

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Valeur toxicologique de référence chronique par voie respiratoire pour le n-hexane

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Juillet 2014

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Valeur toxicologique de référence chronique par voie respiratoire pour le n-hexane

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Juillet 2014

Édition scientifique



Le directeur général

Maisons-Alfort, le 4 juillet 2014

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

relatif à l'élaboration de VTR par voie respiratoire pour le n-hexane (n° CAS 110-54-3)

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L. 1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses s'est autosaisie le 24 avril 2013 en vue d'élaborer une valeur toxicologique de référence (VTR) par inhalation pour le n-hexane (N° CAS : 71-43-2).

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Depuis 2004, l'Anses poursuit des travaux d'élaboration de valeurs toxicologiques de référence (VTR) accompagnés de développements méthodologiques.

Dans le cadre de la saisine de la DGS (2009) « perturbateurs endocriniens et reprotoxique de catégorie 3, une évaluation de risque sanitaire (ERS) a été publiée en avril 2014 pour 5 substances chimiques dont le n-hexane (Anses, 2014). Dans ses recommandations, l'Anses a proposé de construire une VTR par voie respiratoire pour le n-hexane à l'issue de l'expertise susmentionnée.

Selon la méthodologie suivie dans cette expertise, une démarche globale évaluant la relation dose-réponse a été adoptée en faisant le rapport de la dose critique (NOAEL ou LOAEL¹) par une marge de sécurité prenant en compte la variabilité inter-individuelle et, le cas échéant la variabilité inter-espèce et l'usage d'un LOAEL. Dans le cas du n-hexane, l'expertise réalisée sur la base de l'ensemble des données disponibles a conduit à retenir trois effets :

- des effets sur la fertilité (diminution du poids des testicules, atrophie des tubes séminifères),
- des effets sur le développement (augmentation du nombre de résorptions fœtales précoces et tardives),

¹ LOAEL = Lowest Observed Adverse Effect Level ou Dose minimale entraînant un effet néfaste observé ; NOAEL = No Observed Adverse Effect Level (= Dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)

- des effets neurotoxiques (modification de la conduction nerveuse périphérique) ; les effets sur le système nerveux périphériques ont été considérés comme les effets les plus sensibles.

Une VTR est une appellation générique regroupant tous les types d'indice toxicologique qui permettent d'établir une relation entre une dose et un effet (toxique à seuil d'effet) ou entre une dose et une probabilité d'effet (toxique sans seuil d'effet). Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique), d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire) et d'un type d'effet (reprotoxique, cancérogène,...). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances.

On parle de VTR « à seuil de dose » pour les substances qui provoquent, au-delà d'une certaine dose, des dommages dont la gravité est proportionnelle à la dose absorbée et de VTR « sans seuil de dose », pour les substances pour lesquelles il existe une probabilité, même infime, qu'une seule molécule pénétrant dans l'organisme provoque des effets néfastes pour cet organisme.

En pratique, la construction de la VTR comprend les étapes suivantes :

- analyse de données disponibles,
- choix de l'effet critique,
- identification de l'hypothèse de construction, à seuil ou sans seuil de dose, en fonction du mode d'action de la substance,
- choix d'une étude de bonne qualité scientifique permettant d'établir une relation dose-réponse ;
- choix ou construction d'une dose critique à partir des doses expérimentales et/ou des données épidémiologiques ; éventuellement dans le cas d'une dose critique obtenue sur l'animal, ajuster cette dose à l'Homme ;
- application de facteurs d'incertitude à la dose critique pour tenir compte des incertitudes pour les VTR à seuil ou une extrapolation linéaire à l'origine à partir de la dose critique pour les VTR sans seuil.

L'élaboration des VTR suit une approche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives s'appuyant sur le jugement d'experts (Afsset, 2010).

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques ». L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail « Valeurs Toxicologiques de Référence II » (GT VTR). Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques le 19 décembre 2013. Ils ont été adoptés par le CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » réuni le 19 décembre 2013.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

L'ensemble des études permettant de caractériser le profil toxicologique du n-hexane provient d'études conduites chez l'Homme comme chez l'animal.

Le n-hexane est reconnu pour ses effets neurotoxiques chez l'Homme. L'exposition aiguë par voie respiratoire de l'Homme à de fortes concentrations de n-hexane (en général supérieur à 1 000 ppm) induit une atteinte du système nerveux central (SNC) en provoquant en premier lieu un état euphorique avec sensation d'ébriété puis une somnolence avec céphalées, vertiges et nausées. Des irritations oculaires et des muqueuses respiratoires ont également été observées.

De nombreuses études de toxicité subchronique et chronique par voie respiratoire rapportent des effets principalement neurologiques dans les secteurs professionnels où les niveaux d'exposition au n-hexane sont très élevés. Les atteintes neurologiques se traduisent par des polynévrites. Ces dernières commencent par des troubles sensitifs de type paresthésies, puis moteurs (faiblesse des jambes et des bras). A un stade plus avancé, une atteinte de la motricité atteignant principalement les membres inférieurs a été observée avec paralysie flasque et atrophie musculaire plus ou moins importante. Dans les cas les plus sévères, une atteinte du système nerveux central se traduisant par une dysarthrie, une incoordination de la démarche et des troubles de la vision (œdème maculaire) ont été observées. Ces atteintes résultent d'une dégénérescence des systèmes périphériques et centraux atteignant préférentiellement la portion distale des axones longs et de diamètre important avec une diminution de la vitesse de conduction de l'influx nerveux. Des atteintes comparables ont également été observées chez l'animal (US EPA, 2005 ; INRS, 2008 ; Environnement Canada, 2009).

L'examen histopathologique des nerfs chez les animaux suggère que la substance agit par une succession d'événements impliquant une inflammation axonale entraînant une altération des neurofilaments suivie d'une démyélinisation secondaire (ATSDR, 1999). La 2,5-hexanedione serait responsable de la neurotoxicité en se liant aux groupements amines de la lysine des protéines (INRS, 2008).

Concernant les effets du n-hexane sur la fonction de reproduction, aucune étude sur l'Homme n'a été référencée dans la littérature concernant la toxicité du n-hexane sur la reproduction et la fertilité. Le n-hexane a été classé par la Commission européenne comme toxique pour la reproduction de catégorie 3 (actuelle catégorie 2 selon le Règlement dit CLP²) en raison d'un risque éventuel d'altération de la fertilité). La décision repose sur l'observation d'effets chez les rats mâles après une exposition par inhalation ou ingestion au n-hexane ou à son métabolite, la 2,5-hexanedione, dans les études de reprotoxicité. Les effets se manifestaient par des modifications histologiques dans les testicules et les épидидymes, ainsi que des modifications des caractéristiques du sperme (Environnement Canada, 2009). Les effets neurotoxiques dus aux expositions au n-hexane ont été observés à des concentrations plus faibles que celles entraînant une altération de la fertilité.

Le n-hexane n'est pas classé en tant que potentiel perturbateur endocrinien, selon les données européennes du BKH et du DHI (DHI, 2007 ; BKH, 2002). Aucune information sur le mécanisme d'action relatif aux effets sur la reproduction n'a été recensée dans la littérature. Aucune étude spécifique n'a été conduite en vue d'évaluer les propriétés hormonales du n-hexane. Par

² Règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP (Classification, Labelling, Packaging) du 16 décembre 2008 concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances dangereuses.

conséquent, un lien de causalité entre les effets observés sur la fertilité et le développement et une perturbation endocrinienne ne peut être établi en l'état actuel des connaissances.

Concernant la génotoxicité et la cancérogénicité du n-hexane, plusieurs tests de génotoxicité à court terme ont été réalisés *in cellulo* et la plupart d'entre eux se sont révélés négatifs (US EPA, 2005). Au vu des résultats de plusieurs tests de génotoxicité *in vivo*, le n-hexane n'est pas considéré génotoxique *in vivo*. En l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible d'évaluer le caractère cancérogène du n-hexane. Aucune étude en faveur d'une cancérogénicité liée à la seule utilisation du n-hexane n'a été identifiée (US EPA, 2005).

Les données disponibles n'évoquent pas de populations sensibles pour ce qui concerne les effets sur la reproduction. L'US EPA (2005) suggère que les rats juvéniles pourraient être moins sensibles que les adultes pour ce qui concerne les effets neurologiques (en relation avec une taille plus petite des axones, une croissance et réparation des nerfs périphériques plus importantes, une plus faible concentration de CYP 2E1 impliquant une plus faible production de 2,5-hexanedione).

Elaboration d'une VTR chronique par inhalation

Analyse des VTR existantes

Trois VTR chroniques par inhalation sont disponibles (ATSDR, 1999 ; OEHHA, 2000 ; US EPA, 2005). Les experts ont toutefois considéré que ces VTR présentaient un certain nombre de limites et ont donc choisi d'élaborer une nouvelle VTR.

Choix de l'effet critique

Les experts ont retenu comme effet critique les effets sur le système nerveux périphérique mis en évidence aussi bien dans des études épidémiologiques qu'expérimentales. La neurotoxicité périphérique est en effet reconnue comme étant l'effet le plus sensible associé à une exposition par inhalation au n-hexane chez l'Homme et chez l'animal. La LOAEC la plus basse liée à une exposition par inhalation est de 700 mg.m⁻³ (200 ppm), basée sur une modification de la conduction nerveuse périphérique chez les rats mâles, dans le cadre d'une étude de 24 semaines publiée par Ono *et al.* (Ono *et al.*, 1982).

Choix de l'étude clé

Les experts ont retenu l'étude d'Huang *et al.* (1989) comme étude clé, confortée par l'étude expérimentale d'Ono *et al.* (1982) et les études épidémiologiques de Sanagi *et al.* (1980) et de Chang *et al.* (1993).

Choix de la dose critique

L'US EPA (2005) a dérivé une BMC et BMCL³ à partir de l'étude de Huang *et al.* (1989). Les experts de l'US EPA n'ont pas eu accès aux données individuelles de l'étude. Ils ont estimé les valeurs (moyenne de diminution de la vitesse de conduction des nerfs moteurs, ainsi que les écarts type) graphiquement à partir de la figure 2 de l'article de Huang *et al.* (1989). Les experts ne disposant pas des résultats individuels de cette étude, ont choisi de retenir la BMCL de l'US EPA de 122 ppm (430 mg.m³) pour dériver la VTR.

³ BMC : Benchmark concentration, BMCL : Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la BMC

Ajustement dosimétrique

Une concentration équivalente humaine (HEC) a été calculée sur la base des recommandations de l'US EPA (1994) qui a développé pour la voie respiratoire différents ajustements dosimétriques en fonction des propriétés physicochimiques de la substance inhalée (particules ou gaz, fortement solubles ou peu solubles dans l'eau) et du site où sont observés les effets critiques (respiratoires ou extra-respiratoires).

Le n-hexane est considéré comme un gaz de catégorie 3 (US EPA, 1994) car :

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

D'après les recommandations de l'US EPA (1994), l'ajustement dosimétrique appliqué par défaut pour un gaz de catégorie 3 est la suivante :

$$\text{BMCL}_{\text{HEC}} = \text{BMCL} \times (\text{Hb/g})_{\text{rat}} / (\text{Hb/g})_{\text{Homme}}$$

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

Le ratio $(\text{Hb/g})_{\text{rat}} / (\text{Hb/g})_{\text{Homme}}$ étant supérieur à 1 (2,86), la valeur par défaut de 1 qui est plus protectrice est appliquée.

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

Ajustement temporel

Les animaux ont été exposés 12 heures par jour pendant 24 semaines. Pour tenir compte de la discontinuité de l'exposition, un ajustement temporel a été effectué :

$$\text{BMCL}_{\text{HEC ADJ}} = 430 \times 12/24 = 215 \text{ mg.m}^{-3}$$

Choix des facteurs d'incertitude

- Variabilité inter-espèces (UF_A)

Un ajustement dosimétrique a été réalisé et a permis de calculer une concentration équivalente humaine à l'aide de l'équation précédemment citée. Pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire a été fixé à 2,5.

$$\text{UF}_A = 2,5$$

- Variabilité intra-espèce (UF_H)

L' UF_H est appliqué pour tenir compte de la variabilité intra-espèces.

Une étude suggère que les rats sevrés seraient moins sensibles aux effets neurotoxiques du n-hexane que les rats adultes (US EPA, 2005). Par ailleurs, le CYP 2E1 est responsable du métabolisme de nombreuses substances dont le n-hexane et l'acétone. Le polymorphisme au niveau du CYP 2E1 pourrait entraîner des différences de toxicité entre les individus. Les effets neurotoxiques du n-hexane seraient dus à un métabolite toxique, le 2,5-hexanedione, produit suite à la métabolisation du n-hexane par le CYP 2E1. De plus, des différences de développement et de maturité des enzymes de phase I et II (en particulier CYP 2E1) entre les adultes et les enfants ont été montrées dans plusieurs études. Ces données suggèrent que des différences de métabolisme du n-hexane pourraient exister chez l'Homme et entre les adultes et les enfants.

Ainsi, un facteur d'incertitude de 10 a été appliqué

$$UF_H = 10$$

- Durée d'exposition dans l'étude source (UFs)

Dans l'étude de Huang *et al.* (1989), les animaux ont été exposés pendant 16 semaines, ce qui correspond à une exposition subchronique. Le n-hexane n'est pas considéré comme un toxique cumulatif mais, néanmoins, il ne peut être exclu qu'une exposition chronique entraîne des effets à des concentrations inférieures à une exposition subchronique. Par conséquent, un UF_s de 3 est appliqué pour tenir compte de cette incertitude.

$$UF_s = 3$$

Ainsi, un **facteur d'incertitude global de 75** a été appliqué pour dériver la VTR.

Calcul de la VTR

$$VTR = 215 / 75 = 3 \text{ mg.m}^{-3}$$

Effet critique et étude source	Méthode de construction	UF	Valeur VTR
Neurotoxicité (diminution de la vitesse de conduction de l'influx nerveux dans les nerfs moteurs) Huang <i>et al.</i> , 1989 : étude chez le rat	BMCL = 122 ppm <u>Ajustement temporel</u> BMCL _{ADJ} = 61,4 ppm (215 mg.m ⁻³) <u>Ajustement allométrique</u> BMC _{HEC} = 215 mg.m ⁻³	75 UF _A = 2,5 UF _H = 10 UF _S = 3	VTR = 3 mg.m⁻³ Niveau de confiance moyen/fort

Niveau de confiance :

Un niveau de confiance **moyen/fort** a été attribué à cette VTR :

- **Effet critique : moyen**

La toxicité du n-hexane sur le système nerveux périphérique est bien établie. Il n'est toutefois pas exclu que des effets reprotoxiques en lien avec une exposition *in utero* ou des effets sur le système nerveux central (SNC) puissent se produire à des concentrations inférieures à celles entraînant des effets sur le système nerveux périphérique. A ce jour, de tels effets n'ont pas été objectivés mais aucune étude n'a permis d'évaluer correctement les effets du n-hexane sur le SNC, ni sur le neurodéveloppement.

- **Etude clé : fort :**

L'étude expérimentale de Huang *et al.* (1989) est confortée par l'étude d'Ono *et al.* (1982) ainsi que par les études épidémiologiques de Sanagi *et al.* (1980) et de Chang *et al.* (1993).

- **Dose critique : fort**

Une BMCL a pu être dérivée de l'étude par estimation graphique. Un ajustement allométrique a permis de calculer une dose équivalente humaine et un facteur d'incertitude résiduel global de 75 a été appliqué à cette valeur (UF_A = 2,5 ; UF_H = 10 ; UF_S = 3).

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques » qui portent sur l'élaboration de valeurs toxicologiques de référence par inhalation pour le n-hexane.

Effet critique et étude source	Méthode de construction	UF	Valeur VTR
Neurotoxicité (diminution de la vitesse de conduction de l'influx nerveux dans les nerfs moteurs) Huang <i>et al.</i> , 1989 : étude chez le rat	BMCL = 122 ppm <u>Ajustement temporel</u> BMCL _{ADJ} = 61,4 ppm (215 mg.m ⁻³) <u>Ajustement allométrique</u> BMC _{HEC} = 215 mg.m ⁻³	75 UF _A = 2,5 UF _H = 10 UF _S = 3	VTR = 3 mg.m ⁻³ Niveau de confiance moyen/fort

Par ailleurs, l'Agence rappelle qu'aucune étude publiée ne permet à ce jour d'évaluer de manière satisfaisante les effets du n-hexane sur le système nerveux central, ni sur le neurodéveloppement. Ceux-ci pourraient apparaître à des concentrations plus faibles que les effets sur le système nerveux périphérique.

