

Hexane

Fiche toxicologique n°113

Généralités

L'hexane commercial provient de la distillation du pétrole ou du gaz naturel. Il correspond à un mélange d'hydrocarbures saturés en C₆ dont le n-hexane présent à des concentrations variables.

Le terme « hexane » est utilisé dans l'industrie pour les mélanges dont le constituant principal est le n-hexane (environ 50 % en poids). Les autres constituants sont essentiellement :

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

Le mélange peut contenir également une faible quantité d'hydrocarbures en C₅ et en C₇.

Les termes « isohexane » ou « hexane à basse teneur en n-hexane » sont réservés aux produits constitués principalement d'isomères du n-hexane et renfermant moins de 5 % en poids de n-hexane. Ces mélanges contiennent généralement aussi des hydrocarbures en C₅ (pentane, cyclopentane).

Le n-hexane contient, selon son grade, de 95 % à 99,9 % de n-hexane avec, comme impuretés, des isomères de l'hexane.

Des hydrocarbures aromatiques dont le benzène peuvent être présents dans ces produits mais seulement à l'état de traces, en quantité inférieure à 0,01 % en poids.

Edition _____ Octobre 2019

Formule :

C₆H₁₄

Substance(s)

Formule Chimique	Détails
C ₆ H ₁₄	Nom n-Hexane
	Numéro CAS 110-54-3
	Numéro CE 203-777-6
	Numéro index 601-037-00-0
	Nom Hexane
	Numéro CAS
	Numéro CE
	Numéro index 601-007-00-7 (mélange d'isomères contenant moins de 5% de n-hexane)

Etiquette



n-Hexane

Danger

- H225 - Liquide et vapeurs très inflammables
- H304 - Peut être mortel en cas d'ingestion et de pénétration dans les voies respiratoires
- H315 - Provoque une irritation cutanée
- H336 - Peut provoquer somnolence ou vertiges
- H361f - Susceptible de nuire à la fertilité


- H373 - Risque présumé d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée
- H411 - Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.

203-777-6

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

ATTENTION : pour les mentions de danger H361f et H373, se reporter à la section "Réglementation".

Numéros Index – noms chimiques	Etiquetage selon le règlement CLP (CE n° 1272/2008)
601-007-00-7 (mélange d'isomères contenant moins de 5 % de n-hexane)	 <p>Danger, H 225, H 304, H 336, H 315, H 411</p>

Caractéristiques

Utilisations

[1 à 12]

- Solvant d'extraction des huiles végétales.
- Milieu réactionnel et solvant dans la fabrication des polyoléfinés, caoutchoucs synthétiques et produits pharmaceutiques.
- Formulation de divers produits notamment colles, peintures et encres d'imprimerie.
- Agent dénaturant pour l'alcool.

Par ailleurs, l'hexane est un constituant de certains carburants et solvants pétroliers, notamment des essences spéciales.

Propriétés physiques

[1 à 12]

L'hexane est un liquide incolore, très volatil, ayant une odeur d'hydrocarbures semblable à celle des carburants. Il est pratiquement insoluble dans l'eau (env. 10 mg/L à 20 °C) ; il est miscible à de nombreux solvants organiques. En outre, c'est un bon solvant des graisses, cires, résines...

Nom Substance	Détails
n-hexane	N° CAS 110-54-3
	Etat Physique Liquide
	Masse molaire 86,17
	Point de fusion De -95,35°C à -95°C
	Point d'ébullition De 68,7°C à 69°C
	Densité 0,66 à 20°C
	Densité gaz / vapeur 2,97
	Pression de vapeur 16,2 kPa à 20°C 24,9 kPa à 30°C 54 kPa à 50°C

Point d'éclair	De -23°C à -21,7°C (coupelle fermée)
Température d'auto-inflammation	De 225°C à 230°C
Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	Limite inférieure : 1,1 % Limite supérieure : 8,9 %
Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	4 (à 20°C et pH = 7)

À 25 °C et 101 kPa, 1 ppm = 3,52 mg/m³.

Propriétés chimiques

[7, 8, 10 à 13]

Dans les conditions normales d'emploi, l'hexane est un produit stable. Il peut réagir vivement avec les agents fortement oxydants dont les permanganates, les peroxydes, les nitrates, les chlorates, les perchlorates, l'hypochlorite de sodium. La réaction avec le tétraoxyde d'azote peut être explosive. Il peut dégrader certains caoutchoucs naturels ou synthétiques et d'autres plastiques. Il ne corrode pas les métaux usuels.

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

[14, 15]

Une valeur limite d'exposition professionnelle réglementaire **contraignante** dans l'air des lieux de travail a été établie en France pour le n-hexane

Substance	Pays	VLEP 8h (ppm)	VLEP 8h (mg/m ³)	VLEP CT (ppm)	VLEP CT (mg/m ³)
n-hexane	France (VLEP contraignante - 2007)	20	72	-	
hexane, autres isomères	France (VLEP indicative - 1987)	500	1800	-	
n-hexane	Union Européenne (2006)	20	72	-	
n-hexane	Etats-Unis (ACGIH)	50	176	-	
hexane, autres isomères	Etats-Unis (ACGIH)	500	1760	1000	3500
n-hexane	Allemagne (Valeur MAK)	50	180	-	
hexane, autres isomères sauf n-hexane	Allemagne (Valeur MAK)	500	1800	-	

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

[16 à 22]

- Prélèvement au travers d'un tube rempli d'un support adsorbant (charbon actif) ou par diffusion sur un badge. Désorption par le sulfure de carbone seul ou en mélange avec d'autres solvants. Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme. [16 à 19]
- Prélèvement d'un volume d'air fixe dans un canister vide aux parois internes traitées par une couche spéciale de silice fondue. Analyse et dosage par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, soit directement sur l'air contenu dans le canister via une ligne de transfert, soit après dilution sous pression ou préconcentration de l'air contenu dans le canister (protocoles mis en oeuvre par du personnel qualifié). [20]
- Les atmosphères de travail contenant des composés organiques volatils (COV), y compris le n-hexane, peuvent être caractérisées par la méthode M-338 [21] qui englobe un prélèvement sur un tube multi-lits, la désorption thermique du tube, la détection des composés piégés par spectrométrie de masse, leur identification et leur semi-quantification.
- L'utilisation d'un instrument portable à lecture directe, calibré à l'aide d'une bouteille de gaz de référence, est également possible sous réserve d'être mise en oeuvre par du personnel expérimenté. Le principe de mesure repose alors sur l'analyse par spectrométrie infra-rouge, l'interprétation du spectre enregistré et la comparaison aux bibliothèques de spectres de référence. [22]

Incendie - Explosion

[1, 2, 6 à 8, 11 à 13, 23 à 25]

L'hexane est un liquide très inflammable (point d'éclair = - 23 à - 21,7 °C). Les vapeurs sont plus denses que l'air. Elles peuvent former des mélanges explosifs avec l'air. De plus, l'hexane est un liquide peu conducteur qui a tendance à accumuler des charges électrostatiques lors de son écoulement. Ces charges peuvent alors former une étincelle capable d'être la source d'un incendie ou d'une explosion.

En cas d'incendie, les agents d'extinction préconisés sont le dioxyde de carbone, les poudres chimiques et les mousses. L'eau n'est pas recommandée car elle peut favoriser la propagation du feu ; on pourra toutefois l'utiliser sous forme pulvérisée pour refroidir les fûts exposés au feu.

Les intervenants, qualifiés, seront équipés d'appareils de protection respiratoire isolants autonomes et de combinaisons de protection spéciales.

Pathologie - Toxicologie

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 publiées 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 observations chez l'homme font souvent suite à des expositions à des mélanges commerciaux de composition mal définie.

Toxicocinétique - Métabolisme

[8]

Chez l'animal comme chez l'homme, le n-hexane est absorbé essentiellement par les poumons (jusqu'à 25 %), distribué largement dans l'organisme, métabolisé au niveau du foie et éliminé sous forme inchangée dans l'air expiré, ou sous forme de métabolites dans les urines.

Chez l'animal

Absorption

Aucune donnée quantitative n'est disponible chez l'animal mais la présence de métabolites urinaires et de n-hexane dans l'air exhalé traduit son absorption par voie orale et respiratoire.

