

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 13 janvier 2025

AVIS

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

**relatif à l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des
agents chimiques en milieu professionnel**

**Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la
recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs d'imprégnation
populationnelle pour
l'oxyde d'éthylène (CAS n°75-21-8)**

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 la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux, l'évaluation des propriétés nutritionnelles et fonctionnelles des aliments et, en évaluant l'impact des produits réglementés, la protection de l'environnement.

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 publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie, le 19 juillet 2023, par la Direction générale du travail (DGT) pour la réalisation de l'expertise suivante : « Evaluation des indicateurs biologiques en vue de la recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs d'imprégnation populationnelle pour la surveillance biologique des expositions professionnelles à l'oxyde d'éthylène ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Dans le cadre du protocole d'accord entre l'Anses et le ministère du travail pour la mise en œuvre du programme de travail d'expertise scientifique en matière de valeurs limites atmosphériques et biologiques pour les expositions professionnelles, établi en juillet 2018 et reconduit en 2023, la direction générale du travail (DGT) a saisi l'Anses, dans un premier temps, afin d'identifier, à partir des recommandations existantes, un ou plusieurs indicateurs biologiques d'exposition (IBE) et les valeurs biologiques associées pouvant être utilisés pour la surveillance des expositions professionnelles à l'oxyde d'éthylène.

A cet effet, il est demandé à l'Anses :

- d'évaluer la pertinence des IBE déjà proposés par les organismes reconnus aux niveaux européen et international pour cet agent chimique (les adduits à l'hémoglobine N-(2-hydroxyéthyl)valine ou HEV dans le sang et l'acide S-(2-hydroxyéthyl)mercaptopurique ou HEMA dans les urines), et identifier, le cas échéant, d'autres IBE (et/ou indicateurs biologiques d'effets) potentiels ;
- d'évaluer les valeurs sanitaires et valeurs issues des données d'imprégnation en population générale proposées par ces organismes, à partir des données scientifiques les plus récentes ;
- de préciser les facteurs pouvant influencer l'interprétation des résultats si cela n'est pas indiqué dans les travaux d'expertise de ces organismes (ou si des incohérences avec les données de la littérature sont mises en évidence lors de l'évaluation de l'Anses) ;
- d'identifier et évaluer les méthodes de mesure (et préconiser les modalités de prélèvement de chaque IBE).

Dans un second temps, il est demandé à l'Anses de mettre en œuvre une expertise collective si les résultats des travaux de la première phase en montre la nécessité.

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 (Janvier 2024) ».

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisés (CES) « Valeurs sanitaires de référence (VSR) » l'instruction de cette saisine. Celui-ci a mandaté le groupe de travail (GT) « indicateurs biologiques d'exposition (IBE) » pour cette instruction.

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Valeurs sanitaires de référence (VSR) ». L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail GT « indicateurs biologiques d'exposition (IBE) ». Les travaux ont été présentés au CES VSR tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques les 27 septembre et 7 novembre 2024. Ils ont été adoptés par le CES VSR réuni le 7 novembre 2024. Un expert s'est abstenu. Sa position est détaillée dans l'annexe 4.

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 publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

Description de la méthode

La surveillance biologique et la métrologie atmosphérique sont deux approches complémentaires pour évaluer les niveaux d'exposition des professionnels à des agents chimiques. La surveillance biologique permet de prendre en compte toutes les sources d'exposition, toutes les voies de pénétration dans l'organisme de l'agent d'intérêt, les facteurs individuels et les moyens de protection individuelle éventuellement mis en œuvre. Elle consiste

à mesurer les agents chimiques ou leurs métabolites dans des matrices biologiques telles que le sang, l'urine et les autres excréta, les tissus, les phanères, etc. pour évaluer la dose interne, l'exposition des individus et/ou les risques pour la santé. La surveillance biologique des expositions professionnelles est particulièrement utile,

- lorsque les agents chimiques ont un effet systémique et lorsque d'autres voies que l'inhalation contribuent largement à l'absorption ;
- et/ou lorsque l'agent chimique est cumulatif ;
- lorsque les conditions de travail (port d'équipement de protection individuel ou EPI) ou les facteurs interindividuels génèrent une variabilité importante des doses internes qui n'est pas prise en compte par la métrologie atmosphérique.

Un IBE à un agent chimique est un paramètre (la substance mère, l'un de ses métabolites, ou le produit fixé sur les cibles ou sur des sites non critiques), mesuré dans une matrice biologique et dont la variation est associée à l'exposition à l'agent et/ou des effets sanitaires. Ce n'est ni un indicateur biologique d'effet précoce, ni un indicateur de susceptibilité/sensibilité.

Les valeurs limites biologiques (VLB) recommandées par l'Anses sont des valeurs sanitaires élaborées pour protéger la santé des travailleurs, en considérant une exposition de 8 heures par jour et 5 jours par semaine et ce pendant toute une vie professionnelle.

Plusieurs approches peuvent être utilisées pour dériver ces valeurs, décrites ci-dessous par ordre de priorité en fonction de la disponibilité des données :

- dérivation à partir de données caractérisant la relation entre les variations de concentration de l'IBE (agent chimique d'intérêt ou l'un de ses métabolites dans la matrice choisie) et les effets sur la santé (à seuil ou sans seuil) dans les populations exposées. La VLB correspond alors au seuil à partir duquel la survenue d'effet est possible, pour les effets à seuil de dose, ou à la concentration correspondant à une probabilité donnée de leur survenue, pour les effets sans seuil de dose ;
- en l'absence de donnée pour identifier une relation avec les effets sur la santé, détermination sur la base d'une valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) ou d'un point de départ (PoD), identifié à partir d'une ou plusieurs études clés. Dans ce cas, il est possible d'extrapoler les concentrations de l'IBE correspondant à une VLEP ou PoD externe à partir de paramètres toxicocinétiques obtenus sur des données humaines ou animales en utilisant (selon les données disponibles) :
 - des mesures d'association entre un indicateur d'exposition externe (ou PoD) et l'IBE (équations de régression),
 - des données toxicocinétiques (modèle PBK¹ ou approche de conservation de la masse).

La VLB s'accompagne systématiquement d'une recommandation du moment de prélèvement.

Des valeurs d'imprégnation populationnelle (VIP) (intitulées précédemment valeurs biologiques de référence ou VBR) sont également proposées pour interpréter les concentrations d'IBE. Les VIP permettent de situer les concentrations d'un IBE mesurées chez des travailleurs par rapport à celles observées pour le même paramètre dans une population générale d'adultes, en âge de travailler. Les VIP sont fondées sur les résultats d'études d'imprégnation conduites dans un échantillon représentatif de la population générale ou de sa sous-population d'intérêt (Esteban, NHANES, Santé Canada, ...) ou à défaut, quand il s'agit de VIP_T, dans une population à effectif plus restreint et/ou non représentatif de l'ensemble de la population générale sans source d'exposition spécifique à l'agent d'intérêt. La VIP_T doit être exclusivement réservée au suivi des expositions professionnelles. En règle générale, un

¹ Descriptions mathématiques simulant la relation entre le niveau d'exposition externe et la concentration d'un agent chimique dans les matrices biologiques au fil du temps. Les modèles cinétiques prennent en compte l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de l'agent administré et de ses métabolites (OMS 2010).

percentile élevé de la distribution des concentrations de l'IBE dans la population d'intérêt est retenu comme VIP, le plus souvent le 95^{ème} percentile (P95) ou la limite supérieure de son intervalle de confiance à 95 %. Les VIP ne permettent pas une interprétation en termes de risque sanitaire.

Des VIP spécifiques peuvent être attribuées à certains sous-groupes de la population, en fonction du type d'agent chimique, de l'effet et des facteurs influençant les résultats. Il est ainsi possible de recommander des valeurs en fonction du sexe, de l'âge, du tabagisme, etc.

Les VIP sont particulièrement utiles lorsqu'on ne dispose pas de VLB ou pour les agents chimiques dont les effets critiques sont sans seuil de dose. Quand on en dispose et que les concentrations de l'IBE sont inférieures à la VLB, les VIP permettent de situer l'exposition des travailleurs par rapport à celle de la population générale et éventuellement de caractériser un niveau d'exposition en lien avec une activité professionnelle.

Les méthodes analytiques décrites dans la littérature pour la détermination des IBE sélectionnés sont également fournies. L'objectif n'est pas de recommander une méthode particulière, mais de fournir une description de certains paramètres métrologiques propres aux méthodes analytiques (limite de détection, limite de quantification, coefficient de variation des résultats, etc.) (Anses, à paraître).

Dans le cadre de cette expertise, une recherche des données scientifiques pertinentes disponibles a été menée afin d'identifier et d'analyser les IBE disponibles et les valeurs biologiques recommandées par des organismes reconnus aux niveaux européen et international. Aussi, compte tenu de la demande et de sa contrainte temporelle, cette expertise n'a pas suivi l'ensemble des étapes usuelles d'analyse de la littérature scientifique lorsque l'Anses propose des IBE et des valeurs de référence associées.

Après une rapide synthèse des effets sanitaires de l'oxyde d'éthylène et des relations dose-réponse associées, l'avis l'Anses qui suit, présente les IBE potentiels et les données disponibles permettant de caractériser :

- les relations 1) des effets sanitaires avec les concentrations des IBE et 2) des concentrations atmosphériques avec les concentrations des IBE ;
- les distributions des concentrations de ces IBE, en population générale ;
- les méthodes de mesure existantes pour les adduits N-(2-hydroxyéthyl)valine (HEV) à l'hémoglobine (ou HEV dans le sang) et l'acide S-(2-hydroxyéthyl)mercapturique (HEMA) dans les urines ;
- les facteurs pouvant influencer l'interprétation des résultats des mesurages de ces IBE.

Ces travaux s'appuient en particulier sur les rapports de l'Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR 2022), du National Toxicology Program (NTP 2021), de la German Research Foundation (DFG) (Bolt 2012; Eckert *et al.* 2022; Eckert *et al.* 2024), de l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH 2001, 2019) et du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC 2008, 2012). Une recherche bibliographique complémentaire a ensuite été effectuée dans les bases de données (PubMed® et Scopus®) couvrant la période 2022 à mai 2024. Les détails de la recherche bibliographique (requête ; mots-clés) sont décrits dans l'annexe 2.

Dans la mesure où des valeurs de type VIP sont proposées, le produit d'expertise constitue néanmoins un avis de l'Anses.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ET DU GT

3.1. Informations sur la substance

3.1.1. Identité de l'agent et propriétés chimiques

Tableau 1. Identification de l'oxyde d'éthylène

Numéro CAS	75-21-8
Numéro CE (EINECS)	200-849-9
Synonymes	Oxirane Epoxyéthane 1,2-Epoxyéthane
Formule brute	C ₂ H ₄ O
Formule semi-développée	

Les propriétés chimiques de l'oxyde d'éthylène sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2. Propriétés physico-chimiques de l'oxyde d'éthylène (ATSDR 2022)

Paramètres	Valeurs
Forme physique (20°C, 1013 hPa)	Gaz
Masse molaire	44,05 (en g.mol ⁻¹)
Point d'ébullition (1013 hPa)	10,6 °C
Point de fusion (1013 hPa)	-112 °C
Point éclair coupelle fermée	-57 °C
Limite Inférieure d'Explosivité (LIE)	3%
Limite Supérieure d'Explosivité (LSE)	100%
Pression de vapeur saturante	146 kPa (20 °C)
	175 kPa (25 °C)*
Densité vapeur (air = 1)	1,49
Densité liquide (eau = 1 ; 10°C)	0,882
Facteur de conversion	1 ppm = 1,8 mg/m ³ (25 °C)
Solubilité dans l'eau (g.L ⁻¹)	1x10 ⁶
Log Kow	-0,22
Log Koc	1,204

*valeur estimée

3.1.2. Classification selon le règlement n° 1272/2008 et selon le CIRC

Au titre du règlement (CE) n°1272/2008 dit règlement CLP (CLP pour classification, labelling, packaging), l'oxyde d'éthylène dispose d'une classification harmonisée.

Tableau 3 : Classification CLP harmonisée de l'oxyde d'éthylène

ATP* du CLP : CLP00/ATP14	Classes et catégories de danger	Mentions de danger
	Gaz inflammable de catégorie 1	H220 : Gaz extrêmement inflammable
	Toxicité aiguë de catégorie 3	H301 : toxique en cas d'ingestion
	Corrosion cutanée catégorie 1	H314 : provoque des brûlures de la peau et de graves lésions des yeux
	Lésions oculaires graves de catégorie 1	H318 : provoque de graves lésions des yeux
	Toxicité aiguë de catégorie 3	H331 : toxique par inhalation
	Toxicité spécifique pour certains organes cibles – Exposition unique catégorie 3	H335 : peut irriter les voies respiratoires
	Toxicité spécifique pour certains organes cibles – Exposition unique catégorie 3	H336 : peut provoquer somnolence ou vertige
	Mutagénicité sur les cellules germinales, catégorie 1B	H340 : peut induire des anomalies génétiques
	Cancérogénicité 1B	H350 : peut provoquer le cancer
	Toxicité spécifique pour certains organes cibles – Exposition répétée catégorie 1	H372 : risque avéré d'effets graves pour les organes (système nerveux) à la suite d'une exposition répétée ou prolongée
	Toxique pour la reproduction 1B	H360Fd : peut nuire à la fertilité. Susceptible de nuire au fœtus

* : adaptation au progrès technique

L'oxyde d'éthylène est classé cancérigène de catégorie 1B, mutagène de catégorie 1B et toxique pour la reproduction (fertilité et développement) de catégorie 1B. Son potentiel perturbateur endocrinien est en cours d'évaluation.

Le CIRC a classé l'oxyde d'éthylène comme cancérigène de groupe 1 (CIRC 2008, CIRC 2012).

3.1.3. Valeurs limites d'exposition professionnelle réglementaires et recommandations existantes

- VLEP réglementaires

La directive n° 2017/2398 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2017 fixe une VLEP (calculée sur une période de référence de 8 heures) contraignante pour l'oxyde d'éthylène à 1,8 mg/m³ (1 ppm) accompagnée d'une mention « peau », sur la base d'une expertise du comité scientifique d'experts européen chargé de mener l'expertise en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques (CSLEP ou SCOEL en anglais) de 2012. Cette valeur limite a été transposée en droit français par le décret n° 2020-1546 du 9 décembre 2020 et accompagnée de la mention « peau ».

L'OSHA² confirme en 2005 une VLEP-8h de 1 ppm (1,8 mg/m³) ainsi qu'une valeur limite court terme (VLCT) (moyenne sur 15 minutes) de 5 ppm accompagnée d'une mention « peau ». Aucune information concernant le mode de construction de ces valeurs n'est disponible.

² <https://www.osha.gov/laws-regs/federalregister/2005-04-22>, consulté le 21/10/2024

- Recommandations scientifiques existantes en matière de VLEP

Dans son expertise de 2012, le SCOEL considère que les effets critiques à retenir pour l'oxyde d'éthylène sont les effets cancérogènes. Il s'agit d'un agent alkylant faible qui est un mutagène direct et un cancérogène. La cancérogénicité de l'oxyde d'éthylène est liée à ses propriétés alkylantes de l'ADN et à la génotoxicité qui en résulte. Le SCOEL indique que, sur la base des données *in vivo* disponibles chez l'Homme, aucun changement cytogénétique significatif n'a pu être établi à la dose de 1 ppm, tandis que des aberrations chromosomiques ont été observées à des doses de 5 ppm et supérieures chez des travailleurs exposés (Sarto et al. 1991, Tates et al. 1991 cités dans SCOEL 2012). Bien qu'il soit possible de supposer l'existence d'une relation dose-réponse non linéaire pour la génotoxicité sur la base d'arguments relatifs au mode d'action (Kirman et al. 2004 cité dans SCOEL 2012), il n'est pas possible, selon le SCOEL, de définir une dose sans effet sur la base des données disponibles. Le SCOEL considère donc l'oxyde d'éthylène comme un cancérogène génotoxique pour lequel l'existence d'un seuil n'est pas suffisamment étayée. Par conséquent, conformément à sa méthodologie, aucune valeur limite d'exposition professionnelle n'a été recommandée par le SCOEL à partir de données épidémiologiques. L'évaluation quantitative du risque de décès par cancer lymphoïde de Valdez-Flores et al. publiée en 2011 combinant les résultats de plusieurs cohortes (NIOSH et UCC/Dow) regroupant environ 20 000 travailleurs a été considérée comme la plus pertinente par le SCOEL pour servir de base à la fixation de valeurs limites par les gestionnaires de risque (SCOEL 2012; Valdez-Flores, Sielken et Jane Teta 2011)

Tableau 4 : Concentrations atmosphériques (ppm) correspondant à des excès de risque individuel (ERI) de mortalité par cancer lymphoïde pour une exposition professionnelle de 40 ans (Valdez-Flores, Sielken et Jane Teta 2011) d'après SCOEL 2012

ERI	Concentration atmosphérique (ppm)
4×10^{-3}	21,35
1×10^{-3}	6,58
4×10^{-4}	2,77
1×10^{-4}	0,712
4×10^{-5}	0,286
1×10^{-5}	0,072

Le SCOEL recommande l'attribution de la mention « peau » en raison d'une absorption systémique importante par la peau.