Marc Mortureux

MOTS-CLÉS

n-hexane, valeur toxicologique de référence, inhalation

BIBLIOGRAPHIE

- Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) (2010) Valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour les substances cancérigènes. Méthode de construction de VTR fondées sur des effets cancérigènes. Saisine n° 2004/AS16. (Afsset, Maisons-Alfort) 107p.
- Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) (2014) Evaluation des risques sanitaires des substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes dans les produits de consommation : le n-hexane (n° CAS 110-54-3) (Anses, Maisons-Alfort) 207p.
- Agency for toxic substances and disease registry (ATSDR) (1999) Toxicological Profile for n-Hexane, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, juillet 1999. Disponible sur <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp113.html>
- Chang CM, Yu CW, Fong KY, Leung SY, Tsin TW, Yu YL, Cheung TF, Chan SY. (1993) N-hexane neuropathy in offset printers. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1993 May;56(5):538-42.
- Environnement Canada (2009) Évaluation préalable pour le Défi concernant le n-Hexane. Aoput 2009. Disponible sur <http://www.ec.gc.ca/ese-ees/default.asp?lang=Fr&xml=C1B542C5-4A04-DD1F-74D8-0E7B1459065C>
- Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) (2008) Fiche toxicologique FT 113 Hexane (INRS, Paris) 10p.
- OEHHA (2000) Chronic toxicity summary. n-hexane (normal hexane). Appendix D.3 Chronic RELs and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999). Air Toxics Hot Spots. Risk Assessment Guidelines. Technical Support Document For the Derivation of Noncancer Reference Exposure Levels April 2000, p292-302 (OEHHA, Oakland)
- Ono Y, Takeuchi Y, Hisanaga N, Iwata M, Kitoh J, Sugiura Y. (1982) Neurotoxicity of petroleum benzine compared with n-hexane. Int Arch Occup Environ Health. 1982;50(3):219-29.
- Sanagi S, Seki Y, Sugimoto K, Hirata M. (1980) Peripheral nervous system functions of workers exposed to n-hexane at a low level. Int Arch Occup Environ Health. 1980;47(1):69-79.
- US Environmental Protection Agency (US EPA) (1994) Methods for derivation of inhalation reference and concentration and application of inhalation dosimetry. Environmental Criteria and Assessment Office. Office of Health and Environmental Assessment. EPA/600/8-90/066F. (US EPA, Washington DC.) 389p.
- United States Environmental Protection Agency (US EPA) (2005) Toxicological review of n-hexane (CAS No. 110-54-3) in support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS), EPA/635/R-03/012, November 2005 (US EPA, Washington DC.) 223 p.

Valeurs toxicologiques de référence (VTR)

**Elaboration de VTR chronique par voie respiratoire pour le n-hexane
(CAS n°110-54-3)**

Mission permanente « Valeurs toxicologiques de référence »

**Saisine « 2013-SA-0070 »
Saisine liée « 2009-SA-0331 »**

RAPPORT **d'expertise collective**

Comité d'experts spécialisé
« Evaluation des risques liés aux substances chimiques »
Groupe de travail « Valeurs toxicologiques de référence II »

Décembre 2013

Mots clés

Valeur toxicologique de référence, VTR, n-hexane, inhalation, neurotoxicité.

Présentation des intervenants

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

GROUPE DE TRAVAIL

Président

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, pilote de la thématique reproduction et travail – Institut National de Recherche et de Sécurité

Membres

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Docteur es science en biochimie, spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité - Centre International de Recherche sur le Cancer

M. Michel FALCY – Médecin toxicologue - Institut National de Recherche et de Sécurité

Mme Cécile KAIRO – Pharmacien, évaluateur de risque - Institut de veille sanitaire

M. Bernard LEBLANC – Vétérinaire toxicologue, anatomopathologiste - Novosafe

M. Ludovic LEHEGARAT – Toxicologue, génotoxicité - Anses, Fougères

Mme Bette MEEK – Toxicologue - Université d'Ottawa, Canada

M. Jean-Ulrich MULLOT – Pharmacien toxicologue - Service de santé des Armées

M. Mostafa OULD-ELKHIM – Toxicologue - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

M. Alain-Claude ROUDOT – Enseignant chercheur, statistiques et modélisation - Université de Bretagne occidentale

M. Paul TOSSA – Médecin toxicologue, épidémiologie - EDF, service des études médicales

Mme Maria Pilar VINARDELL – Pharmacien toxicologue - Université de Barcelone

RAPPORTEURS

M. Michel FALCY – Médecin toxicologue - Institut National de Recherche et de Sécurité

M. Ludovic LEHEGARAT – Toxicologue, génotoxicité - Anses, Fougères

COMITE D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

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

- CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques » – 19 décembre 2013

Président

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

Vice-président

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

Membres

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

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

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

Mme Anne CHEVALIER – épidémiologiste retraitée - InVS

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

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

Mme Dominique GUENOT – Chargée de recherche - CNRS

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

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

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

Mme Annie LAUDET - Pharmacien toxicologue retraitée – INRS

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

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

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

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

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

M. Christophe ROUSSELLE – Chef d'unité - Anses

Mme Aurélie MATHIEU-HUART – Chargée de projets scientifiques – Anses

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PETRE – Anses

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	8
Liste des tableaux	10
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	11
1.1 Contexte	11
1.2 Objet de la saisine	11
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation	12
2 Identification de la substance.....	13
3 Synthèse des données toxicologiques.....	15
3.1 Toxicocinétique	15
3.2 Toxicité aiguë	15
3.3 Toxicité subchronique et chronique	16
3.3.1 Données chez l'Homme.....	16
3.3.2 Données chez l'animal.....	19
3.3.3 Mécanisme d'action	21
3.4 Effets sur la reproduction et le développement	22
3.4.1 Données chez l'Homme.....	22
3.4.2 Données chez l'animal.....	22
3.5 Génotoxicité et cancérogénicité	28
3.6 Populations sensibles	31
4 Recueil des valeurs toxicologiques de référence	33
5 Proposition de VTR chronique par inhalation	37
5.1 Choix de l'effet critique	37
5.2 Analyse des VTR existantes	37
5.3 Construction de VTR	38
5.3.1 Choix de l'étude clé.....	38
5.3.2 Choix de la dose critique.....	39
5.3.3 Ajustements	39

5.3.4 Choix des facteurs d'incertitude..... 40

5.3.5 Proposition de VTR chronique par inhalation 41

5.3.6 Niveau de confiance 41

6 Conclusions du groupe de travail..... 42

7 Bibliographie 43

ANNEXES 45

Annexe 1 : Liens mentionnés dans les déclarations publiques d'intérêts des experts..... 46

Sigles et abréviations

Afsset	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BKH	BKH consulting Engineers
BMC	Benchmark Concentration
BMCL	Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark concentration
BMR	Benchmark Response
CES	Comité d'experts spécialisés
CYP	Cytochrome P
ERS	Evaluation de Risques Sanitaires
GD	Gestation Day (= jour de gestation)
GT	Groupe de Travail
HEC	Concentration équivalent humaine (= Human Equivalent Concentration)
LOAEC	Lowest Observed Adverse Effect Concentration (= Concentration minimale entraînant un effet néfaste observé)
LOAEC _{ADJ}	LOAEC ajusté au temps
MRL	Minimal Risk Level
NGF	Nerve Growth Factor (= facteur de croissance des nerfs)
NMU	unité fonctionnelle de la jonction neuro-musculaire
NOAEC	No Observed Adverse Effect Concentration (= Concentration maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)
NOAEC _{ADJ}	NOAEC ajusté au temps
NTP	National Toxicology Program
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment (Californie - États-Unis)
PE	perturbateur endocrinien
REL	Reference Exposure Level
RfC	Reference Concentration
SD	Standard Deviation
SNC	système nerveux central
SNP	système nerveux périphérique
UF	facteur d'incertitude (= Uncertainty Factor)
UF _A	facteur d'incertitude inter-espèces
UF _D	facteur d'incertitude au manque de données
UF _H	facteur d'incertitude interindividuel
UF _{H-TK}	composante toxicocinétique du facteur d'incertitude interindividuel
UF _{H-TD}	composante toxicodynamique du facteur d'incertitude interindividuel
UF _L	facteur d'incertitude lié à l'utilisation d'un LOAEL ou d'une BMD

UF _s	facteur d'incertitude lié à la transposition subchronique à chronique
US EPA	United States Environmental Protection Agency (États-Unis)
VTR	valeur toxicologique de référence

Liste des tableaux

Tableau I : Identité du n-hexane (Environnement Canada, 2009)	13
Tableau II : propriétés physico-chimiques du n-hexane (Anses, 2014)	14
Tableau III : Synthèse des études de fertilité et sur le développement chez l'animal pour une exposition par inhalation au n-hexane (Anses, 2014).....	24
Tableau IV : Calcul par le GT VTR des poids moyens des femelles gestantes à GD18 dans l'étude de Mast <i>et al.</i> , (1998).....	27
Tableau V : synthèse des principaux résultats relatifs à la génotoxicité du n-hexane (Environnement Canada, 2009).....	29
Tableau VI : VTR chroniques par l'inhalation construits par différents organismes pour le n-hexane	33
Tableau VII : VTR chronique par inhalation de l'Anses pour le n-hexane.....	42

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

Une valeur toxicologique de référence, ou VTR, est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Elle établit le lien entre une exposition à une substance toxique et l'occurrence d'un effet sanitaire indésirable. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) et d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances. Actuellement, l'hypothèse par défaut est de considérer une relation monotone entre l'exposition, ou la dose, et l'effet, ou la réponse. En l'état actuel des connaissances et par défaut, on considère généralement que, pour les effets non cancérogènes, la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose (Afsset, 2010).

En pratique, la construction de la VTR à seuil comprend les quatre étapes suivantes :

- choix de l'effet critique ;
- choix d'une étude de bonne qualité scientifique permettant généralement d'établir une relation dose – réponse ;
- choix ou construction d'une dose critique à partir des doses expérimentales et/ou des données épidémiologiques ;
- application de facteurs d'incertitude à la dose critique pour tenir compte des incertitudes.

L'élaboration des VTR suit une approche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes.

1.2 Objet de la saisine

Dans le cadre des travaux du groupe de travail « perturbateurs endocriniens et reprotoxique de catégorie 3 » (GT PE), une évaluation de risque sanitaire (ERS) a été conduite pour 5 substances dont le n-hexane (Anses, 2014). Pour ce faire, un profil toxicologique a été réalisé. Selon la méthodologie suivie par le GT PE, une démarche globale pour l'ensemble des substances a été adoptée afin d'évaluer la relation dose-réponse en faisant le rapport de la dose critique (NOAEL ou LOAEL) par une marge de sécurité prenant en compte la variabilité inter-individuelle, et le cas échéant la variabilité inter-espèce, l'usage d'un LOAEL). Dans le cas du n-hexane, l'expertise réalisée sur la base de l'ensemble des données disponibles a conduit à retenir trois effets pour conduire l'ERS :

- des effets sur la fertilité (diminution du poids des testicules, atrophie des tubes séminifères),

- des effets sur le développement (augmentation du nombre de résorptions fœtales et précoces et tardives),
- des effets neurotoxiques (modification de la conduction nerveuse périphérique), effet le plus sensible).

L'Anses a souhaité valoriser le travail réalisé afin de proposer une VTR par inhalation pour le n-hexane.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié au GT « Valeurs toxicologiques de référence II » (VTR II), rattaché au comité d'experts spécialisé (CES) « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » l'instruction de cette auto-saisine, à savoir l'élaboration d'une VTR par voie inhalée pour le n-hexane.

Pour ce projet, les travaux d'expertise du GT PE, rattaché également au CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques », relatifs à l'évaluation quantitative des risques sanitaires pour le n-hexane, et plus particulièrement son profil toxicologique et l'analyse de la relation dose-réponse, ont été valorisés.

Les travaux d'expertise du groupe de travail « VTR II » et des rapporteurs ont été soumis régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) »

2 Identification de la substance

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

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

En laboratoire ou dans un environnement de recherche, le n-hexane ayant une pureté élevée (communément appelé hexane de qualité analytique) est utilisé comme solvant ou comme réactif, et peut contenir de 0,5 % à 5 % d'autres isomères de l'hexane (Baker et Rickert, 1981; PISSC, 1991; Sandmeyer, 1981 cité dans Environnement Canada, 2009). Il peut également contenir moins d'impuretés volatiles (jusqu'à 0,04 %) (Vicedo *et al.*, 1985 cité dans Anses, 2014). L'hexane de qualité technique a une pureté moins élevée et consiste en un mélange d'environ 50 % de n-hexane et de 50 % d'isohexane et de cyclohexane. Il contient des impuretés telles que le benzène (0,001 %) et d'autres hydrocarbures aromatiques (0,01 %) (Vershueren, 2001 cité dans Environnement Canada, 2009).

En revanche, l'hexane commercial peut renvoyer à une grande variété de mélanges de solvants composés d'isomères d'hexane comme le n-hexane et d'autres composés constitués d'une chaîne de six carbones tels que le cyclohexane et le méthylcyclopentane, et possiblement de petites quantités d'hydrocarbures C5 et C7 (Eastman et Mears, 2000 cité dans Anses, 2014). La concentration de n-hexane dans l'hexane commercial peut représenter entre 20 % et 80 % du total (PISSC, 1991 cité dans Environnement Canada, 2009). Il peut aussi y avoir de faibles quantités d'isomères de pentane et d'heptane, d'acétone, de méthyl éthyl cétone, de dichlorométhane et de trichloroéthylène, ainsi que d'autres impuretés moins volatiles, jusqu'à 0,04 % (PISSC, 1991 cité dans Environnement Canada, 2009).

Tableau I : Identité du n-hexane (Environnement Canada, 2009)

N° CAS	110-54-3
Etiquetage CE	
Noms français	Hexane (TSCA, EINECS, ENCS, AICS, SWISS, PICCS, ASIA-PAC, NZIoC); n-hexane (ECL, PICCS)
Nom chimique mentionné à l'annexe I	n-hexane
Formule chimique	C ₆ H ₁₄
Structure	

Le n-hexane est un liquide incolore, très volatile, ayant une odeur d'hydrocarbures semblable à celle des carburants. Il est pratiquement insoluble dans l'eau (environ 10 mg.L⁻¹ à 20°C). Il est miscible à de nombreux solvants organiques. Les propriétés physico-chimiques de la substance sont présentées dans le Tableau II.

Tableau II : propriétés physico-chimiques du n-hexane (Anses, 2014)

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

Le n-hexane est le plus souvent utilisé sous forme d'hexane commercial (rarement sous forme de n-hexane de qualité analytique):

- comme solvant pour l'extraction des huiles d'oléagineux tels que les grains de soya, les graines de coton, les graines de carthame, etc.,
- comme solvant pour le dégraissage, le nettoyage ou autres usages, en imprimerie, dans les industries du textile, du vêtement et de la chaussure,
- comme composant des colles de caoutchouc ou autres adhésifs utilisés notamment pour le cuir, le caoutchouc ou les matières plastiques,
- dans les scellants, les peintures, les laques ou autres revêtements,
- dans la fabrication des polyoléfinés, des caoutchoucs synthétiques et de certains produits pharmaceutiques,
- comme solvant de support pour l'huile de cèdre, la cire d'abeille, la lanoline,
- comme liquide de transport pour certains aérosols,
- dans les liquides correcteurs,
- dans les thermomètres pour basses températures, habituellement coloré en bleu ou en rouge,
- comme dénaturant de l'alcool éthylique.

L'hexane normal pur est utilisé en laboratoire, comme réactif ou comme étalon d'analyse. L'hexane normal est un constituant de plusieurs distillats de pétrole dont l'essence, le solvant de caoutchouc et l'éther de pétrole.

3 Synthèse des données toxicologiques

Pour une revue exhaustive des aspects toxicologiques relatifs au n-hexane, le lecteur se reportera au profil toxicologique du n-hexane (Anses, 2014). Seuls les éléments utiles pour la construction de la VTR par inhalation sont repris dans cette synthèse.