Distribution

La distribution corporelle du n-hexane est régie par sa forte lipophilie. Il est retrouvé dans le foie, les reins et le cerveau [10]. La concentration sanguine en n-hexane atteint un plateau dans les 2 heures suivant une exposition par inhalation (10000 ppm pendant 6 h, rat).

Chez le rat, il traverse la barrière placentaire et se distribue dans le fœtus sans site préférentiel.

Métabolisme

Le n-hexane est métabolisé principalement dans le foie, notamment par le système enzymatique des oxygénases à cytochrome P450, selon le schéma de la figure 1 (ci-dessous), en un certain nombre de composés alcooliques et cétoniques. L'oxydation en position 1 et 3 conduit à une détoxification ; en revanche, l'oxydation en position 2 génère quant à elle un métabolite toxique (bioactivation). Lorsque les concentrations inhalées dépassent 300 ppm pendant 8 heures, une saturation du métabolisme est observée chez le rat [8].

Certaines études suggèrent que la détection de 2,5-hexanedione, de 2,5-diméthylfurane et de gamma-valérolactone dans les urines serait un artéfact de mesure lié à la méthode utilisée, notamment en raison de l'hydrolyse acide [27].

Excrétion

L'excrétion pulmonaire de n-hexane reflète la saturation métabolique hépatique.

Le métabolite urinaire majeur est le 2-hexanol (60-70 % des métabolites urinaires excrétés), suivi de la 4,5-dihydroxy-2-hexanone et de la 2-hexanone, dans les 8 premières heures d'exposition [28].

Chez l'homme

Absorption

Le n-hexane est surtout absorbé par voie respiratoire mais aussi par ingestion et passage cutané.

Aucune étude n'a été menée chez l'homme par ingestion mais la présence de n-hexane dans l'air expiré ou de métabolites dans les urines de volontaires, ayant été exposés à 0,24 ou 0,8 mg/kg de n-hexane (administration par sonde nasogastrique), confirme son absorption par cette voie [29].

Entre 20 et 25 % de l'hexane inhalé est absorbé par les poumons, chez des volontaires exposés à 100 et 200 ppm pendant 4 heures, ce taux d'absorption augmentant lors d'une activité physique légère. Sa concentration sanguine atteint un plateau au cours des 100 premières minutes, puis reste stable jusqu'à la fin de l'exposition [30].

Aucune donnée n'est disponible permettant de quantifier l'absorption cutanée du liquide chez l'homme ; par contre, une étude menée chez des volontaires a mis en évidence le fait que l'absorption cutanée de vapeurs représente moins de 0,1 % de la quantité totale absorbée [8]. Un flux de 0,83 µg.cm²/h a été déterminé *ex vivo* sur de la peau humaine (application de n-hexane radiomarké dans du sérum humain sur la peau, mesure après 30 min ou 12 heures) [31].

Distribution

Comme chez l'animal, le n-hexane est distribué dans tout l'organisme, de manière préférentielle dans les tissus adipeux puis foie, cerveau, muscle > rein > cœur > poumons par affinité décroissante [32]. Le n-hexane traverse la barrière placentaire [8].

Métabolisme

Comme chez les rongeurs, le n-hexane est métabolisé dans le foie notamment via les cytochromes P450 : chez l'homme, le métabolite urinaire majeur est la 2,5-hexanedione [8]. Pour des concentrations inhalées inférieures à 200 ppm pendant 4 heures, aucune saturation du métabolisme hépatique n'est rapportée [8]. Les métabolites sanguins apparaissent entre 16 et 20 min après le début de l'exposition.

Excrétion

Une partie du n-hexane absorbé (jusqu'à 20 % - [33]) est éliminée inchangée dans l'air expiré ; cette élimination est rapide et biphasique avec des demi-vies dans le sang de 11 minutes et 99 minutes [34]. Le reste est excrété dans l'urine sous forme de métabolites, majoritairement la 2,5-hexanedione, suivie du 2-hexanol et de la 4,5-dihydroxy-2-hexanone.

Suite à une exposition par inhalation, la demi-vie d'élimination urinaire des métabolites est de 13-14 heures. La concentration urinaire augmente en cours de poste et reste élevée jusqu'au lendemain matin. Une forte corrélation a été montrée entre le n-hexane dans l'air expiré et la concentration urinaire de 2,5-hexanedione en fin de poste : 3 mg/g de créatinine correspondent à une exposition à 50 ppm pendant 8 h [35, 36].

Surveillance biologique de l'exposition

[59]

Le dosage de la 2,5-hexanedione (libre et/ou totale) dans les urines de fin de poste et fin de semaine de travail est le reflet de l'exposition de la semaine précédente, bien corrélé à l'intensité de l'exposition en dehors de toute pénétration cutanée. Ce dosage relativement spécifique (2,5-hexanedione : métabolite commun à la méthyl-n-butylcétone ou 2-hexanone), est à privilégier, puisqu'il est responsable des effets neurotoxiques du n-hexane. La 2,5-hexanedione totale peut être retrouvée dans les urines de la population générale non professionnellement exposée (ce qui n'est pas le cas de la 2,5-hexanedione libre).

Le dosage sanguin du n-hexane en fin de poste de travail, reflet de l'exposition du jour même, est recommandé comme test de confirmation de l'exposition, bien corrélé aux concentrations atmosphériques.

Le dosage du n-hexane dans les urines en fin de poste de travail apparaît bien corrélé à l'intensité de l'exposition de la journée.

Il existe des valeurs biologiques d'interprétation pour la 2,5-hexanedione libre et totale urinaire pour la population professionnellement exposée (Voir Recommandations § II).

Schéma métabolique

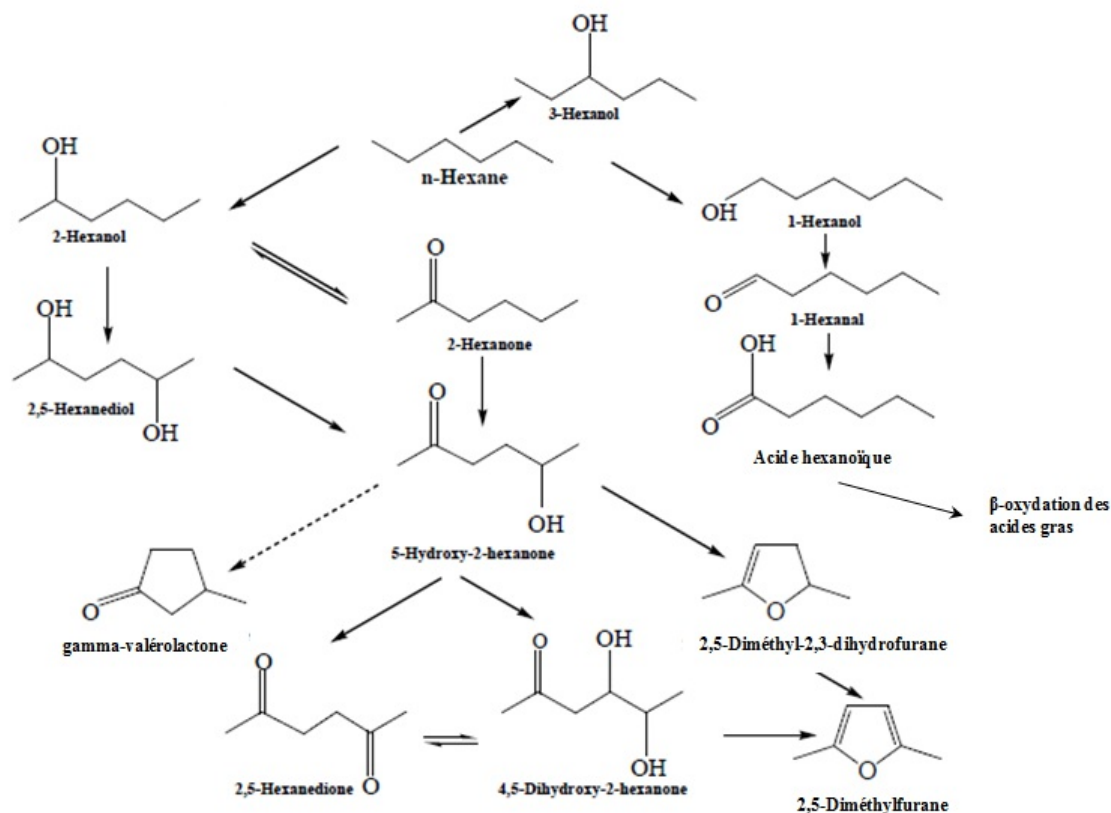


Figure 1. Métabolisme du n-Hexane [10]

Interférences métaboliques

[26]

Dans le cas d'une exposition aiguë, une co-exposition avec du toluène ou de la méthyléthylcétone inhibe le métabolisme de l'hexane et la formation de 2,5-hexanedione.

