

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Profil toxicologique du **n-hexane**

(n° CAS 110-54-3)

Rapport d'expertise collective

Mai 2014

Édition scientifique

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Profil toxicologique du n-hexane

(n° CAS 110-54-3)

Rapport d'expertise collective

Mai 2014

Édition scientifique

Profil toxicologique
n-hexane (n°CAS 110-54-3)

Saisine n°2009-SA-0331

RAPPORT
d'expertise collective

Comité d'experts spécialisés
« Évaluation des risques liés aux substances chimiques »

Groupe de Travail
« Perturbateurs endocriniens et reprotoxiques de catégorie 3 »

Juin 2012

Mots clés

n-hexane, effets santé, reprotoxicité, développement, fertilité, valeurs toxicologiques de référence

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GRUPE DE TRAVAIL « PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET REPROTOXIQUES DE CATÉGORIE 3 »

Président

M. Claude EMOND – Université de Montréal, Canada

Vice-président

M. Luc Belzunces – Directeur de recherche – Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

Membres

M. Jean-Philippe ANTIGNAC - Ingénieur analyste - ONIRIS, LABERCA

M. Brice APPENZELLER - Responsable de laboratoire de biomonitoring - Centre de Recherche Public en Santé, Luxembourg

M. Mohammed BENHAMED - Médecin - endocrinologue - toxicologue - INSERM. *Démission le 16 février 2013*

M. Nicolas BERTRAND - Ingénieur - INRS

M. Olivier BLANCHARD - Expologue - EHESP

Mme Martine CLAUW - Toxicologue-vétérinaire - INPT/ENVT, Université de Toulouse

M. Jean-Pierre CRAVEDI - Directeur de Recherche - INRA

Mme Elisabeth ELEFANT - Médecin spécialisé en tératologie humaine - Centre de référence sur les Agents tératogènes - AP-HP hôpital Armand Trousseau, Paris

Mme Florence EUSTACHE - Médecin - CECOS, AP-HP, Hôpital Jean Verdier, Paris

Mme Véronique EZRATTY - EDF, Médecin de l'Institut Gustave Roussy (Villejuif) et d'un service de prévention et de dépistage des tumeurs de la ville de Paris

Mme Joëlle FEVOTTE - Chercheur - UMRESTTE UCB Lyon 1. *Démission le 16 octobre 2013.*

M. René HABERT - Professeur des universités - Université Paris Diderot

Mme. Brigitte LE MAGUERESSE-BATTISTONI - Directeur de Recherche - INSERM

M. Frédéric LEMARCHAND - Analyse sociologique - Université de Caen. *Démission le 22 janvier 2013*

Mme Laura MAXIM - Chargée de recherche - CNRS

Mme Corinne MANDIN - Ingénieur expologue - CSTB

M. Christophe MINIER - Ecotoxicologue - Université du Havre

M. Luc MULTIGNER - Médecin épidémiologiste - INSERM

M. Alexandre PERY - Responsable d'unité - INERIS

M. Wilfried SANCHEZ - Ecotoxicologue - INERIS

Mme Anne STEENHOUT - Exposition agrégée - Université libre de Bruxelles, Belgique

Mme Larissa TAKSER - Médecin épidémiologiste - Université de Sherbrooke, Canada

M. Patrick THONNEAU - Médecin - INSERM

Mme Catherine VIGUIE – Vétérinaire – Directrice de Recherche INRA

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques »

Président

M. Michel GUERBET – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue

Vice-Président

Mme Béatrice LAUBY-SECRETAN – Docteur en toxicologie, Scientifique pour monographies du CIRC – groupe IMO, CIRC/ OMS

Membres

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche - Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

M. Damien BOURGEOIS – Chargé de Recherche – Institut de Chimie Séparative de Marcoule - CNRS

Mme Corinne CASSIER-CHAUVAT – Directrice de Recherche DR2 CNRS – iBiTecS/SBIGeM/LBI, unité mixte CEA-CNRS URA 2096

Mme Anne CHEVALIER – épidémiologiste retraitée - InVS

M. Pascal EMPEREUR-BISSONNET - Médecin, responsable de l'unité « Populations, Risques, Territoires » - Département Santé Environnement, InVS

Mme Brigitte ENRIQUEZ – Enseignant chercheur (Pr) Pharmacie – toxicologie / Responsable de la pharmacie centrale – Unité de Pharmacie Toxicologie, ENVA

Mme Dominique GUENOT – Chargée de recherche - CNRS

M. Cong Khanh HUYNH – Docteur es Sciences - Ingénieur chimiste – Institut universitaire Roman de Santé au Travail

M. Kannan KRISHNAN – Professeur, enseignant chercheur - Santé publique et Toxicologie - Département de Santé environnementale et de santé au travail, Université de Montréal – démission décembre 2012

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, pilote de la thématique reproduction et travail– INRS

Mme Dominique LAGADIC-GOSSMANN – Directrice de Recherche CNRS – EA 4427 SeRAIC / IRSET, Université Rennes 1

Mme Annie LAUDET - Pharmacien toxicologue retraitée – INRS

Mme Florence MÉNÉTRIER – Responsable de l'unité Prositon / Pharmacien – DSV/Prositon, CEA

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail, toxicologue – Service de santé des armées

Mme Odette PRAT - Chercheur Biologiste Toxicologue / Responsable Toxicogénomique - Institut de Biologie Environnementale et de Biotechnologie / DSV/ CEA

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur / Pharmacien biologiste – URAFFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Nancy université

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Claire BEAUSOLEIL – Chef de projet scientifique - Anses

M. François POUZAUD – Chef de projet scientifique - Anses

Contribution scientifique

M. Christophe ROUSSELLE – Chef d'unité – Anses

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PETRE – Assistante – Anses

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| Sommaire | 6 |
| Abréviations | 8 |
| Liste des tableaux..... | 9 |
| Liste des figures..... | 9 |
| 1. Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine..... | 10 |
| 2. Identification de la substance..... | 11 |
| 2.1. Généralités..... | 11 |
| 2.2. Propriétés chimiques..... | 12 |
| 2.3. Réglementation et classification | 13 |
| 3. Valeurs toxicologiques de référence existantes..... | 15 |
| 4. Evaluations européennes ou internationales | 18 |
| 5. Toxicocinétique | 18 |
| 5.1. Absorption | 18 |
| 5.2. Distribution | 18 |
| 5.3. Métabolisme | 19 |
| 5.4. Elimination..... | 21 |
| 5.5. Interaction..... | 22 |
| 5.6. Modèles PBPK..... | 23 |
| 6. Toxicité | 24 |
| 6.1. Toxicité sur la reproduction et le développement | 24 |
| 6.1.1. Données animales | 24 |
| 6.1.2. Données humaines | 35 |
| 6.2. Toxicité aiguë | 35 |
| 6.2.1. Effets chez l'animal | 35 |
| 6.2.2. Effets chez l'homme..... | 36 |
| 6.3. Toxicité par doses répétées : subaiguës ou subchroniques..... | 36 |
| 6.3.1. Données animales | 36 |
| 6.3.2. Données humaines | 40 |
| 6.4. Cancérogénicité | 41 |
| 6.4.1. Données animales | 41 |
| 6.4.2. Données humaines | 42 |
| 6.5. Autres données | 42 |
| 6.5.1. Sensibilisation | 42 |

| | |
|---|-----------|
| 6.5.2. Génotoxicité | 43 |
| 6.6. Mécanisme d'action | 45 |
| 6.6.1. Populations sensibles | 45 |
| 7. Résumé des données de toxicocinétique et des effets observés | 47 |
| 8. Conclusion | 51 |
| 9. Bibliographie | 52 |

Abréviations

| | |
|----------|--|
| ATSDR : | Agency for Toxic Substances and Disease Registry |
| BMD: | Benchmark dose |
| BMCL | Benchmark concentration at lower confidence limit |
| BRRC : | Bushy Bun Research Center |
| CAS : | Chemical Abstracts Service |
| EINECS : | European Inventory of Existing Commercial chemical Substances |
| GD : | Gestational Day |
| GT: | Groupe de travail |
| IARC: | International Agency for Research on Cancer |
| INRS : | Institut National de Recherche et de Sécurité |
| IPCS : | International Programme on Chemical Safety |
| IRDC : | International Research and Development Corporation |
| LOAEL: | Lowest observed adverse effect level |
| MRLC | Minimal Risk level Chronic |
| NOAEL: | No observed adverse effect level |
| NTP : | National Toxicology Program |
| OEHHA : | Office of Environmental Health Hazard Assessment |
| OMS : | Organisation mondiale de la santé |
| PBPK | Physiological Based Pharmacokinetic |
| PISSC | Programme International sur la sécurité des substances chimiques |
| PND : | Post Natal Day |
| ppm: | parties par millions |
| QSAR : | Quantitative Structure Activity Relationship |
| REL | California EPA Reference Exposure Level |
| RfD : | Dose de référence |
| UF : | Uncertainty factor (facteur d'incertitude) |
| U.S EPA: | United States Environmental Protection Agency |
| VTR : | Valeur Toxicologique de Référence |

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : Identité de la substance..... | 11 |
| Tableau 2 : propriétés physico-chimiques du <i>n</i> -hexane..... | 13 |
| Tableau 3 : VTR chroniques pour l'inhalation de <i>n</i> -hexane | 15 |
| Tableau 4 : synthèse des études de fertilité chez l'animal pour une exposition par inhalation au <i>n</i> -hexane . | 27 |
| Tableau 5 : synthèse des études sur la fertilité chez l'animal pour une exposition par ingestion au <i>n</i> -hexane | 29 |
| Tableau 6 : synthèse des études sur le développement chez l'animal pour une exposition par inhalation au <i>n</i> -hexane | 32 |
| Tableau 7 : synthèse des principales études de toxicité chronique et subchronique chez l'animal (US EPA, 2005)..... | 38 |
| Tableau 8 : principaux résultats relatifs à la génotoxicité du <i>n</i> -hexane (Santé Canada, 2009)..... | 44 |
| Tableau 9 : Tableau récapitulatif des NOAEL issues de données expérimentales | 49 |

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : métabolisme du <i>n</i> -hexane (INRS, 2008, ATSDR, 1999 ; US EPA, 2005)..... | 21 |
|--|----|

1. Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

Afin d'évaluer la toxicité de cette substance, notamment sur la fonction de reproduction et la fonction endocrine, l'Anses a conduit une recherche bibliographique (cf. Annexe, liste des sites consultés).

Les articles répertoriés ont été répartis de la manière suivante :

- articles rapportant les résultats d'études épidémiologiques ou des études de cas chez l'homme : « données humaines »
- articles rapportant les résultats d'études expérimentales réalisées sur l'animal de laboratoire et apportant des informations sur les effets potentiels de la substance sur la fonction de reproduction et la fonction endocrine (par exemple, études de reprotoxicité, de toxicité chronique ou subchronique, de cancérogenèse) : « étude *in vivo* »
- articles rapportant les résultats d'études *in vitro* (modèles cellulaires, organotypiques...) ou *in silico* (QSAR...) susceptibles d'apporter des informations sur le mécanisme d'action de la substance en lien avec les effets potentiels de la substance sur la fonction de reproduction et la fonction endocrine : « étude *in vitro* »

Par ailleurs, en plus des études publiées dans la littérature, l'Anses a pu avoir accès à certains rapports d'études soumis dans un cadre réglementaire (REACH, Biocide...). Ces études sont soumises à confidentialité ; elles sont citées et décrites dans cette fiche.

Les rapports d'« études *in vivo* » ont été analysés selon une grille de lecture commune préalablement établie et validée par le groupe de travail.

2. Identification de la substance

2.1. Généralités

Le terme hexane sous son appellation commerciale se définit par des mélanges dont le constituant principal est le *n*-hexane (environ 50 % en poids). Les autres constituants sont essentiellement :

- les isomères ramifiés de l'hexane dont le 2-méthylpentane (ou isohexane proprement dit), 3-méthylpentane, 2,2-diméthylbutane (ou néohexane) et 2,3-diméthylbutane ;
- des isomères cycliques tels que le cyclohexane et le méthylcyclopentane (INRS, 2008).

En laboratoire ou dans un environnement de recherche, le ***n*-hexane** ayant une pureté élevée (communément appelé hexane de **qualité analytique**) est utilisé comme solvant ou comme réactif, et peut contenir de 0,5 % à 5 % d'autres isomères de l'hexane (Baker et Rickert, 1981; PISSC, 1991; Sandmeyer, 1981 d'après Santé Canada, 2009). Il peut également contenir moins d'impuretés volatiles (jusqu'à 0,04 %) (Vicedo *et al.*, 1985). **L'hexane de qualité technique** a une pureté moins élevée et consiste en un mélange d'environ 50 % de *n*-hexane et de 50 % d'isohexane et de cyclohexane. Il contient des impuretés telles que le benzène (0,001 %) et d'autres hydrocarbures aromatiques (0,01 %) (Vershueren, 2001 d'après Santé Canada, 2009).

En revanche, **l'hexane commercial** peut renvoyer à une grande variété de mélanges de solvants composés d'isomères d'hexane comme le *n*-hexane et d'autres composés constitués d'une chaîne de six carbones tels que le cyclohexane et le méthylcyclopentane, et possiblement de petites quantités d'hydrocarbures C5 et C7 (Eastman et Mears, 2000). La concentration de *n*-hexane dans l'hexane commercial peut représenter entre 20 % et 80 % du total (PISSC, 1991 d'après Santé Canada, 2009). Il peut aussi y avoir de faibles quantités d'isomères de pentane et d'heptane, d'acétone, de méthyl éthyl cétone, de dichlorométhane et de trichloroéthylène, ainsi que d'autres impuretés moins volatiles, jusqu'à 0,04 % (PISSC, 1991 d'après Santé Canada, 2009). Le tableau 1 présente la substance.

Tableau 1 : Identité de la substance

| | | |
|-------------------------------------|---|--------------------|
| N° CAS | 110-54-3 | |
| N° CE | 203-777-6 | INRS, 2008 |
| Noms français | Hexane (TSCA, EINECS, ENCS, AICS, SWISS, PICCS, ASIA-PAC, NZIoC); <i>n</i> -hexane (ECL, PICCS) | Santé Canada, 2009 |
| Nom chimique mentionné à l'annexe I | <i>n</i> -hexane | ECB/EINECS |
| Formule chimique | C ₆ H ₁₄ | Santé Canada, 2009 |
| Structure |  | |

Le *n*-hexane est le plus nocif des hydrocarbures saturés en C6. Les propriétés toxicologiques de l'hexane commercial peuvent ainsi varier de manière significative en fonction de sa teneur en *n*-hexane. Les données expérimentales se réfèrent en général au *n*-hexane pur (pureté supérieure à 95 %) ou à des mélanges dont la teneur en *n*-hexane est connue. En revanche, les études chez

l'homme résultent fréquemment d'expositions à des mélanges commerciaux de composition mal définie ou à des co-expositions avec de nombreux autres solvants (INRS, 2008).

L'US EPA, l'ATSDR, l'OEHHA et l'INRS s'accordent sur le lien causal entre exposition et toxicité au *n*-hexane chez l'Homme et l'animal, l'effet neurotoxique étant le plus sensible (celui qui apparaît aux doses les plus faibles).

2.2. Propriétés chimiques

Le *n*-hexane est un liquide incolore, très volatil, ayant une odeur d'hydrocarbures semblable à celle des carburants. Il est pratiquement insoluble dans l'eau (environ 10 mg/l à 20°C). Il est miscible à de nombreux solvants organiques.

Les propriétés physico-chimiques de la substance sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : propriétés physico-chimiques du *n*-hexane

| Paramètre | Valeur | Références |
|--|--|--|
| Masse molaire | 86,17 g/mol | INRS (2008), ATSDR (1999), NIOSH, EPA (2005) |
| Point d'ébullition (°C) | 68,7°C | INRS (2008), ATSDR (1999), NIOSH, EPA (2005) |
| Point de fusion (°C) | -94,3°C à -95,3°C | INRS (2008), ATSDR (1999), NIOSH, EPA (2005) |
| Densité | 0,6603 | INRS (2008), ATSDR (1999), NIOSH, EPA (2005) |
| Densité de vapeur | 2,97 | INRS (2008), ATSDR (1999), NIOSH, EPA (2005) |
| Tension de vapeur | 16 kPa à 20°C 25 kPa à 30°C 53 kPa à 50°C | INRS (2008), ATSDR (1999), NIOSH, EPA (2005) |
| Taux d'évaporation | 1,82 x 10 ⁵ Pa m ³ /mol | Santé Canada (2009) |
| logKow | Log Koc à 2.17 (modélisé) | Santé Canada (2009) |
| Point d'éclair | -22 à -26 °C en coupelle fermée | INRS (2008), ATSDR (1999), NIOSH, EPA (2005) |
| Température d'auto-inflammation | 225°C | INRS (2008), ATSDR (1999), NIOSH, EPA (2005) |
| Limites d'inflammabilité dans l'air (% volume) | Limite inf : 1,1% Limite sup : 7,5% | INRS (2008), ATSDR (1999), NIOSH, EPA (2005) |
| Coefficient de partage carbone organique/eau | Log Koc à 2,17 (modélisé) | Santé Canada (2009) |
| Solubilité dans d'autres solvants | Très soluble dans l'éthanol, l'éther éthylique et le chloroforme Soluble dans l'alcool, l'acétone et l'éther Miscible avec l'alcool, le chloroforme et l'éther | Santé Canada (2009) |

Les caractéristiques de l'hexane commercial varient évidemment selon sa composition.

