisé l'évaluation préalable du 2,2,4,4,6,8,8-heptaméthylnonane, ci-après nommé heptaméthylnonane (HMN), afin de déterminer si cette substance présente ou peut présenter un risque pour l'environnement ou la santé humaine. L'évaluation de cette substance a été jugée prioritaire, car celle-ci satisfait au critère de catégorisation énoncé au paragraphe 73(1) de la LCPE (ECCC, SC [modifié en 2017]).

Les risques pour l'environnement associés à l'HMN ont été caractérisés à l'aide de la classification des risques écologiques (CRE) des substances organiques (ECCC, 2016a). La CRE permet de décrire les dangers associés à une substance à l'aide de paramètres clés, comme le mode d'action toxique, la réactivité chimique, les seuils de toxicité interne induite par le réseau trophique, la biodisponibilité et l'activité chimique et biologique, et d'évaluer le risque d'exposition des organismes en milieu aquatique et terrestre en fonction de facteurs comme le taux d'émission potentiel, la persistance globale et le potentiel de transport atmosphérique sur de longues distances. La combinaison des différents éléments de preuve permet de déterminer les substances dont le potentiel de nocivité pour l'environnement doit être évalué en profondeur ou qui sont peu susceptibles d'être nocives pour l'environnement.

La présente évaluation préalable tient compte de renseignements sur les propriétés chimiques, le devenir dans l'environnement, les dangers, les utilisations et l'exposition, ainsi que des renseignements supplémentaires soumis par les intervenants. Des données pertinentes ont été trouvées jusqu'en février 2019. Des recherches ciblées dans la littérature scientifique ont été effectuées jusqu'en juin 2019. Des données empiriques tirées d'études clés ainsi que des résultats de modélisation ont servi à tirer les conclusions proposées. Quand ils étaient disponibles et pertinents, les renseignements présentés dans des évaluations réalisées par d'autres administrations ont été pris en compte.

La présente évaluation préalable a été préparée par le personnel du Programme d'évaluation des risques de la LCPE de Santé Canada et d'Environnement et Changement climatique Canada et inclut des données provenant d'autres programmes de ces deux ministères. La partie de cette évaluation portant sur la santé humaine a été soumise à un examen ou une consultation externes. Les commentaires sur les parties techniques consacrées à la santé humaine ont été rédigés par Jennifer Flippin, Theresa Lopez et Joan Garey, toutes affiliées à Tetra Tech. La partie de l'évaluation dédiée aux risques pour l'environnement repose sur le document de la CRE (publié le 30 juillet 2016), lequel a fait l'objet d'un examen externe par des pairs et d'une période de consultation publique de 60 jours. En outre, l'ébauche de la présente évaluation préalable (publiée le 1^{er} février 2020) a été également soumise à une consultation publique de 60 jours. Bien que les commentaires de l'extérieur aient été pris en compte,

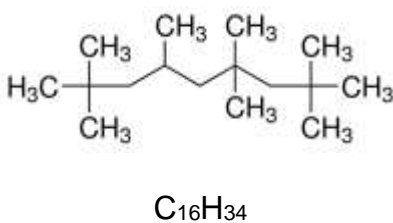
le contenu définitif et les résultats de la présente évaluation préalable restent sous la responsabilité d'Environnement et Changement climatique Canada et de Santé Canada.

La présente ébauche d'évaluation préalable repose sur des renseignements essentiels permettant de déterminer si cette substance satisfait aux critères énoncés à l'article 64 de la LCPE grâce à l'examen de données scientifiques et à l'adoption d'une approche basée sur le poids des preuves et le principe de précaution.² Le présent document comporte les renseignements critiques et les considérations sur lesquels sa conclusion s'appuie.

2. Identité de la substance

Le numéro d'enregistrement du Chemical Abstracts Service (NE CAS³) de l'HMN, son nom dans la *Liste intérieure des substances* (LIS) et son nom commun sont indiqués dans le Tableau 2-1.

Tableau 2-1. Identité de la substance

NE CAS	Nom dans la LIS (noms communs, abréviation)	Structure chimique et formule moléculaire	Masse moléculaire (g/mol)
4390-04-9	2,2,4,4,6,8,8-heptaméthylnonane (heptaméthylnonane [HMN], isohexadécane ^a)	 C ₁₆ H ₃₄	226,45

^a Le nom commun « isohexadécane » est un terme générique utilisé pour décrire les hydrocarbures saturés ramifiés à 16 atomes de carbone (CIR, 2012).

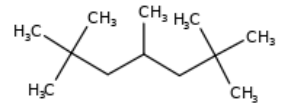
² La détermination de la conformité à l'un ou à plusieurs des critères énoncés à l'article 64 de la LCPE repose sur une évaluation des risques pour l'environnement ou la santé humaine associés à l'exposition dans l'environnement en général. Pour les humains, celle-ci comprend, sans toutefois s'y limiter, l'exposition à l'air ambiant ou intérieur, à l'eau potable, à des aliments et à des produits de consommation. Une conclusion en vertu de la LCPE n'est ni utile ni proscrite dans le cadre d'une évaluation basée sur des critères énumérés dans le *Règlement sur les produits dangereux*, lequel s'inscrit dans le cadre réglementaire du Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail, pour les produits dangereux destinés à être utilisés en milieu professionnel. De même, une conclusion s'appuyant sur les critères définis à l'article 64 de la LCPE n'empêche pas que des mesures soient prises en vertu d'autres articles de la LCPE ou d'autres lois.

³ Le numéro d'enregistrement du CAS (NE CAS) est la propriété de l'American Chemical Society. Toute utilisation ou redistribution, sauf si elle est requise en vertu d'exigences réglementaires ou pour des rapports destinés au gouvernement du Canada lorsque l'information ou des rapports sont exigés par la loi ou une politique administrative, est interdite sans le consentement écrit de l'American Chemical Society.

2.1 Sélection d'analogues

Une méthode de lecture croisée faisant appel aux données d'un analogue a été utilisée pour éclairer l'évaluation des effets de l'HMN sur la santé humaine. L'analogue a été sélectionné en raison de ses propriétés structurales, physiques et chimiques similaires à celle de l'HMN et parce qu'il présentait des caractéristiques empiriques pertinentes pouvant servir à déterminer par lecture croisée les paramètres du HMN pour lesquels il existait peu de données empiriques. Le Tableau 2-2 présente les caractéristiques de l'analogue ayant servi à évaluer l'HMN. L'annexe A fournit d'autres précisions sur les facteurs pris en compte dans la recherche d'analogues possibles. Pour obtenir de plus amples renseignements sur les propriétés physicochimiques de l'analogue et des données sur les effets de cette substance sur la santé, veuillez consulter l'annexe B. Les détails des données de lecture croisée ayant servi à évaluer les effets de l'HMN sur la santé humaine sont présentés dans les sections pertinentes du présent rapport.

Tableau 2-2. Identité de l'analogue ayant servi à évaluer l'HMN

NE CAS	Nom dans la LIS (Nom commun)	Structure chimique représentative	Masse moléculaire (g/mol)
13475-82-6	2,2,4,6,6-pentaméthylheptane (Isododécane ^{a,b})	 C ₁₂ H ₂₆	UVCB (d'après la structure représentative) 170,38

^a Le nom commun « isododécane » représente un groupe d'hydrocarbures saturés aliphatiques ou ramifiés composés exclusivement d'atomes d'hydrogène et de carbone (formule générale : C₁₂H₂₆). En théorie, il peut exister 355 isomères d'isododécane différents (ANSES, 2013).