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

[10]

La toxicité aiguë du n-hexane est relativement faible ; c'est un déprimeur du système nerveux central et un irritant respiratoire et cutané. Il est légèrement irritant pour les yeux.

Chez le rat, la toxicité orale est relativement faible : le n-hexane entraîne une salivation excessive et une dépression du système nerveux central. Les DL50 sont de 15840 mg/kg pour les rats jeunes (âgés de 14 jours) et 28700 mg/kg pour les rats adultes (âgés de 12 mois). Par ailleurs, il existe un risque d'aspiration du liquide dans les poumons : l'aspiration de 0,2 mL est létale en quelques secondes par arrêt cardiaque, paralysie respiratoire et asphyxie.

L'inhalation de fortes concentrations de n-hexane (2000 à 8000 ppm pendant 8 h) provoque, pendant l'exposition chez le rat, des signes de dépression du système nerveux central (sédation, hypothermie, paralysie des paupières) et une irritation du système respiratoire, réversibles après l'exposition. A partir de 48000 ppm, des crampes et une paralysie totale surviennent. Chez la souris, l'exposition à 32000 ppm pendant 30 à 60 min déclenche une anesthésie profonde et une exposition de 34000 à 42000 ppm, un arrêt respiratoire dans les 4 à 5 min. La CL50 4 heures chez le rat est de 73680 ppm.

Une application cutanée d'hexane commercial (1320 - 3300 mg/kg, n-hexane à 45 %, 4 h sous occlusion) perturbe le comportement et la coordination des lapins exposés, mais sans entraîner la mort (DL50 > 3300 mg/kg) [1].

Irritation, sensibilisation

L'application cutanée unique de 0,5 mL de n-hexane pendant 24 h sous occlusion provoque une légère irritation sur la peau de lapin. Cette réaction devient plus sévère en cas d'applications répétées (10 jours de suite).

L'instillation dans l'œil de lapin de 0,1 mL du produit pur ou de qualité commerciale n'entraîne qu'une légère irritation (rougeur de la conjonctive réversible en 24 heures) [11].

L'exposition aux vapeurs de n-hexane supérieures à 1500 ppm entraîne une irritation des yeux et des voies respiratoires supérieures [8].

Un test de stimulation locale des ganglions lymphatiques chez la souris (LLNA) est négatif [37].

Toxicité subchronique, chronique

[33, 38]

L'exposition répétée ou à long terme au n-hexane induit une neuropathie périphérique, qui peut progresser vers la paralysie et éventuellement une quadriplégie, une irritation respiratoire, des atteintes cardiaques et pulmonaires.

Par voie orale, des rats mâles ont été exposés à 568-1135 ou 3973 mg/kg pc/j de n-hexane (gavage, 5 j/sem, 90 à 120 jours). Une diminution significative du gain de poids a été mesurée chez les animaux exposés à 1135 et 3973 mg/kg pc/j. A la plus forte dose, les animaux présentaient de plus une dilatation multifocale des axones et des atteintes de la myéline, une paralysie des membres postérieurs après 100 jours d'exposition [39]. Dans une autre étude, des rats ont été exposés à 40-200-1000 ou 5000 mg/kg pc/j de n-hexane (gavage, 13 semaines). A partir de 200 mg/kg pc/j, les animaux présentaient une augmentation des poids relatifs des reins et du foie, ainsi qu'une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides ; à la plus forte dose, des modifications histopathologiques (non détaillées) ont été observées au niveau du foie et des reins, des glandes surrénales, de la rate, des testicules, du thymus et des nerfs périphériques. A partir de ces résultats, une NOAEL autour de 1000-1135 mg/kg pc/j a été déterminée pour les effets neurologiques chez le rat.

Des effets cardiaques ont été rapportés chez le rat, exposé par gavage à 189 mg/kg pc/j pendant 30 jours (réduction du seuil de fibrillation ventriculaire, baisse des taux de magnésium et de potassium dans le myocarde et modifications histopathologiques du cœur). Récemment, différentes atteintes ont été observées au niveau des poumons de rats mâles exposés à 300-600 ou 1200 mg/kg pc/j pendant 8 semaines : à partir de 300 mg/kg pc/j, atteintes hématologiques (augmentation des lymphocytes, des globules blancs, des granulocytes et des éosinophiles), biochimiques (augmentation des taux de malonaldéhyde et baisse du taux de glutathion) et histopathologiques (lésions de type pneumonie interstitielle aiguë puis bronchopneumopathie multifocale et lésions fibronécrotiques), dont la sévérité et l'intensité augmentent avec la dose [40].

Par inhalation, les effets neurotoxiques visibles sont précédés par des modifications histopathologiques des fibres nerveuses. Ainsi, à partir de 200 - 500 ppm (12 h/j, 24 sem), les rats mâles exposés présentaient une dégénérescence des gaines de myéline et des axones, une diminution de la vitesse de conduction nerveuse au niveau des nerfs moteurs et des nerfs mixtes et une diminution de la latence distale. Des rats exposés en continu à 400-600 ppm de n-hexane (pouvant aller jusqu'à 162 jours) ont développé une neuropathie centrale des fibres myélinisées [41]. A partir de 1200 à 3000 ppm (rats mâles, 12 h/j, 16 sem), un gonflement paranodulaire est observé ; la force de préhension des animaux est diminuée ainsi que leur activité motrice et leurs mouvements sont ralentis. La LOAEC pour les effets neurologiques est de 200 ppm chez le rat [42].

Au cours d'une étude de 13 semaines réalisée sur des souris, des gonflements paranodulaires du nerf tibial ont été observés chez les 2 sexes, ainsi qu'une diminution de l'activité motrice chez les femelles à 10000 ppm [43].

Selon la sévérité de la lésion, les effets neurotoxiques peuvent être réversibles ; ils sont augmentés en présence de méthyléthylcétone, de méthylisobutylcétone ou de composés du plomb, et diminués en cas d'exposition simultanée au toluène. La 2,5-hexanedione serait responsable de la neurotoxicité induite en se liant aux groupements ε-aminés de la lysine des protéines. La neurotoxicité, observée lors d'expositions continues, est peu présente lors d'expositions intermittentes.

On observe également une irritation du tractus respiratoire supérieur chez la souris (500 ppm, 6 h/j, 5 j/sem, 13 sem) et une atteinte pulmonaire, légère chez le rat mâle (dégénérescence graisseuse de l'épithélium alvéolaire, 500 ppm, 8 h/j, 48-70 j), sévère chez le lapin mâle (emphysème, fibrose ; 3 000 ppm, 8 h/j, 5 j/sem, 24 sem ; [44]).

Effets ototoxiques

Effets génotoxiques

[10]

La majorité des tests in vitro réalisés avec le n-hexane sont négatifs. In vivo, suite à des expositions par inhalation chez le rat, le n-hexane induit des aberrations chromosomiques et des anomalies spermatiques.

