

Évaluation préalable pour le Défi concernant le

3,5,5-triméthylcyclohex-2-énone

(isophorone)

Numéro de registre du Chemical Abstracts Service

78-59-1

Environnement Canada

Santé Canada

Mars 2010

Sommaire

En application de l'article 74 de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) [LCPE (1999)], les ministres de l'Environnement et de la Santé ont effectué une évaluation préalable de l'isophorone, dont le numéro de registre du Chemical Abstracts Service est 78-59-1. Une priorité élevée a été accordée à la prise de mesures à l'égard de cette substance durant la catégorisation visant la Liste intérieure dans le cadre du Défi. L'isophorone a été jugé hautement prioritaire, car il a été classé par la Commission européenne et l'Environmental Protection Agency des États-Unis en fonction de sa cancérogénicité. La substance ne répondait pas aux critères environnementaux de la catégorisation relatifs à la persistance, au potentiel de bioaccumulation et à la toxicité intrinsèque pour les organismes aquatiques. La présente évaluation sur l'isophorone est donc principalement axée sur les risques pour la santé humaine.

Selon les renseignements déclarés conformément à l'article 71 de la LCPE (1999), aucune entreprise au Canada n'aurait fabriqué d'isophorone au cours de l'année civile 2006. Toutefois, entre 10 000 et 100 000 kg de cette substance ont été importés durant la même année, et environ 1000 à 10 000 kg auraient été rejetés dans l'atmosphère durant la même année. L'isophorone est surtout utilisé dans le secteur industriel. Toutefois, son utilisation comme arôme dans la nourriture constituerait la principale source d'exposition pour l'ensemble de la population canadienne.

L'isophorone est utilisé comme solvant pour les revêtements industriels et automobiles, comme véhiculeur de solvant dans les revêtements industriels de métal et dans les matériaux d'emballage des aliments et comme adhésif pour les matériaux en plastique, en poly (chlorure de vinyle) et en polystyrène. L'isophorone est employé comme produit de formulation dans un produit de lutte antiparasitaire homologué au Canada, mais l'utilisation de ce produit fut abandonnée le 31 décembre 2009.

Comme l'isophorone a été classé par d'autres organismes nationaux et internationaux en fonction de sa cancérogénicité, la présente évaluation préalable porte principalement sur cette capacité de la substance. Dans le cadre d'études à long terme, on a observé chez les rats des signes d'une incidence accrue d'adénomes et d'adénocarcinomes des cellules des tubules rénaux ainsi que des carcinomes des glandes préputiales et, chez les souris, on a noté une ambiguïté des résultats relativement à l'augmentation de l'incidence des adénomes ou des carcinomes hépatocellulaires ainsi que des tumeurs mésoenchymateuses dans le système tégumentaire. Toutefois, les tumeurs rénales causées par l'isophorone chez le rat sont dues à un mécanisme spécifique à l'espèce. Les tumeurs des glandes préputiales chez les rats étaient seulement observées à une plus forte dose. Les données génotoxicologiques disponibles et les conclusions provenant de plusieurs organismes indiquent que l'isophorone ne serait pas génotoxique. En conséquence, bien que le mode d'induction des tumeurs ne soit pas entièrement élucidé, les tumeurs observées ne sont pas considérées comme résultant de l'interaction directe avec le matériel génétique. Par conséquent une approche de seuil est employée pour évaluer le risque à la santé humaine.

On a observé, à la suite d'une exposition orale dans le cadre d'études à doses répétées, des effets non néoplasiques dans les reins des rats et dans le foie des souris. La marge entre la concentration associée à un effet critique et l'estimation de l'exposition maximale à l'isophorone au Canada provenant de la nourriture, du breuvages et le niveau d'effet critique est considérée comme étant en juste proportion protectrice pour expliquer des lacunes et les incertitudes de données dans l'évaluation de risque pour la santé humaine pour les effets cancérigènes et ceux non- cancérigènes.

À la lumière des renseignements disponibles sur sa capacité à nuire à la santé humaine et de la marge d'exposition en découlant, il en ressort que l'isophorone ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité, à une concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

D'après le faible danger écologique que présente l'isophorone et en considérant l'information relative aux rejets de cette substance dans l'environnement, il en ressort que cette substance ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité, à 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, ni à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie. L'isophorone ne répond pas aux critères de la persistance et de la bioaccumulation du Règlement sur la persistance et la bioaccumulation.

Cette substance sera considérée pour inclusion dans la prochaine mise à jour de l'inventaire de la Liste intérieure. De plus, des activités de recherche et de surveillance viendront, s'il y a lieu, appuyer la vérification des hypothèses formulées au cours de l'évaluation préalable.

Introduction

La *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999) [LCPE (1999)] exige que les ministres de l'Environnement et de la Santé procèdent à une évaluation préalable des substances qui répondent aux critères de catégorisation énoncés dans la *Loi*, afin de déterminer si ces substances présentent ou sont susceptibles de présenter un risque pour l'environnement ou la santé humaine.

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

- celles qui répondent à tous les critères environnementaux de la catégorisation, notamment la persistance (P), le potentiel de bioaccumulation (B) et la toxicité intrinsèque pour les organismes aquatiques (Ti), et que l'on croit être commercialisées au Canada ou;
- celles qui répondent aux critères de la catégorisation pour le plus fort risque d'exposition (PFRE) ou qui présentent un risque d'exposition intermédiaire (REI) et qui ont été jugées particulièrement dangereuses pour la santé humaine, compte tenu des classifications qui ont été établies par d'autres organismes nationaux ou internationaux concernant leur cancérogénicité, leur génotoxicité ou leur toxicité pour le développement ou la reproduction.

Le 9 décembre 2006, les ministres ont donc publié un avis d'intention dans la Partie I de la *Gazette du Canada* (Canada, 2006), exigeant de l'industrie et autres intervenants intéressés de fournir, dans des délais précis, des renseignements spécifiques qui pourraient servir à étayer l'évaluation des risques, ainsi qu'à élaborer et à évaluer des pratiques exemplaires en matière de gestion des risques et de bonne gestion des produits pour les substances jugées hautement prioritaires.

On a jugé que le 3,5,5 triméthylcyclohex 2-énone (isophorone) est une substance dont l'évaluation des risques pour la santé humaine est hautement prioritaire, car on considère qu'elle présente un PFRE et elle a été classée par d'autres organismes en fonction de sa cancérogénicité. Le volet du Défi portant sur cette substance a été publié dans la *Gazette du Canada* le 30 août 2008 (Canada, 2008). En même temps fut publié le profil de la substance, qui présentait l'information technique (obtenue avant décembre 2005) sur laquelle a reposé sa catégorisation. Des renseignements sur les utilisations de la substance ont été reçus en réponse au Défi.

Même si l'évaluation des risques de l'isophorone pour la santé humaine était jugée hautement prioritaire, cette substance ne répondait pas aux critères relatifs à la persistance, à la bioaccumulation ou à la toxicité intrinsèque pour les organismes aquatiques.

Les évaluations préalables effectuées aux termes de la LCEP (1999) mettent l'accent sur les renseignements jugés essentiels pour déterminer si une substance répond aux critères de l'article 64 de la *Loi*.

Les évaluations préalables visent à examiner les renseignements scientifiques et à tirer des conclusions fondées sur la méthode du poids de la preuve et le principe de prudence.

La présente évaluation préalable finale prend en considération les renseignements sur les propriétés chimiques, les dangers, les utilisations de la substance en question et l'exposition à celle-ci, y compris l'information supplémentaire fournie dans le cadre du Défi. Les données pertinentes pour l'évaluation préalable de cette substance sont tirées de publications originales, de rapports de synthèse et d'évaluation, de rapports de recherche de parties intéressées et d'autres documents consultés au cours de recherches documentaires menées récemment, jusqu'en mars 2009 (sections du document concernant la santé humaine et l'écologie). Il est également possible que des résultats de modélisation aient servi à formuler des conclusions.

L'évaluation des risques pour la santé humaine suppose la prise en compte de données utiles à l'évaluation de l'exposition (non professionnelle) pour la population en générale et de l'information sur les dangers et les risques pour la santé (principalement d'après les évaluations s'appuyant sur la méthode du poids de la preuve effectuées par d'autres organismes, lesquelles qui ont servi à déterminer le caractère prioritaire de la substance). Les décisions concernant la santé humaine reposent sur la nature de l'effet critique retenu ou sur la marge entre les valeurs prudentes de concentration donnant lieu à des effets et les estimations de l'exposition, en tenant compte de la confiance accordée au caractère exhaustif des bases de données sur l'exposition et les effets, et ce, dans le contexte d'une évaluation préalable. Cette évaluation préalable finale ne constitue pas un examen exhaustif ou critique de toutes les données disponibles. Il s'agit plutôt d'un sommaire des renseignements essentiels qui appuient la conclusion proposée.

La présente évaluation préalable a été préparée par le personnel du Programme des substances existantes de Santé Canada et d'Environnement Canada et elle intègre les résultats d'autres programmes exécutés par ces ministères. Les parties de la présente évaluation préalable qui portent sur la santé humaine et l'écologie ont fait l'objet d'une étude consignée par des pairs ou d'une consultation de ces derniers. Des commentaires sur les portions techniques concernant la santé humaine ont été reçus de la part d'experts scientifiques désignés et dirigés par la Toxicology Excellence for Risk Assessment (TERA), notamment M^{me} Joan Strawson (TERA), Pam Williams Ph. D. (E Risk sciences) et Harlee Strauss Ph.D. (Strauss Associates). Par ailleurs, l'ébauche de cette évaluation préalable a fait l'objet d'une période de commentaires du public de 60 jours. Bien que des commentaires externes aient été pris en considération, Santé Canada et Environnement Canada assument la responsabilité du contenu final et des résultats de l'évaluation préalable des risques.

Les principales données et considérations sur lesquelles repose la présente évaluation finale sont résumées ci-après.

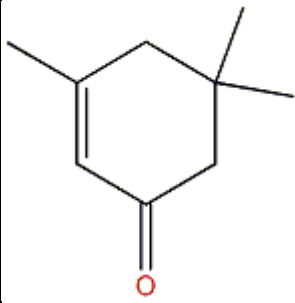
Identité de la substance

Nom de la substance

Aux fins du présent rapport, la substance est appelée isophorone, d'après l'inventaire du PICCS.

Tableau 1. Identité de la substance – Isophorone

| | |
|--|--|
| Numéro de registre du Chemical Abstracts Service (n° CAS) | 78-59-1 |
| Nom dans la LIS | 3,5,5-Triméthylcyclohex-2-énone |
| Noms dans les National Chemical Inventories (NCI)¹ | <i>2-Cyclohexen-1-one, 3,5,5-trimethyl- (TSCA, LIS, AICS, SWISS, PICCS, ASIA-PAC)</i> <i>3,5,5-Trimethylcyclohex-2-enone (DSL, EINECS)</i> <i>1,5,5-Trimethylcyclohexen-3-one (ENCS)</i> <i>3,5,5-Triméthyl-2-cyclohexen-1-one (ENCS)</i> <i>3,5,5-Triméthyl-2-cyclohexene-1-one (ECL, PICCS)</i> <i>CYCLOHEX-2-EN-1-ONE, 3,5,5-TRIMETHYL- (PICCS)</i> <i>Isophorone (PICCS)</i> |
| Autres noms | <i>a-Isophoron</i> <i>a-Isophorone</i> <i>1,1,3-Triméthyl-3-cyclohexene-5-one</i> <i>1,5,5-Triméthyl-3-oxocyclohexene</i> <i>1-Cyclohexen-3-one, 1,5,5-triméthyl-</i> <i>3,5,5-Triméthyl-2-cyclohexenone</i> <i>Isoacetophorone</i> <i>Isoforon</i> <i>Isophoron</i> <i>NSC 403657</i> <i>NSC 4881</i> |
| Groupe chimique (Groupe de la LIS) | Produits chimiques organiques définis |
| Principale classe chimique ou utilisation | Cétones |
| Principale sous-classe chimique | Cétones cycliques |
| Formule chimique | C ₉ H ₁₄ O |

| | |
|-----------------------------|---|
| Structure chimique |  |
| [SMILES²] | O=C(C=C(CC1(C)C)C)C1 |
| Masse moléculaire | 138,21 g/mol |

¹ National Chemical Inventories (NCI). 2006 : AICS (inventaire des substances chimiques de l'Australie); ASIA-PAC (listes des substances de l'Asie-Pacifique); ECL (liste des produits chimiques existants de la Corée); EINECS (Inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes); ENCS (inventaire des substances chimiques existantes et nouvelles du Japon); PICCS (inventaire des produits et substances chimiques des Philippines) et TSCA (inventaires des substances chimiques visées par la *Toxic Substances Control Act* des États-Unis)

² Simplified Molecular Input Line Entry System

Propriétés physiques et chimiques

Le tableau 2 présente les propriétés physiques et chimiques de l'isophorone (valeurs expérimentales et modélisées), qui ont une incidence sur le devenir de cette substance dans l'environnement. Lorsque disponibles, les données expérimentales acceptables sont utilisées de préférence aux valeurs obtenues par modélisation.

Tableau 2. Propriétés physiques et chimiques de l'isophorone

| Propriété | Type | Valeur | Température (°C) | Référence |
|--------------------------------------|--------------|--------|------------------|-------------------|
| Point de fusion (°C) | Expérimental | -8,10 | | Braithwaite, 1995 |
| Point d'ébullition (°C) | Expérimental | 215,3 | | Braithwaite, 1995 |
| Masse volumique (kg/m ³) | Expérimental | 920 | | PISSC, 1995a |

| Propriété | Type | Valeur | Température (°C) | Référence |
|---|---|--|------------------|----------------------------|
| Pression de vapeur (Pa) | Expérimental | 40 ³ (0,4 hPa) | | Hüls AG, 1981 |
| | | 50,66 (0,38 mmHg) | 20 | Verschueren, 1983 |
| | | 53,33 (0,40 mmHg) | | Perry et Green, 1984 |
| | | 58,66 (0,44 mmHg) | 25 | Daubert et Danner, 1989 |
| | | 66,66 (0,50 mmHg) | 25 | ISHOW, 1992 |
| | | 133 (1,00 mmHg) | 38,0 | Sax, 1984 |
| Constante de la loi de Henry (Pa·m ³ /mol) | Estimation (d'après la pression de vapeur indiquée et la solubilité dans l'eau) | 6,72 × 10 ⁻¹ [6,64 × 10 ⁻⁶ atm·m ³ /mol] | | EPIsuite, 2007 |
| Log K _{oc} (coefficient de partage octanol-eau) (sans dimension) | Expérimental | 1,67 | | Veith <i>et al.</i> , 1980 |
| Log K _{co} (coefficient de partage carbone organique-eau) (sans dimension) | Modélisé | 1,766 | | PCKOCWIN, 2000 |
| Solubilité dans l'eau (mg/L) | Expérimental | 1,45 × 10 ^{4 3} (14,5 g/l) | 20 | Veith <i>et al.</i> , 1980 |
| | | 1,20 × 10 ⁴ | 15-25 | Parrish, 1983 |
| | | 1,26 × 10 ⁴ | | ISHOW, 1992 |

40³
(0,4 hPa)

Abbreviations: K_{ow}, octanol–water partition coefficient; K_{oc}, organic carbon–water partition coefficient.

¹ Eu utilisant la pression de vapeur et la solubilité dans l'eau indiquées.

² Values in parentheses represent the original values reported by the authors.

* Valeur utilisée pour la modélisation du devenir. Les valeurs obtenues expérimentalement ont été sélectionnées à partir d'études choisies par un organisme international reconnu qui a examiné et défini les études comme étant des études critiques dans leur propre évaluation.

Sources

La présence de l'isophorone dans l'environnement est attribuable à l'activité humaine et aussi, dans une moindre mesure, à des sources naturelles.

D'après les données soumises en application de l'article 71 de la LCPE (1999), l'isophorone n'a pas été fabriquée au Canada en des quantités supérieures au seuil de déclaration (100 kg), en 2006. Cette même année, la quantité totale qui a été importée au Canada a varié de 10 000 à 100 000 kg (Environnement Canada, 2008b). Selon Statistique Canada, les importations mondiales d'isophorone au Canada ont diminué de 81 422 kg durant l'année civile 2000 à quelque 20 000 kg en 2003. Depuis 2003, l'importation globale d'isophorone au Canada est demeurée stable, à environ 20 000 kg (Statistique Canada, 2009).

Le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA) a fait savoir que la présence naturelle de l'isophorone avait été rapportée dans certains aliments (JECFA, 2002). L'isophorone serait ainsi naturellement présente dans plusieurs types de miels européens (Guyot, 1999; Jerkovic, 2006); (Alissandrakis, 2007; Castro-Va'zquez, 2006; de la Fuente, 2007).

La présence d'isophorone a aussi été signalée dans des produits de combustion d'une centrale alimentée au charbon (Harrison, 1985).

Utilisations

D'après les données scientifiques et techniques disponibles, l'isophorone est utilisée à l'échelle mondiale comme solvant pour revêtements et cette substance entre aussi dans la composition de peintures métalliques et d'adhésifs pour des matériaux de plastique, de chlorure de polyvinyle et de polystyrène (ATSDR, 1989).