En 2019, la DFG a ré-évalué l'oxyde d'éthylène en considérant l'ensemble des effets toxiques et a conclu qu'il n'était pas possible de construire une VLEP (valeur MAK). En effet, la DFG considère que l'estimation du risque additionnel de décès par tumeur lymphoïde, à partir des études épidémiologiques, varie fortement selon le modèle utilisé (Hartwig et MAK Commission 2019).

L'ACGIH a proposé, en 1984, une VLEP-8h de 1 ppm (1,8 mg/m³) en appliquant les postulats de Golberg (Golberg 1986 cité dans ACGIH 2001), qui a classé l'exposition à l'oxyde d'éthylène en trois zones basées sur les risques potentiels pour la santé :

1. **zone à haut risque (au-dessus de 10 ppm)** : zone avec une probabilité accrue d'effets néfastes sur la santé, bien que les études humaines n'aient pas montré de manière concluante des effets néfastes à 10 ppm ;
2. **zone d'incertitude (1 à 10 ppm)** : zone où le risque était incertain. Elle couvre des niveaux d'exposition entre 1 et 10 ppm, mais avec une incertitude quant à la limite exacte de sécurité ;
3. **zone à faible risque (inférieure à 1 ppm)** : zone où le risque était considéré comme négligeable, sans danger apparent pour la santé.

Cette VLEP-8h visait à réduire les risques d'effets cancérogènes et non cancérogènes (sur les poumons, le foie, les reins et le système endocrinien, le système nerveux central et l'hématopoïèse) liés à l'exposition professionnelle à l'oxyde d'éthylène. Cette valeur devait permettre également de réduire le risque de dommages chromosomiques chez l'Homme et d'effets sur la reproduction et le développement. Cette valeur était accompagnée d'une mention « peau » et de la catégorie A2 – Carcinogène suspecté pour l'Homme (sur la base des études chez le rat et la souris montrant plusieurs types de tumeurs dans des études d'exposition long terme par inhalation, des propriétés alkylantes de cette substance, de son caractère mutagène dans les tests standards et de la clastogénicité dans les études chez des travailleurs).

En raison des incertitudes sur la capacité de l'oxyde d'éthylène à induire des cancers chez l'Homme et de l'absence de donnée fournissant une relation dose-réponse chez l'Homme à des concentrations inférieures ou égales à 1 ppm, cette dernière a été recommandée comme VLEP-8h. L'ACGIH sollicitait, par ailleurs, la production de nouvelles données humaines afin de lever les doutes figurant dans la base de données toxicologiques disponibles pour cette substance. L'ACGIH n'a pas recommandé de valeur limite court terme car les données disponibles étaient jugées insuffisantes (ACGIH 2001).

En 1983, le NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) concluait que l'oxyde d'éthylène était mutagène et cancérogène et qu'il pouvait avoir des effets néfastes sur la reproduction des animaux et des êtres humains. Le NIOSH a recommandé que l'exposition soit réduite par des mesures techniques à la plus faible concentration possible. Il a recommandé qu'aucun travailleur ne soit exposé à l'oxyde d'éthylène à plus de 5 ppm pendant plus de 10 minutes au cours d'une journée de travail et qu'une VLEP sur 8 heures soit fixée à moins de 0,1 ppm³.

3.1.4. Usages et secteurs d'activité concernés

L'oxyde d'éthylène est une matière première importante, utilisée pour la synthèse de substances chimiques qui constituent la base de biens de consommation majeurs dans pratiquement tous les pays industrialisés. Plus de la moitié de l'oxyde d'éthylène produit dans le monde est utilisée dans la fabrication de mono-éthylène glycol, essentiellement comme matière première dans l'industrie chimique pour la préparation de divers composés tels que l'éthylène glycol et polymères dérivés, éthers de glycols, tensio-actifs, éthanolamines, acrylonitrile (CIRC 2012, ATSDR 2022). Une très faible proportion (0,05 %) de la production

³ Summaries of Current Intelligence Bulletins produced by NIOSH July 1985, accessible au lien suivant : <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001712.html> et consulté le 23/10/2024.

annuelle d'oxyde d'éthylène est utilisée directement sous forme gazeuse comme agent de stérilisation (en milieu industriel et hospitalier, notamment pour la stérilisation de matériel médical (ATSDR 2022).

3.1.5. Expositions

En milieu professionnel, les travailleurs peuvent être exposés à l'oxyde d'éthylène dans les usines où il est fabriqué ou utilisé pour fabriquer d'autres produits chimiques, et également lors de stérilisations de dispositifs médicaux (ATSDR 2022).

La fumée de tabac contient par ailleurs 7 µg d'oxyde d'éthylène par cigarette (CIRC 2008).

En outre, l'oxyde d'éthylène est produit de façon endogène par métabolisation de l'éthylène (ATSDR 2022).

3.2. Synthèses des données toxicologiques

Aucune étude récente n'a été identifiée dans la revue de la littérature concernant les effets sanitaires de l'oxyde d'éthylène. La synthèse des données de toxicité de l'oxyde d'éthylène présentées ci-dessous s'appuie donc sur les rapports de l'ATSDR de 2022, du NTP de 2021, du SCOEL de 2012 et du CIRC de 2012.

3.2.1. Toxicocinétique

■ Absorption

- Voie respiratoire

Chez l'Homme, 75-80% de l'oxyde d'éthylène inhalé sont absorbés après des expositions comprises entre 0,2 et 24,1 mg/m³ (0,11-13,2 ppm) (Brugnone et al. 1985; Brugnone et al. 1986).

Chez l'animal de laboratoire (rats et souris), l'oxyde d'éthylène est rapidement absorbé à près de 100% chez la souris (exposition 1,1-30 ppm) (ATSDR 2022).

- Voie orale

Aucune étude par voie orale n'est disponible chez l'Homme et l'animal de laboratoire.

- Voie cutanée

Les informations disponibles concernant l'absorption cutanée de l'oxyde d'éthylène chez l'Homme se limitent à un taux de perméation de 0,125 mg/(cm-heure) pour l'absorption à travers une peau humaine excisée exposée à une solution d'oxyde d'éthylène à 1% dans l'eau à 30°C (CIRC 2008).

■ Distribution

Le coefficient de partage sang:air mesuré chez 9 travailleurs (4 prélèvements par individu, 2 en fin de poste, 2 autres à la 4^{ème} et la 8^{ème} heure d'une même journée de travail) était de 12-17 (mesuré dans le sang veineux) et de 90 mesuré *in vitro* (Brugnone et al. 1986). Csanády et al. ont mesuré les coefficients de partage sang:air (61) et tissu:sang *in vitro* chez l'Homme. Les tissus suivants ont été étudiés : tissus adipeux (0,70), foie (0,89), muscles (1,08) et tissus richement perfusés (poumons, cerveau et reins, 1,03) (Csanády et al. 2000).

Chez l'animal de laboratoire, l'oxyde d'éthylène est largement distribué dans l'organisme. Les coefficients de partage tissu:air ont été estimés *in vitro* chez le rat (Fischer) pour le tissu

adipeux (44,1), le cerveau (48,3), les poumons (60,9), le foie (61,6), le sang (64,1) et les testicules (83) (Krishnan *et al.* 1992). La concentration en oxyde d'éthylène dans le sang a augmenté de façon linéaire chez des souris exposées par inhalation à des doses de 50 à 200 ppm pendant 4 heures, l'état d'équilibre étant atteint après 2 heures d'exposition (Brown *et al.* 1998 cité dans ATSDR 2022).

■ Métabolisme

Deux voies métaboliques distinctes sont identifiées. La première implique une hydrolyse enzymatique et non enzymatique en éthylène glycol et une conversion ultérieure en acide oxalique, en acide formique et en dioxyde de carbone. L'autre voie implique la conjugaison au glutathion, pour former de l'acide S(2-hydroxyéthyl) mercapturique (HEMA) et de l'acide thiodiacétique via la carboxyméthylcystéine. Chez l'Homme, ces deux voies métaboliques représentent 80% et 20% (hydrolyse et conjugaison au glutathion respectivement) du métabolisme de l'oxyde d'éthylène, d'après les simulations d'un modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie (PBK). La demi-vie d'élimination de l'oxyde d'éthylène dans le sang a été estimée à 48 minutes chez l'Homme à partir d'un modèle PBK (Fennell *et Brown* 2001a).

Des adduits à l'hémoglobine sont formés dans les 24 heures suivant l'exposition à l'oxyde d'éthylène et leur concentration va augmenter avec la durée de l'exposition jusqu'à atteindre un équilibre (ACGIH 2019). La concentration des adduits N-(2-hydroxyéthyl)valine (HEV) à l'hémoglobine représente l'exposition cumulée à l'oxyde d'éthylène, pendant les 3-4 mois précédents.

Un schéma global du métabolisme de l'oxyde d'éthylène a été proposé sur la base des études *in vivo* et *in vitro* disponibles (Figure 1) (CIRC 2008).

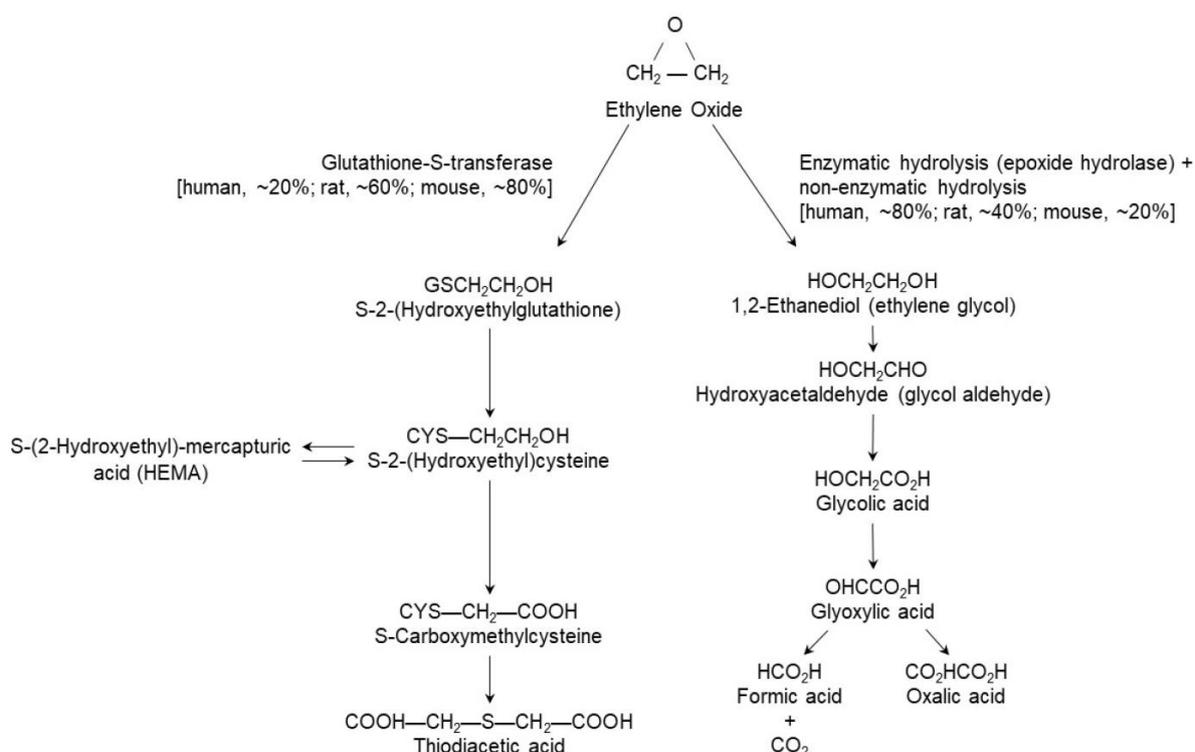


Figure 1 : Métabolisme de l'oxyde d'éthylène (d'après CIRC 2008).

■ Excrétion

Csanády *et al.* ont conclu, à partir des données chez des travailleurs (Brugnone *et al.* 1985), qu'à l'équilibre, 25% de l'oxyde d'éthylène inhalé sont exhalés sous forme inchangée (Csanády *et al.* 2000).

Chez le rat, des études en chambres respiratoires (circuit fermé) ont mis en évidence un effet de « wash-in » et de « wash-out »; lors de l'inhalation, une fraction du composé inhalé est absorbée dans les voies respiratoires supérieures. Lors de l'exhalation, l'air alvéolaire contient une certaine concentration d'oxyde d'éthylène (venant de la circulation sanguine) et traverse à nouveau les voies respiratoires supérieures, expliquant que la fraction précédemment absorbée est désorbée et exhalée (Csanády *et al.* 2000).

Aucune étude animale n'est disponible concernant l'excrétion de l'oxyde d'éthylène et/ou de ses métabolites après une exposition orale ou cutanée.

Les métabolites retrouvés dans l'urine de rats exposés à l'oxyde d'éthylène par inhalation comprennent l'éthylène glycol, l'acide 2-hydroxyéthyl-mercaptopurique (acide S-(2-hydroxyéthyl)-mercaptopurique ou HEMA) et l'acide thiodiacétique (Scheick *et al.* 1997 cité dans ATSDR 2022).

Dans une étude sur des rats exposés à l'oxyde d'éthylène (¹⁴C) par inhalation, 59% de l'activité ¹⁴C ont été récupérés dans l'urine, 12% dans l'air sous forme de ¹⁴CO₂, 4,5% dans les fèces et 1% dans l'air sous forme inchangée (Tyler et McKelvey 1982 cité dans ATSDR 2022). L'oxyde d'éthylène et ses métabolites sont rapidement excrétés dans l'urine. Dans une étude sur des souris exposées à de l'oxyde d'éthylène radiomarqué pendant 60-75 minutes, une moyenne de 78% de la radioactivité absorbée a été éliminée dans l'urine dans les 48 heures (Ehrenberg *et al.* 1974 cité dans ATSDR 2022).

■ Modèles PBK

Plusieurs modèles PBK relatifs à l'oxyde d'éthylène sont disponibles, notamment des modèles humains permettant de modéliser la concentration en adduits à l'hémoglobine dans le sang après exposition par inhalation à l'oxyde d'éthylène. Krishnan *et al.* ont modélisé la cinétique de l'oxyde d'éthylène chez le rat, ainsi que celle de la formation des adduits à l'hémoglobine et à l'ADN (Krishnan *et al.* 1992). Fennell et Brown ont étendu ce modèle à la souris et à l'Homme (Fennell et Brown 2001b). Csanády *et al.* ont développé un modèle incluant l'éthylène et l'oxyde d'éthylène pour la souris, le rat et l'Homme (Csanády *et al.* 2000). Filser et Klein ont mis à jour le modèle de Csanády *et al.* de 2000 (Filser et Klein 2018). Les principales améliorations apportées sont : l'inclusion de l'activité de la glutathion transférase dans les tissus extra-hépatiques, l'inclusion de l'inhibition par l'éthylène du métabolisme hépatique médié par le CYP2E1, l'ajout de l'hydrolyse non enzymatique et de la conjugaison du glutathion ainsi que la mise à jour de certaines valeurs de paramètres sur la base de nouvelles données.

