

N-HEXANE – N° CAS : 110-54-3

IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE

Substance chimique	n-hexane
Autres dénominations/synonymes	
Numéro CAS	110-54-3
Formule moléculaire	C ₆ H ₁₄
Structure moléculaire	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃

VTR RETENUES

Type d'effet	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Indice de confiance	Source, Année de révision
Effets à seuil	Inhalation (chronique)	75	VTR = 3 000 µg.m ⁻³	Moyen	ANSES, 2014
	Orale (chronique)	90	DJT = 0,1 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	Par défaut	Santé Canada, 2010

PRINCIPALES ÉTUDES

Le paragraphe rapporte les études sur lesquelles s'appuient les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR).

Effets à seuil

- **Inhalation**

Pour les études épidémiologiques

Sanagi et al., 1980

Type d'étude : étude épidémiologique chez le travailleur.

Lieu : Japon.

Nombre de personnes étudiées : Les sujets ont été recrutés dans une usine de production d'alliage de carbure de tungstène, où les poudres de différents métaux (carbure de tungstène, cobalt, nickel, carbure de titane et de tantale) sont mixées avec du n-hexane ou de l'acétone. Quatorze travailleurs employés dans le mélange et le nettoyage ont été exposés entre 1 et 12 ans (moyenne de 6,2 ans). Cinq autres travailleurs ont été employés dans les opérations de mélange entre 1 et 16 ans (moyenne 5,2 ans) ; ils constituent un deuxième groupe. Tous ces travailleurs sont des hommes de moins de 50 ans ayant une consommation d'alcool qui n'est pas considérée comme trop importante par les auteurs (plus de 81 g/j d'alcool) et ne sont pas exposés à d'autres substances neurotoxiques.

Voie d'exposition : Inhalation. Au cours de ces activités, il n'y a pas de contact cutané.

Niveaux d'exposition / formes chimiques : exposition moyenne de 58 ppm \pm 41 de n-hexane. Les niveaux d'exposition ont été estimés par 22 prélèvements personnels réalisés au niveau de la zone inhalée sur une période de 2 ans. Des expositions à l'acétone ont également été mesurées avec une moyenne de 39 ppm \pm 30.

Groupe témoin : 14 travailleurs non exposés.

Méthode développée dans l'étude : L'étude a été menée au moyen d'interviews relatives aux expositions et habitudes, d'un questionnaire spécifique de symptômes neurologiques, d'un examen clinique et d'un examen neurophysiologique constitué d'un électromyogramme et d'une étude de stimulation nerveuse (mesure de la vitesse de conduction nerveuse).

Résultats de l'étude : Selon les questionnaires, la prévalence des céphalées (86 %/43 %), d'une dysesthésie des membres (29 %/0 %) et d'une faiblesse musculaire (29 %/0 %) sont plus élevées chez les 14 sujets exposés pendant 6,2 ans que chez les témoins pour le cumul des indices persistants et transitoires. Aucune anomalie des voies motrices et sensorielles n'a été relevée au niveau du nerf crânial. Des altérations statistiquement significatives ont été observées dans les tests de force musculaire et de sensation de vibration. Il n'y a pas de différence statistiquement significative des électromyogrammes ou de la vitesse de conduction nerveuse des nerfs moyen droit et ulnaire entre sujets exposés et témoins. Des différences statistiquement significatives sont rapportées pour le nerf tibial postérieur droit, elles correspondent à une augmentation de la latence résiduelle de la conduction motrice et une diminution de la vitesse de conduction nerveuse motrice maximale chez les sujets exposés.

Qualité de l'étude : Etude de qualité faible les niveaux d'expositions ont été mesurés au poste de travail, les questionnaires ont été complétés par des entretiens, des examens et des tests. Un alcoolisme important et des co-expositions à l'acétone incitent à ne pas retenir cette étude.

Pour les études expérimentales

Huang et al., 1989

Espèce étudiée : rat Wistar.

Sexe et nombre d'animaux par lot : mâle, 8 rats/lot.

Voie d'exposition : Inhalation.

Substance - forme chimique : n-hexane pureté > 99 %.

Temps et fréquence d'exposition : 12 h/j, tous les jours pendant 16 semaines.