In vitro

Les résultats des différents tests *in vitro* disponibles sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Test	Souche ou lignée	Résultats	
Mutation bactérienne	<i>S. typhimurium</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>E. coli</i>	Négatif +/- activation métabolique	[43]

Mutation cellules de mammifères	Cellules de lymphome de souris	200 µg / plaque : négatif +/- activation métabolique 500 µg/plaque : légère augmentation des mutations en l'absence d'activation métabolique	[33]
Aberrations chromosomiques	Cellules ovariennes de hamster chinois (CHO)	Négatif +/- activation métabolique	[43]
	Fibroblastes de hamster chinois	Augmentation de la polyploidie, sans activation métabolique	[45]
Echange de chromatides sœurs	Cellules ovariennes de hamster chinois (CHO)	Positif uniquement avec activation métabolique (mais sans lien avec la dose)	[43]

In vivo

Les résultats des différents tests *in vivo* disponibles sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Test	Souche ou lignée / espèce	Résultats	
Essai de létalité dominante	Souris (0-100-400 ppm, 6 h/j, 5 j/sem, 8 sem)	Négatif	[1 0]
	Souris (0-200-1000-5000 ppm, 20 h/j, 5 sem)	Négatif	[4 6]
Mutagénicité cellules germinales	Rat (0-5000 ppm, 16 h/j, 2 à 8 jours)	Anomalies spermatiques présentes	[4 7]
	Souris (0-200-1000-5000 ppm, 20 h/j, 5 jours)	Pas d'anomalie spermatique	[4 8]
Echanges de chromatides sœurs	Souris (injection ip, 0-500-1000-2000 mg/kg), cellules de moelle osseuse	Négatif	[4 3]
Aberrations chromosomiques	Rats (0-150-300-600 ppm, 6 h/j, 5j), cellules de moelle osseuse	Positif	[4 9]
	Rats (0-100-400 ppm, 6 h/j, 5 j/sem, 4 sem), cellules de moelle osseuse	Positif	[3 8]
	Souris (injection ip, 500-1000-2000 mg/kg), cellules de moelle osseuse	Négatif	[4 3]
Micronoyaux	Souris (0-1000-4000-10000 ppm, 6 h/j, 5 j/sem, 13 sem), érythrocytes	Négatif	[4 3]

	Souris (injection ip, 500-1000-2000 mg/kg), érythrocytes	Négatif	[4 3]
--	---	---------	------------------

Effets cancérogènes

Chez le rat et la souris, le n-hexane ne présente pas d'effets cancérogènes lorsqu'il est inhalé ; chez la souris femelle, une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques est rapportée à la plus forte concentration.

Une exposition de 2 ans par inhalation (hexane commercial, 52,2 % de n-hexane, 0-900-3000-9000 ppm, 6 h/j, 5 j/sem.) induit, chez le rat, une hyperplasie épithéliale nasale due à l'irritation et, chez la souris femelle, une augmentation des adénomes et carcinomes hépatocellulaires à la plus forte concentration [50]. Ces résultats sont difficiles à interpréter puisqu'il s'agit d'un hexane commercial contenant d'autres composants.

Par voie cutanée, il n'est pas tumorigène chez la souris en présence d'huile de croton, ni promoteur après induction avec du diméthylbenz[a]anthracène [51].

Effets sur la reproduction

Le n-hexane est toxique pour les cellules germinales du rat mâle et de la souris femelle, embryotoxique et fœtotoxique mais pas tératogène.

Fertilité

Par voie orale, une atrophie de l'épithélium germinatif testiculaire est observée à la plus forte dose testée (rat, gavage, 570-1140-4000 mg/kg pc/j, 5 j/sem, 90 jours) [39]. Aucun effet sur le sperme ou les testicules n'est rapporté à la suite d'une exposition à 10000 mg/kg pc/j pendant 5 jours ou 20000 mg/kg pc pendant un jour seulement [52].

Des souris femelles ont été exposées par inhalation à 0-3-15,1-75,8 ppm de n-hexane pendant 5 semaines (4 h/j, 7 j/sem). A la plus forte concentration, les animaux ont perdu du poids, ils sont léthargiques, sans appétit et présentent des ulcères et une rhabdomyolyse au niveau de l'abdomen. A la plus forte concentration, l'œstrus est modifié (notamment, une diminution de la durée du dioestrus) et le développement folliculaire est perturbé (diminution du nombre de follicules matures dans les ovaires et augmentation du nombre de follicules dégénérés). Pour toutes les femelles exposées, le nombre d'ovules fécondés et le taux sérique de progestérone sont diminués par rapport aux témoins [53].

Chez le rat mâle, l'exposition par inhalation (5000 ppm, 24h ou 16 h/j pendant 2 à 8 jours ou 16 h/j, 6 j/sem pendant 6 semaines) provoque des lésions testiculaires, au niveau de l'épithélium germinatif après 24 heures seulement (spermatocytes primaires et spermatides matures), qui augmentent avec la concentration ; les lésions progressent après arrêt de l'exposition jusqu'à une disparition complète des cellules germinales dans les tubes séminifères. Les effets testiculaires apparaissent avant les effets neurologiques (polynéuropathie observée après 4 semaines de traitement, dans le 3^e groupe) ; ils sont réversibles après une exposition unique et irréversibles pour les expositions répétées [47]. Une atrophie des tubes séminifères et une diminution du poids des testicules sont rapportées chez des rats 10 mois après avoir été exposés à 1000 ppm (18 h/j, 7 j/sem, pendant 61 jours) ; 14 mois après l'exposition, une perte totale de cellules germinales est observée chez quelques rats [54].

A contrario, aucun effet n'est observé au niveau des organes reproducteurs de rats mâles et femelles (0-3000-6500-10000 ppm, 6 h/j, 5 j/sem, 13 semaines) (Cavender et al 1984) ou de souris (0-500-1000-4000-10000 ppm, 6h/j, 5 j/sem, 13 semaines) (Dunnick et al 1989 dans [43]).

Au cours d'une étude sur 2 générations menée avec du n-hexane commercial (rat, 900-3000-9000 ppm, 6 h/j, 5 j/sem), aucun effet sur la fertilité n'est rapporté (rapport industriel dans [5]). Il n'y a pas d'effet sur la fertilité chez la souris mâle lors d'un test de létalité dominante à la concentration de 100 ou 400 ppm, 6 h/j, 5 j/sem., 8 sem (Litton Bionetics 1980 dans [8]).

Développement

Par voie orale, chez la souris, seule une diminution du poids fœtal est rapportée aux concentrations toxiques pour les mères (7900 et 9900 mg/kg pc/j, 3 fois/j, du 6^e au 15^e jour de gestation) [55].

Lorsqu'il est administré par voie respiratoire, le n-hexane provoque un retard de croissance chez le rat et la souris. Suite à une exposition à 0-200-1000 ou 5000 ppm de n-hexane (20 h/j, du 6^e au 19^e jour de gestation), aucun effet n'est rapporté sur le nombre d'implantations, le sexe ratio et le pourcentage de nouveau-nés vivants ou de résorptions par portée. Une diminution du poids fœtal est rapportée chez les mâles aux 2 plus fortes concentrations et chez les femelles, seulement à 5000 ppm. Un retard d'ossification est observé à 5000 ppm, concentration entraînant une diminution du gain de poids des mères. Aucune malformation n'est constatée. A partir de ces résultats, la NOAEC pour le développement est de 200 ppm chez le rat [56].

Chez la souris, une diminution du poids fœtal et une baisse du nombre de fœtus vivants par portée sont observées uniquement à la plus forte concentration testée, en présence de toxicité maternelle (5000 ppm, 20 h/j, du 6^e au 17^e jour de gestation) : à partir de ces résultats, la NOAEC est de 1000 ppm [48]. Une augmentation des résorptions a pu être observée mais seulement à 200 ppm [57].

Chez des rats, exposés *in utero* (0-800-1000 ppm, 23 h/j, 7 j/sem, du 1^{er} au 21^{ème} jour de gestation) et pendant la période postnatale (jusqu'au 21^{ème} jour postnatal), une diminution du poids des nouveau-nés est observée ainsi qu'un retard dans le développement du cortex cérébelleux. A ces 2 doses, les mères présentaient une neurotoxicité [58].

Toxicité sur l'Homme

L'hexane peut provoquer des signes de dépression du système nerveux central. Il est irritant pour les muqueuses oculaire et respiratoire. En cas d'exposition répétée, les intoxications les plus graves sont le fait du n-hexane. Elles se traduisent principalement par des atteintes du système nerveux, en particulier des polynévrites périphériques sensitivo-motrices. Des troubles mentaux organiques sont également décrits. Les effets génotoxiques ne sont pas documentés. Les données sur les effets cancérogènes et sur la reproduction ne permettent pas de conclure.