3.2.2. Toxicité aiguë

Chez l'Homme, en milieu professionnel, des études de cas ont rapporté des symptômes résultant d'une exposition de brève durée à l'oxyde d'éthylène.

Des expositions professionnelles aiguës et de courte durée à l'oxyde d'éthylène ont entraîné des symptômes tels que nausées, céphalées, fatigue, vomissements, somnolence, perte de coordination et irritation des yeux, du nez, de la gorge et de l'arbre respiratoire.

Dans la plupart des cas, l'exposition à l'oxyde d'éthylène était accompagnée de la perception d'une odeur permettant de supposer que la concentration dans l'air était supérieure au seuil

olfactif le plus bas de 260 ppm (470 mg/m³) ([ATSDR Clinician Brief: Ethylene Oxide, consulté en juillet 2024](#)).

3.2.3. Irritation et sensibilisation

Chez l'Homme, l'exposition à l'oxyde d'éthylène sous forme gazeuse peut provoquer une irritation locale immédiate de la peau, des yeux et des voies respiratoires supérieures. Chez certaines personnes, l'exposition à l'oxyde d'éthylène peut entraîner une sensibilisation ; il devient un allergène actif après s'être lié aux protéines humaines (SCOEL 2012). Le contact cutané avec des solutions diluées ou concentrées d'oxyde d'éthylène a provoqué divers effets irritants allant de dermatites légères à sévères (œdème, phlyctènes, nécrose) (ACGIH 2001).

Chez l'animal de laboratoire, l'exposition à l'oxyde d'éthylène a provoqué une irritation de la peau et des yeux. Chez le lapin, des solutions aqueuses appliquées sur la peau (10 ou 50 % sous pansement occlusif pendant 1 à 60 minutes) ont induit une hyperhémie et des œdèmes cutanés, tandis que le froid produit par l'évaporation de l'oxyde d'éthylène liquide (sous pression) appliqué sur la peau peut provoquer des brûlures thermiques (Hollingsworth *et al.* 1956 cité dans ATSDR 2022). L'application d'oxyde d'éthylène liquide non dilué pendant 4 heures sous pansement occlusif sur le dos de lapins a produit un érythème et un œdème sévère, des hémorragies sous-cutanées et des brûlures chimiques, persistant trois jours après l'exposition (Celanese Chem Co. 1972 cité dans ATSDR 2022).

Chez le lapins, les vapeurs, à haute concentration, ont induit une irritation oculaire. Par ailleurs, une solution aqueuse à 1 % instillée dans l'œil a provoqué une opacification de la cornée (McDonald *et al.* 1977 cité dans ATSDR 2022).

Concernant la sensibilisation cutanée, l'oxyde d'éthylène n'a pas produit de sensibilisation chez le cobaye, après une application répétée de solution à 1 % trois fois par semaine pendant trois semaines (Woodward et Woodward, 1971 cité dans ATSDR 2022).

3.2.4. Toxicité chronique

L'exposition professionnelle, à des concentrations qualifiées de « probablement élevées » dans l'air (ATSDR 2022, gamme de concentrations non précisée), a entraîné une altération de la fonction respiratoire (Deschamps *et al.* 1992, Thiess 1963 cités dans ATSDR 2022).

Des signes cliniques et des symptômes d'effets neurologiques (maux de tête, des troubles de la coordination œil-main et des pertes de mémoire) ont été signalés dans des cas d'expositions professionnelles à des concentrations moyennes estimées d'oxyde d'éthylène aussi basses que 3 ppm, avec de possibles pics d'exposition atteignant 700 ppm, bien que la plupart des rapports indiquent des expositions à des niveaux beaucoup plus élevés. Des cas de neuropathies périphériques, de troubles de la coordination œil-main et des altérations de la mémoire ont été signalés dans des études de cas portant sur des travailleurs exposés de manière chronique (ATSDR 2022).

3.2.5. Toxicité pour la reproduction et le développement

Les études épidémiologiques sur les travailleurs utilisant des stérilisateurs ont exploré l'association possible entre l'exposition à l'oxyde d'éthylène et le risque de fausse couche spontanée, mais les conclusions restent limitées :

- une étude rétrospective en Finlande a examiné 1 443 femmes employées dans des services hospitaliers de stérilisation (Hemminki *et al.* 1982 cité dans ATSDR 2022). La fréquence des fausses couches spontanées était de 15,1 % chez les femmes exposées à l'oxyde d'éthylène pendant la grossesse, 11,3 % chez celles dont l'exposition à l'oxyde d'éthylène pendant la grossesse est incertaine, et 5,6 % chez celles n'ayant pas été exposées pendant leur grossesse. Les limites de cette étude incluent l'absence de niveaux d'exposition mesurés et le recours à des auto-questionnaires pour les données d'exposition et les potentiels biais de confusion ;
- une étude rétrospective chez 1 320 assistantes dentaires (32 opératrices de stérilisation exposées à l'oxyde d'éthylène et 1288 assistantes non exposées constituant le groupe témoin) a révélé un risque relatif (RR) de 2,5 (IC 95% 1,0-6,3) de fausse couche spontanée chez les utilisatrices de stérilisateur par comparaison à des femmes non exposées (Rowland *et al.* 1996 cité dans ATSDR 2022). Les limites de cette étude incluent l'absence de mesures des niveaux d'exposition et le recours aux auto-questionnaires ;
- Gresie-Brusin *et al.* ont évalué le risque de fausse couche spontanée dans une étude rétrospective en Afrique du Sud sur 98 grossesses chez des femmes exposées à l'oxyde d'éthylène. Le risque de fausse couche spontanée et le risque d'avortement spontané et de mort *in utero* considérés ensemble étaient augmentés dans le groupe avec une exposition directe à l'oxyde d'éthylène pendant la grossesse (n=19) comparé au groupe sans exposition directe à l'oxyde d'éthylène pendant la grossesse (n=79) : odds ratio de prévalence (POR) de 20,8 (IC 95% 2,1–199,3) et 8,6 (IC 95% 1,8–43,7) respectivement (Gresie-Brusin *et al.* 2007 cité dans ATSDR 2022). La principale limite de cette étude est la petite taille de l'échantillon notamment dans le groupe " fortement exposé " (n=19).

Bien que ces études suggèrent une association entre l'exposition à l'oxyde d'éthylène et le risque de fausse couche, les limites méthodologiques empêchent de tirer des conclusions définitives.

La toxicité pour la reproduction de l'oxyde d'éthylène par inhalation a également été étudiée chez l'animal de laboratoire :

- dans une étude sur des rates exposées à 150 ppm de vapeur d'oxyde d'éthylène pendant 3 semaines avant l'accouplement et pendant les jours 1 à 16 de gestation, une augmentation des résorptions, une diminution du nombre de petits par portée et un nombre réduit de fœtus par rapport aux sites d'implantation ont été observés (NIOSH 1982 cité dans ATSDR 2022) ;
- dans une étude sur deux générations chez des rates, des pertes post-implantatoires accrues ont été notées à 33 ppm et une diminution du nombre de petits vivants par portée a été observée à 100 ppm dans les générations F1 et F2 (EPA 1994 cité dans ATSDR 2022) ;
- des rats mâles exposés de manière intermittente à 250-500 ppm de vapeur d'oxyde d'éthylène pendant 6 à 13 semaines ont montré des effets sur les organes reproducteurs, notamment une réduction des poids des testicules et des épидидymes, une diminution du compte des spermatozoïdes, ainsi que des lésions histopathologiques des tubes séminifères (Kaido *et al.* 1992, Mori *et al.* 1991a, 1991b cités dans ATSDR 2022) ;
- des singes exposés de manière intermittente à 50 ppm de vapeur d'oxyde d'éthylène pendant 24 mois ont présenté une diminution du compte des spermatozoïdes (28 % de moins que les témoins) et de leur motilité (32 % de moins que les témoins), mais la fonction reproductive n'a pas été testée (Lynch *et al.* 1984 cité dans ATSDR 2022) ;
- aucune lésion histopathologique des organes reproducteurs n'a été observée chez des rats ou des souris exposés de manière intermittente à 100 ppm de vapeur d'oxyde d'éthylène pendant 102 à 104 semaines (Lynch *et al.* 1984, NTP 1987 cité dans ATSDR 2022).

Chez l'animal de laboratoire, des études rapportent des effets sur le développement après exposition par inhalation à l'oxyde d'éthylène :

- une diminution du poids des fœtus, de la longueur crânio-caudale et un retard d'ossification ont été observés dans les portées de rates exposées à 150 ppm de vapeur d'oxyde d'éthylène pendant 3 semaines avant l'accouplement et pendant les jours 1 à 16 de gestation (NIOSH 1982 cité dans ATSDR 2022) ;
- dans plusieurs études, un poids fœtal réduit (3 à 9 % de moins que les témoins) a été noté dans les portées de rates exposées de manière intermittente à des niveaux de 100 à 800 ppm de vapeur d'oxyde d'éthylène pendant la gestation (Neeper-Bradley et Kubena 1993, NIOSH 1982, Saillenfait *et al.* 1996, Snellings *et al.* 1982 cités dans ATSDR 2022) ;
- une diminution du nombre de petits par portée et du ratio fœtus/sites d'implantation a été signalée chez des rates exposées à 100 ppm pendant 12 semaines avant l'accouplement et tout au long de la gestation et de la lactation (Snellings *et al.* 1982 cité dans ATSDR 2022) ;
- une étude chez le rat sur deux générations a montré une diminution du poids des petits dans les générations F1 et F2 à des concentrations de 33 et 100 ppm (EPA 1994 cité dans ATSDR 2022) ;
- une incidence accrue de la dilatation du bassin et de l'uretère a été rapportée chez des fœtus de rats dont les mères ont été exposées à 1200 ppm pendant les jours 6 à 15 de gestation (Saillenfait *et al.* 1996 cité dans ATSDR 2022) ;
- des malformations fœtales (principalement anasarque et défauts oculaires) ont été observées chez des souris exposées à 1200 ppm pour une seule exposition de 1,5 heure entre 1 et 25 heures après l'accouplement (Rutledge et Generoso 1989 cité dans ATSDR 2022) ;
- aucune anomalie du développement n'a été constatée chez des fœtus de lapins dont les mères ont été exposées à 150 ppm pendant les jours 1 à 19 ou 7 à 19 de gestation (NIOSH 1982 cité dans ATSDR 2022).

3.2.6. Génotoxicité

Le CIRC a conclu que « l'oxyde d'éthylène agit de manière constante en tant que mutagène et clastogène à tous les niveaux phylogénétiques. Il induit des translocations héréditaires dans les cellules germinales des rongeurs exposés, ainsi qu'une augmentation dose-dépendante des fréquences des échanges de chromatides sœurs, des aberrations chromosomiques et de la formation de micronoyaux dans les lymphocytes des travailleurs exposés » (CIRC 2012).

De plus, l'oxyde d'éthylène est un agent alkylant qui forme des adduits avec l'ADN ainsi qu'avec l'hémoglobine. Le principal adduit à l'ADN formé après exposition à l'oxyde d'éthylène est le N7-HEG (N7-(2-hydroxyéthyl) guanine). Le potentiel mutagène des adduits N7-HEG est toutefois limité, car les adduits à cette position sont peu susceptibles d'interférer avec les liaisons hydrogène impliquées dans l'appariement des bases de l'ADN et peuvent être rapidement dépurinés (EPA 2016). D'autres adduits à l'ADN telles que la N3-(2-hydroxyéthyl)adénine et la O6-(2-hydroxyéthyl)guanine sont retrouvés en plus faibles quantités (ATSDR 2022, NTP 2021).

3.2.7. Cancérogénicité

Les études de Steenland *et al.* chez des travailleurs exposés à l'oxyde d'éthylène (utilisation en stérilisation) ont mis en évidence un lien entre cette exposition et un risque accru de cancers. Chez les femmes, il a été observé une relation positive entre l'exposition cumulée à l'oxyde d'éthylène et la mortalité par cancer du sein, particulièrement pour une exposition cumulée élevée (>123,22 ppm-jours), avec un odds ratio (OR) de 3,13 (IC 1,42-6,92). Une

augmentation du risque de tumeurs lymphoïdes (lymphome non hodgkinien, myélome, leucémie lymphoïde) chez les deux sexes, avec un OR élevé de 3,76 (IC 1,03-13,64) chez les hommes exposés à des niveaux similaires, a également été observée (Steenland *et al.* 2003, Steenland *et al.* 2004 cités dans EPA 2016). Chez le rat exposé par inhalation à l'oxyde d'éthylène, il a été observé une augmentation des incidences des cancers des tissus lymphoïdes et des tumeurs du cerveau, du poumon, des tissus conjonctifs, de l'utérus et de la glande mammaire (EPA 2016).

L'oxyde d'éthylène est classé cancérigène pour l'Homme (groupe 1) par le CIRC sur la base de :

- preuves limitées chez l'Homme d'une association causale de l'exposition à l'oxyde d'éthylène avec les risques de cancers des tissus lymphatiques et hématopoïétiques (notamment les tumeurs lymphoïdes, c'est-à-dire les lymphomes non hodgkiniens, le myélome multiple et la leucémie lymphoïde) et de cancer du sein ;
- preuves suffisantes chez les animaux de laboratoire pour la cancérigénicité de l'oxyde d'éthylène ;
- lien probant du mécanisme de génotoxicité de l'oxyde d'éthylène, agent alkylant à action directe (CIRC 2012).

Le NTP et l'US EPA ont également conclu que l'oxyde d'éthylène est cancérigène pour l'Homme par inhalation (EPA 2016; NTP 2021). Enfin, comme déjà indiqué plus haut, l'oxyde d'éthylène dispose d'une classification harmonisée européenne comme cancérigène de catégorie 1B.

3.3. Identification des différents indicateurs biologiques d'exposition (IBE) existants

Deux IBE à l'oxyde d'éthylène sont recommandés par des organismes scientifiques (DFG 2022, DFG 2024, ACGIH 2019). Il s'agit de l'HEMA mesuré dans les urines et des adduits HEV à l'hémoglobine mesurés dans le sang, ces derniers étant également un indicateur biologique d'effet. Un troisième IBE a été identifié, les adduits N7-HEG à l'ADN mesurés dans les granulocytes.

3.3.1. Acide S-(2-hydroxyéthyl)mercapturique (HEMA) urinaire

En l'état des connaissances actuelles, la demi-vie d'élimination de l'HEMA est estimée inférieure à 5 heures (ACGIH 2019). Ainsi, la mesure de la concentration urinaire de l'HEMA en fin de poste est un indicateur possible de l'exposition pendant le poste de travail qui précède.

- Méthodes de mesure analytiques

La mesure de l'HEMA dans l'urine a fait l'objet de plusieurs développements de méthodes analytiques publiées, sur lesquelles se sont adossés les travaux et documents émis respectivement par le Center for Disease Control and prevention (CDC) (Alwis *et al.* 2012) et la DFG (Eckert, Drexler et Göen 2010; Frigerio *et al.* 2019; Pluym *et al.* 2015; Schettgen ; Schettgen, Musiol et Kraus 2008).

La méthode support des campagnes de mesure du CDC repose sur une préparation minimale du prélèvement (simple dilution), puis sur une mesure par couplage chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) avec deux signaux diagnostiques suivis et une quantification par dilution isotopique (Alwis *et al.* 2012). Cette méthode repose, de fait, sur un haut standard sur le plan analytique, et inclut un ensemble de critères assurant globalement un haut niveau de performance et, *in fine*, de confiance quant aux résultats produits sur le plan à la fois qualitatif (spécificité) et quantitatif (précision, justesse, linéarité). La limite de détection (LOD) (0,6 µg/L d'urine) est, toutefois, proche de la moyenne de concentration observée pour un ensemble de sujets non-fumeurs en population générale ($0,66 \pm 1,16$ µg/L, n=1203). La limite de quantification (LOQ) est implicitement assimilée, dans cette étude, à la LOD. Les méthodes décrites par Frigerio *et al.* (Frigerio *et al.* 2019) et Pluym *et al.* (Pluym *et al.* 2015) reposent globalement sur les mêmes éléments que ceux décrits par Alwis *et al.* (Alwis *et al.* 2012) avec un niveau de performance supérieur s'agissant de la sensibilité, la LOQ établie dans ces deux études étant de 0,3 µg/L et 0,2 µg/L respectivement.