^b Substance UVCB. UVCB est un sigle en anglais désignant les substances de composition inconnue ou variable, les produits de réaction complexes et les matières biologiques. Les substances UVCB proviennent de sources naturelles ou de réactions complexes et ne peuvent pas être synthétisées par simple combinaison de composants individuels. Les UVCB ne sont pas des mélanges de substances distinctes obtenus intentionnellement et sont considérées comme des substances simples.

3. Propriétés physiques et chimiques

Le Tableau 3-1 résume les propriétés physiques et chimiques de l'HMN et fournit, le cas échéant, un intervalle de valeurs pour chaque propriété. Quand les données expérimentales associées à une propriété étaient limitées ou inexistantes, les données sur les analogues ont servi à faire des extrapolations ou la modélisation de la relation (quantitative) structure-activité (QSAR) a permis de prédire des valeurs pour la substance. D'autres propriétés physiques et chimiques sont présentées dans un document d'ECCC (2016b).

Tableau 3-1. Propriétés physiques et chimiques, expérimentales ou prédites, de l'HMN

Propriété	Valeur ou intervalle	Type de données	Références clés
État physique	Liquide blanc	Expérimentale	Sigma-Aldrich, 2015
Point d'ébullition (°C)	240	Expérimentale	Sigma-Aldrich, 2015
Pression de vapeur (Pa)	130 (20 °C)	Expérimentale	Sigma-Aldrich, 2015
Constante de Henry (atm·m ³ /mol)	2,90 x10 ¹ – 1,12 x10 ²	Modélisée	EPI Suite c2000-2012
Solubilité dans l'eau (mg/L)	0,00205	Modélisée	EPI Suite c2000-2012
Log K _{oe} (sans unité)	7,79	Modélisée	EPI Suite c2000-2012
Log K _{oc} (sans unité)	4,15 – 6,76	Modélisée	EPI Suite c2000-2012
Log K _{oa} (sans unité)	4,72	Modélisée	EPI Suite c2000-2012

Abréviations : Abréviations : K_{oe} = coefficient de partage octanol-eau; K_{co} = coefficient de partage carbone organique-eau; K_{oa} = coefficient de partage octanol-air.

4. Sources et utilisations

L'HMN est un hydrocarbure aliphatique très ramifié et n'est pas censé être présent naturellement dans l'environnement. Il peut être produit par alkylation et combinaison d'alcane à courte chaîne, suivies d'une isomérisation qui génère la structure ramifiée (CIR, 2012). D'après les renseignements présentés dans le cadre d'une enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE, en 2011, l'HMN n'a pas été produit au Canada en quantités supérieures au seuil de déclaration de 100 kg et les quantités importées étaient comprises entre 10 000 et 100 000 kg (Environnement Canada, 2013).⁴

Au Canada, l'HMN entre dans la composition de divers produits de soins personnels⁵ et il est utilisé dans les produits pharmaceutiques et de toilette (Environnement Canada,

⁴ Ces valeurs reflètent les quantités déclarées en réponse à une enquête menée en vertu de l'article de la LCPE. Veuillez consulter les paramètres de l'enquête pour en connaître les inclusions et exclusions particulières (annexes 2 et 3).

⁵⁵ Les produits de soins personnels sont des produits vendus sans ordonnance et appartiennent à l'une des trois grandes catégories suivantes : cosmétiques, produits de santé naturels et produits pharmaceutiques vendus sans ordonnance.

2013). Comme ingrédient cosmétique, il sert notamment de revitalisant pour la peau, d'émollient ou de solvant (CIR, 2012). Il s'avère que l'HMN entre dans la composition de milliers de produits cosmétiques déclarés à Santé Canada conformément au *Règlement sur les cosmétiques* et à la *Loi sur les aliments et drogues* et qu'il est présent dans les lotions hydratantes, le maquillage, les nettoyants pour la peau et les revitalisants capillaires (communication personnelle; courriels de la Direction de la sécurité des produits de consommation et des produits dangereux, Santé Canada, adressés au Bureau de l'évaluation des risques pour les substances existantes, Santé Canada, et datés de juillet 2018; sans référence).

L'HMN figure dans la Base de données sur les ingrédients des produits de santé naturels (BDIPSN) à titre de substance à usage topique (seulement) et non médicinal servant de revitalisant pour la peau, d'émollient ou de solvant. Elle figure également dans la Base de données des produits de santé naturels homologués (BDPSNH) en tant qu'ingrédient non médicinal (INM) présent dans de nombreux produits de santé, le plus souvent dans des crèmes ou lotions pour la peau et des écrans solaires (communication personnelle; courriels de la Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance, Santé Canada, adressés au Bureau de l'évaluation des risques pour les substances existantes, Santé Canada, et datés de décembre 2018; sans référence).

D'après les données de la base de données interne de Santé Canada sur les produits pharmaceutiques, l'HMN est un INM présent dans certains médicaments vendus sans ordonnance, le plus souvent dans les écrans solaires (communication personnelle; courriels de la Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada, adressés au Bureau de l'évaluation des risques pour les substances existantes de Santé Canada, et datés de janvier 2019; sans référence).

L'HMN n'est pas un additif alimentaire approuvé au Canada et aucune déclaration ne fait état de son utilisation comme composant de matériaux d'emballage d'aliments ou d'additifs indirects au Canada (communication personnelle; courriels de la Direction des aliments, Santé Canada, adressés au Bureau de l'évaluation des risques pour les substances existantes, Santé Canada, et datés de janvier 2019; sans référence). D'après les renseignements obtenus auprès de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada, l'HMN ne servirait pas d'ingrédient actif dans la production ou la formulation de pesticides au Canada (communication personnelle; courriels de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Santé Canada, adressés au Bureau de l'évaluation des risques pour les substances existantes, Santé Canada, et datés de juillet 2018; sans référence).

5. Risques d'effets nocifs sur l'environnement

5.1 Caractérisation des risques pour l'environnement

Les risques pour l'environnement associés à l'HMN ont été caractérisés à l'aide de la classification des risques écologiques (CRE) des substances organiques (ECCC, 2016a). La CRE est une approche basée sur les risques qui permet de classer les risques en tenant compte de plusieurs paramètres de danger et d'exposition et en pondérant de multiples éléments de preuve. La combinaison de ces derniers permet de différencier les substances dont la toxicité est faible ou élevée et celles dont le potentiel d'exposition est faible ou élevé dans divers milieux. Une telle approche permet de réduire l'incertitude globale liée à la caractérisation des risques comparativement à une méthode de caractérisation qui reposerait sur un paramètre unique mesuré dans un seul milieu (p. ex. la concentration létale médiane). L'approche est résumée ci-dessous et décrite en détail dans un document d'ECCC (2016a).

Les données sur les propriétés physiques et chimiques, le devenir (demi-vies chimiques dans divers milieux et biotes, coefficients de partage et bioconcentration dans les poissons), l'écotoxicité aiguë pour les poissons et les volumes de produits chimiques importés et fabriqués au Canada proviennent de publications scientifiques, de bases de données empiriques existantes (p. ex. la boîte à outils QSAR de l'OCDE, 2014) et des résultats d'enquêtes menées conformément à l'article 71 de la LCPE ou ont été produites à l'aide de modèles QSAR ou de modélisations du devenir du bilan massique ou de la bioaccumulation. Ces données ont servi à alimenter d'autres modèles de bilan massique ou à établir les profils de risques et d'exposition de la substance étudiée.