3.1 Toxicocinétique

Le n-hexane dans l'air est absorbé par voie respiratoire principalement, mais aussi par ingestion et passage cutané. Cependant aucune donnée chiffrée précise humaine ou animale n'est disponible concernant l'absorption de cette substance. D'après l'INRS, chez l'Homme, environ 28 % de l'hexane inhalé est absorbé au niveau pulmonaire, sans saturation jusqu'à 204 ppm (INRS, 2008). Le pic sanguin est atteint en moins d'une heure après inhalation ou contact cutané. Il se distribue ensuite principalement par ordre d'affinité dans les graisses, le foie, le cerveau, les muscles, les reins, le cœur et les poumons (INRS, 2008). Aucune étude n'est disponible sur la distribution de la substance suite à une ingestion chez l'Homme ou l'animal. Chez le rat, le n-hexane traverse la barrière placentaire avant d'atteindre le fœtus. Le n-hexane est métabolisé principalement au niveau hépatique par les oxygénases à cytochrome P450 (CYP) en un certain nombre de composés alcooliques et cétoniques. Chez le rat, le 2-hexanol serait le métabolite majeur du n-hexane après une exposition par inhalation alors que la 2,5-hexanedione est considérée comme le métabolite majeur produit chez l'Homme. La 2,5-hexanedione serait également responsable de la toxicité du n-hexane. Le n-hexane est éliminé principalement par voie urinaire sous forme de métabolites. Chez l'Homme, la demi-vie d'excrétion des métabolites du n-hexane est de 13 à 14 heures.

3.2 Toxicité aigue

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

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

3.3 Toxicité subchronique et chronique

3.3.1 Données chez l'Homme

De nombreuses études rapportent des effets principalement neurologiques dans les secteurs professionnels où les niveaux d'exposition au n-hexane sont très élevés (Yucesoy *et al.*, 1999 ; Karakaya *et al.*, 1996 ; Chang *et al.*, 1992; Huang *et al.*, 1991 ; Yokoyama *et al.*, 1990 ; Huang et Chu, 1989 ; Mutti *et al.*, 1982a et b ; Sanagi *et al.*, 1980 cités dans US EPA, 2005). Les atteintes neurologiques se traduisent par des polynévrites. Ces dernières commencent par des troubles sensitifs de type paresthésies¹, puis moteurs (faiblesse des jambes et des bras). A un stade plus avancé, une atteinte de la motricité atteignant principalement les membres inférieurs a été observée avec paralysie flasque et atrophie musculaire plus ou moins importante. Dans les cas les plus sévères, une atteinte du système nerveux central se traduisant par une dysarthrie², une incoordination de la démarche et des troubles de la vision (œdème maculaire³) ont été observées. Ces atteintes résultent d'une dégénérescence des systèmes périphériques et centraux atteignant préférentiellement la portion distale des axones longs et de diamètre important avec une diminution de la vitesse de conduction de l'influx nerveux (INRS, 2008).

Sanagi *et al.* (1980) ont étudié des ouvriers masculins répartis de la façon suivante : un groupe de 14 sujets exposés et 1 groupe de 5 sujets exposés antérieurement dans une usine de fabrication d'alliages de carbure de tungstène pour évaluer les effets de faibles niveaux de n-hexane sur le système nerveux périphérique (SNP) et un groupe composé de 14 témoins (Sanagi *et al.*, 1980). Cette entreprise utilisait un procédé de broyage des composants dans un mélange de solvants (n-hexane et acétone). Le processus étant automatisé, les ouvriers n'étaient exposés aux solvants que par inhalation. En fonctionnement normal, il n'y avait pas de contact direct cutané. Les expositions étaient régulièrement évaluées par mesurage individuel deux fois par an. Au cours des deux dernières années, la moyenne des expositions en n-hexane était de 58 ppm (± 41) (204 mg.m^{-3}) dans le groupe des personnes qui avaient respiré la substance pendant une durée moyenne de 5,2 ans (1 à 16). Une coexposition à l'acétone a également été décelée (39 ppm ± 30). Un bilan neurologique complet de ces sujets a été réalisé comprenant un questionnaire (symptômes d'atteinte du SNC et SNP), un examen clinique (réflexes, sensibilités superficielle et profonde) et un bilan électromyographique (vitesse de conduction sensitive et motrice, activité musculaire spontanée, latence résiduelle). Par rapport aux groupes témoins, on a pu observer,

¹ La paresthésie désigne une anomalie des sensations. Le patient ressent des picotements des fourmillements au niveau d'une zone du corps sans cause apparente. Il existe de très nombreuses pathologies pouvant provoquer la survenue de paresthésies.

² La dysarthrie est un trouble de l'articulation de la parole, d'origine centrale (c'est le système nerveux qui est lésé).

³ L'œdème maculaire est défini par un épaississement rétinien observé à l'examen biomicroscopique du fond d'œil dans la région maculaire.

chez les ouvriers exposés, une hausse de la fréquence de maux de tête, de dysthésies⁴ dans les membres et de faiblesses musculaires, une baisse de la force musculaire, une baisse de la vitesse maximale de conduction nerveuse motrice dans le nerf tibial postérieur. Ainsi, aucune différence significative n'est notée entre les groupes en dehors d'effets sur le SNC qui sont en relation avec les expositions aux deux solvants. Une hausse statistiquement significative de la fréquence de maux de tête, de dysthésies dans les membres et de faiblesses musculaires chez les ouvriers exposés a toutefois été rapportée. Une baisse statistiquement significative des paramètres neurologiques et électrophysiologiques a également été notée : baisse de la force musculaire (sauter à cloche-pied), baisse de la sensibilité vibratoire des processus radiaux, et baisse non significative de la vitesse maximale de conduction nerveuse motrice dans le nerf tibial postérieur. Cette étude fournit une LOAEC de 58 ppm pour les effets sur le SNC et un NOAEC de 58 ppm pour les effets sur le SNP en lien avec une exposition au mélange n-hexane – acétone. Le GT souligne le faible nombre de sujets de cette étude ainsi que la durée limitée de l'exposition (6.2 ans en moyenne). De plus, le n-hexane n'a pas montré dans cette étude d'effet notable sur le SNP, à l'exception d'une faiblesse musculaire et d'une dysesthésie des membres.

Mutti *et al.* (1982 cité dans Environnement Canada, 2009 ; US EPA, 2005) ont constaté des signes cliniques et électrophysiologiques de neuropathies chez les ouvriers d'une usine de fabrication de chaussures exposés à un mélange d'hydrocarbures comprenant du n-hexane, pendant une période de 9 ans (95 personnes exposées vs 52 non exposés). Les ouvriers exposés ont été séparés en deux groupes distincts selon l'exposition à laquelle ils étaient soumis dans leurs tâches principales. La concentration moyenne pondérée dans le temps (MPT) de n-hexane pour les groupes d'exposition moyenne et élevée était respectivement de 243 et 474 mg.m⁻³ (69 et 135 ppm), et s'est basée sur des échantillons pris dans les zones où la substance était respirée. Du cyclohexane, du méthyléthylcétone et de l'acétate d'éthyle ont également été détectés et quantifiés. Les symptômes neurologiques suivants étaient plus fréquents chez tous les ouvriers exposés : somnolence, vertige, faiblesse dans les membres, hypo-esthésie et paresthésies. Le potentiel d'action musculaire était réduit dans les nerfs médian, cubital et péronier proximal, tant pour le groupe d'exposition moyenne que pour le groupe d'exposition élevée. Dans le groupe d'exposition élevée, la durée du potentiel d'action musculaire dans les nerfs cubital et médian était plus élevée et la vitesse de conduction nerveuse motrice était plus basse dans les nerfs médian et péronier proximal. Tous les effets étaient statistiquement significatifs. Une tendance relative à l'exposition a été remarquée pour la vitesse de conduction nerveuse du nerf médian et la durée du potentiel d'action musculaire du nerf cubital (Mutti *et al.*, 1982a cité dans Environnement Canada, 2009). L'US EPA (2005) souligne que les ouvriers étaient également exposés à du cyclohexane, de la méthyl-éthylcétone et de l'acétate d'éthyle. Certaines de ces substances peuvent aussi contribuer aux effets neurologiques et peuvent avoir aussi quantitativement influencé la réponse au n-hexane.

⁴ La dysesthésie est une diminution ou une exagération de la sensibilité. Dans ce dernier cas, elle peut se manifester par des sensations de douleurs, d'engourdissement, de picotements ou de brûlures et être en rapport avec une lésion de la moelle épinière, d'une neuropathie périphérique ou une atteinte du SNC.

Dans une étude épidémiologique transversale descriptive, Chang *et al.* (1993) ont étudié 56 ouvriers d'une imprimerie offset comparés à 20 témoins (appariement sur âge et sexe) (Chang *et al.*, 1993). Les offsetistes travaillaient 12 heures par jour et 6 jours par semaine. La durée moyenne de présence était de 2,6 ans (entre 1 mois et 12 ans) avec une ancienneté moyenne de 6,4 ans (entre 1 mois et 30 ans). Les salariés effectuaient plusieurs fois par heure des nettoyages de blanchets avec divers solvants dont un contenant 14 à 20 % de n-hexane, du toluène ; du kérosène et du diesel étaient également utilisés (mais pas de n-butylcétone ni de méthyléthylcétone). Les mesures atmosphériques ont indiqué des concentrations de fond en n-hexane de 30 à 110 ppm (moyenne 63 ppm), en alcool isopropylique de 57 à 340 ppm et en toluène de 11 à 46 ppm. Chez les offsetistes (mesurage individuel), les concentrations étaient de 80 à 210 ppm (moyenne 132 ppm) pour le n-hexane, de 20 à 680 ppm (moyenne 235 ppm) pour l'alcool isopropylique et de 20 à 84 ppm (moyenne 50 ppm) pour le toluène. Les examens comportaient un bilan neurologique clinique, des examens biologiques et un électromyogramme avec étude des latences distales et des vitesses de conduction motrice. Parmi les 56 ouvriers, 20 présentaient une neuropathie clinique et électromyographique. Sur les 36 restants, 26 montraient une atteinte électromyographique en comparaison avec les témoins et les 10 sujets asymptomatiques. Une LOAEC de 30 ppm (valeur la plus basse de l'étude) pour le n-hexane peut être dérivée à partir de cette étude. Le GT considère que cette étude est relativement bien conduite. Elle comporte un faible nombre de sujets mais présentant pour beaucoup une pathologie avérée. L'exposition est également limitée dans le temps (12 ans maximum) et son importance n'a été évaluée qu'à une seule occasion dans des conditions de fonctionnement normales. Il est probable qu'une exposition cutanée soit également présente et non négligeable. Les salariés sont également multiexposés mais à des substances qui ne sont *a priori* pas des neurotoxiques périphériques.

Huang (2008) a suivi 2 séries de polyneuropathies à Taïwan (Huang, 2008). La première concerne des ouvriers d'une imprimerie exposés à 190 ppm de n-hexane 8 heures par jour qui dorment sur leur lieu de travail (durée d'exposition inconnue). Seize ouvriers sur 54 présentaient une polyneuropathie (clinique et électromyographique). Il semble vraisemblable que les ouvriers aient été exposés à d'autres substances. Huang a également étudié 7 ouvrières d'une fabrique de billes exposées à 86 à 109 ppm de n-hexane (durée d'exposition inconnue) qui présentaient une polyneuropathie. Cette étude permet d'identifier une LOAEC de 86 ppm chez l'Homme. Huang rapporte que les effets sont en partie réversibles notamment la neuropathie causée par le n-hexane dans un délai d'un à trois ans suivant la fin de l'exposition, mais la détérioration de la force musculaire et des sens s'aggrave dans les deux à cinq mois suivant la fin de l'exposition avant qu'un lent rétablissement ne prenne place. Toutefois, certains effets neurotoxiques peuvent persister dans des cas d'exposition très élevée. Le mécanisme de progression continue des effets après la fin de l'exposition n'est pas clair (Environnement Canada, 2009).

Wang *et al.* ont réalisé une étude épidémiologique transversale descriptive sans groupe témoin portant sur 16 entreprises réalisant la préparation de tirages photographiques en couleur à Taïwan (Wang *et al.*, 1986). Sur 59 salariés exposés depuis plus de 6 mois, 17 présentaient une

polyneuropathie clinique ou électromyographique. Même si les auteurs indiquent que les neuropathies sont plus fréquentes dans les entreprises où la concentration atmosphérique en n-hexane est supérieure à 100 ppm, cette étude présente des limites en particulier liées à l'évaluation de l'exposition : le mesurage des concentrations n'a été effectué qu'une fois et pas nécessairement dans des conditions représentatives de l'exposition habituelle.

Paulson *et al.* ont réalisé une étude épidémiologique dans une petite industrie utilisant du n-hexane dans laquelle 8 cas de neuropathies ont été décrits en 25 ans sur un total de 50 salariés (Paulson et Waylonis, 1976). Une évaluation neurologique clinique et électrophysiologique a été réalisée. Aucune évaluation des concentrations atmosphériques n'est mentionnée. Des effets discrets sur les profils des électromyogrammes ont été observés, en dehors de tout signe clinique, pour des expositions d'environ 100 ppm. D'autres paramètres peuvent être perturbés comme les potentiels évoqués visuels, sensitifs ou auditifs. Tous les troubles apparaissent réversibles après une période de 1 à 3 ans après la cessation de l'exposition (INRS, 2008). Certaines études ont aussi investigué les fonctions visuelles et les possibles altérations de la vision des couleurs chez les travailleurs exposés à des solvants contenant du n-hexane (Gobba et Cavalleri, 2003 ; Iregren *et al.*, 2002 ; Issever *et al.*, 2002 ; Seppalainen *et al.*, 1979 ; Raitta *et al.*, 1978 cités Environnement Canada 2009 et US EPA, 2005).

Une association entre exposition au n-hexane et maladie de Parkinson a été proposée (OEHHA, 2000 ; US EPA, 2005). Des anomalies au niveau de la région striatale du système dopaminergique nigro-striatal et du métabolisme glucidique ont été observées et considérées comme distinctes des atteintes idiopathiques. Cependant, il est difficile d'interpréter ces résultats quant au rôle du n-hexane dans ces pathologies (US EPA, 2005).

3.3.2 Données chez l'animal

Les effets les plus rapportés dans la littérature suite à une exposition répétée au n-hexane chez l'animal concernent des atteintes neurologiques périphériques, pouvant progresser vers la paralysie et éventuellement une tétraplégie (US EPA, 2005). Les symptômes sont précédés par des modifications des fibres nerveuses (dilatation des axones et dégénérescence) et une diminution des vitesses de conduction nerveuse. Divers degrés de dégénérescence du SNC accompagnent parfois la neuropathie périphérique. Selon la sévérité de la lésion, les effets neurotoxiques peuvent être réversibles (INRS, 2008).

Cinq groupes de 8 rats Wistar adultes ont été exposés par inhalation 12 heures par jour, 7 jours par semaine pendant 24 semaines à du n-hexane (pureté : 99 %) (Ono *et al.*, 1982). L'objectif était de comparer l'effet neurotoxique périphérique du n-hexane à celui de l'essence. Les groupes étaient exposés à du n-hexane (0, 200 (205 ± 58) et 500 ppm (490 ± 60)) et à de l'essence (contenant 200 ou 500 ppm de n-hexane). L'évaluation de l'atteinte neurologique périphérique a été réalisée par un examen électromyographique (vitesse de conduction motrice et latence distale, vitesse de conduction mixte des nerfs) au niveau du nerf caudal des rats et par un examen histopathologique en fin d'étude (un seul animal par groupe). Les examens électromyographiques ont été effectués à 0, 4, 8, 12, 16, 20 et 24 semaines sur les rats non

anesthésiés et dont la queue était placée à une température de 37 à 38° C. Les résultats indiquent une diminution de la vitesse de conduction mixte pour tous les groupes et notamment de façon dose-dépendante pour les deux groupes traités par le n-hexane. Cet examen est généralement jugé très sensible pour évaluer de petites anomalies neurologiques. A l'examen histologique, une dégénérescence de la gaine de myéline et des axones (destruction de la gaine de myéline, œdème des régions internodales, démyélinisation) a été notée dans les deux groupes traités par le n-hexane. Aucun signe clinique de neuropathie ou de neurotoxicité n'a été observé, quelle que soit la concentration. Une LOAEC de 200 ppm (705 mg.m⁻³) a été identifiée pour des effets sur le SNP. Selon Environnement Canada (2009) et l'US EPA (2005), cette LOAEC serait la plus basse identifiée en lien avec une exposition par inhalation (US EPA, 2005 ; Environnement Canada, 2009).

