

## OXYDE D'ÉTHYLÈNE

Aucun commentaire n'a été transmis sur les **sections ayant trait à l'environnement** de l'ébauche du rapport d'évaluation de l'oxyde d'éthylène préparé dans le cadre de la LCPE (LSIP).

Pour ce qui concerne les **sections portant sur la santé**, on a reçu les commentaires de Chemstar, de Shell Chemical Co. et de Union Carbide Corp, au nom de l'Ethylene Oxide Industry Council (EOIC) du Chemical Manufacturers Association (CMA) [Arlington (Virginie)]. Dans la présentation, il est mentionné que *les membres de l'EOIC réunissent presque tout le secteur américain de la fabrication de l'oxyde d'éthylène et englobent une large gamme d'utilisateurs de la substance dans les applications telles que la stérilisation, l'« éthoxylation » et la fabrication d'épices, de produits pharmaceutiques, de cosmétiques, ainsi que de produits médicaux et de produits de santé.* Les membres de l'EOIC étaient : Abbott Laboratories; Arc Chemical Corp; BASF Corp; Celanese Ltd.; Condea Vista Co; The Dow Chemical Co; Eastman Chemical Co; Honeywell (auparavant AlliedSignal, Inc.); Huntsman Corp; Lyondell Chemical Co; McCormick & Company Inc.; Shell Chemical Co; Sunoco Inc.; et Union Carbide Corp.

On trouvera résumées ci-dessous les réponses à chacun des commentaires, qui portaient sur sept grandes questions. À l'exception des commentaires sur l'exposition, tous les autres avaient été soulevés en maintes occasions par la commission de l'EOIC (CMA), notamment au cours de la première étape de l'examen de la documentation concernant la santé, sur le caractère complet des données, puis ils avaient été présentés au président de la Commission indépendante d'experts scientifiques qui a révisé l'ébauche de la documentation sur la santé, la caractérisation du danger et les analyses de la relation exposition-réponse. On peut trouver de la documentation supplémentaire sur ces présentations et réponses dans Santé Canada (1999) et dans *Toxicology Excellence for Risk Assessment* (1999).

Pour assurer la transparence et la solidité des évaluations sur la santé, une date limite pour l'examen des nouvelles données est spécifiée. En outre, le processus d'évaluation des risques pour la santé humaine comprend plusieurs étapes d'examen interne et externe ayant pour but d'assurer à la fois la qualité et la transparence de l'évaluation. L'ajout de nouvelles données après la date limite, même s'il est certain qu'il s'agit des seules nouvelles données pertinentes, nécessiterait une autre série d'examens internes et externes, ce qui n'est pas réaliste parce qu'il existe des délais obligatoires en loi pour la réalisation de ces évaluations. Ces données sont notées en vue de leur étude dans le POS ou d'une réévaluation subséquente.

Commentaire	Réponse
<p>L'EOIC mentionne que, d'après sa propre interprétation des données épidémiologiques et expérimentales disponibles sur la cancérogénicité et la génotoxicité, on devrait réviser la conclusion à laquelle arrive Santé Canada, c'est-à-dire que l'oxyde d'éthylène est très probablement cancérogène pour l'espèce humaine.</p>	<p>Cette question avait été soulevée par l'un des collaborateurs de l'EOIC (M.J. Teta), à la première étape de l'examen de la documentation. Elle a aussi été soulevée dans une présentation (M.J. Teta) au président de la commission indépendante d'experts scientifiques qui examinait l'ébauche de la documentation sur les effets sur la santé, la caractérisation du risque et les analyses de la relation entre l'exposition et la réponse.</p> <p>Dans le rapport d'évaluation, on trouve une discussion détaillée des fondements du classement de l'oxyde d'éthylène parmi les substances cancérogènes. Comme il a été convenu par la commission indépendante, si les données épidémiologiques ne sont pas concluantes, la prépondérance de la preuve de la plausibilité biologique du caractère cancérogène de cette substance est convaincante, d'après ses pouvoirs génotoxiques, sa cancérogénicité pour les animaux de laboratoire et l'absence de différences qualitatives entre le métabolisme des humains et celui des animaux.</p> <p>Dans un souci de cohérence, Santé Canada détermine la prépondérance de la preuve pour la caractérisation du danger en fonction de critères précis, en tenant compte de la contribution technique des collaborateurs de l'extérieur. Dans le cas de l'oxyde d'éthylène, la prépondérance globale de la preuve est considérable et est conforme avec celle d'autres substances d'intérêt prioritaire considérées comme étant très probablement cancérogènes pour l'espèce humaine.</p>
<p>L'EOIC a laissé entendre que Santé Canada a, mal à propos, omis de tenir compte des données épidémiologiques disponibles sur le pouvoir cancérogène de l'oxyde d'éthylène dans son évaluation de la substance.</p> <p>L'EOIC a laissé entendre que les</p>	<p>La question avait été soulevée par l'un des collaborateurs de l'EOIC (M.J. Teta) au cours de la première étape de l'examen de la documentation. Elle avait aussi été soulevée dans une présentation (M.J. Teta) au président de la commission indépendante d'experts scientifiques qui a examiné l'ébauche de la documentation, la</p>