Les profils de danger ont principalement reposé sur les paramètres liés au mode d'action toxique, à la réactivité chimique, aux seuils de toxicité interne induite par le réseau trophique, à la biodisponibilité et à l'activité biologique et chimique. Les profils d'exposition ont également été basés sur plusieurs paramètres, dont le taux potentiel d'émission, la persistance globale et le potentiel de transport sur de longues distances. La comparaison des profils de risque et d'exposition avec les critères de décision a permis de déterminer si les potentiels de danger et d'exposition de chaque substance étaient faibles, moyens ou élevés. D'autres règles ont été appliquées (p. ex. en ce qui a trait à l'uniformité des classements et aux marges d'exposition) pour que les classements préalables du risque et de l'exposition soient plus précis.

Une matrice des risques a permis d'attribuer un potentiel de risque, faible, modéré ou élevé, à chaque substance en fonction de son classement relatif au danger et à l'exposition. Les classements des risques au moyen de la CRE ont été vérifiés à l'aide d'une approche en deux étapes. La première étape a consisté à abaisser le niveau de risque (en le faisant passer de modéré ou élevé à faible) des substances dont le taux estimé d'émission dans l'eau était faible en sortie de traitement des eaux usées et pour lesquelles le risque d'exposition était donc faible. La deuxième étape a consisté à revoir

les résultats du classement du potentiel de risque au moyen de scénarios de risque locaux (c. à d. se limitant à la zone située à proximité du point de rejet) relativement prudents et conçus pour protéger l'environnement, afin de déterminer si le classement des risques devait être rehaussé.

La CRE est fondée sur une approche pondérée permettant de réduire au minimum le risque de surclassification ou de sous-classification du danger, de l'exposition et du risque subséquent. Un document d'ECCC (2016a) décrit en détail les approches équilibrées ayant permis de tenir compte des incertitudes. Deux des domaines d'incertitude les plus importants sont décrits ci-dessous. Des erreurs dans les valeurs de toxicité aiguë empiriques ou modélisées peuvent conduire à des modifications du classement du danger, en particulier dans le cas des paramètres basés sur des valeurs liées aux résidus présents dans les tissus (mode d'action toxique), dont un grand nombre sont prédites à l'aide de modèles QSAR (boîte à outils QSAR de l'OCDE, 2014). Toutefois, l'impact de ce type d'erreur est atténué par le fait qu'une surestimation de la létalité médiane conduira à l'utilisation d'une valeur prudente (sans danger) liée aux résidus présents dans les tissus pour l'analyse critique des résidus corporels. L'erreur due à une sous-estimation de la toxicité aiguë sera atténuée grâce à l'utilisation d'autres paramètres de risque tels que le profil structurel du mode d'action, la réactivité ou l'affinité de liaison à l'estrogène. Les changements dans les quantités chimiques ou les erreurs dans ces quantités pourraient conduire à des classements différents de l'exposition, le classement de l'exposition et du risque étant extrêmement sensible à la vitesse d'émission et aux quantités utilisées. Les classements obtenus au moyen de la CRE représentent donc l'exposition et le risque au Canada compte tenu des quantités utilisées actuellement (estimées), mais pourraient ne pas rendre compte des tendances futures.

Les données critiques et les paramètres pris en compte pour mettre au point les profils propres à l'HMN ainsi que les résultats de la classification du danger, de l'exposition et du risque sont présentés dans ECCC (2016b).

D'après les données prises en compte dans l'approche de CRE, le potentiel d'exposition de l'HMN est classé comme faible. Le potentiel de danger de l'HMN est classé comme modéré compte tenu du ratio d'écotoxicité élevé et de son potentiel à causer des effets nuisibles aux réseaux trophiques aquatiques en raison de son potentiel de bioaccumulation. Le potentiel de risque pour l'environnement de l'HMN a été jugé faible. Les effets potentiels et la façon dont ils peuvent se manifester dans l'environnement n'ont pas été étudiés en profondeur en raison de la faible exposition à cette substance. Étant donné son profil d'utilisation actuel, il est probable que cette substance présente des risques pour l'environnement au Canada.

6. Risque d'effets nocifs pour la santé humaine

6.1 Évaluation de l'exposition

Comme le potentiel de danger de l'HMN est considéré comme faible (voir l'évaluation des effets sur la santé ci-dessous), les valeurs quantitatives d'exposition de la population générale n'ont pas été estimées. La présente section fournit des renseignements généraux sur l'exposition à l'HMN.

Aucune donnée récente sur les concentrations d'HMN dans l'air ambiant, l'air intérieur, l'eau potable, la poussière ou le sol n'a été trouvée au Canada et à l'étranger. Les rejets d'HMN dans l'eau peuvent résulter de son utilisation industrielle pour la fabrication de produits de soins personnels ou du rejet dans les eaux usées de ces produits après leur utilisation.

L'exposition de la population générale par l'alimentation devrait être nulle.

La population générale du Canada devrait être exposée à l'HMN par inhalation et par voie cutanée, compte tenu de sa pression de vapeur et de son utilisation comme ingrédient dans un grand nombre de types de produits de soins personnels au Canada (p. ex. les crèmes hydratantes, le maquillage, les nettoyants pour la peau, les revitalisants capillaires, les écrans solaires et les crèmes pour l'acné).

6.2 Évaluation des effets sur la santé

Les principes généraux décrits dans la méthode scientifique appliquée aux substances présentant un potentiel faible de danger pour la santé humaine (SC, 2017) ont été pris en compte dans la présente évaluation des effets sur la santé. Le potentiel de danger de l'HMN est considéré comme faible en raison de l'absence d'effet génotoxique et d'effet sur la reproduction ou le développement et d'autres effets nuisibles en lien avec la santé humaine, et ce jusqu'à 1000 mg/kg p.c./jour, d'après les études sur l'exposition par voie orale menées sur l'HMN, et jusqu'à 1393 mg/m³, d'après les études sur l'exposition par inhalation menées sur un analogue (voir précisions ci-dessous).

Toxicocinétique

Une étude portant sur l'absorption et l'ingestion alimentaire de 100 mg/kg p.c./jour d'HMN chez le rat a donné lieu à une absorption apparente de 98 %, basée sur la différence entre la dose ingérée et la fraction éliminée dans les fèces (Tulliez et Bories, 1975). Aucune étude de toxicocinétique sur la distribution et l'élimination de l'HMN n'a été trouvée. En ce qui concerne la métabolisation, il a été constaté que l'HMN était métabolisé en acide 2,2,4,4,6,8,8-heptaméthylnonanedicarboxylique après une exposition par voie orale à court terme chez le rat (Ikeda et coll., 1988). Ce métabolite principal a été isolé dans le foie et constitue un anion lipophile stable qui ne devrait pas

être métabolisé par β -oxydation en raison de la présence de deux groupes α -méthyl adjacents sur les atomes de carbone terminaux. Il devrait donc s'accumuler là où il se forme et être lentement excrété.

Toxicité à doses répétées

Les études portant sur les effets sur la santé de doses répétées d'HMN se limitaient à quatre études sur l'exposition par voie orale à court terme (5, 14, 28 et environ 49 jours). Une étude de 5 jours sur l'exposition par gavage, comportant peu d'observations, a été menée chez des rats Wistar mâles (n = 5/groupe) ayant ingéré 250 mg/kg p.c./jour d'HMN (dans de l'huile d'arachide) (Bomhard et coll., 1990). Des examens microscopiques ont été menés sur les tissus des reins dans le but de déterminer l'abondance des gouttelettes hyalines sur une échelle de 0 à 4. La cote sur l'activité a été de 2,0 pour l'HMN, ce qui correspond à une « réponse légère » (gouttelettes hyalines) dans un grand nombre de tubules proximaux. Comme cette étude ne comportait aucun groupe témoin, la pertinence de ces résultats du point de vue toxicologique n'est pas connue.

