

Convention de Rotterdam - Application de la procédure de consentement préalable en connaissance de cause à des produits chimiques interdits ou strictement réglementés

DOCUMENT D'ORIENTATION DES DECISIONS

Oxyde d' Ethylène



Secrétariat de la Convention de Rotterdam sur la procédure de consentement préalable en connaissance de cause applicable à certains produits chimiques et pesticides dangereux qui font l'objet d'un commerce international



Mandat

La Convention de Rotterdam sur la procédure de consentement préalable en connaissance de cause applicable à certains produits chimiques et pesticides dangereux qui font l'objet d'un commerce international a été adoptée par la Conférence des plénipotentiaires tenue à Rotterdam les 10 et 11 septembre 1998. . La Convention de Rotterdam est entrée en vigueur le 24 février 2004

À sa septième session, tenue à Rome du 30 octobre au 3 novembre 2000, le Comité de négociation intergouvernemental a ainsi adopté de document d'orientation des décisions pour l'oxyde d'éthylène (Décision INC-7/2) tendant à ce que cette produit chimiques soit soumis à la procédure PIC provisoire.

A sa première réunion, tenue à Genève du 20 au 24 septembre 2004, la Conférence des Parties a accepté d'inclure le binapacryl en Annex III de la Convention de Rotterdam, décision qui a pour effet de soumettre cette produit chimique à la procédure PIC.

Le document d'orientation des décisions concernant cette deux produit chimiques ont été communiqués le 1er février 2005 aux autorités nationales désignées, auxquelles il a été demandé en même temps de remettre au Secrétariat une réponse concernant l'importation future de ces deux produits, conformément aux articles 7 et 10 de la Convention de Rotterdam

Objet du document d'orientation de décision

Pour chacun des produits chimiques inclure en Annex III de la Convention de Rotterdam, un document d'orientation de décision est approuvé par la Conférence des Parties. Les documents d'orientation de décision sont envoyés à toutes les Parties, auxquelles il est demandé de faire connaître leur décision s'agissant des futures importations de ce produit chimique.

Le document d'orientation de décision est établi par le Comité d'étude des produits chimiques. Ce Comité, qui est constitué d'experts désignés par les gouvernements, a été créé en application de l'article 18 de la Convention; il a pour mandat d'évaluer les produits chimiques qui pourraient être inscrits à la Convention. Le document d'orientation de décision reprend les informations fournies par deux ou plusieurs Parties pour justifier les mesures de réglementation nationales qu'elles ont prises en vue d'interdire ou strictement réglementer un produit chimique. Ce document n'est pas la seule source d'informations disponibles sur ce produit chimique; il n'est ni actualisé ni révisé après son adoption par la Conférence des Parties.

Il se peut que d'autres Parties aient pris des mesures de réglementation visant à interdire ou strictement réglementer le produit chimique considéré; il se peut également que d'autres Parties ne l'aient ni interdit ni strictement réglementé. Les évaluations des risques et informations sur les mesures d'atténuation des risques soumises par les Parties peuvent être consultées sur le site Internet de la Convention de Rotterdam (www.pic.int).

Déni de responsabilité

Les appellations commerciales utilisées dans le présent document ont essentiellement pour but de faciliter l'identification du produit chimique. Elles ne sauraient impliquer ni approbation, ni désapprobation d'une entreprise particulière quelle qu'elle soit. Vu l'impossibilité d'inclure toutes les appellations commerciales actuellement utilisées, seules quelques-unes d'entre elles, couramment utilisées et publiées, sont mentionnées dans le présent document.

Bien que l'information fournie soit estimée correcte, compte tenu des données disponibles au moment de l'établissement du document d'orientation des décisions,

l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et le Programme des Nations Unies pour l'environnement (PNUE) déclinent toute responsabilité en cas d'omission ou face aux conséquences qui pourraient en découler. Ni la FAO, ni le PNUE ne sont tenus à réparation en cas d'accident, de pertes, de dommages ou de préjudices, de quelle que nature que ce soit, qui pourraient être subis du fait de l'importation ou de l'interdiction de l'importation de ce produit chimique.

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de la FAO ou du PNUE aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites.

Table des matières	
	Page
Abréviations	III
Oxyde d'éthylène	1

ABBREVIATIONS SUSCEPTIBLES D'ETRE UTILISEES DANS LE PRESENT DOCUMENT

(N.B. : Les éléments chimiques et les pesticides ne figurent pas sur cette liste)

<	inférieur à
≤	inférieur ou égal à
<<	très inférieur à
>	supérieur à
≥	supérieur ou égal à
µg	microgramme
ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
ADP	adénosine diphosphate
ATP	adénosine triphosphate
BBA	Biologische Bundesanstalt für Land-und Forstwirtschaft
BPA	bonnes pratiques agricoles
oC	degré Celsius (centigrade)
CA	Chemicals Association
CCPR	Comité du Codex sur les résidus de pesticides
CE50	concentration efficace à 50 %
CIRC (IARC)	Centre international de recherche sur le cancer
CI50	Concentration d'inhibition 50 %
CL50	concentration létale 50 %
CS	concentré soluble
D	poudres
DJA	dose journalière admissible
DE50	dose efficace à 50 %
DL50	dose létale 50 %
DLLO	dose létale la plus faible
DMT	dose maximale tolérée
EC	concentrés émulsifiables
EHC	critères d'hygiène de l'environnement
FAO	Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture
G	gramme
GR	granulés
GS	granulés solubles dans l'eau
ha	hectare

ABBREVIATIONS SUSCEPTIBLES D'ETRE UTILISEES DANS LE PRESENT DOCUMENT

IARC (CIRC)	International Agency for Research on Cancer
i.m.	intramusculaire
i.p.	intrapéritonéal
IPCS	International Programme on Chemical Safety (Programme international sur la sécurité des substances chimiques)
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry (Union internationale de chimie pure et appliquée)
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (Réunion conjointe FAO/OMS sur les résidus de pesticides (Réunion conjointe du Groupe d'experts de la FAO sur les résidus de pesticides dans l'alimentation et l'environnement et d'un Groupe d'experts de l'OMS sur les résidus de pesticides))
k	kilo (x 1000)
Kg	kilogramme
Koc	coefficient de partage carbone organique/eau
l	litre
LRE	limite de résidus exogènes
LOAEL	concentration minimale avec effet nocif observé
LOEL	concentration minimale avec effet observé
LMR	limite maximale de résidus
m.a.	matière active
m	mètre
mg	milligramme
ml	millilitre
mPa	milliPascal
NCI	National Cancer Institute
ng	nanogramme
NIOSH	National Institute of Occupational Safety and Health
NOAEL	dose sans effet nocif observé
NOEL	dose sans effet observé
NG	niveau guide
OHC	ovaire de hamster chinois
OMS (WHO)	Organisation mondiale de la santé
P	poudre
p.e.	point d'ébullition
p.c.	poid corporel

ABBREVIATIONS SUSCEPTIBLES D'ETRE UTILISEES DANS LE PRESENT DOCUMENT

Pd	poids
p.f.	point de fusion
PHI	intervalle pré-récolte
PIC	consentement préalable en connaissance de cause
PNUE (UNEP)	Programme des Nations Unies pour l'environnement
PO	pesticide organophosphoré
P _{ow}	coefficient de partage octanol/eau
POP	polluant organique persistant
ppm	partie par million (uniquement utilisé pour désigner les concentrations d'un pesticide dans une diète expérimentale. Dans tous les autres contextes, les termes mg/kg ou mg/l sont utilisés)
RfD	dose de référence en cas d'exposition de longue durée
SBC	Secretariat of the Basel Convention (Secrétariat de la Convention de Bâle)
SMR	indice comparatif de mortalité
STEL	exposition admissible à court terme
TADI	dose journalière temporaire admissible
TLV	valeur-seuil
TMDI	dose journalière maximum théorique
TMRL	limite maximum temporaire de résidus
TWA	moyenne pondérée en fonction du temps
UE	Union européenne
UNEP (PNUE)	United Nations Environment Programme
USEPA	United States Environmental Protection Agency
UV	ultraviolet
VOC	composé organique volatile
WHO (OMS)	World Health Organization
WP	poudre mouillable

PIC – Document d'orientation de décision pour un produit chimique interdit ou strictement réglementé

Oxyde d'éthylène

Date de publication: 1er février 2001

Nom commun	Oxyde d'éthylène (ISO)
Autres noms/synonymes	oxirane (CA) oxyrane (UICPA); Dihydrooxyrène; oxyde de diméthylène; EO,ETO, 1,2-époxyéthane; oxyde d'éthène; oxane; α , β -oxydoéthane.
no-CAS	75-21-8
Catégorie d'utilisation	Pesticide
Utilisations	<p>L'oxyde d'éthylène est un puissant agent alkylant. Sa réactivité chimique lui confère une large utilisation comme intermédiaire dans l'industrie chimique. Par ailleurs , c'est également un pesticide efficace.</p> <p>On lui connaît les usages suivants :</p> <p>Utilisation dans l'industrie: L'oxyde d'éthylène est presque entièrement utilisé comme intermédiaire dans la production de divers composés chimiques : éthoxylates, éthylène-glycol, éthanolamines, éthers du glycol, di-, tri- et polyéthylène-glycols ou encore polyesters comme le téréphtalate de polyéthylène. Certains de ces produits sont utilisés pour la production d'agents tensio-actifs, d'antigel, de fibres synthétiques, de films et de matériaux d'emballage.</p> <p>Utilisation comme agent stérilisant : une faible proportion de la production d'oxyde d'éthylène , soit seul , soit associé à d'autres gaz inactifs comme le dioxyde de carbone ou l'azote, est utilisée pour stériliser le matériel dans le secteur sanitaire et dans l'industrie du bois , de même d'ailleurs que pour la conservation des documents. On l'emploie également dans d'autres industries pour la stérilisation de produits sensibles à la chaleur (<i>BUA , 1993</i>).</p> <p>Utilisation comme pesticide: une faible proportion de la production totale est également utilisée pour détruire les insectes et les microorganismes dans les fines herbes et les épices sous la forme de fumigations ainsi que pour lutter contre les parasites de la laine et de la fourrure. On l'emploie aussi dans une proportion limitée pour traiter les entrepôts de produits alimentaires lorsqu'ils sont vides, dans les industries alimentaires ainsi que pour la protection des végétaux et la désinfection des locaux de tonte.</p> <p>Au Canada, 95 % de la production a été utilisée en 1996 pour la préparation d'éthylène-glycol. On estime que 4 autres pour cent ont servi à la production d'agents tensio-actifs. Aux Etats-Unis en 1976, environ 1% de la production correspondait à une utilisation comme agent stérilisant antimicrobien ou comme fumigant insecticide (<i>Glaser, 1979 ; OMS, 1978, .</i>). Une proportion de moins de 0,02% (500000 kg) de la production était utilisée pour la stérilisation en milieu hospitalier (<i>Glaser, 1979 ; WHO/OMS, 1978</i>). En Belgique, on estime que 0,07% de la consommation totale d'oxyde d'éthylène (120000 kg) a été utilisée en 1980 dans le secteur sanitaire et dans l'industrie des produits médicaux (<i>Wolfs et al., 1983</i>).</p>

Noms commerciaux Anprolene; Melgas; Meral; SterigasP (produits purs); Carboxide; Cartox; Etox; Oxyfume 20; 30; Sterigas 90/10; Steroxide 20; T-gas (formulations contenant du dioxyde de carbone); Oxyfume 12; Sterigas 12/88; Steroxide 12/88 (formulations contenant des fluorocarbures); Etoxiat; Anprolene; Anproline.

Formulation gaz liquéfié

Principaux fabricants Belco Resources, Inc.

Justification de la soumission à la procédure PIC

L'oxyde d'éthylène est soumis à la procédure PIC sur la base d'informations faisant état d'interdictions ou de restrictions sévères à son usage en tant que pesticide agricole. Aucune mesure réglementaire n'a été signalée concernant son utilisation comme stérilisant ou ses usages industriels. Sa soumission a été recommandée lors de la Huitième réunion du groupe mixte d'experts FAO/PNUE sur le consentement préalable en connaissance de cause.