Commentaire	Réponse
<p>conclusions concernant la cancérogénicité de l'oxyde d'éthylène chez l'espèce humaine, d'après sa cancérogénicité chez les animaux et sa génotoxicité, ne sont pas étayées par la preuve ténue de risque fournie par les enquêtes épidémiologiques.</p>	<p>caractérisation du danger et les analyses de la relation entre l'exposition et la réponse. Comme il est indiqué dans le rapport d'évaluation, le classement de l'oxyde d'éthylène comme substance cancérogène repose principalement sur la plausibilité biologique de ce pouvoir pour les animaux et les humains, sur la génotoxicité de la substance et sur l'absence de différences qualitatives entre le métabolisme des humains et celui des animaux, selon l'examen et la décision de la commission indépendante susmentionnée.</p> <p>Les données épidémiologiques ne sont pas suffisantes pour exclure la cancérogénicité de l'oxyde d'éthylène aux fins de la caractérisation du risque. L'observation semble refléter la confiance des examinateurs dans le rôle que joue cette base de données pour la relation entre l'exposition et la réponse, laquelle ne se rapporte pas au classement du potentiel de risque.</p>
<p>L'EOIC pense que Santé Canada a utilisé des hypothèses inappropriées et dépourvues de plausibilité biologique dans son analyse de la relation dose-réponse de la cancérogénicité et dans l'établissement de la priorité à accorder en vue des prochaines mesures à prendre.</p> <p>L'EOIC laisse entendre que l'analyse de la relation dose-réponse devrait être effectuée avec des données tirées d'études épidémiologiques et qu'on devrait utiliser un modèle animal du cancer qui diffère de celui de l'évolution de la leucémie des cellules mononucléées chez les rats, afin d'estimer le pouvoir cancérogène. Proposant aussi que l'on utilise différentes valeurs estimées de l'exposition dans le calcul de l'indice du pouvoir d'exposition, l'EOIC y va de sa propre comparaison de la cohérence entre la caractérisation du risque de cancer chez l'animal et chez l'espèce</p>	<p>Les questions concernant l'analyse de la relation exposition-réponse avaient été soulevées par l'un des collaborateurs de l'EOIC (M.J. Teta) dans une présentation au président de la commission indépendante d'experts scientifiques qui a examiné l'ébauche de la documentation sur les effets sur la santé, la caractérisation du risque et les analyses de la relation entre l'exposition et la réponse.</p> <p>Les données disponibles ne permettent pas de construire un modèle biologique s'appliquant spécifiquement à la relation exposition-réponse de l'oxyde d'éthylène. Le modèle choisi était donc celui qui était le mieux adapté aux données observées. Les incertitudes reliées aux pouvoirs cancérogènes calculés pour cette substance sont discutées dans le rapport.</p> <p>La commission indépendante <i>a convenu que les données obtenues chez les animaux constituent une base convenable pour estimer</i></p>