La méthode recommandée par la DFG repose sur une préparation du prélèvement, incluant un enrichissement par extraction en phase solide, suivie d'une mesure par couplage LC-MS/MS, avec quantification par dilution isotopique (Schettgen 2013; Schettgen, Musiol et Kraus 2008). La mesure d'un seul signal diagnostique et, surtout, l'absence d'évaluation de justesse/exactitude conduisent à accorder à cette méthode un niveau de confiance inférieur à celui des méthodes précédemment citées. La LOD (0,5 µg/L d'urine) apparaît, par ailleurs, proche des valeurs basses de concentration rapportées dans cette même étude pour des sujets non-fumeurs (0,7 - 4,7, médiane = 2,0 µg/L) ou fumeurs (0,8 - 7,5, médiane = 5,3 µg/L). La LOQ rapportée (1,5 µg/L) paraît, *a fortiori*, élevée au regard des niveaux de concentration réels attendus pour la fraction basse de la distribution d'exposition. La méthode décrite par Eckert (Eckert 2010) se base sur les mêmes éléments techniques que la méthode décrite dans l'étude de Schettgen *et al.* 2013, mais aboutit à une LOD plus élevée (4,0 µg/L) s'expliquant par l'utilisation d'un instrument spectrométrique d'une génération antérieure.

En conclusion, les méthodes existantes à ce stade et rapportées dans la littérature concernant la mesure de l'HEMA apparaissent globalement robustes et associées à un bon niveau de confiance. La sensibilité de ces méthodes reste toutefois un élément critique pour certaines d'entre elles, au regard de la caractérisation des niveaux d'exposition en deçà du 10^{ème} percentile des distributions typiquement observées. De ce point de vue, les méthodes rapportées par Frigerio *et al.* et Pluym *et al.* apparaissent, *in fine*, comme les plus performantes, ce constat étant directement lié aux instruments de génération plus récente utilisés.

- Facteurs pouvant influencer l'interprétation des mesures de l'HEMA urinaire

Plusieurs éléments doivent être pris en compte dans l'interprétation des concentrations urinaires en HEMA :

- le statut tabagique : l'exposition à la fumée de cigarette, même de façon passive, conduit à une augmentation de la concentration urinaire en HEMA d'un facteur 3 à 5 en population générale. Dans une étude allemande (54 non-fumeurs, 40 fumeurs), les 95^{èmes} percentiles des concentrations mesurées d'HEMA urinaire étaient de 4,7 et 23,9 µg/g de créatinine chez les non-fumeurs et les fumeurs respectivement (Eckert *et al.* 2011 cité dans Eckert 2022). Les mesures d'HEMA

urinaire réalisées dans le cadre de l'étude NHANES⁴ (CDC 2014, NHANES 2011-12) indiquent que les 95^{èmes} percentiles de la distribution étaient de 2,8 et 11,6 µg/g de créatinine respectivement chez les non-fumeurs (1307 individus) et les fumeurs (889 individus), adultes âgés de plus de 20 ans ;

- le génotype et l'ethnie : l'HEMA est formé après conjugaison au glutathion de l'oxyde d'éthylène par l'enzyme polymorphique glutathion-S-transférase GSTT1. Des concentrations en HEMA urinaire plus faibles ont été observées dans une étude réalisée en Chine par rapport aux études réalisées en Europe ou USA (2 µg/g de créatinine et 8,1 µg/g de créatinine chez les non-fumeurs et fumeurs respectivement en Chine) (Hou *et al.* 2012 cité dans Eckert *et al.* 2022). Cette différence peut être expliquée par la différence de prévalence du génotype GSTT1 nul dans les populations asiatiques (60%) et caucasiennes (20%) (Eckert *et al.* 2022 ; Buratti *et al.* 2021). Haufroid *et al.* ont décrit, chez 80 travailleurs exposés à l'oxyde d'éthylène (concentration <1 ppm), les concentrations d'HEMA urinaire selon le phénotype de GSTT1 (15 et 63 individus ayant un phénotype d'activité nul et actif respectivement). Les concentrations mesurées étaient de 1,44 µg/g de créatinine (0,33-6,77) et de 2,63 µg/g de créatinine (0,25-32,54) chez les travailleurs GSTT1 nul et GSTT1 positif respectivement (médiane et min-max) (Haufroid *et al.* 2007) ;
- la spécificité : l'HEMA n'est pas un métabolite spécifique de l'oxyde d'éthylène. Il s'agit aussi d'un métabolite de l'acrylonitrile, du chlorure de vinyle, du 1,2-dibromoéthane, du bromoéthanol et du chloroéthylène (ATSDR 2022, ACGIH 2019). Les experts jugent toutefois la co-exposition à ces agents chimiques peu probable.

3.3.2. Adduits N-(2-hydroxyéthyl)valine (HEV) à l'hémoglobine

En raison de la durée de vie des érythrocytes (environ 120 jours), la mesure de la concentration sanguine en adduits HEV ne doit se faire qu'après au moins trois mois d'exposition.

- Méthodes de mesure analytiques

Plusieurs études décrivent des méthodes permettant de mesurer les adduits à l'hémoglobine de l'oxyde d'éthylène dans les érythrocytes humains et, plus précisément, l'adduit à la valine N-terminale des chaînes protéiques de l'hémoglobine, la N-[2-hydroxyéthyl]valine ou HEV (CDC 2016 ; Schettgen *et al.* 2016; Wu *et al.* 2004).

Les protocoles se composent généralement de 5 étapes :

1. préparation de l'échantillon par extraction de l'hémoglobine des érythrocytes à partir de sang total ;
2. mesure de l'hémoglobine totale dans la solution ;
3. marquage de l'adduit à la valine terminale par la réaction d'Edman modifiée ;
4. extraction des produits d'Edman ;
5. analyse de l'HEV par HPLC-MS/MS ou GC-MS/MS.

⁴ National Health and Nutrition Examination Survey

Les méthodes utilisent la réaction d'Edman modifiée (Törnqvist *et al.* 1986), dans laquelle l'acide aminé N-alkylé forme des produits d'Edman dans des conditions neutres ou alcalines sans changer le pH aux conditions acides requises dans les procédures conventionnelles de réaction d'Edman. Le principe de la réaction a été décrit pour la première fois pour les adduits Hb N-terminaux de l'oxyde d'éthylène, de l'oxyde de propylène et de l'oxyde de styrène (Mowrer *et al.* 1986), puis optimisé pour augmenter le rendement des produits d'Edman de ces adduits (Törnqvist *et al.* 1986).

Les méthodes les mieux décrites et complémentaires sont celles de la DFG (Schettgen *et al.* 2016) et du CDC (CDC 2016). Elles diffèrent principalement sur l'étape 5 de la méthode, c'est-à-dire l'analyse de l'HEV par chromatographie couplée à la spectrométrie de masse en mode tandem. Il est à noter que la réaction d'Edman modifiée est spécifique aux adduits à l'hémoglobine. Seuls les adduits de l'hémoglobine qui peuvent réagir avec le réactif d'Edman dans les conditions utilisées dans cette méthode seront formés. Cette méthode n'est donc pas affectée par la présence d'oxyde d'éthylène libre dans l'échantillon de sang ou par d'éventuelles contaminations au laboratoire.

La méthode recommandée par la DFG depuis 2009 utilise une détection par GC-MS/MS avec une ionisation chimique en mode négatif, avec du méthane comme gaz réactant. La méthode utilise deux transitions pour la détection de l'HEV. Une limite de la méthode est le choix de l'étalon interne qui est l'adduit à l'hémoglobine de l'oxyde de propylène marqué (d_3 -HPV). La calibration est réalisée à partir d'un dipeptide. L'extraction du produit de la réaction d'Edman est réalisée par une extraction liquide/liquide en 2 étapes, qui semble chronophage. Dans ces conditions, la fidélité intermédiaire maximale est de 11,6% et le rendement d'extraction de 88%. La LOQ de la méthode est de 6,0 pmol HEV/g d'hémoglobine.

Le CDC utilise la méthode d'Edman modifiée (Törnqvist *et al.* 2002), affinée pour améliorer la sensibilité et permettre l'automatisation (Vesper *et al.* 2006). La méthode du CDC utilise une détection par HPLC-MS/MS, avec une ionisation de type APCI mode positif. La méthode utilise une seule transition pour la détection de l'HEV ce qui est une faiblesse, mais l'étalon interne est l'adduit à l'hémoglobine de l'oxyde d'éthylène marqué ($^{13}C_5,^{15}N$ -HEV). La calibration est réalisée à partir d'un octapeptide. Il est précisé que la verrerie utilisée doit être silanisée pour éviter l'adsorption de l'octapeptide sur le verre. L'extraction du résultat de la réaction d'Edman est réalisée par extraction liquide/liquide supportée (SLE) automatisée. La fidélité intermédiaire maximale est de 16% et le rendement d'extraction proche de 100%. La LOQ de la méthode est de 12,9 pmol HEV/g d'hémoglobine.

La méthode du CDC possède un avantage en termes de choix de l'étalon interne, bien qu'une seule transition soit détectée. De plus, le document de référence présente les cartes de contrôle avec un coefficient de variabilité maximal de 6,6%. Par ailleurs, la méthode est automatisable. La méthode du CDC possède une LOQ deux fois plus haute que celle de la DFG mais est tout de même inférieure au 95^{ème} percentile des concentrations mesurées en population générale dans l'étude NHANES 2015-16. Les deux méthodes sont bien décrites et peuvent être utilisées pour la surveillance biologique des expositions professionnelles.

- Facteurs pouvant influencer l'analyse des adduits HEV à l'hémoglobine

Plusieurs éléments doivent être pris en compte dans l'interprétation des concentrations sanguines en adduits HEV :

- le statut tabagique : la concentration en adduits HEV a été mesurée dans les études NHANES (NHANES 2017-18). Les 95^{èmes} percentiles étaient de 45 pmol/g d'hémoglobine chez les non-fumeurs et de 458 pmol/g d'hémoglobine chez les fumeurs (NHANES 2017-18), soit un facteur 10 selon le statut tabagique (CDC 2022) ;
- le génotype et l'ethnie : il a été démontré que les individus ayant un phénotype GSTT1 actif ont des concentrations en adduits supérieures de 1/3 par rapport aux individus GSTT1 nul (Thier et Bolt 2000) ;
- la spécificité : l'exposition à l'éthylène peut aussi conduire à la formation d'adduits HEV à l'hémoglobine, du fait de la conversion en oxyde d'éthylène. Les adduits HEV à l'hémoglobine peuvent également se former après exposition à d'autres agents tels que le 2-chloroéthanol ou les ions 2-hydroxyéthylidiazonium (ACGIH 2019). Les experts jugent toutefois la co-exposition à ces agents chimiques peu probable.

3.3.3. Adduits à l'ADN N7-(2-hydroxyéthyl)guanine (N7-HEG)

Les adduits N7-HEG sont théoriquement mesurables dans les lymphocytes circulants. Cependant, contrairement aux adduits à l'hémoglobine qui sont stables dans le temps, les adduits à l'ADN peuvent être réparés ou fixés sous forme de mutations et sont donc des mesures moins fiables de l'exposition (EPA 2016). Les adduits N7-HEG, ne sont par conséquent, pas considérés comme pouvant constituer un IBE pertinent pour la surveillance biologique des expositions professionnelles.

3.3.4. Avantages et inconvénients des IBE identifiés pour la surveillance biologique des expositions professionnelles

Les avantages et les inconvénients des IBE identifiés sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5 : Avantages et inconvénients des IBE identifiés pour la surveillance biologique des expositions professionnelles à l'oxyde d'éthylène

IBE	Avantages	Inconvénients
HEMA urinaire	<p>Existence de corrélations entre les niveaux d'exposition par inhalation et les concentrations urinaires en HEMA</p> <p>Permet l'évaluation de l'exposition professionnelle journalière (demi-vie de 5 heures)</p> <p>Prélèvement non-invasif</p>	<p>IBE non spécifique (acrylonitrile, chlorure de vinyle, du 1,2-dibromoéthane, du bromoéthanol, et du chloroéthylène)</p> <p>Non adapté à l'évaluation de l'exposition chronique</p> <p>Influencé par la formation endogène d'oxyde d'éthylène, le génotype de la glutathion transférase GSTT1 et le statut tabagique</p>
Adduits HEV à l'hémoglobine	<p>Existence de corrélations entre les niveaux d'exposition par inhalation et les concentrations en HEV dans le sang</p> <p>Permet l'évaluation des expositions professionnelles chroniques (durée de vie des érythrocytes = 120 jours)</p> <p>Modèle PBK chez l'Homme disponible (corrélation exposition par inhalation et concentration en adduits)</p>	<p>Non-spécifique (2-chloroéthanol ou les ions 2-hydroxyéthylidiazonium)</p> <p>Inadapté aux expositions de courtes durées, doit être mesuré après au moins 3 mois d'exposition</p> <p>Influencé par la formation endogène d'oxyde d'éthylène, le génotype de la glutathion transférase GSTT1 et le statut tabagique</p> <p>Prélèvement invasif</p>
Adduits N7-HEG à l'ADN		<p>Peuvent être réparés ou fixés sous forme de mutations et sont donc des mesures moins fiables de l'exposition que les adduits à l'hémoglobine</p> <p>Prélèvement invasif</p>

Les experts retiennent donc l'HEMA urinaire (exposition journalière) et les adduits HEV à l'hémoglobine (exposition chronique) comme des IBE potentiels pour la surveillance biologique des expositions professionnelles à l'oxyde d'éthylène.

3.4. Valeurs limites biologiques existantes

3.4.1. HEMA urinaire

A ce jour, aucune recommandation de valeur limite biologique (VLB) n'a été identifiée pour l'HEMA urinaire.

Seule une étude s'intéressant à la corrélation entre l'exposition atmosphérique à l'oxyde d'éthylène et les concentrations urinaires en HEMA a pu être identifiée. Ainsi, Haufroid *et al.* ont mesuré des concentrations en oxyde d'éthylène dans l'air à 0,028 ppm (min-max 0,009-0,18 ; n=68) associées à des concentrations urinaires en HEMA à 2,54 µg/g de créatinine (min-max 0,25-32,54 ; n=78) dans 7 unités de stérilisation (dont 6 à l'hôpital et 1 dans une faculté vétérinaire) (Haufroid *et al.* 2007). Les auteurs notent une corrélation positive entre la concentration atmosphérique en oxyde d'éthylène et la concentration urinaire en HEMA en fin de poste ($\rho = 0.39$; $P = 0.007$, $n = 46$).

Cependant, les experts considèrent que l'ensemble des données disponibles ne permet pas de caractériser la relation entre la concentration en HEMA d'une part, et les effets sanitaires ou la concentration atmosphérique en oxyde d'éthylène d'autre part.

3.4.2. Adduits HEV à l'hémoglobine

L'oxyde d'éthylène étant cancérigène pour l'Homme, la DFG ne propose pas de valeur BAT (valeur limite biologique) mais présente, conformément à sa méthodologie, des équivalents d'exposition pour les substances cancérigènes (EKA). Des études en milieu professionnel ont mis en évidence une corrélation entre les concentrations atmosphériques d'oxyde d'éthylène et les niveaux d'adduits HEV à l'hémoglobine (ATSDR 2022; Bolt 2012). La DFG a proposé en 1999 une corrélation entre l'exposition par inhalation à l'oxyde d'éthylène et la concentration en adduits HEV à l'hémoglobine en se basant sur l'étude d'Angerer *et al.* de 1998 (Bolt 2012; Eckert *et al.* 2022; Eckert *et al.* 2024). Dans cette étude, les concentrations atmosphériques d'oxyde d'éthylène se situaient entre 0,2 et 8,5 ppm. Les concentrations d'adduits variaient entre 5220 et 32700 pmol/g d'hémoglobine chez 9 personnes régulièrement exposées et entre 518 et 3320 pmol/g d'hémoglobine chez 3 personnes occasionnellement exposées (Angerer, Bader et Krämer 1998).