Dans une étude sur l'exposition par voie alimentaire de 14 jours visant à examiner les effets de l'HMN sur le foie, des rats Wistar-Imamichi mâles (n = 6/groupe) ont reçu 0 ou 1 % (p/p) d'HMN dans leur alimentation, soit respectivement 0 mg/kg p.c./jour ou environ 1300 mg/kg p.c./jour (Ikeda et coll., 1988). Au 15^e jour, les animaux ont été sacrifiés et les foies extraits. L'activité enzymatique (de l'aniline hydroxylase, de l'aminopyrine déméthylase, de la carnitine acétyltransférase, de la carnitine palmitoyltransférase, de la catalase, de l'acyl gras-CoA-oxydase insensible au cyanure et de l'acide dodécanoïque hydrolase) et la teneur en cytochromes (CYP) P450 (une enzyme) et en protéines ont été mesurées. Les tissus hépatiques ont également été examinés au microscope. Chez les animaux traités, une diminution importante du poids corporel (-10 %) et une forte augmentation du poids du foie (soit 21 % pour le poids absolu et 32 % pour le poids relatif), de l'activité de la catalase, de l'activité d'oxydation de l'acyl gras-CoA-oxydase insensible au cyanure, de l'activité de la énoyl-CoA-hydrolase peroxisomale et de l'activité d'enzymes mitochondriales (carnitine-pamitoyltransférase, carnitine acétyltransférase) ont été observées. De plus, la teneur en cytochromes P450 a augmenté de 57 %, et l'activité de l'aniline hydroxylase, de l'aminopyrine déméthylase et de l'acide dodécanoïque oxydase a également augmenté. Une forte augmentation de la concentration des triglycérides, des phospholipides, du cholestérol libre ou total dans le sérum a également été observée. Les examens histopathologiques ont mis en évidence une augmentation du nombre de peroxysomes dans les tissus du foie, accompagnés d'une induction du réticulum endoplasmique. D'après les auteurs de l'étude, tous ces effets semblent indiquer que l'HMN peut être associé à l'induction de la prolifération de peroxysomes dans le foie. Bien que la dose administrée dans cette étude soit élevée (1300 mg/kg p.c./jour), et qu'elle ne soit pas nécessairement représentative de l'exposition humaine, cette étude donne une idée du mode d'action possible associé aux effets sur le foie (c.-à-d. la prolifération des peroxysomes).

Les études antérieures étaient axées sur des organes précis (c.-à-d., le foie et les reins), mais n'ont pas fourni plus de données sur la toxicité pour d'autres systèmes vitaux. Il existait des données sur les autres systèmes dans une étude sur l'exposition par gavage (voie orale), dans laquelle des rats Crj:CD(SD) (n = 5/sexe/dose) avaient reçu 0, 100, 300 ou 1000 mg/kg p.c./jour d'HMN (pur à 99,9 %, dans de l'huile de maïs) pendant 28 jours. D'autres animaux (n = 5/sexe) ont été inclus dans les groupes témoins et ceux ayant reçu une dose élevée, pour lesquels la période d'exposition a été suivie d'une période de récupération de 14 jours (Hatano Research Institute, 1991). Les méthodes étaient comparables à celles de l'essai n° 407 des Lignes directrices de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE). Tous les groupes de dose, y compris le groupe témoin, ont présenté des signes de salivation transitoire, avec une augmentation de l'incidence proportionnelle à la dose pour les doses plus élevées. À 300 mg/kg p.c./jour, une augmentation significative du poids des foies (de 19 % à 22 % par rapport au groupe témoin) a été observée, accompagnée d'une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires (foie) et d'une diminution de la concentration des triglycérides (diminution de 40 % par rapport au groupe témoin). Comme ces effets n'étaient plus présents après la période de récupération et n'étaient ni associés à des modifications telles qu'une dégénérescence ou une nécrose (p. ex., nécrose, fibrose, inflammation) ni accompagnés d'un changement de nature biologique significatif dans les marqueurs de dommages au foie (p. ex., alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase), ils ont été considérés comme une réponse adaptative et non nocive, ce qui concorde avec les recommandations proposées par l'European Society of Toxicologic Pathology (Hall et coll., 2012) et l'Environmental Protection Agency des États-Unis (US EPA, 2002). À 1 000 mg/kg p.c./jour, les animaux ont également présenté des temps de prothrombine et de thromboplastine activée prolongés (70 % et 27 % par rapport au témoin, respectivement), qui ont persisté pendant la période de récupération. Toutefois, ces effets étaient moins importants à la fin de la période de récupération (17 % et 12 % par rapport au témoin, respectivement) et s'accompagnaient d'une augmentation significative du nombre de plaquettes, ce qui semble indiquer qu'ils sont réversibles. Les auteurs ont également indiqué qu'il n'y avait pas eu de résultats pathologiques associés aux changements des paramètres hématologiques et de chimie clinique et que ces changements n'avaient pas dépassé de manière significative le domaine de variation des paramètres physiologiques. Trois cas de calculs rénaux ont été constatés chez des femelles ayant reçu une dose élevée, mais aucun calcul n'a été observé à la fin de la période de récupération. Une dose sans effet observé (DSEO) de 100 mg/kg p.c./jour a été trouvée par les auteurs (aucun autre détail n'a été fourni). Toutefois, étant donné que les effets sur les organes étaient adaptatifs, réversibles et non nocifs, et que les variations des analyses hématologiques et de chimie clinique se trouvaient dans les limites historiques des groupes témoin, une dose sans effet nocif observé (DSENO) de 1000 mg/kg p.c./jour a été prise en compte et correspond à la dose maximale étudiée (DME).

Dans une autre étude à court terme sur la toxicité pour la reproduction et le développement de l'HMN, des rats CrI:CD(SD) (n = 12/sexe/groupe) ont reçu 0, 100, 300, 1000 mg/kg p.c./jour d'HMN (pur à 98,4 %, dans de l'huile de maïs) par gavage

pendant 49 jours chez les mâles et environ 5 à 7 semaines chez les femelles (14 jours avant l'accouplement et jusqu'au 3^e jour postnatal [JPN]) (MHLW, 2007). L'étude a été menée conformément à l'essai n° 421 des Lignes directrices de l'OCDE. Des signes cliniques, de la mortalité et une variation du poids corporel et de la consommation d'aliments ont été enregistrés. L'examen macroscopique a été mené sur tous les principaux organes et tissus, mais l'examen histopathologique n'a eu lieu que sur les organes reproducteurs et ceux présentant des anomalies macroscopiques. Une faible incidence de la salivation (1 ou 2 cas) a été constatée aux doses égales ou supérieures à 300 mg/kg p.c./jour, mais elle a été considérée comme transitoire, puisqu'elle a disparu immédiatement après l'administration. À 1000 mg/kg p.c./jour, 70 % des mâles avaient une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires (foie). Les auteurs ont établi la DSEO à 300 mg/kg p.c./jour pour les mâles, en fonction des effets sur le foie observés à la deuxième dose de 1000 mg/kg p.c./jour, bien qu'ils aient noté que ces changements ne soient pas accompagnés d'une nécrose des cellules hépatiques ou de changements laissant entendre qu'il y aurait des dommages. D'après ces données, il a été considéré que cette étude ne révélait aucun effet nocif jusqu'à la DME de 1000 mg/kg p.c./jour.