Les données recueillies en vertu de l'article 71 de la LCPE (1999) indiquent que l'emploi de l'isophorone se limite au milieu industriel au Canada et que cette substance n'entre pas dans la fabrication de produits de consommation (Environnement Canada, 2008). Les applications industrielles prévoient une étape de séchage ou de prise qui a pour effet de réduire les concentrations d'isophorone à de très faibles niveaux résiduels; cependant l'exposition de la population canadienne à l'isophorone à partir de ces applications devrait donc être minimale. Dans l'industrie, l'isophorone est principalement utilisée comme solvant pour revêtements dans le secteur industriel et automobile, y compris pour la fabrication d'emballages alimentaires et de revêtements métalliques (Felcht U-H. 2006; Montebello 2009).

Au Canada, l'isophorone est un agent aromatisant acceptable (ingrédient non médicinal) dont l'usage est autorisé dans les produits de santé naturels. Une recherche effectuée le 30 mars 2009 dans la Base de données des produits de santé naturels homologués n'a toutefois révélé aucun produit contenant de l'isophorone parmi ses ingrédients (communication personnelle de la Direction des produits de santé naturels de Santé Canada au Bureau de la gestion du risque de Santé Canada; source non citée).

Il est possible que l'isophorone soit utilisée comme arôme dans des aliments vendus au Canada. Les arômes alimentaires ne sont pas considérés comme des additifs alimentaires dans la réglementation et ne sont pas assujettis aux dispositions du *Règlement sur les aliments et drogues* qui exigent une évaluation préalable à la mise en marché (communication personnelle avec la Direction des aliments, Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada; source non citée).

L'emploi de l'isophorone dans les cosmétiques est interdit au Canada (Santé Canada, 2007).

Aussi récemment qu'en 2009, l'isophorone figurait parmi les produits de formulation d'un seul pesticide de post-levée disponible à la vente au Canada. L'homologation de ce pesticide est cependant arrivée à échéance le 31 décembre 2009 et son élimination progressive doit être complétée avant le 31 décembre 2013 (communication personnelle de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada adressée au Bureau de l'évaluation des risques de Santé Canada en 2010; source non citée). Aux États-Unis, l'isophorone peut être utilisée comme produit de formulation dans des pesticides à usage restreint (US EPA, 2006).

Rejets dans l'environnement

Selon les rapports reçus en 2006 en réponse à un avis publié en vertu de l'article 71 de la LCPE (1999), 6 537 kg d'isophorone ont été rejetés dans l'environnement en 2006 et 587 kg ont été transférés vers des installations pour déchets dangereux. Ces rapports ne font mention d'aucun rejet déclaré dans le sol ou l'eau, ni d'aucun transfert vers des installations pour déchets non dangereux (Environnement Canada, 2008b).

L'isophorone ne figurait, ni dans les rapports de l'Inventaire national des rejets de polluants pour les années de déclaration 2001 à 2008 (INRP, 2009), ni dans ceux du Toxics Release Inventory Program des États-Unis pour les années de déclaration 2001 à 2006 (TRI, 2009).

Devenir dans l'environnement

Les résultats de la modélisation de la fugacité de niveau III, basée sur les propriétés physiques et chimiques de la substance, indiquent que l'isophorone demeurera essentiellement dans le milieu dans laquelle elle est rejetée (tableau 3).

Tableau 3. Résultats de la modélisation de la fugacité de niveau III (EQC, 2003)

| Rejet (100 %) de la substance dans : | Pourcentage de la substance répartie dans chaque milieu | | | |
|--------------------------------------|---|-------|-------|-----------|
| | Air | Eau | Sol | Sédiments |
| l'air | 80,30 | 8,82 | 10,9 | 0,02 |
| l'eau | 0,01 | 99,80 | 0,001 | 0,18 |
| le sol | 0,02 | 5,66 | 94,3 | 0,01 |

Persistance et potentiel de bioaccumulation

Persistance dans l'environnement

Le document de l'OCDE (OCDE, 2003) résume les résultats de plusieurs essais empiriques de dégradation de l'isophorone. Un essai de biodégradabilité immédiate fait état d'un taux de dégradation de 95 % après 28 jours, ce qui signifie que la demi-vie de la substance par dégradation ultime est bien inférieure à 182 jours (et serait en fait de 6,5 jours si l'on présume d'une cinétique de dégradation du premier ordre). De même, un essai de biodégradabilité inhérente a révélé un taux de dégradation de 89 % de la substance après 14 jours et, durant un essai de simulation de 33 jours, le taux de dégradation a été de 69 %.

Certaines données empiriques sur la biodégradation, obtenues durant un essai de biodégradation immédiate (NITE, 2002), indiquent une très faible biodégradation de l'isophorone après 28 jours. Cependant, comme l'indique le document de l'OCDE (OCDE, 2003), les essais sur la toxicité de l'isophorone pour les microorganismes montrent des effets inhibiteurs à la concentration initiale utilisée pour les essais (100 mg/l); les résultats de l'essai de biodégradabilité immédiate du NITE (2002) ne sont donc pas considérés comme valides (OCDE, 2003).

Une méthode du poids de la preuve basée sur les relations quantitatives structure-activité (RQSA) (Environnement Canada, 2007) a été utilisée avec les modèles de dégradation présentés au tableau 4 ci-après, pour compléter les données expérimentales disponibles sur la dégradation de l'isophorone. L'isophorone ne contient pas de groupements fonctionnels susceptibles de subir une hydrolyse.

Le tableau 4 résume les résultats de la dégradation dans divers milieux naturels, obtenus à partir des modèles RQSA disponibles.

Tableau 4. Données modélisées sur la dégradation de l'isophorone

| Processus du devenir | Modèle et fondement du modèle | Résultat et prévision du modèle | Demi-vie extrapolée (jours) |
|--------------------------|--|---|-----------------------------|
| AIR | | | |
| Oxydation atmosphérique | AOPWIN, 2000 | $t_{1/2} = 0,133$ jour | < 2 |
| Réaction avec l'ozone | AOPWIN, 2000 | $t_{1/2} = 0,155$ jour | < 2 |
| EAU | | | |
| Hydrolyse | HYDROWIN, 2000 | s.o. ¹ | s.o. |
| Biodégradation (aérobie) | BIOWIN, 2000 Sous-modèle 3 : enquête d'expert (biodégradation ultime) | 2,66 ² « semaines à mois » | < 182 |
| Biodégradation (aérobie) | BIOWIN, 2000 Sous-modèle 4 : enquête d'expert (biodégradation primaire) | 3,47 ² « jours à semaines » | < 182 |
| Biodégradation (aérobie) | BIOWIN, 2000 Sous-modèle 5 : MITI probabilité linéaire | 0,53 ³ « se biodégrade rapidement » | < 182 |
| Biodégradation (aérobie) | BIOWIN, 2000 Sous-modèle 6 : MITI, probabilité non linéaire | 0,58 ³ « se biodégrade rapidement » | < 182 |
| Biodégradation (aérobie) | TOPKAT, 2004 probabilité | 0,0 ³ « se biodégrade lentement » | > 182 |
| Biodégradation (aérobie) | CATABOL, c2004-2008 % DBO (demande biochimique en oxygène) | % DBO = 12 « se biodégrade lentement » | > 182 |

¹ Le modèle ne fournit pas d'estimations pour ce type de structure.

² Le résultat s'exprime par une valeur numérique.

³ Le résultat s'exprime par un taux de probabilité.

Dans l'air, la demi-vie prévue de 0,133 jour par oxydation atmosphérique (voir le tableau 4 qui précède) laisse croire que l'isophorone est susceptible de s'oxyder rapidement en réagissant avec les radicaux hydroxyles. La demi-vie prévue (0,155 jour) par réaction avec l'ozone (voir le tableau 4 qui précède) suggère en outre que cette substance est également susceptible d'être rapidement oxydée par l'ozone. Comme l'isophorone n'est pas susceptible de se dégrader par photolyse directe, on s'attend à ce que les réactions avec les radicaux hydroxyles et l'ozone soient les processus qui influencent le plus le devenir de cette substance dans l'atmosphère. Avec des demi-vies de 0,133 jour (réaction avec les radicaux hydroxyles) et de 0,155 jour (réaction avec l'ozone), on ne considère pas que l'isophorone est persistante dans l'air.

Les résultats des modèles de biodégradation sont contradictoires. Ainsi, deux des quatre modèles de biodégradation immédiate (CATABOL et TOPKAT) indiquent que la biodégradation est très lente et que la demi-vie dans l'eau serait supérieure ou égale à

182 jours, alors que quatre modèles BIOWIN donnent une demi-vie inférieure ou égale à 182 jours (Environnement Canada, 2009).

En raison de cette contradiction des modèles, il est difficile d'évaluer la persistance uniquement à partir des données de modélisation. Cependant, ainsi qu'il fut mentionné précédemment, des données non équivoques obtenues d'essais empiriques de biodégradation montrent que la demi-vie de biodégradation de l'isophorone (6,5 jours en présupposant une cinétique de dégradation du premier ordre) est bien inférieure à 182 jours dans l'eau.

Si l'on applique un rapport d'extrapolation de 1:1 pour obtenir une demi-vie de biodégradation eau:sol (Boethling *et al.*, 1995), ainsi que la demi-vie de 6,5 jours dans l'eau estimée à partir des résultats de l'essai de biodégradation rapide après 28 jours, on obtient une demi-vie de biodégradation ultime dans le sol également inférieure ou égale à 182 jours. En utilisant un rapport d'extrapolation de 1:4 pour obtenir une demi-vie de biodégradation eau:sédiments (Boethling *et al.*, 1995), on obtient une demi-vie dans les sédiments inférieure ou égale à 365 jours. Ces résultats montrent que l'isophorone ne devrait pas être persistante dans le sol et les sédiments.

D'après les données modélisées, l'isophorone ne satisfait pas aux critères de persistance dans l'air, l'eau, le sol ou les sédiments (demi-vie dans l'air ≥ 2 jours; demi-vies dans le sol et dans l'eau ≥ 182 jours et demi-vie dans les sédiments ≥ 365 jours) énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

Potentiel de bioaccumulation

La faible valeur expérimentale de $\log K_{oe}$ (1,67) pour l'isophorone laisse croire que cette substance chimique a un faible potentiel de bioaccumulation dans le biote (voir le tableau 2 qui précède).

Le tableau 5a présente deux valeurs empiriques du facteur de bioconcentration (FBC) pour le poisson. Aucune autre donnée expérimentale sur la bioaccumulation n'a été recensée.

Tableau 5a. Données empiriques sur la bioaccumulation de l'isophorone

| Organisme d'essai | Paramètre | Valeur (L/kg [poids humide]) | Référence |
|---|-----------|---------------------------------|--------------------------|
| <i>Oziris latipes</i> (Poisson de rizière) | FBC | 1,1 – 1,8 | NITE, 2002 |
| <i>Lepomis macrochirus</i> (Crapet arlequin) | FBC | 7 | Veith <i>et al.</i> 1980 |

Vu le peu de données disponibles sur la bioaccumulation (FBA) de l'isophorone, une méthode prévisionnelle a été appliquée en utilisant les modèles des facteurs de bioaccumulation et de bioconcentration illustrés au tableau 5b qui suit.

Tableau 5b : Données modélisées sur la bioaccumulation de l'isophorone

| Organisme d'essai | Paramètre | Valeur (L/kg [poids humide]) | Référence |
|-------------------|-----------|---------------------------------|---|
| Poissons | FBA | 2,05 * | Niveau trophique intermédiaire du FBA de Gobas (Arnot et Gobas, 2003) |
| Poissons | FBC | 1,97 | Niveau trophique intermédiaire du FBC de Gobas (Arnot et Gobas, 2003) |
| Poissons | FBC | 4,42 | BBM, 2008 |
| Poissons | FBC | 6,14 | BCFWIN, 2000 |

* Valeur corrigée en fonction de la dégradation métabolique

Selon le modèle modifié du FBA de Gobas pour le niveau trophique intermédiaire chez le poisson (en tenant compte de la dégradation métabolique), le facteur de bioaccumulation a été estimé à 2,05 L/kg, ce qui signifie que l'isophorone ne présente pas un potentiel de bioconcentration dans le poisson, ni de bioamplification dans les réseaux trophiques. Les résultats des calculs obtenus avec le modèle de facteur de bioconcentration fournissent une preuve additionnelle du faible potentiel de bioconcentration de cette substance.

D'après les valeurs empiriques disponibles et les valeurs obtenues par modélisation cinétique, l'isophorone ne satisfait pas aux critères de bioaccumulation (FBC ou FBA > 5 000) énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement

Des prévisions modélisées et des données expérimentales indiquent que l'isophorone ne présente qu'un potentiel de toxicité de faible à modéré pour les organismes aquatiques, après une exposition à court terme (aiguë). Bien que des calculs modélisés aient été faits pour estimer la toxicité de cette substance pour les organismes aquatiques, ces calculs n'ont pas été inclus en raison des nombreuses données expérimentales qui étaient disponibles (voir le tableau 6 qui suit). Les valeurs modélisées [qui varient de 36 mg/L (CL₅₀ aiguë pour le poisson) à 798 mg/L (CE₅₀ aiguë pour le cladocère)] sont, dans une certaine mesure, en accord avec les données expérimentales.

Tableau 6. Données empiriques sur la toxicité pour les organismes aquatiques

| Organisme d'essai | Type d'essai | Paramètre | Valeur (mg/L) | Référence |
|-------------------|---------------------------|-------------------------------|------------------|-----------------------------|
| Algues vertes | Toxicité aiguë (72 h) | CE ₁₀ ¹ | 64 ⁴ | Huels AG, 1996a |
| | | CE ₅₀ ² | 475 ⁴ | |
| Cladocère | Toxicité aiguë (24 h) | CE ₀ | 90 | Huels AG, 1996b |
| | | CE ₅₀ | 254 | |
| Cladocère | Toxicité aiguë (24 h) | CL ₅₀ | 430 | LeBlanc, 1980 |
| | Toxicité aiguë (48 h) | CL ₅₀ | 120 | |
| | | CSEO | 15 | |
| Cladocère | Toxicité aiguë (48 h) | CL ₅₀ ³ | 117* | LeBlanc, 1980 |
| Tête-de-boule | Toxicité chronique (35 j) | CMEO | 19 | Cairns et Nebeker, 1982 |
| Tête-de-boule | Toxicité chronique (35 j) | CSEO | 11 | Cairns et Nebeker, 1982 |
| Tête-de-boule | Toxicité aiguë (96 h) | CL ₅₀ | 145 ⁴ | Cairns et Nebeker, 1982 |
| | | | 255 ⁴ | Cairns et Nebeker, 1982 |
| | | | 228 ⁵ | Geiger <i>et al.</i> , 1990 |
| Tête-de-boule | Toxicité aiguë (96 h) | CE ₅₀ ² | 217 ⁴ | Geiger <i>et al.</i> , 1990 |
| Tête-de-boule | Toxicité aiguë (96 h) | CL ₅₀ | 240 | Brooke, 1991 |
| Tête-de-boule | Toxicité aiguë (96 h) | CL ₅₀ | 253 | Brooke, 1991 |
| Tête-de-boule | Toxicité aiguë (96 h) | CL ₅₀ | 275 | Brooke, 1991 |
| Tête-de-boule | Toxicité aiguë (96 h) | CL ₅₀ | 319 | Brooke, 1991 |
| Medaka | Toxicité aiguë (48 h) | CL ₅₀ ³ | 340 ⁴ | MITI, 1992 |
| Ide dorée | Toxicité aiguë (48 h) | CL ₅₀ | 209 ⁴ | Huels AG, 1996c |
| Crapet arlequin | Toxicité aiguë (96 h) | CL ₅₀ | 220 | Buccafusco, 1981 |

¹ CE₁₀ – Concentration d'une substance qui est jugée susceptible de causer certains effets sublétaux toxiques chez 10 % des organismes d'essai.

² CE₅₀ – Concentration d'une substance qui est jugée susceptible de causer certains effets sublétaux toxiques chez 50 % des organismes d'essai.

³ CL₅₀ – Concentration d'une substance qui est jugée létale pour 50 % des organismes d'essai.

⁴ Concentration nominale

⁵ Concentration efficace

* Valeur déterminante de toxicité intrinsèque (Ti) choisie aux fins de la catégorisation.

Un éventail de valeurs de toxicité aiguë pour les organismes aquatiques ont été obtenues des diverses études expérimentales recensées. Ces résultats indiquent que la substance n'est pas très dangereuse pour les organismes aquatiques (CL/CE₅₀ aiguë > 1,0 mg/L).

Les effets de l'isophorone sur quatre cultures (coton, soya, maïs et blé) ont aussi été étudiés (Krenek et King, 1987). De l'isophorone non diluée a été pulvérisée à raison de 3,27 mL/m². Bien que quelques dommages aux feuilles aient été observés quelques heures après l'application, tous les végétaux ont présenté des signes de rétablissement après 56 heures.

Aucune donnée de surveillance récente sur les concentrations d'isophorone dans les plans d'eau de surface au Canada n'a été trouvée, bien qu'il existe quelques données historiques limitées de surveillance, notamment la concentration de 69 ng/L mesurée dans le fleuve Saint-Laurent en 1987 (Germain et Langlois, 1988). Aucune donnée de surveillance n'a été recensée sur la présence d'isophorone dans l'air ou les sédiments au Canada. En 1992, des quantités « trace » (non quantifiées) d'isophorone ont été détectées dans 30 échantillons de sols agricoles qui avaient été amendés avec des boues provenant de la station d'épuration de Hamilton (Webber, 1994). Selon des données de surveillance d'autres pays (États-Unis), la plus forte concentration d'isophorone (10 µg/L) a été détectée dans des eaux de ruissellement urbaines à Washington, DC (OCDE, 2003).