Des groupes de 5 rats Wistar exposés 24h/24h, 7 jours par semaine ont développé une neuropathie périphérique grave au bout de 9 semaines d'exposition à 500 ppm de n-hexane (pureté non précisée, ni les fluctuations des concentrations d'exposition) et au bout de 4 semaines à 700 ppm (Altenkirch *et al.*, 1982). La durée quotidienne d'exposition était en fait de 22 h/j pour permettre les soins des animaux. Les effets observés sont de type clinique (paralysie) et histologique et sont conformes aux lésions habituellement observées avec le n-hexane. Une LOAEC de 500 ppm (9 semaines) est identifiée.

Des rats Fischer 344 mâles et femelles (groupe principal de 10 mâles et 10 femelles et un groupe annexe pour l'histologie de 5 mâles et 5 femelles) ont été exposés par inhalation en milieu confiné à des concentrations de 0, 3 000, 6 500 ou 10 000 ppm (0, 10 573, 22 908 ou 35 243 mg.m⁻³) de n-hexane (pureté 99,5 %), 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 16 semaines (Cavender *et al.*, 1984). Les concentrations réelles étaient de 0, 3 011 ± 3, 6 507 ± 3 et 10 004 ± 2 ppm. L'étude de la fonction neurologique comprenait un bilan clinique et histologique mais pas d'électromyographie. A la fin des 13 semaines d'exposition, aucun effet neurotoxique périphérique n'était noté à 3 000 ppm. Une atteinte histologique du nerf tibial était observée chez 1 mâle sur 5 à 6 500 ppm et 4 mâles sur 5 à 10 000 ppm. Aucun signe clinique de neurotoxicité n'a été observé. Les auteurs ne notent pas d'effet chez les femelles. De plus, une diminution du poids du cerveau est notée chez les mâles à 10 000 ppm. Une NOAEC de 3 000 ppm a été déterminée.

Des souris B6C3F1 (10 animaux par sexe et par lot) ont été exposées au n-hexane (pureté : 99 %) par inhalation en milieu confiné à des concentrations de 0, 500, 1 000, 4 000 ou 100 000 ppm (0, 1 762, 3 524, 14 097 ou 35 243 mg.m⁻³) 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 13 semaines. Les animaux ont été évalués cliniquement, biologiquement, histologiquement ainsi que par des tests neurocomportementaux. À 10 000 ppm, l'activité motrice était réduite chez les souris femelles. Des gonflements paranodulaires du nerf tibial ont été observés chez trois quarts des mâles et trois quarts des femelles. Les effets non neurotoxiques comprenaient (sauf pour les femelles à des concentrations de 4 000 ppm pour lesquelles les effets étaient réduits) des lésions inflammatoires, érosives et dégénératives des cornets nasaux. La plupart des mâles et des femelles étaient touchés à des concentrations de 10 000 ppm, mais moins de mâles l'étaient à des concentrations plus basses. Un groupe supplémentaire a été exposé 22 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 13 semaines à 1 000 ppm. Seules des anomalies neurocomportementales

(motricité) ont été notées chez les animaux exposés 22 heures par jour à 10 000 ppm (Dunnick *et al.*, 1989 ; NTP 1991 cité dans Environnement Canada, 2009). Cette étude permet de déterminer une NOAEC à 500 ppm pour une exposition de 5 heures par jour et de 1 000 ppm pour une exposition de 22 h/j.

Des rats Wistar mâles (8 par groupe) ont été exposés au n-hexane par inhalation en milieu confiné à des concentrations de 0, 1 762, 4 230 ou 10 574 mg.m⁻³ (0, 500, 1 200 ou 3 000 ppm), 12 heures par jour, 7 jours sur 7 pendant 16 semaines. La vitesse de conduction nerveuse a été mesurée dans le nerf caudal après 4, 8, 12 et 16 semaines d'exposition. Un examen histopathologique a été effectué que sur un animal par groupe d'exposition. Deux types de protéines spécifiques du système nerveux ou du tissu musculaire, les protéines émolase et S-100, ont été mesurées dans les nerfs périphériques et les muscles squelettiques de rats exposés en chronique. Ces protéines spécifiques du système nerveux appartiennent à la famille des « calcium binding proteins » et sont impliquées dans les activités de communication inter-cellulaires, de croissance cellulaire, de transduction du signal intra-cellulaire et du développement et maintien du SNC. Une baisse non dose dépendante mais statistiquement significative de la protéine spécifique du système nerveux β -S-100 a été observée dans tous les groupes d'exposition. Les effets suivants ont été observés dans les groupes exposés à des concentrations moyennes et élevées : baisse de la force de préhension, lenteur des mouvements, baisse de la vitesse maximale de conduction nerveuse motrice, incidence plus forte de gonflements paranodulaires associés à une démyélinisation et à une remyélinisation des nerfs périphériques. Ces effets ont été observés avec plus de sévérité dans le groupe exposé à la dose forte. Le gain de poids corporel et la vitesse de conduction nerveuse motrice ont baissé en fonction de la concentration. Un NOAEC de 500 ppm peut être déduit de cette étude (Huang *et al.*, 1989).

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

3.3.3 Mécanisme d'action

Les neuropathies périphériques consécutives à une exposition par inhalation au n-hexane ont été observées chez l'animal en laboratoire et chez l'Homme avec une diminution de la vitesse de conduction des nerfs moteurs et sensitifs. L'examen histopathologique des nerfs chez les animaux suggère que la substance agit par une succession d'événements impliquant une inflammation axonale entraînant une altération des neurofilaments suivie d'une démyélinisation secondaire (ATSDR, 1999). Les mécanismes moléculaires responsables de cette toxicité restent toutefois mal compris.

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

3.4 Effets sur la reproduction et le développement

Le n-hexane a été classé par la Commission Européenne comme toxique pour la reproduction de catégorie 3 (actuelle catégorie 2 selon le Règlement CLP⁵, en raison d'un risque éventuel d'altération de la fertilité). La décision repose sur l'observation d'effets chez les rats mâles après une exposition par inhalation ou ingestion de n-hexane ou de son métabolite, la 2,5-hexanedione, dans les études de reprotoxicité, notamment dans l'étude de Nylen *et al.* (1989). Les effets se manifestaient par des modifications histologiques dans les testicules et les épидидymes, ainsi que des modifications des caractéristiques du sperme (Environnement Canada, 2009).

Le n-hexane n'est pas classé en tant que potentiel perturbateur endocrinien, selon les données européennes du BKH et du DHI (DHI, 2007⁶ ; BKH, 2002⁷). Aucune information sur le mécanisme d'action relatif aux effets sur la reproduction n'a été recensée dans la littérature. Aucune étude spécifique n'a été conduite en vue d'évaluer un effet de perturbateur endocrinien du n-hexane. Par conséquent, un lien de causalité entre, d'une part les effets observés sur la fertilité et le développement et, d'autre part une perturbation endocrinienne, ne peut être établi en l'état actuel des connaissances.

3.4.1 Données chez l'Homme

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

3.4.2 Données chez l'animal

Chez le rat, après exposition par inhalation, une toxicité testiculaire a été observée dans un nombre limité d'études à des concentrations élevées. Lorsqu'ils surviennent à l'issue d'une exposition de courte (< 24 h), ces effets sont réversibles.

Le n-hexane n'est pas considéré tératogène. Une diminution du poids, ainsi qu'un retard d'ossification des sternèbres de fœtus issus de rats femelles exposées par inhalation ont été observés. Une tendance à une augmentation de l'incidence de résorptions fœtales précoces et tardives a également été rapportée chez la souris après une exposition par inhalation (non dose-dépendante).

⁵ Règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP (Classification, Labelling, Packaging) du 16 décembre 2008 concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances dangereuses.

⁶ DHI Water & Environment (DHI) a été mandaté par la Commission européenne, DG environnement, par lettre du 10 novembre 2005, afin de conduire une étude intitulée « Study on enhancing the Endocrine Disrupter priority list with a focus on low production volume chemicals ». (DHI, Hørsholm, Danmark, 2007). 252 p.

⁷ RPS BKH Consulting Engineers (Pays-Bas) a été mandaté par la Commission européenne, par lettre du 15 novembre 2001, afin de mener une étude sur les perturbateurs endocriniens dans les produits chimiques fabriqués par l'homme. BKH (2002). Endocrine Disruptors: study on gathering information on 435 substances with insufficient data ». (BKH,DHI,Kiwa, Delft, The Netherlands). 279 p.

Les études de fertilité et sur le développement réalisées chez l'animal pour une exposition par inhalation au n-hexane sont synthétisées ci-dessous (Tableau III).

Tableau III : Synthèse des études de fertilité et sur le développement chez l'animal pour une exposition par inhalation au n-hexane (Anses, 2014)

Auteurs	Espèces	Protocole d'exposition	Effets observés
Etudes de fertilité			
De Martino <i>et al.</i> (1987)	Rats Sprague Dawley (12-39 animaux/groupe)	0 et 5000 ppm groupe 1 : exposition unique pendant 24 h ; groupe 2 : 16 h/j. pendant 2 à 8 jours; groupe 3 : 16 h/j; 6 j/sem. jusqu'à 6 semaines 2 groupes contrôles	<ul style="list-style-type: none"> - Dégénérescence localisée des spermatocytes et exfoliation moyenne des spermatides allongées à 5 000 ppm - Présence de cellules germinales dégénérantes et de cellules inflammatoires dans les tubules séminifères - Lésions irréversibles pour les durées d'expositions les plus longues
Nylen <i>et al.</i> (1989)	Rats mâles Sprague Dawley	0 et 1000 ppm 18 h/j ; 7j/7j ; 61 j	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la taille et du poids des testicules, atrophie des tubes séminifères et diminution de la population de cellules immunoréactives au facteur de croissance nerveuse dans les tissus testiculaires - Perte totale de la ligne de cellules germinales chez quelques rats
Mast <i>et al.</i> (1988b)	Souris B6C3F1 mâles (20 animaux/groupe)	0, 200, 1000, 5 000 ppm 20 h/j ; 5 j	Aucun effet observé
Mast <i>et al.</i> (1988c)	Souris CD-1 mâles (20 animaux/groupe)	0, 200, 1000, 5 000 ppm 20 h/j ; 5 j	Aucun effet observé
IRDC (1981)	Rats mâles Sprague Dawley	0 et 500 ppm 22 h/j ; 6 mois	Aucun effet observé
Cavender <i>et al.</i> (1984)	Rats F344	0, 3000, 6500 et 10000 ppm 6 h/j; 5 j/sem. ; 13 sem	Aucun effet observé
Dunnick <i>et al.</i> (1989)	Souris B6C3F1	0, 500, 1000, 4 000 et 10000 ppm; 6 h/j et 0 et 1000 ppm; 22 h/j ; 5 j/sem. pendant 13 sem	Aucun effet observé
Litton Bionetics (1979)	Souris mâles CD-1	0, 100 et 400 ppm 6 h/j ; 5 j/sem ; 8 sem	Aucun effet observé
Howd <i>et al.</i> (1983)	Rats males F344	0 et 1000 ppm; 24 h/j ; 6 j/sem ; 11 semaines	Aucun effet observé
IPCS, 1991	Rats CD ou	0 et 500 ppm; 6 mois;	Aucun effet observé

Auteurs	Espèces	Protocole d'exposition	Effets observés
(API 1983; De Groot <i>et al.</i> , 1984)	Wistar	0 et 900 ppm; 18 mois	
IPCS, 1991 (Kurita <i>et al.</i> , 1974)	Rats Wistar	0 et 850 ppm 6 j/sem.; 20 sem	Légère congestion des testicules
Malorni <i>et al.</i> (1984)	Rats	0 et 5000 ppm 16 h/j ; 6 j/sem.	Changements morphologiques dans les testicules (tubules séminifères)
Etudes sur le développement			
Bus <i>et al.</i> (1979)	Rats femelles F344 en gestation (7/groupe)	0 et 1 000 ppm 6 h/j ; pendant 3 périodes de traitement : GD8 à 12, GD12 à 16 et GD8 à 16	Progéniture des femelles exposées de GD8 à GD16 présentant un poids de naissance approximativement inférieur de 14 % par rapport aux contrôles
Litton Bionetics (1979)	Rats femelles CRL:COBS CD(SD)BR en gestation (20 /groupe)	0, 100 et 400 ppm 6h/j de GD6 à 15	Aucun effet observé
Mast <i>et al.</i> (1987)	Rats femelles gestantes Sprague Dawley (30/groupe)	0, 200, 1000 et 5000 ppm 20 h/j de GD6 à 19	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction du poids des fœtus chez les petits issus des femelles exposées (7 % et 15 % respectivement pour 1 000 et 5 000 ppm avec une toxicité maternelle pour cette dernière dose) - Augmentation significative et dose dépendante de l'incidence d'un retard d'ossification du sternbrae 1-4 par portée pour les petits issus de femelles exposées à 5000 ppm ($38,7 \pm 23,7$ vs $13,8 \pm 21,6$ pour le groupe contrôle)
Mast <i>et al.</i> (1988a)	Souris CD-1 gestantes (30/groupe)	0, 200, 1 000 et 5 000 ppm 20 h/j de GD6 à 17	<ul style="list-style-type: none"> - Poids moyen des fœtus femelles diminué (environ 6 %) à 5 000 ppm (diminution dose dépendante) - Augmentation des résorptions fœtales à 200 et 5000 ppm mais pas à 1 000 ppm par rapport aux contrôles
Stoltenburg- Didinger <i>et al.</i> (1990)	Rats femelles Wistar gestantes	0, 500, 800 et 1 000 ppm 23 h/j; 7 j/sem; GD0 à 21	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation des résorptions - Diminution du poids fœtal (22 % à PND9 et 13 % à PND25) - Retard de l'histogénèse du cortex cérébelleux

Mast *et al.* (1987) ont rédigé une publication à partir des résultats d'une étude réalisée pour le NTP. Dans cette étude, des rats femelles gestantes Sprague Dawley (30 animaux/groupe) ont été exposées à 0, 200, 1 000 et 5 000 ppm de n-hexane (> 99,5 % de pureté) durant 20 h/j du 6^{ème} au 19^{ème} jour de gestation (GD). La toxicité maternelle a été examinée au cours de l'expérimentation. Le poids des fœtus, des utérus et des placentas a été mesuré sur les animaux sacrifiés à GD20. Le nombre de sites d'implantation et de fœtus vivants, morts ou résorbés a été comptabilisé. Un examen histopathologique a été réalisé sur les fœtus viables. Les auteurs rapportent une diminution statistiquement significative du gain de poids corporel maternel pour les femelles les plus exposées. Aucune mort intra utérine n'a été constatée. Une réduction du poids des fœtus a été observée chez les petits issus des femelles exposées aux deux concentrations les plus élevées (7 % et 15 % respectivement pour 1 000 et 5 000 ppm avec une toxicité maternelle pour cette dernière dose). Les auteurs observent une augmentation statistiquement significative de l'incidence d'un retard d'ossification des sternèbres⁸ 1-4 par portée pour les petits issus de femelles exposées à 5 000 ppm ($38,7 \pm 23,7$ vs $13,8 \pm 21,6$ pour le groupe contrôle). Les auteurs notent que cet effet est dose dépendant. Ils concluent à une NOAEC de 200 ppm pour les effets développementaux sur les rats Sprague Dawley (Mast *et al.*, 1987).