Aucune étude plus longue et par d'autres voies d'administration n'a été trouvée pour l'HMN. Cependant, trois études sur l'exposition subchronique d'administration par inhalation et par voie orale ont été trouvées pour l'analogue, soit l'isododécane. D'après les données existantes, celui-ci est un produit de qualité commerciale et technique dont le point d'ébullition varie de 160 à 170 °C et qui est composé de moins de 2 ppm d'hydrocarbures C4 au total, de 0,3 % (p/p) d'hydrocarbures C8 au total, de 97,7 % (p/p) d'hydrocarbures C12 au total (composés de 82 % de 2,2,4,6,6-pentaméthylheptane et de 17,7 % d'autres substances), de moins de 0,1 % (p/p) d'hydrocarbures C16 au total, de moins de 10 ppm de substances aromatiques, de 10 ppm d'eau et de 2 mg de brome/100 g de matériel (Appelman et coll., 1982). L'isododécane et l'HMN présentent des similarités du point de vue de leur structure et de leur chaîne ramifiée et possèdent des chaînes carbonées de longueurs comparables. Par conséquent, ils devraient être métabolisés de la même manière (TIMES, 2016) et présenter une réactivité (boîte à outils QSAR de l'OCDE 2017) et des propriétés physiques et chimiques similaires (annexe B; ECHA, 2019a).

Les effets de l'isododécane découlant de l'exposition par inhalation ont été examinés dans le cadre d'une étude de 13 semaines où des rats (n = 20/sexe/groupe) ont été exposés par l'organisme entier à 0, 12,5, 50, 100 ou 200 ppm d'isododécane (équivalent à 0, 87, 348, 697, 1393 mg/m³, respectivement) pendant 6 h/jour, 5 jours/semaine (Appelman et coll., 1982, données brutes non accessibles). Des observations ont été notées sur l'apparence générale, la croissance, l'analyse hématologique, la chimie clinique et la composition de l'urine. Un examen macroscopique a été mené sur les principaux organes, mais l'examen histopathologique n'a été réalisé que sur les reins. À des concentrations supérieures ou égales à 348 mg/m³, une augmentation proportionnelle à la dose de la fréquence des néphroses tubulaires dans les reins des animaux mâles a été observée. Les lésions

étaient caractérisées par une perte d'éosinophilie cytoplasmique, une striation, une perte de la bordure en brosse, une augmentation de la taille des cellules et des noyaux de l'épithélium (principalement les tubules proximaux). Ces changements étaient parfois accompagnés de petits ou très petits agrégats de cellules inflammatoires mononucléées. Les auteurs ont relevé des différences dans les analyses hématologiques, de la chimie du sang et de l'urine, ainsi que dans le poids des organes, mais ont indiqué qu'elles étaient dans la fourchette de variabilité biologique sans relation dose-réponse claire. Par conséquent, ces différences n'ont pas été considérées comme pertinentes sur le plan toxicologique. L'examen macroscopique à l'autopsie n'a pas révélé de lésion macroscopique pouvant être attribuée au traitement. Les auteurs ont établi une « dose sans effet toxique » de 12,5 ppm (87 mg/m³). Cependant, il existe des données probantes montrant que l'administration de solvants à base d'hydrocarbures est associée à une accumulation d' $\alpha_2\mu$ -globulines et à une néphropathie chez les mâles (Bomhard et coll., 1990; CIR, 2002; McKee et coll., 2015). Il est considéré que la néphropathie induite par les $\alpha_2\mu$ -globulines chez les rats mâles est un effet propre au genre et à l'espèce et qu'elle n'est pas pertinente en ce qui a trait à la santé humaine (US EPA, 1991; Hard et coll., 1993).

Des effets sur les reins ont également été rapportés dans le résumé d'une étude d'exposition par inhalation de 13 semaines menée chez des rats (lignée non précisée, n = 20/sexe/groupe) ayant reçu 0, 200, 600 ou 1800 ppm (0, 1400, 4200, 12 600 mg/m³) d'isododécane pendant 6 h/jour, 5 jours/semaine (Appelman et coll., 1980, l'article complet n'est pas accessible). Une augmentation du poids relatif des reins et du volume d'urine de faible densité a été observée chez les mâles aux concentrations égales ou supérieures à 4200 mg/m³ et chez les femelles à la concentration maximale (12 600 mg/m³). Toutefois, des changements macroscopiques et histopathologiques (c.-à-d. des reins verdâtres et une néphrose tubulaire) n'ont été observés que chez les mâles. D'après les données probantes associant l'exposition à du solvant à base d'hydrocarbures à une néphropathie induite par des $\alpha_2\mu$ -globulines (Bomhard et coll., 1990; CIR, 2002; McKee et coll., 2015), il a été considéré que ces effets n'étaient pas pertinents en ce qui a trait à la santé humaine. Aucun effet propre à la voie d'administration (p. ex. la sensibilisation respiratoire) ou lié au traitement au point de contact n'a été rapporté dans les études sur l'exposition par inhalation.

Dans une étude sur l'exposition par voie orale de 13 semaines, des rats Wistar (n = 20/sexe/groupe) ont reçu 0, 330, 1000, 3000 mg/kg p.c./jour d'isododécane par gavage (Bayer Corp., 1983). La dose la plus faible était associée à une diminution de la concentration d' α -globulines et à une augmentation du poids absolu et du poids relatif de certains organes (foie, rate, reins). Cependant, des changements histopathologiques ont été observés dans les reins des mâles (c.-à-d. une dégénérescence tubulaire légère à grave). À 1000 mg/kg p.c./jour, une diminution du poids corporel (-9 %) et des variations du poids relatif de certains organes (c.-à-d., augmentation du poids relatif du cœur, des poumons, du foie, de la rate, des reins, des surrénales, des testicules ou des ovaires) ont été constatées. Toutefois, des changements histopathologiques n'ont été observés que dans le foie (dégénérescence très légère ou légère accompagnée

d'inflammation chez 6 animaux sur 10 animaux) et les reins (dégénérescence des tubules et inflammation) des mâles. Des changements du point de vue de la chimie clinique (p. ex. une augmentation de la concentration d'urée, de protéines, d'albumine, de transaminase glutamique oxaloacétique et de calcium et une diminution des α -globulines et des β -globulines) ont été constatés, mais considérés comme secondaires par rapport à ceux observés dans le foie et les reins. En plus de ces effets, la dose de 3 000 mg/kg p.c./jour a été associée à des modifications hématologiques (par exemple une diminution du nombre d'érythrocytes [-5 %], de la teneur en hémoglobine [-9 %] et de l'hématocrite [-8 %]), qui se situaient dans les intervalles témoins historiques pour cette lignée (Envigo, 2019). Les auteurs ont noté que l'isododécane était toléré par les rats à la dose de 330 mg/kg sans causer de dommages (aucune autre précision n'a été fournie). Il est supposé que les auteurs ont considéré la dose de 330 mg/kg p.c./jour comme étant la dose minimale ayant causé un effet nocif observé (DMENO) chez les rats mâles, en se basant sur l'observation d'une dégénérescence tubulaire. Toutefois, des effets sur les reins rapportés sont souvent observés après une exposition à des solvants à base d'hydrocarbures et ces effets ont été associés à une néphropathie induite par les $\alpha_2\mu$ -globulines, un phénomène propre au genre et à l'espèce chez les rats mâles (CIR, 2002; McKee et coll., 2015). Par conséquent, ils ne sont pas pertinents du point de vue de la santé humaine. Une DSENO de 330 mg/kg p.c./jour a été établie d'après les effets sur le foie observés à la dose suivante de 1000 mg/kg p.c./jour. Il a été constaté que, bien que des changements dégénératifs au foie aient été observés aux doses égales ou supérieures à 1000 mg/kg p.c./jour, ces effets ont été caractérisés comme étant « très légers » ou « légers ». De plus, bien que l'incidence de la dégénérescence et de l'inflammation ait augmenté à la dose de 3000 mg/kg p.c./jour, la gravité n'a pas changé (à l'exception d'un animal sur 10 dont l'effet a été caractérisé comme étant « modéré »). Cela semble indiquer que la DSENO est plus proche de 1000 mg/kg p.c./jour que de 330 mg/kg p.c./jour. Dans cette étude, la plupart des effets ont été causés aux doses plus élevées, soit aux doses égales ou supérieures à 1000 mg/kg p.c./jour. Cette dose est généralement considérée par l'OCDE et la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis comme étant une dose limite dans les études sur l'exposition par voie orale (OCDE, 2018; FDA, 2010; SC, 2017). Les effets observés au-delà de cette dose limite pourraient ne pas être pertinents concernant les expositions humaines habituelles.