2.3. Réglementation et classification

Le *n*-hexane a été classé par la Commission Européenne en tant que **toxique pour la reproduction de catégorie 2**, ce qui signifie que la substance soulève des préoccupations en matière de reproduction humaine en raison du risque éventuel d'altération de la fertilité. La décision repose sur l'observation, notamment dans une étude de Nylen *et al.* (1989), d'effets chez

les rats mâles après une exposition par inhalation ou ingestion au *n*-hexane ou à son métabolite, la 2,5-hexanedione, dans les études de reprotoxicité. Les effets se manifestaient par des modifications histologiques dans les testicules et les épидидymes, ainsi que des modifications des caractéristiques du sperme (Santé Canada, 2009).

Classification :

Phrases de risque : R11, R38, R48/20, R62, R65, R67 et R51/53.

Phrases S : S9, S16, S29, S33, S36/37, S61 et S62.

Dangers : Xn, F et N.

Rang ATP : 30 (2008)

Dans le cadre du nouveau système d'harmonisation globale concernant la classification des substances, le *n*-hexane entre dans les catégories suivantes :

- Flam. Liq. 2; H225
- Repr. 2; H361f
- Asp. Tox. 1; H304
- STOT RE 2 *; H373
- Skin Irrit. 2; H315
- STOT SE 3; H336
- Aquatic Chronic 2; H411

3. Valeurs toxicologiques de référence existantes

Santé Canada (2009) souligne que la dose critique associée à une exposition à des doses répétées de *n*-hexane par inhalation a été établie non seulement à partir des effets sur le système nerveux observés dans le cadre d'une étude d'exposition par inhalation chez les rats pendant 24 semaines, mais aussi à partir de l'augmentation de résorptions observée dans une étude de toxicité développementale chez la souris. La dose critique par voie orale a été établie en fonction des effets nocifs sur le muscle cardiaque et les paramètres connexes dans le cadre d'une étude de 30 jours chez les rats.

L'US EPA (2005), l'OEHHA (1999) et l'ATSDR (1999) ont déterminé que le système nerveux était l'organe cible lors des expositions au *n*-hexane. **Les effets neurotoxiques dus aux expositions à l'hexane ont été observés à des concentrations plus faibles que celles nécessaires pour altérer la fertilité.**

Le tableau 3 présente les VTR par inhalation pour une exposition chronique au *n*-hexane. Aucune VTR n'a été recensée pour les autres voies ou durées d'exposition.

Tableau 3 : VTR chroniques pour l'inhalation de *n*-hexane

| Organisme | Méthode de construction | Effet critique | Dose critique (BMD/ NOAEL/ LOAEL) | FE | VTR | Etude source |
|---------------|-------------------------|---|---|---|---|-----------------------------|
| ATSDR (1999) | LOAEL/FE | Etude chez l'homme Atteinte neurologique périphérique | LOAEL = 58 ppm (moyenne des expositions pondérée sur 8 heures) | UF _H = 10 UF _L = 10 | MRLc = 0.6 ppm (2100 µg/m ³) | Sanagi <i>et al.</i> (1980) |
| US EPA (2005) | BMCL _{HEC} /FE | Etude chez le rat Diminution de la vitesse de conduction des nerfs moteurs | BMCL _{HEC} = 215 mg.m ⁻³ | UF _H = 10 UF _A = 3 UF _S = 3 UF _D = 3 | RfD = 7x10 ⁻¹ mg/m ³ (700 µg/m ³) | Huang <i>et al.</i> (1989) |
| OEHHA (2000) | NOAEL/FE | Etude chez la souris Neuropathie périphérique (altérations électromyographiques) | NOAEL = 67,5 ppm (après ajustement sur la composition du mélange) | UF _H = 10 UF _A = 3 | REL = 7000 µg/m ³ | Miyagaki (1967) |

L'US EPA a proposé en 2005 une RfD de 7x10⁻¹ mg.m³ basée sur une étude animale de Huang (1989 d'après US EPA, 2005). Les auteurs ont exposé des rats Wistar (8 par groupe) par inhalation à 0, 500, 1200 et 3000 ppm (0, 1762, 4230, et 10 574 mg/m³) de *n*-hexane (12h/j ; 7j/semaine ; 16 semaines). Des variations statistiquement significatives et dose dépendantes dans la vitesse de conduction des nerfs moteurs ont été observées à 1 200 et 3 000 ppm. Des modifications histopathologiques des nerfs périphériques ont été rapportées avec une

démyélinisation et des œdèmes paranodulaires. Ces modifications sont visibles et marquées à la dose la plus élevée mais également visibles à la dose intermédiaire.

Une modélisation (modèle linéaire et estimation des paramètres par la méthode du maximum de vraisemblance) de la vitesse de conduction des nerfs moteurs (variable continue) a conduit au calcul d'une benchmark concentration BMC_{1sd} de 156 ppm et à une $BMCL_{1sd}$ (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la BMC_{1sd}) de 122 ppm. La BMC et la BMCL ont été calculées à partir d'une réponse correspondant à un changement dans les paramètres neurologiques d'une déviation standard par rapport à la moyenne chez les témoins. Le modèle de Hill s'ajustait le mieux selon les critères de l'US EPA avec les données issues de la 12^{ème} semaine. La BMC_{1sd} calculée correspond à un excès de risque approximatif de 10 %.

Cette valeur a été ensuite ajustée à une exposition continue (x 24/12 h), ce qui amène à calculer une $BMCL_{1sd ADJ}$ de 61.4 ppm (215 mg.m^{-3}). Concernant le calcul d'une concentration humaine équivalente, le *n*-hexane est considéré comme un gaz de catégorie 3 (peu actif sur l'appareil respiratoire, transfert rapide des poumons à la circulation sanguine, effets principalement non respiratoires). Par conséquent, la $BMCL_{1sd ADJ}$ de 215 mg.m^{-3} est par défaut multipliée par un ratio de 1 équivalent au coefficient de partition air/sang afin de calculer une concentration équivalente humaine. La $BMCL_{HEC}$ de 215 mg.m^{-3} a été utilisée comme point de départ afin de dériver la RfC. Un facteur d'incertitude arrondi à 300 a été appliqué pour tenir compte de la variabilité humaine ($UF_H = 10$), de la variabilité inter espèces ($UF_A = 3$), de l'extrapolation à une exposition chronique ($UF_S = 3$) et du manque de données ($UF_D = 3$).

A noter que l'US EPA avait retenu dans son pool d'études en vue de sélectionner l'étude source support de sa VTR, deux études de toxicité sur la reproduction par inhalation (Mast *et al.*, 1988 ; 1987). Dans l'étude de Mast *et al.* (1988), les auteurs rapportent une **augmentation significative du nombre de résorptions tardives chez les souris exposées uniquement à la dose la plus forte de 5 000 ppm**. L'US EPA a donc écarté cette étude en indiquant que les effets ont été observés uniquement à une dose, et que cette valeur s'avère supérieure à des doses produisant des effets neurologiques dans d'autres études. Dans l'étude de Mast *et al.* (1987), les auteurs observent une **diminution statistiquement significative du gain de poids chez les fœtus mâles pour les deux doses les plus élevées (1 000 et 5 000 ppm de *n*-hexane)**. Une augmentation statistiquement significative de **l'incidence de l'ossification réduite des sternèbres 1-4** (segment du sternum immature chez l'embryon qui fusionne par la suite) a été observée à la dose la plus élevée (5 000 ppm). L'US EPA a identifié un NOAEL à 200 ppm pour ces effets sur le développement mais souligne l'écart très important entre la NOAEL et la dose suivante à 1 000 ppm. Cette incertitude sur la relation dose réponse constitue une limite à l'exploitation de l'étude. Par ailleurs, l'US EPA note que, **contrairement aux études de Mast *et al.* (1987 ; 1988), les autres études de toxicité sur la reproduction** (Linder *et al.*, 1992 ; Mast *et al.*, 1988b ; De Martino *et al.*, 1987 ; Marks *et al.*, 1980 ; Bus *et al.*, 1979 ; Litton Bionetics, 1979) **n'ont pas indiqué que le *n*-hexane induisait des effets sur la fertilité et le développement.**

L'OEHHA a proposé en 2000 un REL de $7\,000 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$ fondé sur une étude animale de Miyagaki (1967 d'après OEHHA 1999). Des souris mâles SM-A ont été exposées par inhalation à 0, 100, 250, 500, 1 000, ou 2 000 ppm d'hexane commercial (65 à 70 % de *n*-hexane avec le reste mélange constitué d'isomères de la substance) pendant 6 jours par semaine pendant une année. Une augmentation de la complexité du voltage NMU (unité fonctionnelle de la jonction neuromusculaire) durant l'analyse électromyographique a été notée chez 0/6 contrôles, 1/6 dans le groupe à 100 ppm, 3/6 dans le groupe à 250 ppm, 5/6 dans le groupe à 500 ppm, 3/3 dans le groupe à 1 000 ppm et 4/4 dans le groupe à 2 000 ppm. Des altérations neuromusculaires ont été observées par électromyographie chez la souris exposée à 250 ppm et plus, mais pas chez les contrôles ou le premier groupe d'exposition. Une posture anormale et une atrophie musculaire

doses dépendantes ont été observées à 250 ppm et plus. Un NOAEL de 100 ppm a été identifié pour la neurotoxicité (68 ppm après ajustement sur la composition du mélange contenant 67,5 % de *n*-hexane). Le NOAEL de 68 ppm a été ajusté sur une durée d'exposition continue (NOAEL ADJ = $67,5 \times 6/7 = 57,9$ ppm). Un facteur d'incertitude de 30 a été appliqué pour tenir compte de la variabilité humaine ($UF_H = 10$) et de la variabilité inter espèces ($UF_A = 3$).

L'ATSDR a proposé en 1999 un MRLc de 0,6 ppm (2100 µg/m³) fondé sur une étude de Sanagi *et al.* (1980 d'après ATSDR, 1999). L'étude épidémiologique incluait 14 travailleurs témoins et 14 exposés tous de sexe masculin et issus d'une usine de fabrication d'alliages de carbure de tungstène. Les deux groupes ont été ajustés sur l'âge, la taille, le poids, la consommation d'alcool et de tabac. L'exposition a été estimée *via* 22 prélèvements individuels réalisés dans la zone où la substance était respirée pendant une durée moyenne de 6,2 ans (concentration moyenne de *n*-hexane s'élevant à 204 mg/m³ (58 ppm)). Toutefois, une co-exposition à l'acétone a également été décelée (39 +/- 30 ppm). Par rapport aux groupes témoins, on a pu observer, chez les ouvriers exposés, une hausse de la fréquence de maux de tête, de dysesthésies¹ dans les membres et de faiblesses musculaires. Une différence statistiquement significative a été rapportée pour la vitesse de conduction nerveuse et l'électromyogramme associés au nerf tibial postérieur. L'étude des autres paramètres n'était pas concluante. L'ATSDR a retenu un LOAEL de 58 ppm. L'ATSDR justifie l'absence d'ajustement temporel pour une exposition intermittente à une exposition continue en évoquant que la substance atteint un plateau dans le sang après une exposition de 100 minutes chez l'homme (Veulemans *et al.*, 1982 d'après ATSDR, 1999). Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué pour tenir compte de la variabilité humaine ($UF_H = 10$) et de l'utilisation d'un LOAEL ($UF_L = 10$). A noter que l'ATSDR discute du rôle de potentialisation liée à une co-exposition à l'acétone mais justifie le choix de cette étude en indiquant qu'à cette concentration, l'induction des cytochromes P450 hépatiques par l'acétone ou d'autres solvants n'affecte pas le taux de production du métabolite 2,5 hexanedione issu du *n*-hexane et vraisemblablement responsable des effets neurologiques. L'OEHHA a écarté cette publication en soulignant le rôle de potentialisation de l'acétone et le risque de surestimation des effets associés au *n*-hexane.

¹ La dysesthésie est une diminution ou une exagération de la sensibilité. Dans ce dernier cas, elle peut se manifester par des sensations de douleurs, d'engourdissement, de picotements ou de brûlures et être en rapport avec une lésion de la moelle épinière, d'une neuropathie périphérique ou une atteinte du système nerveux central.

4. Evaluations européennes ou internationales

Aucune évaluation de la toxicité du *n*-hexane par des instances d'expertise européenne ou internationale n'a été identifiée.

5. Toxicocinétique

5.1. Absorption

Le *n*-hexane est principalement absorbé par voie respiratoire mais aussi par ingestion et passage cutané (INRS, 2008). Aucune donnée précise humaine ou animale n'est disponible concernant l'absorption de cette substance. L'US EPA (2005) propose néanmoins quelques données informatives indirectes. A titre d'exemple, Baelum *et al.* (1998 d'après US EPA, 2005) ont observé une augmentation des niveaux de *n*-hexane dans l'air exhalé et la présence de 2,5 hexanedione (principal métabolite) dans les urines suite à l'exposition d'hommes volontaires (0,3 et 1,0 mg/min pendant 60 minutes) par un tube gastrique. D'autres données rapportent une absorption orale de la substance (Ono *et al.*, 1981 ; Kravasage *et al.*, 1980 d'après US EPA, 2005).

Peu d'études sont disponibles sur l'absorption suite à l'inhalation de *n*-hexane. Mutti *et al.* (1984 d'après US EPA, 2005) ont mesuré le *n*-hexane dans l'air inhalé et expiré de 10 travailleurs régulièrement exposés dans le cadre de leurs activités. La concentration moyenne pondérée sur 8 heures était de 69 ppm (243 mg/m³) et d'autres isomères du *n*-hexane étaient présents dans l'air. La rétention alvéolaire (différence entre air inspiré et air expiré) a été estimée à 25%. Les auteurs indiquent que le taux d'absorption, tenant compte de la rétention et de la ventilation alvéolaire, était approximativement de 17%. Dans une étude contrôlée chez 4 volontaires (2 hommes / 2 femmes), Tardif *et al.* (2007) ont mesuré un certain nombre de paramètres suite à l'exposition à 50 ppm dans une chambre. Les individus étaient soumis à différentes activités physiques afin d'évaluer leur impact sur la cinétique du *n*-hexane. Les résultats sont en faveur d'une faible contribution de l'activité physique sur la cinétique du *n*-hexane.

D'après l'INRS (2008), chez l'homme, environ 28 % de l'hexane inhalé est absorbé au niveau pulmonaire, sans saturation jusqu'à 204 ppm. Le pic sanguin est atteint en moins d'une heure après inhalation ou contact cutané.

Lors d'une étude menée sur 6 hommes volontaires soumis à une inhalation de 102 ou 204 ppm durant 4 heures, 22 à 24 % du *n*-hexane a été absorbé par les poumons et la demi-vie moyenne de cette substance dans le sang atteignait 1,5 à 2 heures.

5.2. Distribution

Le *n*-hexane est très lipophile. Après absorption, il passe au niveau sanguin où sa concentration atteint un plateau dans les 100 premières minutes, reste stable jusqu'à la fin de l'exposition puis diminue rapidement puis plus lentement avec des demi-vies d'élimination de 10 minutes et 1,5 à 2 heures. La substance est principalement distribuée par ordre d'affinité, aux graisses, foie, cerveau, muscle, rein, cœur et poumons (INRS, 2008).

Ainsi, après inhalation, le *n*-hexane est transporté au foie, principal site de métabolisation. Au niveau hépatique, le *n*-hexane est métabolisé en de multiples métabolites qui sont distribués dans différents tissus et organes (foie, cerveau, reins). Perbellini *et al.* (1985 d'après US EPA, 2005) ont

déterminé les valeurs de différents coefficients de partition chez l'homme (huile d'olive/eau ; sang/air ; tissus humains/air). Les valeurs sont de 146 (huile d'olive/eau) ; 0,8 (sang/air) et respectivement de 1,0 ; 2,8 ; 5,0 ; 5,0 ; 3,0 ; 5,2 et 104 pour les poumons, le cœur, le muscle, le cerveau, les reins, le foie et les graisses/air. Ces valeurs sont analogues à celles rapportées pour certains tissus chez le rat F344 (2,9 pour le muscle ; 5,2 pour le foie ; et 159 pour les graisses). Les coefficients estimés *in vitro* pour l'homme (8 volontaires) de 2,13 (sang/air) et de 4,66 (lait maternel) ont été utilisés pour calculer un coefficient de partition de 2,10 pour le partage lait/sang (Fisher *et al.*, 1970 d'après US EPA, 2005).