Mast *et al.* (1988a) ont exposé par inhalation des souris CD-1 gestantes (30 animaux/groupe à 0, 200, 1 000 et 5 000 ppm de n-hexane (pureté 99,2 %) durant 20 h/j du 6^{ème} au 17^{ème} jour de la gestation (Mast *et al.*, 1988). Des femelles non gestantes (10 animaux/groupe) ont également été exposées selon les mêmes conditions d'exposition. La toxicité maternelle a été déterminée à GD18, et les examens relatifs à la toxicité sur la reproduction, le développement et le caractère tératogène de la substance sont similaires à ceux de Mast *et al.* (1987). Selon les auteurs, une réduction significative du poids corporel de la mère a été observée à GD18 à 5 000 ppm. Cependant, les auteurs ont intégré les femelles non-gestantes dans le calcul du poids moyen des femelles gestantes exposées aux fortes concentrations de n-hexane. Ceci a abouti à identifier une diminution du poids moyen de ce groupe alors qu'en réalité, une augmentation du poids moyen des femelles gestantes est observée à 5 000 ppm (Tableau IV). Cette prise poids pourrait être due à une augmentation de la prise de nourriture, mais celle-ci n'a pas été mesurée.

Le poids de l'utérus des femelles gestantes est statistiquement diminué uniquement à la plus forte dose mais reste dans la limite des contrôles historiques ($20,2 \pm 3,6$) et est surtout due à un nombre d'implantation par utérus plus faible à cette dose (11,3 vs 12,2 pour le contrôle). Ainsi, le n-hexane provoque une augmentation du poids des femelles gestantes à GD18 sans augmentation significative du poids de l'utérus. Une augmentation significative du poids des tissus extra-utérins est observée à la plus forte dose qui, étant donné l'absence de données sur la consommation de nourriture, ne peut pas être corrélée à une augmentation de la prise de nourriture.

⁸ Segment du sternum immature chez l'embryon qui fusionne par la suite.

Tableau IV : Calcul par le GT VTR des poids moyens des femelles gestantes à GD18 dans l'étude de Mast *et al.*, (1998)

Concentrations	Valeurs présentes dans la publication		Calcul du GT VTR	
	Moyenne	SD	Moyenne	SD
0 ppm	57,00	5,00	57,00	5,00
200 ppm	54,80	4,00	54,80	4,00
1000 ppm	55,70	4,90	55,70	5,00
5000 ppm	53,70	4,60	<u>61,90</u>	<u>7,80</u>

Une diminution dose-dépendante du poids des fœtus est observée et devient significative à 5 000 ppm pour les femelles (environ 6 %). Le nombre de fœtus vivants par portée était diminué dans tous les groupes par rapport aux contrôles historiques de la souche. Une augmentation du nombre de résorptions fœtales a été observée à 200 (résorptions précoces et tardives) et 5 000 ppm (résorptions tardives) mais pas à 1 000 ppm. On note une augmentation en particulier des résorptions précoces totales par portée à 200 ppm et une augmentation des résorptions tardives à 5 000 ppm qui pourraient être dues à une toxicité maternelle au regard du fort gain de poids extra-utérin et de la diminution du poids des utérus. Les auteurs indiquent que l'analyse des tendances souligne que l'augmentation de l'incidence du pourcentage moyen de résorptions tardives était positivement et significativement corrélée avec les concentrations. Aucune malformation ou variation n'a été observée. Le n-hexane n'est donc pas tératogène. Les auteurs concluent qu'aucune NOAEC ne peut être dérivée de cette étude. Le GT « PE », comme Environnement Canada dans son évaluation préalable, définit une LOAEC de 200 ppm pour l'augmentation du nombre de résorptions fœtales à 200 et 5 000 ppm mais pas à 1 000 ppm par rapport aux contrôles historiques. Le GT VTR a considéré que l'absence d'effet dose-dépendant sur l'augmentation du nombre total de résorptions par portée rend difficile la qualification de cet effet comme pouvant avoir une pertinence biologique. De plus, les effets du n-hexane sur les résorptions intra-utérines sont différents à la faible dose et à la forte dose : à 200 ppm, une augmentation du nombre de résorptions précoces est surtout observée alors qu'à 5 000 ppm, ce sont surtout les résorptions tardives qui sont augmentées. De plus, de tels effets n'ont pas été rapportés chez le rat Sprague-Dawley exposés par inhalation aux mêmes doses de n-hexane lors de la gestation (Mast *et al.*, 1987). Ainsi, le n-hexane n'aurait qu'un effet dose-dépendant bien marqué sur une diminution des fœtus femelles, qui devient significative à 5 000 ppm, ainsi qu'un effet sur le gain de poids des mères. Le GT VTR considère une NOAEC de 1 000 ppm pour la toxicité maternelle sur la base des effets sur le gain de poids à 5 000 ppm et une NOAEC de 1 000 ppm pour l'embryotoxicité sur la base d'une diminution du poids des fœtus à 5 000 ppm.

Nylen *et al.* (1989) ont rapporté des lésions testiculaires et une diminution du poids des testicules chez des rats Sprague Dawley exposés au n-hexane à raison de 3 524 mg.m⁻³ (1 000 ppm) (18 h/j ; 7j/7j ; 61 j). Deux semaines (4/6 rats) et dix mois (3/6 rats) après la fin de l'exposition, des dommages ont été observés au niveau des testicules sous la forme d'une diminution de la taille et

du poids, d'une atrophie des tubes séminifères et diminution de la population de cellules immunoréactives au facteur de croissance nerveuse dans les tissus testiculaires. A noter qu'une atrophie des muscles des pattes postérieures a eu lieu chez tous les animaux ayant subi des atteintes testiculaires. La perte totale de la lignée de cellules germinales a eu lieu chez quelques rats jusqu'à 14 mois suivant l'exposition indiquant une atteinte testiculaire permanente (Nylen *et al.*, 1989). Les auteurs évoquent une toxicité primaire du n-hexane sur les cellules de Sertoli. D'après eux, ces résultats confortent les observations faites par De Martino *et al.* (1987) après une exposition unique à 5 000 ppm (Tableau III).

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

3.5 Génotoxicité et cancérogénicité

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

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

Au final, le n-hexane n'est pas considéré génotoxique *in vivo*.

Le tableau 5 présente une synthèse des principaux résultats relatifs à la génotoxicité du n-hexane (Environnement Canada, 2009).

Tableau V : synthèse des principaux résultats relatifs à la génotoxicité du n-hexane (Environnement Canada, 2009)

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

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

Concernant la cancérogénicité du n-hexane chez l'animal, Lungarella *et al.* (1984) ont réalisé une étude subchronique par inhalation chez des lapins mâles (White New-Zeland) (0 et 3 000 ppm; qualité analytique; 8 h/j; 5 j/sem. pendant 24 semaines) (Lungarella *et al.*, 1984 cité dans US EPA, 2005). Les auteurs ont observé des foyers irréguliers de prolifération cellulaire et des tumeurs papillaires (bien que le nombre d'incidences n'ait pas été signalé) dans les bronchioles terminales et les canaux alvéolaires 1 jour et 120 jours suivant l'exposition. Cette étude présente des insuffisances méthodologiques qui ne permettent pas d'évaluer de façon adéquate la cancérogénicité de l'hexane normal (durée du traitement, nombre de doses, etc.).

Une autre étude a été faite avec un hexane commercial, chez le rat et la souris (0, 900, 3000 et 9000 ppm ; pureté environ 53 % ; 6 h / j ; 5 j/sem. pendant deux années). Les auteurs concluent que l'exposition des rats des deux sexes et des souris mâles à des concentrations allant jusqu'à 9 000 ppm n'a pas d'effet cancérogène. Par contre, une augmentation significative des adénomes et carcinomes hépatocellulaires a été observée chez les souris femelles exposées à 9 000 ppm. Les auteurs ont également noté une augmentation statistiquement significative de l'incidence des adénomes pituitaires chez la souris femelle exposée à l'hexane commercial (Daughtrey *et al.*, 1999). Ces résultats sont difficiles à interpréter puisqu'il s'agit d'un hexane commercial contenant d'autres composants.

Concernant les données humaines, Environnement Canada et l'US EPA rapportent les résultats d'une étude cas-témoins nichée au sein d'une cohorte évaluant la relation entre l'apparition de tumeurs intracrâniennes chez les ouvriers d'une installation de pétrochimie et l'exposition à des agents physiques ou chimiques, y compris le n-hexane (Environnement Canada, 2009 ; US EPA, 2005). Les auteurs ont sélectionné des sujets sur 2 595 sites. Les travailleurs ayant été exposés en moyenne pendant une durée de 16,8 ans (valeur médiane), présentent des gliomes (6 hommes appariés à 10 témoins) et les travailleurs exposés pendant une durée de 14 ans (valeur médiane) présentent des tumeurs intracrâniennes bénignes (4 hommes et 2 femmes appariés à 9-10 témoins). Les risques relatifs de gliomes, associés avec l'exposition auto déclarée (précise ou potentielle) et une exposition possible au n-hexane dans des projections étaient respectivement infinis ($IC_{95\%} = 1,4$ à l'infini) et 2,3 ($IC_{95\%} = 0,4$ à 13,7). Lorsque les travailleurs étaient divisés par durée d'exposition, les risques relatifs étaient de 1,2 ($IC_{95\%} = 0,2$ à 9,0) pour une utilisation potentielle de courte durée (≤ 48 mois) et de 16,2 (1,1 à 228) pour une utilisation potentielle de longue durée (> 48 mois). Les risques relatifs de tumeurs intracrâniennes bénignes n'étaient pas significatifs sauf pour les expositions potentielles au n-hexane de courte durée dans des projections (12,6 ; $IC_{95\%} = 0,9$ à 174). Même si les résultats montrent une association entre l'exposition au n-hexane et la survenue de gliomes, le faible nombre de cas et l'exposition simultanée à plusieurs autres substances, n'a pas permis de conclure sur la cancérogénicité du n-hexane seul (Beall *et al.*, 2001 cité dans US EPA, 2005 et Environnement Canada, 1999).

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

3.6 Populations sensibles

L'US EPA (2005) suggère que les rats juvéniles pourraient être moins sensibles que les adultes pour les effets neurologiques. En effet, une étude comparant la toxicité du n-hexane entre des rats de 21 jours et des rats de 80 jours ont montré une neuropathie périphérique dans les 2 groupes mais une mortalité plus élevée chez les rats adultes (Howd *et al.*, 1983 cité dans US EPA, 2005). Les auteurs suggèrent que cette différence pourrait être liée à une taille plus petite des axones, une croissance et une réparation des nerfs périphériques plus importantes.

Par ailleurs, les effets observés sur le fœtus de souris exposées au n-hexane pendant la gestation peuvent suggérer une fenêtre particulière de sensibilité pendant le développement *in utero*. Même si ces effets reprotoxiques apparaissent dans les études expérimentales à des doses plus élevées que les effets neurologiques, les femmes enceintes peuvent être considérées comme une population potentiellement à risque. Le travail d'évaluation des risques du n-hexane dans des produits de consommation conduit par le groupe de travail sur les perturbateurs endocriniens et

substances reprotoxiques a conduit à mettre en évidence des situations à risques ou présumées à risque en lien avec une exposition au n-hexane (Anses, 2014).

4 Recueil des valeurs toxicologiques de référence

L'US EPA (2005), l'OEHHA (2000) et l'ATSDR (1999) proposent des VTR chronique par inhalation pour le n-hexane (Tableau VI). Aucune VTR n'a été recensée pour les autres voies ou durées d'exposition.

Tableau VI : VTR chroniques par l'inhalation construits par différents organismes pour le n-hexane

Organisme	Effet critique Etude clé	Dose critique	UF	VTR
US EPA (2005)	Diminution de la vitesse de conduction des nerfs moteurs Huang <i>et al.</i> (1989) : étude chez le rat Wistar	BMC = 156 ppm (550 mg.m ⁻³) BMCL = 122 ppm (430 mg.m ⁻³) <u>Ajustement temporel</u> BMCL _{1sd ADJ} = 61, ppm (215 mg.m ⁻³) <u>Ajustement allométrique</u> BMC _{HEC} = 215 mg.m ⁻³	300 UF _A = 3 UF _H = 10 UF _S = 3 UF _D = 3	RfC = 700 µg.m ⁻³
OEHHA (2000)	Neuropathie périphérique (altérations électromyographiques) Miyagaki (1967) : étude chez la souris	NOAEC = 67,5 ppm (après ajustement sur la composition du mélange)	30 UF _A = 3 UF _H = 10	REL = 7 000 µg.m ⁻³
ATSDR (1999)	Atteinte neurologique périphérique Sanagi <i>et al.</i> (1980) : étude chez l'Homme (travailleurs)	LOAEC = 58 ppm (204 mg.m ⁻³) (moyenne des expositions pondérée sur 8 heures)	100 UF _H = 10 UF _L = 10	MRLc = 2 100 µg.m ⁻³ (0,6 ppm)

L'US EPA (2005), l'OEHHA (2000) et l'ATSDR (1999) ont déterminé que le système nerveux était l'organe cible lors des expositions au n-hexane. **Les effets neurotoxiques dus aux expositions à l'hexane ont été observés à des concentrations plus faibles que celles entraînant une altération de la fertilité.**

L'US EPA a proposé en 2005 une RfC de 0,7 mg.m⁻³ basée sur l'étude animale de Huang (Huang *et al.*, 1989 décrite plus haut ; US EPA, 2005). Les auteurs ont exposé des rats Wistar (8 par groupe) par inhalation à 0, 500, 1 200 et 3 000 ppm (0, 1 762, 4 230, et 10 574 mg.m⁻³) de n-hexane (12 h/j ; 7 j/semaine ; 16 semaines). Des variations statistiquement significatives et dose dépendantes dans la vitesse de conduction des nerfs moteurs ont été observées à 1 200 et 3 000 ppm. Des modifications histopathologiques des nerfs périphériques ont été rapportées avec

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

A noter que l'US EPA avait retenu dans son pool d'études en vue de sélectionner l'étude source support de sa VTR, deux études de toxicité sur la reproduction par inhalation (Mast *et al.*, 1987 et 1988). Dans l'étude de Mast *et al.* (1988), les auteurs rapportent une augmentation significative du nombre de résorptions tardives chez les souris exposées uniquement à la dose la plus forte de 5 000 ppm. L'US EPA a écarté cette étude en indiquant que les effets ont été observés uniquement à une dose, et que cette valeur s'avère supérieure à des concentrations produisant des effets neurologiques dans d'autres études. Dans l'étude de Mast *et al.* (1987), les auteurs observent une diminution statistiquement significative du gain de poids chez les fœtus mâles à 1 000 et 5 000 ppm. Une augmentation statistiquement significative de l'incidence de l'ossification réduite des sternèbres 1-4 a été observée à 5 000 ppm. L'US EPA a identifié une NOAEC à 200 ppm pour ces effets sur le développement mais souligne l'écart très important entre la NOAEC et la dose suivante à 1 000 ppm. Cette incertitude sur la relation dose-réponse constitue une limite à l'exploitation de l'étude. Par ailleurs, l'US EPA note que, contrairement aux études de Mast *et al.* (1987 ; 1988), les autres études de toxicité sur la reproduction (Linder *et al.*, 1992 ; Mast *et al.*, 1988b ; De Martino *et al.*, 1987 ; Marks *et al.*, 1980 ; Bus *et al.*, 1979 ; Litton Bionetics, 1979 citées dans US EPA, 2005) n'ont pas indiqué que le n-hexane induisait des effets sur la fertilité et le développement.

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

Cette valeur a été ensuite ajustée à une exposition continue (x 12/24 h), ce qui amène à calculer une $BMCL_{1sd ADJ}$ de 61,4 ppm (215 mg.m^{-3}). Concernant le calcul d'une concentration humaine équivalente, le n-hexane est considéré comme un gaz de catégorie 3 (peu actif sur l'appareil respiratoire, transfert rapide des poumons à la circulation sanguine, effets principalement non respiratoires). Par conséquent, la $BMCL_{1sd ADJ}$ de 215 mg.m^{-3} est par défaut multipliée par un ratio de 1 équivalent au coefficient de partition air/sang afin de calculer une concentration équivalente humaine. La $BMCL_{HEC}$ de 215 mg.m^{-3} a été utilisée comme point de départ afin de dériver la RfC. Un facteur d'incertitude arrondi à 300 a été appliqué pour tenir compte de la variabilité humaine ($UF_H = 10$), de la variabilité inter espèces ($UF_A = 3$), de l'extrapolation à une exposition chronique ($UF_S = 3$) et du manque de données ($UF_D = 3$).

