

Oxyde d'éthylène

Famille _____ Epoxydes

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 70

Fiche(s) VLEP _____ ■ Oxyde d'éthylène

Mention "peau" signalant la possibilité de pénétration cutanée importante proposée par la DFG

Fiche(s) Metropol _____ ■ METROPOL_55

■ METROPOL_59

■ METROPOL_60

Numéro CAS principal _____ 75-21-8

Synonymes _____ 1,2-époxyéthane, oxacyclopropane, oxirane, oxyde de diméthylène, anprolène

Dosages disponibles pour cette substance

- N-(2-hydroxyéthyl)valine intraérythrocytaire
- Acide S-(2-hydroxyéthyl)mercapturique (HEMA) urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique – Métabolisme [1,2]

L'absorption de l'oxyde d'éthylène par voie respiratoire est rapide, 75-80 % de l'oxyde d'éthylène inhalé sont absorbés. L'absorption cutanée sous forme gazeuse est possible, elle peut significativement contribuer à l'exposition totale, si les concentrations sont élevées, par exemple lors d'une fuite accidentelle [3]. Il n'y a pas de données sur l'absorption par voie orale.

Il n'y a pas de données sur la distribution chez l'homme mais des données expérimentales chez l'animal montrent que l'oxyde d'éthylène est rapidement et largement distribué.

La demi-vie d'élimination dans le sang est estimée à 48 minutes [4], la concentration sanguine diminuant en raison du métabolisme et de la liaison avec les macromolécules.

L'oxyde d'éthylène est métabolisé via deux voies dont les contributions respectives sont estimées à 80% et 20% d'après les données d'un modèle PBPK [4] :

- Hydrolyse enzymatique (via une époxyde hydrolase) et non-enzymatique avec formation d'éthylène glycol, partiellement excrété en tant que tel et partiellement métabolisé par la suite en aldéhyde glycolique, acide glycolique, glyoxal et acide glyoxylique, puis en acides oxalique et formique et en dioxyde de carbone.

- Conjugaison avec le glutathion puis métabolisation en S-(2-hydroxyéthyl)cystéine, S-(2-carboxyméthyl)cystéine et dérivés N-acétylés (N-acétyl-S-(2-hydroxyéthyl)cystéine encore appelée acide S-(2-hydroxyéthyl)mercapturique ou HEMA) et N-acétyl-S-(2-carboxyméthyl)cystéine, partiellement convertis en acides thiodiacétiques.

L'oxyde d'éthylène, agent alkylant électrophile, réagit avec les sites nucléophiles des acides nucléiques et de protéines comme l'hémoglobine. Des adduits N-(2-hydroxyéthyl)valine (HEV) à l'hémoglobine sont notamment formés par liaison avec la valine N-terminale de l'hémoglobine. L'élimination des adduits résultants dépend de la durée de vie de la macromolécule correspondante ; celle des adduits HEV à l'hémoglobine dépend de la durée de vie des érythrocytes (environ 120 jours).

Le principal métabolite urinaire est le HEMA, dont la demi-vie d'élimination est estimée inférieure à 5 heures [5].

Indicateurs biologiques d'exposition

La N-(2-hydroxyéthyl)valine (HEV) intraérythrocytaire, correspondant aux adduits HEV à l'hémoglobine, est proposée comme indicateur biologique de l'exposition à l'oxyde d'éthylène. La concentration des adduits HEV augmente avec l'exposition jusqu'à atteindre un état d'équilibre ; les adduits persistent pendant la durée de vie des érythrocytes soit 120 jours. Cet indicateur reflète donc l'exposition des 4 mois précédents. Il peut également être utile pour documenter une exposition accidentelle. La formation d'adduits HEV est observée à J1 après une exposition accidentelle brève à des vapeurs d'oxyde d'éthylène [6]. C'est un indicateur non spécifique pouvant être formé lors de l'exposition à d'autres substances (voir Interférences – Interprétation).

Des valeurs biologiques d'interprétation pour le milieu professionnel ont été établies :

- Des valeurs EKA de 400, 2000, 4000 pmol/g d'hémoglobine pour l'HEV érythrocytaire, prélèvement après au moins 3 mois d'exposition, correspondant à une exposition respectivement à 0,1, 0,5 et 1 ppm d'oxyde d'éthylène*, ont été proposées par la Commission allemande DFG (DFG, 2023) [G1]. Elles ont été établies sur la base de la corrélation entre les concentrations atmosphériques d'oxyde d'éthylène et la teneur en N-(2-hydroxyéthyl)valine dans l'hémoglobine observée dans une étude réalisée chez 12 employés de la stérilisation de matériel médical [7].

- La valeur BEI de 5000 pmol HEV/g d'hémoglobine proposée par l'ACGIH correspond à une exposition à la TLV-TWA de 1 ppm, pendant les 120 jours précédents (ACGIH, 2019). Elle s'applique aux travailleurs ayant eu une exposition habituelle à l'oxyde d'éthylène au cours des 120 jours précédents (notation *Non specific*) [8]. Cette concentration d'adduits HEV est estimée à partir de données de terrain (accumulation d'adduits HEV sur une période d'exposition à l'oxyde d'éthylène, avec ajustement pour l'état d'équilibre [9,10]) et de paramètres physiologiques [11].