Le groupe d'experts du Cosmetic Ingredient Review (CIR) a mené une évaluation de l'innocuité des isoparaffines utilisées dans les cosmétiques, lesquelles contiennent de l'HMN (appelé « isohexadécane ») (CIR, 2012). L'évaluation visait les isoparaffines dont la longueur de la chaîne carbonée est comprise entre 7 et 70 atomes de carbone. Le CIR a indiqué qu'aucune toxicité significative n'a été trouvée dans les études sur l'exposition par voie orale et par inhalation existantes. Cependant, le groupe d'experts était préoccupé par la néphrotoxicité et a noté la participation de l' $\alpha_2\mu$ -globuline dans le mécanisme de néphrotoxicité induite par les isoparaffines et la prolifération des cellules des tubules rénaux chez les rats mâles de différentes lignées, ce qui n'a pas été observé dans la lignée NCI-Black-Reiter de rats ne produisant pas l' $\alpha_2\mu$ -globuline, une protéine. Le groupe d'experts a convenu que les résultats associés à l' $\alpha_2\mu$ -globuline

chez le rat n'étaient pas pertinents chez l'humain, ce qui concorde avec les recommandations formulées par l'US EPA (1991). Le groupe d'experts CIR a conclu que les isoparaffines mentionnées ci-dessus (notamment l'HMN) ne présentaient aucun danger dans le cadre des pratiques d'utilisation actuelles et aux concentrations définies dans l'évaluation (principalement des solvants et des émoullients; à des concentrations comprises entre 0,0001 et 90 %).

Toxicité pour la reproduction et le développement

Le potentiel de toxicité pour la reproduction et le développement associé à l'HMN a été examiné dans un essai préalable mené conformément à l'essai n° 421 des Lignes directrices de l'OCDE (MHLW, 2007). Dans cette étude, des rats CrI:CD(SD) (n = 12/sexe/groupe) ont reçu 0, 100, 300 ou 1000 mg/kg p.c./jour d'HMN (pur à 98,4 %, dans de l'huile de maïs) par gavage pendant au moins 49 jours pour les mâles et pendant 5 à 7 semaines pour les femelles (14 jours avant l'accouplement et jusqu'au 3^e JPN). Il n'y avait aucun effet lié au traitement sur les organes de reproduction, les performances reproductives (p. ex. la cyclicité œstrale, le nombre d'accouplements, le nombre de femelles fécondées, le nombre de femelles gestantes et la durée des accouplements) ou le développement (le nombre de corps jaunes, de nidations, de jours de gestation, de petits et de mort-nés ainsi que la viabilité, les anomalies externes et le ratio mâles-femelles). En ce qui concerne la toxicité pour les parents, la reproduction et le développement, une DSEO de 1000 mg/kg p.c./jour, soit la DME, a été déterminée par les auteurs. D'après ces données, l'HMN ne devrait pas être une substance toxique pour la reproduction ou le développement.

Cancérogénicité et génotoxicité

Aucune étude sur les effets de l'HMN (ou de ses analogues) après une exposition chronique n'a été trouvée. Cependant, aucune alerte structurale de cancérogénicité n'a été relevée pour l'HMN à l'aide du logiciel de modélisation QSAR (boîte à outils QSAR de l'OCDE, 2017; Derek Nexus, 2016).

En ce qui concerne la génotoxicité de l'HMN, ce dernier n'était pas mutagène pour les souches bactériennes telles que *Salmonella typhimurium* TA100, TA1535, TA98 et TA1537 et *Escherichia coli* uvrA, avec et sans activation métabolique (J-CHECK, c2010-2019). L'HMN a également produit un résultat négatif lors d'un test d'aberration chromosomique *in vitro* pratiqué sur des cellules de poumon de hamster chinois (JCHECK, c2010-2019). La substance n'a induit aucune aberration chromosomique ni polyploïdie dans les cellules jusqu'aux concentrations toxiques, avec et sans activation métabolique. Bien qu'aucune donnée de génotoxicité *in vivo* n'ait été trouvée, l'HMN n'a été associé à aucune alerte structurale de mutagénicité (boîte à outils QSAR de l'OCDE, 2017; Derek Nexus, 2016). D'après ces données, l'HMN ne devrait pas être génotoxique.

6.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine

La population générale peut être exposée à l'HMN par inhalation et par voie cutanée, principalement lorsqu'il est utilisé comme ingrédient dans des produits de soins personnels au Canada. Une exposition indirecte par des médias environnementaux devrait contribuer de façon minimale à l'exposition par rapport au risque d'exposition directe associé à des produits de soins personnels.

D'après les données accessibles sur les effets sur la santé, l'HMN ne devrait être ni génotoxique ni cancérigène ni n'avoir d'effets toxiques sur la reproduction ou le développement. Concernant la toxicité par doses répétées, les seuls effets observés après des doses administrées par voie orale allant jusqu'à 1000 mg/kg p.c./jour d'HMN ont été des changements morphologiques au foie, lesquels n'ont pas été considérés comme nocifs, mais plutôt des réponses physiologiques adaptatives, car ils n'ont pas été observés après une période de récupération.

Bien qu'aucune étude sur l'exposition par inhalation n'ait été trouvée sur l'HMN, les données accessibles sur l'analogue isododécane indiquent que le seul effet lié au traitement observé était une néphrose tubulaire dans les reins d'animaux mâles aux concentrations allant jusqu'à 1393 mg/m³. Puisque cet effet est couramment observé après l'administration de solvant à base d'hydrocarbures, effet qui est considéré comme un phénomène propre au genre et à l'espèce chez les rats mâles, il n'est pas jugé pertinent pour la caractérisation des risques pour la santé humaine. Aucun effet propre à la voie d'exposition ou lié au traitement au point de contact n'a été trouvé.

D'une manière générale, le potentiel de danger de l'HMN est considéré comme faible en raison de l'absence d'effets génotoxiques, d'effets sur la reproduction ou le développement, ou d'autres effets nocifs pertinents du point de vue de la santé humaine jusqu'à la dose de 1000 mg/kg p.c./jour, établie d'après les études sur l'exposition par voie orale menées sur l'HMN, et jusqu'à la dose de 1393 mg/m³, établie d'après les études sur l'exposition par inhalation menées sur un analogue.