L'OEHHA a proposé en 2000 un REL de $7\,000 \mu\text{g.m}^{-3}$ fondé sur une étude animale de Miyagaki (1967 cité dans OEHHA 2000). Des souris mâles SM-A (n = 10/groupe) ont été exposées par

inhalation à 0, 100, 250, 500, 1 000, ou 2 000 ppm d'hexane commercial (65 à 70 % de n-hexane avec le reste mélange constitué d'isomères de la substance) pendant 6 jours par semaine pendant une année. Une augmentation de la complexité du voltage NMU (unité fonctionnelle de la jonction neuromusculaire) durant l'analyse électromyographique a été notée chez 0/6 témoins, 1/6 dans le groupe à 100 ppm, 3/6 dans le groupe à 250 ppm, 5/6 dans le groupe à 500 ppm, 3/3 dans le groupe à 1 000 ppm et 4/4 dans le groupe à 2 000 ppm. Des altérations neuromusculaires ont été observées par électromyographie chez la souris exposée à 250 ppm et plus, mais pas chez les contrôles ou le premier groupe d'exposition. Une posture anormale et une atrophie musculaire doses dépendantes ont été observées à 250 ppm et plus. Une NOAEC de 100 ppm a été identifiée pour la neurotoxicité (68 ppm après ajustement sur la composition du mélange contenant 67,5 % de n-hexane). La NOAEC de 68 ppm a été ajustée sur une durée d'exposition continue ($NOAEC_{ADJ} = 67,5 \times 6/7 = 57,9$ ppm). Un facteur d'incertitude de 30 a été appliqué pour tenir compte de la variabilité humaine ($UF_H = 10$) et de la variabilité inter espèces ($UF_A = 3$).

L'ATSDR a proposé en 1999 un MRL chronique de 0,6 ppm (2 100 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) fondé sur une étude de Sanagi *et al.* (Sanagi *et al.*, 1980 ; ATSDR, 1999). L'étude épidémiologique incluait 14 travailleurs témoins et 14 exposés tous de sexe masculin et issus d'une usine de fabrication d'alliages de carbure de tungstène. Les deux groupes ont été ajustés sur l'âge, la taille, le poids, la consommation d'alcool et de tabac. L'exposition a été estimée *via* 22 prélèvements individuels réalisés sur une période de 2 ans dans la zone où la substance était respirée. La concentration moyenne de n-hexane pondérée sur 8 h s'élevait à 204 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ (58 ± 41 ppm). Toutefois, une co-exposition à l'acétone a également été décelée (39 ± 30 ppm). La durée moyenne d'exposition était de 6,2 ans (1 à 12 ans). Par rapport aux groupes témoins, on a pu observer, chez les ouvriers exposés, une hausse de la prévalence des maux de tête, de dysesthésies dans les membres et de faiblesses musculaires. Une différence statistiquement significative a été rapportée pour la vitesse de conduction nerveuse et l'électromyogramme associés au nerf tibial postérieur. L'étude des autres paramètres n'était pas concluante. L'ATSDR a retenu une LOAEC de 58 ppm. L'ATSDR justifie l'absence d'ajustement temporel pour une exposition intermittente à une exposition continue en évoquant que la substance atteint un plateau dans le sang après une exposition de 100 minutes chez l'homme (Veulemans *et al.*, 1982 cité dans ATSDR, 1999). Un facteur d'incertitude de 100 a été appliqué pour tenir compte de la variabilité humaine ($UF_H = 10$) et de l'utilisation d'une LOAEC ($UF_L = 10$). A noter que l'ATSDR discute du rôle de potentialisation liée à une co-exposition à l'acétone mais justifie le choix de cette étude en indiquant qu'à cette concentration, l'induction des cytochromes P450 hépatiques par l'acétone ou d'autres solvants n'affecte pas le taux de production du métabolite 2,5 hexanedione issu du n-hexane et vraisemblablement responsable des effets neurologiques.

Dans l'évaluation préalable du n-hexane, Environnement Canada (2009) souligne que la dose critique associée à une exposition à des concentrations répétées de n-hexane par inhalation a été établie non seulement à partir des effets sur le système nerveux observés dans le cadre d'une étude d'exposition par inhalation chez les rats pendant 24 semaines (Ono *et al.*, 1982), mais aussi

à partir de l'augmentation de résorptions observée dans une étude de toxicité développementale chez la souris (Mast *et al.*, 1988). La dose critique par voie orale a été établie en fonction des effets nocifs sur le muscle cardiaque et les paramètres connexes dans le cadre d'une étude de 30 jours chez les rats (Khedun *et al.*, 1996 citée dans Environnement Canada, 2009).

5 Proposition de VTR chronique par inhalation

5.1 Choix de l'effet critique

La neurotoxicité périphérique est reconnue comme étant l'effet le plus sensible associé à une exposition par inhalation au n-hexane chez l'Homme et chez l'animal. La LOAEC la plus basse liée à une exposition par inhalation est de 700 mg.m⁻³ (200 ppm), basée sur une modification de la conduction nerveuse périphérique chez les rats mâles, dans le cadre d'une étude de 24 semaines publiée par Ono *et al.* (Ono *et al.*, 1982).

Aucune étude ne permet de décrire correctement des effets centraux. Les seuls effets sur le système nerveux central (SNC) sont observés en présence d'acétone dans l'étude de Sanagi *et al.* (1980) (58 ppm). L'acétone est connue pour entraîner également des effets sur le SNC (ATSDR, 1999). Au vu des données disponibles sur les effets sur le SNC, il n'est pas possible de retenir cet effet comme effet critique.

Les experts retiennent comme effet critique les **effets sur le système nerveux périphérique** (SNP) mis en évidence aussi bien dans des études épidémiologiques qu'expérimentales.

5.2 Analyse des VTR existantes

Trois VTR chroniques par inhalation sont disponibles : celle de l'ATSDR (1999), celle de l'US EPA (2005) et celle de l'OEHHA (2000).

Le GT VTR n'a pas retenu la VTR de l'ATSDR en considérant que l'étude clé, l'étude épidémiologique de Sanagi *et al.*, bien qu'étant de bonne qualité, présentait des limites pour la construction d'une VTR. L'exposition en n-hexane a été évaluée à plusieurs reprises et l'inhalation est la voie principale d'exposition dans l'entreprise étudiée. La limite de l'étude tient au faible nombre de sujets étudiés (n = 14 sujets exposés et 14 témoins) et à la durée d'exposition un peu faible (1-16 ans). La principale limite est la co-exposition à l'acétone, toxique connu du SNC. Cette co-exposition ne permet pas de savoir si les effets sur le SNC sont dus au n-hexane ou à l'acétone. Cette étude avait été retenue en 1980 par l'US EPA pour construire sa RfC puis écartée au profit de l'étude de Huang *et al.* (1989) à cause des co-expositions à l'acétone. Aucun effet notable sur le SNP n'a été rapporté. Malgré la co-exposition à l'acétone, ce résultat est à prendre en compte car l'acétone n'est pas un toxique du SNP. Ainsi, seule une LOAEC de 58 ppm est identifiée dans cette étude.

Le GT VTR n'a pas retenu la VTR de l'OEHHA. Myagaki a exposé des souris SM-A par inhalation de manière continue 6 jours par semaine pendant un an à 0, 100, 250, 500, 1 000 et 2 000 ppm (Myagaki, 1967 cité dans OEHHA, 2000). Seule une version anglaise du résumé de

cette étude est disponible. Selon la méthode de construction de VTR, seule les études publiées en français et/ou traduites en anglais sont utilisables pour la construction de VTR.

Le GT VTR n'a pas retenu la VTR de l'US EPA car même si les experts du GT VTR sont d'accord avec le choix de l'étude clé et de la BMC utilisée par l'US EPA, ils considèrent que le facteur d'incertitude UF_D utilisé pour tenir compte de l'insuffisance de la base de données n'était pas justifié. En effet l'US EPA considère que les effets neurodéveloppementaux liés à une exposition au n-hexane étaient insuffisamment évalués et qu'il n'était pas exclu qu'ils puissent apparaître à des concentrations inférieures à celles entraînant des effets neurotoxiques. Les experts du GT VTR considèrent qu'il n'y a pas à ce jour de données en faveur d'un effet neurodéveloppementale du n-hexane mais ils soulignent également que des effets reproxiques du n-hexane peuvent se produire à des concentrations faibles.

Par conséquent, le GT VTR a choisit d'élaborer une nouvelle VTR basée sur les effets neurotoxiques du n-hexane.

5.3 Construction de VTR

5.3.1 Choix de l'étude clé

Conformément à la méthode de construction de VTR établie par l'Anses, les experts privilégient les études épidémiologiques. Deux études de bonne qualité ont été identifiées par le GT VTR : Chang *et al.* et Sanagi *et al.* (Chang *et al.*, 1993 ; Sanagi *et al.*, 1980).

Le GT VTR n'a pas retenu l'étude de Sanagi *et al.* comme expliqué dans le chapitre 5.2. L'étude de Chang *et al.* est bien conduite mais sur un nombre limité de sujets (n= 56 ouvriers exposés et 20 témoins). De nombreuses co-expositions ont été notées mais à des substances qui ne sont pas des neurotoxiques périphériques. L'exposition est limitée dans le temps (12 ans maximum), son importance n'a été évaluée qu'à une seule occasion dans des conditions de fonctionnement normales, il est probable qu'une exposition cutanée soit également présente et non négligeable. Cette étude n'a pas été retenue car les travailleurs étaient exposés à une large gamme d'exposition (30-110 ppm) à un mélange pétrolier contenant des centaines de substances et non au n-hexane seul. Seules les concentrations de fond sont connues alors que les ouvriers sont certainement exposés à des pics (nettoyage en fin de poste). Enfin, une LOAEC a été identifiée mais des effets sur le SNP étaient observés chez la grande majorité des travailleurs (46 sujets sur 56).

Le GT VTR s'est alors orienté vers les études expérimentales. Les études de Ono *et al.* (1982) et de Huang *et al.* (1989) décrites ci-dessus, sont jugées de bonne qualité (Klimisch 1) et mettent en évidence une toxicité sur le SNP dès 200 ppm.

Le GT VTR retient l'étude d'Huang *et al.* (1989) comme étude clé, confortée par l'étude expérimentale d'Ono et les études épidémiologiques de Sanagi *et al.* (1980) et de Chang *et al.* (1993).

5.3.2 Choix de la dose critique

L'US EPA (2005) a dérivé une BMC et BMCL à partir de l'étude de Huang *et al.* (1989). Les experts de l'US EPA n'ont pas eu accès aux données individuelles de l'étude, ils ont estimé les valeurs (moyenne de diminution de la vitesse de conduction des nerfs moteurs, ainsi que les écarts type) graphiquement à partir de la figure 2 de l'article de Huang *et al.* (1989). Les experts du GT VTR ne disposant pas des résultats individuels de cette étude, ont choisi de retenir la BMCL de 122 ppm (430 mg.m³) pour dériver la VTR.

5.3.3 Ajustements

- Ajustement dosimétrique

L'objectif est de déterminer une concentration équivalente humaine (HEC), et réduire la valeur de l'incertitude sur la variabilité inter-espèce. Pour la voie respiratoire, l'US EPA a développé différents ajustements dosimétriques qui sont réalisés en fonction des propriétés physicochimiques de la substance inhalée (particules ou gaz, fortement solubles ou peu solubles dans l'eau) et du site où sont observés les effets critiques (respiratoires ou extra-respiratoires) conduisant à différentes équations (US EPA, 1994).

Le n-hexane est considéré comme un gaz de catégorie 3 car

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

D'après les recommandations de l'US EPA (1994), l'ajustement dosimétrique appliqué par défaut pour un gaz de catégorie 3 est la suivante :

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

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

Selon les données disponibles dans la littérature, les coefficients de partition sang/air du n-hexane sont de 2,29 chez le rat F344 (Gargas *et al.*, 1989 cité dans US EPA, 2005) et de 0,8 chez l'Homme (Perbellini *et al.*, 1985 cité dans US EPA, 2005). Cependant le ratio $(Hb/g)_{rat} / (Hb/g)_{Homme}$ étant supérieur à 1 (2,86), l'US EPA propose de retenir la valeur par défaut de 1 qui est plus protectrice.

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

- Ajustement temporel

Les animaux ont été exposés 12 heures par jour pendant 24 semaines. Pour tenir compte de la discontinuité de l'exposition, un ajustement temporel a été effectué :

$$\text{BMCL}_{\text{HEC ADJ}} = 430 \times 12/24 = 215 \text{ mg.m}^{-3}$$

5.3.4 Choix des facteurs d'incertitude

Plusieurs facteurs d'incertitude sont appliqués à la dose critique ajustée au temps :

- Variabilité inter-espèces (UF_A)

Un ajustement dosimétrique a été réalisé et a permis de calculer une concentration équivalente humaine, à l'aide de l'équation précédemment citée. Pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire a été fixé à 2,5 selon les recommandations de l'IPCS (IPCS, 2005) et sur la base des pratiques de l'Anses.

$$\text{UF}_A = 2,5$$

- Variabilité intra-espèce (UF_H)

L' UF_H est appliqué pour tenir compte de la variabilité intra-espèces.

Une étude suggère que les rats sevrés seraient moins sensibles aux effets neurotoxiques du n-hexane que les rats adultes (Howd *et al.*, 1983 cité dans US EPA, 2005). Howd *et al.* ont comparé la toxicité du n-hexane chez des rats F344 sevrés versus adultes, exposés 24 heures par jour, 6 jours par semaines pendant 11 semaines à 0 ou 1 000 ppm (pureté : 95 %). Une diminution significative de la force de préhension et une augmentation de l'incidence des paralysies des membres postérieurs ont été observées chez les rats sevrés et adultes. Cependant, ces 2 effets apparaissaient plus précocément et avec une sévérité plus importante chez les rats adultes que chez les rats sevrés. Les auteurs suggèrent que ces différences de neurotoxicité pourraient être dues à des axones plus courts et de diamètres plus petits chez les rats sevrés par rapport aux adultes.

Le CYP 2E1 est responsable du métabolisme de nombreuses substances dont le n-hexane et l'acétone. Le polymorphisme au niveau du CYP 2E1 pourrait entraîner des différences de toxicité entre les individus. Les effets neurotoxiques du n-hexane seraient dus à un métabolite toxique, le 2,5-hexanedione, produit suite à la métabolisation du n-hexane par le CYP 2E1. De plus, des différences de développement et de maturité des enzymes de phase I et II (en particulier CYP 2E1) entre les adultes et les enfants ont été montrées dans plusieurs études. Ces données suggèrent que des différences de métabolisme du n-hexane pourraient exister chez l'Homme et entre les adultes et les enfants.

Ainsi, un facteur d'incertitude de 10 a été appliqué (Afsset, 2007).

$$\text{UF}_H = 10$$

- Durée d'exposition dans l'étude source (UFs)

Dans l'étude de Huang *et al.* (1989), les animaux ont été exposés pendant 16 semaines, ce qui correspond à une exposition subchronique. Le n-hexane n'est pas considéré comme un toxique cumulatif mais néanmoins il ne peut être exclu qu'une exposition chronique entraîne des effets à des concentrations inférieures à une exposition subchronique. Par conséquent, un UFs de 3 est appliqué pour tenir compte de cette incertitude.

$$UF_s = 3$$

5.3.5 Proposition de VTR chronique par inhalation

$$VTR = 3 \text{ mg.m}^{-3}$$

5.3.6 Niveau de confiance

Un niveau de confiance moyen/fort a été attribué à cette VTR :

- **Effet critique : moyen** : la toxicité du n-hexane sur le système nerveux périphérique est bien établie. Il n'est toutefois pas exclu que des effets reprotoxiques en lien avec une exposition *in utero* ou des effets sur le système nerveux central puissent se produire à des concentrations inférieures à celles entraînant des effets sur le système nerveux périphérique. A ce jour, de tels effets n'ont pas été objectivés mais aucune étude n'a permis d'évaluer correctement les effets du n-hexane sur le SNC, ni sur le neurodéveloppement.
- **Etude clé : fort** : l'étude expérimentale de Huang *et al.* (1989) est confortée par l'étude de Ono *et al.* (1982) ainsi que par les études épidémiologiques de Sanagi *et al.* (1980) et de Chang *et al.* (1993).
- **Dose critique : fort** : une BMCL a pu être dérivée de l'étude par estimation graphique ; un ajustement allométrique a permis de calculer une dose équivalente humaine et un facteur d'incertitude résiduel global de 75 a été appliqué à cette valeur ($UF_A = 2,5$; $UF_H = 10$; $UF_s = 3$)

6 Conclusions du groupe de travail

Une VTR chronique par inhalation est proposée pour le n-hexane fondée sur la neurotoxicité du n-hexane (Tableau VII). Un niveau de confiance moyen/fort a été attribué à cette VTR.

