Courrier DES LECTEURS

L'hexane

Faut il passer de la prohibition à un usage modéré de l'hexane[1] ? Excellente question, car il ne semble pas qu'une lecture attentive de la littérature scientifique sur les effets toxiques de l'hexane justifie un tel anathème [1].

A ma connaissance, personne n'a lancé de campagne de prohibition totale de l'usage de l'hexane dans les laboratoires de recherche... pas plus du reste que pour le benzène, puissant agent leucémiant chez l'Homme ou certaines amines aromatiques, redoutables cancérogènes vésicaux humains.

En effet toute prévention du risque chimique ne doit pas passer par une interdiction... même si des textes réglementaires communautaires particuliers, par exemple sur le benzène ou les amines aromatiques, font obligation de manipuler ces produits cancérogènes dans des conditions strictes.

Dans les milieux de la recherche en contact avec des produits chimiques, l'essentiel est de faire prendre conscience aux personnels des risques réels encourus. Ceci ne peut en fait se faire qu'à partir d'informations scientifiques incontestées, ce qui n'est pas toujours évident, tant l'état des connaissances évolue rapidement dans le domaine de la toxicologie.

A titre d'exemple, la nature exacte du mécanisme d'action impliqué dans la neurotoxicité périphérique de l'hexane n'est, à l'heure actuelle, que partiellement élucidée. L'ancienne hypothèse [2] selon laquelle l'hexane-2,5-dione, toxique ultime du métabolisme de l'hexane, doit réagir avec les fonctions -SH d'enzymes de la glycolyse au niveau neuronal est abandonnée depuis les années 80 [3]. Maintenant il est admis que l'hexane-2,5-dione, qui est une γ-dicétone réagit avec la fonction amine primaire de restes lysine des protéines des neurofilaments pour former des adduits 2,5-diméthylpyrroles, hypothèse que nous avions émise dès 1979 [4] et qui fut confirmée en 1982 par De Caprio [5].

Cette formation d'adduits, qui apparaît être l'événement moléculaire initial dans le développement de la neuropathie périphérique, a été reportée dés 1984 dans *L'Actualité Chimique* [6]. Quel que soit l'approche moléculaire du mécanisme intervenant dans la neurotoxicité périphérique très sélective de l'hexane, seul cet alcane linéaire en C_6 doit être considéré comme un toxique à haut risque et donc manipulé en conséquence [7].

Si l'hexane présente une faible toxicité aiguë chez l'Homme, comme chez l'animal, des études ont prouvé qu'une exposition prolongée à des concentrations moyennes de 50 ppm (179 mg/m^3) à 70 ppm (250 mg/m^3) suffisent à entraîner des effets néfastes sur le système nerveux périphérique (SNP) (polynévrite) [1].

La gravité de cette pathologie dépend de la durée d'exposition et l'Homme semble plus sensible que les animaux d'expérience [9]. Des atteintes du SNP ont pu être observées dans de nombreux secteurs d'activité dont les laboratoires de recherche. Il ne faut pas du reste oublier que la neurotoxicité périphérique de l'hexane est fortement potentialisée (par un facteur 10) en présence de cétones comme la méthyléthylcétone.

Du fait de ses effets sur le SNP chez l'Homme et d'études récentes démontrant en expérimentation animale des atteintes du système nerveux central ainsi que des atteintes testiculaires, la Communauté européenne a décidé de ramener la valeur limite d'exposition professionnelle de l'hexane (TWA sur 8 heures) de 50 à 20 ppm soit 72 mg/m^3 [1].

Si l'on se réfère à ces données, l'hexane doit être considéré comme un neurotoxique périphérique puissant, en particulier par rapport à ses homologues hydrocarbonés linéaires peu neurotoxiques comme le pentane ou l'heptane, ou à son homologue cyclique, le cyclohexane [6, 7, 8].

Il est exact que, globalement, la toxicité à long terme de l'hexane n'a pas de commune mesure avec celle du benzène, capable d'induire, même à des concentrations très faibles (peut-être moins de 5 ppm), des leucémies chez l'Homme. Néanmoins, la polynévrite qu'en traîne l'hexane est très invalidante, bien que l'on puisse espérer après arrêt de l'exposition, une lente réversibilité de la pathologie, 2 à 3 ans, voir plus dans les cas graves.