Cette corrélation a été revue et confirmée par la DFG en 2024 (Eckert *et al.* 2024). Les valeurs EKA établies à partir cette corrélation sont présentées dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Corrélations entre exposition par inhalation et concentrations en adduits HEV à l'hémoglobine (Eckert *et al.* 2024)

Oxyde d'éthylène – concentration atmosphérique		EKA - HEV (pmol/g d'hémoglobine)
ppm	mg/m ³	
0,1	0,183	400
0,5	0,92	2000
1	1,83	4000
2	3,66	8000

Lors de sa revue des études rapportant des corrélations disponibles en 2024 (cf Figure 2), la DFG mentionne l'étude de Hagmar *et al.* (Hagmar *et al.* 1991) qui couvre une gamme de concentrations beaucoup plus large allant de 0,02 à 4 ppm d'oxyde d'éthylène. Dans cette étude, les expositions à l'oxyde d'éthylène de plusieurs groupes d'employés (4 à 16 par groupe) exposés professionnellement (production et stérilisation d'outils médicaux) ont été

estimées et comparées aux concentrations en adduits HEV à l'hémoglobine. La DFG considère toutefois que l'exposition externe à l'oxyde d'éthylène dans cette étude n'a pas été mesurée directement, mais seulement estimée ou déterminée indirectement. Il est noté que les résultats de la simulation du modèle PBK de Filser et Klein (Filser et Klein 2018) sont très proches des résultats de l'étude de Hagmar et al. (Hagmar *et al.* 1991) sans que la DFG se prononce sur sa pertinence. La DFG maintient sa précédente corrélation obtenue à partir de l'étude de Angerer de 1998 pour proposer des valeurs EKA.

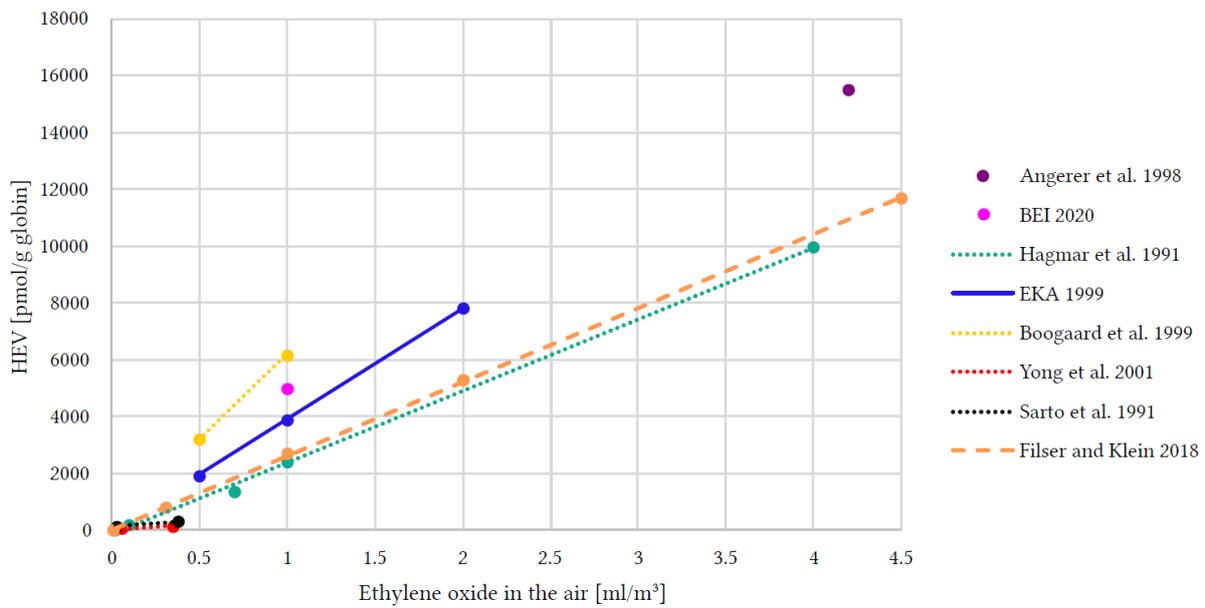


Figure 2 : Synthèse des corrélations disponibles entre les concentrations d'oxyde d'éthylène dans l'air et la concentration des adduits HEV à l'hémoglobine (Eckert *et al.* 2024)

Une autre approche présentée par Boogaard *et al.* (Boogaard 2002; Boogaard, Rocchi et van Sittert 1999) a consisté à estimer la concentration en adduits à l'équilibre après 126 jours d'exposition, en tenant compte de l'augmentation des adduits à l'hémoglobine avec la durée de l'exposition et de la perte quotidienne d'adduits en raison de l'élimination des érythrocytes (Fennell *et al.* 1992 cité dans ACGIH 2019). La concentration à l'équilibre est estimée en considérant une augmentation quotidienne (incrément) de la concentration en adduits HEV à l'hémoglobine dont la valeur de la pente est obtenue à partir de l'étude de Boogaard *et al.* de 1999 chez des travailleurs dans une usine pétrochimique fabriquant des glycols (Boogaard 2002). Les mesures individuelles d'exposition ont été réalisées sur une journée de travail de 8 heures par badges à diffusion passive ou prélèvement actifs sur tubes de charbon actif. Une première étude réalisée en 1990 sur 4 mois (n=20), n'a pas mis en évidence de corrélation entre l'exposition atmosphérique et les niveaux d'adduits HEV à l'hémoglobine. Une seconde étude en 1992, a suivi les niveaux d'adduits avant et après une période de maintenance, montrant des expositions généralement faibles (avec un maximum de 2,5 ppm). Les niveaux d'adduits ont varié de 0 à 213 pmol/g d'hémoglobine, avec une médiane de 58,4 pmol/g d'hémoglobine, ce qui indique une légère augmentation des adduits pendant l'exposition. La corrélation entre la concentration atmosphérique d'oxyde d'éthylène et la formation d'adduits HEV à l'hémoglobine après une journée de travail (Boogaard, Rocchi et van Sittert 1999) est présentée dans la Figure 3.

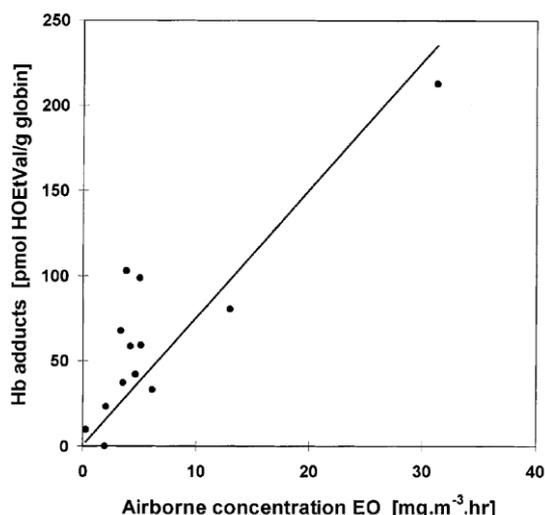


Figure 3 : Corrélation entre l'exposition par inhalation à l'oxyde d'éthylène (sur 8 heures) et la formation d'adduits HEV à l'hémoglobine après une journée de travail (n=13) (Boogaard, Rocchi et van Sittert 1999)

Les équations permettant d'estimer la concentration en adduits HEV à partir de la concentration en oxyde d'éthylène dans l'air sont présentées ci-dessous (Boogaard 2002) :

$$\text{HEV [pmol/g hémoglobine/jour]} = 7,53 \times \text{Air oxyde d'éthylène [mg/(m}^3 \cdot \text{h)]}$$

$$A_{ss} = 0,5 \times t_{er} \times a$$

Avec A_{ss} : la concentration à l'équilibre des adduits, t_{er} : la durée de vie des érythrocytes (126 jours) et a : l'augmentation quotidienne moyenne des adduits en 7 jours.

Le SCOEL, dans son document de 2012, a estimé, par extrapolation, les concentrations d'adduits HEV à l'hémoglobine correspondant aux concentrations atmosphériques associées aux excès de risque individuel à partir du modèle de Boogaard de 2002 (cf Tableau 7). Aucune autre approche d'extrapolation n'est discutée par le SCOEL parmi celles disponibles à la date des travaux telles que l'utilisation des modèles PBK (Csanády *et al.* 2000; Krishnan *et al.* 1992) ou la corrélation présentée par la DFG en 1999 et basée sur les travaux d'Angerer *et al.* (Angerer, Bader et Krämer 1998) (SCOEL 2012).

Tableau 7 : Concentrations atmosphériques (en ppm) correspondant à des excès de risque individuel (ERI) de mortalité par cancer lymphoïde pour une exposition professionnelle de 40 ans (Valdez-Flores *et al.* 2011) et estimation des concentrations en adduits à l'hémoglobine HEV correspondant par extrapolation (Boogaard 2002) d'après SCOEL 2012

ERI	Concentration atmosphérique (ppm)	Concentration en adduits à l'hémoglobine HEV (pmol HEV/g d'hémoglobine)
4×10^{-3}	21,35	136600
1×10^{-3}	6,58	42100
4×10^{-4}	2,77	17700
1×10^{-4}	0,712	4560
4×10^{-5}	0,286	1830
1×10^{-5}	0,072	460

L'ACGIH a considéré, pour recommander son *biological exposure index* (BEI) correspondant à une exposition atmosphérique de 1 ppm à de l'oxyde d'éthylène, la moyenne des concentrations des adduits HEV à l'hémoglobine estimées, d'une part, à partir de l'approche de la DFG de 1999 et, d'autre part, de celle calculée par l'équation de corrélation établie par Boogaard en 2002, à savoir 3915 et 6804 pmol HEV/g d'hémoglobine respectivement.

L'ACGIH a ainsi recommandé en 2019 une BEI de 5000 pmol HEV/g d'hémoglobine (5360 arrondis à 5000 pmol HEV/g d'hémoglobine). Le moment de prélèvement n'est pas spécifié et considéré comme non critique en raison de la stabilité des adduits HEV à l'hémoglobine dans le temps (ACGIH 2019).

Tableau 8 : Synthèse des valeurs limites biologiques et valeurs EKA pour les adduits HEV à l'hémoglobine proposées par la DFG et l'ACGIH

Indicateur biologique d'exposition		Adduits HEV à l'hémoglobine		
Organisme		ACGIH	DFG	
Année		2019	1999 (dernière révision 2024)	
Valeur de référence	Nom	BEI de 5000 pmol HEV/g d'hémoglobine correspondant à une exposition à une VLEP-8h de 1 ppm	EKA (équivalence d'exposition pour les agents cancérogènes)	
	Valeur		Oxyde d'éthylène (ppm)	pmol HEV/g d'hémoglobine
			0,1	400
			0,5	2000
			1	4000
2	8000			
Population cible		Travailleurs		
Approche de construction		Basée sur la relation entre concentration interne-concentration dans l'air	EKA basée sur la relation entre concentration interne et concentration dans l'air	
Etude clé	Référence	Angerer 1998, Boogaard <i>et al.</i> 1999, Boogaard 2002	Angerer 1998	
	Espèce	Homme		
	Exposition (durée, voie)	Inhalation en milieu professionnel	Inhalation en milieu professionnel	

3.5. Valeurs d'imprégnation populationnelle

3.5.1. HEMA urinaire

L'ACGIH a recommandé en 2019 un BEI populationnel (pop BEI) de 5 µg/g de créatinine (7 µg/L) pour l'HEMA urinaire. Cette valeur est basée sur le 95^{ème} percentile des concentrations d'HEMA mesurées dans l'étude NHANES 2011-2012 (résultats publiés dans le correctif de

juillet 2014) dans une population générale d'adultes de plus de 20 ans, sans distinction du statut tabagique, (n=1568) d'une valeur de 5,17 µg/g de créatinine. Le document de l'ACGIH indique également pour information les valeurs des 95^{èmes} percentiles mesurés chez les non-fumeurs (n=1307) et les fumeurs (n=889) de 2,79 µg/g de créatinine et 11,6 µg/g de créatinine respectivement. L'ACGIH note que chez les non-fumeurs non exposés à d'autres substances formant du HEMA (chlorure de vinyle, acrylonitrile, bromoéthanol, 1,2-dibromoéthane et chloroéthylène), un dépassement de ce BEI populationnel suggère fortement une exposition professionnelle à l'oxyde d'éthylène (ACGIH 2019).

Une valeur BAR (valeur de référence en population non exposée) de 5 µg HEMA/g de créatinine mesurée en fin de poste après plusieurs postes a été proposée par la DFG en 2022 (Eckert *et al.* 2022) car :

- les études présentant des 95^{èmes} percentiles pour les concentrations d'HEMA urinaires chez des populations non professionnellement exposées et non-fumeurs conduisent à des valeurs allant de 2 à 6 µg HEMA/g de créatinine ;
- les 95^{èmes} percentiles (disponibles ou calculés) chez des populations non exposées professionnellement et non-fumeurs de 2 études allemandes sont de 4,7 µg HEMA/g de créatinine pour l'étude de Eckert *et al.* de 2011 et d'environ 4–5 µg HEMA/g de créatinine pour celle de Pluym *et al.* de 2015.

Tableau 9 : Synthèse des valeurs existantes correspondant à des VIP pour l'HEMA urinaire proposées par des organismes scientifiques

Indicateur biologique d'exposition		HEMA urinaire	HEMA urinaire
Organisme		DFG	ACGIH
Année		2022	2019
Valeur de référence	Nom	BAR	BEI*
	Valeur	5 µg/g de créatinine	5 µg/g de créatinine
Moment de prélèvement		Fin de l'exposition ou fin de poste ; pour les expositions de longue durée : fin de poste après plusieurs périodes de travail	Fin de poste
Population cible		Travailleurs non-fumeurs	Travailleurs
Approche de construction		P95 en population générale non-fumeurs	P95 en population générale d'adultes de plus de 20 ans, sans distinction du statut tabagique
Etudes clé	Références des études	Calafat <i>et al.</i> 1999 ; Eckert <i>et al.</i> 2011 ; Frigerio <i>et al.</i> 2020 ; Hou <i>et al.</i> 2012 ; Pluym <i>et al.</i> 2015	Campagne NHANES 2011-2012 (CDC 2014)
	Nombre d'individus dans l'étude	n=214 (Calafat <i>et al.</i> 1999) ; n=54 (Eckert <i>et al.</i> 2011) ; n=39 (Frigerio <i>et al.</i> 2020) ; n=58 (Hou <i>et al.</i> 2012) ; n=25 (Pluym <i>et al.</i> 2015)	n = 1568

* l'ACGIH indique que cet IBE est non spécifique car ce métabolite est également formé en cas d'exposition au chlorure de vinyle, à l'acrylonitrile, au bromoéthanol, au 1,2-dibromoéthane et au chloroéthylène.

Parmi les données les plus récentes désormais disponibles en population générale, l'étude NHANES 2017-2018 indique des 95^{èmes} percentiles pour les concentrations d'HEMA urinaire, chez les adultes âgés de plus de 20 ans et sans distinction du statut tabagique (n=1654), de 4,73 µg/g de créatinine (CI 3,77-6,21). Par ailleurs, l'étude NHANES 2015-2016 où l'HEMA a été mesuré chez les non-fumeurs (n=1460) et les fumeurs (n=825) rapportent des 95^{èmes} percentiles pour les concentrations d'HEMA urinaire de 3,53 µg/g de créatinine (IC 3,08-4,30) et 12,0 µg/g de créatinine (IC 9,55-14,1) respectivement (CDC 2022).

Les données en population générale non fumeuse permettent d'identifier une **VIP de 3,53 µg/g de créatinine**. Le dépassement de cette VIP signe une surexposition à l'oxyde d'éthylène, dont l'exposition aux fumées de tabac est une cause extra-professionnelle fréquente (95^{ème} percentile des fumeurs = 12 µg/g de créatinine).

3.5.2. Adduits HEV à l'hémoglobine

A ce jour, l'ACGIH ne propose pas de BEI basé sur les niveaux de concentration de cet IBE mesurés dans la population générale comme fait pour l'HEMA.