À la lumière des renseignements obtenus en vertu de l'article 71 de la LCPE (1999), il se produit au Canada des rejets d'isophorone dans l'air extérieur (Canada, 2008). Ces émissions de sources ponctuelles se produisent aux installations industrielles qui utilisent l'isophorone comme solvant. Cependant, comme l'isophorone a une demi-vie dans l'air de 0,13 à 0,15 jour, cette substance n'est pas considérée comme persistante dans ce milieu. Il est donc peu probable que les émissions atmosphériques d'isophorone aient des effets nocifs.

Eu égard aux usages actuels de l'isophorone, des rejets dans l'eau sont également possibles. On a donc utilisé l'outil d'exposition générique industriel – Milieu aquatique d'Environnement Canada (Environnement Canada, 2007b) pour obtenir des estimations prudentes de l'exposition locale à proximité d'une source industrielle susceptible de causer des rejets dans l'eau. Le scénario spécifique du site est basé sur la plus grande quantité utilisée dans une même installation industrielle; il suppose le rejet de fractions prudentes dans l'eau, leur élimination à la station d'épuration des eaux usées, puis leur rejet dans un milieu récepteur relativement petit, ce qui donne une concentration environnementale estimée (CEE) de 0,15 mg/L. Pour plus de renseignements sur les données d'entrée utilisées pour arriver à cette estimation et les données de sortie du modèle, voir Canada (2008a).

Une valeur prudente de la concentration estimée sans effet (CESE) a été calculée à partir de la moyenne géométrique des plus faibles valeurs empiriques de toxicité (CSEO et CMEO) relevées. Les valeurs de toxicité critique qui ont été utilisées aux fins de cette évaluation sont les valeurs empiriques de la concentration sans effet observé (CSEO) après 35 jours (11 mg/L) et de la concentration minimale avec effet observé (CMEO)

(19 mg/L), liées à l'évaluation de la toxicité chronique chez la tête-de-boule. La moyenne géométrique est de 14,5 mg/L. Un facteur d'application de 10 a été utilisé pour tenir compte des incertitudes dues à l'extrapolation des données – du laboratoire aux conditions sur le terrain – ainsi que des variations de sensibilité intraspécifiques et interspécifiques, ce qui donne une concentration estimée sans effet (CESE) de 1,45 mg/L.

Le quotient de risque (concentration environnementale estimée/concentration estimée sans effet) prudent qui a été obtenu pour un scénario industriel (0,1) indique qu'il est peu probable que les valeurs d'exposition causent des effets nocifs chez les organismes aquatiques.

La démarche suivie pour cette évaluation préalable a consisté à examiner divers renseignements scientifiques et techniques et à tirer des conclusions fondées sur la méthode du poids de la preuve et le principe de prudence, conformément à la LCPE (1999). Les éléments de preuve pris en compte incluent les résultats du calcul d'un quotient de risque prudent et les renseignements sur la persistance, la bioaccumulation et la toxicité de l'isophorone, ses sources et son devenir dans l'environnement.

On ne s'attend pas à ce que l'isophorone soit persistante dans l'air, l'eau, le sol ou les sédiments, et cette substance devrait présenter un faible potentiel de bioaccumulation. Cependant, compte tenu des volumes élevés d'isophorone qui sont importés au Canada et des utilisations de cette substance, il est possible que l'isophorone soit largement répandue dans l'environnement au Canada. Dans l'environnement, cette substance se retrouvera principalement dans l'air et dans l'eau. Il a en outre été démontré que le potentiel de toxicité de l'isophorone pour les organismes aquatiques est de faible à modéré. En utilisant une analyse fondée sur le quotient du risque, intégrant les estimations prudentes de l'exposition aux données sur la toxicité pour les organismes aquatiques, on a obtenu un quotient du risque (concentration environnementale estimée/concentration estimée sans effet) de 0,1. Il est donc peu probable que cette substance ait des effets nocifs chez les organismes aquatiques.

Ces renseignements indiquent qu'il est peu probable que l'isophorone cause des dommages écologiques au Canada.

Il convient de noter que l'on est parvenu à cette conclusion, même en utilisant des hypothèses prudentes pour tenir compte des incertitudes relevées durant l'évaluation. L'incertitude vient de l'absence de données empiriques sur les concentrations dans l'environnement au Canada; cette incertitude a été prise en compte en estimant la concentration dans l'eau à l'aide d'un modèle d'exposition basé sur la limite supérieure. En ce qui a trait à l'écotoxicité, même si les données disponibles sur les effets ne permettent pas d'évaluer adéquatement l'importance potentielle du sol comme milieu d'exposition, on ne s'attend à ce que l'exposition dans ce milieu soit significative.

Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine

Évaluation de l'exposition

Milieux environnementaux et aliments

L'annexe 1a présente les valeurs estimées de la limite supérieure de l'apport d'isophorone provenant des différents milieux environnementaux et des aliments, pour chaque groupe d'âge de la population générale du Canada. Ces valeurs estimées varient de 0,03 µg/kg-p.c. par jour (bébés de 0 à 6 mois [non allaités]) à 0,84 µg/kg-p.c. par jour (les 20 à 59 ans). Pour la majorité des groupes d'âge, les aliments et les boissons ont été estimés et seront les principales sources d'exposition à l'isophorone; il s'agit toutefois de très faibles niveaux d'exposition si l'on se fie aux données non canadiennes sur la présence d'isophorone dans les aliments (y compris les boissons).

Une analyse documentaire n'a révélé aucune étude sur les niveaux d'isophorone dans l'air ambiant au Canada. Les niveaux d'isophorone dans l'air ambiant ont toutefois été évalués, sans être détectés (limite de détection non précisée), dans la cadre d'une étude américaine menée de 1967 à 1992, pour mesurer 189 polluants atmosphériques dangereux (Kelly, 1994). Une étude menée en 1984 dans un site industriel contaminé a révélé la présence d'isophorone dans les eaux usées, mais non dans l'espace de tête au-dessus des eaux usées, ni dans les échantillons d'air ambiant prélevés dans des zones urbaines et rurales situées à proximité (Hawthorne et Sleevers, 1984). La courte demi-vie (0,13 jour) de cette substance pourrait expliquer l'absence de données de surveillance atmosphériques (ATSDR, 1989).

En l'absence de données expérimentales, la concentration d'isophorone dans l'air extérieur ($7,63 \times 10^{-5}$ µg/m³) a été estimée à l'aide d'un logiciel de modélisation de l'exposition (ChemCAN, 2003), en fonction des rejets d'isophorone dans l'atmosphère de 6 537 kg en 2006 (Environnement Canada, 2008b). Cette estimation modélisée a servi à estimer la limite supérieure de l'exposition provenant de l'air ambiant.

Une étude canadienne fait mention des niveaux d'isophorone mesurés dans l'air intérieur (Otson, 1986). Dans le cadre de cette étude, des échantillons ont été prélevés dans dix maisons de Montréal (Québec), durant l'automne et l'hiver 1983-1984. Selon les habitudes de leurs occupants, ces habitations ont été qualifiées de maisons de fumeurs ou de non-fumeurs. L'isophorone n'a été détectée dans aucun échantillon prélevé de ces maisons. La limite de détection (5 ng/m³) choisie pour cette étude a donc été utilisée comme valeur prudente pour estimer la limite supérieure de l'exposition à l'isophorone provenant de l'air intérieur. Aucune autre étude canadienne ou américaine n'a été recensée.

Selon les rapports trimestriels de la Ville de Toronto (Ontario) pour la période allant de janvier 2001 à septembre 2003, l'isophorone n'a été détectée dans aucun échantillon d'eau potable (51 échantillons), à une limite de détection de 0,3 µg/L (Ville de Toronto, 2001-2003). À la Nouvelle-Orléans (LA), des taux d'isophorone variant de 1,5 à 2,9 µg/L ont

été mesurés dans l'eau potable en 1978 (US EPA, 1978).

La limite de détection de 0,3 µg/L, citée dans les rapports de Toronto, a été utilisée pour estimer la limite supérieure de l'exposition à l'isophorone dans l'eau potable, car il s'agissait d'une étude récente menée au Canada (Ville de Toronto, 2001-2003).

En 1992, la teneur en divers composés organiques industriels – dont l'isophorone – a été analysée dans 30 échantillons de sols agricoles sur lesquels avaient été épandues des boues de la station d'épuration de Hamilton (Ontario). Des quantités « trace », mais non quantifiées, ont été décelées dans un seul échantillon (limite de détection de 0,09 mg/kg [poids sec]) (Webber, 1994).

En l'absence de données plus récentes sur les sols, la limite de détection de 0,09 mg/kg (poids sec) de l'étude de Webber (1994) a été utilisée pour estimer la limite supérieure de l'apport quotidien d'isophorone provenant du sol.

Des études sur les boues municipales et les composts de boues, réalisées dans l'ensemble du Canada de 1993 à 1996, ne font mention d'aucune incidence d'isophorone. Cent deux échantillons ont été analysés dans le cadre de ces études, en fonction d'une limite de détection maximale de 7,0 mg/kg de poids sec (Webber, 1995; WTI, 1996). Aucune autre donnée plus récente n'a été recensée au Canada.

Aux États-Unis, une concentration de 489 µg/kg d'isophorone a été mesurée dans les cendres volantes du dépoussiéreur électrique d'une centrale thermique alimentée au charbon. L'isophorone n'a cependant pas été détectée (limite de détection non précisée) dans les cendres volantes produites par l'épurateur par voie humide de la même installation (Harrison, 1985).

Aucune étude signalant la présence d'isophorone dans des aliments au Canada n'a été recensée. Cependant, une étude menée au Japon sur des aliments achetés dans un marché alimentaire du Japon (Kataoka, 2007). Les auteurs de cette étude rapportent que l'isophorone a été détectée dans certains aliments emballés, dans des concentrations variant de 2×10^{-5} à 13×10^{-3} µg/g, mais non dans les légumes frais (limite de détection de 5×10^{-7} µg/g).

Aux États-Unis, huit espèces de poissons ont été recueillies d'estuaires du lac Michigan que l'on savait contaminés par des sources commerciales. Les échantillons prélevés en 1983 avaient une concentration moyenne en isophorone de 1,17 mg/kg (poids humide). La concentration maximale d'isophorone a été établie à 3,61 mg/kg (poids humide), sur la base de 14 échantillons composites constitués de 140 poissons (Camanzo, 1987).

En Europe, l'isophorone a été détectée dans le safran, dans des concentrations atteignant jusqu'à 254 µg/g (poids sec), ainsi que dans le miel à des taux variant de 0,05 à 1,45 µg/g (concentration moyenne de 0,36 µg/g) (Guyot, 1999; Lechtenberg, 2008).

En l'absence de données canadiennes actuelles, les renseignements sur la présence de l'isophorone dans les aliments, provenant des études non-canadiennes ci-dessus (Camanzo, 1987; Guyot, 1999; Kataoka, 2007 et Lechtenberg, 2008). sont inclus dans les calculs estimant la limite supérieure d'exposition due aux aliments. Pour la plupart des groupes d'aliments, l'ingestion d'isophorone provenant de chaque groupe a été estimée basée sur la plus forte concentration d'isophorone décelé dans l'aliment et qui pourrait raisonnablement être attribuée à ce groupe. Pour les catégories d'aliments dans lesquelles l'isophorone n'a pas été identifié, la limite d'analyse utilisée pour la détection a été utilisée comme la concentration en isophorone de cette catégorie d'aliments. L'annexe 1b contient des aliments pour lesquels la concentration en isophorone a été mesurée :

À la lumière des renseignements obtenus des analyses effectuées en vertu de l'article 71, l'isophorone pourrait être présente dans des emballages alimentaires (Environnement Canada, 2008). L'isophorone pourrait notamment être utilisée comme agent technologique entrant dans la fabrication de certains revêtements ou enduits pour canettes de boissons pour adultes et boîtes métalliques à épices (communication personnelle de la Direction des aliments de Santé Canada au Bureau de la gestion du risque de Santé Canada; source non citée). L'isophorone n'est pas communément utilisé comme solvant dans le revêtement des canettes pour nourritures. Si cela devrait être utilisé, on ne devrait pas s'attendre à ce que l'isophorone persiste dans les revêtements adéquatement séchés et durcis, on a estimé que la dose journalière probable (DJP) d'isophorone, provenant des canettes de boissons pour adultes susceptibles de présenter un niveau résiduel d'isophorone, était de $3,6 \times 10^{-3}$ µg/kg-p.c./jour (communication personnelle de la Direction des aliments de Santé Canada au Bureau de la gestion du risque de Santé Canada; source non citée). La DJP d'isophorone provenant des canettes de jus et de boissons gazeuses consommées par les Canadiens plus jeunes a aussi été calculée, mais cette valeur était nettement moindre que celle calculée à partir du scénario basé sur des adultes et des canettes de boissons pour adultes. La valeur estimée de la dose journalière probable d'isophorone provenant des canettes de boissons pour adultes était malgré tout très faible et le taux de pénétration sur le marché des canettes dont le revêtement contient de l'isophorone n'a pu être confirmé. En conséquence, la dose journalière probable extrêmement faible provenant des canettes de boissons pour adultes a été exclue du tableau sur l'ingestion d'isophorone, présenté à l'annexe 1a. De même, il n'a pas été jugé nécessaire d'inclure une dose journalière probable pour les boîtes métalliques à épices, car on ne s'attend pas à une migration importante de cette substance dans les aliments secs (communication personnelle de la Direction des aliments de Santé Canada au Bureau de la gestion du risque de Santé Canada; source non citée).

On ignore dans quelle mesure l'évaluation de l'exposition dans ce rapport reflète la présence d'isophorone – si tant est que cette substance soit présente – due à son utilisation comme arôme dans les aliments vendus au Canada. La plupart des données sur la concentration d'isophorone dans les aliments proviennent de l'étude japonaise (Kataoka *et al.*, 2007); or la source d'isophorone décelée dans les aliments n'a pas été précisée de façon concluante dans l'article citant les résultats de cette étude.

Même si la plupart des arômes, y compris l'isophorone, ne sont pas assujettis aux dispositions du *Règlement sur les aliments et drogues* qui portent sur l'ajout dans les aliments, cet usage doit néanmoins être conforme aux normes relatives à l'identité et à la composition des aliments de ce Règlement, ainsi qu'à l'article 4 de la *Loi sur les aliments et drogues*. Des usages « habituels » d'isophorone, dans des concentrations variant de 0,50 à 16,80 ppm (parties par million), ont été rapportés (FEMA, 1994), mais on ignore si ces usages reflètent la situation au Canada (communication personnelle de la Direction des aliments de Santé Canada au Bureau d'évaluation du risque de Santé Canada; source non citée).

L'isophorone est principalement utilisée comme substance industrielle (ATSDR, 1989; Kelly, 1994) et, selon les renseignements obtenus en vertu de l'article 71 de la LCPE (1999), les rejets de cette substance dans l'environnement se limitent à l'atmosphère (Environnement Canada, 2008). Or la courte demi-vie de l'isophorone dans l'atmosphère (< 5 heures) et les données sur l'eau potable au Canada laissent croire que l'exposition à cette substance dans l'environnement est minime pour la population générale du Canada (ATSDR, 1989; Ville de Toronto, 2001-2003).

Produits de consommation

D'après les déclarations faites en conformité de l'article 71, l'isophorone est principalement utilisée au Canada pour la fabrication de peintures industrielles et de revêtements (Environnement Canada, 2008) et cette substance n'entre pas dans la composition des peintures ou revêtements de consommation (communication personnelle d'Environnement Canada au Bureau d'évaluation du risque de Santé Canada). Une fois séchée et durcie, l'isophorone résiduelle qui persiste dans les surfaces durcies est présente en des concentrations extrêmement faibles, qui ne sont pas considérées comme dangereuses pour les consommateurs.

Au Canada, l'emploi de l'isophorone dans les produits cosmétiques est interdit (Santé Canada, 2007). Au Danemark où l'usage de l'isophorone dans les produits cosmétiques a été rapporté, les concentrations d'isophorone n'ont pas été jugées préoccupantes (Svendsen, 2005).

On ne s'attend pas à ce que l'isophorone soit présente en quantités significatives dans les produits industriels finis. Au Canada, l'emploi de l'isophorone est limité et les concentrations résiduelles en dehors des milieux industriels devraient être très faibles.

Évaluation des effets sur la santé

L'annexe 2 présente un résumé des renseignements sur les effets de l'isophorone sur la santé.

La Commission européenne a classé l'isophorone dans la catégorie 3 sur le plan de la cancérogénicité (*substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles*) avec la mention de risque 40 (*preuve insuffisante des effets cancérogènes*), sur la base des données limitées sur la cancérogénicité de cette substance, obtenues dans le cadre d'études sur des animaux (ESIS, 2009; Commission européenne, 1998a, b). L'Environmental Protection Agency des États-Unis (US EPA) a classé l'isophorone parmi les cancérogènes de catégorie C (*cancérogènes possibles pour les humains*), se basant sur l'absence de données chez les humains et sur les preuves limitées de cancérogénicité chez des animaux de laboratoire (US EPA, 2008)¹.