Seule une étude évaluant la distribution du *n*-hexane chez l'homme après inhalation a mesuré les concentrations sanguines à différents intervalles pendant 4 heures après l'exposition (102 et 204 ppm pendant 4 heures) (Veulemans *et al.* d'après US EPA, 2005). Les taux d'absorption correspondants ont été calculés à 0,84 et 1,59 mg/minute.

Chez le rat, le *n*-hexane traverse la barrière placentaire avant d'atteindre le fœtus. Bus *et al.* (1979 d'après US EPA, 2005) ont mesuré les concentrations de *n*-hexane dans le sang de rates F344 gestantes exposées par inhalation à 1000 ppm pendant 6 heures à GD20. Le *n*-hexane a été détecté dans le sang maternel, le foie, les reins, le cerveau et les fœtus. Les concentrations maximales de *n*-hexane ont été détectées immédiatement après arrêt de l'exposition. Les mêmes auteurs ont fait inhaler en 1 ou 5 fois du *n*-hexane durant une exposition de 6 heures à 1000 ppm à des rats males F344 (3/groupe) et ont recherché la présence de la substance dans le sang, le foie, les reins, le cerveau et le nerf sciatique. La substance a été identifiée dans tous les compartiments et les concentrations étaient indétectables après 1 heure dans le sang et après 4 heures dans le foie, les reins et le cerveau (Bus *et al.*, 1981 d'après US EPA, 2005).

Bus *et al.* (1979) indiquent que la substance et deux de ses métabolites (méthyl-*n*-butyl cétone et 2,5-hexanedione) traversent la barrière placentaire chez les rats exposés par inhalation (1000 ppm, 6h/j, 15 à 18 j de gestation). Les concentrations fœtales étaient similaires aux concentrations sanguines maternelles pour les 3 substances (INRS, 2008).

Aucune étude n'est disponible sur la distribution de la substance suite à une ingestion chez l'homme ou l'animal.

Lors d'expositions répétées, le *n*-hexane s'accumule dans le tissu adipeux avec une demi-vie d'élimination de 64 heures (INRS, 2008).

5.3. Métabolisme

Le *n*-hexane est métabolisé principalement au niveau hépatique par les oxygénases à cytochrome P450 (CYP2E1) en un certain nombre de composés alcooliques et cétoniques. L'oxydation en position 1 et 3 conduit à une détoxification (1 ou 3 hexanol) contrairement à l'oxydation en position 2 qui génère un métabolite toxique (2-hexanol) (INRS, 2008). Ensuite, le 2-hexanol est converti en 2-hexanone et 2,5-hexanediol. Ces deux métabolites sont par la suite métabolisés en 5-hydroxy-2-hexanone, 2,5-hexanedione et 4,5-dihydroxy-2-hexanone. La 2,5-hexanedione est considérée comme le métabolite toxique majeur produit chez l'homme lors d'une hydrolyse acide d'échantillons urinaires (Perbellini *et al.*, 1981 d'après US EPA, 2005). Dans cette étude portant sur les urines de 41 travailleurs de l'industrie de la chaussure exposés à de l'hexane commercial, l'exposition au *n*-hexane était corrélée individuellement avec les métabolites totaux ($r=0,7858$), avec le 2-hexanol ($r=0,6851$) et le 2,5-hexanedione ($r=0,6725$).

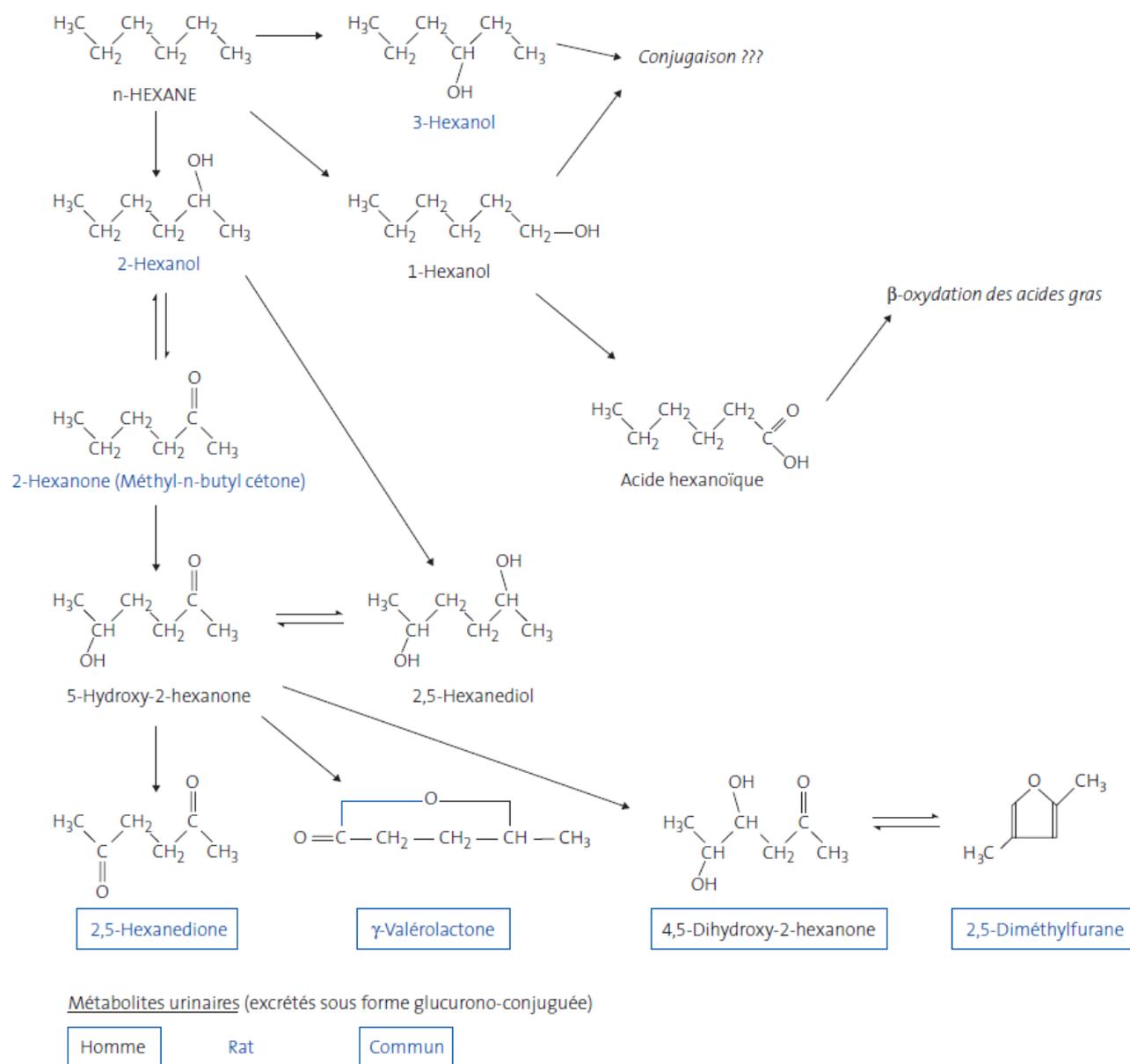
Le temps nécessaire à la métabolisation du *n*-hexane a été déterminé par Van Engelen *et al.* (1997 d'après US EPA, 2005). Des volontaires ont été exposés à environ 60 ppm pendant 15,5 minutes le matin et l'après-midi. Un pic de la concentration sanguine de 2,5-hexanedione a été observé entre 16,2 et 19,8 minutes après le début de l'exposition (aucune différence entre le matin et l'après-midi). D'autres études indiquent que les concentrations de 2,5-hexanedione détectées dans les urines humaines pourraient être un artefact de la méthode d'extraction utilisée, notamment en raison de l'hydrolyse acide.

Chez le rat, une étude de Fedtke et Bolte (1987 d'après US EPA, 2005) suggère que le 2-hexanol est le métabolite majeur du *n*-hexane après une exposition par inhalation. La formation des métabolites du *n*-hexane était observée pour des concentrations supérieures à 300 ppm. La formation de 1-, 2- et 3-hexanol et de 2-hexanone a été observée durant l'exposition mais a cessé 8 heures après l'exposition. Les concentrations initiales de 2,5-hexanedione et de 4,5-dihydroxy-2-hexanone étaient faibles et la métabolisation de ces deux substances a cessé 16 et 40 heures après l'exposition. Les premiers métabolites formés après une exposition par inhalation chez le rat étaient le 2-hexanol (double de tous les autres métabolites observés), puis le 4,5-dihydroxy-2-hexanone. Ces deux métabolites constituaient approximativement 90% de la totalité des métabolites. Les concentrations de 2,5-hexanedione étaient 10 fois inférieures à celles de 4,5-dihydroxy-2-hexanone.

Bus *et al.* (1979 d'après US EPA, 2005) ont observé le métabolisme du *n*-hexane dans les tissus maternels et fœtaux de rates F344 gestantes suite à une administration unique en 6 heures de 0 et 1000 ppm de la substance à GD12 et GD20. Le *n*-hexane, la 2,5-hexanedione et la 2-hexanone ont été détectés dans le foie, les reins, le cerveau, le sang et le fœtus plus de 18 heures après l'exposition. Le métabolisme des 3 substances fut rapide. La 2,5-hexanedione est le métabolite majeur qui a été observé dans tous les tissus maternels et chez le fœtus. Le pic de concentration dans les tissus a été détecté 4 heures après la fin de l'exposition.

Nakajima *et al.* (1991 d'après US EPA, 2005) ont caractérisé les enzymes CYP450 suite à l'inhalation du *n*-hexane chez les rats Wistar males. Le CYP2E1 est impliqué dans le métabolisme du *n*-hexane en 2,5-hexanedione. D'autres CYP tels que le CYP2B1/2 semblent impliqués pour la métabolisation du *n*-hexane. L'enzyme CYP2B1 pourrait métaboliser le *n*-hexane en 2- et 3-hexanol (ou CYP2A1 pour ce métabolite).

Chez l'homme, les métabolites sanguins apparaissent entre 16 et 20 minutes après le début de l'exposition (INRS, 2008). La figure 1 illustre la métabolisation du *n*-hexane chez l'Homme et le rat.

Figure 1 : métabolisme du *n*-hexane (INRS, 2008, ATSDR, 1999 ; US EPA, 2005)

5.4. Elimination

Plusieurs études chez l'Homme (Imbriani *et al.*, 1984 ; Mutti *et al.*, 1984 ; 1993 ; Ahonen et Schimberg, 1998 ; Saito *et al.*, 1991 ; Cardona *et al.*, 1993 ; Mayan *et al.*, 2001 ; 2002 ; Dos Santos *et al.*, 2002 ; Prieto *et al.*, 2003 d'après US EPA, 2005) ont exploré l'élimination du *n*-hexane principalement dans les urines suite à une exposition au poste de travail ou lors d'études contrôlées. Le *n*-hexane a été retrouvé dans les urines ainsi que la 2,5-hexanedione, 2,5-diméthylfurane, 2-hexanol et la γ -valérolactone.

Chez l'Homme, une partie du *n*-hexane absorbé (jusqu'à 10 %) est éliminée sous forme inchangée dans l'air expiré ; cette élimination rapide est biphasique avec des demi-vies de 5 à 10 minutes et de 100 minutes. La demi-vie d'excrétion des métabolites est de 13 à 14 heures. Une forte corrélation a été montrée entre le *n*-hexane dans l'air expiré et la concentration urinaire de 2,5-hexanedione (INRS, 2008). En milieu professionnel, le dosage de la 2,5-hexanedione libre et/ou totale est un indicateur relativement spécifique de l'exposition au *n*-hexane mais c'est aussi un métabolite de la 2-hexanone (méthyl-*n*-butylcétone).

Plusieurs études décrivent également l'élimination urinaire suite à une inhalation au *n*-hexane (Bus *et al.*, 1982 ; Baker et Rickert, 1981 ; Frontali *et al.*, 1981 d'après US EPA, 2005). Les métabolites détectés dans les urines incluaient la 2-hexanone, la 2,5-hexanedione, la 5-hydroxy-2-hexanone, le 2-hexanol, le diméthylfurane, le 3-hexanol et la γ -valerolactone. Baker et Rickert (1981) ont administré en une inhalation unique de 6 heures 500, 1 000, 3 000 ou 10 000 ppm de *n*-hexane à des rats mâles F344. Les quantités totales de diméthylfurane et de 2,5-hexanedione étaient supérieures dans les échantillons urinaires soumis à une hydrolyse acide, comparativement à ceux non traités. Cette modification était probablement due à une déshydratation ou une hydrolyse des métabolites conjugués au diméthylfurane ou à la 2,5-hexanedione en phase acide (Fedtke et Bolt, 1986 d'après US EPA, 2005).

Chez le rat exposé au *n*-hexane marqué au carbone 14, sa métabolisation est fonction de la concentration jusqu'à 300 ppm, et est saturée à 3 000 ppm. L'excrétion pulmonaire du *n*-hexane reflète la saturation métabolique (12 % de la concentration à 500 ppm, 62 % à 10 000 ppm). Le métabolite urinaire majeur est le 2-hexanol (60 à 70 % des métabolites urinaires) excrété, ainsi que la 2-hexanone, dans les 8 premières heures d'exposition. La demi-vie moyenne d'excrétion des métabolites est de 12,7 heures à 500 ppm (INRS, 2008 ; US EPA, 2005 ; Santé Canada, 2009).

Une seule étude chez l'homme suite à l'ingestion de *n*-hexane a été identifiée. Baelum *et al.* (1998 d'après US EPA, 2005) ont collecté les urines de volontaires immédiatement après l'exposition au *n*-hexane *via* une sonde gastrique et après 1, 2, 3 et 4,5 heures. Les échantillons contenaient de la 2,5 hexanedione. Aucune étude par ingestion chez l'animal n'a été recensée dans la littérature.

5.5. Interaction

Une co-exposition avec du toluène, du xylène ou de la méthyléthyl-cétone inhibe le métabolisme de l'hexane et la formation de 2,5-hexanedione. Certaines publications suggèrent qu'une co-exposition avec l'acétone potentialise le métabolisme et la neurotoxicité du *n*-hexane (Cardona *et al.*, 1996 ; Ladefoged *et al.*, 1994 ; 1989 ; Larsen *et al.*, 1991 d'après US EPA, 2005).

Une étude de Larsen *et al.* (1991 d'après US EPA, 2005) montre qu'une co-exposition à l'acétone influence la toxicité du *n*-hexane sur la reproduction du mâle. Les auteurs ont exposé des rats mâles (10/groupe) à 0, 0,13 (170 mg/kg/j), 0,25 (270 mg/kg/j) ou 0,5 % (440 mg/kg/j) de 2,5 hexanedione seul ou en mélange avec 0,5 % d'acétone (poids/volume) pendant 6 semaines dans l'eau de boisson. A la 5^{ème} semaine d'exposition, la moitié des rats a été accouplés avec des femelles non exposées et le nombre d'accouplements et de gestations a été enregistré. L'autre moitié des rats a été accouplée après une période de 10 semaines de récupération avec les mêmes examens. Le nombre d'accouplements n'a été affecté dans aucun des groupes. Une diminution statistiquement significative du poids des testicules et du nombre de gestations et de fœtus a été observée pour les rats exposés à 0,5 % de 2,5-hexanedione seul et 0,25 % ainsi que 0,5 % de 2,5-hexanedione avec de l'acétone après 6 semaines. La combinaison la plus forte induisait une infertilité chez le rat mâle. Après la 10^{ème} semaine de récupération, les effets sur les testicules et la fertilité persistaient pour les rats exposés à la dose la plus forte ou avec le mélange. Après la période de récupération, l'atrophie testiculaire et la réduction des diamètres des tubules testiculaires étaient présentes dans tous les groupes d'exposition sauf pour le groupe exposé uniquement à l'acétone. Les auteurs indiquent que l'acétone potentialise les effets de la 2,5 hexanedione sur les testicules.

5.6. Modèles PBPK

Les modèles existants sont peu nombreux et limités. Perbellini *et al.* (1985, 1986, 1990 d'après US EPA, 2005) ont proposé plusieurs publications décrivant la construction d'un modèle PBPK concernant la distribution du *n*-hexane et de ses métabolites au sein de 8 compartiments. Ces derniers incluent le site d'absorption (poumons), les tissus hautement vascularisés, les muscles, un compartiment gras, un compartiment pour la métabolisation et 3 autres déterminants pour la cinétique et le métabolisme de la substance (compartiment de biotransformation, urinaire et aqueux). Les auteurs modélisent le catabolisme du *n*-hexane, avec la production de 2,5 hexanedione et ses transferts aux compartiments aqueux et urinaire. Les auteurs considèrent que la substance est instantanément en équilibre avec chaque compartiment.