En 2022, la DFG a recommandé une valeur BAR (valeur de référence en population non exposée) de 60 pmol HEV/g d'hémoglobine. Elle est basée sur les 95^{èmes} percentiles des concentrations en adduits HEV à l'hémoglobine mesurées dans des populations non exposées professionnellement et non-fumeurs. La DFG a pris en compte les résultats de l'étude NHANES des années 2013-14 et 2015-16 (CDC 2020), ainsi que des études moins représentatives en termes de nombre de participants (Bader *et al.* 1995, Bailey *et al.* 1988, Bono *et al.* 1999, Schettgen *et al.* 2016 cités dans Eckert *et al.* 2022). A partir de ces études, une concentration moyenne du 95^{ème} percentile a été estimée à 53 pmol HEV/g d'hémoglobine conduisant à la recommandation de la valeur BAR de 60 pmol HEV/g d'hémoglobine (Eckert *et al.* 2022). En raison des concentrations de HEV nettement plus élevées chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs (un facteur de 5 à 10), et du fait que cette augmentation dépend directement du nombre de cigarettes consommées quotidiennement, la DFG ne prend en compte que les concentrations des non-fumeurs pour établir la valeur BAR (Eckert *et al.* 2022).

Tableau 10 : Synthèse des valeurs existantes correspondant à des VIP actuellement recommandées pour les adduits HEV à l'hémoglobine par des organismes scientifiques

Indicateur biologique d'exposition		Adduits HEV à l'hémoglobine
Organisme		DFG
Année		2022
Valeur de référence	Nom	BAR
	Valeur	60 pmol HEV/g d'hémoglobine
Population cible		Travailleurs non-fumeurs
Approche de construction		P95 Population générale, adultes de plus de 20 ans non-fumeurs
Etudes clé	Etudes de référence	NHANES 2013-14 et 2015-16 (CDC 2020) et Bader <i>et al.</i> 1995, Bailey <i>et al.</i> 1988, Bono <i>et al.</i> 1999, Schettgen <i>et al.</i> 2016
	Nombre d'individus	1267 (NHANES 2015-16)

Au regard des données actuellement disponibles, l'étude en population générale la plus représentative et la plus récente utilisable pour la recommandation d'une VIP est l'étude NHANES 2017-2018 où les adduits HEV à l'hémoglobine ont été mesurés chez les non-fumeurs (n=1232) et les fumeurs (n=351) à des concentrations pour les 95^{èmes} percentiles de 45,0 pmol HEV/g d'hémoglobine (IC 38,7-49,9) et 458 pmol HEV/g d'hémoglobine (IC 392-526) respectivement. A noter que les données sans distinction du statut tabagique pour cet indicateur ne sont pas disponibles.

Les données en population générale non fumeuse permettent d'identifier une **VIP de 45 pmol/g d'hémoglobine**. Le dépassement de cette VIP signe une surexposition à l'oxyde d'éthylène, dont l'exposition aux fumées de tabac est une cause extra-professionnelle fréquente (95^{ème} percentile des fumeurs = 458 pmol/g d'hémoglobine).

3.6. Synthèse et conclusions

L'analyse des données disponibles conduit à identifier deux IBE utilisables pour la surveillance biologique des expositions professionnelles à l'oxyde d'éthylène, bien que non spécifiques de l'exposition à cette seule substance, à savoir l'HEMA urinaire et les adduits HEV à l'hémoglobine.

Concernant l'HEMA urinaire, sa demi-vie d'élimination étant estimée inférieure à 5 heures, la mesure de la concentration urinaire de l'HEMA en fin de poste est un indicateur reflétant l'exposition journalière.

A ce jour, aucune recommandation de valeur limite biologique (VLB) n'a été identifiée pour l'HEMA urinaire. De fait, les données disponibles ne permettent pas d'établir des corrélations entre les concentrations d'HEMA urinaire d'une part et les effets sanitaires ou l'exposition externe d'autre part.

En ce qui concerne des valeurs pouvant être considérées comme équivalentes aux VIP recommandées par l'Anses⁵, la DFG et l'ACGIH recommandent tous deux une valeur de référence de 5 µg/g de créatinine :

- pour l'ACGIH, elle correspond aux 95^{èmes} percentiles des concentrations mesurées dans une population générale d'adultes non exposés professionnellement, sans distinction du statut tabagique, à partir des données de l'étude NHANES 2011-2012 . Cette valeur a été établie en 2019 ;
- pour la DFG, elle est basée sur des 95^{èmes} percentiles des concentrations d'HEMA urinaire mesurés ou calculés pour des populations non professionnellement exposées et non-fumeurs à partir d'un ensemble d'études (Calafat *et al.* 1999, Eckert *et al.* 2011, Frigerio *et al.* 2020, Hou *et al.* 2012, Pluym *et al.* 2015 cités dans Eckert *et al.* 2022). Cette valeur a fait l'objet d'une évaluation en 2022 et est applicable à une population de travailleurs non-fumeurs.

Au regard des données actuellement disponibles et, conformément au guide méthodologique de l'Anses, l'utilisation du 95^{ème} percentile des données de l'étude NHANES (2017-2018) chez les non-fumeurs permet d'identifier une VIP pour l'HEMA urinaire de **3,53 µg/g de créatinine**.

⁵ Il s'agit de la BAR pour la DFG et d'un BEI populationnel pour l'ACGIH.

En ce qui concerne les adduits HEV à l'hémoglobine, ils reflètent une exposition cumulée sur 3 à 4 mois. Dans le cadre d'une exposition répétée, il est recommandé de ne commencer à les mesurer qu'après une exposition d'au moins trois mois. Le moment de prélèvement pour la mesure des concentrations en adduits HEV à l'hémoglobine n'est pas critique en raison de la stabilité de ces adduits.

A ce jour, les données disponibles ne permettent pas d'établir une corrélation directe entre les concentrations des adduits HEV à l'hémoglobine et les effets sanitaires. En revanche, les relations entre l'exposition externe à l'oxyde d'éthylène et la concentration des adduits HEV à l'hémoglobine, d'une part et les effets sanitaires d'autre part, sont assez bien caractérisées. Il est donc possible d'identifier des concentrations des adduits HEV à l'hémoglobine, correspondant à des niveaux de risque sanitaire.

En ce qui concerne les recommandations de valeurs limites biologiques existantes pour cet IBE :

- le SCOEL, dans son document de 2012, conformément à sa méthodologie, ne recommande pas de VLEP ni de VLB pour les agents cancérogènes. Il a estimé, par extrapolation en utilisant le modèle de Boogaard de 2002, les concentrations d'adduits HEV à l'hémoglobine correspondant à des expositions à différentes concentrations atmosphériques d'oxyde d'éthylène en précisant les excès de risque individuel de mortalité par cancer lymphoïde associés pour une exposition professionnelle de 40 ans.
- l'ACGIH a recommandé, en 2019, un BEI de 5000 pmol HEV/g d'hémoglobine (5360 arrondis à 5000 pmol HEV/g d'hémoglobine) correspondant à une exposition atmosphérique de 1 ppm à l'oxyde d'éthylène. Cette valeur correspond à la moyenne des concentrations des adduits HEV à l'hémoglobine estimées, d'une part à partir de l'approche de la DFG de 1999 et d'autre part, par l'équation de corrélation établie par Boogaard en 2002, à savoir 3915 et 6804 pmol HEV/g d'hémoglobine respectivement.
- la DFG, conformément à sa méthodologie, ne propose pas de VLB pour les agents cancérogènes et fournit des estimations des concentrations d'adduits HEV à l'hémoglobine, en fonction de différentes concentrations atmosphériques d'oxyde d'éthylène. La corrélation de la DFG établie en 1999 et basée sur les travaux d'Angerer (Angerer, Bader et Krämer 1998), après réévaluation, a été confirmée en 2024.

Tableau 11 : Corrélations entre concentrations atmosphériques en oxyde d'éthylène et concentrations en adduits à l'hémoglobine HEV selon la DFG, le SCOEL et l'ACGIH.

Oxyde d'éthylène (ppm)	pmol HEV/g d'hémoglobine		
	DFG	SCOEL	ACGIH
0,1	400	683	
0,5	2000	3415	
1	4000	6831	5000
2	8000	13662	

Ainsi, pour estimer la corrélation entre les concentrations atmosphériques d'oxyde d'éthylène et les concentrations des adduits HEV à l'hémoglobine, des études ou approches différentes ont été retenues par les différents comités d'experts. Les pertinence, fiabilité ou robustesse de chacune des corrélations ainsi établies n'ont pas été analysées par les experts dans le cadre de ces travaux.

Parallèlement à la caractérisation des relations entre l'exposition externe à l'oxyde d'éthylène et la concentration des adduits HEV à l'hémoglobine, le SCOEL a identifié la publication de Valdez-Flores *et al.* de 2011 comme étude de référence pour la caractérisation de l'association entre l'exposition externe à l'oxyde d'éthylène et le risque de cancer (en l'occurrence, celui de tumeurs hématologiques lymphoïdes). Cette double caractérisation des relations entre la concentration atmosphérique d'oxyde d'éthylène et celle des adduits HEV à l'hémoglobine d'une part, le risque sanitaire d'autre part, peut permettre indirectement d'identifier des seuils sanitaires de la concentration des adduits HEV à l'hémoglobine. Il apparaît toutefois nécessaire de réévaluer la corrélation retenue par le SCOEL entre l'excès de risque individuel de mortalité par cancers lymphoïdes pour une exposition professionnelle de 40 ans et la concentration en oxyde d'éthylène dans l'air en lien avec celle proposée par l'US EPA sur la base des cancers lymphoïdes, chez les hommes et les femmes, et du sein chez la femme (EPA 2016) (cf. Annexe 3).

En ce qui concerne les valeurs pouvant être considérées comme équivalentes aux VIP recommandées par l'Anses pour les adduits HEV à l'hémoglobine, seule la recommandation d'une valeur BAR de la DFG de 2022 est actuellement disponible. La valeur recommandée de 60 pmol HEV/g d'hémoglobine est basée sur les 95^{èmes} percentiles des concentrations d'adduits HEV à l'hémoglobine mesurées dans des populations non exposées professionnellement et non-fumeurs de plusieurs études (NHANES (2013-14), NHANES (2015-16) (CDC 2020), Bader *et al.* 1995, Bailey *et al.* 1988, Bono *et al.* 1999, Schettgen *et al.* 2016 cités dans Eckert *et al.* 2022).

Au regard des données actuellement disponibles, et conformément au guide méthodologique de l'Anses, l'utilisation du 95^{ème} percentile des données chez les non-fumeurs de l'étude NHANES (2017-2018) permet d'identifier une VIP pour les adduits HEV à l'hémoglobine de **45 pmol/g d'hémoglobine**.

En conclusion,

– **en ce qui concerne la concentration urinaire de l'HEMA :**

- il est possible de l'utiliser pour situer, par rapport à celle de la population générale non-fumeurs, l'exposition d'une personne exposée à une ou plusieurs sources spécifiques d'oxyde d'éthylène. Le prélèvement urinaire doit être réalisé en fin de poste de travail, n'importe quel jour de la semaine. La VIP recommandée est de 3,53 µg/g de créatinine. Elle correspond au 95^{ème} percentile de la distribution de la concentration urinaire de l'HEMA, dans la population générale d'adultes non-fumeurs. Le 95^{ème} percentile de la distribution est 3 à 4 fois plus élevé chez les fumeurs (12 µg/g de créatinine) parce que la fumée de tabac constitue une source spécifique d'exposition à l'oxyde d'éthylène et un facteur de confusion aux expositions professionnelles faibles ou modérées à l'oxyde d'éthylène. Une valeur inférieure au 95^{ème} percentile de la distribution de la concentration urinaire en HEMA chez les fumeurs ne permet pas d'exclure une exposition professionnelle à l'oxyde d'éthylène.
- les données disponibles ne permettent pas d'identifier de valeur sanitaire de référence et, en particulier, de VLB.

– **en ce qui concerne la concentration des adduits HEV à l'hémoglobine**

- il est possible de les utiliser pour situer, par rapport à celle de la population générale de non-fumeurs, l'exposition d'une personne exposée à une ou plusieurs sources spécifiques d'oxyde d'éthylène. Le prélèvement de sang peut être réalisé à n'importe quel moment, mais pour le premier contrôle en cas d'exposition répétée, au moins 3 mois après le début de l'exposition. La VIP identifiée est de 45 pmol/g d'hémoglobine. Elle correspond au 95^{ème} percentile de la distribution de la concentration sanguine, dans la population générale d'adultes non-fumeurs. Le 95^{ème} percentile de la distribution est 10 fois plus élevé chez les fumeurs (458 pmol/g d'hémoglobine), parce que la fumée de tabac constitue une source spécifique d'exposition à l'oxyde d'éthylène et un facteur de confusion pour les expositions professionnelles faibles ou modérées à l'oxyde d'éthylène. Autrement dit, une valeur inférieure au 95^{ème} percentile de la distribution de la concentration sanguine en adduits HEV à l'hémoglobine chez les fumeurs, ne permet pas d'exclure une exposition professionnelle à l'oxyde d'éthylène.
- les données disponibles permettent une caractérisation des associations de la concentrations des adduits HEV à l'hémoglobine avec l'exposition externe à l'oxyde d'éthylène, d'une part et avec les effets sanitaires, en particulier le risque de cancer d'autre part.
- à la VLEP actuelle de 1 ppm d'oxyde d'éthylène correspond une concentration de 4000 à 6800 pmol/g d'hémoglobine d'adduits HEV, d'après les différentes évaluations disponibles. Une réévaluation des associations entre l'exposition externe à l'oxyde d'éthylène et les risques sanitaires, d'une part, la concentration des adduits HEV à l'hémoglobine, d'autre part, est un préalable nécessaire à l'identification d'une VLB pour cet IBE. Les experts soulignent qu'en utilisant la relation dose-réponse établie d'une part par la DFG et d'autre part par le SCOEL, les concentrations d'adduits HEV à l'hémoglobine seraient :
 - respectivement de 4000 et 6800 pmol/g d'hémoglobine pour une exposition à une concentration atmosphérique de 1 ppm ;
 - respectivement de 400 et 680 pmol/g d'hémoglobine pour une exposition à une concentration atmosphérique de 0,1 ppm.

Or, le 95^{ème} percentile de cet IBE mesuré dans la population générale d'adultes fumeurs étant de 458 pmol/g d'hémoglobine, cet IBE ne pourrait plus être utilisé pour évaluer les expositions professionnelles de fumeurs correspondant à une concentration atmosphérique de 0,1 ppm en supposant que les corrélations utilisées par la DFG et le SCOEL sont adéquates.

La concentration urinaire de l'HEMA mesurée sur un prélèvement réalisé en fin de poste de travail est un indicateur de l'exposition à l'oxyde d'éthylène pendant ce poste. La concentration des adduits HEV à l'hémoglobine est un indicateur de l'exposition cumulée des 3-4 mois précédant le prélèvement. En fonction du profil d'exposition, il pourrait donc y avoir un intérêt à combiner les mesures de ces deux IBE. En pratique, il n'y a pas de VLB identifiable pour la concentration urinaire d'HEMA et il y en a potentiellement une pour les adduits HEV à l'hémoglobine, ce qui justifie d'employer, en première intention, ce second IBE plutôt que le premier.

Le tabagisme, exposant à l'oxyde d'éthylène, interfère avec la surveillance biologique de l'exposition professionnelle à cette substance. Quand la population de travailleurs

professionnellement exposés à l'oxyde d'éthylène comprend des fumeurs, cette interférence peut être gérée en couplant biométrie et surveillance atmosphérique de l'exposition à l'oxyde d'éthylène.

Les experts tiennent à indiquer que, préalablement à tout travail d'expertise visant à établir des relations entre les concentrations atmosphériques et les concentrations des adduits HEV à l'hémoglobine, un travail visant à actualiser les corrélations entre les concentrations atmosphériques d'oxyde d'éthylène et les effets sanitaires sera nécessaire.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Conformément aux conclusions de son Comité d'experts spécialisé (CES) « Valeurs Sanitaires de référence », l'Anses conclut à l'utilisation possible de la concentration urinaire en HEMA et de la concentration des adduits HEV à l'hémoglobine comme indicateurs biologiques d'exposition (IBE) pour la surveillance biologique des expositions professionnelles à l'oxyde d'éthylène, de nature complémentaires.