Commentaire	Réponse
humaine (voir la réponse ci-dessous sur l'estimation de l'exposition).	<p><i>quantitativement la relation entre l'exposition et la réponse. En outre, Santé Canada a comparé les pouvoirs tumorigènes calculés à partir d'études chez les animaux aux risques de cancers hématologiques signalés dans les études épidémiologiques de populations professionnellement exposées à l'oxyde d'éthylène. Les résultats ont montré que les risques prévus d'après l'issue la plus sensible chez les rats correspondaient aux intervalles de confiance des taux de leucémie, dans leur ensemble, et de tous les néoplasmes hématopoïétiques observés chez les mâles dans la seule étude de cohorte dans laquelle on a caractérisé l'exposition cumulative individuelle. Cependant, on a aussi conclu que les faiblesses de cette comparaison prévenaient sa contribution significative à la quantification du risque. Ces faiblesses sont notamment l'incertitude entourant les données épidémiologiques disponibles sur l'oxyde d'éthylène (c'est-à-dire particulièrement pour ce qui concerne les périodes de suivi dans les enquêtes les plus sensibles). En outre, la comparaison directe significative du pouvoir observé chez les animaux de laboratoire avec le pouvoir observé chez les êtres humains est au mieux précaire, faute de pouvoir se servir de l'information disponible sur les variations interspécifiques de la cinétique ainsi que du métabolisme et du mode d'action pour caractériser la concordance des sites dans les organismes animaux et humains. La dispersion extrême des limites de confiance des rapports (ou ratios) standardisés de mortalité des études épidémiologiques contribue également à en réduire l'utilité pour la quantification du risque. Cela a été discuté et accepté par la commission indépendante d'experts scientifiques, qui a considéré que les incertitudes notables dans la conduite de ces comparaisons en limitent l'utilité, différentes approches étayant différentes conclusions.</i></p>

Commentaire	Réponse
	<p>Pour ce qui concerne l'évolution des leucémies cellulaires mononucléées chez les rats, le rapport d'évaluation apporte les nuances convenables. On y signale que : « les leucémies à cellules mononucléées sont propres à la souche F344 du rat. Ces tumeurs apparaissent spontanément, principalement chez les sujets âgés. Leur étiologie précise, y compris la cellule d'origine, n'a pas été élucidée de façon définitive ». Cependant, Santé Canada et la commission indépendante d'experts scientifiques n'ont pas considéré que cela suffisait pour ne pas inclure ces tumeurs dans la quantification du rapport exposition/réponse. Les incertitudes entourant les pouvoirs cancérogènes calculés d'après l'analyse dose/réponse pour l'évolution des leucémies à cellules mononucléées chez les rats sont exposées dans le rapport d'évaluation.</p>
<p>L'EOIC mentionne que la discussion des effets génétiques devrait reconnaître les limites des données sur la génotoxicité obtenues à la faveur d'études de surveillance de l'espèce humaine ayant porté sur les changements cytogénétiques chez les travailleurs exposés à l'oxyde d'éthylène ainsi que les limites de leur pertinence pour la prédiction du risque cancérogène. Dans ce contexte, il renvoie à un article de synthèse par un auteur isolé (J. Preston).</p>	<p>La question avait été soulevée par deux des collaborateurs de l'EOIC (M.J. Teta et R. Gingell) au cours de la première étape de l'examen de la documentation ainsi que dans une présentation (M.J. Teta) au président de la commission indépendante d'experts scientifiques qui a examiné l'ébauche de la documentation portant sur la santé, la caractérisation du risque et les analyses de la relation exposition-réponse. Comme la prévision du risque cancérogène ne se fonde pas sur des études cytogénétiques, une partie de l'observation n'est pas pertinente. En outre, le rapport d'évaluation comprend une discussion complète sur la prépondérance de la preuve sur les modifications cytogénétiques chez les populations humaines, lorsqu'on tient compte du contexte des critères traditionnels de causalité. D'après cette évaluation, on conclut que la preuve est plutôt cohérente dans la plupart des études sensibles selon lesquelles l'oxyde d'éthylène interagit avec le génome des cellules du système circulatoire, chez les humains exposés au travail. En fait, comparativement à d'autres substances, la</p>