Doses d'exposition / formes chimiques : concentration théoriques de 500 – 1 200 - 3 000 ppm (1 762 – 4 230 – 10 574 mg.m⁻³) concentration mesurées de 489 ± 5 – 1202 ± 22 - 2966 ± 45 ppm.

Lot témoin : oui.

Protocole : une mesure de la vitesse de conduction nerveuse motrice a été réalisée avant le début de l'exposition puis à 4, 8, 12 et 16 semaines d'exposition. Un rat de chaque lot témoin et exposés a été sacrifié pour l'analyse anatomopathologique des fibres nerveuses. Deux protéines spécifiques du système nerveux ont été mesurées : l'énolase spécifique des neurones (énolase 2) et la β -S-100.

Résultats / effets observés : Une altération dose-dépendante avec une diminution statistiquement significative du poids corporel a été observée à 12 semaines pour la dose intermédiaire et à 8 semaines pour la dose la plus élevée. Des déficits neurologiques ont été observés chez les rats exposés aux doses moyenne et élevée comprenant une réduction de la force de préhension et une lenteur de mouvement. Aucune paralysie des membres inférieurs n'a été observée. Les rats exposés aux deux plus fortes concentrations présentent une réduction de la vitesse de conduction nerveuse motrice. Cette réduction est statistiquement significative entre 8 et 16 semaines par rapport aux témoins. Une augmentation de l'incidence de gonflements paranodaux avec une mise en évidence de démyélinisation et re-myélinisation est observée au niveau des nerfs périphériques aux deux doses les plus élevées. Ces effets histopathologiques étaient plus prononcés à la concentration la plus élevée. Une diminution dose dépendante des deux protéines spécifiques du système nerveux est observée et plus particulièrement de la protéine β -S-100 qui est diminuée d'environ 75 % de manière statistiquement significative à toutes les concentrations.

Dose critique : Effets neuropathie périphérique (vitesse de conduction nerveuse motrice) aux doses moyenne et élevée : NOAEL 500 ppm et LOAEL 1 200 ppm.

Qualité de l'étude : 1, étude qui ne suit pas une ligne directrice spécifique mais qui en applique les grands principes tant dans le protocole que dans les méthodes, clairement rapportés.

Miyagaki, 1967

Espèce étudiée : souris SM-A.

Sexe et nombre d'animaux par lot : mâle, 10 souris/lot.

Voie d'exposition : Inhalation.

Substance - forme chimique : n-hexane commercial (pureté 65 à 70 % présence d'autres isomères de l'hexane).

Temps et fréquence d'exposition : 24 h/j, 6 j/sem pendant 1 an.

Doses d'exposition / formes chimiques : concentrations théoriques de 100 – 250 – 500 – 1 000 – 2 000 ppm (352 – 880 – 1 760 – 3 520 – 7 040 mg.m⁻³) soit des concentrations mesurées de 98,2 – 272,0 – 551,9 – 1 030,1 – 1 903,6 ppm.

Lot témoin : oui.

Protocole : les examens pratiqués sont : un électromyogramme, les courbes de durée et d'intensité de réaction, le ratio de la chronaxie flexion/extension. Un test de marche, une mesure de l'atrophie musculaire des extrémités basses et un examen histologique des muscles distaux des extrémités des membres chez certains animaux.

Résultats / effets observés : le temps de réaction est significativement augmenté chez les animaux exposés à 1 000 et 2 000 ppm et le rapport de chronaxie est diminué à ces deux concentrations. Une altération de la posture est également observée à ces deux concentrations ainsi qu'une diminution du volume musculaire des extrémités basses. L'examen histopathologique révèle une amyotrophie neurale uniquement à 2 000 ppm. Les examens montrent que ces effets nerveux périphériques surviennent au cours de cette année d'exposition dès 250 ppm.

Dose critique : les effets neurologiques périphériques sont observés dès 250 ppm (LOAEC). Une NOAEC de 100 ppm doit être retenue.

Qualité de l'étude : 4. La qualité de cette étude est limitée du fait des impuretés dont la nature n'est pas précisée. Cette étude est publiée en japonais.

- **Voie orale**

Pour les études expérimentales

Ono et al., 1981

Cette étude correspond à une comparaison entre plusieurs dérivés hexacarbonés seules les informations relatives au n-hexane sont rapportées ci-dessous.