Tableau VII : VTR chronique par inhalation de l'Anses pour le n-hexane

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
Neurotoxicité (diminution de la vitesse de conduction de l'influx nerveux dans les nerfs moteurs) Huang <i>et al.</i> , 1989 : étude chez le rat	BMCL = 122 ppm	75 UF _A = 2,5 UF _H = 10 UF _S = 3	VTR = 3 mg.m⁻³
	<u>Ajustement temporel</u> BMCL _{ADJ} = 61,4 ppm (215 mg.m ⁻³) <u>Ajustement allométrique</u> BMC _{HEC} = 215 mg.m ⁻³		Niveau de confiance Moyen/fort

Les experts du GT VTR souhaitent préciser qu'aucune étude ne permet à ce jour d'évaluer correctement les effets du n-hexane sur le SNC, ni sur le neurodéveloppement. Ceux-ci pourraient apparaître à des concentrations plus faibles que les effets sur le SNP.

Date de validation du rapport d'expertise collective

- par le groupe de travail : le 06/12/2013 ;
- par le comité d'experts spécialisé : le 19/12/2013.

Signatures :

Maisons-Alfort, le _____,

Maisons-Alfort, le _____,

Au nom des experts du GT

« Valeurs Toxicologiques de référence II »,

Au nom des experts du CES

« Évaluation des risques liés aux substances chimiques »,

D Lafon

Président du GT

M Guerbet

Président du CES

7 Bibliographie

- Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) (2007) Valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour les substances reprotoxiques. Méthode de construction de VTR fondées sur des effets toxiques pour la reproduction et le développement, Saisine n°2003/AS03. (Afsset, Maisons-Alfort) 81p.
- Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) (2010) Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Elaboration de valeurs toxicologiques de référence. Guide méthodologique. Edition scientifique. Air et agents chimiques. Février 2010 (Afsset, Maisons-Alfort) 37p.
- Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) (2014) Evaluation des risques sanitaires des substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes dans les produits de consommation : le n-hexane (n° CAS 110-54-3) (Anses, Maisons-Alfort) 207p.
- Agency for toxic substances and disease registry (ATSDR) (1999) Toxicological Profile for n-Hexane, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, juillet 1999. Disponible sur <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp113.html>
- Altenkirch H, Wagner HM, Stoltenburg G, and Spencer PS. (1982) Nervous system responses of rats to subchronic inhalation of N-hexane and N-hexane + methyl-ethyl-ketone mixtures. J Neurol Sci. 1982 Dec;57(2-3):209-19.
- Chang CM, Yu CW, Fong KY, Leung SY, Tsin TW, Yu YL, Cheung TF, Chan SY. (1993) N-hexane neuropathy in offset printers. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1993 May;56(5):538-42.
- Cavender FL, Casey HW, Salem H, Graham DG, Swenberg JA, Gralla EJ. (1984) A 13-week vapor inhalation study of n-hexane in rats with emphasis on neurotoxic effects. Fundam Appl Toxicol. 1984 Apr;4(2 Pt 1):191-201.
- Daughtrey W, Newton P, Rhoden R, Kirwin C, Haddock L, Duffy J, Keenan T, Richter W, Nicolich M. (1999) Chronic inhalation carcinogenicity study of commercial hexane solvent in F-344 rats and B6C3F1 mice. Toxicol Sci. 1999 Mar;48(1):21-9.
- Dunnick JK, Graham DG, Yang RS, Haber SB, Brown HR. (1989) Thirteen-week toxicity study of n-hexane in B6C3F1 mice after inhalation exposure. Toxicology. 1989 Jul 17;57(2):163-72.
- Environnement Canada (2009) Évaluation préalable pour le Défi concernant le n-Hexane. Août 2009. Disponible sur <http://www.ec.gc.ca/ese-ees/default.asp?lang=Fr&xml=C1B542C5-4A04-DD1F-74D8-0E7B1459065C>
- Huang J, Kato K, Shibata E, Sugimura K, Hisanaga N, Ono Y, Takeuchi Y. (1989) Effects of chronic n-hexane exposure on nervous system-specific and muscle-specific proteins. Arch Toxicol. 1989;63(5):381-5.
- Huang CC. (2008) Polyneuropathy induced by n-hexane intoxication in Taiwan. Acta Neurol Taiwan. 2008 Mar;17(1):3-10. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) (2008) Fiche toxicologique FT 113 Hexane (INRS, Paris) 10p.

- International Program on Chemical Safety (IPCS) (2005) Harmonization Project Document No. 2 Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: guidance document for use of data in dose/concentration assessment (OMS, Genève) 100p.
- Mast T (1987). Inhalation developmental toxicology studies: Teratology study of n-hexane in rats [final report]. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services; TER90082. Prepared by the Pacific Northwest Laboratory, Richland, WA, for the National Toxicology Program, National Institute for Environmental Health Services, Research Triangle Park, NC; PNL-6453.
- Mast T, Decker, J, Stoney K *et al.* (1988). Inhalation developmental toxicology studies: Teratology study of n-hexane in mice [final report]. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services; NTP TER90083. Prepared by the Pacific Northwest Laboratory, Richland, WA, for the National Toxicology Program, National Institute for Environmental Health Services, Research Triangle Park, NC; PNL-6590.
- Nylen P, Ebendal T, Eriksson Nilsson M *et al.* (1989). Testicular atrophy and loss of nerve growth factor-immunoreactive germ cell line in rats exposed to n-hexane and a protective effect of simultaneous exposure to toluene or xylene. *Arch Toxicol* 63:296-307.
- Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) (2000) Chronic toxicity summary. n-hexane (normal hexane). Appendix D.3 Chronic RELs and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment guidelines (OEHHA 1999). Air Toxics Hot Spots. Risk Assessment Guidelines. Technical Support Document For the Derivation of Noncancer Reference Exposure Levels April 2000, p292-302 (OEHHA, Oakland)
- Ono Y, Takeuchi Y, Hisanaga N, Iwata M, Kito J, Sugiura Y. (1982) Neurotoxicity of petroleum benzene compared with n-hexane. *Int Arch Occup Environ Health*. 1982;50(3):219-29.
- Paulson GW, Waylonis GW. (1976) Polyneuropathy due to n-hexane. *Arch Intern Med*. 1976 Aug;136(8):880-2.
- Sanagi S, Seki Y, Sugimoto K, Hirata M. (1980) Peripheral nervous system functions of workers exposed to n-hexane at a low level. *Int Arch Occup Environ Health*. 1980;47(1):69-79.
- US Environmental Protection Agency (US EPA) (1994) Methods for derivation of inhalation reference and concentration and application of inhalation dosimetry. Environmental Criteria and Assessment Office. Office of Health and Environmental Assessment. EPA/600/8-90/066F. (US EPA, Washington DC.) 389p.
- United States Environmental Protection Agency (US EPA) (2005) Toxicological review of n-hexane (CAS No. 110-54-3) in support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS), EPA/635/R-03/012, November 2005 (US EPA, Washington DC.) 223 p.
- Wang JD, Chang YC, Kao KP, Huang CC, Lin CC, Yeh WY. (1986) An outbreak of N-hexane induced polyneuropathy among press proofing workers in Taipei. *Am J Ind Med*. 1986;10(2):111-8.

ANNEXES

Annexe 1 : Liens mentionnés dans les déclarations publiques d'intérêts des experts

Cette partie présente les liens déclarés par les experts dans le cadre de leur déclaration publique d'intérêt et précise d'une part comment ces liens ont été analysés par rapport au domaine sur lequel porte la saisine et d'autre part la manière dont ils ont été gérés, eu égard à un risque potentiel de conflit d'intérêts.

Les déclarations publiques d'intérêts sont mises à jour par les experts à chaque changement de situation.

Au cours des expertises, les liens d'intérêts sont réexaminés au vu de l'ordre du jour au début de chaque réunion.

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DÉCLARATION PUBLIQUE D'INTÉRÊTS

- 1.1. Activité principale exercée actuellement
- 1.2. Activités exercées à titre principal au cours des 5 dernières années
- 2.1. Activités exercées à titre secondaires : participation à une instance décisionnelle d'un organisme public ou privé dont l'activité, les techniques ou produits entrent dans le champ de compétences, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 2.2. Activités exercées à titre secondaires : activité de consultant, de conseil ou d'expertise auprès d'un organisme entrant dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 2.3. Activités exercées à titre secondaires : participation à des travaux scientifiques pour des organismes publics et/ou privés entrant dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 2.4. Activités exercées à titre secondaires : rédaction d'articles, interventions dans des congrès, conférences, colloques, réunions publiques diverses ou formations organisés ou soutenus financièrement par des entreprises ou organismes privés entrant dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 2.5. Activités exercées à titre secondaires : inventeur et/ou détenteur d'un brevet ou d'un produit, procédé ou toute autre forme de propriété intellectuelle non brevetée en relation avec le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 3. Activités dirigées par l'expert et qui ont bénéficié d'un financement par un organisme

à but lucratif dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).

- 4. Participations financières de l'expert dans le capital d'une société dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 5. Proches parents de l'expert salariés et/ou possédant des intérêts financiers dans toute structure dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 6. Autres liens d'intérêts (actuellement et au cours des 5 années précédentes).

POUR LE COMITÉ D'EXPERT SPÉCIALISÉ

NOM	Prénom	Date de déclaration des intérêts
Analyse Anses :	<i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	

BELZUNCES	Luc	09 septembre 2013
	1.1 INRA : directeur de recherche, Laboratoire de Toxicologie Environnementale (depuis 1985)	
	1.2 Université d'Avignon : Enseignant vacataire (depuis 1998) Université d'Angers : Enseignant vacataire (depuis 2007) Université Aix-Marseille : Enseignant vacataire (depuis 2009) Mediterranean Agronomic Institute of Chania, Crête : Enseignant vacataire (2005 à 2011)	
	2.2 AFSSET : expert au sein du groupe de travail CMR (2007-2010) (rémunération personnelle)	

AFSSAPS : expert au sein du groupe de travail Biocides (2009 à 2011) puis président (2011 à 2013) (rémunération personnelle)

CRITT PACA : Référent Pesticides de la commission Sécurité Alimentaire (2009 à 2012) (aucune rémunération) (aucune rémunération)

ANSES : vice-président du groupe de travail « perturbateurs endocriniens et reprotoxiques de catégorie 3 » (depuis 2010) (rémunération personnelle)

ANSES : expert au du CES « substances chimiques » - 3 mandats (depuis 2003)

Union nationale de l'apiculture française : consultant ponctuel (2011) (rémunération personnelle)

Agoodforgood : consultant ponctuel (08-09/09/2011) (rémunération personnelle)

2.3

Projet Européen FEAGA : biodégradation des pesticides chez l'abeille. Etude monocentrique. Investigateur coordonnateur (2010-2013) (rémunération à un organisme)

Projet Européen FEAGA : Impacts des stressseurs environnementaux sur la fertilité des mâles et des reines d'abeilles. Etude multicentrique. Co-investigateur (2010-2013) (rémunération à un organisme)

Projet Européen FEAGA : Agents infectieux et capacité reproductrice des reines d'abeilles. Etude multicentrique. Co-investigateur (2010-2013) (rémunération à un organisme)

Projet Européen FEAGA : Influence de l'alimentation sur la résistance aux stressseurs biotiques et abiotiques chez l'abeille. Etude multicentrique. Co-investigateur (2010-2013) (rémunération à un organisme)

Projet Européen FEAGA : Causes des problèmes d'affaiblissement des colonies d'abeilles sur lavande. Etude multicentrique. Co-investigateur (2010-2013) (rémunération à un organisme)

CNRS : maladies infectieuses émergentes. Toxicopathologie de l'abeille. Etude multicentrique. Co-investigateur (2010) (rémunération personnelle)

<p>Analyse Anses :</p>	<p>2.4 Diverses associations apicoles, agricoles et environnementales (depuis 2000) (rémunération personnelle)</p> <p>6 Association Terre d'Abeilles : Bourse de thèse (Sujet de la thèse : Amélioration des procédures d'évaluation du risque pesticides pour les abeilles) (2011-2014)</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
<p>BOURGEOIS</p> <p>Analyse Anses :</p>	<p>Damien</p> <p>1 CNRS : chercheur (depuis 2006)</p> <p>5 Expansia PCAS Maintenance Service Environnement</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	<p>10 octobre 2012</p>
<p>CASSIER-CHAUVAT</p> <p>Analyse Anses :</p>	<p>Corinne</p> <p>1 CNRS : Directeur de recherche (depuis 1983)</p> <p>2.3 C Nano IDF : Etude sur les effets des nanoparticules d'oxyde de métaux sur des bactéries de l'environnement (TIO2, CeO4) (2009-2012) (aucune rémunération) CEA : effets des nanoparticules sur des bactéries de l'environnement (TIO2, CeO4) (2012-2014) (aucune rémunération)</p> <p>2.4 Vivagora - Paris : produits solaire et nanotitane (2012) (aucune rémunération) Vivagora - Paris : produits solaire et nanotitane (2012) (aucune rémunération)</p> <p>5 CEA</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	<p>20 septembre 2013</p>
<p>CHEVALIER</p>	<p>Anne</p>	<p>27 juillet 2013</p>

	<p>1.2 InVS : épidémiologiste (2005-2011)</p> <p>2.3 InVS : santé travail. Etudes épidémiologiques (formaldéhyde, amiante, maladies professionnelles). Investigateur coordonnateur (aucune rémunération)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
EMPEREUR-BISSONNET	<p>Pascal</p> <p>1.1 InVS : responsable d'unité (depuis 2003)</p> <p>2.1 Société française de santé environnement : administrateur (2009-2011) (aucune rémunération)</p> <p>5 Laboratoire Servier</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	12 octobre 2012
ENRIQUEZ	<p>Brigitte</p> <p>1.1 et 1.2 Ministère de l'Agriculture : professeur pharmacie-toxicologie (depuis 1979) Gérant société EURL-Bioecopharmaactivité de packaging de médicaments vétérinaires (depuis 2011, arrêt prévu avant fin 2013)</p> <p>2.1 Examen professionnel d'ingénieur de recherche hors classe : membre extérieur de jury (2011) (rémunération personnelle) Commission scientifique spécialisée ANSES-Instance d'évaluation des chercheurs : membre extérieur du jury (2011) (rémunération personnelle) Concours de directeur de recherche de 2^{ème} classe : membre extérieur du jury (2011) (aucune rémunération) Evaluation de l'activité 2009-2010 des charges de recherche de 1^{ère} classe : membre extérieur du jury (2012) (rémunération personnelle) Commission de Pharmacovigilance vétérinaire : membre élu (deux nominations) (2002-2009) (aucune</p>	26 octobre 2012

rémunération)

2.2

Tribunal de Grande instance de Mendes : Expertise "résidus" de médicaments vétérinaires dans les poissons dans le cadre d'un jugement d'une société d'aquaculture (2012) (rémunération personnelle)

Laboratoire Pfizer : Conférences sur l'Antibiothérapie raisonnée (2010) (rémunération personnelle)

Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine

GUENOT Dominique

28 février 2013

1.1

CNRS : chargée de recherche (depuis 1986)

2.2

ANSES : expert (2008-2013) (rémunération personnelle)

2.4

EORTC-EACR-NCI : Congrès de l'association européenne du cancer sur Molecular subtyping of 159 stable microsatellite colon polyps à Genève, Suisse (2008) (prise en charge des frais de déplacement, aucune rémunération)

Annual meeting of the European Cancer Center (EuCC) sur Search of molecular markers for human colon tumor progression à Bâle, Suisse (2008) (prise en charge des frais de déplacement, aucune rémunération)

Club des cellules digestives : congrès à Lyon sur la recherche de gènes localisés sur le bras long du chromosome 20 impliqués dans les mécanismes de progression tumorale des cancers coliques (2008) (prise en charge des frais de déplacement, aucune rémunération)