Résumé des mesures réglementaires (voir Annexe 2)

Des mesures réglementaires ont été notifiées par 7 pays et par l'Union européenne. Six pays (Allemagne, Autriche, Belize, Royaume-Uni, Suède, Slovénie,) ont indiqué qu'ils avaient interdit l'utilisation d'oxyde d'éthylène comme pesticide. La Chine a fait savoir qu'elle en avait limité l'utilisation comme pesticide à la fumigation des entrepôts, récipients et des cabines vides. Dans l'Union européenne, ce produit est encore autorisé comme pesticide pour la destruction des parasites de la laine et de la fourrure ainsi que pour divers usages industriels. La raison invoquée par la plupart des pays pour justifier ces mesures réglementaires est la crainte des effets que la substance pourrait exercer sur la santé humaine, notamment en raison de sa cancérogénicité.

Classification selon le danger, par organisation

OMS	Fumigant gazeux ou volatile non classé dans « The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification ». (IPCS, 1998-1999)
EPA	Groupe B1 (probablement cancérogène pour l'Homme). (USEPA, 1998)
UE	Toxique; cancérogène, cat. 2; mutagène, cat. 2 (classification conforme à la Directive 67/548/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses, 12 ^{ème} ATP, 1991).
CIRC	Groupe 1 (cancérogène pour l'homme). (CIRC, 1994).

Mesures de protection prises au sujet du produit chimique

Mesures destinées à réduire l'exposition

Les mesures de sécurité sur le lieu de travail sont jugées préférables au port d'un équipement protecteur. Pour certains types d'activités, toutefois (par exemple travaux à l'extérieur, pénétration dans un espace confiné, travail effectué uniquement de temps à autre, ou travaux exécutés pendant l'installation des dispositifs de sécurité) il peut être indiqué de porter un équipement de protection.

Les recommandations ci-après ne sont données qu'à titre indicatif et ne sont pas forcément applicables dans tous les cas:

Eviter que de l'oxyde d'éthylène entre en contact avec la peau. Porter des gants et des vêtements protecteurs. Les fournisseurs ou fabricants de matériel de sécurité sont en mesure de vous recommander les gants ou les vêtements protecteurs les plus appropriés à votre type d'activité.

Tous les vêtements protecteurs (combinaisons, gants, chaussures ou bottes, couvre-chefs) doivent être propres, disponibles chaque jour et il faut les enfiler avant de travailler. Hoechst Celanese et al. recommande d'utiliser du chloropolyéthylène, un élastomère de synthèse, comme matériau de protection. Un appareil respiratoire mal utilisé peut être dangereux. Ce type d'équipement ne doit être utilisé que si l'employeur a indiqué par écrit les conditions de travail, les exigences en matière de formation du personnel, les contrôles à effectuer sur les appareils respiratoires et les examens médicaux auquel le personnel est soumis. Quel que soit le niveau d'exposition, utiliser un appareil respiratoire agréé avec alimentation en air doté d'un masque intégral à pression positive ou encore d'une cagoule ou d'un casque intégral avec alimentation en continu, ou bien un appareil respiratoire autonome agréé avec masque intégral fournissant de l'air à la demande- appelé aussi respirateur à pression positive intermittente- ou encore fonctionnant selon un autre système à surpression.

Le port d'un équipement protecteur s'impose chaque fois qu'il y a possibilité d'exposition à de l'oxyde d'éthylène. Cet équipement doit être adapté au produit. En effet, l'oxyde d'éthylène est capable de diffuser à travers de nombreux matériaux utilisés pour la confection de gants et de vêtements, qui de ce fait n'assurent pas la protection voulue. Même en solution diluée, l'oxyde d'éthylène est susceptible de provoquer de graves lésions.

Une exposition à 800 ppm comporte un danger immédiat d'intoxication mortelle. S'il y a possibilité d'exposition à une concentration supérieure à 800 ppm, utiliser un respirateur autonome avec masque intégral à débit continu ou doté d'un autre système à surpression (*New Jersey Department of Health and Senior Services, 1994*).

En cas de déversement accidentel d'oxyde d'éthylène, il faut laisser le produit s'évaporer ou le diluer avec de l'eau dans la proportion de 22 :1 à ciel ouvert ou de 100 :1 dans un local fermé afin d'éviter tout risque d'incendie.

L'oxyde d'éthylène est plus lourd que l'air et il est capable de se répandre à travers le sol jusqu'à un point chaud éloigné et de provoquer un retour de flamme. En cas de contact avec une surface dotée d'un fort pouvoir catalytique, il y a danger de polymérisation.

Emballage et étiquetage

Se conformer aux *Recommandations révisées de bonne pratique pour l'étiquetage des pesticides de la FAO (FAO, 1995)*.

Le Comité d'experts des Nations Unies sur le transport des marchandises dangereuses classe ce produit comme suit :

Classe de risque 2.3

Classe d'emballage: Eviter la contamination du matériau d'emballage. L'oxyde d'éthylène peut réagir violemment avec des métaux comme le cuivre, l'argent, le magnésium et leurs alliages, les acides, les bases organiques, l'ammoniac et un grand nombre d'autres substances.

Protéger le récipient contre tout dommage physique, vérifier périodiquement la présence éventuelle de fuites. Stocker dans une citerne ou une bouteille avec revêtement isolant et système de réfrigération et d'arrosage, placés à l'extérieur, à bonne distance et à l'abri de la lumière solaire directe. Seules de petites quantités peuvent être conservées à l'intérieur. Ranger dans une armoire réglementaire anti-feu pour combustibles liquides (*ITII, 1988*).

Solutions de remplacement

Aucune solution de remplacement notifiée par les pays.

Pour traiter les produits stockés, on peut le remplacer par divers autres fumigants chimiques (phosphore d'aluminium, dioxyde de soufre), par des gaz inactifs comme le dioxyde de carbone ou par des traitements physiques (irradiation, chauffage ou réfrigération).

Il est indispensable qu'avant d'envisager l'emploi de l'une des solutions de remplacement notifiées, un pays s'assure qu'elle répond effectivement aux besoins nationaux.

Elimination des déchets

L'élimination des déchets doit se faire en conformité avec les dispositions de la Convention de Bâle sur le contrôle des mouvements transfrontaliers des déchets dangereux et de leur élimination et suivant les directives locales correspondantes.

Voir les publications suivantes de la FAO : *Prévention de l'accumulation de stocks de pesticides périmés. Directives provisoires (1995) et Stockage des pesticides et contrôle des stocks (1996)*.

Porter des vêtements protecteurs et un appareil respiratoire adaptés à la manipulation de produits dangereux.

L'oxyde d'éthylène est extrêmement inflammable. Il est exclu de l'incinérer. L'élimination de ce produit ne doit être confiée qu'à une personne qui en connaisse suffisamment les propriétés.

Il est à noter que les méthodes recommandées dans la littérature sont souvent inapplicables dans tel ou tel pays. Il faut donc envisager d'autres techniques de destruction.

Limites d'exposition		
	Type de limite	Valeur
Denrées alimentaires	LMR (limite maximale de résidus en mg/kg) dans des produits déterminés (FAO/OMS 1969).	LMR non fixée.
	DJA du JMPR (dose journalière admissible) en mg/kg de nourriture (FAO/OMS 1969).	DJA non fixée.
Lieux de travail	Aux Etats-Unis (Occupational Safety and Health Agency) . TWA sur 8 heures(Moyenne pondérée par rapport au temps) (exposition maximale admissible) (PEL) Exposition maximale admissible à court terme sur 15 minutes (STEL) Aux Etats-Unis) TLV-TWA (threshold limit value = - <i>valeur-seuil</i> , time-weighted average = <i>moyenne pondérée par rapport au temps</i> en mg/m ³).	1 ppm (PEL) 5 ppm (STEL)

Premiers soins

Transporter la victime au grand air. Appeler immédiatement un médecin. Si la victime ne respire plus , pratiquer la respiration artificielle. Ne pas pratiquer de bouche-à- bouche si la victime a avalé ou inhalé le produit ; la respiration artificielle peut être pratiquée au moyen d'un masque facial muni d'un clapet antiretour ou de tout autre dispositif approprié. En cas de difficulté respiratoire , on peut donner de l'oxygène. Oter les vêtements et les chaussures du patient s'ils ont été contaminés et les isoler. En cas de contact avec le produit , rincer immédiatement les yeux et la peau à grande eau pendant au moins 20 minutes. S'il y a eu contact avec le gaz liquéfié , dégivrer les parties atteintes à l'eau tiède. Tenir la victime au chaud et au calme et la garder en observation, car les effets d'un contact ou d'une inhalation peuvent ne se manifester qu'ultérieurement. Prendre soin de préciser aux membres de l'équipe médicale la nature du produit ou des produits en cause et veiller à ce qu'ils se protègent eux-mêmes.

Annexes

- Annexe 1 Compléments d'information sur la substance
- Annexe 2 Detail des mesures réglementaires notifiées
- Annexe 3 Liste des autorités nationales désignées
- Annexe 4 Bibliographie

Annexe 1 – Compléments d'information sur la substance

1 Propriétés physiques et chimiques

- | | | |
|-----|---------------------------|--|
| 1.1 | Identité | L'oxyde d'éthylène est un gaz incolore inflammable. |
| 1.2 | Formule brute | C ₂ H ₄ O |
| | Nom chimique | Oxyrane (CA) |
| | Type chimique | Epoxyde |
| 1.3 | Solubilité | Miscible à l'eau et à la plupart des solvants organiques. |
| | logPow | -0,30 (<i>Hansch and Leo, 1995</i>) |
| 1.4 | Tension de vapeur | 146 kPa à 20°C (<i>WHO, 1985</i>) |
| 1.5 | Point de fusion | -111 °C (<i>Budavari, 1989</i>) |
| 1.6 | Point d'ébullition | 11°C |
| 1.7 | Inflammabilité | L'inflammabilité dans l'air est > 3% en volume. Point d'éclair : -20°C |
| 1.8 | Réactivité | Extrêmement réactif. |

2 Toxicité

2.1 Généralités

- | | | |
|-------|----------------------|--|
| 2.1.1 | Mode d'action | L'oxyde d'éthylène forme des adduits macromoléculaires avec les protéines et les acides nucléiques. Sur les protéines, les points d'attaque sont constitués par certains acides aminés : cystéine, histidine et valine (en cas de position N-terminale, comme dans l'hémoglobine). Le principal adduit avec l'ADN est la 7-(2-hydroxyéthyl)-guanine (<i>Bolt et al., 1988</i>). L'oxyde d'éthylène est électrophile et peut alkyliser directement les protéines et les acides nucléiques. Il se répartit rapidement et assez uniformément dans l'organisme. Il peut donc théoriquement atteindre n'importe quel tissu et y exercer ses propriétés alkylantes. Il a été montré que les cellules qui produisent les gamètes sont également exposées à son action (<i>BUA, 1993</i>). |
| 2.1.2 | Absorption | Des études d'inhalation sur des souris ont montré que l'oxyde d'éthylène est très soluble dans le sang. L'absorption au niveau pulmonaire devrait être rapide et ne dépendre que du débit ventilatoire alvéolaire et de la concentration du composé dans l'air inspiré (<i>Ehrenberg et al., 1974</i>). L'oxyde d'éthylène est facilement absorbé par la voie, orale, transcutanée ou respiratoire et il se répand ensuite dans tous les tissus en empruntant le courant sanguin (<i>BUA, 1993</i>). |
| 2.1.3 | Métabolisme | L'expérimentation animale montre qu'il existe deux voies métaboliques |

possibles pour l'oxyde d'éthylène, à savoir l'hydrolyse et la conjugaison avec le glutathion. Dans les 24 heures, 7-24% de la dose qui avait été administrée à des chiens a été excrétée dans les urines sous la forme de 1,2-éthanediol (*Martis et al., 1982 in WHO/OMS, 1985*).