Espèce étudiée : rat Wistar.

Sexe et nombre d'animaux par lot : mâle, 5 à 7 rats/lot.

Voie d'exposition : voie orale.

Substance - forme chimique : n-hexane (pureté >99 %).

Temps et fréquence d'exposition : quotidien pendant 8 semaines.

Doses d'exposition / formes chimiques : en solution dans l'huile d'olive à raison de 0,4mL de n-hexane dans 0,6 mL d'huile d'olive pendant les 4 premières semaines puis 0,6mL de n-hexane dans 0,4 mL d'huile d'olive pendant 2 semaines et 1,2 mL de n-hexane dans 0,8 mL d'huile d'olive pendant les deux dernières semaines.

Lot témoin : oui, uniquement huile d'olive.

Protocole : une mesure de la vitesse de conduction nerveuse motrice du nerf périphérique dans la queue a été réalisée. Il est également réalisé un électromyogramme. Ces mesures ont été pratiquées avant l'exposition, après 2, 4, 6 et 8 semaines d'exposition.

Résultats / effets observés : La vitesse de conduction nerveuse motrice est diminuée de manière statistiquement significative par rapport au témoin pour les expositions au n-hexane après 4 et 8 semaines d'exposition. Des altérations statistiquement significatives de la vitesse de conduction des nerfs mixte (distale et proximale) sont observées respectivement à 4 et 6 semaines d'exposition.

Dose critique : la dose où les effets neurologiques périphériques sont observés est difficile à estimer du fait de l'évolution du poids des animaux au cours de l'exposition (uniquement rapportée sous forme de graphe) et des variations de doses.

Qualité de l'étude : 2. La qualité de cette étude est limitée du fait de descriptions un peu succinctes des résultats et de la difficulté à calculer la dose d'exposition.

CLASSIFICATION

Les classifications du CLP, de l'IARC et l'US EPA sont rapportées. Elles peuvent être complétées si besoin par des éléments d'informations.

	Classement Cancérogène Mutagène Reprotoxique	Source
Cancérogénèse	Non classé par les différents organismes (UE, IARC et US EPA)*	ECHA, 2008 IARC, 1989 US EPA, 2005
Mutagenèse	Non classé par l'UE	ECHA, 2008
Toxicité pour la reproduction	Reprotoxique catégorie 2	ECHA, 2008

* : l'US EPA précise que les informations disponibles ont été jugées inadéquates. Il n'a pas été évalué par les deux autres organismes.

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE RÉFÉRENCE ET CHOIX DE VTR

Seules des VTR pour des expositions chroniques par inhalation sont disponibles.

Substances chimiques (n°CAS)	Valeur de référence	Source, Année de révision
EFFETS A SEUIL		
<i>Inhalation (chronique)</i>		
n-hexane (110-54-3)	VTR = 3 000 µg.m ⁻³	ANSES, 2014
	RfC = 700 µg.m ⁻³	US EPA, 2005
	MRL = 2 110 µg.m ⁻³	ATSDR, 1999
	REL = 7 000 µg.m ⁻³	OEHHA, 2000
	CT (provisoire) = 700 µg.m ⁻³	Sante Canada, 2010
<i>Orale (chronique)</i>		
n-hexane (110-54-3)	DJT (provisoire) = 0,1 mg.m ⁻³	Sante Canada, 2010

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

VTR à seuil

- Inhalation**

Exposition chronique

ANSES

L'ANSES propose une VTR 3 000 µg.m⁻³ pour une exposition chronique par inhalation (ANSES, 2014)

La valeur est basée sur une étude chez le rat exposé à 0 - 1 762 – 4 230 – 10 574 mg.m⁻³ 12 h.j⁻¹ pendant 16 semaines (Huang *et al.*, 1989). L'effet critique retenu est une neurotoxicité : diminution de la vitesse de conduction de l'influx nerveux dans les nerfs moteurs.

L'ANSES reprend la benchmarkconcentration limite (BMCL) de 122 ppm (430 mg.m⁻³) qui a été calculée par US EPA et présentée ci-dessous.