Le foie est considéré comme le seul site de métabolisation et toutes les constantes mesurées sont de premier ordre (Perbellini *et al.* 1986 d'après US EPA, 2005). Les auteurs se sont appuyés sur les données de la littérature (volume, flux sanguin...) et ont utilisé des équations différentielles pour élaborer le modèle pharmacocinétique. Les données issues du modèle ont été comparées avec des résultats d'études contrôlées chez l'homme (Veulemans *et al.*, 1982 d'après US EPA, 2005). Après modélisation d'une exposition hypothétique chez l'homme d'environ 100 ppm pendant 4 heures, la valeur correspondant à la concentration sanguine de *n*-hexane (176 µg/l) était équivalente à la concentration mesurée chez le volontaire (207 +/- 32µg/l). Le modèle tient compte d'une diminution rapide des concentrations de *n*-hexane après l'exposition avec une équation de régression (demi-vie sanguine de 94 minutes). Le *n*-hexane peut également s'accumuler dans les tissus graisseux et les auteurs ont retenu une demi-vie de 64 heures dans ces tissus. L'US EPA (2005) souligne les limites de ce modèle notamment en cas d'extrapolation voie à voie et d'espèce à espèce. Les études indiquent que le métabolite principal chez l'homme est le 2,5-hexanedione contrairement à l'animal de laboratoire où le métabolite majeur est le 2-hexanol. La dose orale de *n*-hexane nécessaire pour atteindre le même profil de concentration sanguine pour le 2,5-hexanedione, tenant compte de l'absorption gastro-intestinale, n'est pas évoquée par les auteurs. Hamelin *et al.* (2005) ont proposé un modèle PBPK afin d'évaluer la cinétique du *n*-hexane au repos et lors d'une activité physique chez l'homme.

Le modèle de transfert dans le lait proposé par Fisher *et al.* (1997 d'après US EPA, 2005) a été développé à partir de données chez le rongeur publiées dans la littérature et correspondant à des constantes de solubilité tissulaire et des constantes métaboliques, afin d'estimer les paramètres métaboliques tissulaires humains (Fisher *et al.*, 1997 d'après US EPA, 2005). Le modèle n'a pas été validé. Les auteurs considèrent que l'absence de données d'exposition et toxicocinétiques sur le transfert de substances chimiques lors de l'allaitement de nourrissons constitue une limite du modèle.

6. Toxicité

6.1. Toxicité sur la reproduction et le développement

6.1.1. Données animales

Fertilité

Exposition par inhalation

De Martino *et al.* (1987) ont exposé des rats Sprague Dawley par inhalation (12-39 animaux/groupe) au *n*-hexane (pureté 99 %) à 0 et 5 000 ppm pendant différentes périodes :

- groupe 1 : exposition unique pendant 24 h et sacrifice des animaux 2, 7, 14, 30 jours après l'exposition ;
- groupe 2 : 16 h/j. pendant 2 à 8 jours et sacrifice des animaux 2, 4, 6 et 8 jours de traitement;
- groupe 3 : 16 h/j. 6 j/sem. jusqu'à 6 semaines et sacrifice des animaux chaque semaine à l'issue de la première semaine, puis 5, 10, 20 et 29 semaines après 5-6 semaines d'exposition.

Des rats ont été sacrifiés à différentes périodes de l'étude suivant l'exposition (cf ci-dessus), pour examen histologique. Les lésions testiculaires et épидидymaires ont été évaluées selon 5 grades de gravité. Une dégénérescence localisée des spermatocytes et une exfoliation moyenne des spermatides allongées à 5 000 ppm ont été observées. Les spermatocytes en prophase méiotique (leptotène et zygotène), les spermatocytes en transition ainsi que ceux entrant en métaphase apparaissaient plus susceptibles à l'action du *n*-hexane que les spermatocytes pachytènes. D'autres effets observés à différents moments de l'étude, une fois l'exposition terminée, comprenaient la présence de cellules germinales dégénérescentes et de cellules inflammatoires dans les tubules séminifères. La gravité des lésions dans les tubules séminifères augmentait avec la durée de l'exposition et l'exposition longue entraînait une réduction du diamètre et le collapsus des tubules, y compris des tubules aplasiques. Les testicules et/ou les épидидymes de tous les rats étaient touchés après trois semaines, pour les groupes exposés jusqu'à six semaines de suite. Les lésions étaient réversibles suite à l'exposition de 24 heures, mais pas dans les deux autres groupes. Une polyneuropathie a été observée dans le groupe 3, après 4 semaines de traitement.

Les auteurs concluent qu'une exposition au *n*-hexane par inhalation à la dose de 5 000 ppm entraîne des dommages sévères des tubes séminifères comparables à ceux observés par voie orale avec la 2-5-hexanedione (Chapin, 1982).

Nylen *et al.* (1989) ont également rapporté des lésions testiculaires et une diminution du poids des testicules chez des rats Sprague Dawley. Des rats mâles ont été exposés au *n*-hexane à raison de 3 524 mg/m³ (1 000 ppm) (18 h/j ; 7j/7j ; 61 j). Deux semaines (4/6 rats) et dix mois (3/6 rats) après la fin de l'exposition, des dommages ont été observés au niveau des testicules sous la forme d'une diminution de la taille et du poids, d'une atrophie des tubes séminifères et de la perte des cellules (spermatozoïdes) immunoréactives au facteur de croissance des nerfs (NGF²). A noter qu'une atrophie des muscles des pattes postérieures a eu lieu chez tous les animaux ayant subi des atteintes testiculaires. La perte totale de la lignée de cellules germinales a eu lieu chez quelques rats jusqu'à 14 mois suivant l'exposition indiquant une atteinte testiculaire permanente (Nylen *et al.*, 1989 d'après Santé Canada, 2009). Les auteurs évoquent une toxicité primaire du *n*-hexane

² Les cellules normales en spermatogenèse réagissent au facteur NGF

sur les cellules de Sertoli. D'après eux, ces résultats confortent les observations faites par De Martino *et al.* (1987) après une exposition unique à 5 000 ppm. Santé Canada indique que 1 000 ppm constitue le LOAEL le plus faible associé à la toxicité pour la fertilité des mâles par inhalation.

Mast *et al.* (1988b d'après Santé Canada, 2009 ; US-EPA, 2005) ont exposé des souris B6C3F1 mâles (20 animaux/groupe) au *n*-hexane par inhalation en milieu confiné à des doses de 0, 705, 3 524 ou 17 622 mg/m³ (0, 200, 1 000, 5 000 ppm), 20 heures par jour pendant 5 jours. Des souris ont été sacrifiées 5 semaines après l'exposition pour en faire l'examen histologique. Aucun effet sur la morphologie des spermatozoïdes ou aucune anomalie n'a été détecté, et aucune preuve de lésions de l'appareil génital n'a été observée.

Mast *et al.* (1988c d'après Santé Canada, 2009 ; US-EPA, 2005) ont exposé des souris CD-1 mâles (20 animaux/groupe) au *n*-hexane par inhalation en milieu confiné à des doses de 0, 705, 3 524 ou 17 622 mg/m³ (0, 200, 1 000, 5 000 ppm) (20 heures par jour pendant 5 jours). Les mâles ont ensuite été accouplés avec des femelles non exposées. Les femelles ont été sacrifiées 12 jours après le dernier accouplement et un examen portant sur leur capacité de reproduction et le nombre et la viabilité des implantations fœtales a été réalisé afin d'évaluer la capacité du *n*-hexane à induire des effets dominants létaux chez le mâle. Le nombre d'implants vivants était systématiquement supérieur à 10 fœtus par portée et aucun effet n'a été rapporté par les auteurs (nombre d'implants morts, résorptions fœtales). Les auteurs concluent qu'une exposition à court terme par inhalation au *n*-hexane n'induit pas d'effets dominants létaux chez la souris CD-1.

Aucun effet sur la reproduction n'a été observé chez des rats mâles Sprague Dawley exposés à 500 ppm de *n*-hexane pendant 22 heures par jour durant 6 mois (IRDC, 1981 d'après ATSDR, 1999). Aucune lésion n'a été relevée lors de l'examen des tissus de la reproduction (vésicules séminales, prostate, testicules, épидидyme). Cavender *et al.* (1984 d'après ATSDR, 1999) n'ont pas observé de changement histopathologique dans les tissus reproducteurs de rats (0, 3 000, 6 500 et 10 000 ppm; pureté 99,5 %; 6 h/j; 5 j/sem. pendant 13 semaines) incluant les ovaires, l'utérus, les oviductes, le vagin, les vésicules séminales, la prostate, les testicules et l'épididyme.

Dunnick *et al.* (1989 d'après ATSDR, 1999) n'ont pas rapporté de changement histopathologique dans les vésicules séminales, la prostate, les testicules, les épидидymes, les ovaires et l'utérus de souris B6C3F1 (0, 500, 1 000, 4 000 et 10 000 ppm; 6 h/j et 0 et 1 000 ppm; 22 h/j ; 5 j/sem. pendant 13 semaines; pureté > 99 %).

Aucun effet sur la fertilité des souris mâles CD-1 n'a été rapporté par Litton Bionetics (1979 d'après ATSDR, 1999), suite à une exposition intermédiaire de *n*-hexane à 99 et 396 ppm (0, 100 et 400 ppm; pureté non précisée; 6 h/j; 5 j/sem. pendant 8 semaines). Les indices de fertilité étaient équivalents pour les femelles issues du groupe contrôle ou exposé.

Dans une étude où les réponses au *n*-hexane chez des rats F344 âgés de 21 et de 80 jours ont été comparées, les poids absolus et relatifs des testicules sont significativement inférieurs par rapport au groupe contrôle (0 et 1 000 ppm; pureté 95 %; 24 h/j; 6 j/sem. pendant 11 semaines). Aucune différence n'a été notée entre les groupes exposés. Aucun examen histologique des tissus n'a été effectué (Howd *et al.*, 1983 d'après ATSDR, 1999).

Enfin, deux études présentées dans l'IPCS, 1991 (API 1983; De Groot *et al.*, 1984) ne rapportent pas de lésion testiculaire chez des rats exposés à l'hexane (0 et 500 ppm; pureté 99 %; pendant 6 mois; 0 et 900 ppm; pureté 99 %; pendant 18 mois). Une autre étude citée dans l'IPCS, 1991

(Kurita *et al.*, 1974) mentionne une légère congestion des testicules chez des rats (0 et 850 ppm; pureté non précisée; 6 j/sem. pendant 20 semaines) (PMSD, 2005).

Malorni *et al.* (1984) ont noté des changements morphologiques dans les testicules (tubules séminifères) de rats exposés (0 et 5 000 ppm; pureté 99 %; 16 h/j; 6 j/sem. jusqu' à l'apparition de signes de polyneuropathie). Il s'agit d'un résumé d'étude présenté à une conférence internationale (PMSD, 2005).

Tableau 4 : synthèse des études de fertilité chez l'animal pour une exposition par inhalation au n-hexane

| Auteurs | Espèces | Protocole d'exposition | Effets observés | NOAEL / LOAEL |
|---------------------------------|--|---|---|------------------|
| De Martino <i>et al.</i> (1987) | rats Sprague Dawley (12-39 animaux/groupe) | 0 et 5000 ppm groupe 1 : exposition unique pendant 24 h ; groupe 2 : 16 h/j. pendant 2 à 8 jours; groupe 3 : 16 h/j; 6 j/sem. jusqu'à 6 semaines Deux groupes contrôles | dégénérescence localisée des spermatocytes et exfoliation moyenne des spermatides allongés à 5 000 ppm présence de cellules germinales dégénérantes et de cellules inflammatoires dans les tubules séminifères lésions irréversibles pour les durées d'expositions les plus longues | LOAEL à 5000 ppm |
| Nylen <i>et al.</i> (1989) | rats mâles Sprague Dawley | 0 et 1000 ppm 18 h/j ; 7j/7j ; 61 j | diminution de la taille et du poids des testicules, atrophie des tubes séminifères et perte de la population de cellules immunoréactives du facteur de croissance nerveuse dans les tissus testiculaires perte totale de la ligne de cellules germinales chez quelques rats | LOAEL à 1000 ppm |
| Mast <i>et al.</i> (1988b) | souris B6C3F1 mâles (20 animaux/groupe) | 0, 200, 1000, 5 000 ppm 20 h/j ; 5 j | Aucun effet observé | |
| Mast <i>et al.</i> (1988c) | souris CD-1 mâles (20 animaux/groupe) | 0, 200, 1000, 5 000 ppm 20 h/j ; 5 j | Aucun effet observé | |
| IRDC (1981) | rats mâles Sprague Dawley | 0 et 500 ppm 22 h/j ; 6 mois | Aucun effet observé | |
| Cavender <i>et</i> | rats F344 | 0, 3000, 6500 et 10000 ppm | Aucun effet observé | |

| | | | | |
|--|--------------------|---|--|------------------|
| <i>al.</i> (1984) | | 6 h/j; 5 j/sem. ;13 sem | | |
| Dunnick <i>et al.</i> (1989) | souris B6C3F1 | 0, 500, 1000, 4 000 et 10000 ppm; 6 h/j et 0 et 1000 ppm; 22 h/j ; 5 j/sem. pendant 13 sem | Aucun effet observé | |
| Litton Bionetics (1979) | souris males CD-1 | 0, 100 et 400 ppm 6 h/j; 5 j/sem ; 8 sem | Aucun effet observé | |
| Howd <i>et al.</i> (1983) | rats males F344 | 0 et 1000 ppm; 24 h/j; 6 j/sem ; 11 semaines | Aucun effet observé | |
| IPCS, 1991 (API 1983; De Groot <i>et al.</i> , 1984) | rats CD ou Wistar, | 0 et 500 ppm; 6 mois; 0 et 900 ppm; 18 mois | Aucun effet observé | |
| IPCS, 1991 (Kurita <i>et al.</i> , 1974) | rats Wistar | 0 et 850 ppm 6 j/sem. 20 sem | légère congestion des testicules chez des rats | |
| Malorni <i>et al.</i> (1984) | rats | 0 et 5000 ppm 16 h/j; 6 j/sem. | changements morphologiques dans les testicules (tubules séminifères) | LOAEL à 5000 ppm |

Exposition par ingestion

Krasavage *et al.* (1980) ont exposé des rats CD (SD) BR mâles par gavage aux doses de 0, 570, 1140 et 4 000 mg/kg, 5 j/sem pendant 90 jours et 120 jours pour la dose la plus élevée. Une atrophie de l'épithélium germinal testiculaire a été constatée à la dose la plus élevée (Santé Canada, 2009). **La dose de 4 000 mg/kg pc/j représente le LOAEL le plus faible relevé dans la littérature.**

Une autre étude a été réalisée chez le rat Sprague Dawley mâle à 0 et 20 000 mg/kg/j. pendant 1 jour ou 0 et 10 000 mg/kg/j. pendant 5 jours (Linder *et al.*, 1992). Des rats ont été sacrifiés aux jours 2 et 14 pour le groupe exposé 1 jour ainsi qu'aux jours 8 et 17 pour le groupe exposé 5 jours. Une diminution statistiquement significative du poids de la prostate et du poids corporel a été enregistrée trois jours après la fin de l'exposition à 10 000 mg/kg, sans changement significatif au 13^{ème} jour, ni suite à l'ingestion de 20 000 mg/kg sur une seule journée. Aucune atteinte histopathologique n'a été détectée dans les testicules et les épидидymes. Suite aux deux modes d'exposition, aucune modification de la morphologie et de la motilité des spermatozoïdes n'a été constatée. Une diminution significative du nombre de spermatozoïdes par testicule a été notée deux jours après l'ingestion de 20 000 mg/kg mais pas après 14 jours. Les auteurs ont considéré que les effets étaient difficilement interprétables en raison de la petite taille de l'échantillon, des résultats qui n'ont montré que peu de changements par rapport aux groupes témoins et du manque d'effets dans les résultats connexes (Linder *et al.* 1992 d'après Santé Canada, 2009 ; PMSD, 2005 ; US EPA, 2005 ; ATSDR, 1999).

Tableau 5 : synthèse des études sur la fertilité chez l'animal pour une exposition par ingestion au n-hexane

| Auteurs | Espèces | Protocole d'exposition | Effets observés | NOAEL / LOAEL |
|--------------------------------|-------------------------|--|---|--------------------------|
| Krasavage <i>et al.</i> (1980) | rats CD (SD) BR mâles | 0, 570, 1140 et 4000 mg/kg 5 j/sem. 90 j et 120 j pour la dose la plus élevée | atrophie de l'épithélium germinal testiculaire | LOAEL à 4 000 mg/kg pc/j |
| Linder <i>et al.</i> (1992) | rat Sprague Dawley mâle | 0 et 20000 mg/kg/j. 1 j 0 et 10000 mg/kg/j. 5 j | diminution significative du poids de la prostate et du poids corporel enregistrée 3 jours après la fin de l'exposition à 10 000 mg/kg, sans changement significatif au 13 ^{ème} jour, ni suite à l'ingestion de 20 000 mg/kg sur une seule journée diminution significative du nombre de spermatozoïdes par testicule après l'ingestion de 20 000 mg/kg | |

Développement

Exposition par inhalation

Bus *et al.* (1979) ont réalisé une étude chez les rats femelles F344 en gestation (0 et 1 000 ppm de *n*-hexane ; pureté 99,0 % ; 6 h/j ; pendant trois périodes de traitement : jours 8 à 12 de la gestation, jours 12 à 16 et jours 8 à 16). Les femelles (7 contrôles et 7 exposées) ont été sacrifiées au 22^{ème} jour de gestation et autopsiées en examinant le nombre et la position des fœtus morts, vivants ou résorbés, le poids fœtal, ainsi que le nombre et le type d'anomalies fœtales, malformations ou variations squelettiques. Aucun signe de toxicité maternelle n'a été noté. Aucun effet n'a été observé sur le nombre de résorptions et l'incidence des anomalies squelettiques. Le nombre d'animaux utilisés et de fœtus examinés par groupe (18 à 36) était toutefois faible. La progéniture des femelles exposées de GD 8 à GD 16 présentait un poids de naissance approximativement inférieur de 14 % par rapport aux contrôles (jusqu'à 3 semaines après la naissance). Les auteurs ont conclu que la substance présentait peu d'effets sur la reproduction et le développement des rats F344.