On a constaté que dans le sérum de 18 ouvriers exposés à de l'oxyde d'éthylène par leur profession, la concentration du 1,2-éthanediol était plus élevée que chez des témoins non exposés (*Wolfs et al., 1983*).

Selon les résultats d'études sur des rats, des lapins et des singes, le 1,2-éthanediol est partiellement métabolisé, mais la majeure partie est excrétée telle quelle dans les urines (*Gessner et al., 1961; McChessney et al., 1971 in WHO/OMS, 1985*).

2.2 Effets connus sur la santé humaine

2.2.1 Toxicité aiguë

Symptômes d'intoxication On a signalé une irritation des voies respiratoires prenant la forme d'un enrrouement (*Thiess, 1963*) ou de toux dans 5 cas après exposition à de l'oxyde d'éthylène (*Metz, 1939 in WHO/OMS, 1985*).

Après inhalation, des effets neurologiques se sont manifestés dans presque tous les cas sous la forme de nausées, de vomissements répétés et de céphalées. Parmi les effets moins souvent évoqués on citera une diminution du niveau de conscience (un cas de coma), une surexitation, des insomnies, une faiblesse musculaire, de la diarrhée et une gêne abdominale (*Blackwood & Erskine, 1938; Metz, 1939; Capellini & Ghezzi, 1965 in WHO/OMS, 1985; Thiess, 1963*). En cas d'exposition accidentelle de l'épiderme on a observé des effets neurologiques tels que nausées et vomissements répétés (*Sexton & Henson, 1949*). L'exposition accidentelle des yeux aux vapeurs d'oxyde d'éthylène peut entraîner une conjonctivite (*Thiess, 1963; Joyner, 1964*). Douze hommes qui avaient été contaminés par un stérilisateur qui fuyait ont présenté des troubles neurologiques (*Gross et al., 1979; Jay et al., 1982 in WHO/OMS, 1985*).

2.2.2 Exposition à court et long terme

Chez 4 jeunes hommes exposés de façon intermittente à de l'oxyde d'éthylène pendant 2 à 8 semaines (contamination par un stérilisateur qui fuyait), on a observé à la dose d'environ 1000 mg/m³, une neuropathie périphérique se traduisant par des anomalies de la conduction nerveuse, des céphalées, de la faiblesse et une diminution des réflexes aux extrémités, une perte de la coordination, une démarche avec les jambes très écartées, ainsi qu'une encéphalopathie aiguë réversible accompagnée de nausées, de vomissements, de léthargie, de spasmes moteurs à répétition, d'agitation avec présence d'ondes lentes largement réparties sur le tracé électroencéphalographique (*Gross et al., 1979 in WHO/OMS, 1985*).

Une neuropathie multiple a également été observée chez 3 personnes qui manipulaient un stérilisateur (*Kuzuhara et al., 1983 in WHO/OMS, 1985*).

Une étude effectuée en URSS a permis de constater que les toxémies gravidiques survenant dans la seconde partie de la grossesse ainsi que d'autres complications étaient plus fréquentes chez les manipulateurs d'appareils (14,7 %) exposés à une concentration maximale de 1 mg/m³ et

chez le personnel de laboratoire (9.9%) que parmi le personnel administratif (4.6%) et des témoins extérieurs (8%). Toutefois, parmi les manipulateurs d'appareils, les primipares présentaient une moindre spoliation sanguine au cours de la période périnatale que parmi les autres groupes. La fréquence des avortements spontanés était de 10,5 % parmi les manipulateurs

d'appareils, de 7,9 % parmi le personnel de laboratoire et de 7,7 % chez le personnel administratif. Les résultats de cette étude ne mettent en évidence aucun effet sur l'issue de la grossesse, que l'on puisse attribuer avec certitude à une exposition à ces concentrations d'oxyde d'éthylène (*Yakubova et al., 1976*).

Une augmentation du nombre des aberrations chromosomiques a été observée chez des personnels qui stérilisaient du matériel médical dans des hôpitaux et dans l'industrie (*Abrahams, 1980; Pero et al., 1981; Högstedt et al., 1983*). Chez des travailleurs exposés de 6 mois à 8 ans à de l'oxyde d'éthylène, on a relevé un accroissement de 50 % du nombre d'aberrations chromosomiques. Chez ces sujets, le nombre moyen de micronoyaux dans la moelle osseuse était 3 fois plus élevé que chez les témoins (*Högstedt et al., 1983*).

Une corrélation statistiquement significative a été constatée entre la fréquence des échanges entre chromatides-soeurs et la concentration d'oxyde d'éthylène, ainsi qu'une corrélation multiple entre cette fréquence et l'exposition à l'oxyde d'éthylène, le tabagisme et l'âge (*Sarto et al., 1984*). Aux Etats-Unis, on a surveillé pendant deux ans, la fréquence des échanges entre chromatides-soeurs dans les lymphocytes de 61 personnes chargées de stériliser des produits sanitaires et on a comparé les résultats obtenus aux observations effectuées sur un groupe témoin constitué de 82 sujets non exposés. Au cours de la période d'étude, l'exposition sur 8 heures exprimée en moyenne pondérée par rapport au temps (TWA), avait été inférieure à 1,8 mg/m³. Avant que l'étude ne commence, la TWA était comprise entre 0,9 et 36 mg/m³. Chez des ouvriers américains exposés à de faibles concentrations d'oxyde d'éthylène comme celles présentes sur le site où la moyenne sur 8h pondérée par rapport au temps se situait au-dessous de 1,8 mg/m³ avant et pendant l'étude, il n'a pas été observé d'augmentation dans la fréquence des échanges entre chromatides-soeurs. Les ouvriers qui avaient été exposés à des concentrations comprises entre 5 et 36 mg/m³ avant que ne commence l'étude ont, par contre, présenté une augmentation de la fréquence des échanges entre chromatides-soeurs; les résultats ont été corrigés pour tenir compte du tabagisme, du sexe et de l'âge (*Stolley et al., 1984*).

Des prises de sang ont été effectuées sur des ouvriers d'ateliers de production d'oxyde d'éthylène pendant des durées pouvant atteindre 14 ans ainsi que sur un certain nombre de membres du personnel servant de témoins et qui leur avaient été appariés sur l'âge et le tabagisme. On a procédé à des cultures de lymphocytes provenant du sang périphérique en vue d'une analyse cytogénétique. Un certain nombre de paramètres immunologiques et hématologiques ont également été étudiés. Les résultats de ces études n'ont pas révélé de différences statistiquement significatives entre les ouvriers des ateliers et les membres du groupe témoin en ce qui concerne les paramètres biologiques étudiés. On a néanmoins constaté que la durée de l'emploi dans les ateliers d'oxyde d'éthylène était en corrélation positive ($p < 0,05$) avec la fréquence des fractures chromosomiques et le pourcentage de neutrophiles

révélé par une NFS et en corrélation négative ($p < 0,05$) avec le pourcentage de lymphocytes. Comme ces paramètres restaient dans les limites normales pour les populations témoins, on a estimé que les corrélations observées étaient sans importance sur le plan sanitaire. (*Van Sittert et al., 1985*).

On a étudié les effets de l'oxyde d'éthylène sur la santé de personnes travaillant sur des stérilisateurs et d'autres employés qui se trouvaient exposés du fait de l'utilisation d'oxyde d'éthylène pour la stérilisation de matériel médical jetable. Les seuls résultats significatifs ont été obtenus par l'analyse chromosomique des cultures de lymphocytes prélevés sur ces travailleurs. Des différences significatives ont été en effet relevées entre les sujets exposés et les sujets non exposés en ce qui concerne le nombre et la nature des aberrations chromosomiques (*Richmond et al., 1985*).

On n'a pas relevé d'accroissement du taux d'échanges entre chromatides-soeurs chez des groupes de 28 et 14 stériliseurs dont l'exposition en moyenne pondérée par rapport au temps sur 8 heures avait été respectivement inférieure à $1,8 \text{ mg/m}^3$ (pendant les 2,5 années ayant précédé l'étude) (*Högstedt et al., 1983*) et à 8 mg/m^3 (*Hansen et al., 1984*). Une augmentation du taux des échanges entre chromatides-soeurs a été cependant observée dans 4 autres études portant sur des ouvriers stériliseurs (*Garry et al., 1979; Abrahams, 1980; Yager & Benz, 1983; Laurent et al., 1984 in WHO/OMS, 1985*). Dans une étude portant cette fois sur 41 stériliseurs de 8 hôpitaux italiens, on a décelé une augmentation des échanges entre chromatides-soeurs et des aberrations chromosomiques chez ceux de ces employés qui étaient exposés à des concentrations moyennes sur 8h pondérées par rapport au temps respectivement égales à $0,63$ et $19,3 \text{ mg/m}^3$ (*Sarto et al., 1984*).

On a constaté une corrélation positive entre l'inhibition de la réparation de l'ADN et la durée de l'exposition (*Pero et al., 1981*). Chez 7,1% des ouvriers du sexe masculin étudiés, on a constaté une augmentation du taux d'aberrations chromosomiques qui était significative dans le cas de ceux qui avaient été exposés plus de 20 ans, mais non significative chez ceux qui avaient été exposés accidentellement ou exposés pendant une durée moyenne de 12 à 17 ans (*Thiess et al., 1981*).

2.2.3 Etudes épidémiologiques

Lors d'une étude suédoise sur l'exposition à l'oxyde d'éthylène (*Högstedt et al., 1979a*), deux cas de leucémie se sont produits parmi 68 femmes travaillant dans une petite entreprise de stérilisation de matériel médical, le produit utilisé étant un mélange d'oxyde d'éthylène et de formiate de méthyle. Un troisième cas survenu chez un employé de sexe masculin a été attribué à une exposition possible à d'autres composés cancérigènes (par ex. du benzène). La concentration d'oxyde d'éthylène se situait dans les limites de $3,6-128 \text{ mg/m}^3$, et la moyenne sur 8h dans la zone de respiration a été évaluée à $36 \pm 18 \text{ mg/m}^3$.

Une deuxième étude suédoise destinée à étudier le pouvoir cancérigène de l'oxyde d'éthylène a été menée sur 241 ouvriers de sexe masculin employés dans une unité de production de ce composé. Vingt-trois décès sont survenus au cours des 16 années qu'a duré cette étude, c'est-à-dire entre 1961 et 1977, alors qu'on en attendait 13,5. Cette surmortalité était due à des cancers et à des maladies cardiovasculaires. La surmortalité par cancer correspondait à trois cas de cancer de l'estomac (0,4 attendu) et à 2 cas de leucémie (0,14 attendu). Aucune surmortalité n'a été observée chez les 66

témoins non exposés. Le niveau d'exposition moyen a été estimé à moins de 25 mg/m³ (*Högstedt et al., 1979b*).

L'oxyde d'éthylène était produit par le procédé à la chlorhydrine de sorte que les ouvriers ont pu être exposés dans une proportion significative à d'autres substances chimiques comme le 1,2-dichloréthane, l'éthylène, l'éthylène-chlorhydrine et le bis(2-chloréthyl)éther. Cette enquête a été prolongée par une période d'observation qui s'est poursuivie jusqu'en 1982. Au cours d'une période d'observation qui a donc duré 20 ans, ce sont 17 cas de cancer qui ont été notifiés au Registre du cancer, au lieu des 7,9 attendus (*Högstedt et al., 1984, in WHO/OMS, 1985*).

Une étude analogue effectuée aux Etats-Unis a porté sur 767 ouvriers de sexe masculin exposés à de l'oxyde d'éthylène dans une unité de production. Le rapport fait état de concentrations inférieures à 18 mg/m³. Il y a eu 46 décès au lieu des 80 attendus (*IARC/CIRC, 1994*).