Une valeur équivalente pour l'homme a ensuite été calculée par l'ANSES en considérant le n-hexane comme un gaz de catégorie 3 (US EPA, 1994) car :

- il présente principalement des effets extra-respiratoires (toxicité systémique),
- il est peu réactif sur l'appareil respiratoire,
- il est rapidement transféré des poumons à la circulation sanguine.

$$BMCL_{HEC} = BMCL \times (Hb/g)_{Rat} / (Hb/g)_{Homme}$$

Avec (Hb/g) : coefficient de partition sang/air du n-hexane

Le ratio (Hb/g)Rat / (Hb/g)Homme étant supérieur à 1 (2,86), la valeur par défaut de 1 qui est plus protectrice est appliquée.

$$BMCL_{HEC} = BMCL \times 1 = 430 \text{ mg.m}^{-3}$$

Un ajustement à une durée d'exposition continue a été pratiqué :

$$BMCL_{ADJ} = BMCL \times 12 \text{ h}/24 \text{ h} = 215 \text{ mg.m}^{-3}$$

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude de 75 est appliqué correspondant à un facteur d'incertitude de 10 pour prendre en compte la variabilité au sein de la population, un facteur 2,5 pour tenir compte de l'extrapolation de l'animal à l'homme, un facteur d'incertitude 3 pour l'extrapolation d'une exposition sub-chronique à chronique.

Calcul : $215 \text{ mg.m}^{-3} \times 1/75 = 2,87 \text{ mg.m}^{-3}$ (arrondi à 3 mg.m^{-3} soit $3\,000 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$)

Indice de confiance : un indice de confiance moyen/fort a été attribué par l'ANSES à sa valeur, avec un indice de confiance moyen pour l'effet critique en l'absence d'étude concernant de potentiels effets sur le SNC, fort pour l'étude clé et fort pour la dose critique.

US EPA

L'US EPA propose une RfC $700 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation (US EPA, 2005)

La valeur est basée sur une étude chez le rat exposé à $0 - 1\,762 - 4\,230 - 10\,574 \text{ mg.m}^{-3}$ 12 h.j^{-1} pendant 16 semaines (Huang et al., 1989). L'effet critique retenu est une neuropathie périphérique vitesse de conduction motrice.

De cette étude une benchmarkconcentration (BMC) de 550 mg.m^{-3} et une BMC limite (BMCL) de 430 mg.m^{-3} ont été calculées.

Un ajustement à une durée d'exposition continue a été pratiqué : $BMCL_{ADJ} = BMCL \times 12 \text{ h}/24 \text{ h} \times 7 \text{ j}/7 \text{ j} = 215 \text{ mg.m}^{-3}$

Un concentration équivalente pour l'homme a été calculée pour les effets extrapulmonaires pour un gaz de catégorie 3 et retenant comme coefficient de partage air/sang pour le n-hexane chez l'homme la valeur de $(Hs/g)_H = 0,8$ et de $(Hs/g)_A = 2,29$ chez le rat. En appliquant les recommandations de l'US EPA (1994), qui préconise pour les ratios supérieurs à 1 de retenir la valeur par défaut de 1, $BMCL_{ADJHEC} = BMCL_{ADJ} \times [(Hs/g)_A/(Hs/g)_H] = 215 \text{ mg.m}^{-3}$

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude de 300 est appliqué correspondant à un facteur d'incertitude de 10 pour prendre en compte la variabilité au sein de la population, un facteur 3 pour tenir compte de l'extrapolation de l'animal à l'homme, un facteur d'incertitude 3 pour l'extrapolation d'une exposition sub-chronique à chronique et un facteur d'incertitude 3 pour tenir des limites de la base de données en terme de données disponibles (les données humaines correspondant souvent à des co-expositions et les études expérimentales avec du n-hexane commercial ; pas d'étude de développement et de reproduction sur plusieurs générations avec du n-hexane pur).

Calcul : $215 \text{ mg.m}^{-3} \times 1/300 = 0,7167 \text{ mg.m}^{-3}$ (arrondi à $0,7 \text{ mg.m}^{-3}$ soit $700 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$)

Indice de confiance : un indice de confiance moyen a été attribué par l'US EPA à sa valeur, avec un indice moyen pour l'étude et un indice moyen pour la base de données.