La cancérogénicité de l'isophorone a été évaluée dans le cadre d'une étude de deux ans sur des rats et des souris des deux sexes, exposés par voie orale (gavage) à des doses de 0, 250 et 500 mg/kg-p.c. par jour. Des preuves de la cancérogénicité de l'isophorone ont été rapportées chez les rats Fischer 344 mâles, chez qui on a observé une hausse statistiquement significative d'adénomes et d'adénocarcinomes des cellules des tubules rénaux (combinés) à des doses de 250 et 500 mg/kg-p.c. par jour et de carcinomes des glandes préputiales à la plus forte dose. Chez les souris B6C3F1 mâles, une hausse statistiquement significative de l'incidence d'adénomes ou de carcinomes hépatocellulaires (combinés) et de tumeurs mésoenchymateuses (fibromes, sarcomes, fibrosarcomes et neurofibrosarcomes combinés) du système tégumentaire a été rapportée à 500 mg/kg-p.c. par jour. L'incidence accrue de lymphomes ou de leucémies n'a été observée que chez les souris mâles exposées à la faible dose. Aucune preuve de cancérogénicité n'a été relevée chez les rats ou les souris femelles (NTP, 1986). Aucun essai biologique sur la cancérogénicité par inhalation, ni aucune étude épidémiologique chez les humains, n'ont été recensés.

Aucun effet génotoxique associé à l'isophorone n'a été rapporté dans les études *in vivo* ainsi que dans la majorité des essais *in vitro* sur les cellules de mammifères et des bactéries. Les essais *in vivo* sur les altérations chromosomiques, la fixation d'ADN dans le foie et les reins et les mutations létales récessives liées au sexe ont tous été négatifs (Hossack *et al.*, 1978a; Microbiological Associates, 1984a; O'Donoghue *et al.*, 1988; Thier *et al.* 1990; Foureman *et al.*, 1994). Les essais *in vitro* réalisés sur des cellules de mammifères pour évaluer la mutagénicité, les aberrations chromosomiques et les dommages à l'ADN ou la réparation de l'ADN ont été essentiellement négatifs (Microbiological Associates, 1984b, c; NTP, 1986; O'Donoghue *et al.*, 1988; Gulati *et al.*, 1989; Honma *et al.*, 1999a). Les tests de mutagénicité d'Ames chez *Salmonella typhimurium*, avec et sans activation métabolique, ont été négatifs (Hossack *et al.*, 1978b; Mortelmans *et al.* 1986; NTP, 1986; Huels, 1988a). Plusieurs résultats positifs ont toutefois été obtenus dans les essais *in vitro* sur des cellules de mammifères, mais

¹ Il est à noter que la dernière révision de l'évaluation par l'US EPA remonte à 1992.

seulement à des concentrations cytotoxiques ou dans des études non normalisées (NTP, 1986; Tennant *et al.*, 1987; McGregor *et al.*, 1987; Gulati *et al.*, 1989; Matsuoka *et al.*, 1996; Ono *et al.*, 1991; Selden *et al.*, 1994; Honma *et al.*, 1999a, b; Yasunaga *et al.*, 2004). Le poids de la preuve de toutes les données de génotoxicité, en particulier les résultats négatifs des essais *in vivo*, indique que l'isophorone n'est pas génotoxique et laisse croire que cette substance ne réagit pas avec l'ADN. L'OCDE, le PISSC et l'US EPA ont conclu que l'isophorone n'est pas mutagène (OCDE, 2003; PISSC, 1995a; US EPA, 2006b).

Le mécanisme d'action mis en cause dans l'induction de tumeurs rénales par l'isophorone chez les rats mâles fait intervenir l'alpha-2 μ -globuline (Strasser *et al.*, 1988; ATSDR, 1989; Tennant, 1993; Short, 1993; PISSC, 1995a; OCDE, 2003; Lock et Hard, 2004; US EPA, 2008). Aucune quantité significative d'alpha-2 μ -globuline n'a toutefois été détectée dans le plasma ou l'urine des rats femelles ou des souris et humains des deux sexes (Swenberg *et al.*, 1989). Chez les rats mâles, les substances chimiques qui induisent une néphropathie par l'alpha-2 μ -globuline se lient à cette protéine dans le foie et forment des conjugués difficilement hydrolysables qui provoquent la formation de gouttelettes hyalines qui s'accumulent dans les tubules, ce qui cause une réaction néphrotoxique et un accroissement soutenu du renouvellement cellulaire (Swenberg *et al.*, 1989; Swenberg *et al.*, 1992). L'isophorone et les métabolites prévus – l'isophorol et la dihydro-isophorone – se lient à l'alpha-2 μ -globuline *in vivo*, causant une accumulation accrue de gouttelettes hyalines dans les cellules des tubules rénaux (Strasser *et al.*, Saito *et al.*, 1992).

L'administration d'isophorone a induit la formation de tumeurs dans les tubules rénaux uniquement chez les rats mâles, et non chez les rats femelles ou les souris de l'un ou l'autre sexe (NTP, 1986). Selon un examen et une analyse détaillés réalisés par l'US EPA, les tumeurs rénales induites par l'isophorone chez les rats mâles satisfaisaient aux critères associant la formation de tumeurs rénales à l'alpha-2 μ -globuline (US EPA, 1991a, b; US EPA, 2008). En conséquence, l'augmentation de l'incidence des tumeurs dans les tubules rénaux, qui a été observée chez les rats mâles après l'administration d'isophorone, a été causée par l'accumulation d'alpha-2 μ -globuline et était spécifique du sexe et de l'espèce; il est donc peu probable que ce résultat s'applique à l'humain (Strasser *et al.*, 1988; ATSDR, 1989; Tennant, 1993; PISSC, 1995a; OCDE, 2003; US EPA, 2008).

Il a été impossible de déterminer l'importance de l'augmentation apparente de l'incidence de tumeurs de la glande préputiale, qui a été observée uniquement chez les rats mâles exposés à la dose élevée (500 mg/kg-p.c. par jour). En effet, comme l'examen histopathologique de la glande n'a été fait qu'en présence de lésions macroscopiques, il a été impossible de déterminer avec précision l'incidence véritable de tous les types de lésions prolifératives du prépuce chez les témoins historiques ou simultanés (NTP, 1986). Comme des taux élevés d'alpha-2 μ -globuline sont présents dans la glande préputiale des rats mâles et femelles (Murthy *et al.*, 1987), les tumeurs de la glande préputiale induites par l'isophorone chez les rats mâles pourraient aussi être associées à une accumulation d'alpha-2 μ -globuline (PISSC, 1995a, b).

En ce qui a trait aux tumeurs hépatiques, seules les souris mâles exposées à la dose élevée ont présenté une incidence accrue d'adénomes et de carcinomes combinés. Aucune

preuve d'une incidence accrue de tumeurs hépatiques chez les souris femelles ou chez les rats mâles ou femelles n'a été relevée (NTP, 1986). L'incidence accrue de tumeurs mésoenchymateuses du système tégumentaire n'a été rapportée que chez les rats mâles exposés à la dose élevée, et la faible hausse de l'incidence de lymphomes ou de leucémies n'a été observée que chez les souris mâles exposées à la faible dose, sans preuve de relation dose-effet. Le taux élevé de mortalité chez les souris mâles rend l'évaluation des résultats difficile. De plus, même si les tumeurs hépatiques et mésoenchymateuses peuvent être associées au traitement, aucune preuve manifeste ne permet d'associer les lymphomes ou les leucémies chez les souris mâles au traitement. Des données montrent que l'isophorone ne se fixe pas à l'ADN *in vivo* (Thier *et al.*, 1990), ce qui laisse croire que l'isophorone pourrait exercer ses effets toxiques par un mécanisme autre que l'interaction directe avec l'ADN (Topping *et al.*, 2001). Qui plus est, l'US EPA a qualifié d'« ambigus » les résultats des essais de cancérogénicité chez les souris mâles (US EPA, 2008).

Dans le cadre d'une étude de quatre semaines sur des rats mâles et femelles, la plus faible concentration minimale avec effet observé (CMEO) par inhalation chez les animaux de laboratoire a été établie à 208 mg/m³ (36 ppm), cette valeur étant basée sur la réduction de croissance et le poids du foie chez les rats mâles, ainsi que sur les effets hématologiques (augmentation des lymphocytes et diminution des neutrophiles) observés chez les rats des deux sexes (Exxon, 1968). Dans une étude par inhalation sur la toxicité subchronique, une hausse de la mortalité a été signalée chez les rats exposés à 2 873 mg/m³ d'isophorone pendant quatre à six mois (seul niveau d'exposition évalué) (Dutertre-Catella, 1976). Une étude sur la toxicité chronique par inhalation a révélé une microvacuolisation du foie chez des rats et des lapins qui avaient été exposés pendant 18 mois à 1 436 mg/m³ d'isophorone (un seul niveau d'exposition évalué) (Dutertre-Catella, 1976).

Chez les humains, des employés exposés pendant un mois à des concentrations d'isophorone variant de 28 à 45 mg/m³ (5 à 8 ppm) se sont plaints de fatigue et de malaises à des concentrations d'à peine 28 mg/m³ (5 ppm); ces plaintes ont cessé lorsque les concentrations d'isophorone ont été abaissées entre 6 et 22 mg/m³ (1 à 4 ppm) (Ware, 1973). L'étude n'a toutefois fourni aucun autre renseignement, notamment quant aux conditions d'exposition des employés et aux co-expositions possibles.

La dose minimale avec effet observé (DMEO), durant une exposition chronique par voie orale, a été établie à 250 mg/kg-p.c. par jour, sur la base de la hausse statistiquement significative de l'incidence de néphropathies chez des rats femelles et de l'incidence accrue de nécrose hépatique de coagulation et d'hépatocytomégalie chez les souris mâles durant une étude sur deux ans (NTP, 1986). À 1 000 mg/kg-p.c. par jour, une diminution de la prise de poids chez les rats mâles et une augmentation de la mortalité chez les souris femelles ont été observées dans une étude sur la toxicité subchronique (90 jours) (NTP, 1986). En revanche, dans une autre étude sur la toxicité subchronique, aucun effet pertinent sur le plan toxicologique n'a été observé à des doses atteignant jusqu'à 150 mg/kg-p.c. par jour (si ce n'est une faible incidence intermittente de selles molles à 75 et 150 mg/kg-p.c. par jour); cette dose est la plus élevée qui a été administrée à des

chiens beagles pendant 90 jours (Rohm & Haas Co., 1972). Durant l'exposition pendant 16 jours, la dose minimale avec effet observé a été établie à 250 mg/kg-p.c. par jour d'après la réduction de la prise de poids corporel chez les souris femelles. Durant la même étude, des signes d'atonie et de léthargie chez des rats et une démarche titubante chez des souris ont été signalés après une exposition à 1 000 mg/kg-p.c. par jour (NTP, 1986).

En ce qui a trait à l'exposition par voie cutanée, la dose minimale avec effet observé a été établie à 658 mg/kg-p.c. par jour, sur la base de l'érythème et des lésions cutanées croûteuses relevées dans la seule étude sur l'exposition cutanée par doses répétées, au cours de laquelle l'isophorone a été appliquée quotidiennement pendant huit semaines sur la peau rasée et écorchée (recouverte) des rats (Dutertre-Catella, 1976). Aucune autre étude sur l'exposition cutanée par doses répétées n'a été recensée.

Les effets sur le développement consécutifs à l'exposition à l'isophorone n'ont été observés qu'à des doses excédant les concentrations associées à des effets toxiques chez la mère. Des signes de toxicité pour la mère ont été rapportés à une concentration de 664 mg/m³ (115 ppm), mais aucun effet sur le développement n'a été signalé à ce niveau d'exposition (Exxon, 1984a). Une tératogénicité (exencéphalie) a été observée à une dose de 866 mg/m³ (150 ppm) chez quelques fœtus de souris et de rats durant l'étude pilote (Exxon, 1984b). Cette dose était toutefois supérieure à la concentration ayant causé des effets toxiques chez la mère durant l'étude principale (Exxon, 1984a). En conséquence, l'isophorone ne semble pas être une substance toxique pour le développement.

L'isophorone n'a pas eu d'effets sur la taille de la portée, ni n'a été associée à la manifestation d'anomalies chez les rats dans le cadre d'une étude limitée portant sur une génération de rats Wistar exposés par inhalation à 2 873 mg/m³ (500 ppm) d'isophorone (Dutertre-Catella, 1976). Il convient toutefois de noter qu'une seule concentration a été utilisée dans cette étude, que le groupe était de petite taille et qu'aucune information n'a été fournie quant au succès de la reproduction. Aucune autre étude sur la toxicité pour la reproduction n'a été recensée. Dans le cadre d'études de 90 jours sur l'exposition par voie orale, les examens histopathologiques n'ont révélé aucun changement dans les organes reproducteurs des chiens beagles exposés à des doses atteignant jusqu'à 150 mg/kg-p.c. par jour (Rohm & Haas Co., 1972) ou des rats exposés à des doses maximales de 1 000 mg/kg-p.c. par jour (NTP, 1986). De façon générale, il ne semble pas que l'isophorone soit une substance toxique pour la reproduction.

Des effets irritants dus à l'isophorone ont été observés chez les humains et les animaux. Dans deux études menées auprès de six et douze sujets volontaires, une irritation de la gorge a été rapportée à des concentrations supérieures à 199 mg/m³ (Esso, 1965a), et des irritations oculaire et nasale ont été observées à des concentrations supérieures à 230 mg/m³, après une exposition aiguë (Smyth et Seaton, 1940). Dans une autre étude menée auprès de douze sujets volontaires exposés à des vapeurs d'isophorone pendant 15 minutes, une irritation des yeux, du nez et de la gorge a été rapportée à 144 mg/m³ (Silverman *et al.*, 1946). Les résultats des essais biologiques réalisés sur des animaux pour évaluer les effets irritants de l'isophorone sont compatibles avec les observations

chez les humains. Chez le lapin, l'isophorone a eu des effets irritants pour les yeux à une dose non diluée de 0,1 mL (40 mg/kg-p.c.) et sur la peau à une dose non diluée de 0,5 mL (200 mg/kg-p.c.) (Esso, 1964; Dutertre-Catella, 1976; Truhaut *et al.*, 1972).

À l'échelle internationale, l'isophorone a été classée comme une substance irritante pour les yeux et le système respiratoire par la Commission européenne (Commission européenne, 2008).

Des études toxicocinétiques limitées laissent croire à une bonne absorption et à une distribution rapide de l'isophorone chez le rat et le lapin, après son administration par voie orale et par inhalation (Dutertre-Catella, 1976). Les effets systémiques relevés dans les études sur la toxicité aiguë indiquent une absorption après une exposition par voie cutanée (Günzel et Richter, 1968b). La méthyloxydation, la glucuronidation et l'hydrogénation semblent être les principales voies de transformation de l'isophorone (Truhaut *et al.*, 1970; Dutertre-Catella *et al.*, 1978). L'isophorone présente un très faible potentiel de bioaccumulation, 80 % de l'isophorone administrée par voie orale ayant été excrétée par les rats en moins de 96 heures (Their, 1991).

On considère que le niveau de confiance à l'égard de l'ensemble des données sur la toxicité va de modéré à élevé. On possède des données sur la toxicité aiguë, la toxicité par exposition à des doses répétées, la toxicité chronique, la cancérogénicité et la toxicité génétique. Les données sont en revanche limitées sur la toxicité après une exposition prolongée par inhalation, ainsi que sur la toxicité pour la reproduction et le développement. De plus, une seule étude sur la toxicité chronique par voie orale a été recensée, et celle-ci n'a porté que sur deux doses, outre la dose témoin. Enfin, la seule étude sur la toxicité subchronique ou chronique par inhalation a porté sur une concentration très élevée d'isophorone et sur des groupes de petite taille.

Caractérisation du risque pour la santé humaine

L'évaluation des effets de l'isophorone sur la santé a tenu compte de la cancérogénicité de cette substance, car celle-ci a été classée comme une substance cancérogène par certains organismes internationaux (c.-à-d. Commission européenne et US EPA) mais non par d'autres (c.-à-d. le CIRC). Ces classifications ont été basées sur les résultats de deux essais biologiques de qualité suffisante ayant porté sur des animaux, aucune étude épidémiologique suffisante n'ayant été recensée. Des études types de deux ans sur la cancérogénicité chez le rat et la souris ont révélé une incidence en apparence accrue de tumeurs à de multiples endroits (rein, glande préputiale, foie et peau) (NTP, 1986). L'induction de tumeurs rénales après l'administration d'isophorone a été causée par l'accumulation d'alpha-2μ-globuline, un mode d'action qui ne s'applique pas aux humains (US EPA, 1991a; OCDE, 2003; PISSC, 1995a; US EPA, 2008). Selon les renseignements disponibles sur la génotoxicité et les conclusions d'autres organismes, il est peu probable que l'isophorone soit génotoxique. Par conséquent, même si le mode d'induction des tumeurs n'a pas été parfaitement élucidé, on ne considère pas que les tumeurs observées chez les rongeurs soient le résultat d'une interaction directe avec le matériel génétique.

Une démarche basée sur des niveaux seuils est donc utilisée pour évaluer les risques pour la santé humaine.