Toxicité aiguë

[3,5,6,10,33,60]

À forte concentration (en général supérieure à 1000 ppm), les vapeurs d'hexane agissent sur le système nerveux central provoquant d'abord un état euphorique avec sensation d'ébriété puis une somnolence avec céphalées, vertiges et nausées. La toxicité neurologique du n-hexane peut être potentialisée par la co-exposition à certains solvants, notamment la méthyléthylcétone. On note en plus une irritation des yeux et des muqueuses respiratoires.

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

Toxicité chronique

[3,6,33,60,61,67]

De nombreux cas de polynévrites périphériques sensitivo-motrices ont été décrits soit chez des toxicomanes, soit dans des secteurs professionnels (collage de chaussures, industrie de l'ameublement, réparation automobile [62]) où les niveaux d'exposition sont élevés.

Ces polynévrites débutent par des troubles sensitifs à type de paresthésies (fourmillement, engourdissement), puis moteurs (faiblesse des jambes et des bras). À un stade plus avancé, il apparaît une atteinte de la motricité prédominant aux membres inférieurs, avec paralysie flasque et atrophie musculaire plus ou moins importante.

Dans les cas les plus sévères, a également été observée une atteinte du système nerveux central qui se traduit par une dysarthrie, une incoordination de la démarche et même des troubles de la vision (œdème de la macula).

Cette symptomatologie correspond, comme chez l'animal, à une dégénérescence des systèmes périphériques et centraux atteignant préférentiellement la portion distale des axones longs et de diamètre important et se traduisant par une diminution de la vitesse de conduction de l'influx nerveux. Les biopsies qui ont été réalisées montrent un aspect caractéristique en bulbe d'oignon des gaines de myéline ainsi que la dégénérescence axonale. Des effets électromyographiques discrets ont pu être observés, en dehors de tout signe clinique, pour des expositions d'environ 100 ppm. D'autres examens peuvent également être perturbés comme les potentiels évoqués visuels, sensitifs ou auditifs.

Par ailleurs, des troubles mentaux organiques, principalement neuro-comportementaux et cognitifs, sont décrits chez des sujets exposés à de fortes concentrations de solvants dont l'hexane (seul ou en association).

Dans pratiquement tous les cas, les troubles ont régressé lentement, 1 à 3 ans après la cessation de l'exposition.

Comme la plupart des solvants, l'hexane peut provoquer des dermatoses d'irritation par contacts répétés ou prolongés.

Bien que les données soient contradictoires, une association entre l'apparition de la maladie de Parkinson et une exposition professionnelle à des solvants (pouvant inclure le n-hexane) a été proposée. [27,61,63,64]

Effets génotoxiques

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme pour les effets génotoxiques à la date de publication de cette fiche toxicologique.

Effets cancérogènes

[10,27,38]

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.

Effets sur la reproduction

[6,10,27,65]

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

Une étude réalisée sur près de 200 femmes travaillant dans une fabrique de chaussures et exposées à des solvants (dont le n-hexane) a révélé un temps de conception augmenté par rapport aux femmes non exposées. La responsabilité du n-hexane ne peut être évaluée en raison des co-expositions [66].

Le n-hexane peut être retrouvé dans le lait maternel sans que les effets n'aient été étudiés.

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : Octobre 2019

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées.

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

Prévention des incendies et des explosions

- Articles R. 4227-1 à R. 4227-41 du Code du travail.
- Articles R. 4227-42 à R. 4227-57 du Code du travail.
- Articles R. 557-1-1 à R. 557-5-5 et R. 557-7-1 à R. 557-7-9 du Code de l'environnement (produits et équipements à risques).

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Article R. 4412-149 du Code du travail : Décret n° 2007-1539 du 26 octobre 2007.

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Circulaire du 13 mai 1987 modifiant la circulaire du ministère du Travail du 19 juillet 1982 (non parues au JO).

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Européennes)

- Directive 2006/15/CE de la Commission du 7 février 2006 (JOCE du 9 février 2006).

Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

Maladies professionnelles

- Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail ; tableau n° 59.

Maladies professionnelles

- Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail ; tableau n° 84.

Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.

Classification et étiquetage

a) **Substances** n-Hexane pur et Hexane (mélange d'isomères contenant moins de 5 % de n-hexane)

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L 353 du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. Les classifications et étiquetages du n-hexane et de l'hexane (mélange d'isomères contenant moins de 5 % de n-hexane) figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. Les classifications sont :

selon le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

- n-Hexane :**
 - Liquides inflammables, catégorie 2 ; H225
 - Danger par aspiration, catégorie 1 ; H304
 - Irritation cutanée, catégorie 2 ; H315
 - Toxicité spécifique pour certains organes cibles – Exposition unique, catégorie 3 : Effets narcotiques ; H336
 - Toxicité pour la reproduction, catégorie 2 ; H361F***
 - Toxicité spécifique pour certains organes cibles* – Exposition répétée, catégorie 2 ; H373 **
 - Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 2 ; H411
- Hexane (mélange d'isomères contenant moins de 5 % de n-hexane) :**
 - Liquides inflammables, catégorie 2 ; H225
 - Danger par aspiration, catégorie 1 ; H304
 - Irritation cutanée, catégorie 2 ; H315
 - Toxicité spécifique pour certains organes cibles – Exposition unique, catégorie 3 : Effets narcotiques ; H336
 - Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 2 ; H411

(*) Cette classification est considérée comme une classification minimale ; la classification dans une catégorie plus sévère doit être appliquée si des données accessibles le justifient. Par ailleurs, il est possible d'affiner la classification minimum sur la base du tableau de conversion présenté en Annexe VII du règlement CLP quand l'état physique de la substance utilisée dans l'essai de toxicité aiguë par inhalation est connu. Dans ce cas, cette classification doit remplacer la classification minimale.

(**) Selon les règles de classification préexistante, la classification s'appliquait pour une voie d'exposition donnée uniquement dans les cas où il existait des données justifiant la classification en fonction de cette voie. Le règlement CLP prévoit que la voie d'exposition ne doit être indiquée dans la mention de danger que s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie ne peut conduire au même danger. Faute d'informations sur les voies d'exposition non classées (absence de données ou absence d'effet), la classification préexistante a été convertie en classification CLP mais sans précision de voie d'exposition.

(***) La classification de ces substances fait état d'effets sur la fertilité ("F" ou "f") ou sur le développement ("D" ou "d"). Sauf preuves du contraire, les effets sur la fertilité ou sur le développement non mentionnés dans ces classifications ne peuvent néanmoins pas être exclus.

b) **mélanges** (préparations) contenant du n-hexane :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

Des limites spécifiques de concentration ont été fixées pour le n-hexane.

Protection de la population

Se reporter aux règlements modifiés (CE) 1907/2006 (REACH) et (CE) 1272/2008 (CLP). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé de la santé.

Protection de l'environnement

Installations classées pour la protection de l'environnement : les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE.

Pour consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site (<https://aida.ineris.fr>) ou le ministère chargé de l'environnement et ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur (<https://unece.org/fr/about-adr>). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

Quand cela est techniquement possible, il est recommandé d'utiliser un solvant à faible teneur en n-hexane. Toutefois, des mesures de prévention et de protection s'imposent dans tous les cas, en vue notamment de limiter les risques d'incendie ou d'explosion.

Au point de vue technique

Information et formation des travailleurs

- **Instruire le personnel** des risques présentés par la substance, des précautions à observer, des mesures d'hygiène à mettre en place ainsi que des mesures d'urgence à prendre en cas d'accident.
- **Former les opérateurs** à la manipulation des moyens d'extinction (extincteurs, robinet d'incendie armé...).
- **Former les opérateurs** au risque lié aux atmosphères explosives (risque ATEX) [23].
- Observer une **hygiène corporelle et vestimentaire** très stricte : lavage soigneux des mains (savon et eau) après manipulation et changement de vêtements de travail. Ces vêtements de travail sont fournis gratuitement, nettoyés et remplacés si besoin par l'entreprise. Ceux-ci sont rangés séparément des vêtements de ville. En aucun cas les salariés ne doivent quitter l'établissement avec leurs vêtements et leurs chaussures de travail.
- Ne pas **fumer, vapoter, boire** ou **manger** sur les lieux de travail.