ATSDR

L'ATSDR propose un MRL 2 110 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation (ATSDR, 1999)

Cette valeur est établie à partir d'une étude épidémiologique chez le travailleur pour des durées d'exposition de 1 à 12 ans, soit 6,2 ans en moyenne (Sanagi et al., 1980). Une LOAEC de 58 ppm a été retenue pour les altérations de la réponse nerveuse au cours d'une stimulation réalisée au moyen d'électrodes de surface.

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude 100 est appliqué correspondant à d'un facteur d'incertitude 10 pour prendre en compte la variabilité au sein de la population et un facteur 10 pour tenir compte de l'utilisation d'un LOAEL.

Calcul : $58 \text{ ppm} \times 1/100 = 0,58 \text{ ppm}$ (arrondi à 0,6 ppm soit $2,11 \text{ mg.m}^{-3}$ ou $2\ 110 \mu\text{g.m}^{-3}$).

Indice de confiance : Cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

OEHHA

L'OEHHA propose un REL 7 000 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation (OEHHA, 2000)

Cette valeur repose sur une étude chez la souris exposée 24 h/24 h, 6 j/7 j pendant 1 an (Miyagaki, 1967).

L'effet critique retenu est une neuropathie périphérique qui est observée à 250 ppm (LOAEC) et pas retrouvée à 100 ppm (NOAEC).

Un facteur de 0,675 a été appliqué pour tenir compte de la pureté à 67,5 % de n-hexane.

Un ajustement au temps pour une exposition continue a été calculé : $\text{NOAEL}_{\text{ADJ}} = \text{NOAEL} \times 0,675 \times 6 \text{ j}/7 \text{ j} = 57,9 \text{ ppm}$.

Une concentration équivalente chez l'homme a été appliquée en prenant un coefficient de 1 comme valeur par défaut.

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude de 30 est appliqué correspondant à un facteur d'incertitude de 10 pour prendre en compte la variabilité au sein de la population et un facteur 3 pour tenir compte de l'extrapolation de l'animal à l'homme.

Calcul : $57,9 \text{ ppm} \times 1/30 = 1,92 \text{ ppm}$ (arrondi à 2 ppm soit $6,8 \text{ mg.m}^{-3}$ ou encore $7\ 000 \mu\text{g.m}^{-3}$)

Indice de confiance : Cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

Santé Canada

Santé Canada propose une CT provisoire 700 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation (Santé Canada, 2010)

Cette valeur reprend la démarche de l'US EPA en 2005 et retient la valeur de concentration équivalent chez l'homme de **215 mg.m^{-3}**

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude de 300 est appliqué correspondant à un facteur d'incertitude de 10 pour prendre en compte la variabilité au sein de la population, un facteur 10 pour tenir compte de l'extrapolation de l'animal à l'homme, un facteur d'incertitude 3 pour l'extrapolation d'une exposition sub-chronique à chronique et pour tenir des limites de la base de données en terme de données disponibles.

Calcul : $215 \text{ mg.m}^{-3} \times 1/300 = 0,7167 \text{ mg.m}^{-3}$ (arrondi à 0,7 mg.m^{-3} soit $700 \mu\text{g.m}^{-3}$)

Indice de confiance : Cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

➤ CHOIX DE L'INERIS

Il existe une valeur développée par l'ANSES qui propose de retenir pour une exposition chronique au n-hexane par inhalation la VTR chronique de 3 000 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$.

Cinq organismes ont développé des valeurs l'ANSES (2014), l'US EPA (2005), l'ATSDR (1999), l'OEHHA (2000) et Santé Canada (2010).

Ils ont chacun retenu des études différentes : étude expérimentale de 16 semaines chez le rat (Huang et al., 1989) pour l'ANSES, l'US EPA et Santé Canada, étude épidémiologique (Sanagi et al., 1980) pour l'ATSDR et étude expérimentale de 1 an chez la souris (Miyagaki, 1967) pour l'OEHHA. L'étude retenue par l'ANSES, l'US EPA et Santé Canada est de bonne qualité, celle retenue par l'ATSDR de qualité faible du fait de co-exposition et celle retenue par l'OEHHA a été menée avec du n-hexane commercial (la nature des impuretés n'est pas précisée).