Commentaire	Réponse
	<p>cohérence relative des données, d'une étude à l'autre, est plutôt frappante, bien qu'il existe des observations incohérentes à l'intérieur des études, notamment à l'égard de la nature des effets clastogènes observés à différents moments et à différentes expositions. En outre, la plausibilité biologique de ces observations est forte, d'après la cancérogenèse et la génotoxicité observées chez les animaux de laboratoire. La commission indépendante a observé que les données appuient un mode d'action clastogène, dans le cas de l'oxyde d'éthylène; chez l'espèce humaine, la mutagénicité comprend des lésions à grande échelle et des mutations ponctuelles; les lésions à grande échelle peuvent revêtir une importance égale ou supérieure à celle de la clastogénicité dans le mode d'action.</p>
<p>L'EOIC mentionne que la discussion sur les études de la reproduction humaine effectuées par Rowland <i>et al.</i>, Hemminki <i>et al.</i> et Lindbolm <i>et al.</i> aurait dû être plus critique.</p>	<p>Cette observation avait été soulevée par l'un des collaborateurs de l'EOIC (M.J. Teta), au cours de la première étape de l'examen de la documentation. Le rapport d'évaluation reconnaît la prépondérance limitée de la preuve des études épidémiologiques sur la reproduction, lorsqu'elles sont considérées dans le contexte des critères traditionnels de causalité. On a conclu que si des résultats étaient cohérents à cet égard, les données disponibles sont trop limitées pour s'appliquer aux autres critères traditionnels de causalité tels que la puissance et la relation exposition-réponse, bien qu'elles soient étayées, du moins en partie, pour ce qui concerne la plausibilité biologique, par des études chez les animaux selon lesquelles, parmi les effets non néoplasiques, les effets sur la reproduction surviennent à la concentration minimale.</p>
<p>L'EOIC laisse entendre que les estimations de l'exposition à l'oxyde d'éthylène près des usines chimiques devraient être réduites.</p>	<p>Le rapport d'évaluation précise les limites des valeurs prédites des concentrations d'oxyde d'éthylène dans l'air extérieur à proximité d'une usine de fabrication au Canada. En fait, il comporte une recommandation pour que l'on</p>

Commentaire	Réponse
	intensifie la surveillance à proximité des sources ponctuelles, pour servir de base à la gestion du risque. L'EOIC a laissé entendre qu'il collaborerait avec les usines de fabrication d'oxyde d'éthylène pour obtenir plus de renseignements sur les concentrations aux limites des terrains des usines, d'après les données réelles de surveillance, de même que pour recueillir des renseignements détaillés sur toute donnée de modélisation obtenue par l'usine. Bien que cette contribution soit la bienvenue, l'EOIC n'a encore présenté aucune donnée utile supplémentaire.
L'EOIC propose d'inclure dans le rapport d'évaluation une étude supplémentaire, publiée en 1964, selon laquelle on n'avait observé aucune preuve de trouble du système nerveux chez 32 travailleurs masculins exposés.	L'inclusion de l'étude de 1964 avait été soulevée par l'un des collaborateurs de l'EOIC (M.J. Teta) au cours de la première étape de l'examen de la documentation. Bien qu'elle figure dans la bibliographie de la documentation, l'étude ne figure pas dans celle du rapport d'évaluation puisqu'elle ne se rapporte pas particulièrement à une évaluation du risque pour la population générale. Le texte du rapport d'évaluation mentionne que des effets neurologiques (réversibles) ont été observés au cours de certaines études d'individus exposés à des concentrations très fortes d'oxyde d'éthylène; cependant, on considère d'autres paramètres comme critiques pour la caractérisation du risque de la population générale.

## Bibliographie

Sommaire des 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> examens externes de l'oxyde d'éthylène, 2 août 1999, Direction de l'hygiène du milieu, Santé Canada, Ottawa. [www.hc-sc.gc.ca/ehp/ehd/bch/env\\_contaminants/psap/psap.htm](http://www.hc-sc.gc.ca/ehp/ehd/bch/env_contaminants/psap/psap.htm).

ITER Peer Review Meeting Summary, August 12<sup>th</sup>, 1999, *Ethylene Oxide and NDMA. Toxicology Excellence for Risk Assessment*, Cincinnati (Ohio), <http://www.tera.org/peer>