La concentration urinaire de l'HEMA mesurée sur un prélèvement réalisé en fin de poste de travail est un indicateur de l'exposition à l'oxyde d'éthylène pendant ce poste. La concentration des adduits HEV à l'hémoglobine est un indicateur de l'exposition cumulée des 3-4 mois précédant le prélèvement. En fonction du profil d'exposition, il peut y avoir un intérêt à combiner les mesures de ces deux IBE. Faute de valeur limite biologique (VLB) identifiable pour la concentration urinaire d'HEMA, l'utilisation de la concentration des adduits HEV à l'hémoglobine peut se justifier en première intention.

Au regard des données actuellement disponibles, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail recommande, pour le suivi biologique des travailleurs exposés à l'oxyde d'éthylène :

- **une valeur d'imprégnation populationnelle (VIP) de 3,53 µg/g de créatinine pour l'HEMA urinaire (moment de prélèvement en fin de poste de travail, n'importe quel jour de la semaine).** La valeur recommandée de 3.53 µg/g de créatinine correspond à la valeur du 95^{ème} percentile des concentrations mesurées dans une population générale d'adultes non-fumeurs, à partir des données de l'étude NHANES (2015-2016). La fumée de tabac constituant une source spécifique d'exposition à l'oxyde d'éthylène et un facteur de confusion aux expositions professionnelles faibles ou modérées, l'Anses indique que la valeur du 95^{ème} percentile des concentrations mesurées dans une population générale d'adultes fumeurs, à partir des données de cette étude est de 12,0 µg/g de créatinine⁶;
- **une valeur d'imprégnation populationnelle (VIP) de 45 pmol/g d'hémoglobine pour les adduits à l'hémoglobine (moment de prélèvement indifférent ; pour le premier contrôle en cas d'exposition répétée, au moins 3 mois après le début de l'exposition).** La valeur recommandée de 45 pmol/g d'hémoglobine correspond à la valeur du 95^{ème} percentile des concentrations mesurées dans une population générale d'adultes non-fumeurs, à partir des données de l'étude NHANES (2017-2018). L'Anses indique que la valeur du 95^{ème} percentile des concentrations

⁶ Lors de travaux antérieurs sur des IBE, l'Anses avait proposé des valeurs distinctes selon les deux types de population (par ex. pour le suivi de l'exposition au 1,3-butadiène et à l'acrylamide).

mesurées dans une population générale d'adultes fumeurs, à partir des données de cette étude est de 458 pmol/g d'hémoglobine.

L'Anses rappelle que les VIP ne permettent pas une interprétation en termes de risque sanitaire. Elles permettent de situer les mesures de concentrations des indicateurs biologiques d'exposition dans le cadre de la surveillance biologique chez des travailleurs par rapport aux niveaux d'imprégnation observés dans une population générale d'adultes en âge de travailler (dans son ensemble ou pour une fraction de celle-ci de même âge et/ou même sexe et/ou de même statut tabagique, *etc.*).

L'Anses indique que l'élaboration d'une VLB pour l'indicateur « adduits HEV à l'hémoglobine » est dans son principe envisageable mais qu'elle nécessite une réévaluation préalable des associations entre l'exposition externe à l'oxyde d'éthylène et les risques de cancers.

En utilisant la relation dose-réponse établie à ce jour sur une durée de vie professionnelle, d'une part par la DFG et d'autre part par le SCOEL, les concentrations d'adduits HEV à l'hémoglobine seraient :

- respectivement de 4000 et 6800 pmol/g d'hémoglobine pour une exposition à une concentration atmosphérique de 1 ppm ;
- respectivement de 400 et 680 pmol/g d'hémoglobine pour une exposition à une concentration atmosphérique de 0,1 ppm.

Au regard des valeurs du 95^{ème} percentile de cet IBE mesuré dans une population générale d'adultes fumeurs⁷, cet IBE ne pourrait plus être utilisé pour évaluer les expositions professionnelles de fumeurs correspondant à une concentration atmosphérique de 0,1 ppm en supposant que les corrélations utilisées par la DFG et le SCOEL sont adéquates.

Enfin, l'Anses rappelle que l'oxyde d'éthylène étant classé cancérigène et mutagène de catégorie 1B (mentions de danger respectives: H350 : peut provoquer le cancer et H340 : peut induire des anomalies génétiques), la substitution des substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR) par des substances, mélanges ou procédés moins nocifs doit être une démarche prioritaire pour la prévention du risque chimique et que l'exposition, lorsqu'elle ne peut être évitée, doit être réduite au niveau le plus faible possible.

Pr Benoît Vallet

⁷ A savoir : 458 pmol/ g d'hémoglobine d'après l'étude NHANES (2017-2018)

MOTS-CLÉS

Valeurs limites biologiques, indicateurs biologiques d'exposition, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, exposition professionnelle, oxyde d'éthylène.

Biological limit values, biomarkers of exposure, biological indicators of exposure, limit values, exposure levels, occupational, chemical agents, ethylene oxide.

BIBLIOGRAPHIE

- ACGIH. 2001. *Ethylene Oxide - TLV*. American Conference of Governmental Industrial Hygienists.
- ACGIH. 2019. *Ethylene Oxide - BEI*. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (8DOC-263-BEI).
- Alwis, K. U., B. C. Blount, A. S. Britt, D. Patel et D. L. Ashley. 2012. "Simultaneous analysis of 28 urinary VOC metabolites using ultra high performance liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry (UPLC-ESI/MSMS)." *Anal Chim Acta* 750: 152-60. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2012.04.009>.
- Angerer, J., M. Bader et A. Krämer. 1998. "Ambient and biochemical effect monitoring of workers exposed to ethylene oxide." *International Archives of Occupational and Environmental Health* 71 (1): 14-18. <https://doi.org/10.1007/s004200050244>.
- Anses. à paraître. *Guide d'élaboration et de choix de valeurs de Référence*. Maisons-Alfort.
- ATSDR. 2022. *Toxicological Profile for Ethylene Oxide*. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. (Atlanta, GA).
- Bolt, H.M. 2012. "Ethylene oxide, Addendum [BAT Value Documentation, 2010]." Dans *The MAK-Collection for Occupational Health and Safety*, 170-173.
- Boogaard, P. J. 2002. "Use of haemoglobin adducts in exposure monitoring and risk assessment." *Journal of Chromatography B* 778 (1): 309-322. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0378-4347\(01\)00445-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0378-4347(01)00445-5).
- Boogaard, P. J., P. S. J. Rocchi et N. J. van Sittert. 1999. "Biomonitoring of exposure to ethylene oxide and propylene oxide by determination of hemoglobin adducts: correlations between airborne exposure and adduct levels." *International Archives of Occupational and Environmental Health* 72 (3): 142-150. <https://doi.org/10.1007/s004200050353>.
- Brugnone, F., L. Perbellini, G. B. Faccini, F. Pasini, G. B. Bartolucci et E. DeRosa. 1986. "Ethylene oxide exposure." *International Archives of Occupational and Environmental Health* 58 (2): 105-112. <https://doi.org/10.1007/BF00380761>.
- Brugnone, F., L. Perbellini, G. Faccini et F. Pasini. 1985. "Concentration of ethylene oxide in the alveolar air of occupationally exposed workers." *American Journal of Industrial Medicine* 8 (1): 67-72. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ajim.4700080109>.
- CDC. 2016 *Laboratory Procedure Manual N-terminal hemoglobin adducts of Acrylamide, Glycidamide, and Ethylene Oxide*. (Method No: 1015). https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/2015-2016/labmethods/AMDGYD_ETHOX_I_MET.pdf.

- CDC. 2022. *National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals*. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Environmental Health. U.S. Department of Health and Human Services (Updated March 2024). Accessed october 2024. <https://dx.doi.org/10.15620/cdc:133100>.
- CIRC. 2008. *Ethylene oxide. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: 1,3-Butadiene, ethylene oxide and vinyl halides (vinyl fluoride, vinyl chloride and vinyl bromide)*. International Agency for Research on Cancer, (France, Lyon).
- CIRC. 2012. *Ethylene oxide. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Chemical agents and related occupations*. International Agency for Research on Cancer, (France, Lyon).
- Csanády, Gy A., B. Denk, C. Pütz, P. E. Kreuzer, W. Kessler, C. Baur, M. L. Gargas et J. G. Filser. 2000. "A Physiological Toxicokinetic Model for Exogenous and Endogenous Ethylene and Ethylene Oxide in Rat, Mouse, and Human: Formation of 2-Hydroxyethyl Adducts with Hemoglobin and DNA." *Toxicology and Applied Pharmacology* 165 (1): 1-26. <https://doi.org/https://doi.org/10.1006/taap.2000.8918>.
- Eckert, E., M. Bader, H. Drexler, A. Hartwig et MAK Commission. 2022. "Ethylene oxide - Addendum: Derivation of BAR. Assessment Values in Biological Material - Translation of the German version from 2022." *MAK Collection for Occupational Health and Safety* 7 (1).
- Eckert, E., M. Bader, H. Drexler, A. Hartwig et MAK Commission. 2024. "Ethylene oxide – Addendum: re-evaluation of the EKA. Assessment Values in Biological Material – Translation of the German version from 2024." *The MAK Collection for Occupational Health and Safety* 9 (3).
- Eckert, E., H. Drexler et T. Göen. 2010. "Determination of six hydroxyalkyl mercapturic acids in human urine using hydrophilic interaction liquid chromatography with tandem mass spectrometry (HILIC–ESI-MS/MS)." *Journal of Chromatography B* 878 (27): 2506-2514. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2009.09.003>.
- EPA, US. 2016. *Evaluation of the Inhalation Carcinogenicity of Ethylene Oxide (CASRN 75-21-8) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS)*. National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency (Washington, DC). EPA/635/R-16/350Fa.
- Fennell, T. R. et C. D. Brown. 2001a. "A physiologically based pharmacokinetic model for ethylene oxide in mouse, rat, and human." *Toxicol Appl Pharmacol* 173 (3): 161-75. <https://doi.org/10.1006/taap.2001.9184>.
- Fennell, T. R. et C. D. Brown. 2001b. "A Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Ethylene Oxide in Mouse, Rat, and Human." *Toxicology and Applied Pharmacology* 173 (3): 161-175. <https://doi.org/https://doi.org/10.1006/taap.2001.9184>.
- Filser, J. G. et D. Klein. 2018. "A physiologically based toxicokinetic model for inhaled ethylene and ethylene oxide in mouse, rat, and human." *Toxicol Lett* 286: 54-79. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.07.896>.
- Frigerio, G., R. Mercadante, E. Polledri, P. Missineo, L. Campo et S. Fustinoni. 2019. "An LC-MS/MS method to profile urinary mercapturic acids, metabolites of electrophilic intermediates of occupational and environmental toxicants." *Journal of Chromatography B* 1117: 66-76. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2019.04.015>.
- Hagmar, L., H. Welinder, K. Lindén, R. Attewell, S. Osterman-Golkar et M. Törnqvist. 1991. "An epidemiological study of cancer risk among workers exposed to ethylene oxide using hemoglobin adducts to validate environmental exposure assessments." *Int Arch Occup Environ Health* 63 (4): 271-7. <https://doi.org/10.1007/bf00386377>.

- Hartwig, A. et MAK Commission. 2019. "Ethylenoxid [MAK value documentation in German language, 2019]." Dans *The MAK-Collection for Occupational Health and Safety*, 1392-1424.
- Haufroid, V., B. Merz, A. Hofmann, A. Tschopp, D. Lison et P. Hotz. 2007. "Exposure to ethylene oxide in hospitals: biological monitoring and influence of glutathione S-transferase and epoxide hydrolase polymorphisms." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16 (4): 796-802. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.Epi-06-0915>.
- Krishnan, K., M. L. Gargas, T. R. Fennell et M. E. Andersen. 1992. "A physiologically based description of ethylene oxide dosimetry in the rat." *Toxicol Ind Health* 8 (3): 121-40. <https://doi.org/10.1177/074823379200800301>.
- Mowrer, J., M. Törnqvist, S. Jensen et L. Ehrenberg. 1986. "Modified Edman degradation applied to hemoglobin for monitoring occupational exposure to alkylating agents." *Toxicological & Environmental Chemistry* 11 (3): 215-231. <https://doi.org/10.1080/02772248609357133>.
- NTP. 2021. *Report on Carcinogens, Fifteenth Edition*. National Toxicology Program, Department of Health and Human Services, Public Health Service (Research Triangle Park). <http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc15>.
- OMS. 2010a. Characterization and application of physiologically based pharmacokinetic models in risk assessment. Organisation mondiale de la Santé (Genève). <https://www.who.int/publications/i/item/9789241500906>, 97-p.
- Pluym, N., G. Gilch, G. Scherer et M. Scherer. 2015. "Analysis of 18 urinary mercapturic acids by two high-throughput multiplex-LC-MS/MS methods." *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 407 (18): 5463-5476. <https://doi.org/10.1007/s00216-015-8719-x>.
- Schettgen, T. 2013. "Mercapturic acids (N-acetyl-S-2-carbamoyl-ethyl-L-cysteine, N-acetyl-S-2-hydroxyethyl-L-cysteine, N-acetyl-S-3-hydroxypropyl-L-cysteine, N-acetyl-S-2-hydroxypropyl-L-cysteine, N-acetyl-S-(N-methylcarbamoyl)-L-cysteine) in urine [Biomonitoring Methods, 2013]." Dans *The MAK-Collection for Occupational Health and Safety*, 123-162.
- Schettgen, T., J. Müller, C. Ferstl, J. Angerer, T. Göen, A. Hartwig et MAK Commission. 2016. "Haemoglobin adducts of ethylene oxide (N-(2-hydroxyethyl)valine), propylene oxide (N-(2-hydroxypropyl)valine), acrylonitrile (N-(2-cyanoethyl)valine), acrylamide (N-(2-carbonamide ethyl)valine) and glycidamide (N-(2-hydroxy-2-carbonamide ethyl)valine) [Biomonitoring Methods, 2015]." Dans *The MAK-Collection for Occupational Health and Safety*, 473-506.
- Schettgen, T., A. Musiol et T. Kraus. 2008. "Simultaneous determination of mercapturic acids derived from ethylene oxide (HEMA), propylene oxide (2-HPMA), acrolein (3-HPMA), acrylamide (AAMA) and N,N-dimethylformamide (AMCC) in human urine using liquid chromatography/tandem mass spectrometry." *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 22 (17): 2629-2638. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/rcm.3659>.
- SCOEL. 2012. *Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for ethylene oxide*. SCOEL/SUM/160, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits.
- Thier, R. et H. M. Bolt. 2000. "Carcinogenicity and genotoxicity of ethylene oxide: new aspects and recent advances." *Crit Rev Toxicol* 30 (5): 595-608. <https://doi.org/10.1080/10408440008951121>.
- Törnqvist, M., C. Fred, J. Haglund, H. Helleberg, B. Paulsson et P. Rydberg. 2002. "Protein adducts: quantitative and qualitative aspects of their formation, analysis and applications." *Journal of Chromatography B* 778 (1): 279-308. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1570-0232\(02\)00172-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1570-0232(02)00172-1).
- Törnqvist, M., J. Mowrer, S. Jensen et L. Ehrenberg. 1986. "Monitoring of environmental cancer initiators through hemoglobin adducts by a modified Edman degradation

- method." *Analytical Biochemistry* 154 (1): 255-266.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0003-2697\(86\)90524-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0003-2697(86)90524-5).
- Valdez-Flores, Ciriaco, Robert L. Sielken et M. Jane Teta. 2011. "Quantitative cancer risk assessment for ethylene oxide inhalation in occupational settings." *Archives of Toxicology* 85 (10): 1189-1193. <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0669-2>.
- Vesper, H. W., M. Ospina, T. Meyers, L. Ingham, A. Smith, J. G. Gray et G. L. Myers. 2006. "Automated method for measuring globin adducts of acrylamide and glycidamide at optimized Edman reaction conditions." *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 20 (6): 959-964. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/rcm.2396>.
- Wu, K., S. Chiang, T. Huang, Y. Tseng, Y. Chen, H. Kuo et C. Hsieh. 2004. "Formation of N-(2-hydroxyethyl)valine in human hemoglobin—effect of lifestyle factors." *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 559 (1): 73-82. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2003.12.011>.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2025). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la proposition de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel - Évaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs d'imprégnation populationnelle pour l'oxyde d'éthylène. Saisine 2023-MPEX-0161. Maisons-Alfort : Anses, 44 p.