Lors d'une étude de Litton Bionetics (1979), aucun effet sur le développement n'a été observé (nombre d'animaux vivants par portée, nombre de sites d'implantation, de résorptions, taille moyenne des portées, poids fœtal moyen, anomalies squelettiques). Des rats CRL:COBS CD(SD)BR (20 femelles gestantes/groupe) ont été exposés à 0, 100 et 400 ppm de *n*-hexane (pureté non précisée) durant 6h /j du 6^{ème} au 15^{ème} de la gestation avec un examen sur de nombreux fœtus (150-188 fœtus par groupe d'exposition).

Mast *et al.* (1987) ont rédigé une publication à partir des résultats d'une étude réalisée pour le NTP. Les auteurs ont exposé des rats femelles gestantes Sprague Dawley (30 animaux/groupe) à 0, 200, 1 000 et 5 000 ppm de *n*-hexane (> 99,5% de pureté) 20 h/j du 6^{ème} au 19^{ème} jour de gestation. La toxicité maternelle a été examinée au cours de l'expérimentation. Le poids des fœtus, des utérus et des placentas a été mesuré sur les animaux sacrifiés à GD 20. Le nombre de sites d'implantation et de fœtus vivants, morts ou résorbés a été comptabilisé. Un examen histopathologique a été réalisé sur les fœtus vivants. Les auteurs rapportent une diminution statistiquement significative du gain de poids corporel maternel pour les femelles les plus exposées. Aucun décès intra utérin n'a été constaté. Une réduction du poids des fœtus a été observée chez les petits issus des femelles exposées aux deux doses les plus élevées (7 % et 15% respectivement pour 1 000 et 5 000 ppm avec une toxicité maternelle pour cette dernière dose). Les auteurs observent une augmentation statistiquement significative de l'incidence d'un retard d'ossification du sternbrae 1-4 par portée pour les petits issus de femelles exposées à 5 000 ppm (38,7 +-23,7 vs 13,8+-21,6 pour le groupe contrôle). Les auteurs notent que cet effet est dose dépendant. Ils concluent que 200 ppm est le NOAEL pour les effets développementaux sur les rats Sprague Dawley.

Dans une seconde étude, Mast *et al.* (1988a) ont exposé par inhalation des souris CD-1 gestantes (30 animaux/groupe) à 0, 200, 1 000 et 5 000 ppm de *n*-hexane (pureté 99,2 %) 20 h/j du 6^{ème} au 17^{ème} jour de la gestation. La toxicité maternelle a été déterminée à GD 18, et les examens relatifs à la toxicité sur la reproduction, le développement et le caractère tératogène de la substance sont similaires à ceux de Mast *et al.* (1987). À 5 000 ppm, une réduction du poids corporel de la mère pouvait être observée au 18^{ème} jour de gestation, tout comme une diminution du ratio du poids de l'utérus gravide au gain de poids hors gestation, et une baisse cumulée du gain de poids total des mères. Cette baisse est supposée être le résultat de la réduction du poids de l'utérus gravide plutôt que de la baisse du gain de poids hors gestation (présence de toxicité maternelle). Le poids moyen des fœtus femelles était diminué (environ 6 %) à 5 000 ppm (diminution dose dépendante).

Le nombre de fœtus vivants par portée était diminué dans tous les groupes par rapport aux contrôles historiques de la souche. Une augmentation du nombre de résorptions fœtales a été observée à 200 (résorptions précoces et tardives) et 5 000 ppm (résorptions tardives) mais pas à 1 000 ppm. Les auteurs indiquent que l'analyse des tendances souligne que l'augmentation de l'incidence du pourcentage moyen de résorptions tardives était positivement et significativement corrélée avec les doses. Aucune malformation ou variation n'a été observée. Le *n*-hexane n'est donc pas tératogène. Les auteurs concluent qu'aucun NOAEL ne peut être dérivé de cette étude. Santé Canada indique que la dose de 200 ppm constitue le LOAEL le plus faible par inhalation pour le développement d'après les études disponibles.

Stoltenburg-Didinger *et al.* (1990) ont exposé des rats femelles Wistar (0, 500, 800 et 1 000 ppm; pureté 99 %; 23 h/j; 7 j/sem; jours 0 à 21 de la gestation). Ils ont noté une augmentation des résorptions, une diminution du poids fœtal (22 % à PND9 et 13% à PND25) et un retard de l'histogénèse du cortex cérébelleux. Le nombre d'animaux utilisés est faible et l'étude ne présente pas d'analyse statistique des résultats. Une neurotoxicité a été observée chez les mères.

Deux résumés d'études sont cités dans l'IPCS 1991. Le premier ne rapporte pas d'effet significatif (croissance, âge à l'ouverture des yeux), le deuxième note un changement électro-physiologique statistiquement significatif dans le cerveau des ratons âgés de 45 jours à la dose de 10 000 ppm (0, 100, 2 000 et 10 000 ppm; 7 h/j; pureté non précisée; 15 jours avant la gestation et pendant les 18 jours de la gestation). Les données sur la toxicité maternelle n'ont pas été présentées (PMSD, 2005).

Tableau 6 : synthèse des études sur le développement chez l'animal pour une exposition par inhalation au n-hexane

| Auteurs | Espèces | Protocole d'exposition | Effets observés | NOAEL / LOAEL |
|---|--|--|--|-----------------|
| Bus <i>et al.</i> (1979) | rats femelles F344 en gestation (7/groupe) | 0 et 1 000 ppm 6 h/j; pendant trois périodes de traitement : GD 8 à 12, GD 12 à 16 et GD 8 à 16 | progéniture des femelles exposées de GD 8 à GD 16 présentant un poids de naissance approximativement inférieur de 14% par rapport aux contrôles | |
| Litton Bionetics (1979) | rats femelles CRL:COBS CD(SD)BR en gestation (20 /groupe) | 0, 100 et 400 ppm 6h /j de GD6 à 15 | Aucun effet observé | |
| Mast <i>et al.</i> (1987) | rats femelles gestantes Sprague Dawley (30 animaux/groupe) | 0, 200, 1000 et 5000 ppm 20 h/j de GD6 à 19 | réduction du poids des fœtus chez les petits issus des femelles exposées (7% et 15% respectivement pour 1000 et 5000 ppm avec une toxicité maternelle pour cette dernière dose) augmentation significative et dose dépendante de l'incidence d'un retard d'ossification du sternbrae 1-4 par portée pour les petits issus de femelles exposées à 5000 ppm (38,7 +-23,7 vs 13,8+-21,6 pour le groupe contrôle) | NOAEL à 200 ppm |
| Mast <i>et al.</i> (1988a) | souris CD-1 gestantes (30animaux/groupe) | 0, 200, 1 000 et 5 000 ppm 20 h/j de GD6 à 17 | poids moyen des fœtus femelles diminué (environ 6%) à 5000 ppm (diminution dose dépendante) augmentation des résorptions fœtales à 200 et 5000 ppm mais pas à 1000 ppm par rapport aux contrôles | LOAEL à 200 ppm |
| Stoltenburg-Didinger <i>et al.</i> (1990) | rats femelles Wistar gestantes | 0, 500, 800 et 1 000 ppm 23 h/j; 7 j/sem; GD0 à 21 | augmentation des résorptions diminution du poids fœtal (22 % à PND9 et 13% à PND25) retard de l'histogénèse du cortex cérébelleux | |

Exposition par ingestion

Une étude de Marks *et al.* (1980) a été réalisée chez la souris femelle CD 1 par gavage de *n*-hexane (pureté 99 %) du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation. Dans la première partie de l'étude, 4-30 souris femelles ont été exposées par gavage à des doses uniques de *n*-hexane présent dans l'huile de coton à 0, 260, 660, 1 320 ou 2 200 mg/kg-pc./jour. Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe contrôle et les groupes exposés pour les effets suivants : nombre total d'implants, nombre de résorptions, mortalité fœtale, sexe ratio, nombre de fœtus anormaux ou vivants par femelle gestante et poids fœtal. Des signes de toxicité maternelle (1/14 avec un gain de poids réduit) ont été observés. Dans la seconde partie de l'étude, 19-26 souris gestantes par groupe ont été exposées à des doses de *n*-hexane présent dans l'huile de coton à 0, 2 170, 2 830, 7 920 ou 9 900 mg/kg-pc/jour du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation (pureté 99 %) (administré par ingestion en trois fois). Toutes les femelles gestantes ont été sacrifiées au 18^{ème} jour de gestation et les utérus ont été examinés afin de comptabiliser le nombre de sites d'implantation. Les fœtus vivants ont été examinés afin d'identifier les malformations internes, externes et les variations squelettiques. La mortalité des femelles gravides était augmentée dans le groupe le plus exposé. Le poids de naissance était inférieur de 6,35 % dans la progéniture issue des femelles exposées aux deux doses les plus élevées. Aucun effet embryotoxique, foetotoxique ou tératogène n'a été observé. Une toxicité maternelle a été rapportée dès 2 200 mg/kg-pc/jour. Une mortalité a été observée chez les mères à partir de la dose de 2 830 mg/kg (2 sur 25). Aucune augmentation de l'incidence des malformations n'a été constatée. Les auteurs suggèrent que le *n*-hexane n'est pas tératogène aux concentrations néfastes pour la mère (Marks *et al.*, 1980). Santé Canada (2009) indique que 7 920 mg/kg-pc/jour constitue le LOAEL le plus faible identifié dans la littérature pour la toxicité du développement suite à l'ingestion de *n*-hexane.

En résumé, dans les études sur le développement des rats et des souris après une absorption par inhalation et par voie orale, **aucune preuve de tératogénicité** n'a été démontrée (Marks *et al.*, 1980; Mast 1987; Mast *et al.*, 1988a; Stoltenburg-Didinger *et al.*, 1990 d'après santé Canada, 2009). **Par inhalation, la dose de 200 ppm peut être considérée comme le LOAEL le plus faible pour le développement d'après les études disponibles. Par voie orale, 7 920 mg/kg-pc./jour constitue le LOAEL le plus faible identifié dans la littérature pour la toxicité sur le développement suite à l'ingestion de *n*-hexane.**

Effets sur l'allaitement

Le *n*-hexane est retrouvé dans le lait maternel chez l'animal (US EPA, 2005). Chez l'Homme, la présence de *n*-hexane a été rapportée lors d'une étude destinée à identifier, en milieu urbain, les contaminants pouvant se retrouver dans le lait. Cependant, aucune relation avec l'exposition professionnelle ne peut être établie (Pellizzari *et al.* 1982 d'après PMSD, 2005).

Shelley *et al.* (1989 d'après PMSD, 2005) ont calculé un rapport des concentrations sanguines enfant allaité/mère qu'ils ont estimé à 0,0254 pour une exposition continue de 9 heures/jour, 7 jours/semaine pendant 2 mois.

Une méthode de modélisation mathématique a été utilisée afin d'estimer quantitativement le transfert lacté de plusieurs contaminants dont l'hexane normal (Fisher *et al.*, 1997 d'après US EPA, 2005). La quantité ingérée *via* le lait a été estimée (modèle pharmacocinétique à base physiologique) à 0,052 mg pour un enfant allaité (sur une période de 24 heures) lorsque la mère est exposée par inhalation à une concentration de 50 ppm (d'une façon intermittente pendant 6½

heures sur une période de 8 heures). Cependant des données d'exposition seraient nécessaires pour valider le modèle.

Toxicité sur la reproduction de l'hexane commercial

Certaines publications décrites par l'US EPA et l'ATSDR rapportent les résultats d'études de toxicité sur la reproduction suite à une exposition à un mélange contenant du *n*-hexane (US EPA, 2005 ; ATSDR, 1999). Bushy Bun Research Center (BRRC) (1989a, b d'après US EPA, 2005) a réalisé deux études sur des rats et souris exposés par inhalation à de l'hexane commercial.

Dans la première étude, des femelles rats gestantes (8/groupe) et des souris CD 1 gestantes (8/groupe) ont été exposées à de l'hexane commercial pendant 6h/j à 0, 900, 3 000 et 9 000 ppm du 6^{ème} au 15^{ème} jour de la gestation. Les rates gestantes ont été sacrifiées au 21^{ème} jour, les souris au 18^{ème} jour. Aucune toxicité maternelle n'a été relevée durant l'étude. Les auteurs ont observé une diminution du poids foetal par portée pour la progéniture des femelles gestantes exposées à 9000 ppm d'hexane commercial. Aucune malformation externe et viscérale ou variation osseuse n'a été observée chez les foetus rats ou souris.

Le BRRC (1989b d'après US EPA, 2005) a exposé par inhalation des rates gestantes Sprague Dawley (30/groupe) à 0, 900, 3 000 et 9 000 ppm d'hexane commercial du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation (sacrifice à GD 21). Aucun effet tératogène, sur la reproduction ou le développement n'a été relevé (nombre d'implantations, résorptions, nombre et état du foetus, poids des organes...). Des souris gestantes CD-1 ont été exposées avec le même protocole expérimental. Une toxicité maternelle a été observée à partir de 3 000 ppm (incidence dose dépendante d'une décoloration des poumons). Un NOAEL de 900 ppm a été suggéré pour la toxicité maternelle de l'hexane commercial. Le seul effet mis en évidence concernait une augmentation de l'incidence de deux types de variations (flot osseux bilatérale du premier arc lombaire et phalanges intermédiaires non-ossifiées) chez les petits issus de femelles les plus exposées (statistiquement significatif à $p < 0,05$, test de Fisher). Un NOAEL de 3 000 ppm pour ces variations squelettiques a été établi.

BRRC (1991 d'après US EPA, 2005) ont réalisé une étude sur 2 générations dans laquelle 25 rats Sprague Dawley/sexe/groupe ont été exposés avant l'accouplement par inhalation à 0, 900, 3 000 et 9 000 ppm d'hexane commercial durant 6h/j, 5 j/semaine et 10 semaines. L'étude a été publiée dans une revue à comité de lecture (Daughtrey *et al.*, 1994a d'après US EPA, 2005). Après 10 semaines, les mâles et femelles ont été accouplés et exposés aux mêmes doses durant 6h/j, 7j/semaine et pendant 21 jours. Pour les femelles gestantes, l'exposition s'est poursuivie jusqu'au 19^{ème} jour de gestation, arrêtée jusqu'au 4^{ème} jour après la naissance puis reprise jusqu'au sevrage à PND 28, date du sacrifice des animaux de la génération F0. Au 4^{ème} jour après la naissance, 4 petits/sexe/groupe ont été sacrifiés, puis, au PND 28, 25 rats/sexe/groupe ont été aléatoirement sélectionnés pour une exposition à l'hexane commercial pendant 8 à 11 semaines. Les animaux ont ensuite été accouplés selon le même protocole que la génération F0. Tous les rats de la génération F2 ont été sacrifiés à PND 28. Aucun effet sur la reproduction n'a été observé dans la génération F0 à PND28. Une diminution du poids corporel moyen a été notée chez les petits issus des femelles les plus exposées (observée à PND 14 et après). Aucun effet sur la reproduction n'a été rapporté pour la génération F1. Le poids des petits de la génération F2 dans le groupe le plus exposé a baissé de 9 % par rapport au groupe contrôle. La viabilité des petits de la génération F2 ne diffère pas entre les groupes. Les auteurs considèrent que les modifications du poids des petits sont sujettes à question sur le plan biologique et proposent un NOAEL de 1 503 ppm (US EPA, 2005).

IRDC (1986 d'après US EPA, 2005) a réalisé une étude par inhalation sur une génération. Des rats Sprague Dawley ont été exposés à 0, 100, 500 et 1 503 ppm d'hexane commercial pendant

6h/j, 7j/semaine. L'exposition des deux sexes a été réalisée durant 100 jours avant l'accouplement, durant l'accouplement (15 jours maximum), du 1^{er} au 20^{ème} jour de la gestation, et jusqu'au sevrage (PND21). Les auteurs ont observé une diminution statistiquement significative du gain de poids corporel, notamment chez les femelles F0 exposées à 1503 ppm. Une diminution du poids fœtal chez les petits de la génération F1 a été notée, notamment chez les petits dans le groupe le plus exposé au 4^{ème} jour de lactation. Les auteurs ont considéré que les variations du poids des petits n'étaient pas pertinentes sur le plan biologique et ont proposé un NOAEL de 1 503 ppm pour cette étude.