6.4 Incertitudes dans l'évaluation des risques pour la santé humaine

Les plus importantes sources d'incertitude sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 6-1. Sources d'incertitudes liées à la caractérisation des risques

Principales sources d'incertitudes	Effet
Aucune étude portant sur la génotoxicité <i>in vivo</i> et la cancérigénicité de l'HMN n'a été trouvée.	+/-
Les études sur la toxicocinétique de l'HMN étaient limitées. Dans une étude sur l'exposition par voie orale à court terme, il s'est avéré que l'HMN était biotransformé en un métabolite stable qui pouvait s'accumuler là où il se formait (p. ex. le foie). Aucune donnée sur la	+/-

Principales sources d'incertitudes	Effet
métabolisation de l'HMN chez l'humain n'a été trouvée. Cependant, les études menées sur des animaux de laboratoire à l'aide de l'HMN semblent indiquer que les effets sur le foie devraient être des effets adaptatifs, réversibles et non nocifs.	
Aucune étude sur l'exposition subchronique et chronique d'animaux à l'HMN par voie orale ou cutanée n'a été trouvée.	+/-
Aucune étude sur l'exposition par inhalation à l'HMN n'a été trouvée. Une méthode de lecture croisée faisant appel à des données sur l'analogue, soit l'isododécane, a été utilisée. Les études sur l'exposition par inhalation à l'isododécane ont révélé une néphropathie chez les rats mâles, mais cet effet n'a pas été considéré comme pertinent en ce qui a trait à la santé humaine.	+/-

+ = incertitude pouvant entraîner une surestimation des risques; - = incertitude pouvant entraîner une sous-estimation des risques; +/- = impossibilité de déterminer si l'incertitude peut entraîner une surestimation ou une sous-estimation des risques.

7. Conclusion

Compte tenu de tous les éléments de preuve contenus dans la présente évaluation préalable, l'HMN présente un faible risque d'effets nocifs pour l'environnement. Il est conclu que l'HMN ne satisfait pas aux critères énoncés aux alinéas 64a) et b) de la LCPE, car il ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique ou à mettre en danger l'environnement essentiel à la vie.

Compte tenu de tous les renseignements contenus dans la présente évaluation préalable, il est conclu que l'HMN ne satisfait pas au critère énoncé à l'alinéa 64c) de la LCPE, car il ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

Il est donc conclu que l'HMN ne satisfait à aucun des critères énoncés à l'article 64 de la LCPE.

Bibliographie

[ANSES] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2013. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la demande d'autorisation d'emploi de l'isododécane pour la fabrication de matériaux organiques entrant au contact d'eau destinée à la consommation humaine [PDF]. Maisons-Alfort (FR), ANSES [consulté le 23 mai 2019].

Appelman LM, Bosland MC, Bruyntjes JP. 1980. Subchronic (13-week) inhalation toxicity study with isododecane in rats. Report no. V81.069/292473. Submitted to TSCA on 12/8/99 by Bayer Corporation. Microfiche No. OTS0559857. New Doc ID: 88000000050. Old Doc ID: 8EHQ-1299-14610. (Disponible en anglais seulement)

Appelman LM, Bosland MC, Bruyntjes JP. 1982. Subchronic (13-week) inhalation toxicity study with isododecane in rats. Report no. V82.275/212294. Submitted to TSCA on 11/18/99 by Bayer Corporation. Microfiche No. OTS0559847. New Doc ID: 88000000040. Old Doc ID: 8EHQ-1199-14600. (Disponible en anglais seulement)

Bayer Corporation. 1983. Isododekan, subchronische toxikologische untersuchungen an ratten (versuch mit schlundsondenapplikation uber 3 monate). Submitted to TSCA on 11/18/99 by Bayer Corporation. Microfiche No: OTS0559846. New Doc ID: 88000000039. Old Doc ID: 8EHQ-1199-14599. (Article en allemand.)

Bomhard E, Marsmann M, Ruhl-Fehlert C, Zywiets A. 1990. Relationships between structure and induction of hyaline droplet accumulation in the renal cortex of male rats by aliphatic and alicyclic hydrocarbons. Arch Toxicol. 64(7):530-538. (Disponible en anglais seulement)

Canada. 1999. Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999). L.C. 1999, ch. 33. Gazette du Canada, Partie III, vol. 22, n° 3.

ChemIDplus [database]. 1993-. Bethesda (MD): US National Library of Medicine. [Consulté le 4 mars 2019]. (Disponible en anglais seulement)

[CIR] Cosmetic Ingredient Review. 2012. Safety assessment of IsoParaffins as used in Cosmetics. Int J Toxicol. 31(6) : 270S-295S. [Consulté le 10 janvier 2019.] (Disponible en anglais seulement)

Derek Nexus [toxicity prediction module]. 2016. Ver. 5.0.2. Leeds (UK): Lhasa Limited. [Accès restreint.] (Disponible en anglais seulement)

[ECCC] Environnement et Changement climatique Canada. 2016a. Document sur l'approche scientifique : Classification du risque écologique des substances organiques. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada.

[ECCC] Environnement et Changement climatique Canada. 2016b. Supporting documentation: data used to create substance-specific hazard and exposure profiles and assign risk classifications. Gatineau (QC): ECCC. Information annexe au Document sur l'approche scientifique : Classification du risque écologique des substances organiques. Disponible sur demande adressée à eccc.substances.eccc@canada.ca. (Disponible en anglais seulement)

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada. 2015. Identification des priorités d'évaluation des risques : résultats de l'examen de 2015. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada.

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada. [Modifié le 12 mars 2017.] Catégorisation. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada.

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. 2019a. Guidance on safe use: 2,2,4,6,6-pentamethylheptane; CAS RN 13475-82-6. Helsinki (FI) : ECHA. [Mis à jour le 5 février 2019; consulté le 4 mars 2019.] (Disponible en anglais seulement)

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. 2019b. Guidance on safe use: 2,2,4,4,6,8,8-heptamethylnonane; CAS RN 4390-04-9. Helsinki (FI) : ECHA. [Mis à jour le 20 février 2019; consulté le 4 mars 2019.] (Disponible en anglais seulement)

Envigo. 2019. Historical control data of haematological data in HsdRccHanTM: WIST, Wistar Hannover rats. Compiled from toxicity studies performed at RCC Ltd. Itingen/Switzerland [PDF]. Indianapolis (IN): Envigo. (Disponible en anglais seulement)

Environnement Canada. 2013. Données de la Mise à jour de l'inventaire de la LIS recueillies en vertu de l'article 71 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* : Avis concernant certaines substances inscrites sur la Liste intérieure. Données préparées par : Environnement Canada, Santé Canada; Programme des substances existantes.

[EPI Suite] Estimation Program Interface Suite for Microsoft Windows [estimation model]. c2000-2012. Ver. 4.11. Washington (DC): US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. (Disponible en anglais seulement)

[FDA] Food and Drug Administration. 2010. Guidance for industry: M3(R2) Nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals. Rockville (MD): US Department of Health and Human Sciences. (Disponible en anglais seulement)

Hall AP, Elcombe CR, Foster JR, Harada T, Kaufmann W, Knippel A, Küttler K, Malarkey DE, Maronpot RR, Nishikawa A, et al. 2012. Liver hypertrophy: a review of adaptive (adverse and non-adverse) changes – conclusions from the 3rd international ESTP expert workshop. *Toxicol Pathol.* 40(7):971-994. (Disponible en anglais seulement)

Hard GC, Rodgers IS, Baetcke KP, Richards WL, McGaughy RE, Valcovic LR. 1993. Hazard evaluation of chemicals that cause accumulation of $\alpha_2\mu$ -globulin, hyaline droplet nephropathy, and tubule neoplasia in the kidneys of male rats. *Environ Health Perspect.* 99:313-349. (Disponible en anglais seulement)

Hatano Research Institute. 1991. 28-day repeat oral administration toxicity study of 2,2,4,4,6,8,8-heptamethylnonane in rats (14-day recovery period). Kanagawa (JP): Food and Drug Safety Center, Hatano Research Institute. Entrusted by the Environmental Health Bureau of the Ministry of Health and Welfare. (Disponible en anglais seulement)

[SC] Santé Canada. 2017. Document sur l'approche scientifique. Document sur l'approche scientifique concernant les substances présentant un faible danger pour la santé humaine. Ottawa (Ont.), Santé Canada.