Ces cinq organismes ont retenu le même effet critique : neuropathie périphérique motrice à la concentration de BMCL 430 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ pour l'ANSES, l'US EPA et Santé Canada, LOAEL à 204 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ pour l'ATSDR et NOAEL à 352 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ pour l'OEHHA. Il s'agit d'effet observé aux plus faibles concentrations mais les effets sur la reproduction restent peu documentés.

Pour le calcul de la valeur, aucun ajustement temporel n'a été utilisé par l'ATSDR alors qu'il aurait été nécessaire. Les autres organismes ont pratiqué un ajustement temporel et le calcul d'un équivalent humain puisque la valeur est élaborée à partir d'une étude expérimentale. L'US EPA a calculé une benchmark concentration, cette valeur a été reprise par l'ANSES et Santé Canada. Cette démarche est recommandée quand elle est possible et permet de limiter l'influence des conditions expérimentales.

Concernant le choix des facteurs d'incertitude, il est détaillé dans le tableau ci-dessous, les cinq organismes prennent un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population humaine. L'US EPA et l'OEHHA utilisent un facteur 3, l'ANSES utilise un facteur de 2,5 et Santé Canada un facteur 10 pour tenir compte de l'utilisation d'une étude expérimentale. L'ATSDR applique un facteur 10 du fait de l'utilisation d'une LOAEC. L'US EPA et l'ANSES utilisent un facteur 3 pour tenir compte de l'utilisation d'une étude subchronique L'US EPA applique un facteur supplémentaire de 3 pour couvrir les incertitudes liées au manque de données concernant les effets développementaux pour des expositions au n-hexane pur. L'ANSES n'a pas jugé nécessaire ce facteur supplémentaire. Santé Canada utilise un seul facteur 3 pour tenir compte à la fois de la durée de l'étude (subchronique) et du manque de données.

Facteurs d'incertitude	ANSES	US EPA	ATSDR	OEHHA	Santé Canada
Total des UF	75	300	100	30	300
UF_H	10	10	10	10	10
UF_A	2,5	3	Pas utile	3	10
UF_L	Pas utile	Pas utile	10	Pas utile	Pas utile
UF_S	3	3	Pas utile	Pas utile	3
UF_D	Pas retenu	3	Pas pris en compte	Pas pris en compte	

UF : facteur d'incertitude, UF_H : facteur prenant en compte la variabilité au sein de la population humaine, UF_L : facteur prenant en compte l'utilisation d'une LOAEC, UF_S : facteur prenant en compte une durée d'exposition subchronique, UF_D : facteur prenant en compte une déficience de la base de données.

La méthode de développement des valeurs de l'ANSES et de l'US EPA sont identiques sauf dans le choix des facteurs d'incertitude. La valeur développée par Santé Canada est une valeur provisoire, elle reprend la méthode de l'US EPA, mis à part le choix des facteurs d'incertitude.

Comme il existe une valeur développée par l'ANSES, cette valeur est recommandée.

Indice de confiance : Moyen, l'étude expérimentale est de bonne qualité mais la durée d'exposition est sub-chronique.

- **Orale**

Exposition chronique

Santé Canada

Santé Canada propose une DJT provisoire 0,1 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique par voie orale (Santé Canada, 2010)

La construction de cette valeur n'est pas détaillée dans le rapport de Santé Canada, seuls les principaux éléments sont fournis. Selon Santé Canada, cette valeur est basée sur une étude subchronique par voie orale chez le rat exposé au n-hexane aux doses de 66 – 132 – 264 mg.j⁻¹, 7 j par semaine pendant 4 semaines (Ono *et al.*, 1979, Ono *et al.*, 1981). L'étude de Ono *et al.*, 1979 publiée en japonais n'est pas accessible. L'étude de Ono *et al.*, 1981 rapporte une étude de 8 semaines chez le rat exposé au n-hexane par voie orale. La dose utilisée dans cette étude est difficile à calculer par manque de précision mais une valeur estimée de 8 mg.kg⁻¹.j⁻¹ est retenue par Santé Canada pour une réduction de 5 % de la vitesse de conduction nerveuse motrice et la vitesse de conduction nerveuse mixte après ajustement à partir d'une méta-analyse (Equilibrium Environmental Inc, 2008).