Dans le cas des expositions par voie orale, la plus faible dose minimale avec effet observé déclarée a été établie à 250 mg/kg-p.c. par jour, sur la base des effets non néoplasiques observés après une exposition chronique (néphropathie chez les rats femelles; nécrose du foie et hépatocytomégalie chez des souris mâles) dans le cadre d'une étude de deux ans sur la toxicologie et la cancérogénicité. La hausse potentielle de l'incidence de tumeurs dans cette étude associée à la substance chimique n'a été observée qu'aux doses plus élevées (NTP, 1986).

Lorsqu'on compare la dose avec effet critique (250 mg/kg-p.c. par jour) pour l'exposition par voie orale par doses répétées, à la valeur estimée de la limite supérieure de l'apport quotidien d'isophorone imputable aux sources environnementales dans le groupe le plus exposé (les 20 à 59 ans) au Canada (0,84 µg/kg-p.c. par jour), on obtient une marge d'exposition d'environ 298 000. Si l'on tient compte des estimations de l'exposition raisonnables basées sur le pire de scénarios, on considère que la marge d'exposition assure une protection suffisante de la santé humaine en ce qui a trait aux effets cancérogènes et non cancérogènes.

L'ingestion par voie orale, de la nourriture et de l'eau potable a été identifiée comme la voie d'exposition la plus préoccupante à l'isophorone pour la population canadienne en générale. L'exposition due aux autres sources n'est par pour autant significatif selon l'annexe 1a

Incertitudes de l'évaluation des risques pour la santé humaine

La présente évaluation préalable ne tient pas compte de la variabilité possible entre humains, ni ne tient compte des différences entre les humains et les animaux de laboratoire quant à leur sensibilité aux effets possibles de l'isophorone. On ne possède pas suffisamment d'information pour évaluer l'incidence des tumeurs de la glande préputiale chez le rat, car ni les données historiques ni l'étude recensée n'indiquent l'incidence réelle de tumeurs (NTP, 1986). Aucune tumeur de la glande préputiale n'a été observée chez la souris, ce qui laisse croire que ce type de tumeurs pourrait être spécifique de l'espèce; on ignore également ce que signifie, pour l'humain, la manifestation de tumeurs de la glande préputiale chez le rat. L'étude disponible sur la manifestation de tumeurs hépatiques chez la souris présente des résultats ambigus. Malgré le caractère limité des données sur la cancérogénicité, les résultats fortement et régulièrement négatifs des études sur la génotoxicité *in vivo* laissent croire que l'isophorone n'est pas mutagène.

L'absence de données canadiennes récentes sur les niveaux d'isophorone dans les différents milieux environnementaux et les aliments crée une source d'incertitude au sujet des valeurs estimées de la limite supérieure de l'exposition dans plusieurs milieux pour la population générale du Canada. La grande marge d'exposition entre le niveau avec effet critique et la valeur maximale estimée de l'ingestion d'isophorone permet toutefois d'atténuer l'inquiétude suscitée par cette incertitude. On est donc fortement confiant que

les valeurs estimées de l'exposition dans plusieurs média assurent une protection adéquate de la population générale du Canada, car des hypothèses prudentes ont été utilisées lorsque aucune donnée canadienne récente n'était disponible.

Conclusion

D'après les renseignements contenus dans la présente évaluation préalable, il a été conclu que l'isophorone ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou la diversité biologique ou à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

On considère que la marge d'exposition, obtenue en comparant la valeur estimée de la limite supérieure de l'exposition à l'isophorone au Canada au niveau avec effet critique, assure une protection adéquate de la santé humaine. Il est donc conclu que l'isophorone 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 humaine.

Par conséquent, il a été conclu que l'isophorone ne répond à aucun des critères de l'article 64 de la LCPE (1999).

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

Références

- [ACGIH] American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2001. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 7^e éd. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. E-0.
- [AOPWIN] Atmospheric Oxidation Program for Windows [modèle d'estimation]. 2000. Version 1.91. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>
- [ATSDR] Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 1989. Toxicological profile for isophorone. En collaboration avec le US Department of Health and Human Services, Public Health Service. Washington (DC). Accès : <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp138.html> [consulté en mai 2009]
- Alissandrakis, E., *et al.* 2007. Comparison of the Volatile Composition in Thyme Honeys from Several Origins in Greece. *J. Agric. Food Chem.* 55,8152-8157
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). 1986. Documentation of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices.
- Amoore, J.E., Hautala, E. 1983. Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J. Appl. Toxicol.* 3:272-90.
- Arnot, J.A., Gobas, F.A.P.C. 2003. A generic QSAR for assessing the bioaccumulation potential of organic chemicals in aquatic food webs. *QSAR Comb. Sci.* 22(3):337-345. Accès : <http://www3.interscience.wiley.com/journal/104557877/home>
- [BBM] Baseline Bioaccumulation Model. 2008. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des substances existantes. [Modèle basé sur celui de Dimitrov *et al.* 2005]. Disponible sur demande.
- [BCFWIN] BioConcentration Factor Program for Windows [modèle d'estimation]. 2000. Version 2.15. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>
- [BESC] Bureau européen des substances chimiques. 2009. Résultats du CAS n° 78-59-1. Accès : <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/>
- [BIOWIN] Biodegradation Probability Program for Windows [modèle d'estimation]. 2000. Version 4.02. Washington (D.C.) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (N.Y.) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>
- Boethling, R.S., Howard, P.H., Beauman, J.A., Larosche, M.E. 1995. Factors for intermedia extrapolations in biodegradability assessment. *Chemosphere* 30(4): 741-752.
- BP. 1988. Dihydroisophorone: Assessment of mutagenic potential in histidine auxotrophs of *Salmonella typhimurium* (the Ames test). Guildford (Royaume-Uni). BP International Ltd (LSR Report 88/0501). (cité dans PISC, 1995a)
- Braithwaite, J. 1995. Ketones. *In*: Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology, 4^e éd, vol. 14, p. 978-1021, John Wiley & Sons Inc., New York.
- Brooke, L.T. 1991. Results of Freshwater Exposures with the Chemicals Atrazine, Biphenyl, Butaclor, Carbaryl, Carbazole, Dibenzofuran, 3,3-dichlorodibenzidine, dichlorvos, epoxyethylbenzene (Styrene

Oxide), Isophorone, Isopropalin. Center for Lake Superior Environmental Studies, University of Wisconsin-Superior. WI: 110.

Buccafusco, R.J., Ellis, S.J., LeBlanc, G.A. 1981. Acute Toxicity of Priority Pollutants to Bluegill (*Lepomis macrochirus*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 26(4):446-452.

Bucher, J.R., Huff, J., Kluwe, W.M. 1986. Toxicology and carcinogenesis studies of isophorone in F344 rats and B6C3F1 mice. *Toxicology* 39(2):207-19.

Burdock, George A., Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients. Fifth Edition. Boca Raton (FL) : CRC Press, 2005.

[CATABOL] Probabilistic assessment of biodegradability and metabolic pathways [modèle informatique]. c2004-2008. Version 5.10.2. Bourgas (Bulgarie) : Bourgas Prof. Assen Zlatarov University, Laboratory of Mathematical Chemistry. Accès : <http://oasis-lmc.org/?section=software&swid=1>

Cairns, M.A., Nebeker, A.V. 1982. Toxicity of acenaphthene and isophorone to early life stages of fathead minnows. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 11:703-707. [cité dans OCDE, 2003].

Camanzo, J., Rice, C.P., Jude, D.J., Rossmann R. 1987. Organic Priority Pollutants in Nearshore Fish from 14 Lake Michigan USA Tributaries and Embayments 1983. *J. Great Lakes Res.* 13(3):296-309.

Canada. 1999. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*. L.C., 1999, c. 33, *Gazette du Canada*. Partie III, vol. 22, n° 3. Accès : <http://canadagazette.gc.ca/partIII/1999/g3-02203.pdf>

Canada. 2000. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement : Règlement sur la persistance et la bioaccumulation*, C.P. 2000-348, 23 mars 2000, DORS/2000-107, *Gazette du Canada*. Partie II, vol. 134, n° 7, p. 607-612. Accès : <http://www.gazette.gc.ca/archives/p2/2000/2000-03-29/pdf/g2-13407.pdf>.

Canada. Ministère de la Santé. 2007. Liste critique des ingrédients dont l'utilisation est restreinte ou interdite dans les cosmétiques - mars 2007 [Internet]. Ottawa (Ont.) : Santé Canada, Sécurité des produits de consommation. [consulté le 20 mars 2009]. Accès : http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/person/cosmet/info-ind-prof/_hot-list-critique/hotlist-liste_e.html

Canada. Ministère de la Santé. 2008. Information obtenue auprès de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire [base de données sur Internet]. Le 28 juin 2006. Ottawa (Ont.) : ARLA, registre public. [consulté le 10 mars 2009]. Accès : http://pr-rp.pmra-arla.gc.ca/portal/page?_pageid=34,1&_dad=portal&_schema=PORTAL

Canada. Ministère de la Santé. 2008. Windsor Ontario Exposure Assessment Study 2005, 2006: VOC sampling data summary (document provisoire). Ottawa (Ont.) : Santé Canada, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Division des effets de l'air sur la santé, Section des carburants et de la qualité de l'air.

Canada. Ministère de l'Environnement, ministère de la Santé. 2006. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis d'intention d'élaborer et de mettre en œuvre des mesures de gestion et d'évaluation des risques que certaines substances présentent pour la santé des Canadiens et leur environnement*. *Gazette du Canada*, Partie I, vol. 140, n° 49, p. 4109-4117. Accès : <http://www.gazette.gc.ca/archives/p1/2006/2006-12-09/pdf/g1-14049.pdf>

Canada. Ministère de l'Environnement, ministère de la Santé. 2008. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1999 : Avis concernant les substances du lot 7 du Défi*. *Gazette du Canada*, Partie I, vol. 142, n° 35. Accès : <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2008/2008-08-30/pdf/g1-14235.pdf>

Canada. Ministère de l'Environnement. 2007. Guidance for Conducting Ecological Assessments under CEPA, 1999: Science Resource Technical Series, Draft Module on QSARs. Document provisoire préparé par Environnement Canada, Division des substances existantes. Document disponible auprès de la Division de l'évaluation écologique d'Environnement Canada, K1A 0H3.

Canada. Ministère de l'Environnement. 2009. Rapport de l'IGETA : CAS RN 78-59-1. Rapport inédit. Gatineau (QC) : Environnement Canada, Division des substances existantes [consulté le 4 avril 2009].

Canada. Ministère de l'Environnement. 2008. Données sur les substances du lot 7 recueillies en vertu de l'article 71 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1999 : Avis concernant les substances du lot 7 du Défi*. Préparé par Environnement Canada dans le cadre du Programme des substances existantes.

Canada. Santé Canada. 1998. Exposure factors for assessing total daily intake of priority substances by the general population of Canada. Rapport non publié. Ottawa (Ont.) : Santé Canada, Direction de l'hygiène du milieu.

Canada. Statistique Canada. 2009. Résultat de recherche du code de système harmonisé 2914290010 dans la base de données du commerce international canadien de marchandises. Accès : http://www.statcan.gc.ca/trade/scripts7/trade_search.cgi

Castro-Va'zquez, L. *et al.* 2006. Aroma composition and new chemical markers of Spanish citrus honeys. *Food Chemistry* 103(2007):601-606

ChemCAN [Level III fugacity model of 24 regions of Canada]. 2003. Version 6.00. Peterborough (Ont.) : Trent University, Centre for Environmental Modelling and Chemistry [consulté le 11 mai 2009]. Accès : <http://www.trentu.ca/academic/aminss/envmodel/models/CC600.html>

Cité de Toronto. 2001. Drinking water systems annual report for January 1, 2001 to December 31, 2001. Toronto (Ont.) : Toronto Works and Emergency Services, Water and Wastewater Services. [consulté le 17 mars 2009]. Accès : http://www.toronto.ca/water/system_quality/index.htm

Cité de Toronto. 2002. Drinking water systems annual report for January 1, 2002 to December 31, 2002. Toronto (Ont.) : Toronto Works and Emergency Services, Water and Wastewater Services. [consulté le 17 mars 2009]. Accès : http://www.toronto.ca/water/system_quality/index.htm

Cité de Toronto. 2003. Drinking water systems annual report for January 1, 2003 to December 31, 2003. Toronto (Ont.) : Toronto Works and Emergency Services, Water and Wastewater Services. [consulté le 17 mars 2009]. Accès : http://www.toronto.ca/water/system_quality/index.htm

Commission européenne. 1998a. Summary Record Commission Working Group on the Classification and Labelling of Dangerous Substances. Rencontre au Bureau européen des substances chimiques à Ispra, du 15-21 octobre 1997. Direction générale du CCR de la Commission européenne. Centre commun de recherche. Institute for Health and Consumer Protection. Bureau européen des substances chimiques. ECBI/51/97 - Rév. 3. Accès : http://ecb.jrc.it/classlab/SummaryRecord/5197r3_sr_CMR1097.doc/

Commission européenne. 1998b. 3,5,5-triméthylcyclohex-2-énone. Directive de la Commission 98/98/EC du 15 décembre 1998. Annexe IB. Journal officiel de l'Union européenne. 30.12.98. L355/225. Commission européenne. 25^e ATP. Accès : <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1998:355:0001:0624:EN:PDF>

Commission européenne. 2008. Règlement (CE) n° 1271/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006 (texte présent de l'intérêt pour l'EEE). Accès : <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/classification-labelling/>

Daubert, T.E., Danner, R.P. 1989. Physical and Thermodynamic Properties of Pure Chemicals Data Compilation. Washington (DC) : Taylor and Francis

De Ceaurriz, J., Micillino, J.C., Marignac, B. 1984. Quantitative evaluation of sensory irritating and neurobehavioural properties of aliphatic ketones in mice. *Food and Chemical Toxicology* 22(7):545-9.

- De Ceaurriz, J.C., Micillino, J.C., Bonnet, P., Guenier, J.P. 1981. Sensory irritation caused by various industrial airborne chemicals. *Toxicology Letters* 9(2):137-43.
- de la Fuente, E., Sanz, M.L., Martinez-Castro, I., Sanz, J., Ruiz-Matute, A.I. 2007. Volatile and carbohydrate composition of rare unifloral honeys from Spain. *Food Chem.* 105(1):84-93
- Dietrich, D.R., Swenberg, J.A. 1991. NCI-black-reiter (NBR) male rats fail to develop renal disease following exposure to agents that induce α -2u-globulin (α (2u)) nephropathy. *Fundamental and Applied Toxicology* 16(4):749-62.
- Dimitrov, S., Dimitrova, N., Parkerton, T., Comber, M., Bonnell, M., Mekenyan, O. 2005. Base-line model for identifying the bioaccumulation potential of chemicals. *SAR QSAR Environ. Res.* 16(6):531-554.
- Dutertre-Catella, H. 1976. Contribution à l'étude analytique toxicologique et biochimique de l'isophorone. Dissertation, Université Paris Descartes. [cité dans OCDE, 2003]
- [ECOTOX] ECOTOXicology database [base de données en ligne]. 2006. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development; U.S. Environmental Protection Agency, National Health and Environmental Effects Research Laboratory's, Mid-Continent Ecology Division. [consulté en mars 2008]. Accès : <http://cfpub.epa.gov/ecotox>
- [EPISuite] Estimation Programs Interface Suite for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2007. Version 3.2 Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>.
- [EQC] Equilibrium Criterion Model. 2003. Version 2.02. Peterborough (Ont.) : Trent University. Canadian Environmental Modelling Centre. Accès : <http://www.trentu.ca/academic/aminss/envmodel/models/EQC2.html>
- [Esso] Esso Research and Engineering Company, Linden, N.J./Hazelton Labs Inc. 1965a. Human sensory irritation thresholds - five ketones. NTIS/OTS Microfiche 0206267, DOC 878210936, 1-107. (cité dans OCDE, 2003)
- [Esso] Esso Research and Engineering Company. 1964. Acute toxicity studies mice, rats, rabbits, guinea pigs. Linden, N.J. Hazelton Labs Inc. NTIS/OTS Microfiche 0206267, DOC 878210931:1-44. (cité dans OCDE, 2003)
- [Esso] Esso Research and Engineering Company. 1965b. LC50 determination – acute inhalation exposure. Linden, N.J. Hazelton Labs Inc. MRD-64-20, MRD-64-21, MRD-64-24. NTIS/OTS Microfiche 0206267, DOC 878210933:1-7. (cité dans OCDE, 2003)
- [Exxon] Exxon Biomedical Sciences, Inc./Bio/dynamics, Inc. 1984a. Inhalation teratology study in rats and mice. Rapport définitif n° 3223772. Étude inédite complétée par Bio/dynamics Inc. East Millstone (NJ). OTS Section 4 submission Dot. ID 40-8455049. Microfiche No.OTS0507224, 1-107.
- [Exxon] Exxon Biomedical Sciences, Inc./Bio/dynamics, Inc. 1984b. Inhalation teratology study in rats and mice. N° de projet 3223772. Étude inédite complétée par Bio/dynamics Inc. East Millstone (NJ). OTS Section 4 submission Dot. ID 40-8455042. Microfiche No.OTS0507219, 1-33.
- [Exxon] Exxon Chemical Americas/Hazelton Labs. Inc. 1968. Assessment and comparison of subacute inhalation toxicities of three ketones. NTIS/OTS Microfiche 0206267, DOC 878210935:1-23.
- [FEMA] Flavor and Extract Manufacturer's Association. 1994. Cité en référence par Burdock, George A., in Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients. Fifth Edition. Boca Raton (FL) : CRC Press, 2005.