American association of cancer research (AACR) : congrès sur « Is irinotecan and rapamycin combination, targeting mTOR/HIF-1 alpha axis, a new effective » à Denver, USA (2009) (prise en charge des frais de déplacement, aucune rémunération)

EACR : The european multidisciplinary cancer congress sur « Impact of altered expression of E2Fs gene family on tumorigenic and phenotypic » à Oslo, Suède (2010) (prise en charge des frais de

déplacement, aucune rémunération)

EACR : The european multidisciplinary cancer congress sur « Are the methylation of MGMT (O6-methylguanine-DNA methyltransferase) » à Stockholm, Suède (2011) (prise en charge des frais de déplacement, aucune rémunération)

American association of cancer research (AACR) : congrès sur « the role of the E2F2 and ID3 transcription factors in colon tumour growth » à Washington, USA (2013) (prise en charge des frais de déplacement, aucune rémunération)

3

Merck Serono : Convention de mécénat - Equipe de recherche EA3430 bénéficiaire. Bourse (2012)

6

Analyse Anses : PHRC national - Essai clinique multicentrique Phase I. Investigateur : HU Strasbourg (2010-2012)

Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine

GUERBET Michel

7 août 2013

1.1

Université de Rouen : professeur (depuis 1988)

2.2

ANSM : expert au sein du groupe de travail préclinique et au sein de la commission d'AMM des médicaments (depuis 2006) (rémunération personnelle)

INERIS : expert au sein du groupe de travail Normes Qualité environnementale (depuis 2009) (rémunération à un organisme)

HCSP : expert au sein du groupe de travail Thanatopraxie (2012) (aucune rémunération)

2.4

ARC pharma : évaluation du risque environnemental des médicaments (2009) (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)

Rencontres de pharmacologie clinique : impact des médicaments sur l'environnement. Giens (2010) (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)

ARET : toxicité du plomb et conséquences en évaluation et gestion des risques (2012) (aucune rémunération, non prise en charge des frais de

	déplacement)	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
HUYNH	Cong Khanh	5 août 2013
	1.1 Institut universitaire Romand de Santé au travail (IST) : chimiste (depuis 1978)	
	2.2 ERTEC (filiale suisse de Colas) : formation pour les analyses des HAP dans le bitume par GC-MS (2012) (rémunération à un organisme)	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
LAFON	Dominique	22 octobre 2012
	1.1 INRS : chargé de mission (depuis 2000) Dassault Falcon service : Médecin du travail (depuis 1995) Archives des maladies professionnelles et de l'environnement (revue) : responsable de rubrique et rédacteur en chef adjoint (depuis 1992)	
	2.2 AFSSAPS : expert à la Commission cosmétologie (2010-2012) (aucune rémunération)	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
LAGADIC-GOSSMANN	Dominique	2 avril 2013
	1.1 CNRS : directrice de recherche 2 ^{ème} classe (depuis 1992)	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
LAUBY-SECRETAN	Béatrice	30 septembre 2013
	1.1 IARC-OMS : scientifique (depuis 2002)	
	2.4 Université de Grenoble : Journée FMC Quoi de neuf en Cancérologie (2008) (aucune rémunération, prise	

	<p>en charge des frais de transport)</p> <p>Université Claude Bernard Lyon 1er : Journée de formation de la Société de SMST Lyon: Les cancers professionnels (2010) (aucune rémunération, non prise en charge des frais de transport)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
LAUDET	Annie	22 février 2013
	<p>Aucun lien déclaré</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
MÉNÉTRIER	Florence	22 octobre 2012
	<p>1.1 et 1.2</p> <p>Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives : Responsable de l'Unité d'expertise en radiotoxicologie et toxicologie à la Direction des Sciences du Vivant (depuis 2008)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
MICHIELS	Fabrice	9 septembre 2013
	<p>1.1</p> <p>Ministère de la Défense : médecin de prévention (depuis 1987)</p> <p>2.3</p> <p>ASSTV 86 - étude monocentrique sur génotoxicité et troubles respiratoires chez les salariés des fonderies d'aluminium. Investigateur coordonnateur (2011-2012) (Rémunération personnelle)</p> <p>2.4</p> <p>Société d'hygiène et de médecine du travail dans les armées et industries d'armement (SHMTAIA) : médecin et ergonomiste : action pluridisciplinaire, exemple de la prévention des RPS à Toulouse (2012) (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>Société française de médecine du travail : apport de la biométrie à l'évaluation des effets néphrotoxiques chez des salariés exposés au cadmium (2012) (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>INRS : international symposium about mixed exposure</p>	

<p>à Nancy (2012) Sujet Reproduction disorders in male welders (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>SHMTAIA : environnement physique et chimique au travail à Paris (2011) Sujet : Assemblage à chaud des métaux: critères d'évaluation des risques (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>Société française de médecine du travail : congrès national de médecine et santé au travail à Toulouse (2010). Sujet : Evaluation des troubles génotoxique et respiratoire dans les fonderies d'aluminium (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>SHMTAIA : Age, travail, handicap à Metz (2009) Sujet : Adapter le travail à des séquelles cognitives d'AVC (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>APMT-BTP : journées nationales de santé au travail du BTP à Blois (2009) Sujet : "le risque toxique lors des opérations de brasage fort dans le secteur du BTP" et "stratégie médicale face à un soudeur" (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>SHMTAIA : appareil cardio-respiratoire et travail à Lille (2008) Sujet : Toxicité des fibres de carbone : application au crash du Rafale (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>6</p> <p>Université de Bretagne occidentale : enseignement sur les risques liés au soudage (2010-2011)</p> <p>Université à l'Université de Rennes : enseignements sur les risques liés au soudage (depuis 2012)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>		
PRAT	<p>Odette</p> <p>1.1</p> <p>CEA /DSV : chercheur (depuis 2000)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	5 avril 2013
SCHROEDER	Henri	28 août 2013

1.1

Université de Lorraine : enseignant chercheur (depuis 1999)

2.1

Société française de toxicologie : membre (depuis 10/2009) (aucune rémunération)

Association pour la recherche en toxicologie : membre (depuis 2012) (aucune rémunération)

Club de neurologie de l'environnement : membre du bureau (depuis 2009) (aucune rémunération)

Société des neurosciences : membre (depuis 1992) (aucune rémunération)

Société cerveau et maladies cérébro-vasculaires : membre (depuis 2007) et président (depuis 2012) (aucune rémunération)

Groupement Associé des Enseignants de Toxicologie (GATOX) : membre (depuis 2012) (aucune rémunération)

International Neurotoxicology Association : membre (depuis 2013) (aucune rémunération)

2.2

ANSES : expert au sein du Comité d'Experts Spécialisées « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » (2010-2013) (rémunération personnelle)

ANSES : expert au sein du groupe de travail « Evaluation des risques sanitaires liés à l'utilisation professionnelle des produits bitumineux » (2010-2013) (rémunération personnelle)

ANSES : rapporteur de congrès scientifiques (2010) (rémunération au laboratoire de recherche)

ANSES : rédaction d'articles scientifiques publiés dans le Bulletin de Veille Scientifique de l'agence (2009-2011) (rémunération au laboratoire de recherche)

2.3

Galactis Pharma : étude monocentrique sur les effets comportementaux de l'administration aiguë de peptides d'origine alimentaire. Investigateur principal (2011-2012) (rémunération au laboratoire de recherche)

2.4

Eurotox : congrès à Rhodes (2008) Sujet : Neurotoxicité de polluants organiques persistants (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement)

HENVI : International Workshop - Frontiers in environmental health (2008) Sujet : Neurotoxicité de la pollution atmosphérique (HAP) (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement)

Réunion du Club de Neurologie de l'Environnement à Sarreguemines (2009) (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement)

Société Française de Toxicologie : Congrès annuel à Nancy (2009) Sujet : Neurotoxicité de l'exposition précoce à des matrices alimentaires contaminées (HAP, PCB) (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement)

IUTOX : congrès à Barcelone (2010) Sujet : Neurotoxicité de l'exposition précoce à des matrices alimentaires contaminées (HAP, PCB) (aucune rémunération prise en charge des frais de déplacement)

Société Française de Toxicologie : Congrès annuel à Paris (2010) Sujet : Neurotoxicité de l'exposition précoce à des matrices alimentaires contaminées (HAP, PCB) (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement)

Journées du réseau Français de Métabolomique et Fluxomique à Paris (2011) Sujet : Neurotoxicité de l'exposition précoce à des matrices alimentaires contaminées (HAP, PCB). Couplage aux données métabolomiques. (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement)

Colloque de l'ARET à Paris (2011) Sujet : Neurotoxicité de l'exposition précoce à des matrices alimentaires contaminées (HAP) (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement)

Colloque de l'ARET à Paris (2012) Sujet : Neurotoxicité de l'exposition précoce à des matrices alimentaires contaminées (HAP, PCB) (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement)

23^{ème} Annual Meeting of the Society of Environmental

<p>Analyse Anses :</p>	<p>Toxicology and Chemistry à Glasgow (2013) Sujet : Short- and long-term behavioral toxicity of an early exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) (poster presentation) (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>14th International Neurotoxicology Association meeting à Egmond aan Zee, Hollande (2013) Sujet : Short- and long-term behavioral toxicity of an early exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) (3 poster presentations) (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>4</p> <p>Air France : actions</p> <p>Rexel : actions</p> <p>Solvay : actions</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>
-------------------------------	---

POUR LE GROUPE DE TRAVAIL

NOM	Prénom	Date de déclaration des intérêts
Analyse Anses :	<p>Rubrique de la DPI</p> <p>Description de l'intérêt</p> <p><i>en cas de lien déclaré</i></p>	

Analyse Anses :	<p>EL GHISSASSI Fatiha</p> <p>1.1</p> <p>CIRC : professionnelle scientifique (depuis 2002)</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	21 novembre 2012
	<p>FALCY Michel</p> <p>1.1</p> <p>INRS : Adjoint au chef de département Etude et assistance médicale (depuis 1980)</p> <p>AMET : Médecin du travail (depuis 1992)</p> <p>2.2</p>	6 novembre 2012

<p>Analyse Anses :</p>	<p>Ministère de l'environnement : représentant de l'INRS à la Commission des produits chimiques et biocides (rémunération versée à l'INRS) (en cours)</p> <p>Ministère de la Défense : représentant de l'INRS à l'Observatoire de la santé des vétérans (rémunération versée à l'INRS) (en cours)</p> <p>ANSM : expert au groupe de travail Ingrédients cosmétiques (rémunération versée à l'INRS) (depuis 2011)</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
<p>KAIRO</p> <p>Analyse Anses :</p>	<p>Cécile</p> <p>1.1 InVS : chargée de projets scientifiques (depuis 2004)</p> <p>2.2 Anses : GT VTR 1 (rémunération versé au déclarant) (2008-2011)</p> <p>6 Membre de la SFSE (depuis 2011)</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	<p>30 novembre 2012</p>
<p>LAFON</p> <p>Analyse Anses :</p>	<p>Dominique</p> <p>1.1 INRS : chargé de mission (depuis 2000)</p> <p>Dassault Falcon service : Médecin du travail (depuis 1995)</p> <p>Archives des maladies professionnelles et de l'environnement (revue) : responsable de rubrique et rédacteur en chef adjoint (depuis 1992)</p> <p>2.2 AFSSAPS : expert à la Commission cosmétologie (2010-2012) (aucune rémunération)</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	<p>22 octobre 2012</p>
<p>LE HEGARAT</p>	<p>Ludovic</p> <p>1.1 ANSES : Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants au laboratoire de Fougères (depuis 2008)</p>	<p>20 décembre 2012</p>

Analyse Anses :	<p>2.2 AFSSAPS : Expert Toxicologue au GT substances (rémunération versée au déclarant) (depuis 2010) AFSSAPS : experts Toxicologue au CES Produits de tatouage (aucune rémunération) (depuis 2010)</p> <p>2.4 EEMS : IWGT Workshop sur les tests de génotoxicité : Place des cellules HepaRG en toxicologie génétique (aucune rémunération, prise en charge des frais de transport) (août 2009) SFTG : forum annuel : Place des cellules HepaRG en toxicologie génétique (prise en charge des frais de transport) (juin 2009) Workshop HepaRG : Etude de la sensibilité et la spécificité des cellules HepaRG (aucune rémunération, pas de prise en charge des frais de transport)</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
LEBLANC	<p>Bernard</p> <p>1.1 Novosafe : gérant (depuis 2009)</p> <p>1.2 Pfizer PGRD : Head, Development and Regulatory Strategy Europe, Drug Safety (1984-2009)</p> <p>4 Novosafe : 60 % du capital Pfizer : actions</p> <p>5 Novosafe</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	6 décembre 2012
MEEK	<p>Bette</p> <p>1.1 Centre McLaughlin, Université d'Ottawa : Directrice Adjoint Evaluation de risques des produits chimiques (depuis 2010)</p> <p>1.2 Santé Canada (2007 à 2010) : échange avec l'Université d'Ottawa</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la</p>	31 décembre 2012

Analyse Anses : thématique de la saisine		
MULLOT	Jean-Ulrich	23 novembre 2012
Analyse Anses :	<p>1.1</p> <p>Service de Santé des Armées : pharmacien militaire (depuis 1992)</p> <p>2.2</p> <p>InVS : membre du conseil scientifique de l'étude « Biosurveillance » (aucune rémunération) (depuis 2011)</p> <p>Contrat de baie « Rade de Toulon » : membre du conseil scientifique (aucune rémunération) (depuis 2011)</p> <p>CSTB : membre du conseil scientifique pour l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur (aucune rémunération) (depuis 2011)</p> <p>Primequal/Predit : membre du conseil scientifique (aucune rémunération) (depuis 2009)</p> <p>6</p> <p>Représentant français dans un groupe de travail OTAN en rapport avec les risques NRBC - Activité en relation avec mon activité principale (aucune rémunération ou indemnités, défraiement transport/logement uniquement) (depuis 2011)</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
OULD-ELKHIM	Mostafa	16 janvier 2013
	<p>1.1</p> <p>ANSM : Toxicologue (depuis 2009)</p> <p>Université de Créteil : enseignements (depuis 2002)</p> <p>1.2</p> <p>Afssa : Toxicologue (1995 – 2009)</p> <p>2.1</p> <p>ANSES - GT VTR II : Expert Toxicologue (aucune rémunération)</p> <p>Commission européenne – GT nanomatériaux dans les produits cosmétiques : expert toxicologue (aucune rémunération)</p> <p>Ministère de l'environnement – Commission des produits chimiques et biocides (2009 – 2012) (aucune</p>	

	rémunération) 3 Bourse pour une thésarde – ambassade de France au Cambodge (2009 - 2011) 5 Sanofi-Aventis Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
ROUDOT	Alain-Claude 1.1 Université de Bretagne occidentale : enseignant chercheur, directeur de laboratoire (depuis 1993) 2.2 Afsset, Afssa, Afssaps, ANSES : expert (rémunération versée au déclarant) (depuis 2007) 2.3 Tetrahedron : évaluation de l'exposition (ergothionéine) (rémunération versée au laboratoire universitaire) (2012) 2.4 Société Française de Toxicologie : la benchmark dose (aucune rémunération, prise en charge des frais de transport) (11/2010) Eurotox : organisateur symposium (aucune rémunération, prise en charge des frais de transport) (08/2011) 6 Programme de recherche européen 7 ^e PCRD : échantillonnage en sécurité alimentaire (08/2009-07/2013) Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	04 décembre 2012
SERET	Caroline Aucun lien déclaré Analyse Anses : /	11 juillet 2011 Démission le 18 décembre 2012
TOSSA	Mohamed Paul 1.1	21 décembre 2012

<p>Analyse Anses :</p>	<p>EDF SA : médecin toxicologue – évaluateur de risques sanitaires (depuis 2012)</p> <p>1.2</p> <p>CHU de Nancy : médecin toxicologue (2005 à 2012)</p> <p><i>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</i></p>
<p>VINARDELL</p>	<p>Maria Pilar 20 décembre 2012</p> <p>1.1</p> <p>Université de Barcelone : professeur, directeur du département de physiologie (depuis 1998)</p> <p>2.2</p> <p>Commission Européenne DG Sanco : expert au Scientific Committee on Consumer Safety (avril 2009 à février 2013)</p> <p>Analyse Anses : <i>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</i></p>



Notes



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