Une valeur BAR de 60 pmol HEV/g de globine, établie pour les non-fumeurs, a été proposée par la Commission allemande DFG [12]. Elle correspond au 95^{ème} percentile des valeurs de HEV intraérythrocytaire chez les sujets non-fumeurs observées dans des études en Europe et aux Etats-Unis, notamment l'étude NHANES 2013-2014 et 2015-2016 [G3].

L'acide S-(2-hydroxyéthyl)mercapturique (HEMA ou N-acétyl-S-(2-hydroxyéthyl)cystéine) urinaire en fin de poste reflète l'exposition de la journée de travail. Il n'y a pas d'accumulation au cours de la semaine de travail. C'est un indicateur non spécifique, métabolite commun avec d'autres substances (voir Interférences – Interprétation).

Une corrélation entre les concentrations urinaires de HEMA en fin de poste ajustées à la créatinine [médiane (minimum-maximum) de 2,5 (0,3-32,5) µg/g de créatinine] et les concentrations atmosphériques d'oxyde d'éthylène [médiane (minimum-maximum) de 0,03 (0,01-0,18 ppm)] a été observée dans une étude réalisée chez 80 employés de 7 unités de stérilisation (dont 6 à l'hôpital et 1 dans une faculté vétérinaire) [5].

Des valeurs biologiques d'interprétation correspondant au 95^{ème} percentiles des valeurs observées en population générale ou chez des groupes de sujets non professionnellement exposés ont été proposées pour cet indicateur :

- La valeur BEI de l'ACGIH (ACGIH, 2019) pour le HEMA urinaire de 5 µg/g de créatinine (7 µg/L) en fin de poste correspond au 95^{ème} percentile des concentrations urinaires observées en population générale américaine (données NHANES 2011-2012) (notations *Population based* et *Non specific*) [8].

- La valeur BAR de la Commission allemande DFG, établie pour les non-fumeurs, est identique (DFG, 2021) [12]. Elle correspond au 95^{ème} percentile des concentrations de HEMA urinaire observées chez des sujets non-fumeurs non professionnellement exposés dans deux études allemandes de faible effectif [13,14].

Le dosage de l'oxyde d'éthylène dans l'air expiré est peu documenté [15] et n'est plus recommandé pour la surveillance biologique de l'exposition à l'oxyde d'éthylène (DFG, 1999) [16].

* Oxyde d'éthylène : VLEP-8 heures de 1 ppm (1,8 mg/m³)

Interférences - Interprétation

Le tabagisme est un facteur à prendre en compte pour l'interprétation des résultats de surveillance biologique, il augmente les concentrations intraérythrocytaire d'adduits HEV et urinaire de HEMA.

L'oxyde d'éthylène est un produit endogène du métabolisme de l'éthylène, constituant physiologique de l'organisme. Lors d'une exposition à l'éthylène, il est estimé que 3-5 % de la dose inhalée sont convertis en oxyde d'éthylène [8].

Les adduits HEV à l'hémoglobine peuvent être formés lors de l'exposition à l'éthylène ou au 2-chloroéthanol [8].

Le HEMA est un métabolite commun de nombreuses autres substances pouvant être présentes en milieu de travail : chlorure de vinyle, 1,2-dibromoéthane, acrylonitrile [8].

L'oxyde d'éthylène est un substrat de la glutathion S-transférase GSTT1, mais en pratique, l'influence du polymorphisme génétique de cette enzyme (GSTT1-nul génotype pour environ 20 % des Caucasiens) sur les concentrations intraérythrocytaires des adduits à l'hémoglobine et urinaires de HEMA chez des travailleurs exposés est incertaine [2,5].

Bibliographie spécifique

1. Toxicological Profile for Ethylene Oxide. ATSDR, 2022 (<https://www.atsdr.cdc.gov/>).
2. A review of human carcinogens. Part F: Chemical agents and related occupations. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 100F. IARC, 2012 (<https://monographs.iarc.who.int/>).
3. Boogaard PJ, van Puijvelde MJ, Urbanus JH. Biological monitoring to assess dermal exposure to ethylene oxide vapours during an incidental release. *Toxicol Lett.* 2014 ; 231(3) : 387-90.
4. Fennell TR, Brown CD. A physiologically based pharmacokinetic model for ethylene oxide in mouse, rat, and human. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2001 ; 173(3) : 161-75.
5. Haufroid V, Merz B, Hofmann A, Alois Tschopp A et al. Exposure to ethylene oxide in hospitals: biological monitoring and influence of glutathione S-transferase and epoxide hydrolase polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 ; 16(4) : 796-802.
6. Bader M, Will W, Frey G, Nasterlack M. Analysis of protein adducts as biomarkers of short-term exposure to ethylene oxide and results of follow-up biomonitoring. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2012 ; 63(2) : 107-15.