- Felcht U-H. 2006. Statement at the financial press conference on March 3, 2006 in Düsseldorf, Germany [Internet]. [cited 2009 Aug 11]. Düsseldorf (DE): Degussa AG. Available from: http://www.degussa.com/degussa/MCMSbase/Pages/ProvideResource.aspx?respath=/NR/rdonlyres/C339A0E9-5393-4D3A-BA91-7788CC5DDC54/0/2006_03_03_Financial_PC_2006_Felcht.pdf
- Fouremant, P., Mason, J.M., Valencia, R., Zimmering, S. 1994. Chemical mutagenesis testing in *drosophila*. X. results of 70 coded chemicals tested for the national toxicology program. *Environ. Molec. Mutagen.* 23:208-27.
- Geiger, D.L., Brooke, L.T., Call, D.J. 1990. Acute Toxicities of Organic Chemicals to Fathead Minnows (*Pimphales promelas*). Vol. 5. Center for Lake Superior Environmental Studies, University of Wisconsin-Superior. WII 332.
- Germain, A. Langlois, C. 1988. Contamination of water and suspended materials in the St. Lawrence River by pesticides, chloroorganics, polychlorinated biphenyls and other priority organic pollutants. *Water Pollution Research Journal of Canada* 23(4):602-14
- Gulati, D.K., Witt, K., Anderson, B., Zeiger, E., Shelby, M.D. 1989. Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells *in vitro* III: Results with 27 chemicals. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 13(2):133-93.
- Günzel, P., Richter, K.D. 1968a. Isophorone: Acute oral toxicity, rats - single administration (LD50). Schering AG. Report n° T5. [cité dans OCDE, 2003]
- Günzel, P., Richter, K.D. 1968b. Isophorone: LD50 acute dermal rat - single administration. Schering AG. Rapport n° T5. [cité dans OCDE, 2003]
- Guyot, C., Scheirman, V., Collin, S. Floral origin markers of heather honeys: *Calluna vulgaris* and *Erica arborea*. *Food Chem.* 1999;64(1):3-11
- [HRC] Huntingdon Research Centre, Deutschland. 1979. Verträglichkeitsprüfung am auge nach einmaliger applikation beim kaninchen. 326b. [cité dans OCDE, 2003]
- [HYDROWIN] Hydrolysis Rates Program for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2000. Version 1.67. Washington (D.C.) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (N.Y.) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>
- Harrison, F.L., Bishop, D.J., Mallon, B.J. 1985. Comparison of organic combustion products in fly ash collected by a Venturi wet scrubber and an electrostatic precipitator at a coal-fired power station. *Environ.Sci.Technol.* 19(2):186-193
- Hawthorne Stephen, B., Sleevs Robert, E. 1984. Emission of Organic Air Pollutants from Shale Oil Wastewaters. *Environ. Sci. Technol.* (18) 483-490.
- Honma, M., Hayashi, M., Shimada, H., Tanaka, N., Wakuri, S., Awogi, T., Yamamoto, K.I., Kodani, N., Nishi, Y., Nakadate, M., *et al.* 1999a. Evaluation of the mouse lymphoma tk assay (microwell method) as an alternative to the *in vitro* chromosomal aberration test. *Mutagenesis* 14(1):5-22.
- Honma, M., Zhang, L.S., Sakamoto, H., Ozaki, M., Takeshita, K., Momose, M., Hayashi, M., Sofuni, T. 1999b. The need for long-term treatment in the mouse lymphoma assay. *Mutagenesis* 14(1):23-9.
- Hossack, H.R.C., Richold, M., Jones, E., Bellamy, R.P. 1978a. Ames metabolic activation test to assess the potential mutagenic effect of isophorone. n° UKM 52/78204 [cité dans OCDE, 2003]
- Hossack, H.R.C., Richold, M., Richardson, J.C. 1978a. Micronucleus test on isophorone. huntingdon research centre, report n° UKM 52/78457. [cité dans OCDE, 2003]

- Howard, P.H. 1989. Handbook of Environmental Fate and Exposure data for Organic Chemicals. Volume I. Large Production and Priority Pollutants. Lewis Publishers Inc., Chelsea (MI).
- Hüls, AG. 1981. Solvents/Isophorone – fiche technique Hüls 2257. Marl (Allemagne) : Hüls AG. [cité dans OCDE, 2003].
- Huels, A.G. 1988a. Mutagenicity of isophorone by means of the Ames *Salmonella typhimurium*/microsomes mutagenicity test. Marl (Allemagne) : Hüls AG (Rapport interne n° 88/300). [cité dans OCDE, 2003]
- Huels, A.G. 1988b. Test of the skin sensitizing effect of isophorone for guinea-pig. Marl (Allemagne) : Hüls AG (Rapport interne n° 1278). [cité dans OCDE, 2003]
- Huels, A.G. 1996a. Determination of the effects of Isophorone on growth of *Scenedesmus subspicatus* 86.81.SAG. N° de rapport AW-146 (inédit). [cité dans OCDE, 2003].
- Huels, A.G. 1996b. Determination of the effects of Isophorone on the swimming behavior of *Daphnia magna*. N° de rapport DK 318 (inédit). [cité dans OCDE, 2003].
- Huels, A.G. 1996c. Determination of the acute effects of Isophorone on fish. N° de rapport F 120 (inédit). [cité dans OCDE, 2003].
- [INRP] Inventaire national des rejets de polluants [base de données sur Internet]. 2009. Gatineau (Qc) : Environnement Canada. [Consultée en mars 2009]. Accès : <http://www.ec.gc.ca/inrp-npri/>
- ISHOW (Information System for Hazardous Organics in Water). 1992. Base de données informatique élaborée par le U.S. EPA et la University of Minnesota, Duluth.
- JEFCA. Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires. 2002. Evaluation of Certain Food Additives. Cinquante-neuvième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires, Série de Rapports techniques de l'OMS n° 913, Genève.
- Jerkovic, I., Mastelic, J., Marijanovic, Z. déc. 2006. A variety of volatile compounds as markers in unifloral honey from dalmatian sage (*Salvia officinalis* L.). *Chemistry & Biodiversity* (12):1307-1316.
- Kataoka, H., Terada, Y., Inoue, R., Mitani, K. 2007. Determination of isophorone in food samples by solid-phase microextraction coupled with gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography* 1155(1):100-104.
- Kelly, T.J., Mukund, R., Spicer, C.W., Pollack, A.J. 1994. Concentrations and Transformations of Hazardous Air Pollutants. *Environ.Sci.Technol.* 28(8):378A-387A
- Konemann, H. 1981. Quantitative structure-activity relationships in fish toxicity studies. – Part 1: Relation for 50 industrial pollutants. *Toxicology* 19:209-211.
- Krenek, M.R., King, D.N. 1987. The relative phytotoxicity of selected hydrocarbon and oxygenated solvents and oils. In: Pesticide formulations and application systems: sixth volume, *Am. Soc. Test. Mater. Spec. Tech. Publ.* 943:3-19. ASTM, Philadelphie. [cité dans OCDE, 2003].
- LeBlanc, G.A. 1980. Acute Toxicity of Priority Pollutants to Water Flea (*Daphnia magna*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 24(5):684-691. [cité dans ECOTOX].
- Lechtenberg, M., Schepmann, D., Niehues, M., Hellenbrand, N., Wuensch, B., Hensel, A. 2008. Quality and functionality of saffron: quality control, species assortment and affinity of extract and isolated saffron compounds to NMDA and sigma1 (sigma-1) receptors. *Planta Med.* 74(7):764-772

Lock, E.A., Hard, G.C. 2004. Chemically induced renal tubule tumors in the laboratory rat and mouse: Review of the NCI/NTP database and categorization of renal carcinogens based on mechanistic information. *Critical Reviews in Toxicology* 34(3):211-99.

[MITI] Ministry of International Trade & Industry (Ministère japonais du commerce international et de l'industrie). 1992. Biodegradation and Bioaccumulation Data of Existing Chemicals Based on the CSCL Japan. Chemical Products Safety Division Basic Industries Bureau, Ministry of International Trade & Industry. Publié par le Chemicals Inspection & Testing Institute, Japon.

Matsui, S., Yamamoto, R., Yamada, H. 1989. Bacillus subtilis/microsome rec-assay for the detection of DNA damaging substances which may occur in chlorinated and ozonated waters. *Water Science and Technology* 21(8 -9 pt 3):875-87. (cité dans OCDE, 2003)

Matsuoka, A., Yamakage, K., Kusakabe, H., Wakuri, S., Asakura, M., Noguchi, T., Sugiyama, T., Shimada, H., Nakayama, S., Kasahara, Y. *et al.* 1996. Re-evaluation of chromosomal aberration induction on nine mouse lymphoma assay 'unique positive' NTP carcinogens. *Mutation Research - Genetic Toxicology* 369(3-4):243-52.

Matthews, E.J., Spalding, J.W., Tennant, R.W. 1993. Transformation of BALB/c-3T3 cells: V - transformation responses of 168 chemicals compared with mutagenicity in salmonella and carcinogenicity in rodent bioassays. *Environmental Health Perspectives* 101(SUPPL. 2):347-482.

McGregor, D.B., Brown, A., Cattanach, P., Edwards, I., McBride, D., Caspary, W.J. 1988. Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay. II: 18 coded chemicals. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 11(1):91-118.

Microbiological Associates (1984a). Activity of isophorone in the micronucleus cytogenetic assay in mice. Rapport n° T2408.121001.

Microbiological Associates (1984b). L5178Y TK+/- mouse lymphoma mutagenesis assay. Rapport n° T2408.701005. (cité dans OCDE, 2003 et PISSC, 1995a)

Microbiological Associates (1984c). Unscheduled DNA synthesis in rat primary hepatocytes. Rapport n° T2408.380003.

Mortelmans, K., Haworth, S., Lawlor, T. 1986. Salmonella mutagenicity tests: II. results from the testing of 270 chemicals. *Environ. Mutagen.* 8(SUPPL. 7):1-119.

Murthy, C.V.R., Sarkar, F.H., Mancini, M.A., Roy, A.K. 1987. Sex-independent synthesis of $\alpha(2u)$ -globulin and its messenger ribonucleic acid in the rat preputial gland: Biochemical and immunocytochemical analyses. *Endocrinology* 121(3):1000-1005.

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

[NITE] National Institute of Technology and Evaluation (Institut national de technologie et d'évaluation). 2002. Japon. Biodegradation and Bioconcentration of Existing Chemical Substances under the Chemical Substances Control Law. Accès : http://www.safe.nite.go.jp/english/kizon/KIZON_start_hazkizon.html

[NTP] National Toxicology Program (États-Unis). 1986. Toxicology and carcinogenesis studies of isophorone in F344/N rats and B6C3F1 mice. 291. Étude n° C55618. [Internet] Study Data Search: n° CAS 78-59-1. Accès : http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm [consulté en mai 2009]

[OASIS Forecast] Optimized Approach based on Structural Indices Set [Internet]. 2005. Version 1.20. Bourgas (Bulgarie) : Prof. Assen Zlatarov University, Laboratoire de chimie mathématique. Accès : <http://oasis-lmc.org/?section=software>

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économique. 2003. EDD (Ensemble de données de dépistage) Rapport d'évaluation initiale : 3,5,5-triméthylcyclohex-2-enone. CAS No. 78-59-1. Paris (FR) : OCDE.

O'Donoghue, J.L., Haworth, S.R., Curren, R.D., Kirby, P.E., Lawlor, T., Moran, E.J., Phillips, R.D., Putnam, D.L., Rogers-Back, A.M., Slesinski, R.S. *et al.* 1988. Mutagenicity studies on ketone solvents: Methyl ethyl ketone, methyl isobutyl ketone, and isophorone. *Mutation Research* 206(2):149-61.

Ono, Y., Somiya, I., Kamamura, M. 1991. The evaluation of genotoxicity using DNA repairing test for chemicals produced in chlorination and ozonation processes. *Water Science and Technology* 23(1-3):329-38.

Otson, R., Benoit, F.M. 1986. Surveys of Selected Organics in Residential Air, 224-236.

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

[PISSC] Programme international sur la sécurité des substances chimiques. 1985. Critère d'hygiène de l'environnement n° 174. Isophorone. Geneva. (Suisse) : Organisation mondiale de la santé. Financé conjointement par le Programme des Nations Unies pour l'environnement, l'Organisation internationale du travail et l'Organisation mondiale de la santé, dans le cadre du Programme interorganisations pour la gestion rationnelle des produits chimiques. Accès : <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc174.htm>

[PISSC] Programme international sur la sécurité des substances chimiques. 1995b. Critère d'hygiène de l'environnement n° 91. Isophorone. Organisation mondiale de la santé, Genève. Financé conjointement par le Programme des Nations Unies pour l'environnement, l'Organisation internationale du travail et l'Organisation mondiale de la santé, dans le cadre du Programme interorganisations pour la gestion rationnelle des produits chimiques. Accès : http://www.inchem.org/documents/hsg/hsg/hsg91_e.htm

Parrish, C.F. 1983. Solvents, industrial. *In*: Grayson, M., Eckroth, D., Mark, H.F., Othmer, D.F., Overberger, C.G., Seaborg, G.T (éd.) Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology. Vol. 21. John Wiley & Sons, Inc., New York (NY) p. 377-401.

Perry, R.H., Green, D. 1984. Perry's Chemical Engineers Handbook, 6^e éd. New York : McGraw-Hill

Potokar, M., Grundler, O.J., Heusener, A. 1985. Studies on the design of animal tests for the corrosiveness of industrial chemicals. *Food and Chemical Toxicology* 23(6):615-7. (cité dans OCDE, 2003)

Rohm & Haas Co. 1971. 90-day subchronic toxicity of isophorone in the rat. NTIS/OTS Microfiche 0205975, Doc 878212178.

Rohm & Haas Co. 1972. 90-day subchronic toxicity of isophorone in the dog. NTIS/OTS Microfiche 0205975 Doc 878212179:1-66.

[SRC] Syracuse Research Corporation. 2003. Interactive PhysProp Database developed by the Syracuse Research Corporation. Syracuse (NY). Accès : <http://www.syrres.com/esc/physdemo.htm>

Saito, K., Uwagawa, S., Kaneko, H., Shiba, K., Tomigahara, Y., Nakatsuka, I. 1996. α 2u-globulins in the urine of male rats: A reliable indicator for α 2u-globulin accumulation in the kidney. *Toxicology* 106(1-3):149-57.

Santé et Bien-être social Canada. 1990. L'allaitement maternel au Canada : pratiques et tendances. Ottawa (Ont.) : chez l'auteur. N° de catalogue H39-199/1990F. [cité dans Santé Canada, 1998].

- Sax, N.I. 1984. *Dangerous Properties of Industrial Materials*. 6^e éd. Van Nostrand Reinhold Co., New York (NY).
- Selden, J.R., Dolbeare, F., Clair, J.H., Miller, J.E., McGettigan, K., DiJohn, J.A., Dysart, G.R., DeLuca, J.G. 1994. Validation of a flow cytometric *in vitro* DNA repair (UDS) assay in rat hepatocytes. *Mutation Research - DNA Repair* 315(2):147-67.
- Short, B.G. 1993. Cell proliferation and renal carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives* 101(SUPPL. 5):115-20.
- Silverman, L., Schulte, H.F., First, M.W. (1946). Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 28: 262-266.
- Smyth, H.F., Seaton, J. 1940. Acute response of guinea pigs and rats to inhalation of the vapors of isophorone. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 22:477-83. (cité dans OCDE, 2003)
- Smyth, H.F., Seaton, J., Fischer, L. 1942. Response of guinea pigs and rats to repeated inhalation of vapors of mesityl oxide and isophorone. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 24(3):46-50.
- Strasser, J.J., Charbonneau, M., Borghoff, S.J., Turner, M.J., Swenberg, J.A. 1988. Renal protein droplet formation in male fischer-344 rats after isophorone (IPH) treatment. *Toxicologist* 8:136.
- Svendsen, N., *et al.* 2005. Survey and release of chemical substances in "slimy" toys. Survey of Chemical Substances in Consumer Products, No. 67. Ministère danois de l'environnement.
- Swenberg, J.A., Dietrich, D.R., McClain, R.M., Cohen, S.M. 1992. Species-specific mechanisms of carcinogenesis. *IARC Scientific Publications* (116):477-500.
- Swenberg, J.A., Short, B., Borghoff, S., Strasser, J., Charbonneau, M. 1989. The comparative pathobiology of $\alpha(2u)$ -globulin nephropathy. *Toxicology and Applied Pharmacology* 97(1):35-46.
- [TOPKAT] Toxicity Prediction Program [Internet]. 2004. Version 6.2. San Diego (CA) : Accelrys Software Inc. Accès : <http://www.accelrys.com/products/topkat/index.html>
- [TRI] Toxic Release Inventory Program [base de données sur Internet]. 2009. Washington (DC) : US EPA. [consultée en mars 2009]. Accès : <http://www.epa.gov/tri/index.htm>
- Tennant, R.W. 1993. Stratification of rodent carcinogenicity bioassay results to reflect relative human hazard. *Mutation Research*, 286 (1993):111-118.
- Tennant, R.W., Margolin, B.H., Shelby, M.D. 1987. Prediction of chemical carcinogenicity in rodents from *in vitro* genetic toxicity assays. *Science* 236(4804):933-41.
- Thier, R. 1991. Biochemie und Toxikologie zweier industriell bedeutender Lösungsmittel: Dichlormethan und Isophoron, Thèse, Université de Dortmund. (cité dans OCDE, 2003)
- Thier, R., Peter, H., Wiegand, H.J., Bolt, H.M. 1990. DNA binding study of isophorone in rats and mice. *Archives of Toxicology* 64(8):684-5.
- Topping, D.C., Morgott, D.A., O'Donoghue, J.L. 2001. Ketones of six to thirteen carbons. Bingham, E., Cohrssen, B., Powell, C.H. (éd.) *In : Patty's industrial hygiene and toxicology*. Dernière mise à jour : le 17 août 2008. John Wiley & Sons, Inc.
- Truhaut, M.R., Dutertre-Catella, H., Phu-Lich, M.N. 1970. Premiers résultats de l'étude du métabolisme chez le lapin d'un solvant industriel: l'isophorone. *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris, Ser D* 271:1333-1336. (cité dans OCDE, 2003)

Truhaut, R., Dutertre-Catella, H., Phu-Lich, N., Daunet, J. 1972. Toxicity of an industrial solvent, isophorone: Irritation power vis-à-vis teguments and mucosa. *European Journal of Toxicology* 5(1):31-7. (cité dans OCDE, 2003)

[US EPA] United States Environmental Protection Agency. 1978. Isophorone: Ambient water quality criteria. Rapport n° PB-296 798, U.S. Department of Commerce/National Technical Information Service [cité dans OCDE]

[US EPA] United States Environmental Protection Agency. 1991a. Alpha2u-globulin: Association with chemically induced renal toxicity and neoplasia in the male rat. EPA/625/3-91/019F.

[US EPA] United States Environmental Protection Agency. 1991b. Report of the EPA peer review workshop on Alpha2u-globulin: Association with renal toxicity and neoplasia in the male rat. EPA/625/3-91/021.

[US EPA] United States Environmental Protection Agency. 2006. Isophorone; exemption from the requirement of a tolerance. Register fédéral, vol.71, n° 153. 40 CFR Part 180 [EPA-HQ-OPP-2006-0682; FRL-8082-1]

[US EPA] United States Environmental Protection Agency. 2008. Integrated risk information system (IRIS), screening-level literature review, data on Isophorone (CASRN 78-59-1). Dernière mise à jour le 10 janvier 2008. Accès : <http://www.epa.gov/IRIS/subst/0063.htm>

[WTI] Water Technology International Corporation. 1996. Organic and Metal Contaminants in Canadian Municipal Sludges and A Sludge Compost: Supplemental Report. Rapport n° 1996-RES-3

Veith, G.D., Macek, K.J., Petrocelli, S.R, Carroll, J. 1980. An Evaluation of Using Partition Coefficients and Water Solubility to Estimate Bioconcentration Factors for Organic Chemicals in Fish. *In* : Aquatic Toxicology, *ASTM STP 707*: 116-129. [cité dans OCDE, 2003].

Verschueren, K. 1983. Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals. 2^e éd. Van Nostrand Reinhold Co., New York (NY).

Ware, G.D. 1973. Communication par écrit (le 26 juin) envoyée à Herbert Stokinger, président du Comité sur les limites d'exposition, American Conference of Governmental Industrial Hygienists à la Western Electric Co., Kearny (PA). 2 pages.

Webber, M.D. 1994. Industrial Organic Compounds in Selected Canadian Municipal Sludges and Agricultural Soils

Webber, M.D., Nichols, J.A. 1995. Organic and Metal Contaminants in Canadian Municipal Sludges and a Sludge Compost

Yasunaga, K., Kiyonari, A., Oikawa, T., Abe, N., Yoshikawa, K. 2004. Evaluation of the salmonella umu test with 83 NTP chemicals. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 44(4):329-45.

Zissu, D. 1995. Histopathological changes in the respiratory tract of mice exposed to ten families of airborne chemicals. *Journal of Applied Toxicology* 15(3):207-13.

Annexe 1a : Estimations de la limite supérieure de l'apport quotidien d'isophorone pour la population générale du Canada

| Voie d'exposition | Estimation de l'apport ($\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{p.c. par jour}$) d'isophorone par divers groupes d'âge | | | | | | | |
|------------------------------------|---|----------------------------------|---------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| | 0 à 6 mois ¹ | | | 0,5 à 4 ans ⁴ | 5 à 11 ans ⁵ | 12 à 19 ans ⁶ | 20 à 59 ans ⁷ | 60 ans et plus ⁸ |
| | Allaités ² | Avec lait maternisé ³ | Sans lait maternisé | | | | | |
| Air ambiant ⁹ | 0,003 | | | 0,003 | 0,003 | 0,003 | 0,003 | 0,003 |
| Air intérieur ¹⁰ | 0,003 | | | 0,003 | 0,003 | 0,003 | 0,003 | 0,003 |
| Eau potable ¹¹ | 0,00 | 0,03 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 |
| Aliments et boissons ¹² | 0,00 | 0,00 | 0,13 | 0,53 | 0,31 | 0,20 | 0,83 | 0,20 |
| Sol ¹³ | 0,003 | | | 0,003 | 0,003 | 0,003 | 0,003 | 0,003 |
| Apport total | 0,00 | 0,03 | 0,14 | 0,55 | 0,32 | 0,21 | 0,84 | 0,20 |

¹ En supposant que le bébé pèse 7,5 kg, ingère 2,1 m³ d'air par jour; boit 0,8 L d'eau par jour (nourri au lait maternisé) ou 0,3 L/jour (non nourri au lait maternisé) et ingère 30 mg de sol par jour (Santé Canada, 1998).

² Aucune donnée sur les niveaux détectables d'isophorone dans le lait maternel n'a été recensée.

³ Pour les bébés nourris exclusivement au lait maternisé, l'apport provenant de l'eau correspond à la quantité d'eau utilisée pour la reconstitution du lait. Aucune donnée sur les concentrations d'isophorone dans le lait maternisé n'ayant été trouvée, les concentrations d'isophorone dans l'eau potable ont été utilisées dans ce modèle (voir la note en bas de page n° 11). Environ 50 % des bébés non nourris au lait maternisé commencent à manger des aliments solides à quatre mois et 90 % le font à six mois (SBSC, 1990).

⁴ En supposant que l'enfant pèse 15,5 kg, respire 9,3 m³ d'air par jour, boit 0,7 L d'eau par jour et ingère 100 mg de sol par jour (Santé Canada, 1998).

⁵ En supposant que l'enfant pèse 31 kg, respire 14,5 m³ d'air par jour, boit 1,1 L d'eau par jour et ingère 65 mg de sol par jour (Santé Canada, 1998).

⁶ En supposant que le jeune pèse 59,4 kg, respire 15,8 m³ d'air par jour, boit 1,2 L d'eau par jour et ingère 30 mg de sol par jour (Santé Canada, 1998).

⁷ En supposant que la personne pèse 70,9 kg, respire 16,2 m³ d'air par jour, boit 1,5 L d'eau par jour et ingère 30 mg de sol par jour (Santé Canada, 1998).

⁸ En supposant que la personne pèse 72,0 kg, respire 14,3 m³ d'air par jour, boit 1,6 L d'eau par jour et ingère 30 mg de sol par jour (Santé Canada, 1998).

⁹ Des activités de surveillance ont été menées aux États-Unis pour évaluer les quantités d'isophorone dans l'air ambiant, mais aucune quantité n'a été détectée. En l'absence de données expérimentales au Canada, une concentration estimée obtenue par modélisation ($7,63 \times 10^{-5} \mu\text{g}/\text{m}^3$) a été utilisée pour calculer la limite supérieure de l'exposition à l'isophorone dans l'air ambiant (ChemCAN, 2003). Il a été présumé que les Canadiens passent trois heures par jour à l'extérieur (Santé Canada, 1998).

¹⁰ La présence d'isophorone dans les maisons au Canada a été évaluée. Cette substance n'a pas été détectée dans le cadre d'une étude ayant porté sur dix maisons situées à Montréal (Québec), qui ont été échantillonnées en triple pendant 20 jours consécutifs à l'automne et à l'hiver 1983-1984. La limite de détection de $5 \times 10^{-3} \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Otsen, 1986) a été utilisée pour calculer l'exposition maximale quotidienne provenant de l'air intérieur. Il a été présumé que les Canadiens passent 21 heures par jour à l'intérieur (Santé Canada, 1998).

¹¹ L'isophorone n'a pas été détectée dans les sources d'eau potable de collectivités canadiennes. À une limite de détection de 0,3 $\mu\text{g}/\text{L}$, la Ville de Toronto n'a relevé aucun taux détectable d'isophorone dans 51 échantillons traités, prélevés entre janvier 2001 et septembre 2003 (Ville de Toronto, 2001, 2002, 2003). La limite de détection (0,3 $\mu\text{g}/\text{L}$) a été utilisée pour estimer l'exposition maximale provenant de l'eau potable.

¹² Aucune donnée n'a été relevée sur la concentration d'isophorone dans les aliments au Canada. Cependant, des études menées au Japon, aux États-Unis et en Europe font mention des taux d'isophorone mesurés à ces endroits dans des aliments. En l'absence de données canadiennes, les données étrangères présentées à l'annexe 1b ont servi à estimer la limite supérieure de l'exposition provenant des aliments (Camanzo, 1987; Guyot, 1999; Kataoka, 2007 et Lechtenberg, 2008). Les quantités d'aliments consommés sur une base quotidienne dans chaque groupe d'âge ont été établies par Santé Canada (Santé Canada, 1998).

¹³ Des concentrations traces d'isophorone ont été mesurées dans des échantillons de sol au Canada. La plus forte concentration estimée (90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids sec) a été détectée dans un des 30 échantillons analysés en regard d'une limite de détection de 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids sec; cette valeur a été utilisée pour calculer l'apport provenant du sol (Webber, 1994).

Annexe 1b. Concentrations d'isophorone détectées dans divers produits alimentaires

| Description | Pays d'origine ¹ | Maximum ² (ng/g) |
|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Lait entier | Japon | 0,20 |
| Bœuf, steak | Japon | ND |
| Porc, frais | Japon | 0,22 |
| Volaille | Japon | 0,184 |
| Pétoncles | Japon | 0,238 |
| Œufs, moyens | Japon | ND |
| Poisson, frais | États-Unis | $3,61 \times 10^3$ |
| Sauce soja | Japon | 3,304 |
| Farine, blé | Japon | 1,674 |
| Riz, sec | Japon | 2,868 |
| Pommes de terre | Japon | ND |
| Poivrons | Japon | ND |
| Carottes, fraîches | Japon | ND |
| Jus de tomate, en conserve | Japon | 0,994 |
| Sucre | Japon | 1,568 |
| Sirop, crêpes | Japon | 1,252 |
| Miel | Europe | 1,45 |
| Thé | Japon | 0,647 |
| Boissons alcoolisées, spiritueux | Japon | 0,361 |
| Aliments divers (safran) | Europe | $2,54 \times 10^5$ |

¹ Sources : Japon (Kataoka, 2007), États-Unis (Camanzo, 1987), miel - Europe (Guyot, 1999) et safran - Europe (Lechtenberg, 2008).

ND = Non détecté. La limite de détection de l'isophorone dans les aliments au Japon était de 0,5 pg/g.

Nota : La référence ne précise pas le pays d'origine en Europe.

Annexe 2 : Résumé des renseignements relatifs aux effets de l'isophorone sur la santé

| Paramètre | Doses ou concentrations minimales avec effets observés/Résultats |
|---|--|
| Toxicité aiguë | <p>DC₅₀ minimale par inhalation (6 h) = 3 500 mg/m³ (619 ppm) chez les rats Wistar femelles et les souris Swiss femelles (Esso, 1964).</p> <p>Autres CL₅₀ par inhalation (4 h) = 7 000 mg/m³ (1 238 ppm) (intervalle de confiance = 5 700 à 8 600 mg/m³) chez les rats (Esso, 1965b).</p> <p>[Autres études sur la toxicité aiguë par inhalation : Esso, 1964; Smyth et Seaton, 1940; Topping <i>et al.</i>, 1994; Dutertre-Catella, 1976]</p> <p>DL₅₀ minimale par voie orale = 1 500 mg/kg-p.c. chez les rats mâles et femelles (5/sexe/groupe), exposés à des doses de 500 à 2 500 mg/kg (Günzel et Richter, 1968a).</p> <p>[Autres études sur la toxicité aiguë par voie orale : Esso, 1964; Dutertre-Catella, 1976]</p> <p>DL₅₀ minimale par voie cutanée = 1 200 mg/kg-p.c. chez les lapins. Une accélération de la respiration, de la prostration, une narcose et de l'érythème ont été observés à 1 200 mg/kg-p.c. (Dutertre-Catella, H., 1976).</p> <p>[Autres études sur la toxicité aiguë par exposition cutanée : Günzel et Richter, 1968b; Esso, 1964]</p> |
| Toxicité à court terme par doses répétées | <p>CMEO la plus basse par inhalation chez les animaux = 208 mg/m³ (36 ppm), basée sur la réduction de la croissance et le poids du foie chez les rats mâles, ainsi que sur les effets hématologiques (élévation des lymphocytes et diminution des neutrophiles) observés chez les rats des deux sexes; augmentation du pourcentage de lymphocytes chez les souris des deux sexes exposées à 0 ou 208 mg/m³, 6 h/jour, 5 jours/semaine, pendant quatre semaines. L'examen histologique du foie de 30 % des rats n'a toutefois révélé aucune lésion hépatique associée au traitement (Exxon, 1968).</p> <p>Aucun changement pathologique, ni aucune anomalie histologique, n'ont été observés dans les voies respiratoires supérieures des souris Swiss OF1 (IFFA Credo) exposées à 0 ou 164 mg/m³ (27,8 ppm) d'isophorone (Zissu, 1995).</p> <p>[Autre étude sur l'exposition par inhalation : Smyth <i>et al.</i>, 1942]</p> <p>DMEO la plus basse par voie orale = 250 mg/kg-p.c. par jour, basée sur la réduction de la prise de poids chez les femelles, observée durant une étude sur des souris B6C3F₁ (5/sexe/dose) exposées à 0, 125, 250, 500, 1 000 ou 2 000 mg/kg-p.c. par jour dans l'huile de maïs, 5 jours/semaine pendant 16 jours.</p> <p>À 1 000 mg/kg-p.c. par jour, de graves effets neurologiques (rats : atonie et léthargie; souris : démarche titubante) ont été observés (NTP, 1986).</p> <p>[Aucune autre étude sur l'exposition par voie orale n'a été recensée.]</p> <p>DMEO la plus basse par voie cutanée = 658 ou 1 316 mg/kg-p.c. par jour chez les rats, basée sur l'apparition d'érythème et de lésions croûtées sur la peau après 5 à 6 semaines de traitement (effet du traitement totalement inversé après l'arrêt du traitement) durant une étude menée sur des groupes de rats Wistar mâles et femelles exposés à des doses non diluées de 0,1 mL (658 mg/kg-p.c. par jour) ou 0,2 mL (1 316 mg/kg-p.c. par jour) appliquées sur la peau rasée pendant 8 semaines [les données sur le protocole d'exposition sont insuffisantes pour déterminer le niveau de</p> |

| | |
|---------------------------------------|---|
| | <p>dose auquel les effets ont été observés (Dutertre-Catella, 1976)].</p> <p>[Aucune autre étude sur l'exposition par voie cutanée n'a été recensée.]</p> |
| Toxicité subchronique | <p>CMEO la plus basse par inhalation = 2 873 mg/m³ (500 ppm), basée sur la hausse de la mortalité (1/10 femelles et 2/10 mâles) et l'irritation des yeux et du nez observées chez les rats Wistar (10/sexe/groupe) exposés à 0 ou 2 873 mg/m³, à raison de 6 h/jour, 5 jours/semaine, pendant 4 mois (femelles) ou 6 mois (mâles) (Dutertre-Catella, 1976).</p> <p>[Aucune autre étude sur l'exposition par inhalation n'a été recensée.]</p> <p>DMEO la plus basse par voie orale = 1 000 mg/kg-p.c. par jour, basée sur une légère diminution de la prise de poids chez les rats mâles et une hausse de la mortalité chez les souris femelles, durant une étude sur des rats Fischer 344 et des souris B6C3F₁ (10/sexe/groupe) exposés par gavage à des doses de 0, 62,5, 125, 250, 500 et 1 000 mg/kg-p.c. incorporées dans l'huile de maïs, 5 jours/semaine pendant 13 semaines. L'examen microscopique des organes reproducteurs mâles et femelles n'a révélé aucun effet lié au traitement chez les rats et les souris (NTP, 1986).</p> <p>DSEO par voie orale = 150 mg/kg-p.c. par jour, basée sur l'absence d'effets observés jusqu'à la dose maximale chez des chiens beagles (4/sexe/dose) exposés à des doses de 0, 35, 75 et 150 mg/kg-p.c. par jour, par ingestion de capsules 7 jours/semaine pendant 90 jours. L'examen microscopique des organes reproducteurs mâles et femelles (testicules, vésicule séminale, prostate, ovaires, utérus, et glande mammaire) n'a révélé aucun effet relié au traitement (Rohm et Haas, 1972a)</p> <p>[Aucune autre étude sur la toxicité par voie orale n'a été recensée.]</p> <p>Aucune étude sur l'exposition par voie cutanée n'a été recensée.</p> |
| Toxicité chronique et cancérogénicité | <p>Cancérogénicité par voie orale chez les rats = Des groupes de rats Fischer 344 mâles et femelles (50/sexe/dose) ont été exposés par voie orale (gavage) à des doses de 0, 250 ou 500 mg/kg-p.c. par jour (dans l'huile de maïs), à raison de 5 jours/semaine pendant 103 semaines. Les rats mâles ont présenté une incidence accrue d'adénomes et d'adénocarcinomes des cellules des tubules rénaux (0/50, 3/50, 3/50), p = 0,2 et 0,025 respectivement aux doses faible et élevée, ainsi que de carcinomes des glandes préputiales (0/50, 0/50, 5/50), p=0.012; aucun signe de cancérogénicité n'a été rapporté chez les rats femelles (NTP, 1986).</p> <p>Cancérogénicité par voie orale chez les souris = Des groupes de souris B6C3F₁ mâles et femelles (50/sexe/dose) ont été exposés par voie orale (gavage) à des doses de 0, 250 ou 500 mg/kg-p.c. par jour (dans l'huile de maïs), 5 jours/semaine pendant 103 semaines. Une incidence accrue de tumeurs bénignes et malignes (combinées) du foie (18/48, 18/50, 29/50) et de tumeurs mésoenchymateuses du système tégumentaire (6/48, 8/50, 14/50) a été observée chez les mâles exposés à la dose élevée (p = 0,036 et 0,05 respectivement). Une incidence accrue de lymphomes et de leucémies a aussi été observée chez les mâles exposés à la faible dose (8/48, 18/50, 5/50), p = 0,046 pour les lymphomes, p = 0,081 pour les lymphomes et leucémies combinés; la même incidence accrue a été observée à la faible dose après correction des données en fonction de la mortalité durant la période à l'étude (taux corrigés s'établissant respectivement à 38 %, 63 % et 19 %). Aucun signe de cancérogénicité n'a été rapporté chez les femelles (NTP, 1986).</p> <p>DMEO la plus basse par voie orale causant des effets non néoplasiques = 250 mg/kg-p.c. par jour, basée sur une hausse statistiquement significative de l'incidence de rats femelles présentant une néphropathie (21/50, 39/50, 32/50,</p> |