Deux autres études sont présentées dans la littérature (Neeper-Bradley, 1989a ; 1989b citées dans ATSDR 1999). Elles ont été faites en utilisant un hexane commercial contenant environ 53 % d'hexane normal. Des rates Sprague Dawley gestantes (25 par groupe) et des souris gestantes CD-1 (30 par groupe) ont été exposées (0, 914, 3 026 et 9 017 ppm; 6 h/j; jours 6 à 15 de la gestation). Une toxicité maternelle a été notée chez les deux espèces aux deux doses les plus élevées. Chez les rats, aucun effet sur le développement n'a été constaté, tandis que chez les souris un retard d'ossification a été observé à 9 017 ppm. Ces résultats sont difficiles à interpréter puisqu'il s'agit d'hexane commercial contenant d'autres composants.

6.1.2. Données humaines

Aucune étude sur l'homme n'a été référencée dans la littérature concernant spécifiquement la toxicité du *n*-hexane sur la reproduction.

Dans l'étude de Sallmen *et al.*, (2008), 197 femmes travaillant au Portugal dans une fabrique de chaussures et exposées à des solvants ont un indice de fécondité réduit par rapport aux femmes non exposées (209) (0.55 [0.40-0.74] versus 0.70 [0.52-0.94]). Des expositions de moins de 6 ans étaient plus fortement associées à une baisse de la fertilité que des expositions de plus de 6 ans. Les effets du tabagisme et de la prise de café ont été analysés chez ces femmes. Les auteurs suggèrent un lien avec une exposition à des solvants dont le *n*-hexane.

6.2. Toxicité aigue

6.2.1. Effets chez l'animal

La toxicité du *n*-hexane est relativement faible et se manifeste par une dépression du système nerveux central et une irritation au niveau respiratoire et cutané (INRS, 2008, US EPA, 2005, ATSDR, 1999). Chez le rat, l'inhalation de concentrations élevées de *n*-hexane provoque des signes de dépression du système nerveux central (incoordination musculaire, prostration, coma) et une irritation du système respiratoire, réversibles après l'exposition. Chez la souris, l'exposition à 32 000 ppm pendant 5 minutes déclenche une anesthésie profonde et une exposition à 64 000 ppm un arrêt respiratoire dans les 4 à 5 minutes (INRS, 2008).

Chez le rat, une toxicité suite à une ingestion de *n*-hexane est relativement faible sauf si l'ingestion provoque une aspiration du liquide dans les poumons ; l'aspiration de 0,2 ml est létale en quelques secondes par arrêt cardiaque, paralysie respiratoire et asphyxie (INRS, 2008). L'US EPA rapporte une étude de Ono *et al.* (1981 d'après US EPA, 2005) décrivant des atteintes de la conduction nerveuse suite à une exposition subaiguë par ingestion (811 mg/kg-j (après 2 semaines), 759 mg/kg-j (2-4 semaines), 1 047 mg/kg-j (4-6 semaines), et 2 022 mg/kg-j (6-8 semaines)).

Une application cutanée d'hexane commercial (1 320 à 3 300 mg/kg de *n*-hexane à 45 % pendant 4 heures sous occlusion) occasionne une incoordination chez le lapin et la mort à la plus forte dose, 5 jours après l'exposition.

6.2.2. Effets chez l'homme

L'exposition de l'homme à de fortes concentrations de *n*-hexane (en général supérieur à 1 000 ppm) induit une atteinte du système nerveux central en provoquant en premier lieu un état euphorique avec sensation d'ébriété puis une somnolence avec céphalées, vertiges et nausées. Des irritations oculaires et des muqueuses respiratoires ont également été observées (ATSDR, 1999 ; INRS, 2008).

En cas d'ingestion avec inhalation bronchique du solvant, une pneumopathie peut survenir avec détresse respiratoire (INRS, 2008).

6.3. Toxicité par doses répétées : subaiguës ou subchroniques

6.3.1. Données animales

Aucune étude chronique sur les animaux utilisant du *n*-hexane pur n'a été déterminée.

Les effets les plus rapportés dans la littérature suite à une exposition répétée au *n*-hexane commercial chez l'animal concernent des atteintes neurologiques périphériques, pouvant progresser vers la paralysie et éventuellement une tétraplégie (Biodynamics, 1978 ; Cavender *et al.*, 1984a, b ; Howd *et al.*, 1983 ; Huang *et al.*, 1989 ; Huang *et al.*, 1992 ; Ichihara *et al.*, 1998 ; IRDC, 1992 ; NTP, 1991 ; Dunnick *et al.*, 1989 ; Ono *et al.*, 1982 ; Pryor *et al.*, 1983 d'après US EPA, 2005). Les symptômes sont précédés par des modifications des fibres nerveuses (dilatation des axones et dégénérescence) et une diminution des vitesses de conduction nerveuse. Divers degrés de dégénérescence du système nerveux central accompagnent parfois la neuropathie périphérique. Selon la sévérité de la lésion, les effets neurotoxiques peuvent être réversibles (INRS, 2008).

D'après Santé Canada (2009) et l'US EPA (2005), le LOAEL le plus bas lié à une exposition par inhalation était de 705 mg/m³ (200 ppm). Ce LOAEL est basé sur des effets sur la conduction nerveuse observés chez des rats mâles exposés pendant 24 semaines (Ono *et al.* 1982, d'après Santé Canada, 2009). La dégénérescence des gaines de myéline et des axones a été observée à toutes les doses. Un examen histopathologique n'a été effectué que sur un seul animal par groupe d'exposition. Aucun signe clinique de neuropathie ou de neurotoxicité n'a été observé, quelle que soit la concentration (Ono *et al.*, 1982 d'après Santé Canada, 2009, US EPA, 2005).

Des rats Wistar mâles ont été exposés au *n*-hexane par inhalation en milieu confiné à des doses de 0, 1 762, 4 230 ou 10 574 mg/m³ (0, 500, 1 200 ou 3 000 ppm), 12 heures par jour, 7 jours sur 7 pendant 16 semaines. Une baisse statistiquement significative de la protéine spécifique du système nerveux β -S-100 a été observée dans tous les groupes d'exposition. Les effets suivants ont été observés dans les groupes exposés à des doses moyennes et élevées : baisse de la force de préhension, lenteur des mouvements, baisse de la vitesse maximale de conduction nerveuse motrice, incidence plus forte de gonflements paranodulaires associés à une démyélinisation et à une remyélinisation des nerfs périphériques. Le gain de poids corporel et la vitesse de conduction nerveuse motrice ont baissé en fonction de la concentration. Un examen histopathologique n'a été effectué que sur un animal par groupe d'exposition (Huang *et al.*, 1989).

D'autres études sur l'exposition par inhalation indiquent que dans le cas où la durée d'exposition journalière serait plus courte, les effets sur le système nerveux pourraient être moins graves ou apparaître pour la première fois à des doses plus élevées.

Des rats F344 mâles et femelles ont été exposés au *n*-hexane par inhalation en milieu confiné à des doses de 0, 10 573, 22 908 ou 35 243 mg/m³ (0, 3 000, 6 500 ou 10 000 ppm), 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 16 semaines. Un premier stade de gonflement nodulaire du nerf tibial a pu être observé, respectivement, chez 1/5 et 4/5 des rats mâles à des doses de 6 500 et 10 000 ppm, et était présent dans moins de 5 % des fibres nerveuses examinées. L'un des mâles présentait des axones fortement élargis dans la medulla. Aucun signe clinique de neurotoxicité n'a été observé. Les autres effets comprenaient une baisse du gain de poids corporel et une baisse du poids du cerveau liées à l'exposition pour les concentrations de 10 000 ppm chez les rats mâles (Cavender *et al.*, 1984 d'après Santé Canada, 2009).

Des souris mâles et femelles ont été exposées au *n*-hexane par inhalation en milieu confiné à des doses de 0, 1 762, 3 524, 14 097 ou 35 243 mg/m³ (0, 500, 1 000, 4 000 ou 100 000 ppm), 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 13 semaines. À 10 000 ppm, l'activité motrice s'est réduite chez la souris femelle et des gonflements paranodulaires du nerf tibial ont été observés chez trois quarts des mâles et trois quarts des femelles. Les effets non neurotoxiques comprenaient (sauf pour les femelles à des concentrations de 4 000 ppm pour lesquelles les effets étaient réduits) des lésions inflammatoires, érosives et dégénératives des cornets nasaux.

La plupart des mâles et des femelles étaient touchés à des concentrations de 10 000 ppm, mais moins de mâles l'étaient à des concentrations plus basses (NTP 1991 d'après Santé Canada, 2009).

Certaines études ont été réalisées avec de l'hexane commercial et rapportent pour la plupart des atteintes neurologiques (Biodynamics, 1978 ; IRDC, 1992a, b ; Soiefer *et al.*, 1991 ; Daughtrey *et al.*, 1999 ; Biodynamics, 1993a, b d'après US EPA, 2005).

Suite à une exposition par ingestion, Santé Canada (2009) indique qu'un LOAEL de 189 mg/kg pc/j a été déterminé par Khedun *et al.* (1996 d'après Santé Canada, 2009) pour des effets observés sur le muscle cardiaque et les paramètres associés (réduction du seuil de fibrillation ventriculaire et des niveaux de magnésium et de potassium dans le myocarde ainsi que des modifications à l'ultrastructure du myocarde). L'exposition concernait des rats mâles gavés à des doses entre 0 et 189 mg/kg/jour pendant 30 jours (Khedun *et al.*, 1996 d'après Santé Canada, 2009). Dans le cadre d'une étude sur l'exposition par voie orale réalisée sur des rats pendant 90 jours (mâles uniquement), des signes de neurotoxicité (grave faiblesse ou paralysie des pattes arrière avec au moins une des pattes arrière trainante et modifications morphologiques des tissus nerveux) ont été constatés à la dose la plus élevée, soit 4 000 mg/kg/pc./jour (Krasavage *et al.*, 1980 d'après Santé Canada, 2009 ; US EPA, 2005).

D'autres effets ont été observés sur le système pulmonaire avec des irritations et des atteintes pulmonaires. Certaines publications suggèrent également des atteintes rénales mais le mode d'action serait spécifique au rat (US EPA, 2005).

Tableau 7 : synthèse des principales études de toxicité chronique et subchronique chez l'animal (US EPA, 2005)
(↗ : augmentation, ↘ : diminution)

| Référence | Espèces/souches | Doses (ppm) | Doses ajustées sur la durée | Durée | Effets | NOAEL (mg/m ³) | LOAEL (mg/m ³) |
|-----------------------------------|-------------------------------------|---|-----------------------------|-------------|---|----------------------------|----------------------------|
| Biodynamics (1978) | 12 rats Sprague Dawley /sexe/groupe | Phase I (6h/j, 5j/sem) 0, 6, 26, 129 | 0, 3,8, 16,4, 81,2 | 26 semaines | Aucun | 81,2 | Aucun |
| | | Phase II (21h/j, 7j/sem) 0, 5, 27, 126 | 0, 15,4, 83,3, 388 | | | | |
| Cavender <i>et al.</i> (1984a, b) | Rats F344 | 0, 3000, 6500, 10000 (6h/j) | 0, 1888, 4091, 6294 | 13 semaines | ↗ Poids des organes Histopathologie du SNP | 1888 | 4091 |
| Howd <i>et al.</i> (1983) | Rats F344 mâles | 0, 1000 (24h/j, 6j/sem) | 0, 3021 | 11 semaines | Paralysie ↘ vitesse de conduction nerveuse | Aucun | 3021 |
| Huang <i>et al.</i> (1989) | 8 rats Wistar /sexe/groupe | 0, 500, 1200, 3000 (12h/j, 7j/sem) | 0, 881, 2115, 5287 | 16 semaines | ↘ batterie tests fonctionnels neurologiques Histopathologie du SNP ↘ vitesse de conduction nerveuse | 881 | 2115 |
| Huang <i>et al.</i> (1992) | 7 rats Wistar mâles | 0, 2000 (12h/j, 6j/sem) | 0, 7058 | 24 semaines | ↘ vitesse de conduction nerveuse (8 sem) ↘ activité des γ émolases, | Aucun | 7058 |

| | | | | | créatine kinase B... | | |
|---|-------------------------------|--|-------------------------------------|-------------|---|--------------|-------------------------|
| Ichihara <i>et al.</i> (1998) | 7 rats Wistar mâles | 0, 2000 (12h/j, 6j/sem) | 0, 3021 | 20 semaines | ↘ vitesse de conduction nerveuse ↗ latence distale | Aucun | 3021 |
| IRDC (1992) | Rats Sprague Dawley males | 0, 125, 500 (22h/j, 7j/sem) | 0, 403, 1615 | 6 mois | Histopathologie nerveuse anormale Atteinte hépatique | 403 Aucun | 1615 (SN) 403 (foie) |
| Lungarella <i>et al.</i> (1984) | 12 lapins néo zélandais mâles | 0, 3000 (8h/j, 5j/sem) | 0, 2517 | 24 semaines | Histopathologie des poumons anormale | Aucun | 2517 |
| NTP (1991); Dunnick <i>et al.</i> (1989) | 10 souris B6C3F1 /sexe/groupe | 0, 500, 1000, 4000, 10 000 (6h/j, 5 j/sem) 1000 (22h/j, 5j/sem) | 0, 315, 629, 2518, 6294 2307 | 13 semaines | Irritation nasale, ↗ du poids relatif du foie, reins, cœur Déficit neurocomportemental et histopathologie | 315 | 587,5 6294 2307 |
| Ono <i>et al.</i> (1982) | 8 rats Wistar mâles/groupe | 0, 200, 500 (12h/j, 7j/sem) | 0, 352, 881 | 24 semaines | ↘ vitesse de conduction nerveuse ↗ latence distale dégénérescence des gaines de myéline et des axones a été observée à toutes les doses | Aucun | 352 |
| Pryor <i>et al.</i> (1983) | Rats F344 mâles | 0, 2000 (14h/j) | 0, 4112 | 14 semaines | ↘ batterie tests fonctionnels | Aucun | 4112 |

6.3.2. Données humaines

De nombreuses études rapportent des effets principalement neurologiques dans les secteurs professionnels où les niveaux d'exposition à la substance sont très élevés (Yucesoy *et al.*, 1999; Karakaya *et al.*, 1996; Chang *et al.*, 1992; Huang *et al.*, 1991; Yokoyama *et al.*, 1990; Huang and Chu, 1989; Mutti *et al.*, 1982a, b; Sanagi *et al.*, 1980 d'après US EPA, 2005). Les atteintes neurologiques se traduisent par des polynévrites périphériques sensitivo-motrices. Ces dernières commencent par des troubles sensitifs de type paresthésies, puis moteurs (faiblesse des jambes et des bras). A un stade plus avancé, une atteinte de la motricité prédominant aux membres inférieurs a été observée avec paralysie flasque et atrophie musculaire plus ou moins importante. Dans les cas les plus sévères, une atteinte du système nerveux central se traduisant par une dysarthrie, une incoordination de la démarche et des troubles de la vision (œdème de la macula) ont été observées. Ces atteintes résultent d'une dégénérescence des systèmes périphériques et centraux atteignant préférentiellement la portion distale des axones longs et de diamètre important avec une diminution de la vitesse de conduction de l'influx nerveux (INRS, 2008).

Santé Canada (2009) décrit dans son rapport trois des études les plus pertinentes. Sanagi *et al.* (1980 d'après Santé Canada, 2009) ont étudié des ouvriers masculins (14) d'une usine de fabrication d'alliages de carbure de tungstène pour évaluer les effets de faibles niveaux de *n*-hexane sur le système nerveux périphérique. Ils ont été exposés à une concentration moyenne de *n*-hexane s'élevant à 204 mg/m³ (58 ppm) dans la zone où la substance était respirée pendant une durée moyenne de 6,2 ans. Toutefois, une co-exposition à l'acétone a également été décelée. Par rapport aux groupes témoins, on a pu observer, chez les ouvriers exposés, une hausse de la fréquence de maux de tête, de dysthésies³ dans les membres et de faiblesses musculaires, une baisse de la force musculaire, une baisse de la vitesse maximale de conduction nerveuse motrice dans le nerf tibial postérieur (Sanagi *et al.*, 1980 d'après Santé Canada, US EPA, 2005).