7. Angerer J, Bader M, Krämer A. Ambient and biochemical effect monitoring of workers exposed to ethylene oxide. *Int Arch Occup Environ Health*. 1998 ; 71(1) : 14-8.
8. Ethylene oxide. Update 2019. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2021 (<https://www.acgih.org/publications/acgih-signature-publications/>).
9. Boogaard PJ, Rocchi PS, van Sittert NJ. Biomonitoring of exposure to ethylene oxide and propylene oxide by determination of hemoglobin adducts: correlations between airborne exposure and adduct levels. *Int Arch Occup Environ Health*. 1999 ; 72(3) : 142-50.
10. Boogaard PJ. Use of haemoglobin adducts in exposure monitoring and risk assessment. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2002 ; 778(1-2) : 309-22.
11. Norpoth K, Bolt HM. Ethylene oxide. In: Drexler H, Greim H, Hartwig A, editors. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety. Part IV: BAT Value Documentations. 1995. Volume 2. Weinheim: Wiley-VCH. p. 169–173.
12. Eckert E, Bader M, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Ethylene oxide – Addendum: Derivation of BAR. Assessment Values in Biological Material – Translation of the German version from 2022. *MAK Collect Occup Health Saf*. 2022 ; 7(1) : Doc018.
13. Eckert E, Schmid K, Schaller B, Hiddemann-Koca K et al. Mercapturic acids as metabolites of alkylating substances in urine samples of German inhabitants. *Int J Hyg Environ Health*. 2011 ; 214(3) : 196-204.
14. Brugnone F, Perbellini L, Faccini GB, Pasini F et al. Ethylene oxide exposure. Biological monitoring by analysis of alveolar air and blood. *Int Arch Occup Environ Health*. 1986 ; 58(2) : 105-12.
15. Bolt H. Addendum to ethylene oxide. BAT Value Documentation, 2001. In: Drexler H, Greim H, Hartwig A, editors. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety. Part II: BAT Value Documentations. 2010. Volume 5. Weinheim: Wiley-VCH. p. 169–173. (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
16. Pluym N, Gilch G, Scherer G, Scherer M. Analysis of 18 urinary mercapturic acids by two high-throughput multiplex-LC-MS/MS methods. *Anal Bioanal Chem*. 2015 ; 407(18) : 5463-76.

Bibliographie générale

- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2023. Cincinnati : ACGIH ; 2023 : 287 p.
- National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Biomonitoring Data Tables for Environmental Chemicals. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (<https://www.cdc.gov/exposurereport/>).

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *N*-(2-hydroxyéthyl)valine intraérythrocytaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	<p>N-(2-hydroxyéthyl)valine intraérythrocytaire : 60 pmol/g de globine pour les non-fumeurs (valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée) (valeur BAR, DFG 2021) [G1]</p> <p>Adduits N-(2-hydroxyéthyl)valine à l'hémoglobine : 45 pmol/g d'hémoglobine chez les non-fumeurs (95^{ème} percentile chez les sujets de plus de 20 ans), NHANES 2017-2018 [G3]</p> <p>Adduits N-(2-hydroxyéthyl)valine à l'hémoglobine : 458 pmol/g d'hémoglobine chez les fumeurs (95^{ème} percentile chez les sujets de plus de 18 ans), NHANES 2017-2018 [G3]</p>
Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte observationnelles (OBS)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Adduits N-(2-hydroxyéthyl)valine à l'hémoglobine : 5000 pmol/g d'hémoglobine, prélèvement après 120 jours d'exposition, moment de prélèvement indifférent (ACGIH, 2019) [G2]
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	N-(2-hydroxyéthyl)valine intraérythrocytaire, prélèvement après au moins 3 mois d'exposition (valeurs EKA, DFG, 2023), voir Renseignements utiles pour le choix d'un IBE [G2]
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	indifférent
Facteur de conversion	1 µmol/L = 161 µg/L
Intervalle de coût	coût indéterminé

Renseignements utiles pour le dosage de Acide *S*-(2-hydroxyéthyl)mercapturique (HEMA) urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	<p>Acide <i>S</i>-(2-hydroxyéthyl)mercapturique urinaire : 5 µg/g de créatinine pour les non-fumeurs (valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée) (valeur BAR, 2021) [G1]</p> <p>N-acétyl-<i>S</i>-(2-hydroxyéthyl)-L-cystéine urinaire : 3,5 µg/g de créatinine (3,3 µg/L) (non-fumeurs) et 12 µg/g de créatinine (14,4 µg/L) (fumeurs) (95^{ème} percentile chez les adultes de plus de 18 ans), NHANES 2015-2016 [G3]</p>
Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte observationnelles (OBS)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Acide <i>S</i> -(2-hydroxyéthyl)mercapturique urinaire : 5 µg/g de créatinine en fin de poste (voir Renseignements utiles pour le choix d'un IBE) (ACGIH, 2019) [G2]
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 207 µg/L
Intervalle de coût	

Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 35.0 €

Historique

Création de la fiche	2024
----------------------	------