Ikeda T, Ida-Enomoto M, Mori I, Fukada K, Iwabuchi H, Komai T, Suga T. 1988. Induction of peroxisome proliferation in rat liver by dietary treatment with 2,2,4,4,6,8,8-heptamethylnonane. *Xenobiotica.* 18(11): 1271-1280. (Disponible en anglais seulement)

[J-CHECK] Japan CHEMicals Collaborative Knowledge database [database]. c2010-2019. Tokyo (JP) : National Institute of Technology and Evaluation (NITE). [Consulté le 4 mars 2019]. (Disponible en anglais seulement)

[BDPSNH] Base de données sur les produits de santé naturels homologués [base de données]. [Modifié le 6 février 2018.] Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Consulté le 6 février 2018.]

McKee RH, Adenuga MD, Carrillo JC. 2015. Characterization of the toxicological hazards of hydrocarbon solvents. *Crit Rev Toxicol.* 45(4):273-365. (Disponible en anglais seulement)

[MHLW] Ministère de la Santé, du Travail et du Bien-être (Japon). 2007. Oral administration simple reproduction study of 2,2,4,4,6,8,8-heptamethylnonane employing rats. Tokyo (JP): Chemical Substance Safety Measures Office, Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour, and Welfare. (Disponible en anglais seulement)

[BDIPSN] Base de données d'ingrédients de produits de santé naturels [base de données]. [Modifié le 18 janvier 2019.] Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Consulté le 4 février 2019.]

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2018. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, section 4 : Effets sur la santé. Essai n° 408 : Toxicité orale à doses répétées – rongeurs : 90 jours [PDF]. Paris (FR), OCDE.

OECD QSAR Toolbox [outil de lecture croisée]. 2014. Version 3.3. Paris (FR): Organisation for Economic Co-operation and Development, Laboratory of Mathematical Chemistry. (Disponible en anglais seulement)

Sigma-Aldrich. 2015. Fiche de données de sécurité du 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane. St. Louis (MO) : Sigma-Aldrich. [Consulté le 10 mars 2019.]

[TIMES] Tissue MEtabolism Simulator [prediction module]. 2016. Ver. 2.27.19. Bourgas (BG): University "Prof. Dr. Assen Zlatarov", Laboratory of Mathematical Chemistry. (Disponible en anglais seulement)

Tulliez J, Bories G. 1975. Métabolisme des hydrocarbures paraffiniques et naphthéniques chez les animaux supérieurs. I. Rétention des paraffines (normal, cyclo et ramifiées) chez le rat. *Ann Nutr Aliment.* 29(3):201-211.

[US EPA] Agence étatsunienne de protection de l'environnement. 1991. Alpha_{2u}-globulin: association with chemically induced renal toxicity and neoplasia in the male rat. Washington (DC): US EPA, Risk Assessment Forum. (Disponible en anglais seulement)

[US EPA] Agence étatsunienne de protection de l'environnement. 2002. Hepatocellular hypertrophy. HED Guidance Document #G2002.01. Washington (DC): US EPA, Health Effects Division, Office of Pesticide Programs. (Disponible en anglais seulement)

Annexe A. Méthode de lecture croisée

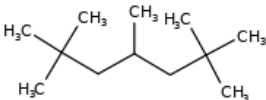
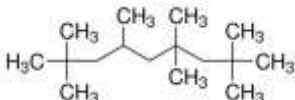
Tableau A-1. Aspects pris en compte dans la détermination des analogues de l'HMN pertinents

Aspect	Justification
1) Structure chimique. L'accent a été mis sur les analogues présentant des chaînes ramifiées et des longueurs de chaîne carbonée similaires.	Les analogues ayant des structures chimiques similaires devraient avoir des profils de toxicité similaires.
2) Métabolites similaires (prédits ou observés). La métabolisation de l'HMN se produit principalement par hydroxylation, puis par carboxylation. Chez les rats, le métabolite principal est l'acide 2,2,4,4,6,8,8-heptaméthylnonanedicarboxylique.	Les analogues qui sont métabolisés par des voies métaboliques similaires en produits de dégradation similaires devraient avoir des profils de toxicité similaires.
3) Alertes structurales courantes.	Les analogues présentant des alertes structurales similaires devraient avoir des profils de toxicité similaires.
4) Propriétés physiques et chimiques similaires. L'accent a été mis sur les structures chimiques présentant des masses moléculaires, des solubilités dans l'eau, des pressions de vapeur et des logs K_{oe} similaires.	Les analogues présentant des propriétés physiques et chimiques similaires peuvent avoir des profils toxicologiques similaires.

Abréviations : K_{oe} = coefficient de partage octanol-eau

Annexe B. Propriétés physiques et chimiques et résumé des effets de l'HMN et de l'isododécane sur la santé

Tableau B-1. Propriétés physiques et chimiques et effets de l'HMN et de l'isododécane sur la santé

	Isododécane (NE CAS : 13475-82-6)	HMN (NE CAS : 4390-04-9)
Structure chimique		
MM (g/mol)	170	226
Point de fusion (°C)	-67 ^a	-70 ^f
Point d'ébullition (°C)	178 ^a	240
Pression de vapeur (Pa)	100 ^b	130
Solubilité dans l'eau (mg/L)	4,86 × 10 ^{-3b}	2,05 × 10 ⁻³
Log K _{oe} (sans unité)	6,96 ^b	7,79
Toxicité aiguë par voie orale (mg/kg p.c./jour)	S. o.	DL ₅₀ > 2 g/kg p.c. ⁹
Toxicité des doses répétées (mg/kg p.c./jour)	<p><u>Étude sur l'exposition par voie orale chez les rats (13 semaines)^c :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DSENO (femelles) = 330 mg/kg p.c./jour, établie à partir de l'observation de dommages sur le foie à la deuxième dose de 1000 mg/kg p.c./jour. Une néphropathie a été observée chez les rats mâles à toutes les doses étudiées, mais elle n'a pas été considérée comme étant pertinente en ce qui a trait à la santé humaine. <p><u>Étude par inhalation chez le rat (13 semaines)^d :</u></p>	<p><u>Étude sur l'exposition par voie orale chez les rats (28 jours)⁹ :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DSENO = 1000 mg/kg p.c./jour (DME)

	<ul style="list-style-type: none"> • Une néphropathie a été observée chez les rats mâles à toutes les concentrations étudiées (87 à 1393 mg/m³). Cet effet n'a pas été considéré comme pertinent en ce qui a trait à la santé humaine. <p><u>Étude sur l'exposition par inhalation chez les rats (13 semaines)^d :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CSEO = 200 ppm (1400 mg/m³), établie à partir de l'observation d'effets sur les reins (urine de faible densité, augmentation du poids relatif des reins) à la deuxième dose de 4200 mg/m³. 	
Toxicité pour la reproduction et le développement	S. o.	DSENO = 1000 mg/kg p.c./jour (DME) ^h
Cancer	S. o.	S. o.
Génotoxicité <i>in vitro</i>	Négatif	Négatif
Génotoxicité <i>in vivo</i>	S. o.	S. o.

Abréviations : HMN = heptaméthylnonane; DME = dose maximale étudiée; MM = masse moléculaire; S.o., sans objet; DSENO, dose sans effet nocif observé; K_{oe} = coefficient de partage octanol-eau.

^a ChemID, 1993-

^b ECHA, 2019a

^c Bayer Corp., 1983; étude rédigée en allemand

^d Appelman et coll., 1982; données brutes non disponibles

^d Appelman et coll., 1980, étude complète non disponible

^f ECHA, 2019b

^g Hatano Research Institute, 1991

^h MHLW, 2007