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts 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 (GT)

- Indicateurs biologiques d'exposition (IBE) – mandat 2020-2024

Président

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Paris – Compétences : toxicologie médicale ; santé au travail ; santé environnementale

Vice-présidente

Mme Sophie NDAW – Chercheure en biométrie et responsable d'étude (INRS) – Compétences : évaluation des expositions ; biométrie ; toxicologie analytique

Membres

Jean-Philippe ANTIGNAC – Ingénieur de recherche (INRAE) – Compétences : chimie analytique ; biométrie ; biomarqueurs d'exposition ; perturbateurs endocriniens, contaminants émergents ; santé environnement

M. Brice APPENZELLER – Chef d'unité, Human Biomonitoring Research Unit (Luxembourg Institut Health) – Compétences : chimie analytique ; toxicologie ; biomarqueurs d'exposition ; matrices biologiques

M. Jos BESSEMS – Chercheur senior (VITO) – Compétences : toxicologie ; toxicocinétique ; modélisation toxicocinétique ; évaluation des risques ; biosurveillance

M. Raphaël DELEPEE – Professeur des universités (Université de Caen Normandie) – Compétences : toxicologie analytique ; biomarqueurs d'exposition ; chimie analytique

M. Sami HADDAD – Professeur titulaire à l'Université de Montréal – Compétences : modélisation PBPK ; toxicocinétique ; exposition des polluants chimiques ; IBE

Mme Nolwenn NOISEL – Professeure adjointe de clinique, Département de santé environnementale et santé au travail, École de santé publique, Université de Montréal – Compétences : biométrie ; santé publique ; santé environnement ; santé travail ; toxicologie

M. Nicolas VENISSE – Praticien Hospitalier en pharmacologie et toxicologie (CHU de Poitiers) – Compétences : toxicologie ; pharmacocinétique ; toxicocinétique ; perturbateurs endocriniens ; santé environnementale ; bioanalyse

Mme Céline VERNET – Chargée de recherche en épidémiologie (Université Gustave Eiffel/UMRESTTE) – Compétences : épidémiologie ; environnement et santé ; perturbateurs endocriniens ; pesticides

Mme Florence ZEMAN – Ingénieur de recherche (INERIS) – Compétences : toxicocinétique ; modélisation PBPK ; surveillance biologique ; écotoxicologie ; chimie

■ Indicateurs biologiques d'exposition (IBE) – mandat 2024-2028

Présidente

Mme Sophie NDAW – Responsable du département de toxicologie et biométrie (INRS) – Compétences : évaluation des expositions ; biosurveillance ; toxicologie analytique

Vice-président

M. Benoît ATGE – Médecin du travail toxicologue, AHI33 – Compétences : toxicologie ; médecine ; santé au travail ; biosurveillance ; cytotoxiques ; évaluation des expositions ; contamination surfacique

Membres

M. Jean-Philippe ANTIGNAC – Ingénieur de recherche (INRAE) – Compétences : chimie analytique ; biométrie ; biomarqueurs d'exposition ; perturbateurs endocriniens, contaminants émergents ; santé environnement

M. Samuel CHOCHOY – Toxicologue industriel (TOXILIST) – Compétences : biosurveillance ; expositions professionnelles ; prévention du risque chimique

M. Raphaël DELEPEE – Professeur des universités (Université de Caen Normandie) – Compétences : toxicologie analytique ; biomarqueurs d'exposition ; chimie analytique

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Paris – Compétences : toxicologie médicale ; santé au travail ; santé environnementale

M. Sami HADDAD – Professeur titulaire à l'Université de Montréal – Compétences : modélisation PBPK ; toxicocinétique ; exposition des polluants chimiques ; IBE

Mme Elodie LOEUILLET – Médecin du travail toxicologue (Orange) – Compétences : santé au travail ; toxicologie clinique ; biosurveillance

Mme Nolwenn NOISEL – Professeure adjointe de clinique, Département de santé environnementale et santé au travail, École de santé publique, Université de Montréal – Compétences : biométrie ; santé publique ; santé environnement ; santé travail ; toxicologie

Mme Marie PECHEUX – Épidémiologiste (Santé Publique France) – Compétences : biosurveillance ; épidémiologie ; chimie

M. Nicolas VENISSE – Praticien Hospitalier en pharmacologie et toxicologie (CHU de Poitiers) – Compétences : toxicologie ; pharmacocinétique ; toxicocinétique ; perturbateurs endocriniens ; santé environnementale ; bioanalyse

Mme Florence ZEMAN – Ingénieur de recherche (INERIS) – Compétences : toxicocinétique ; modélisation PBPK ; surveillance biologique ; écotoxicologie ; chimie

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ (CES)

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES « Valeurs sanitaires de référence » - mandat 2024-2028 :

Président

M. Jérôme THIREAU – PhD, Chargé de recherche au CNRS - Compétences : physiologie animale, électrophysiologie, biologie cellulaire, cardiotoxicité

Vice-président

Mme Maylis TELLE-LAMBERTON – Epidémiologiste, statisticienne à l'ORS Ile de France – Compétences : épidémiologie, risques professionnels, statistiques

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'Université de Montréal – Compétences : Chimiste toxicologue, hygiène industrielle

Mme Michèle BISSON – Toxicologue Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : pharmacien toxicologue, valeurs toxicologiques de référence, évaluation des risques sanitaires

M. Nicolas CHEVALIER – Professeur des universités, praticien hospitalier au CHU de Nice – Compétences : médecine, endocrinologie, thyroïde, métabolisme, épidémiologie, diabète

M. Mihai Ciprian CIRTIU – Conseiller scientifique spécialisé à l'INSPQ et professeur associé à l'Université Laval et l'Université du Québec à Trois-Rivières – Compétences : toxicologie, biométrie, chimie, développement et validation de méthodes, nanomatériaux

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Retraitée du Centre International de Recherche sur le Cancer – Compétences : biochimie, spécialisée en cancérogénèse et génotoxicité

M. Claude EMOND – Professeur associé – École de santé publique, Université de Montréal, Département de santé environnementale et santé au travail – Compétences : toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Paris – Compétences : toxicologie médicale, santé au travail, santé environnementale

M. Kevin HOGEVEEN – Toxicologue, Anses – Fougères, Toxicologie des Contaminants – Compétences : toxicologie, génotoxicité, hépatotoxicité, toxicologie *in vitro*

Mme Yuriko IWATSUBO – Retraitée de Santé publique France – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

M. Jérôme LANGRAND – Praticien hospitalier, Chef de Service du centre antipoison de Paris, AP-HP Hôpital Fernand-Widal, Centre antipoison de Paris – Compétences : toxicologie, médecine, toxicologie professionnelle, pathologies environnementales et professionnelles, toxines

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue au Service de prévention et santé au travail de Corrèze et de Dordogne (SPST 19-24) – Compétences : médecine du travail, toxicologie professionnelle et environnementale

Mme Gladys MIREY – Directrice de recherche en toxicologie, Responsable de l'équipe Génotoxicité & Signalisation, INRAE UMR TOXALIM – Compétences : toxicologie cellulaire, génotoxicité, mécanismes d'action, contaminants, modèles d'étude / méthodes alternatives, effets des mélanges

Mme Christelle MONTEIL – Professeure de Toxicologie à l'Université de Rouen Normandie – Compétences : impact sanitaire, toxicologie expérimentale, toxicologie cardio-respiratoire

M. Johnny MORETTO – Maître de conférences en Physiologie Université de Franche-Comté – Compétences : pharmacocinétique, physiologie, pharmacologie, biochimie

M. Luc MULTIGNER – Directeur de recherche, INSERM U1085 à l'IRSET – Compétences : épidémiologie, perturbateurs endocriniens, pathologies des fonctions et des organes de la reproduction

Mme Nadia NIKOLOVA-PAVAGEAU – Conseiller médical à l'INRS – Compétences : médecine du travail, toxicologie médicale, indicateurs biologiques d'exposition

Mme Magali OLIVA-LABADIE – Praticien hospitalier, Chef de Service, CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin, Centre hospitalier universitaire, Centre Antipoison de Nouvelle Aquitaine – Compétences : toxicologie, médecine, toxicologie environnementale, toxines

M. Stéphane PERSONNE – Evalueur pharmacovigilance à l'ANSM – Compétences : toxicologie générale, toxicologie expérimentale, toxicocinétique, PBPK

M. Renaud PERSOONS – Praticien Hospitalier au CHU de Grenoble et Enseignant à l'Université Grenoble Alpes – Compétences : surveillance biologique, toxicologie, analyses de toxiques, métrologie

M. Julien ROUSSEL – Enseignant chercheur à l'Université de Montpellier – Compétences : pharmacologie, physiopathologie, neurobiologie, électrophysiologie, métabolisme

M. Rachid SOULIMANI – Professeur des Universités et responsable du site Neurotox, Université de Lorraine – Compétences : Neurotoxicologie, exposome, multi-exposition, risque sanitaire

M. Antoine VILLA – Praticien hospitalier, médecin du travail, Hôpital de la Timone, Marseille – Compétences : Pathologies professionnelles, toxicologie, médecine, expologie, biosurveillance, fibres d'amiante, agents cytotoxiques

Mme Maeva WENDREMAIRE – Maître de conférences à l'Université de Bourgogne – Compétences : toxicologie, reprotoxicité, pharmacologie, toxicologie analytique.

PARTICIPATION ANSES

Coordination et contribution scientifique

M. Keyvin DARNEY – Coordinateur d'expertises scientifiques – Anses

Contribution scientifique

Mme Fatoumata SISSOKO – Coordinateur d'expertises scientifiques – Anses

Mme Dominique BRUNET – Cheffe d'unité – Anses

Secrétariat administratif

Mme Agnès BRION – Anses

ANNEXE 2

La revue de la littérature a été menée pour la période 2022 à mai 2024 avec les mots clés suivants :

	Mots clés de recherche
Agent chimique	"ethylene oxide"
Evènement	Toxicology OR occupational OR carcinogen* OR kinetic OR toxicokinetic

Les équations de recherche telles qu'utilisées sont indiquées ci-dessous.

- Pubmed : 15 résultats

((("ethylene oxide"[Title])) AND (((((toxicology[Title/Abstract]) OR (occupational[Title/Abstract])) OR (carcinogen*[Title/Abstract])) OR (kinetic)) OR (toxicokinetic)))

- Scopus: 4 résultats

((TITLE-ABS-KEY (toxicology) OR TITLE-ABS-KEY (occupational) OR TITLE-ABS-KEY (carcinogen*) OR TITLE-ABS-KEY (kinetic) OR TITLE-ABS-KEY (toxicokinetic))) AND (TITLE-ABS-KEY ("oxide ethylene"))

ANNEXE 3 : RECENSEMENT DES VTR EXISTANTES

L'ATSDR a établi une MRL aiguë de 0,4 ppm à partir d'une étude par inhalation chez des rates gestantes exposées 6 heures par jour de GD6 à GD15. L'effet critique retenu est une diminution du poids des fœtus. Un ajustement allométrique du point de départ (BMCL₅ de 45,5 ppm) et un facteur d'incertitude de 30 ont été appliqués (ATSDR 2022).

L'ATSDR a établi une MRL moyen terme de 0,07 ppm à partir d'une étude deux générations chez le rat exposé à l'oxyde d'éthylène 6 heures par jour, 5 jours par semaine. Le poids des rats mâles de la génération F1 était diminué à 21 jours post natal (NOAEL de 10 ppm). Un ajustement allométrique du point de départ et un facteur d'incertitude de 30 ont été appliqués (ATSDR 2022).

L'EPA a calculé une estimation du risque de cancer par inhalation de $5 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ ($9,1 \times 10^{-3} \text{ ppb}^{-1}$) pour l'oxyde d'éthylène pour deux types de cancers combinés, cancer lymphoïde et, chez les femmes, cancer du sein (EPA 2016).

Tableau 12 : Synthèse des VTR à seuil existantes pour l'oxyde d'éthylène

VTR par voie respiratoire		Court terme	Moyen terme
VR	Organisme	ATSDR	ATSDR
	Année	2022	2022
	Nom	MRL	MRL
	Valeur	0,4 ppm	0,07 ppm
Effet critique		Diminution du poids des fœtus	Réduction du poids corporel des petits mâles F1 au PND 21
Étude clé	Référence	Snellings <i>et al.</i> 1982	EPA 1994
	Population de l'étude ou espèce	Rats	Rats
	Exposition (durée, voie)	Inhalation, 6 heures par jour de GD6 à 15	Inhalation, 10 semaines avant l'accouplement (6 heures/jour, 5 jours/semaine) et pendant la gestation et la lactation (6 heures/jour, 7 jours/semaine)
Point de départ (PoD)*		BMCL ₅ de 45,5 ppm	NOAEL 10 ppm
Ajustement temporel		NA	NA
Ajustement allométrique		BMCL _{HEC} 11,38 ppm	NOAEL _{HEC} 2,1 ppm
Facteurs d'incertitude (FI)		30 (FI _A : 3 ; FI _H : 10)	30 (FI _A : 3 ; FI _H : 10)
Niveau de confiance		NA	NA

NA : non applicable

Tableau 13 : Synthèse des VTR sans seuil pour l'oxyde d'éthylène

VR	Organisme	US EPA
	Année	2016
	Nom	ERU
	Valeur	$5,0 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ $10^{-6} : 2 \times 10^{-4} \mu\text{g}.\text{m}^{-3}$ $10^{-5} : 2 \times 10^{-3} \mu\text{g}.\text{m}^{-3}$ $10^{-4} : 2 \times 10^{-2} \mu\text{g}.\text{m}^{-3}$
Effet critique		Incidence de cancers lymphoïdes et cancers du sein
Étude clé	Référence	Steenland <i>et al.</i> 2003 et Steenland <i>et al.</i> 2004
	Espèce	Homme
	Exposition (voie, durée)	Inhalation, travailleurs
Construction		Facteur d'ajustement en fonction de l'âge Durée d'exposition considérée : 70 ans

ANNEXE 4 : AVIS MINORITAIRE

Dr. Renaud Persoons.

Je me suis abstenu lors du vote en raison de la suppression de la VIP fumeurs du format définitif du document. Je considère qu'il aurait été au contraire fort utile de laisser deux VIP, une chez les NF et une chez les fumeurs afin d'informer les médecins du travail sur les niveaux d'imprégnation dans ces deux catégories et sur l'interférence majeure du tabagisme sur les taux d'adduits à l'Hb. Il ne s'agit évidemment pas d'une autorisation à exposer les fumeurs au niveau de la VIP fumeurs mais simplement d'une information sur l'impact du tabagisme sur les concentrations de ce marqueur biologique. Je crains en effet qu'en l'absence d'une VIP fumeurs clairement définie comme telle (même si le P95 est indiqué dans la suite du paragraphe chez les fumeurs mais on sait bien que ce qui est lu dans un rapport ce sont les VLB et VIP) certains utilisateurs de ces marqueurs considèrent exclusivement exposés professionnellement à l'OE des sujets fumeurs dont les taux d'adduits à l'Hb dépasseraient la VIP NF sans atteindre celle des F.

En pratique ces deux VIP auraient permis de distinguer plus facilement :

- Les sujets chez lesquels on ne met pas en évidence d'exposition professionnelle (<VIP NF)
- Les sujets F chez lesquels l'exposition professionnelle intervient possiblement mais dont le taux d'OE peut également être dû au tabagisme (VIP NF < Conc < VIP F)
- Les sujets F chez lesquels on met en évidence des taux d'adduits à l'Hb ne pouvant pas être expliqués par leur seul tabagisme (Conc > VIP F).