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude 90 est appliqué correspondant à d'un facteur d'incertitude 10 pour prendre en compte la variabilité au sein de la population et un facteur 3 pour tenir compte des différences toxicodynamiques et d'un facteur 3 pour les déficiences de la base de données.

Calcul : $8 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/90 = 0,089 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (arrondi à 0,1 mg.kg⁻¹.j⁻¹).

Indice de confiance : Cet organisme ne détermine pas d'indice de confiance.

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir la valeur provisoire de 0,1 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique au n-hexane par voie orale.

La seule valeur disponible est celle de Santé Canada. L'effet critique retenu est recevable. Il s'agit d'une valeur provisoire pour laquelle la construction présente des imprécisions.

Indice de confiance : Compte tenu du manque d'information concernant une des études source et du détail du calcul de la valeur, cette valeur est retenue par défaut.

BIBLIOGRAPHIE

- ANSES** (2014) - Elaboration de VTR chronique par voie respiratoire pour le n-hexane (n° CAS 110-54-3). l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Maisons-Alfort. https://www.anses.fr/documents/SUBCHIM2013sa0070Ra_0.pdf.
- ATSDR** (1999) - Toxicological Profile for n-Hexane. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp113.pdf>.
- ECHA** (2008) - Harmonised Classification. Annexe VI of Regulation n°1272/2008 European Chemicals Agency. <http://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/cl-inventory/view-notification-summary/115449>.
- Equilibrium Environmental Inc** (2008) - Tolerable Daily Concentration /Tolerable Daily Intake (TDC/TDI). Section of the scientific supporting document for a human health-based soil quality guideline for n-hexane (n-HX). Rapport d'entrepreneur préparé pour la division des sites contaminés de Santé Canada.
- Huang J., Kato K., Shibata E., Sugimura K., Hisanaga N., Ono Y. and Takeuchi Y.** (1989) - Effects of chronic n-hexane exposure on nervous system-specific and muscle-specific proteins. *Archives of Toxicology*, **63**, 5, 381-385.
- IARC** (1989) - IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks of chemical to humans - Volume 47 - Some Organic Solvents, Resin Monomers and Related Compounds, Pigments and Occupational Exposures in Paint Manufacture and Painting. World Health Organization. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol47/mono47.pdf>.
- Miyagaki H.** (1967) - Electrophysiological Studies on the Peripheral Neurotoxicity of n-Hexane. *Journal of Occupational Health*, **9**, 8, 660-671.
- OEHHA** (2000) - Appendix D.3 Chronic RELs and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines. Office of Environmental Health Hazard Assessment. http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD3_final.pdf#page=292.
- Ono Y., Takeuchi Y. and Hisanaga N.** (1979) - [Studies on the method of measuring nerve conduction velocity in rat's tail and on the comparative toxicity of n-hexane, methyl n-butyl ketone and 5,5-hexanedione (author's transl)] [Article in Japanese][*Sangyo Igaku*, **21**, 6, 528-538.
- Ono Y., Takeuchi Y. and Hisanaga N.** (1981) - A comparative study on the toxicity of n-hexane and its isomers on the peripheral nerve. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, **48**, 3, 289-294.
- Sanagi S., Seki Y., Sugimoto K. and Hirata M.** (1980) - Peripheral nervous system functions of workers exposed to n-hexane at a low level. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, **47**, 1, 69-79.
- Sante Canada** (2010) - L'évaluation des risques pour les sites contaminés fédéraux au Canada. Partie II : valeurs toxicologiques de référence (VTR) de Santé Canada et paramètres de substances chimiques sélectionnées. Version 2.0. Gouvernement du Canada. Environnement Canada Santé. Ottawa. Cat.: H128-1/11-638F-PDF. 74 p
- US EPA** (1994) - Methods for derivation of inhalation reference and concentration and application of inhalation dosimetry. EPA/600/8-90/066F. Environmental Criteria and Assessment Office. Office of Health and Environmental Assessment. Washington, DC. 389p
- US EPA** (2005) - Toxicological review of n-HEXANE. In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC. EPA/635/R-03/012.