Des ouvriers employés pendant plus d'un an par une entreprise produisant de l'oxyde d'éthylène ont été étudiés en 1960 et 1961. Aucune différence significative n'a été relevée entre les ouvriers qui travaillaient en permanence dans la zone de production de l'oxyde d'éthylène, ceux qui y avaient travaillé auparavant, ceux qui y avaient travaillé de façon intermittente et un autre groupe qui n'avait jamais travaillé à la production d'oxyde d'éthylène. On a toutefois constaté qu'un sous-groupe d'ouvriers fortement exposés présentait une diminution du taux d'hémoglobine et une lymphocytose notable. En suivant ces ouvriers de 1961 à 1977, on a constaté, chez ceux qui étaient exposés en permanence dans les ateliers de production, une surmortalité importante due principalement à une augmentation de l'incidence des leucémies, des cancers de l'estomac et des maladies de l'appareil circulatoire. Il n'a pas été possible d'attribuer les affections malignes à un composé chimique en particulier intervenant dans la production de l'oxyde d'éthylène mais on a estimé que ce dernier produit, de même que le dichlorure d'éthylène et éventuellement aussi l'éthylène-chlorhydrine ou l'éthylène, en étaient les responsables (*Reynolds & Prasad, 1982*).

Une étude de cohorte multicentrique a été menée pour tenter de mettre en évidence une éventuelle association entre l'exposition à l'oxyde d'éthylène et la mortalité par cancer. Cette cohorte était constituée de 2658 hommes provenant de huit unités de production appartenant à six entreprises chimiques de la République fédérale d'Allemagne et qui avaient été exposés à de l'oxyde d'éthylène au moins pendant un an entre 1928 et 1981. Le nombre de sujets par unité de production allait de 84 à 604. Lorsque l'étude a pris fin le 31 décembre 1982, 268 ouvriers étaient décédés, dont 68 d'une affection maligne. L'état-civil des 63 employés qui avaient quitté leur usine (2,4%) est resté indéterminé. Le rapport comparatif de mortalité pour toutes causes (SMR) était égal à 0,87 et il valait 0,97 pour l'ensemble des affections malignes (comparativement au SMR national pris égal à 1). Comparé aux valeurs locales (pour le *Land*) le rapport comparatif de mortalité était légèrement plus faible. Deux décès dus à une leucémie ont été observés, au lieu des 2,35 attendus (SMR = 0,85). On a noté un accroissement du SMR pour les cancers de l'oesophage (2,0) et de l'estomac (1,38), mais qui n'était pas statistiquement significatif. Dans une des unités de production, on a choisi un « groupe témoin » apparié sur l'âge, le sexe et la date d'embauche et on l'a comparé au groupe exposé. Dans chacun des groupes, on a pu

constater la présence d'un effet « travailleur en bonne santé ». La mortalité totale, de même que la mortalité par affections malignes était plus élevée dans le groupe exposé que dans le groupe témoin. Toutefois, la différence n'était pas statistiquement significative. Il n'y a eu aucun décès par suite de leucémie dans le groupe exposé et un seul dans le groupe témoin (*Kiesselbach et al., 1990*).

En République Fédérale d'Allemagne, on a étudié la mortalité de 602 travailleurs au cours de la période 1928–1980. Une sous-cohorte de 351 ouvriers a été suivie pendant plus de 10 ans. Les valeurs témoins ont été tirées de données provenant d'une unité de production de styrène et des statistiques nationales. En principe, l'exposition à l'oxyde d'éthylène était restée inférieure à 9 mg/m³. Aucune information n'a été donnée concernant l'usage éventuel d'équipements de protection. Les ouvriers étaient également exposés à de nombreux autres produits chimiques. Des épisodes d'exposition à l'oxyde d'éthylène à des concentrations supérieures au niveau de fond ont également été observés. Il y a eu 56 décès au lieu des 76,6 attendus. Quatorze décès ont été attribués à des cancers (16,6 attendus). Dans la sous-cohorte de 351 ouvriers, on a noté une augmentation sensible du taux de mortalité par affections rénales (3 au lieu de 0,4 attendu) (*Thiess et al., 1981*).

Une étude rétrospective sur cohorte a été effectuée afin d'évaluer la mortalité de 2174 hommes employés par une grande entreprise chimique et affectés à une unité de production où l'on utilisait ou produisait de l'oxyde d'éthylène. On a procédé à des comparaisons avec la population générale des Etats-Unis, avec la population de la région et enfin, avec un groupe de 26965 hommes non exposés qui travaillaient dans les mêmes usines. Comparativement à la population des Etats-Unis, on a constaté que le taux de décès pour toutes causes ou tous types de cancers était moins élevé que prévu. Il n'y avait pas de surmortalité statistiquement significative pour quelque cause que ce soit. On a observé 7 décès dus à une leucémie et 7 autres dus à un cancer du pancréas, les chiffres attendus étant respectivement 3,0 et 4,1. Toutefois, parmi les ouvriers qui travaillaient là où l'exposition moyenne ou les pics de concentration étaient probablement les plus élevés, on a observé un décès dû à un cancer du pancréas (attendu : 0,9), et aucun décès des suites de leucémie. Quatre des 7 ouvriers qui sont décédés d'une leucémie et six de ceux qui sont morts d'un cancer du pancréas avaient été affectés au département de production de chlorhydrate où l'on estime que le risque d'exposition à l'oxyde d'éthylène était faible. Le risque relatif de décès consécutif à chacune de ces maladies était en forte corrélation avec la durée de l'affectation à ce département. En excluant les ouvriers qui avaient travaillé dans le département de la chlorhydrate, on ne trouvait plus rien qui permette de faire un lien entre l'exposition à l'oxyde d'éthylène et le cancer du pancréas ou la leucémie. Si on les rapproche du fait qu'il n'a pas été possible de mettre en cause l'oxyde d'éthylène à lui tout seul, les résultats obtenus au sujet des employés du département de la chlorhydrate incitent à penser que ces cancers du pancréas étaient essentiellement liés à la production d'éthylène- ou de propylène-chlorhydrate ou de ces deux composés. Ces résultats montrent que, lorsqu'on étudie des populations exposées à l'oxyde d'éthylène, il importe d'examiner la possibilité d'expositions concomitantes asynchrones. (*Greenberg, 1990*).

Une étude de cohorte portant sur la mortalité a été effectuée sur 2876 hommes et femmes d'Angleterre et Pays de Galles exposés à l'oxyde

d'éthylène lors de la production et de l'utilisation de ce composé. Les sujets de l'étude étaient des employés de trois entreprises produisant de l'oxyde d'éthylène et des dérivés tels que des polyéthylène-glycols et des éthoxylates, des employés d'une entreprise produisant des alkoxydes à partir d'oxyde d'éthylène et des personnels de huit hôpitaux qui étaient chargés de la stérilisation au moyen d'oxyde d'éthylène. On ne disposait pas de données d'hygiène industrielle antérieures à 1977, mais depuis lors, l'exposition moyenne pondérée par rapport au temps s'est révélée être inférieure à 5 ppm pour presque tous les types de postes et même inférieure 1 ppm dans un grand nombre de cas. Antérieurement, les chiffres étaient probablement un peu plus élevés. Contrairement à d'autres études, on n'a pas noté de surmorbidity leucémique claire (3 décès au lieu des 2,09 attendus) ni de surmortalité par cancer de l'estomac (5 décès au lieu des 5,95 attendus). Cette absence de cohérence entre ces résultats et ceux des études antérieures pourrait être due à des différences dans le niveau d'exposition. La mortalité totale par cancer correspondait à celle que l'on pouvait prévoir à partir des données nationales et locales relatives à cette maladie. Une faible surmorbidity a été notée dans le cas de certains cancers particuliers, mais il est douteux qu'elle soit en rapport avec l'exposition à l'oxyde d'éthylène. Aucune surmorbidity cardiovasculaire n'a été observée. Les résultats de cette étude n'excluent pas la possibilité que l'oxyde d'éthylène soit effectivement cancérigène, mais ils montrent que si risque il y a, il est faible compte tenu des limites d'exposition autorisées actuellement (*Gardner, 1989*).

On a étudié la mortalité par cancer dans 10 cohortes distinctes constituées d'environ 29800 ouvriers exposés à de l'oxyde d'éthylène dont 2540 sont décédés. On trouvera ci-après une étude critique et une méta-analyse de ces travaux, principalement en ce qui concerne les leucémies, les lymphomes non-Hodgkiniens, les cancers de l'estomac, les cancers du pancréas, les tumeurs cérébrales et celles du système nerveux en général. On a calculé la valeur et évalué la cohérence des rapport comparatifs de mortalité (SMR), soit individuellement, soit globalement pour l'ensemble des études, ainsi que les tendances observées en fonction de l'intensité, de la fréquence et de la durée de l'exposition ou encore en fonction du temps de latence (temps écoulé depuis la première exposition). On a également tenu compte du fait que l'exposition à d'autres composés chimiques présents sur pouvait constituer un facteur de confusion. Trois petites études ont suggéré au début la possibilité d'une association entre l'oxyde d'éthylène et les leucémies, mais dans sept autres études ultérieures, on a trouvé des SMR beaucoup plus faibles pour la leucémie. Pour l'ensemble des études, le SMR est égal à 1,06 (intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) = 0,73-1,48). Il y avait un soupçon de tendance en fonction de la durée de l'exposition ($p = 0,19$) et une possibilité d'augmentation en fonction du temps de latence ($p = 0,7$), mais aucune tendance générale n'a été constatée dans le risque de leucémie en fonction de l'intensité ou de la fréquence de l'exposition. L'analyse de l'exposition cumulée n'a pas non plus révélé d'association quantitative. Dans deux études qui indiquaient un accroissement du risque, il est apparu que les ouvriers avaient été également exposés à d'autres composés potentiellement cancérigènes. En ce qui concerne les lymphomes non-Hodgkiniens, le SMR indiquait globalement l'existence d'un certain risque (SMR=1,35 ; IC 95% 0,93-1,90). En décomposant ce risque global selon l'intensité, la fréquence et la durée de l'exposition ou encore le temps de latence on n'a pas constaté

d'association ; toutefois, la plus grande des études a mis en évidence une tendance positive en fonction de l'exposition cumulée ($p = 0,05$). On pouvait conclure à une augmentation du SMR global relatif au cancer de l'estomac ($SMR = 1,28$; IC 95 % 0,98 – 1,65) lorsqu'on tenait compte de l'hétérogénéité des estimations du risque , mais en analysant le risque par rapport à l'intensité et à la durée de l'exposition ou encore par rapport à l'exposition cumulée, on ne trouvait plus de relation de cause à effet entre l'exposition à l'oxyde d'éthylène et le cancer de l'estomac. Les différents SMR globaux et les analyses exposition-réponse n'ont pas permis de conclure qu'il y avait un risque de cancer du pancréas ($SMR = 0,98$) , de tumeur cérébrale ou du système nerveux en général ($SMR = 0,89$) ou encore de cancers de tous types ($SMR = 0,94$) qui soit imputable à l'oxyde d'éthylène. Cependant, même si les données actuelles ne donnent pas de preuves cohérentes ou convaincantes de la responsabilité de l'oxyde d'éthylène dans certaines leucémies et lymphomes non Hodgkiniens, la question n'est pas tranchée et exige des études supplémentaires chez les populations exposées (*Shore, 1993*).

2.3 Etudes toxicologiques sur les animaux de laboratoire et les systèmes d'épreuve *in vitro*

2.3.1 Toxicité aiguë

orale

La DL_{50} d'oxyde d'éthylène, administré par voie orale en solution dans l'eau, a été trouvée égale à 330 mg/kg de poids corporel chez le rat mâle et à 280 et 365 mg/kg de poids corporel, respectivement chez la souris femelle et la souris mâle (*Smyth et al., 1941; Woodard & Woodard, 1971 in WHO/OMS, 1985*).

Le 1,2-éthanediol, un métabolite de l'oxyde d'éthylène, est moins toxique: la DL_{50} pour le rat est supérieure à 10 000 mg/kg de poids corporel, après ingestion, et à 5210 mg/kg de poids corporel par la voie intraveineuse (*Woodard and Woodard, 1971 in WHO/OMS, 1985*).