Dans ces conditions, la seule question que l'on doit raisonnablement se poser à propos de l'hexane est : «Par quoi le remplacer ?». Sûrement pas par de l'éther de pétrole type essence C qui contient 15 à 25 % d'hexane.

Par contre, la plupart des homologues de l'hexane sont de bons candidats pour une telle substitution, mais dans le choix il faut tenir compte, lors de leur manipulation, des conditions climatiques [8] en particulier par rapport à la volatilité.

Le pentane, très volatil (Éb = 36 °C sous 760 mm Hg) et très inflammable, n'est pas un bon candidat surtout dans les pays chauds.

Le cyclohexane (Éb = 80,7 °C) sous 760 mm Hg) présente des inconvénients dans les pays froids car il cristallise facilement, néanmoins l'addition d'une faible quantité (7 %) de méthylcyclohexane (non toxique) abaisse son point de congélation.

Reste le dernier candidat, trop souvent oublié dans la liste des solvants de substitution de l'hexane : il s'agit de l'heptane [4].

Son point d'ébullition est plus élevé que celui de l'hexane (Éb = 98,5 °C sous 760 mm Hg) ce qui constitue un léger inconvénient. Par contre, son coût est compétitif avec celui de l'hexane. L'heptane a remplacé l'hexane dans de nombreux groupes de l'industrie chimique et pharmaceutique, ainsi que dans certains laboratoires de la recherche publique. Ainsi, sous l'impulsion de Guy Ourisson, l'Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS de Gif-sur-Yvette a remplacé l'hexane par de l'heptane comme solvant de chromatographie.

Comme le rappelle Derek Barton dans la préface de l'ouvrage La sécurité en laboratoire de Chimie et de Biochimie [10], «La sécurité est indissociable d'un travail de bonne qualité». Espérons que ce message soit entendu du plus grand nombre, même si cela doit entraîner, et c'est inévitable, quelques contraintes au niveau du changement d'habitude et d'attitude .

André Picot (CNRS, Gif-sur-Yvette)

Note

1 Hexane, *L'Actualité Chimique*, Courrier des lecteurs, sept-oct 1994, p. 4.

Références

[1] Recommendation from Scientific Expert Group on Occupational Exposure Limits for n-hexane, Commission of the European Communities DGV, Luxembourg, **1993**.

[2] Sabri M.I., Moore C.L., Spencer P.S., Studies on the biochemical basis of distal axonopathies, part I, Inhibition of glycolysis by neurotoxic hexacarbon compounds, *J. Neurochem*, **1979**, *32*, p. 683-689.

[3] Graham D.G., Abou-Donia M.B., Studies of the molecular pathogenesis of hexane neuropathy, part I, Evaluation of the inhibition of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase by 2,5-hexanedione, *J.Toxicol. Environ. Health*, **1980**, *6*, G21-G31.

[4] Picot A., Aspect biochimique de la toxicité de diverses substances chimiques, *L'hexane*, CNRS, Gif-sur-Yvette, **1979**, p. 257-260.

[5] De Caprio A.P., Olajos E.J., Weber P., Covalent binding of a neurotoxic n-hexane metabolite, conversion of primary amines to substituted pyrrole adducts by 2,5-hexanedione, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **1982**, *65*, 440-450.

[6] Picot A., Gaignault J.C., Glomot R., Les principaux aspects des relations entre la structure moléculaire et la toxicité, *L'Actualité Chimique*, avril **1985**, p. 23-33.

[7] Picot A., Archieri M.J., Guery. J., Monographies de toxicochimie : Hydrocarbures saturés, CNRS Gif-sur-Yvette, sous presse.

[8] Picot. A., Approche chimique de la toxicologie, partie 1. La toxicochimie organique, *L'Actualité Chimique*. oct-nov **1993** , p. 51-60.

[9] Takeucki Y., Hisanaga N., Ono Y., Inoue T.,Toxicity and dose response relationships to n-hexane, *Japan Ind. Health*, **1980**, *22*, p. 470-489.

[10] Picot A., Grenouillet Ph., *La sécurité en laboratoire de Chimie et de Biochimie*, Tec et Doc. Lavoisier, Paris, **1992**.