Manipulation

- N'entreposer dans les ateliers que **des quantités réduites de substance** et ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- **Éviter tout contact** de produit avec **la peau** et **les yeux**. **Éviter l'inhalation** de vapeurs, aérosols. Effectuer en **système clos** toute opération industrielle qui s'y prête. Dans tous les cas, prévoir une **aspiration** des vapeurs à leur source d'émission, ainsi qu'une **ventilation** des lieux de travail conformément à la réglementation en vigueur [68].
- **Réduire** le nombre de personnes exposées à l'hexane.
- Éviter tout rejet atmosphérique d'hexane.
- Faire contrôler **annuellement** l'exposition atmosphérique des salariés au n-hexane par un **organisme accrédité, sauf dans le cas où** l'évaluation des risques a conclu à un **risque faible** (§ Méthodes de détection et de détermination dans l'air).
- Les équipements et installations conducteurs d'électricité utilisant ou étant à proximité de l'hexane doivent posséder des **liaisons équipotentielles** et être **mis à la terre**, afin d'évacuer toute accumulation de charges électrostatiques pouvant générer une source d'inflammation sous forme d'étincelles [69].
- Les opérations génératrices de sources d'inflammation (travaux par point chaud type soudage, découpage, meulage...) réalisées à proximité ou sur les équipements utilisant ou contenant de l'hexane doivent faire l'objet d'un **permis de feu** [70].
- Au besoin, les espaces dans lesquels la substance est stockée et/ou manipulée doivent faire l'objet d'une **signalisation** [71].
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu de l'hexane sans prendre les précautions d'usage [72].
- Supprimer toute autre source d'exposition par contamination accidentelle (remise en suspension dans l'air, transfert vers l'extérieur ou contact cutané) en procédant à un **nettoyage régulier** des locaux et postes de travail.

Équipements de Protection Individuelle (EPI)

Le choix des EPI dépend des conditions au poste de travail et de l'évaluation des risques professionnels. Ils ne doivent pas être source d' **électricité statique** (chaussures antistatiques, vêtements de protection et de travail dissipateurs de charges) [73,74]. Une attention particulière sera apportée lors du **retrait des équipements** afin d'éviter toute contamination involontaire. Ces équipements seront éliminés en tant que déchets dangereux [75 à 78].

- Appareils de protection respiratoire : Leurs choix dépendent des conditions de travail ; si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type A lors de la manipulation de la substance [79].
- Gants : Les matériaux préconisés pour un **contact prolongé** sont le caoutchouc nitrile, le polyalcool vinylique PVAL et le Viton ®. Certains matériaux sont à éviter : le caoutchouc naturel, le polychloroprène, le caoutchouc butyle et le PVC [80 à 82].
- Vêtements de protection : Quand leur utilisation est nécessaire (en complément du vêtement de travail), leurs choix dépendent de l'**état physique** de la substance. **Seul le fabricant** peut confirmer la protection effective d'un vêtement contre la substance. Dans le cas de vêtements réutilisables, il convient de **se conformer strictement à la notice du fabricant** [83].
- Lunettes de sécurité : La rubrique 8 « Contrôles de l'exposition / protection individuelle » de la FDS peut renseigner quant à la nature des protections oculaires pouvant être utilisées lors de la manipulation de la substance [84].

Stockage

- Stocker le n-hexane dans des locaux **frais et sous ventilation mécanique permanente**. Tenir à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes, de toute source d'inflammation (étincelles, flammes nues, rayons solaires...).
- Prendre toutes les dispositions pour s'assurer de la compatibilité des matériaux des récipients de stockage avec l'hexane (en contactant par exemple le fournisseur de la substance ou celui du matériau envisagé).
- **Fermer soigneusement** les récipients et les étiqueter conformément à la réglementation. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement.
- Le sol des locaux sera **imperméable** et formera **une cuvette de rétention** afin qu'en cas de déversement, la substance ne puisse se répandre au dehors.
- Mettre le matériel **électrique et non-électrique**, y compris l'**éclairage** et la **ventilation**, en conformité avec la réglementation concernant les atmosphères explosives.
- Mettre à disposition dans ou à proximité immédiate du local/zone de stockage des moyens d'extinction adaptés à l'ensemble des produits stockés.
- **Séparer** l'hexane des produits comburants. Si possible, le stocker à l'**écart** des autres produits chimiques dangereux.

Déchets

- Le stockage des déchets doit suivre les mêmes règles que le stockage des substances à leur arrivée (§ stockage).
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par l'hexane.
- Conserver les déchets et les produits souillés dans des récipients spécialement prévus à cet effet, **clos et étanches**. Les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation en vigueur.

En cas d'urgence

- En cas de déversement accidentel de liquide, récupérer le produit en l'épongeant avec un **matériau absorbant inerte** (sable, terre). Laver à grande eau la surface ayant été souillée [85].
- Si le déversement est important, **aérer** la zone et **évacuer** le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs **entraînés et munis d'un équipement de protection approprié**. Supprimer toute source d'inflammation potentielle.
- Des appareils de protection respiratoires isolants autonomes sont à prévoir **à proximité et à l'extérieur** des locaux pour les interventions d'urgence.
- Prévoir l'installation de **fontaines oculaires**.
- Si ces mesures ne peuvent pas être réalisées sans risque de sur-accident ou si elles ne sont pas suffisantes, contacter les équipes de secours interne ou externe au site.

Au point de vue médical

- Eviter d'affecter à des postes comportant un risque d'exposition importante et répétée les sujets atteints d'affections neurologiques. On évitera d'exposer le sujet simultanément à d'autres substances neurotoxiques ou capables de potentialiser l'action du n-hexane, tels que certains médicaments ou solvants.
- **Lors des visites initiale et périodiques :**
 - **Examen clinique :** rechercher particulièrement des affections cutanées, oculaires, respiratoires ou surtout neurologiques chroniques susceptibles d'être aggravées par l'exposition aux solvants.
 - **Examens complémentaires :** la fréquence des examens médicaux périodiques et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires (électromyogramme, ...) seront déterminées par le médecin du travail en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition.

Fertilité :

On exposera le moins possible à cette substance les femmes désireuses de débiter une grossesse.

Informez les salarié(e)s exposé(e)s des dangers de cette substance pour la fertilité et de l'importance du respect des mesures de prévention.

Des difficultés de conception chez l'homme et la femme seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire. Si de telles difficultés existent, le rôle de l'exposition professionnelle doit être évalué. Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Femmes enceintes et/ou allaitantes :

On exposera le moins possible à cette substance les femmes enceintes ou allaitantes en raison de l'effet famille des solvants organiques.

Dans tous les cas, l'exposition ne devra pas dépasser le niveau déterminé en appliquant les recommandations de la Société française de médecine du travail.

Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse, en lui fournissant toutes les données concernant les conditions d'exposition ainsi que les données toxicologiques.

Rappeler aux femmes en âge de procréer l'intérêt de déclarer le plus tôt possible leur grossesse à l'employeur, et d'avertir le médecin du travail.

Surveillance biologique [59] :

Le dosage de la 2,5-hexanedione libre et/ou totale dans les urines en fin de poste et fin de semaine de travail est le reflet de l'exposition de la semaine précédente. Ce métabolite, relativement spécifique de l'exposition au n-hexane (métabolite commun à la méthyl-n-butylcétone) est responsable des effets neurotoxiques du n-hexane. La DFG en Allemagne a établi un BAT 2,5-Hexanedione + 4,5-Dihydroxy-2-hexanone urinaires (après hydrolyse) à 5 mg/L en fin de poste, après plusieurs postes (dernière modification 2013). L'ACGIH a établi un BEI de 0,5 mg/l pour la 2,5-hexanedione libre (sans hydrolyse) dans les urines en fin de poste et fin de semaine de travail.

Conduites à tenir en cas d'urgence :

- **En cas de contact cutané,** retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et laver la peau immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes. Si une irritation apparaît ou si la contamination est étendue ou prolongée, consulter un médecin.
- **En cas de projection oculaire,** rincer immédiatement et abondamment les yeux à l'eau courante pendant au moins 15 minutes, paupières bien écartées. En cas de port de lentilles de contact, les retirer avant le rinçage. Si une irritation oculaire apparaît, consulter un ophtalmologiste et le cas échéant lui signaler le port de lentilles.