| | |
|--------------------------------|--|
| | <p>respectivement chez les témoins, les femelles exposées à la faible dose et celles exposées à la dose élevée). Chez les souris mâles traitées, on a signalé une incidence accrue de nécrose hépatique de coagulation (3/48, 10/50, 11/50, respectivement chez les témoins, les mâles exposés à la faible dose et les mâles exposés à la dose élevée) et d'hépatocytomégalie (23/48, 39/50, 37/50, respectivement chez les témoins, les mâles exposés à la faible dose et les mâles exposés à la dose élevée) (NTP, 1986).</p> <p>CMEO la plus basse par inhalation = 1 436 mg/m³ (250 ppm), basée sur une légère irritation des yeux et du nez et une microvacuolisation du foie chez les rats Wistar et les lapins néo-zélandais blancs (10/sexe/groupe) exposés (aucune autre précision sur le régime d'exposition [corps entier ou nez seulement]) à 0 ou 1 436 mg/m³, à raison de 6 h/jour, 5 jours/semaine, pendant 18 mois (Dutertre-Catella, 1976).</p> <p>Aucune étude sur la toxicité chronique et la cancérogénicité par voie cutanée n'a été recensée.</p> |
| Toxicité pour le développement | <p>Aucune différence significative entre les groupes témoins et traités n'a été observée pour quelques paramètres d'implantation dans l'utérus évalués, quelques paramètres externes liés au fœtus, aux viscères ou au squelette ou les valeurs de la longueur totale ou du poids corporel moyen à 664 mg/m³ (115 ppm), durant une étude sur des rats Fischer 344 et des souris CD-1 (22 femelles gravides/dose), exposés à 0, 144, 289 ou 664 mg/m³, 6 h/jour durant les jours de gestation 6 à 15. Chez les rats et souris, une toxicité pour la mère (réduction significative de la consommation alimentaire, diminution du poids corporel, alopecie et altération de la couleur dans la région cervicale ou anogénitale) a été observée à 664 mg/m³ (115 ppm) (Exxon, 1984a).</p> <p>Durant l'étude pilote, une exencéphalie a été observée à 866 mg/m³ (150 ppm) chez quelques fœtus de souris CD-1 et de rats Fischer 344 (aucune autre donnée disponible, notamment sur les femelles gravides, le nombre par dose ou le régime d'exposition) (Exxon, 1984b)</p> <p>[Autre étude sur l'exposition par inhalation : Dutertre-Catella, 1976]</p> <p>Aucune autre étude sur la toxicité pour le développement après exposition par voie orale ou cutanée n'a été recensée.</p> |
| Toxicité pour la reproduction | <p>À 2 873 mg/m³ (500 ppm), une diminution de la survie des parents a été observée durant une étude portant sur une génération. Des groupes de 10 rats Wistar de chaque sexe ont été exposés (aucune autre précision sur le régime d'exposition, notamment selon qu'il s'agit d'une exposition sur le corps entier ou le nez seulement) à des doses d'isophorone de 0 ou 2 873 mg/m³ (500 ppm), à raison de 6 h/jour, 5 jours/semaine, pendant 3 mois pour les mâles et durant toute la gestation pour les femelles. Aucun effet relié au traitement sur la taille de la portée, ni aucune anomalie chez les ratons, n'ont été observés, mais aucune information n'a été fournie sur le succès de la reproduction. (Dutertre-Catella, 1976).</p> <p>Aucune étude sur la toxicité pour la reproduction par voie orale ou cutanée n'a été recensée.</p> |

| | |
|--|---|
| Génotoxicité et paramètres connexes : <i>in vivo</i> | <p>Lésions chromosomiques (micronoyaux) dans la moelle osseuse Résultats négatifs : chez les souris CFLP mâles et femelles (5/sexe/dose) exposées par gavage (excipient non précisé) à 0, 225, 450 ou 900 mg/kg-p.c. par jour pendant 2 jours; la moelle osseuse a été examinée 6 heures après l'administration de la deuxième dose (Hossack <i>et al.</i>, 1978a). Résultats négatifs : chez les souris CD-1 mâles et femelles (5/sexe/période) exposées par voie intrapéritonéale à 0 ou 500 mg/kg-p.c. dans l'huile de maïs; la moelle osseuse a été examinée 12, 24 ou 48 heures après l'administration de la dose (Microbiological Associates, 1984a; O'Donoghue <i>et al.</i>, 1988)</p> <p>Fixation d'ADN dans le foie et les reins Résultats négatifs : chez les souris B6C3F1 mâles et femelles (25/sexe/groupe) et les rats F344 (5/sexe/groupe) exposés par voie orale (gavage) à des doses de 0 ou 500 mg/kg-p.c. incorporées dans une huile « neutre »; les tissus ont été analysés 24 heures après l'administration de la dose (Thier <i>et al.</i>, 1990)</p> <p>Mutation génique (mutation létale récessive associée au sexe) Résultats négatifs : chez les drosophiles <i>Drosophila melanogaster</i> (mouches à fruit) exposées par voie orale (alimentation) à 0 ou 2 000 ppm pendant 72 heures; les adultes ont ensuite été accouplés. Administration par injection d'une dose de 0 ou 12 500 mg/L dans une solution de NaCl à 0,7 %; les mâles de 2 à 3 jours ont été accouplés 24 heures après l'injection (Foureman <i>et al.</i>, 1994)</p> |
| Génotoxicité et paramètres connexes : <i>in vitro</i> | <p>Essais sur des bactéries : Test d'Ames (mutagénicité) Résultats négatifs : <i>Salmonella typhimurium</i>, souches TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 (jusqu'à 3 mg/plaque), avec et sans S9 (Mortelmans <i>et al.</i>, 1986; NTP, 1986) Résultats négatifs : <i>Salmonella typhimurium</i>, souches TA 1535, TA 1537, TA 1538 (jusqu'à 1 mg/plaque), avec et sans S9 (Hossack <i>et al.</i>, 1978b) Résultats négatifs : <i>Salmonella typhimurium</i>, souches TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538 (jusqu'à 5 mg/plaque), avec et sans S9 (Huels, 1988a)</p> <p>Domages à l'ADN et réparation de l'ADN Résultats négatifs : Test <i>umu</i> chez <i>Salmonella typhimurium</i>, souche TA 1535/pSK 1002, à une dose de 680,3 µg/mL par unité de densité bactérienne, avec S9 (Ono <i>et al.</i>, 1991); Résultats (faiblement) positifs : Test <i>umu</i> chez <i>Salmonella typhimurium</i>, souche TA 1535/pSK 1002, à une dose de 680,3 µg/mL par unité de densité bactérienne, sans S9 (Ono <i>et al.</i>, 1991) Résultats négatifs : Test <i>umu</i> chez <i>Salmonella typhimurium</i>, souche TA 1535/pSK 1002 jusqu'à une dose maximale de 5 000 µg/plaque, avec S9 (Yasunaga <i>et al.</i>, 2004) Résultats positifs : Test <i>umu</i> chez <i>Salmonella typhimurium</i>, souche TA 1535/pSK 1002, jusqu'à une dose maximale de 5 000 µg/plaque, sans S9 (Yasunaga <i>et al.</i>, 2004)</p> <p>Essai de recombinaison chez <i>Bacillus subtilis</i> Résultats positifs : <i>Bacillus subtilis</i> H 17 (arg-, trp-, recE+) et M 45 (arg-, trp-, recE-), 2,18 à 5,93 µg/L; avec S9 : risque de dommages à l'ADN; sans S9 : mutation inverse (Matsui <i>et al.</i>, 1989)</p> <p>Essais sur des cellules de mammifères : Mutagénicité dans les cellules de lymphomes chez la souris Résultats positifs : pour les cellules de lymphomes de souris (L5178Y), 50 à 1 600 µg/mL; trois expériences en double sans activation ajoutée (-S9) (résultats positifs uniquement aux concentrations causant une diminution de la croissance) (McGregor <i>et al.</i>, 1988; NTP, 1986; Tennant <i>et al.</i>, 1987)</p> |

| | |
|---|--|
| | <p>Résultats négatifs : pour les cellules de lymphomes de souris (L5178Y) avec S9 et sans S9, dans un des deux laboratoires (Honma <i>et al.</i>, 1999 a)</p> <p>Résultats positifs : pour les cellules de lymphomes de souris (L5178Y) sans S9; réponse positive reliée à la dose dans un des deux laboratoires. La fréquence maximale de mutation a toutefois été < 2 fois la fréquence de mutation spontanée (Honma <i>et al.</i>, 1999 a)</p> <p>Résultats positifs : pour les cellules de lymphomes de souris (L5178Y), 0 à 1 500 µg/mL, traitement de 24 heures sans S9. La période d'incubation a été prolongée à 24 heures pour rendre le système d'essai particulièrement sensible et favoriser ainsi la détection des processus clastogènes et des poisons fusoriaux (Honma <i>et al.</i>, 1999b)</p> <p>Résultats négatifs : essai sur des lymphomes de souris (L5178Y), 119,6 à 1 196 µg/mL (sans S9); 81,9 à 818,8 µg/mL (avec S9) (Microbiological Associates, 1984b, O'Donoghue <i>et al.</i>, 1988)</p> <p>Aberrations chromosomiques</p> <p>Résultats négatifs : Cellules pulmonaires de hamster chinois (CHL), jusqu'à 1,250 mg/mL selon la procédure normalisée, avec et sans S9 (Matsuoka <i>et al.</i>, 1996)</p> <p>Résultats positifs : Cellules pulmonaires de hamster chinois (CHL), jusqu'à 1,750 mg/mL selon une procédure modifiée; les cellules ont été traitées pendant 6 heures, puis pendant 18 heures encore, dans un milieu frais, avec et sans S9 (Matsuoka <i>et al.</i>, 1996)</p> <p>Résultats négatifs : Cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), jusqu'à 1,600 mg/mL, avec et sans S9 (Gulati <i>et al.</i>, 1989; NTP, 1986; Tennant <i>et al.</i>, 1987).</p> <p>Échange de chromatides sœurs</p> <p>Résultats positifs : Cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), jusqu'à 1,600 mg/mL, avec et sans S9. Augmentation des échanges de chromatides sœurs uniquement aux concentrations cytotoxiques détectées après un prélèvement tardif (prolongement de 6 à 13 h de la période de mise en culture) (Gulati <i>et al.</i>, 1989; NTP, 1986)</p> <p>Synthèse de l'ADN non programmée</p> <p>Résultats négatifs : Cultures primaires de cellules hépatiques de rats Sprague-Dawley mâles adultes; de 0,005 à 0,4 µL/mL (Microbiological Associates, 1984c; O'Donoghue <i>et al.</i>, 1988)</p> <p>Résultats positifs : Hépatocytes de rats Sprague-Dawley mâles, jusqu'à 6,25 mM/plaque. Induction de la réparation de l'ADN à des doses non cytotoxiques (Selden <i>et al.</i>, 1994).</p> <p>Essai de transformation cellulaire</p> <p>Résultats positifs : Cellules de clone A31-1-13 de souris BALB/c-3T3, 46 à 738 mg/L (Matthews <i>et al.</i>, 1993)</p> |
| <p>Études sur des sujets volontaires humains</p> | <p>DMEO la plus basse = Concentration dans la chambre de 144 mg/m³ (25 ppm); valeur basée sur l'irritation des yeux, du nez et de la gorge chez 70 % des 12 sujets volontaires des deux sexes, exposés à des vapeurs d'isophorone pendant 15 minutes (Silverman <i>et al.</i>, 1946).</p> <p>Autres études :</p> <p>DMEO = 230 mg/m³ (40 ppm), basée sur l'irritation oculaire et nasale observée dans des groupes de 11 ou 12 sujets (nombre de sujets volontaires atteints non précisé), exposés pendant quelques minutes à l'intérieur d'une petite pièce. Aux concentrations plus élevées (1 150 et 2 300 mg/m³), quelques sujets se sont plaints de nausées, de maux de tête, d'étourdissements, d'évanouissements, d'ivresse et d'un sentiment de suffocation (Smyth et Seaton, 1940).</p> <p>DMEO = 199 mg/m³ (35 ppm), basée sur l'irritation de la gorge observée chez 1 des 6 sujets volontaires (sexe non précisé) exposés à l'isophorone dans l'air pendant</p> |

| | |
|-----------------|--|
| | 7 minutes. Une irritation oculaire a été observée (nombre de volontaires atteints non précisé) à 377 mg/m ³ (Esso, 1965a). |
| Irritation | <p>Irritation cutanée Effet non irritant : chez 6 lapins (mâles et femelles), exposés à une dose non diluée de 0,5 mL par timbre (correspond à environ 150 mg/kg-p.c.), pendant 4 h. Observations recueillies après une application sous occlusion et semi-occlusion. Aucune information sur la souche, le nombre d'animaux ou le niveau d'exposition dans les sources secondaires (Potokar <i>et al.</i>, 1985) Effet irritant : chez 4 lapins exposés à des doses non diluées d'isophorone de 50, 200, 794 et 3 160 mg/kg (200 mg/kg-p.c. correspond à environ 0,5 mL de substance non diluée), par application sous occlusion pendant 24 h (Esso, 1964) Effet légèrement irritant : à 200 mg/kg-p.c. chez un groupe de 4 lapins traités à des doses de 50, 200, 794 et 3 160 mg/kg (200 mg/kg-p.c. d'isophorone correspond à environ 0,5 mL de substance non diluée), par application sous occlusion pendant 24 h; effet réversible (Dutertre-Catella, H., 1976; Truhaut <i>et al.</i>, 1972) Effet légèrement irritant : chez 6 lapins exposés à une dose non diluée de 0,5 mL (poids corporel des lapins non précisé pour la conversion des unités; équivaut à peu près à 200 mg/kg-p.c.) pendant 24 h (HRC, 1979b) Effet non irritant : 6 lapins néo-zélandais mâles/femelles, exposés à une dose non diluée de 0,5 mL par timbre; application de 2 timbres (équivaut à 300 mg/kg-p.c.) pendant 1 h (Potokar <i>et al.</i>, 1985)</p> <p>Irritation oculaire Effet irritant : groupes de 6 lapins mâles et femelles, exposés à une dose non diluée de 0,1 mL (équivaut à 40 mg/kg-p.c.) dans le sac conjonctival de l'œil gauche fermé, pendant 30 secondes. Période post-exposition : 1, 4, 24 heures; 2, 3, 4, 7, 10, 14 jours (test de Draize), lissage et lustrage des plumes; phonation observée chez un animal (Esso Research and Engineering Company, 1964) Effet irritant : chez 6 lapins exposés à une dose non diluée de 0,1 mL (équivaut à 40 mg/kg-p.c.) pendant 24 heures; effet réversible (Dutertre-Catella, H., 1976; Truhaut <i>et al.</i>, 1972)</p> |
| Sensibilisation | <p>Effet non sensibilisant : chez 20 cobayes albinos femelles de la souche Bor:DHPW; 10 %, par injection intradermique ou test épicutané occlusif avec la substance non diluée dans l'huile de maïs (selon la Ligne directrice 406 de l'OCDE, version de 1981, il n'est pas nécessaire d'avoir des témoins positifs) (Huels, 1988b) Effet non sensibilisant : chez 10 humains; aucun autre détail disponible (E.I. Du Pont de Nemours & Co., 1984)</p> |