Mutti *et al.* (1982 d'après Santé Canada, 2009 ; US EPA, 2005) ont constaté des signes cliniques et électrophysiologiques de neuropathies chez les ouvriers d'une usine de fabrication de chaussures exposés à un mélange d'hydrocarbures comprenant du *n*-hexane, pendant une période de neuf ans (95 ouvriers exposés vs 52 non exposés). Selon des concentrations moyennes pondérées dans le temps de *n*-hexane, les ouvriers exposés souffraient fréquemment de somnolence, de vertige, de faiblesse dans les membres, d'hypoesthésie et de paresthésies. Par ailleurs, les auteurs ont enregistré des variations du potentiel d'action musculaire et la vitesse de conduction nerveuse motrice était plus basse dans certains nerfs dans le groupe d'exposition élevée (Santé Canada, 2009). L'US EPA (2005) souligne que les ouvriers étaient également exposés à du cyclohexane, du méthyl-éthylcétone et de l'acétate d'éthyle. Certaines de ces substances peuvent aussi contribuer aux effets neurologiques ou peuvent avoir aussi quantitativement influencées la réponse au *n*-hexane.

³ La dysesthésie est une diminution ou une exagération de la sensibilité. Dans ce dernier cas, elle peut se manifester par des sensations de douleurs, d'engourdissement, picotements ou de brûlures et être en rapport avec une lésion de la moelle épinière.

Chang *et al.* (1993 d'après Santé Canada, 2009) ont étudié des ouvriers d'une usine d'impression offset, dont la concentration pondérale moyenne de *n*-hexane dans l'air individuel des ouvriers travaillant sur des machines offset était de 465 mg/m³ (132 ppm). Les sujets ont travaillé dans cette usine pendant une période moyenne de 2,6 ans (fourchette comprise entre un mois et 12 ans) et avec une ancienneté moyenne de 6,4 ans (fourchette comprise entre un mois et 30 ans). Tandis que d'autres solvants (par ex. toluène) étaient présents dans des détergents liquides utilisés par les travailleurs, le *n*-hexane était prédominant. Cette étude a révélé de quelle manière la dégradation des paramètres électrophysiologiques, dont le potentiel d'action au niveau des nerfs sensitifs, était lié aux signes cliniques de neuropathie chez les humains.

L'US EPA (2005) souligne qu'il n'existe pas d'étude en milieu professionnel impliquant une exposition uniquement au *n*-hexane et qu'il est difficile de modéliser la relation dose réponse.

Huang (2008) rapporte que les effets sont en partie réversibles notamment la neuropathie causée par le *n*-hexane dans un délai d'un à trois ans suivant la fin de l'exposition, mais une détérioration de la force musculaire et des sens s'aggrave dans les deux à cinq mois suivant la fin de l'exposition avant qu'un lent rétablissement prenne place. Toutefois, certains effets neurotoxiques peuvent persister dans des cas d'exposition très élevée. Le mécanisme de progression continue des effets après la fin de l'exposition n'est pas clair (Huang, 2008 d'après Santé Canada, 2009).

Des effets discrets sur les profils des électromyogrammes ont été observés, en dehors de tout signe clinique, pour des expositions d'environ 100 ppm. D'autres paramètres peuvent être perturbés comme les potentiels évoqués visuels, sensitifs ou auditifs. Tous les troubles apparaissent réversibles après une période de 1 à 3 ans après la cessation de l'exposition (INRS, 2008). Certaines études ont aussi investigué les fonctions visuelles et les possibles altérations de la visions des couleurs chez les travailleurs exposés à des solvants contenant du *n*-hexane (Gobba and Cavalleri, 2003; Iregren *et al.*, 2002; Issever *et al.*, 2002; Seppalainen *et al.*, 1979; Raitta *et al.*, 1978 d'après Santé Canada 2009 et US EPA, 2005).

Une association entre exposition au *n*-hexane et maladie de Parkinson a été proposée (Canesi *et al.*, 2003; Vanacore *et al.*, 2000; Hageman *et al.*, 1999; Pezzoli *et al.*, 1996, 1995, 1989 d'après OEHHA, 2000 et US EPA, 2005). Des anomalies au niveau de la région striatale du système dopaminergique nigro-striatal et du métabolisme glucidique ont été observées et considérées comme distinctes des atteintes idiopathiques.

Comme la plupart des solvants, le *n*-hexane peut provoquer des dermatoses d'irritation (INRS, 2008).

Aucune étude n'est disponible concernant une possible association entre exposition chronique au *n*-hexane par ingestion et apparition d'effets chez l'homme (US EPA, 2005).

6.4. Cancérogénicité

6.4.1. Données animales

Lungarella *et al.* (1984, d'après Santé Canada, 2009) ont réalisé une étude subchronique par inhalation chez des lapins mâles (White New-Zeland) (0 et 3 000 ppm; qualité analytique; 8 h/j; 5 j/sem. pendant 24 semaines). Les auteurs ont observé des foyers irréguliers de prolifération cellulaire et des tumeurs papillaires (bien que le nombre d'incidences n'ait pas été signalé) dans les bronchioles terminales et les canaux alvéolaires 1 jour et 120 jours suivant l'exposition. Cette étude présente des insuffisances méthodologiques qui ne permettent pas d'évaluer de façon adéquate la cancérogénicité de l'hexane normal (durée du traitement, nombre de doses, etc.).

Une autre étude a été faite avec un hexane commercial, chez le rat et la souris (0, 900, 3000 et 9 000 ppm; pureté environ 53 %; 6 h/ j; 5 j/sem. pendant deux années). Les auteurs concluent que l'exposition des rats des deux sexes et des souris mâles à des concentrations allant jusqu'à 9 000 ppm n'a pas d'effet cancérogène. Par contre, une augmentation significative des adénomes et carcinomes hépatocellulaires a été observée chez les souris femelles exposées à 9 000 ppm. Les auteurs ont également noté une augmentation statistiquement significative de l'incidence des adénomes pituitaires chez la souris femelle exposée à l'hexane commercial (Daughtrey *et al.*, 1998 d'après US EPA, 2005). Ces résultats sont difficiles à interpréter puisqu'il s'agit d'un hexane commercial contenant d'autres composants (PMDS, 2005).

6.4.2. Données humaines

Santé Canada (2009) et l'US EPA (2005) rapportent les résultats d'une étude cas-témoins nichée au sein d'une cohorte évaluant la relation entre l'apparition de tumeurs intracrâniennes chez les ouvriers d'une installation de pétrochimie et l'exposition à des agents physiques ou chimiques, y compris le *n*-hexane. Les auteurs ont sélectionné des sujets sur 2 595 sites. Les travailleurs ayant été exposés en moyenne pendant une durée de 16,8 ans (valeur médiane) présentant des gliomes (6 hommes appariés à 10 témoins) et les travailleurs exposés pendant une durée de 14 ans (valeur médiane) présentant des tumeurs intracrâniennes bénignes (4 hommes et 2 femmes appariés à 9-10 témoins). Les risques relatifs de gliomes, associés avec l'exposition auto déclarée (précise ou potentielle) et une exposition possible au *n*-hexane dans des projections, étaient respectivement infinis (IC de 1,4 à l'infini) et 2,3 (IC de 0,4 à 13,7). Lorsque les travailleurs étaient divisés par durée d'exposition, les risques relatifs étaient de 1,2 (IC 0,2 à 9,0) pour une utilisation potentielle de courte durée (≤ 48 mois) et de 16,2 (1,1 à 228) pour une utilisation potentielle de longue durée (> 48 mois). Les risques relatifs de tumeurs intracrâniennes bénignes n'étaient pas significatifs sauf pour les expositions potentielles au *n*-hexane de courte durée dans des projections (12,6; IC de 0,9 à 174). Même si les résultats montrent une association entre l'exposition au *n*-hexane et la survenue de gliomes, le faible nombre de cas et l'exposition simultanée à plusieurs autres substances, n'a pas permis de conclure sur la cancérogénicité du *n*-hexane seul (Beall *et al.*, 2001 d'après Santé Canada, 2009).

En conclusion, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible d'évaluer le caractère cancérogène du *n*-hexane. Aucune étude en faveur d'une cancérogénicité liée à la seule utilisation du *n*-hexane n'a été identifiée (US EPA, 2005).

6.5. Autres données

6.5.1. Sensibilisation

Aucune étude mettant en évidence un potentiel sensibilisant du *n*-hexane n'a été recensée.

6.5.2. Génotoxicité

Plusieurs tests de génotoxicité à court terme ont été réalisés *in vitro* et la plupart d'entre eux se sont révélés négatifs (US EPA, 2005). Les tests *in vitro* indiquent que le *n*-hexane n'est pas génotoxique dans les tests d'Ames (avec ou sans activation métabolique), n'induit pas de dommage sur l'ADN d'*Escherichia coli* et de *Bacillus subtilis* et est négatif dans les tests d'aberrations chromosomiques sur les cellules CHO et de mutations réversibles dans les essais sur les lymphomes de souris L5178 tk^{+/−} (Daughtrey *et al.*, 1994b; Hazleton Laboratories, 1992; NTP, 1991; Houk *et al.*, 1989; Mortelmans *et al.*, 1986; Ishidate *et al.*, 1984; McCarroll *et al.*, 1981a, b d'après US EPA, 2005). Hazleton Labs (1992 d'après US EPA, 2005) ont enregistré une faible, mais significative, augmentation du nombre de mutations chromosomiques dans les cellules de la moelle osseuse de rats albinos.

Dans les tests *in vivo*, le *n*-hexane est négatif pour l'induction de mutations dominantes létales chez la souris CD-1 (Mast *et al.*, 1988b; Litton Bionetics, 1980 d'après US EPA, 2005). Le *n*-hexane n'induit pas d'aberrations chromosomiques ni de micronoyaux dans les cellules de la moelle osseuse après injection intrapéritonéale chez la souris B6C3F1 (Shelby and Witt, 1995 d'après US EPA, 2005). Le *n*-hexane n'induit pas d'augmentation de l'incidence des échanges de chromatides sœurs dans les cellules de la moelle osseuse chez la souris (NTP, 1991 d'après US EPA, 2005).

Le tableau 8 présente une synthèse des principaux résultats relatifs à la génotoxicité du *n*-hexane (Santé Canada, 2009)

Tableau 8 : principaux résultats relatifs à la génotoxicité du n-hexane (Santé Canada, 2009)

| Génotoxicité <i>in vivo</i> | |
|-------------------------------------|---|
| Essai de létalité dominante | Négatif : souris CD-1 mâles, (0, 705, 1 410 mg/m ³ [0, 100, 400 ppm] exposées au n-hexane par inhalation en milieu confiné 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 8 semaines) (Litton Bionetics 1980). |
| | Négatif : souris CD-1 mâles, (0, 705, 3 524, 17 622 mg/m ³ [0, 200, 1 000, 5 000 ppm] exposées au n-hexane par inhalation en milieu confiné 20 heures par jour pendant 5 jours) (Mast <i>et al.</i> , 1988c). |
| Aberrations chromosomiques | Positif : cellules de la moelle osseuse des rats Sprague-Dawley CD mâles, exposés par inhalation (0, 529, 1 057, 2 115 mg/m ³ [0, 150, 300, 600 ppm], 6 heures par jour pendant 5 jours) (Hazleton Laboratories America Inc. 1992). |
| | Positif : cellules de la moelle osseuse des rats Sprague-Dawley CD mâles albinos, exposés par inhalation (0, 352, 1 410 mg/m ³ [0, 100, 400 ppm], 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 4 semaines) (Hazleton Laboratories America Inc. 1992). |
| | Négatif : cellules de la moelle osseuse, souris B6C3F1, exposées par injection intrapéritonéale (Shelby and Witt 1995). |
| | Négatif : cellules de la moelle osseuse, souris, exposées par injection intrapéritonéale (500, 1 000 ou 2 000 mg/kg) (NTP 1991). |
| | Positif : cellules de la moelle osseuse, rats albinos mâles, exposés par inhalation (150, 300, 600 ppm pendant 5 jours) (Hazleton Labs 1992). |
| Micronoyaux | Négatif : cellules de la moelle osseuse, souris B6C3F1, exposées par injection intrapéritonéale (Shelby and Witt 1995). |
| | Négatif : cellules de la moelle osseuse, souris, exposées par injection intrapéritonéale (500, 1 000 ou 2 000 mg/kg), érythrocytes non chromatiques et polychromatiques (NTP 1991). |
| Échange de chromatides sœurs | Négatif : cellules de la moelle osseuse, souris, exposées par injection intrapéritonéale (500, 1 000 ou 2 000 mg/kg) (NTP 1991). |
| Génotoxicité <i>in vitro</i> | |
| Mutagénicité | Négatif : <i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA1535, TA1537, TA1538 avec et sans activation métabolique (Hazleton Laboratories America Inc. 1979) |
| | Positif : <i>Salmonella typhimurium</i> TA100 avec activation métabolique (Hazleton Laboratories America Inc. 1979) |
| | Négatif : cellules de lymphomes chez des souris (L5178Y ou locus <i>tk</i>) avec et sans activation métabolique (Hazleton Laboratories America Inc. 1992) |
| | Négatif : <i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 avec et sans activation métabolique (Mortelmans <i>et al.</i> , 1986) |
| | Négatif : <i>Salmonella typhimurium</i> TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535, TA1537, la présence ou l'absence d'un activateur n'est pas mentionnée (Ishidate <i>et al.</i> , 1984) |
| | Négatif : <i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, avec et sans activation, considéré comme peu significatif par les auteurs de l'étude (Houk <i>et al.</i> , 1989) |
| | Négatif : cellules de lymphomes chez des souris L51778Y tk+/-, avec et sans activation métabolique, mutation directe (Hazleton Labs 1992) |
| Aberrations | Négatif : cellules ovariennes de hamsters chinois, avec et sans activation |

| | |
|------------------------------|---|
| chromosomiques | métabolique (NTP 1991) |
| | Positif (limite) : <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D61.M, sans activation métabolique, perte chromosomique (Mayer et Goin 1994) |
| | Positif (limite) : fibroblastes de hamsters chinois, sans activation métabolique, polyploïdie (Ishidate <i>et al.</i> , 1984) |
| Échange de chromatides sœurs | Négatif : cellules CHO, sans activation métabolique (NTP 1991) |
| | Positif (limite) : cellules CHO, avec activation métabolique (NTP 1991) |
| Dommages à l'ADN | Négatif : <i>Escherichia coli</i> WP2, WP2urvA, WP67, CM611, WP100, W3110polA+, P3478pol-, avec et sans activation métabolique (McCarroll <i>et al.</i> , 1981a) |
| | Négatif : <i>Bacillus subtilis</i> H17, M45, avec et sans activation métabolique (McCarroll <i>et al.</i> , 1982b) |
| | Négatif : cellules V79 de hamsters chinois, sans activation métabolique, induction/promotion (Lankas <i>et al.</i> , 1978) |
| | Positif (limite) : lymphocytes chez les humains, sans activation métabolique, inhibition de la synthèse de l'ADN (Perocco <i>et al.</i> , 1983) |
| | Négatif : lymphocytes chez les humains, avec activation métabolique, inhibition de la synthèse de l'ADN (Perocco <i>et al.</i> , 1983) |

6.6. Mécanisme d'action

Aucune information sur le mécanisme d'action relatif aux effets sur la reproduction n'a été recensée dans la littérature.

Les neuropathies périphériques consécutives à une exposition par inhalation au *n*-hexane ont été observées chez l'animal en laboratoire et chez l'homme avec une diminution de la vitesse de conduction des nerfs moteurs et sensitifs. L'examen histopathologique des nerfs chez les animaux suggère que la substance agit par une succession d'événements impliquant une inflammation axonale entraînant une altération des neurofilaments suivie d'une démyélinisation secondaire.

La 2,5-hexanedione serait responsable de la neurotoxicité en se liant aux groupements amines de la lysine des protéines (INRS, 2008). En effet, cette γ -dicétone semble avoir la capacité d'interagir avec des protéines spécifiques des neurofilaments, par l'intermédiaire de la formation de pyrrole, ce qui entraîne, dans les faits, une neuropathie. Les analogues structuraux, tels que le *n*-heptane et le pentane n'ont pas la capacité de former des métabolites γ -dicétone (US EPA, 2005).

6.6.1. Populations sensibles

Les données disponibles n'évoquent pas de populations sensibles pour les effets sur la reproduction. L'US EPA (2005) suggère que les enfants pourraient être moins sensibles que les adultes pour les effets neurologiques (diminution de la taille des axones, croissance et réparation des nerfs périphériques plus importantes, faible concentration de CYP2E1 impliquant une plus faible production de 2,5-hexanedione). L'US EPA (2005) indique que les

données montrant des différences entre mâles et femelles sur l'incidence d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires chez la souris, ne sont pas conclusives.



7. Résumé des données de toxicocinétique et des effets observés

Le *n*-hexane est le principal constituant du mélange commercial hexane (50 % environ en poids). Le *n*-hexane ayant une pureté élevée est utilisé comme solvant ou comme réactif et peut contenir de 0.5 % à 5 % d'autres isomères de l'hexane.

Le *n*-hexane a été classé par la Commission Européenne **comme toxique pour la reproduction de catégorie 3** (actuelle catégorie 2), en raison d'un risque éventuel d'altération de la fertilité.