- **En cas d'inhalation**, appeler rapidement un centre anti poison. Transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. Si nécessaire, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et commencer une décontamination cutanée et oculaire (laver immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes). En cas de symptômes consulter un médecin.
- **En cas d'ingestion**, appeler immédiatement un SAMU, faire transférer la victime par ambulance médicalisée en milieu hospitalier dans les plus brefs délais. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Même si la victime est consciente, ne jamais faire boire, ne jamais tenter de provoquer des vomissements. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. Si nécessaire, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et commencer une décontamination cutanée et oculaire (laver immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes).

Bibliographie

- 1 | n-Hexane. Registration Dossier. ECHA, 2019 (<https://echa.europa.eu/fr/home>).
- 2 | Kirk-Othmer - Encyclopedia of chemical technology. 5^e éd., vol. 13. New York : John Wiley & sons ; 2004 : 684-706.
- 3 | Bingham E, Corhssen B (Eds) - Patty's toxicology. 6th edition. Volume 2. Oxford : John Wiley and Sons ; 2012 : pp24-2
- 4 | Toxicological Review of n-Hexane. Environmental Protection Agency (US EPA), 2005 (<https://www.epa.gov/iris>).
- 5 | n-HEXANE. In : CORAP Substance evaluation conclusion and evaluation report for n-Hexane. 2017 : 55p (<https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.003.435>).
- 6 | n-Hexane. 2001. In : TLVs and BEIs documentation. Cincinnati, ACGIH ; 2019 : CD-ROM.
- 7 | n-HEXANE. In : HSDB. NLM, 2013 (toxnet.nlm.nih.gov/).
- 8 | Hexane normal. In : Répertoire toxicologique. CNESST, 2017 (www.csst.qc.ca/prevention/reptox/pages/repertoire-toxicologique.aspx).
- 9 | n-HEXANE. Fiche IPCS. ICSC 0279, 2017 (<https://www.cdc.gov/niosh/>).
- 10 | n-Hexane. Toxicological profile. ATSDR, 1999 (<https://www.atsdr.cdc.gov/>).
- 11 | n-Hexane. In : Gestis Substance Database on hazardous substance. IFA, 2018 (www.dguv.de/ifa/gestis-database).
- 12 | n-Hexane. In : CAMEO Chemicals. National Oceanic and Atmospheric Administration (NOAA) (<https://cameochemicals.noaa.gov/>).
- 13 | Pohanish RP, Greene SA - Wiley guide to chemical incompatibilities. 3rd edition. Hoboken : John Wiley and sons ; 2009 : 1 110 p.
- 14 | n-Hexane, Hexane (autres isomères). Aide-mémoire technique « Les valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques ». ED n° 984. INRS (www.inrs.fr).
- 15 | n-Hexane, Hexane, isomers, other than n-Hexane. In : Guide to Occupational Exposure Values. ACGIH, 2019.
- 16 | Mélange de vapeurs d'hydrocarbures C6 à C12. Méthode M-188. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2019 (www.inrs.fr/metropol/).
- 17 | Air des lieux de travail. Prélèvement et analyse des gaz et vapeurs organiques. Prélèvement par pompage sur tube à adsorption et désorption au solvant. Norme NF X 43-267. Juin 2014. Indice de classement X 43-267. La Plaine Saint Denis : AFNOR ; 2014 : 56 p.
- 18 | n-Hexane. Method PV 2248. In : OSHA Sampling and Analytical Methods. OSHA, 1995 (www.osha.gov/dts/sltc/methods/index.html).
- 19 | Le prélèvement passif des composés organiques sous forme de gaz et vapeurs. Guide méthodologique. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS (www.inrs.fr/metropol/).
- 20 | Volatile Organic Compounds, C1 to C10, Canister. Method 3900. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 5th edition. NIOSH, 2018 (www.cdc.gov/niosh/nmam)
- 21 | COV. Méthode M-338. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2018 (www.inrs.fr/metropol/).
- 22 | Organic and inorganic gases by Extractive FTIR Spectrometry. Method 3800. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 5th edition. NIOSH, 2016 (www.cdc.gov/niosh/nmam).
- 23 | Sallé B, Marc F - Mise en oeuvre de la réglementation relative aux atmosphères explosives (ATEX). Guide méthodologique. 2^{ème} édition. Édition ED 945. INRS, 2011 (www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%20945).
- 24 | Janes A, Chaîneaux J, Lesne P, Mauguén G et al. - Evaluation du risque incendie dans l'entreprise. Guide méthodologique. 2^{ème} édition. Édition ED 970. INRS, 2012 (www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%20970).
- 25 | Marc F, Sallé B - Les extincteurs d'incendie portatifs, mobiles et fixes. 2^{ème} édition. Édition ED 6054. INRS, 2014 (www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%206054).
- 26 | Van Engelen JGM, Rebel-de Haan W, Opdam JG et Mulder GJ - Effect of coexposure to methyl ethyl ketone (MEK) on n-Hexane toxicokinetics in human volunteers. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1997 ; 144 : 385-395.
- 27 | Profil toxicologique du n-hexane (n°CAS 110-54-3) – Rapport d'expertise collective, ANSES. 2014 (<https://www.anses.fr/fr>).
- 28 | Fedtke N et Bolt HM - The relevance of 4,5-dihydroxy-2-hexanone in the excretion kinetics of n-hexane metabolites in rat and man. *Arch Toxicol*. 1987 ; 61 : 131-137.
- 29 | Baelum J, Molhave L, Hansen SH et Vaeth M - Metabolic interaction between toluene, trichloroethylene and n-hexane in humans. *Stand J Work Environ Health*. 1998 ; 24 : 30-37.
- 30 | Veulemans H, Van Vlem E, Janssens H, Masschelein R et al. - Experimental human exposure to n-hexane. Study of the respiratory uptake and elimination, and of n-hexane concentrations in peripheral venous blood. *Int Arch Occup Environ Health*. 1982 ; 49(3-4) : 251-263.
- 31 | Loden M - The in vitro permeability of human skin to benzene, ethylene glycol, formaldehyde, and n-hexane. *Acta Pharmacol Toxicol*. 1986 ; 58(5) : 382-389.

- 32 | Perbellini L, Brugnone F, Caretta D et Maranelli G - Partition coefficients of some industrial aliphatic hydrocarbons (C5-C7) in blood and human tissues. *Br J Ind Med*. 1985; 42(3) : 162-167.
- 33 | n-Hexane. IMA single risk assessment report. NICNAS, 2016 (<https://www.nicnas.gov.au/chemical-information>).
- 34 | Mutti A, Falzoi M, Lucertini S Arfini G *et al.* - n-Hexane metabolism in occupationally exposed workers. *Br J Ind Med*. 1984; 41(4) : 533-538.
- 35 | Perbellini L, Brugnone F et Faggionato G - Urinary excretion of the metabolites of n-hexane and its isomers during occupational exposure. *Br J Ind Med*. 1981; 38(1) : 20-26.
- 36 | Perbellini L, Mozzo P, Brugnone F et Zedde A - Physiologicomathematical model for studying human exposure to organic solvents : Kinetics of blood/tissue n-hexane concentrations and of 2,5-hexanedione in urine. *Br J Ind Med*. 1986; 43(11) : 760-768.
- 37 | Basketter DA, Blaikie L, Dearman RJ, Kimber I *et al.* - Use of the local lymph node assay for the estimation of relative contact allergenic potency. *Contact Dermatitis*. 2000; 42 : 344-348.
- 38 | n-Hexane. Evaluation préalable pour le Défi. Environnement Canada. Santé Canada, 2009.
- 39 | Krasavage WJ, O'Donoghue JL, DiVincenzo GD et Terhaar CJ - The relative neurotoxicity of methyl-n-butyl ketone, n-hexane and their metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1980; 52(3) : 433-441.
- 40 | Bouakkaz I, Khelili K, Rebai T et Lock A - Pulmonary toxicity induced by N-Hexane in Wistar male rats after oral subchronic exposure. *Dose Response : An Int J*. 2018; 1-8.
- 41 | Schaumburg HH et Spencer PS - Degeneration in central and peripheral nervous systems produced by pure n-hexane : An experimental study. *Brain*. 1976; 99 : 183-192.
- 42 | Huang J, Kato K, Shibata E, Sugimura K *et al.* - Effects of chronic n-hexane exposure on nervous system-specific and muscle-specific proteins. *Arch Toxicol*. 1989; 63 : 381-385.
- 43 | n-Hexane. In : NTP 1991. Toxicity studies of n-hexane in B6C3F1 (inhalation studies) National Toxicology Program. Research Triangle Park, NC. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. National Institutes of Health. Publication No. 91-3121.
- 44 | Lungarella G, Barni-Comparini I et Fonzi L - Pulmonary changes induced in rabbits by long-term exposure to n-hexane. *Arch Toxicol*. 1984; 55 : 224-228.
- 45 | Ishidate M, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M *et al.* - Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem Toxicol*. 1984; 22(8) : 623-636.
- 46 | Mast TJ, Rommereim RL, Evanoff JJ, Sasser LB *et al.* - Inhalation reproductive toxicology studies : male dominant lethal study of n-Hexane in Swiss (CD-1) mice final. Final Report. Department of Energy, Washington DC. 1988c
- 47 | De Martino C, Malorni W, Amantini MC, Scorza P *et al.* - Effects of respiratory treatment with n-hexane on rat testis morphology. I. A light microscopic study. *Exp Mol Path*. 1987; 46(2) : 199-216.
- 48 | Mast TJ, Hackett PL, Decker JR, Westerberg RB *et al.* - Inhalation Reproductive Toxicology Studies : Sperm Morphology Study of n-Hexane in 86C3F1 Mice. Final Report. Department of Energy, Washington DC. 1988.
- 49 | Egeli U, Tunca B, Tuncel P, Kahraman M *et al.* - Genotoxic, hematotoxic, pathological, and biochemical effects of hexane on Swiss albino rats. *Teratog Carcinog Mutagen*. 2000; 20(6) : 329-340.
- 50 | Daughtrey W, Newton P et Rhoden R - Chronic inhalation carcinogenicity study of commercial hexane solvent in F-344 rats and B6C3F1 mice. *Toxicol Sci*. 1999; 48(1) : 21-29.
- 51 | n-Hexane - Environmental Health Criteria 122, International Programme on Chemical Safety, WHO. 1991.
- 52 | Linder RE, Strader LF, Slott VL et Suarez JD - Endpoints of spermatotoxicity in the rat after short duration exposures to fourteen reproductive toxicants. *Reprod Toxicol*. 1992; 6(6) : 491-505.
- 53 | Liu J, Huang HL, Pang F et Zhang WC - The Effect of n-Hexane on the Gonad Toxicity of Female Mice. *Biomed Environ Sci*. 2012; 25(2) : 189-196.
- 54 | Nylen P, Ebendal T, Eriksdotter-Nilsson M, Hansson T *et al.* - 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*. 1989; 63 : 296-307.
- 55 | Marks TA, Fisher PW et Staples RE - Influence of n-hexane on embryo and fetal development in mice. *Drug Chem Toxicol*. 1980; 3(4) : 393-406.
- 56 | Mast TJ - Inhalation developmental toxicology studies : Teratology study of n-hexane in rats : Final report. Department of Energy, Washington DC. 1987.
- 57 | Mast TJ, Decker JR, Stoney KH, Westerberg RB *et al.* - Inhalation developmental toxicology studies : Teratology study of n-hexane in mice : Final report. Department of Energy, Washington DC. 1988b
- 58 | Stoltenburg-Didinger G, Altenkirch H et Wagner M - Neurotoxicity of organic solvent mixtures : Embryotoxicity and fetotoxicity. *Neurotoxicol Teratol*. 1990; 12 : 585-589.
- 59 | Base de données Biotox. INRS MAJ juin 2016 (<http://www.inrs.fr>).
- 60 | Baud F, Garnier R (Eds) - Toxicologie clinique. 6^{ème} édition. Paris : Lavoisier Médecine-Sciences; 2017 : 1654 p.
- 61 | Toxicological review of n-hexane. U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC. 2005 : 223p.
- 62 | n-Hexane - Related peripheral neuropathy among automotive technicians. California; 1999-2000. MMWR November 16, 2001; 50 (45) : 1011-3.
- 63 | Vanacore N, Gasparini M, Brusa L, et al. A possible association between exposure to n-hexane and Parkinsonism. *Neurological Sciences*. 2000; 21:49-52.
- 64 | Lock EA, Zhang J and Checkoway H. Solvents and Parkinson disease : a systematic review of toxicological and epidemiological evidence. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013; 266 (3) : 345-355.
- 65 | n-Hexane. In : Reprotox. Reproductive Toxicology Center, 2019 (<https://reprotox.org/>)
- 66 | Sallmen M, Neto M, & Mayan ON. Reduced fertility among shoe manufacturing workers. *Occupational and environmental medicine*. 2008; 65(8) : 518-24.
- 67 | Testud F - Toxicologie médicale professionnelle et environnementale. 4^{ème} édition. Paris : Éditions ESKA ; 2012 : 814 p.

- 68 | Principes généraux de ventilation. Guide pratique de ventilation ED 695. INRS (<http://www.inrs.fr>).
- 69 | Electricité statique. Brochure ED 874. INRS (<http://www.inrs.fr>).
- 70 | Le permis de feu. Brochure ED 6030. INRS (<http://www.inrs.fr>).
- 71 | Signalisation de santé et de sécurité au travail - Réglementation. Brochure ED 6293. INRS (<http://www.inrs.fr>).
- 72 | Cuves et réservoirs. Interventions à l'extérieur ou à l'intérieur des équipements fixes utilisés pour contenir ou véhiculer des produits gazeux, liquides ou solides. Recommandation CNAM R 435. Assurance Maladie, 2008 (https://www.ameli.fr/val-de-marne/entreprise/tableau_recommandations).
- 73 | Vêtements de travail et équipements de protection individuelle – Propriétés antistatiques et critère d'acceptabilité en zone ATEX. Note documentaire ND 2358. INRS (<http://www.inrs.fr>).
- 74 | EPI et vêtements de travail : mieux comprendre leurs caractéristiques antistatiques pour prévenir les risques d'explosion. Notes techniques NT33. INRS (<http://www.inrs.fr>).
- 75 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°1 : Décontamination sous la douche. Dépliant ED 6165. INRS (<http://www.inrs.fr>).
- 76 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°3 : Sans décontamination de la tenue. Dépliant ED 6167. INRS (<http://www.inrs.fr>).
- 77 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants à usage unique. Dépliant ED 6168. INRS (<http://www.inrs.fr>).
- 78 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants réutilisables. Dépliant ED 6169. INRS (<http://www.inrs.fr>).
- 79 | Les appareils de protection respiratoire - Choix et utilisation. Brochure ED 6106. INRS (<http://www.inrs.fr>).
- 80 | Des gants contre le risque chimique. Fiche pratique de sécurité ED 112. INRS (<http://www.inrs.fr>).
- 81 | Forsberg K, Den Borre AV, Henry III N, Zeigler JP – Quick selection guide to chemical protective clothing. 6th ed. Hoboken : John Wiley & Sons ; 260 p.
- 82 | n-Hexane. In : ProtecPo Logiciel de pré-sélection de matériaux de protection de la peau. INRS-IRSST, 2011 (<https://protecpo.inrs.fr/ProtecPo/jsp/Accueil.jsp>).
- 83 | Quels vêtements de protection contre les risques chimiques. Fiche pratique de sécurité ED 127. INRS (<http://www.inrs.fr>).
- 84 | Les équipements de protection individuelle des yeux et du visage - Choix et utilisation. Brochure ED 798. INRS (<http://www.inrs.fr>).
- 85 | Les absorbants industriels. Aide-mémoire technique ED 6032. INRS (<http://www.inrs.fr>).

Historique des révisions

1 ^{re} édition	1992
2 ^e édition (mise à jour complète)	2005
3 ^e édition (mise à jour partielle)	2008
■ Etiquetage	
■ Valeurs limites	
4 ^e édition (mise à jour complète)	octobre 2019