Après administration par voie orale à des rats, la différence entre la dose donnant une mortalité de 0,1% (325 mg/kg) et la dose donnant une mortalité de 99,9% (975 mg/kg) est d'environ 650 mg/kg de poids corporel (*Smyth et al., 1941 in WHO/OMS, 1985*).

Cutanée

Des souris de race Swiss icr/ha âgées de 8 semaines ont été tondues puis badigeonnées trois fois par semaine au niveau du dos pendant toute leur existence avec environ 0,1 ml d'une solution à 10% d'oxyde d'éthylène dans l'acétone. La durée médiane de survie a été de 493 jours ; aucune tumeur cutanée n'a été observée (*IARC/CIRC, 1976*).

Inhalation

Après inhalation, on a obtenu des valeurs de la CL_{50} à 4h qui étaient respectivement égales à 1500 et 1730 mg/m^3 pour la souris et pour le chien et à 2630 mg/m^3 pour le rat (*Jacobson et al., 1956 in WHO/OMS, 1985*).

Après inhalation pendant 4 heures, la différence était d'environ 3000 mg/m^3 , chez les souris, et d'environ 5000 mg/m^3 chez les rats. Aucun chien n'est

mort à la dose de 1280 mg/m^3 (*Jacobson et al., 1956, in WHO/OMS, 1985*). Dans une autre étude, des cobayes sont morts après inhalation de 450 mg d'oxyde d'éthylène/ m^3 air pendant 8 heures, mais presque tous sont morts à 2400 mg/m^3 (*Waite et al., 1930 in WHO/OMS, 1985*). Dans les études

évoquées plus haut, ce sont les poumons et le système nerveux qui étaient les principaux organes cibles chez les rongeurs et les chiens. Dans les études d'exposition dynamiques par la voie respiratoire effectuées sur des cobayes (*Waite et al., 1930 in WHO/OMS, 1985*), des rats, des souris et des chiens (*Jacobson et al., 1956*), le premier effet clinique observé a été une irritation nasale. Les chiens avaient de la difficulté à respirer; ils vomissaient et souffraient de convulsions. Exposés pendant 2,5 heures à de l'oxyde d'éthylène à une concentration de 13 000 mg/m³, les cobayes gisaient sur le flanc, sans agitation et étaient incapables de se tenir sur leurs pattes. Des anomalies anatomo-pathologiques visibles à l'oeil nu ont été observées chez les animaux qui n'ont pas survécu, notamment une congestion pulmonaire modérée chez les chiens, de petits foyers oedémateux dans les poumons des rats, et une congestion pulmonaire avec oedème chez les cobayes. Chez les rats, on a également observé une congestion modérée et des hémorragies pétéchiales au niveau de la trachée. Chez les cobayes, on a observé une pneumonie lobulaire et une hyperémie du foie et des reins. Une altération du parenchyme rénal a été constatée chez les cobayes soumis à la dose de 2300 mg/m³.

Irritation Une irritation cutanée avec hyperémie, oedème et formation de cicatrices a été observée après application, sur la peau rasée de lapins, de tampons d'ouate trempés dans une solution d'oxyde d'éthylène placée sous couvercle de plastique (*Hollingsworth et al., 1956 in WHO/OMS, 1985*).

Si on utilise une grande quantité de produit, l'évaporation peut provoquer un refroidissement de la solution suffisant pour causer des lésions analogues à des gelures (*Hine & Rowe 1981 in WHO/OMS, 1985*).

2.3.2 Exposition à court terme

Exposition par inhalation – Des rats Wistar, des cobayes, des lapins et des guenons rhésus ont été exposés à différentes concentrations d'oxyde d'éthylène 5 heures par jour et 7 jours par semaine. Aucun effet indésirable n'a été relevé chez les cobayes, les lapins et les singes à 90 et 200 mg/m³, ni chez les rats à 90 mg/m³. A partir de 370 mg/m³, la mortalité des rats a commencé à augmenter; de même chez les lapins à partir de 640 mg/m³, et tous les animaux exposés sont morts à 1510 mg/m³. A 370 mg/m³, des effets nocifs ont été observés au niveau pulmonaire. Les lésions pulmonaires étaient encore plus graves chez les rats à la concentration de 640 mg/m³ et aux doses plus élevées. Une forte irritation des voies respiratoires était visible chez tous les animaux à 1510 mg/m³. Les singes et les lapins ont présenté une paralysie des membres inférieurs à 370 mg/m³; il en a été de même pour les rats à 640 mg/m³. (*Hollingsworth et al., 1956 in WHO/OMS, 1985*).

Aucun effet n'a été constaté en ce qui concerne la survie, le poids corporel, les signes cliniques, le nombre de leucocytes, les paramètres biochimiques du sérum, les résultats des analyses d'urine et des examens histopathologiques, chez des souris B6C3F1 des deux sexes exposées à de l'oxyde d'éthylène à raison de 0, 18, 86, 187, ou 425 mg/m³ 6 heures par jour, 5 jours par semaine. Les mâles ont été exposés pendant 10 semaines et les femelles pendant 11 semaines. A la concentration la plus forte, on a constaté,

après avoir finalement sacrifié les animaux, une augmentation du poids du foie chez les femelles et une diminution de celui des testicules chez les mâles, accompagnées d'une réduction du poids relatif de la rate et d'une diminution de la concentration d'hémoglobine (*Snellings et al., 1984*).

Des groupes de chiens beagle comportant trois animaux ont été chacun exposés pendant 1 à 3 jours à des concentrations d'oxyde d'éthylène respectivement égales à 180 and 530 mg/m³. Aucun effet n'a été constaté en ce qui concerne le taux de mortalité, le poids corporel, le tracé électrocardiographique, les taux sanguins de calcium et d'urée, l'index ictérique et la température rectale à ces deux niveaux d'exposition. On a observé une anémie aux deux niveaux d'exposition. Des effets respiratoires et neurologiques se sont manifestés à la concentration de 530 mg/m³. On a également constaté une atrophie musculaire (*Jacobson et al., 1956 in WHO/OMS, 1985*). Aucune anomalie hématologique n'a été observée chez des groupes de 3 lapins mâles de Nouvelle-Zélande exposés pendant 12 semaines à 0, 18, 90 ou 450 mg/m³ (*Yager and Benz, 1982*). Le nombre de leucocytes était abaissé chez des rats Fischer exposés par groupes de 3 ou 4, 6 heures par jour pendant 3 jours, à des concentrations d'oxyde d'éthylène respectivement égales à 90, 270, ou 810 mg/m³. (*Kligerman et al., 1983*).

Chez 12 singes cynomolgus mâles exposés pendant 2 ans à 0, 90 or 180 mg d'oxyde d'éthylène/m³ à raison de 7 heures par jour 5 jours par semaine, les seules lésions imputables à ce traitement se trouvaient dans l'encéphale, au niveau du bulbe rachidien. On a constaté une dystrophie axonale au niveau du noyau gracile, essentiellement chez les animaux exposés. Il y avait démyélinisation des axones terminaux du faisceau gracile chez un des singes à chaque niveau d'exposition, mais cette anomalie n'a pas été relevée chez les témoins (*Sprinz et al., 1982*). Chez des singes exposés de façon répétitive à de l'oxyde d'éthylène à la concentration de 370 mg/m³, pendant des durées allant jusqu'à 32 semaines, à raison de 7 heures par jour, 5 jours par semaine, on a observé une paralysie des membres inférieurs (*Hollingsworth et al., 1956 in WHO/OMS, 1985*).

2.3.3 Exposition à long terme

Lors d'une étude combinée de toxicité et de cancérogénicité, des groupes de rats Fischer 344 (120 mâles et 120 femelles) ont été exposés pendant 25 mois à des concentrations effectives d'oxyde d'éthylène respectivement égales à 18 mg/m³ (10 ppm), 58 mg/m³ (32 ppm) et 173 mg/m³ (96 ppm), 6 heures par jour, 5 jours par semaine. On a utilisé deux groupes témoins par sexe. Les taux de mortalité des mâles et des femelles ont sensiblement augmenté à partir du 22ème ou du 23ème mois d'exposition à la dose la plus forte, avec déjà une tendance à l'augmentation à la dose de 58 mg/m³. Le poids corporel s'est réduit à la dose de 173 mg/m³, et ce, à partir la fin de la première semaine jusqu'à la fin de l'étude. A 58 mg/m³, il y a eu réduction du poids corporel des femelles entre la 10ème et la 80ème semaine. Chez les femelles soumises à la dose la plus forte, on a également noté une augmentation du poids relatif du foie au 18ème mois. Chez les animaux qui ont fait une leucémie, on a constaté une augmentation du poids relatif de la rate. Des anomalies hématologiques ont été relevées à toutes les doses : il s'agissait notamment d'une augmentation du nombre de leucocytes chez les deux sexes, et d'une réduction du nombre des hématies et du taux d'hémoglobine chez les femelles. Certains de ces rats étaient leucémiques. Parmi les modifications histopathologiques non malignes observées, on peut citer une augmentation de la fréquence des foyers de dégénérescence graisseuse au niveau du cortex surrénalien chez les deux sexes et une hyperplasie de la moelle osseuse chez les femelles à la dose de 173 mg/m³. Une légère atrophie musculaire a également été observée au bout de 2 ans d'exposition à la dose de 173 mg/m³ (*Snellings et al., 1984*).

Lors d'une autre étude de toxicité-cancérogénicité (*Lynch et al., 1984 in WHO/OMS, 1985*), des groupes de 80 rats mâles Fischer 344 rats ont été exposés pendant 2 ans à des concentrations d'oxyde d'éthylène respectivement égales à 92 mg/m³ (51 ppm) et 182 mg/m³ (101 ppm) à raison de 7 heures par jour, 5 jours par semaine. Le groupe témoin comptait 80 rats. Le taux de mortalité a été en augmentation dans les deux groupes de dose, l'augmentation étant significative à la dose de 182 mg/m³. A cette dose, seulement 19% des rats ont survécu 2 ans, contre 49% dans le groupe témoin non exposé. Il y a eu réduction du poids corporel à partir du 3^{ème} ou du 4^{ème} mois. Le poids relatif des surrénales et de l'encéphale était également augmenté aux deux doses. A la dose de 92 mg/m³, il y avait augmentation du poids relatif des poumons et des reins. L'activité de l'aspartate-aminotransférase était plus élevée chez les rats exposés aux doses de 92 and 182 mg/m³. Aucune autre anomalie n'a été relevée en ce qui concerne les constantes biochimiques et hématologiques. Parmi les modifications histopathologiques non malignes observées, on peut citer la présence plus fréquente de vacuoles, d'hyperplasie ou d'hypertrophie au niveau des surrénales dans les deux groupes de dose, ainsi qu'une atrophie et une dégénérescence des fibres musculaires à la dose de 182 mg/m³. On a également noté, pour les deux doses, une augmentation de l'incidence des lésions inflammatoires du poumon, de la cavité nasale, de la trachée et de l'oreille interne. Une cataracte bilatérale a été également observée chez 9 rats sur 78 dans le groupe à 182 mg/m³, chez 3 rats sur 79 dans le groupe à 92 mg/m³ et chez 2 rats sur 77 chez les témoins.

2.3.4 Effets sur la reproduction

De l'oxyde d'éthylène a été injecté par voie intraveineuse pendant plusieurs jours à des souris au cours de l'organogenèse. Des malformations se sont produites au niveau du squelette chez les foetus dont la mère avait reçu la dose, toxique pour elle, de 150 mg/kg. Des doses de 75 mg/kg n'ont produit aucune anomalie. Des rats ont été exposés à de l'oxyde d'éthylène du jour 6 au jour 15 de la gestation à raison de 10 à 100 ppm, 6 heures par jour. A la dose la plus forte, la croissance des foetus a été retardée mais il n'y avait pas d'augmentation des anomalies congénitales (*Shepard, 1986*).

Après avoir fait respirer de l'oxyde d'éthylène à des souris mâles DBA/2J, on a étudié leur descendance à la recherche de mutations. On a effectivement constaté une augmentation de l'incidence de mutations dominantes visibles ou seulement décelables par électrophorèse, par rapport à l'incidence de ces mutations chez les populations témoins. Cette descendance provenait de l'accouplement des animaux testés pendant la période d'exposition et elle était par conséquent le produit des cellules germinales exposées à l'oxyde d'éthylène pendant toute la durée de la spermatogénèse. Il semble donc que les cellules germinales mâles exposées de manière répétée au cours de la spermatogénèse soient capables de transmettre les lésions produites par l'oxyde d'éthylène. (*Lewis et al., 1986*).

On a étudié les effets toxiques généraux de l'oxyde d'éthylène et notamment ses effets sur la reproduction en exposant des rats femelles Wistar pendant 10 semaines à une dose de 250 ppm de ce composé à raison de 6 heures par jour, 5 jours par semaine. On a constaté une inhibition du gain de poids et une paralysie du train arrière. L'examen hématologique a révélé une anémie macrocytaire et normochrome avec augmentation des réticulocytes. Il y avait allongement du cycle oestrien dans le groupe exposé et la proportion de

stades bi-oestriens était également plus élevée. Aucune atrophie n'a été observée au niveau des ovaires ou de l'utérus. Toutefois, l'activité de la glutathion-réductase ovarienne a été réduite de 18% et celle de la glutathion-S-transférase augmentée de 30%. Ces résultats indiquent que l'oxyde d'éthylène a des effets similaires sur les rats femelles et les rats mâles et que l'appareil reproducteur femelle est également affecté (*Mori et al., 1989*).

2.3.5 Mutagenicité

Lors d'une étude portant sur la relation dose-réponse, on a fait inhaler à des souris mâles de l'oxyde d'éthylène pendant 4 jours consécutifs. Les souris étaient exposées 6 heures par jour à des doses respectivement égales à 300, 400 ou 500 ppm, l'exposition journalière totale s'établissant respectivement à 1800, 2400 ou 3000 ppm. Lors d'un autre type d'étude portant sur le taux de mutations, les souris ont reçu une dose totale de 1800 ppm par jour administrée de la manière suivante : soit 300 ppm en 6 heures, soit 600 ppm en 3 heures, soit 1200 ppm en 1,5 heures. On a ensuite procédé à une évaluation quantitative des réponses léthales dominantes en étudiant la progéniture d'animaux dont les spermatozoïdes avaient été exposés sous la forme de spermatides au stade tardif ou de spermatozoïdes au stade initial, qui sont les stades les plus sensibles à l'oxyde d'éthylène. L'étude dose-réponse a révélé une augmentation du taux de mutations léthales dominantes, avec relation dose-réponse qui s'est révélée être non linéaire. L'étude portant sur le taux de mutation en fonction de la dose a montré qu'en augmentant l'exposition, on augmentait le taux de réponses léthales dominantes. (*Gosslee, 1986*).

Des études antérieures avaient montré que l'oxyde d'éthylène ou le méthanesulfonate d'éthyle provoquaient très fréquemment la mort du fœtus au milieu ou à la fin de la gestation ainsi que des malformations chez un certain nombre de fœtus survivants lorsque des souris femelles étaient exposées au moment de la fécondation de leurs ovules ou au début du stade pronucléaire du zygote. Les effets de ces deux composés mutagènes sont pratiquement identiques. Par conséquent, lorsqu'on a étudié les mécanismes à l'origine de ces effets spectaculaires sur le stade pronucléaire précoce du zygote, on a utilisé indifféremment l'un ou l'autre des deux composés au cours de diverses expériences. On a tout d'abord procédé à une transplantation du zygote pour déterminer si les effets s'exerçaient directement sur le zygote ou s'ils se transmettaient indirectement par suite de l'intoxication de la mère. On a ensuite effectué des analyses cytogénétiques portant sur les métaphases pronucléaires d'embryons aux premiers stades de l'embryogenèse ainsi que sur des fœtus au milieu de la période de gestation. Le test de transplantation du zygote permet d'exclure que l'intoxication de la mère soit à l'origine des malformations fœtales. Si on le rapproche de la stricte spécificité de stade observée lors des études antérieures, ce résultat plaide pour l'origine génétique des anomalies constatées. Il reste néanmoins que les études cytogénétiques n'ont pas permis de mettre en évidence des aberrations chromosomiques de nature numérique ou structurale. Comme on peut également exclure des modifications ou des délétions des bases nucléiques intragéniques, il semble bien que les lésions en question produites sur les zygotes par les deux substances mutagènes ne soient pas de type classique et elles pourraient constituer une nouveauté dans le domaine de la mutagenèse mammalienne expérimentale. (*Katoh et al., 1989*).

D'après les données fournies par l'expérimentation animale, l'oxyde d'éthylène est doté de propriétés mutagènes et cancérigènes classiques. Des cellules

de hamsters chinois V79 ont été traitées pendant 2 heures par l'oxyde d'éthylène gazeux, après quoi on a procédé à la recherche des réponses mutagènes et à une évaluation de la survie en analysant la résistance induite à la 6-thioguanine ou à l'ouabaine.

On a obtenu un nombre significatif de mutants pour les deux marqueurs génétiques à des concentrations d'oxyde d'éthylène de 1250-7500 ppm. De même, des cellules embryonnaires de hamsters syriens ont été traitées pendant 2 à 20 heures par de l'oxyde d'éthylène gazeux dans des chambres étanches, après quoi on a évalué leur survie et leur sensibilité à la transformation par le virus SA7. Après 2 heures de ce traitement aux concentrations de 625-2500 ppm, on a observé un accroissement sensible de la transformation sous l'action du virus. Au bout de 20 heures de traitement, le taux de transformation n'a plus augmenté. Le traitement des cellules de hamster dans ces deux systèmes d'épreuve a fourni des résultats qui étaient fonction de la concentration. (*Hatch et al., 1986*).

2.3.6 Cancérogénicité

Selon diverses études sur l'animal, ce composé aurait indubitablement des effets cancérogènes (*IARC/CIRC, 1976; NTP, 1987*).

De l'oxyde d'éthylène a été administré par gavage intragastrique aux doses respectives de 30 et 7,5 mg/kg de poids corporel à des groupes de 50 rats femelle Sprague-Dawley rats, à raison de deux gavages par semaine sur une période de près de 3 ans, le composé étant dissous dans de l'huile d'assaisonnement. Ce traitement a entraîné l'apparition de tumeurs spinocellulaires au niveau de la portion cardiaque de l'estomac, ces anomalies étant liées à la dose. La première tumeur est apparue le 79^{ème} jour. La proportion de tumeurs était respectivement égale à 62 et 16 %. Par ailleurs, on a observé chez d'autres animaux des carcinomes *in situ*, des papillomes et des modifications réactionnelles de l'épithélium malpighien au niveau de la portion cardiaque de l'estomac, mais l'oxyde d'éthylène n'a pas provoqué l'apparition de tumeurs à des localisations distantes du point d'administration. (*Dunkelberg, 1982*).

Des groupes de rats F344 constitués d'animaux de chaque sexe ont été exposés pendant des périodes allant jusqu'à 2 ans, soit à de l'oxyde d'éthylène gazeux (aux concentrations de 100, 33 or 10 ppm), soit à l'air ambiant, à raison de 6 heures par jour et de 5 jours par semaine. Après sacrifice des animaux, on en a étudié trois coupes cérébrales représentatives prélevées sur chaque rat. Sur les 23 tumeurs cérébrales découvertes, 2 l'ont été sur des animaux témoins. Le nombre de tumeurs était en augmentation chez les femelles et les mâles exposés aux concentrations de 100 et 33 ppm d'oxyde d'éthylène. Une tendance significative a été constatée chez les femelles comme chez les mâles, qui indique qu'il y a un rapport entre l'apparition de ces tumeurs et l'exposition à des concentrations d'oxyde d'éthylène supérieures à 10 ppm.

(*Garman et al., 1985*).

3 Exposition

3.1 Alimentaire

Six à douze mois après stérilisation par l'oxyde d'éthylène, on a signalé la présence de 1,2-éthanediol à des concentrations pouvant atteindre 2420 mg/kg de poids frais et celle de 2,2'-oxybiséthanol à des concentrations atteignant 65 mg/kg de poids frais (*Scudamore & Heuser, 1971*). Il peut

également y avoir alkylation des constituants des divers aliments. On a constaté la présence de dérivés hydroxyéthylés des acides aminés, des vitamines, des alcaloïdes et des sucres, qui sont susceptibles d'affecter la valeur nutritionnelle des aliments. On a également signalé une modification des propriétés organoleptiques de diverses denrées alimentaires (*Oser & Hall, 1956; Gordon & Thornburg, 1959; Windmueller et al., 1959; Pfeilsticker & Siddiqui, 1976*).

3.2 Professionnelle

Sur un total de 8 unités de production, on a constaté ces dernières années que le niveau d'exposition des ouvriers était généralement inférieur à 18 mg/m³ (*Högstedt et al., 1979b; Morgan et al., 1981; Thiess et al., 1981*).

Dans la plupart des échantillons, la concentration d'oxyde d'éthylène était inférieure à 0,2 mg/m³, et elle pouvait atteindre 11,6 mg/m³ dans les autres (*van Sittert et al., 1985*). Dans une usine des Etats-Unis, on a fait état d'un niveau représentatif moyen d'exposition journalière égal à 0,3 – 4,0 mg/m³ en 1979 (*Flores, 1983 in WHO/OMS, 1985*).

Thiess *et al.* (1981) ont fait état d'une exposition de 3420 mg/m³ au cours d'une panne survenue dans une unité de production.

En France on a trouvé en 1980 dans quatre installations de stérilisation hospitalières, des concentrations comprises entre 0,9 et 410 mg/m³ après plusieurs minutes d'échantillonnage (*Mouilleseaux et al., 1983*).

Dans seize hôpitaux belges où l'on avait procédé à des contrôles en 1981-83, on a trouvé après ouverture des stérilisateur et plusieurs minutes d'échantillonnage individuel, des concentrations allant de moins de 0,2 à 111 mg/m³. Dans un autre hôpital, on a mesuré une concentration moyenne de 477 mg/m³ au moyen d'échantillonneurs individuels (*Lahaye et al., 1984*).

En Italie, dans six installations de stérilisation hospitalières qui utilisaient de l'oxyde d'éthylène pur, on a constaté que la concentration exprimée en moyenne pondérée par rapport au temps était comprise entre 6,7 et 36 mg/m³ avec une moyenne de 19,3 mg/m³. Un échantillonnage en continu effectué pendant le laps de temps de 5min qui suit l'ouverture des stérilisateur a montré que la concentration exprimée en valeur moyenne pondérée par rapport au temps était égale à 112.5 mg/m³. Dans deux autres hôpitaux italiens qui utilisaient de l'oxyde d'éthylène à 11 % dans du fréon, on a trouvé une concentration moyenne sur 8 heures pondérée par rapport au temps qui était égale à 0,63 mg/m³, et l'exposition moyenne sur 5 min était de 15,5 mg/m³ (*Sarto et al., 1984*).

Des employés suédois travaillant à la stérilisation de matériel médical en 1975 se sont révélés être exposés à une concentration de 14 mg/m³ quand la porte du stérilisateur était ouverte et de 2,3 mg/m³ quand elle était fermée (valeurs moyennes pondérées par rapport au temps) (*Högstedt et al., 1983*).

Pero *et al.* (1981) ont fait état d'une exposition individuelle pouvant aller jusqu'à 18 mg/m³ dans le cas d'une installation suédoise de stérilisation (valeur moyenne sur 1h pondérée par rapport au temps).

On a constaté que des employés travaillant dans une installation de stérilisation hospitalière aux Etats-Unis étaient exposés sur 15 minutes à des concentrations pouvant atteindre 86 mg/m³, avec des valeurs moyennes sur

8h comprises entre 0,13 et 7,7 mg/m³ et des pics instantanés pouvant aller jusqu'à 1430 mg/m³ (*Hansen et al., 1984*).

Des valeurs moyennes sur 8 h en moyenne pondérée par rapport au temps et respectivement égales à 0,9, 9 - 18, and 9 - 36 mg/m³ ont été mesurées antérieurement aux années 1980 sur trois lieux de travail différents d'une installation de stérilisation située dans une usine fabricant des produits à destination médicale (*Stolley et al., 1984*).

- 3.3 Environnement Pas de données disponibles au sujet de la concentration d'oxyde d'éthylène dans l'air, l'eau ou le sol à la suite d'émissions en provenance d'unités de production, et il n'existe pas non plus de données qui indiquent que ce composé puisse être présent à l'état naturel dans l'environnement. La majeure partie de l'oxyde d'éthylène utilisé pour des fumigations ou pour la stérilisation aboutit dans l'environnement, essentiellement par la voie atmosphérique.
- Une émission incontrôlée d'oxyde d'éthylène provenant d'une installation de stérilisation d'un hôpital a provoqué l'apparition de fortes concentrations de ce composé dans les environs immédiats. Des valeurs se situant dans l'intervalle 7700 - 12000 mg/m³ ont été mesurées à 2 - 3 mètres d'une tubulure d'évacuation débouchant au niveau du mur extérieur (*Dunkelberg & Hartmetz, 1977*).
- 3.4 Intoxication accidentelle Au cours de la stérilisation, le matériel médical peut s'imprégner d'oxyde d'éthylène et le composé est susceptible de subsister dans ce matériel pendant un certain temps, soit sous sa forme initiale, soit en donnant naissance à des produits de réaction. Les facteurs qui conditionnent la présence et la concentration de ces résidus sont analogues à ceux déjà mentionnés à la section 3.1 relative à l'exposition par la voie alimentaire. Les conditions d'aération et de stockage en général sont très importantes, eu égard au risque de contamination du personnel.

4 Effets sur l'environnement

- 4.1 Destinée L'oxyde d'éthylène pénètre dans l'environnement essentiellement par évaporation ou lorsqu'il est évacué avec d'autres gaz au cours de sa production, de sa manipulation, de son stockage, de son transport ou de son utilisation. La majeure partie de l'oxyde d'éthylène utilisé pour la stérilisation ou la fumigation aboutit dans l'atmosphère (*Bogyo et al., 1980*). Aux Etats-Unis, on estime que les pertes à la production sont de 13 kg par tonne d'oxyde d'éthylène produit par oxydation catalytique de l'éthylène. On estime d'autre part que les pertes lors de la stérilisation et de la fumigation sont de 9kg par tonne d'oxyde d'éthylène produit, soit environ 1 % de la consommation totale (*WHO/OMS, 1978*). Cela signifie qu'en 1980, 53 kilotonnes d'oxyde d'éthylène se seraient dispersées dans l'atmosphère aux Etats-Unis, ce qui représente environ 2% de la production totale du pays.
- 4.1.1 Persistance Aux concentrations qui sont les siennes dans l'air ambiant, l'oxyde d'éthylène finit par être éliminé de l'atmosphère après avoir été oxydé par les radicaux hydroxyles. En se basant sur la constante de vitesse théorique de cette réaction, on peut estimer à 5,8 jours la durée de séjour de ce composé dans l'atmosphère. (*Cupitt, 1980*). Toutefois, les données expérimentales indiquent une durée de séjour de 100-215 jours, selon la concentration en radicaux hydroxyles et la température ambiante (*USEPA,*

1985). Comme l'oxyde d'éthylène est très soluble dans l'eau, il va être entraîné de l'atmosphère vers le sol par les précipitations et sa concentration dans l'air va donc diminuer (Conway *et al.*, 1983).

La réactivité photochimique de l'oxyde d'éthylène est faible, si on la rapporte à sa capacité de former de l'ozone (Joshi *et al.*, 1982). Il s'élimine de l'eau en quantités notables par évaporation. Conway *et al.* (1983) ont constaté que dans certaines conditions, la demi-vie d'évaporation de l'oxyde d'éthylène présent dans l'eau était égale à 1 h. Dans l'environnement, sa décomposition chimique dans l'eau par suite de réactions ioniques se révèle relativement lente. Dans l'eau douce à pH neutre et à 25 °C, le cycle de l'oxyde d'éthylène s'ouvre pour donner du 1,2-éthanediol avec une demi-vie de 14 jours pour ce processus (Conway *et al.*, 1983). A 0 °C, la demi-vie est de 309 jours. Cette réaction est acido- ou baso-catalysée (Virtanen, 1963 in WHO/OMS, 1985). En présence d'ions halogénures, il se forme également du 2-haloéthanol. Dans l'eau à pH neutre, à la température de 25 °C et pour une salinité de 3 %, on a constaté que 77% de l'oxyde d'éthylène donnait du 1,2-éthanediol et 23% du 2-chloroéthanol, avec une demi-vie de 9 jours (Conway *et al.*, 1983).

- 4.1.2 Bioconcentration L'oxyde d'éthylène ne devrait pas s'accumuler dans les biotes.
- 4.2 Ecotoxicité
- 4.2.1 Poissons Les poissons sont les plus sensibles des organismes aquatiques. Une CL_{50} de 90 mg/l a été obtenue pour des cyprins dorés exposés pendant 24 heures (Bridie *et al.*, 1979).
- 4.2.2 Invertébrés aquatiques Pour *Daphnia magna*, on a obtenu une CL_{50} à 48h de 212 mg/l (Conway *et al.*, 1983).
- 4.2.3 Oiseaux On ne dispose pas d'études consacrées aux effets de l'oxyde d'éthylène sur les oiseaux.
- 4.2.4 Abeilles Il n'existe aucune étude consacrée aux effets de l'oxyde d'éthylène sur les abeilles.

Annexe 2 - Detail des mesures réglementaires notifiées

AUTRICHE

Entrée	1992
en vigueur:	
Mesures réglementaires:	Toutes utilisations agricoles interdites.
Justification:	Propriétés cancérogènes et mutagènes.
Solutions de remplacement:	Nombreuses autres possibilités pour les utilisations considérées.

BELIZE

Entrée	1985
en vigueur:	
Mesures réglementaires:	l'usage de ce produit est interdit en agriculture.
Utilisations encore autorisées:	Plus aucune utilisation autorisée.
Justification:	Très grand danger d'incendie et d'intoxication par inhalation.

CHINE

Entrée	1985
en vigueur:	
Mesures réglementaires:	L'homologation, la production et l'utilisation de l'oxyde d'éthylène comme pesticide sont interdites. Ce produit n'a jamais été produit ni utilisé comme pesticide.
Utilisations encore autorisées:	Usage exclusivement limité à la fumigation des entrepôts, des cabines et des récipients vides.
Justification:	L'oxyde d'éthylène est extrêmement toxique. Son utilisation peut avoir de graves conséquences pour la santé humaine.

UNION EUROPEENNE

Effective:	1991
Mesures réglementaires:	Il est interdit d'utiliser ou de commercialiser tout produit phytosanitaire contenant de l'éthylène comme matière active.
Utilisations encore autorisées:	Encore autorisé pour lutter contre la vermine de la laine et de la fourrure ou pour certains usages industriels. Les produits utilisés pour combattre la vermine de la laine et de la fourrure ne tombent pas sous le coup de la législation relative à la protection des végétaux.

Justification: L'utilisation d'oxyde d'éthylène pour la fumigation des plantes ou des produits à base de plantes pendant le stockage peut donner lieu à des résidus dans les denrées alimentaires qui sont susceptibles d'avoir des effets nocifs sur la santé humaine et animale. L'Union européenne a classé l'oxyde d'éthylène comme cancérigène de catégorie 2 (probablement cancérigène pour l'homme). Il est également classé par l'Union européenne comme mutagène de catégorie 2 (probablement mutagène pour l'homme).

(Les Etats Membres de l'Union européenne sont les suivants: Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grèce, Irlande, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, Portugal, Royaume-Uni, Suède.)

ALLEMAGNE

Entrée en vigueur: 1981

Mesures réglementaires : Utilisation comme produit phytosanitaire rigoureusement interdite

Justification: Extrêmement toxique pour les animaux à sang chaud et pour l'homme; suspicion d'effets tératogènes; résidus potentiellement toxiques dans les produits stockés (réaction avec les ingrédients).

ROYAUME-UNI

Entrée en vigueur: 1990

Mesures réglementaires: Toutes autorisations d'utilisation en agriculture annulées au titre de la réglementation sur le contrôle des pesticides.

Utilisations encore autorisées: Plus aucune utilisation autorisée.

Justification: Mesures motivées par la cancérogénicité du produit.

SLOVENIE

Entrée en vigueur: 1997

Mesures réglementaires: Interdit en agriculture.

Reasons: Ce produit chimique est interdit en agriculture en raison de sa toxicité pour l'homme et de ses effets sur l'environnement ,conformément à l'avis formulé par la Commission des poisons.

SUEDE

Entrée	1991
en vigueur:	
Mesures réglementaires:	Interdit comme pesticide.
Utilisations encore autorisées:	Plus aucune utilisation autorisée.
Justification:	Interdiction motivée par les propriétés cancérogènes du produit.

Annexe 3 – Liste des autorités nationales désignées

ALLEMAGNE

CP

Anmeldestelle Chemikaliengesetz
 Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin
 Friedrich-Henkel-Weg 1-25
 Dortmund, D-44149
Ms. Kowalski
 e-mail amst@baua.do.shuttle.de
 Fax +49 231 9071679
 Tél. +49 231 9071516

P

Abteilung für Pflanzenschutzmittel und Anwendungstechnik
 Koordinierungsgruppe
 Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft
 Messeweg 11-12
 Braunschweig, D-38104
Dr. A. Holzmann
 e-mail: A.Holzmann@bba.de
 Fax +49 531 299 3003
 Tél. +49 531 299 3452

AUTRICHE

CP

Département II/3
 Ministère de l'Environnement , de la Jeunesse et de la Famille
 Vienne, A - 1010
 Stubenbastei 5
 M. Raimund Quint
 e-mail: Raimund.Quint@bmu.gv.at
 Fax +431 51522 7334
 Tél. +431 51522 2331

BELIZE

P

Secretary
 Department of Agriculture
 Pesticides Control Board, Central Farm
 Cayo,
 e-mail: pcbinfo@btl.net
 Fax +501 92 2346
 Tél. +501 92 2640

C

Sanitation Engineer
 Public Health Bureau
 Ministry of Health

Belize City

CHINE

CP

Chief Programme Officer
Division of Solid Waste and Chemical Management, Department of Pollution Control
State Environmental Protection Agency (SEPA)
No. 115, Xizhimennei Nanxiaojie
Beijing, 100035
Ms. Wenchao Zang
e-mail: Wchzang@yeah.net
Fax +86 10 66151762
Phone +86 10 66154547
Telex 222359 NEPA CN

P

Institute for the Control of Agrochemicals (ICAMA)
Ministry of Agriculture
Liang Ma Qiao, Chaoyang
Beijing, 100026
Mrs. Yong-zhen Yang
Fax +86 10 65025929
Tél. +86 10 64194086

ROYAUME-UNI

CP

Department of the Environment Transport and the Regions
Chemicals and Biotechnology Division
Floor 3/F4, Ashdown House, 123 Victoria Street
London, SW 1E 6DE
Fax +44 171 8905229
Tél. +44 171 8905230

SLOVENIE

CP

Conseiller
Ministère de la Santé
Stefanova 5
Ljubljana, 1000
Ms. Karmen Kranjc
e-mail karmen.kranjc@gov.si
Fax +386 61 123 1781
Tél. +386 61 178 6054

SUEDE

CP
National Chemicals Inspectorate (KemI)
P.O. Box 1384
Solna, S-171 27
Mr. Ule Johansson
Fax +46 8 735 7698
Tél. +46 8 730 6004
Telex 10460 AMS S

UNION EUROPEENNE

CP
Directeur-Général Environnement, Sécurité nucléaire et Protection civile, Direction-Générale XI
Commission européenne
Rue de la Loi 200
Bruxelles, B-1049
M. M. Debois
e-mail: marc.debois@cec.eu.int
Fax +32 2 2956117
Tél. +32 2 2990349
Telex COMEU B 21877

CP AND Produits chimiques industriels et pesticides
P AND Pesticides
C AND Produits chimiques industriels

Annexe 4 – Bibliographie

ABRAHAMAS, R.H. (1980). Recent studies with workers exposed to ethylene oxide. In: Jorkasky, J.F., ed. Safe use of ethylene oxide. Proceedings of the Educational Seminar, Washington DC, Health Industries Manufacturers Association, pp. 27-38, 211-220 (HIMA Report No. 80-4).

AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS (acgih) (1999). Guide to Occupational Exposure Values, Cincinnati, OH : Publication Office ACGIH.

BOGYO, S *et al.*, (1980). Investigation of selected potential environmental contaminants: epoxides, Syracuse, New York, Center for Chemical Hazard Assessment, Syracuse Research Corporation (Report prepared for US EPA) (Report No. EPA 560/11-80-005, PB 80-183197).

BOLT, H.M. *et al.* (1988). *International Archive on Occupational Environmental Health* 60 (3): 141-4.

BRIDIE, A.L. *et al.*, (1979a). The acute toxicity of some petrochemicals to goldfish. *Water Res.*, 13: 623-626.

BUA (1993). GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (BUA). Ethylene oxide. BUA Report 141.

BUDAVARI, S. (ed.) (1989). Merck Index - Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals. Rahway, NJ: Merck and Co., Inc., p. 559.

CONWAY, R.A. *et al.*, (1983). Environmental fate and effects of ethylene oxide. *Environ. Sci. Technol.*, 17: 107-112.

CUPITT, L.T. (1980). Fate of toxic and hazardous materials in the air environment, Research Triangle Park, North Carolina, US Environmental Protection Agency, Environmental Sciences Laboratory, Office of Research and Development (EPA No. 600/3-80-084, PB 80-221948).

DUNKELBERG, H. and HARTMETZ, G. (1977). Recording the air pollution by ethylene oxide in the region of clinical sterilization installations. *Zbl. Bakt. Hyg. (I. Abt. Orig. B)*, 164: 271-278 (in German).

DUNKELBERG H. (1982). *British Journal of Cancer* 46 (6): 924-33.

EHRENBERG, L. *et al.*, (1974). Evaluation of genetic risks of alkylating agents: tissue doses in the mouse from air contaminated with ethylene oxide. *Mutation Research.*, 24: 83-103.

FAO/WHO (1969). Pesticide residues in food - 1968. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues. FAO Plant Production and Protection Paper 78. Food and Agriculture Organization, Rome.

GARDNER M.J. *et al.* (1989). *British Journal of Industrial Medicine.* 46 (12): 860-5.

GARMAN R.H. *et al.* (1985). *Neurotoxicology* 6 (1): 117-38.

- GLASER, Z.R. (1979). Ethylene oxide: toxicology review and field study results of hospital use. *Journal of Environmental and Pathological Toxicology.*, 2: 173-208.
- GORDON, H.T. and THORNBURG, W.W. (1959). Hydroxyethyl derivatives in prunes fumigated with 14C-ethylene oxide. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.*, 7: 196-200.
- GOSSLEE D.G. (1986). *Environmental Mutagenesis.* 8 (1): 1-8.
- GREENBERG H.L. *et al.* (1990). *British Journal of Industrial Medicine.* 47 (4): 221-30.
- HANSEN, J.P *et al.*, (1984). Normal sister chromatid exchange levels in hospital sterilization employees exposed to ethylene oxide. *Journal of Occupational Medicine.*, 26: 29-32.
- HANSCH, C., LEO, A., Exploring QSAR - Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. Washington, DC: American.
- HATCH G.G. *et al.* (1986). *Environmental Mutagenesis* 8 (1): 67-76.
- HOECHST CELANESE POLYESTER INTERMEDIATES , OCCIDENTAL CHEMICAL CORPORATION, SHELL CHEMICAL COMPANY and SUN COMPANY, INC., (1995). Ethylene Oxide User's Guide.
- HÖGSTEDT, B. *et al.*, (1983). Chromosome aberrations and micronuclei in bone marrow cells and peripheral blood lymphocytes in humans exposed to ethylene oxide. *Hereditas*, 98: 105-113.
- HÖGSTEDT, C. *et al.*, (1979a) . Leukemia in workers exposed to ethylene oxide . *Journal of the American Medical Association*, 241 :1132-1133.
- HÖGSTEDT, C *et al.*, L. (1979b). A cohort study of mortality and cancer incidence in ethylene oxide production workers. *British Journal of industrial Medecine.*, 26: 276-280.
- IARC/CIRC (1976). Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man. Genève: Organisation mondiale de la santé, Centre international de recherche sur le cancer, V11 161 (1976) 1972-present. V11 161.
- IPCS (1998-1999) The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification , Programme international sur la sécurité chimique 1998-1999, tableau 7 p.37.
- ITII (1988). The International Technical Information Institute. Toxic and Hazardous Industrial Chemicals Safety Manual. Tokyo, Japan, p. 237.
- JOSHI, S.B *et al.* (1982). Reactivities of selected organic compounds and contamination effects. *Atmospheric. Environment.*, 16: 1301-1310.
- JOYNER R.E. (1964). *Archives of Environmental Health.* 8:700-10.
- KATOH M. *et al.* (1989). *Mutation Research.* 210 (2): 337-44.

KIESSELBACH N. *et al.* (1990). *British Journal of Industrial Medicine*. 47 (3): 182-8.

KLIGERMAN, A.D *et al.*, (1983). Sister-chromatid exchange induction in peripheral blood lymphocytes of rats exposed to ethylene oxide by inhalation. *Mutation Research*. 120: 37-44.

LAHAYE, D *et al.* (1984). Ethylene oxide levels in the sterilization units of hospitals. *Tijdschr. Soc. Gezondheidsz.*, 62: 707-713 (in Dutch).

LEWIS S.E. *et al.* (1986). *Environmental Mutagenesis* 8 (6): 867-72.

MORGAN, R.W. *et al.* , (1981). Mortality among ethylene oxide workers. *J. occup. Med.*, 23: 767-770.

MORI K. *et al.* (1989). *Sangyo Ika Daigaku Zasshi* 11 (2): 173-9.

MOUILLESEAU, A. *et al.*, (1983). Teneurs atmosphériques en oxyde d'éthylène décelées dans l'environnement professionnel d'installations de stérilisation ou de désinfection . *Archives des Maladies professionnelles et de Médecine du Travail*, 44: 1-14.

NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH AND SENIOR SERVICES (1994). Hazardous Substance Sheet : Ethylene Oxide. Revision of December 1994.

NTP (1987) Technical Report Report Series No 326 (1987) NIH Publication No88-2582 U.S . Department of Health and Human Services , National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences, Triangle Park, NC 27709

OSER, B.L. and HALL, L.A. (1956). The effect of ethylene oxide treatment on the nutritive value of certain foods. *Food Technol.*, 10: 175-178.

PERO, E.W., *et al.*, (1981). In vivo and in vitro ethylene oxide exposure of human lymphocytes assessed by chemical stimulation of unscheduled DNA synthesis. *Mutation Research.*, 83: 271-289.

PFEILSTICKER, K. and SIDDIQUI, I.R. (1976). Isolation of the derivatives from cocoa-powder fumigated by ethylene oxide 1,2-¹⁴C and their structure suggested on the basis of I.R. and mass-spectrometry. *Z. Lebensm. Unters. Forsch.*, 160: 19-27 (en allemand).

REYNOLDS, J.E.F., PRASAD, A.B. (eds.) (1982) Martindale-The Extra Pharmacopoeia. 28th ed. London: The Pharmaceutical Press . p. 562.

RICHMOND G.W. *et al.* (1985). *Archives of Environmental Health*. 40 (1): 20-25.

SARTO, F., *et al.*, (1984). Cytogenetic damage in workers exposed to ethylene oxide. *Mutation Research.*, 138: 185-195.

SBC (1994). Basel Convention on the Control of Transboundary Movements of Hazardous Wastes and Their Disposal, Secretariat of the Basel Convention, SBC No. 94/008.

SCUDAMORE, K.A. and HEUSER, S.G. (1971). Ethylene oxide and its persistent reaction products in wheat flour and other commodities: residues from fumigation or sterilization, and effects of processing. *Pesticides Science.*, 2: 80-91.

SEXTON, R.J. and HENSON, E.V. (1949). Dermatological injuries by ethylene oxide. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology.* 31: 297-300.

SHEPARD, T.H. (1986). Catalog of Teratogenic Agents. 5th ed. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press, p. 246.

SHORE R. et al., (1993) *British Journal of Industrial Medicine.* 50 (11) : 971-97

SNELLINGS, W.M., *et al.*, (1984a). A subchronic inhalation study on the toxicologic potential of ethylene oxide in B6C3F1 mice. *Toxicology and applied Pharmacology.*, 76: 510-518.

SPRINZ, H *et al.*, (1982). Neuropathological evaluation of monkeys exposed to ethylene and propylene oxide, Kansas City, Missouri, Midwest Research Institute (Prepared for NIOSH) (PB 83-134817).

STOLLEY, P.D *et al.*, (1984). Sister-chromatid exchanges in association with occupational exposure to ethylene oxide. *Mutat. Res.*, 129: 89-102.

THIESS, A.M. (1963). Observations sur les effets indésirables de l'oxyde d'éthylène. *Archiv für Toxikologie.*, 20: 127-140 (en allemand).

THIESS, A.M *et al.*, (1981). Mutagenicity study of workers exposed to alkene oxides (ethylene oxide/propylene oxide) and derivatives. *Journal of Occupational Medicine.*, 23: 343-347.

U.S. DEPARTEMENT OF TRANSPORTATION (1996) North American Emergency Response Guidebook. Guidebook for First Responders During the Initial Phase of Hazardous Material/ Dangerous Goods Incident. U.S. Department of Transportation. Research and Special Programs Administration, Office of Hazardous Materials Initiatives and Training (DHM-50) , Washington D .C. (1996), p.G-119.

U. S. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US EPA). (1985). Health assessment document for ethylene oxide, Washington DC, US Environmental Protection Agency (EPA 600/8-84/009F).

US EPA (1998) Factsheet on Ethylene Oxide , <http://www.epa.gov/ttnuatw1/hlthef/ethylene.html> (26 mai 1998). United States Environmental Protection Agency.

VAN SITTERT N.J., *et al.*, (1985). Cytogenetic, immunological, and haematological effects in workers in an ethylene oxide manufacturing plant. *British Journal of Industrial Medicine.* 42(1):19-26.

WHO/OMS (1978). Environmental health problems associated with the manufacture and uses of synthetic organic chemicals, Genève, Organisation mondiale de la Santé (Rapport No. HCS/78.2).

WHO/OMS (1985) Environmental Health Criteria Monographs : Ethylene oxide.(EHC 55 , 1985)(en anglais avec résumés en espagnol et en français).

WINDMUELLER, H.G., *et al.*, (1959). Reaction of ethylene oxide with nicotinamide and nicotinic acid. *Journal of Biological Chemistry.*, 234: 889-894.

WOLFS, P. *et al.*, (1983). Surveillance des travailleurs exposés à l'oxyde d'éthylène dans une entreprise de distribution de gaz stérilisants et dans des unités de stérilisation de matériel médical. *Archives des Maladies professionnelles, de Médecine du Travail et de Sécurité sociale*. 44: 321-328.

YAGER, J.W. and BENZ, R.D. (1982). Sister-chromatid exchanges induced in rabbit lymphocytes by ethylene oxide after inhalation exposure. *Environmental Mutagenesis.*, 4: 121-134.

YAKUBOVA, Z.N., *et al.*, (1976). Gynaecological disorders in workers engaged in ethylene oxide production. *Kazansky Mededical Zhurnal*, 57: 558-560 (in Russian).