Peu de données précises humaines ou animales sont disponibles concernant l'absorption de cette substance. Le *n*-hexane est principalement absorbé par voie respiratoire mais aussi par ingestion et passage cutané. D'après l'INRS (2008), chez l'homme, environ 28% de l'hexane inhalé est absorbé au niveau pulmonaire, sans saturation jusqu'à 204 ppm. Le pic sanguin est atteint en moins d'une heure après inhalation ou contact cutané. Le *n*-hexane est ensuite principalement distribué par ordre d'affinité aux graisses, foie, cerveau, muscle, rein, cœur et poumons (INRS, 2008). Aucune étude n'est disponible sur la distribution de la substance suite à une ingestion chez l'homme ou l'animal. Chez le rat, le *n*-hexane traverse la barrière placentaire et atteint le fœtus. Le *n*-hexane est métabolisé principalement au niveau hépatique par les oxygénases à cytochrome P450 en un certain nombre de composés alcooliques et cétoniques. Chez le rat, le 2-hexanol serait le métabolite majeur du *n*-hexane après une exposition par inhalation alors que la 2,5-hexanedione est considérée comme le métabolite toxique majeur produit chez l'homme. Le *n*-hexane est éliminé principalement par voie urinaire sous forme de métabolites. Chez l'homme, la demi-vie d'excrétion des métabolites du *n*-hexane est de 13 à 14 heures.

Concernant les effets sur la fertilité, aucune étude chez l'homme n'a été référencée dans la littérature. Chez le rat, une toxicité testiculaire a été observée dans un nombre limité d'études, à des doses fortes, par inhalation et par ingestion. Lorsqu'ils surviennent à l'issue d'une exposition courte (<24h), ces effets sont réversibles. Un LOAEL à 1 000 ppm par inhalation et un LOAEL/NOAEL de 4 000/1140 mg/kg/j par voie orale ont été identifiés. Ils correspondent aux valeurs les plus basses retrouvées dans les études ayant mis en évidence des effets sur la fertilité.

Le *n*-hexane n'est pas considéré comme tératogène. Une réduction du poids ainsi qu'un retard d'ossification des sternèbres de fœtus issus de rattes exposées par inhalation ont été observés. Une tendance à une augmentation de l'incidence de résorptions tardives a également été rapportée chez la souris après une exposition par inhalation (non dose-dépendante). La dose de 200 ppm constitue le LOAEL le plus faible par inhalation pour les effets sur le développement.

Par voie orale, la dose de 7920 mg/kg/jour constitue le LOAEL le plus faible identifié dans la littérature pour la toxicité sur le développement suite à l'ingestion de *n*-hexane, basé sur une diminution du poids des fœtus associée à une toxicité maternelle (NOAEL de 2 830 mg/kg/jour).

Aucune information sur le mécanisme d'action relatif aux effets sur la reproduction n'a été recensée dans la littérature. Aucune étude spécifique n'a été conduite en vue d'évaluer un effet de perturbateur endocrinien du *n*-hexane. Par conséquent, un lien de causalité entre, d'une part les effets observés sur la fertilité et le développement et, d'autre part une perturbation endocrinienne, ne peut être établi en l'état actuel des connaissances.

Par ailleurs, la neurotoxicité est reconnue comme étant l'effet le plus sensible associé à une exposition par inhalation au *n*-hexane chez l'homme et chez l'animal. Le LOAEL le plus bas lié à une exposition par inhalation est de 705 mg/m³ (200 ppm), basé sur une baisse de la latence distale, de la vitesse maximale de conduction nerveuse motrice et du nerf médian chez les rats mâles, dans le cadre d'une étude de 24 semaines publiée par Ono et al. (1982 d'après Santé Canada, 2009). Par ingestion, Santé Canada (2009) indique qu'un LOAEL de 189 mg/kg pc/j a été déterminé basé sur une toxicité cardiaque.

Le *n*-hexane n'est pas génotoxique *in vivo*. Aucune étude de cancérogenèse n'a été publiée.

Tableau 9 : Tableau récapitulatif des NOAEL issues de données expérimentales

| Type d'effet | Conditions d'exposition ⁴ (voie, durée du traitement, période d'exposition) | NOAEL ou LOAEL /espèce | Nature des effets, type d'étude ⁵ | Période d'exposition humaine correspondante | Références |
|------------------------|--|---|--|---|--|
| Fertilité | Dose unique, étude rats par inhalation 18 h/j ; 7j/7j ; 61 j Etude rats voie orale (gavage), 1 fois/jours, 5jours/sem. pendant 90 jours | LOAELu = 1000 ppm (3524 mg/m ³) LOAEL = 4000 mg/kg/j, NOAEL = 1140 mg/kg/j | Diminution du poids absolu des testicules, atrophie des tubes séminifères Atrophie de l'épithélium germinal | Adultes | (Nylen, 1989) (Krasavage, 1980) |
| Développement in-utero | Etude souris gestantes par inhalation durant 20 h/j du 6 ^{ème} au 17 ^{ème} jour de la gestation en absence de toxicité maternelle Etude souris gestantes voie orale (gavage) du 6 ^{ème} au 15 ^{ème} jour de gestation | LOAEL = 200 ppm (700mg.m ⁻³) LOAEL = 7920 mg/kg/j, | Poids moyen des fœtus femelles diminué (environ 6%) à 5000 ppm (diminution dose dépendante) Augmentation du nombre de résorptions fœtales à 200 et 5000 ppm mais pas à 1000 ppm par rapport aux contrôles historiques Augmentation de l'incidence du pourcentage moyen de résorptions tardives positivement et significativement corrélée avec les doses légère diminution du poids des fœtus à la naissance en présence de toxicité maternelle | Femmes enceintes | (Mast et al., 1988a) (Marks et al., 1980) |

⁴ Mentionner la voie d'administration concernée : Orale, sous-cutanée, respiratoire

⁵ Renseigner l'effet critique identifié pour une période d'exposition donnée : atteinte testiculaire, embryotoxicité avec ou sans toxicité maternelle, foetotoxicité avec ou sans toxicité maternelle, effet sur le développement post-natal précoce ou pré-pubertaire avec ou sans toxicité maternelle

| | | | | | |
|---|---|--|---|---------|---|
| Toxicité générale | <p>Etude par inhalation 24 semaines rats (12h/j, 7j/sem)</p> <p>Etude rats voie orale (gavage) pendant 30 j</p> | <p>LOAEL = 200 ppm (700mg.m⁻³)</p> <p>LOAEL = 189 mg/kg/j</p> | <p>Neurotoxicité : baisse de la vitesse de conduction nerveuse</p> <p>Cardiotoxicité : réduction du seuil de fibrillation ventriculaire et des niveaux de magnésium et de potassium dans le myocarde ; modification de l'ultrastructure du myocarde</p> | Adultes | <p>(Ono et al., 1982)</p> <p>(Khedun, 1996)</p> |
| Toxicité post-natale précoce | | | | | |
| Toxicité périnatale | | | | | |
| Toxicité Pré-pubertaire | | | | | |
| Marqueurs de perturbation endocrinienne | | | | | |

8. Conclusion

| Conditions d'exposition (voie, durée du traitement, période d'exposition) | Type d'effet | NOAEL ou LOAEL et espèce | Nature d'effet | Période d'exposition humaine correspondante | Références |
|---|---------------|--------------------------|---|---|-------------------|
| Inhalation, 18h/j, 7j/sem pendant 60 jours | Fertilité | 3524 mg/m3, rat | Diminution du poids des testicules, atrophie des tubes séminifères | Adultes | Nylen (1989) |
| Inhalation, 12h/j, pendant 24 semaines | Neurotoxicité | 700 mg/m3, rat | Baisse de la latence distale, de la vitesse maximale de conduction nerveuse motrice et du nerf médian | Adultes | Ohno et al, 1982 |
| Inhalation, 20h/j, 5j/sem, du 6ème au 17ème jour de gestation | Développement | 700 mg/m3, souris | Diminution du poids moyen des fœtus femelles (env. 6%) à 5000 ppm (diminution dose – dépendante) | Femmes enceintes | Mast et al, 1988a |

Taux d'absorption chez l'homme :

-Voie inhalée : 100%

Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail :

13/06/2012

Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé :

28/06/2012

9. Bibliographie

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY (ATSDR). *Toxicological Profile for n-Hexane* (en ligne), U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, juillet 1999. Sur Internet : <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp113.html>.

Bus J; White E; Tyler R; *et al.* (1979). Perinatal toxicity and metabolism of n-hexane in Fischer-344 rats after inhalation exposure during gestation. *Toxicol Appl Pharmacol* 51:295-302.

Chapin ER, Norton RM, Popp JA *et al.* (1982). The Effects of 2,5-Hexanedione on reproductive Hormones and testicular Enzyme Activities in the F-344 Rat. *Toxicol Appl. Pharmacol.* 62: 262-272.

Cavender FL, Casey HW, Salem H, *et al.*(1984). A 13-week vapor inhalation study of n-hexane in rats with emphasis on neurotoxic effects. *Fund Appl Toxicol* 4:191-201.

DeMartino C, Malorni W, Amantini MC; *et al.* (1987). Effects of respiratory treatment with N-hexane on rat testis morphology. I. A light microscopic study. *Exp Mol Pathol* 46:199-216.

Dunnick JK, Graham DG, Yang RS, *et al.*(1989). Thirteen-week toxicity study of n-hexane in B6C3F1 mice after inhalation exposure. *Toxicology* 57(2):163-172.

Howd RA, Rebert CS, Dickinson J, *et al.*(1983). A comparison of the rates of development of functional hexane neuropathy in weanling and young adult rats. *Neurobehav Toxicol Teratol* 5:63-68.

Huang CC, Chu NS. (1989) Evoked potentials in chronic n-hexane intoxication. *Clin. Electroencephalogr.*, 20: 162-168.

IRNS (2008) Fiche Toxicologique Hexane FT113.

International Program on Chemical Safety, *n-hexane*. Environmental health criteria, 122. Genève : World Health Organization. (1991). [MO-000867]
<http://www.inchem.org/pages/ehc.html>

IRDC (International Research and Development Corporation). (1986) Single-generation inhalation reproductive/fertility study on a commercial hexane (Volume I-II). Submitted under Section 4 of TSCA. EPA Document No. 40-8689172; NTIS No. OTS0524106.

IRDC.1981. Six-month continuous inhalation exposure of rats to hexane mixtures-Phase II. Unpublished study by International Research and Development Corporation, Mattawan MI. Prepared for the American Petroleum Institute, Washington DC. EPA-FYI-AX-0282-0166.

Krasavage WJ, O'Donoghue JL, DiVincenzo GD *et al.* (1980). The relative neurotoxicity of methyl-n-butyl ketone, n-hexane and their metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol* 52:433-441.

Linder RE, Strader LF, Slott VL *et al.* (1992). Endpoints of spermatotoxicity in the rat after short duration exposures to fourteen reproductive toxicants. *Reprod Toxicol* 6:491-505.

Litton Bionetics Inc. (1979) Teratology study in rats using n-hexane (final report) with cover letter dated 011587. Submitted under Section 4 of TSCA. EPA Document No. 40-8789144; NTIS No. OTS0511634.

Malorni W, De Martino C et Amantini, C (1984)., Effects of subchronic treatment with n-hexane on rat testis, a morphological study *Ultramicroscopy*. Vol. 12, (1-2), p. 148. [AP-053363]

MarksTA, Fisher PW, Staples RE. (1980). Influence of n-hexane on embryo and fetal development in mice. *Drug Chem Toxicol* 3:393-406.

Mast T (1987). Inhalation developmental toxicology studies: Teratology study of n-hexane in rats [final report]. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services; TER90082. Prepared by the Pacific Northwest Laboratory, Richland, WA, for the National Toxicology Program, National Institute for Environmental Health Services, Research Triangle Park, NC; PNL-6453.

Mast T, Decker, J, Stoney K *et al.* (1988a). Inhalation developmental toxicology studies: Teratology study of n-hexane in mice [final report]. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services; NTP TER90083. Prepared by the Pacific Northwest Laboratory, Richland, WA, for the National Toxicology Program, National Institute for Environmental Health Services, Research Triangle Park, NC; PNL-6590.

Mast T, Hackett P, Decker J *et al.* (1988b). Inhalation reproductive toxicology studies: sperm morphology study of n-hexane in B6C3F1 mice. Prepared by the Pacific Northwest Laboratory Richland, WA, for the National Toxicology Program, National Institute for Environmental Health Services, Research Triangle Park, NC; PNL-6672. Available from: National Technical Information Service, Springfield, VA; NTIS No. DE89000262.

<http://www.ntis.gov/search/product.aspx?ABBR=DE89000262>

Mast T, Rommerein, R, Evanoff J *et al.* (1988c). Inhalation reproductive toxicology studies: male dominant lethal study of n-hexane in Swiss (CD-1) mice. Prepared by the Pacific Northwest Laboratory Richland, WA, for the National Toxicology Program, National Institute for Environmental Health Services, Research Triangle Park, NC; PNL-6679. Available from: National Technical Information Service, Springfield, VA; NTIS No. DE89000271.

<http://www.ntis.gov/search/product.aspx?ABBR=DE89000271>

Miyagaki H, (1967). Electrophysiological studies of the peripheral neurotoxicity of n-hexane. *Jap. Ind. Health*, 9: 660-671 (in Japanese).

Nylen P, Ebendal T, Eriksson-Nilsson M *et al.* (1989). Testicular atrophy and loss of nerve growth factor-immunoreactive germ cell line in rats exposed to n-hexane and a protective effect of simultaneous exposure to toluene or xylene. *Arch Toxicol* 63:296-307.

OEHHA (1999) Chronic RELs and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines .

Ono Y, Takeuchi Y, Hisanaga N, *et al.* (1982) Neurotoxicity of petroleum benzene compared with n-hexane. *Int Arch Occup Environ Health* 50:219-229.

Ono Y, Takeuchi Y, Hisanaga N. (1981). A comparative study on the toxicity of n-hexane and its isomers on the peripheral nerve. *Int Arch Occup Environ Health* 48:289-294.

Sallmen M, Neto M, Mayan ON, (2008). Reduced fertility among shoe manufacturing workers. *Occup Environ. Med.* 65 (8):518-524 ; <http://oem.bmj.com/content/65/8/518.full.pdf>

Sanagi S, Seki Y, Sugimoto K, Hirata M, (1980). Peripheral nervous system functions of workers exposed to n-hexane at a low level. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **47**: 69-79.

Santé Canada (2009). Évaluation préalable pour le Défi concernant le n-Hexane. <http://www.ec.gc.ca/ese-ees/default.asp?lang=Fr&xml=C1B542C5-4A04-DD1F-74D8-0E7B1459065C>

Stoltenburg-Didinger G, Altenkirch H, Wagner M.(1990). Neurotoxicity of organic solvent mixtures: Embryotoxicity and fetotoxicity. *Neurotoxicol. Teratol.* 12:585-589.

Tardif R, Nadeau V, Truchon G, Brochu M. (2007) Effect of physical exertion on the biological monitoring of exposure to various solvents following exposure by inhalation in human volunteers: II. n-Hexane. *J Occup Environ Hyg.* 2007 Jul;4(7):502-8

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US EPA). *Toxicological review of n-hexane (CAS No. 110-54-3) in support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS)*, EPA/635/R-03/012, 2005, 141 pages plus les annexes.

ANNEXE

Bases de données consultées lors de l'élaboration de cette synthèse**Mots clefs utilisés :****n-Hexane, CAS N° 110-54-3****Date de dernière recherche : Octobre 2011****Bases de données consultées :**

- TOXNET
- ChemIDplus
- Toxline
- INCHEM :
- European Chemicals Bureau: EURAR /ESIS
- Fiches du CSST (français) : www.reptox.csst.qc.ca/
- OCDE-SIDS initial assessment profile :
<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECD/SIDS/sidspub.html> et
<http://webnet3.oecd.org/echemportal/et>
- EPA
- IARC
- NTP
- DART
- CDC Chemical Emergency Response and
- ATSDR Agency for toxic substances and diseases registry.
- CDC - Chemical Emergency Response, Immediately Dangerous to Life or Health Concentrations (IDLH) and Criteria documents
- CCHST Canadian Center for Occupational Health and Safety
<http://ccinfoweb.cchst.ca/> (French);
- INRS Institut national de recherche et de sécurité. Fiches toxicologiques
- NICNAS Australian government - National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, chemical assessment reports
- PUBMED
- NIEHS http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm
- Toxicity Profiles of the American Risk Assessment Information System (RAIS) - Programme d'évaluation des substances d'intérêt prioritaire de Santé Canada : _
- Chemfinder
- EPA - Integrated Risk Information System (IRIS) Toxicological reviews
- ATSDR Agency for toxic substances and diseases registry. Toxicological Profiles
- OEHHA
- Santé Canada
- RIVM
- JECFA (ADI/ TDI)
- OMS
- FURETOX.
- TERA-ITER (International Toxicity Estimates for Risk Assessment).
- JMPR (Joint Meeting on Pesticides Residues)

- EPA Pesticide reregistration status (fact sheets)
- AGRITOX (AFSSA, DIVE)
- SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety).





Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
27-31 avenue du général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr