

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 24 janvier 2022

NOTE

d'appui scientifique et technique de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

**relatif à la recommandation de valeurs biologiques pour la surveillance des expositions
professionnelles concernant
le méthyl tert-butyl éther (MTBE)**

(CAS n° 1634-04-4)

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA DEMANDE

Dans le cadre du protocole d'accord entre l'Anses et le ministère du travail pour la mise en œuvre du programme de travail d'expertise scientifique en matière de valeurs limites atmosphériques et biologiques pour les expositions professionnelles (VLEP), établi en juillet 2018, la direction générale du travail (DGT) a saisi l'ANSES pour qu'elle identifie des indicateurs biologiques d'exposition (IBE) et des valeurs biologiques pour le suivi des expositions professionnelles au méthyl *tert*-butyl éther (MTBE).

La surveillance biologique et la métrologie atmosphérique sont deux approches complémentaires pour évaluer les niveaux d'exposition des professionnels à des substances. La surveillance biologique permet d'évaluer l'exposition d'un travailleur à un agent donné en intégrant toutes les voies de pénétration de l'agent chimique dans l'organisme (poumon, peau, tube digestif). Elle est plus particulièrement intéressante lorsque les substances ont un effet systémique et/ou lorsque :

- l'agent chimique considéré et/ou ses métabolites s'accumulent, en cas d'exposition répétée ;
- les conditions de travail (port d'équipement de protection individuelle (EPI)) ou les facteurs interindividuels génèrent une variabilité importante des doses internes qui n'est pas prise en compte par la métrologie atmosphérique.

Ces considérations conditionnent les approches privilégiées par le groupe de travail « Indicateurs biologiques d'exposition » (GT IBE) pour le choix des indicateurs biologiques

d'effet et d'exposition et la construction de valeurs limites biologiques (VLB) et valeurs biologiques de référence (VBR).

La dérivation des VLB repose sur la méthodologie décrite dans le document de référence pour l'élaboration de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel (ANSES 2017). La VLB est définie comme la valeur limite des indicateurs biologiques pertinents pour une exposition à une substance chimique donnée. Tout comme la VLEP-8h (Valeur Limite d'Exposition Professionnelle moyennée sur 8 heures) recommandée par l'Anses, elle vise à protéger des effets néfastes liés à l'exposition à moyen et long termes les travailleurs exposés à la substance chimique considérée régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail.

En fonction des données disponibles, les valeurs limites biologiques recommandées n'ont pas la même signification :

- si le corpus de données scientifiques est suffisant pour quantifier avec certitude une relation dose/réponse, les valeurs limites biologiques (VLB) seront construites sur la base de données sanitaires (absence d'effet, pour les substances présentant des effets à seuil, ou niveaux de risque, pour les substances présentant des effets sans seuil) ;
- en l'absence de telles données, pour les substances à seuil d'effet, la VLB sera calculée sur la base des relations entre l'exposition externe et l'IBE et correspondra à la concentration attendue de l'IBE lorsque le travailleur est exposé à la VLEP-8h.
- pour les substances cancérigènes, en l'absence de données quantitatives suffisantes, c'est sur la base d'un autre effet qu'une valeur limite biologique sera calculée (VLB pragmatique). Ces dernières valeurs ne garantissent pas l'absence d'effets sanitaires, mais visent à limiter les expositions à ces substances sur les lieux de travail.

Lorsque cela est possible, des valeurs biologiques de référence (VBR) peuvent être recommandées. Elles correspondent à des concentrations mesurées dans une population générale d'adultes dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française. Ces VBR ne peuvent être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires ; elles permettent cependant une comparaison avec les concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition mesurées chez des professionnels exposés. Ces valeurs sont particulièrement intéressantes dans les cas où il n'est pas possible d'élaborer une VLB (ANSES, 2017).

2. ORGANISATION DES TRAVAUX

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

Deux experts du GT IBE ont été nommés rapporteurs afin d'élaborer ce document qui a été soumis pour discussion au CES VSR.

Avant de procéder à l'expertise demandée, le GT IBE a mené une recherche des données scientifiques pertinentes disponibles (sans analyse approfondie) afin d'évaluer la possibilité de recommander des VLB et/ou VBR.

Ces données concernent notamment :

- les informations générales relatives à la substance d'intérêt (données physico-chimiques, données sur les usages, données d'exposition, nombre de travailleurs exposés, existence de valeurs de référence en milieu professionnel) ;
- les données disponibles sur les effets sanitaires et le type de relation dose-réponse ;
- les données disponibles sur les indicateurs biologiques d'exposition potentiels et notamment les données disponibles permettant de caractériser les relations 1) des effets sanitaires avec les concentrations des IBE et 2) des concentrations atmosphériques avec les concentrations des IBE ;
- les données disponibles concernant les concentrations retrouvées en population générale.

Une revue de littérature a été effectuée à partir des rapports de l'Anses concernant le MTBE (Anses 2014a et 2014b), de l'avis de l'Anses (Anses, 2020) relatifs à la procédure d'évaluation de cette substance dans le cadre du règlement européen REACH n°1907/2006 (articles 44 à 48). Des études plus récentes publiées jusqu'en 2020, concernant notamment des données d'exposition et de toxicocinétique, ont également été prises en compte. Cette note d'appui scientifique et technique a été adoptée par le CES VSR le 24/09/2021.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS

3.1. Informations générales sur le méthyl tert-butyl éther (MTBE)

3.1.1. Identification de la substance et propriétés physico-chimiques

Le MTBE est un composé organique de la famille des éthers. Il se présente sous la forme d'un liquide incolore dans les conditions normales de température et pression (20°C et 101,3 hPa).

Tableau 1 : Identification du MTBE

Numéro CAS	1634-04-4
Numéro CE (EINECS)	216-653-1
Nom IUPAC	2-méthoxy-2-méthylpropane
Synonymes	Oxyde de <i>tert</i> -butyle et de méthyle ; méthyl <i>tert</i> -butyl éther (MTBE)
Famille chimique	Ether
Formule brute	C ₅ H ₁₂ O
Formule développée	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $

Les propriétés physico-chimiques du MTBE sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du MTBE (ANSES, 2014a et INERIS, 2005)

Paramètre	Valeur
Forme physique	Liquide incolore
Masse molaire	88,15 g.mol ⁻¹
Point d'ébullition	55,2 °C
Point de fusion	-108 °C
Point éclair coupelle fermée	-28 °C
Limite Inférieure d'Explosivité (LIE)	1,6 % (proportion d'oxygène non précisée)
Limite Supérieure d'Explosivité (LSE)	8,4 % (proportion d'oxygène non précisée)
	15,1 % (proportion d'oxygène non précisée)
Pression de vapeur saturante	27000 Pa (20 °C)*
	33000 Pa (25 °C)
Densité vapeur (air = 1)	3,04
Densité liquide	0,741 (20 °C)
Facteur de conversion	1 ppm = 3,60 mg.m ⁻³ (25 °C)
Solubilité dans l'eau (g.L ⁻¹)	42-48 g.L ⁻¹ (20 °C)
	50-51 g.L ⁻¹ (25 °C)
Log Kow	0,94-1,24
Log Koc	0,95*

* valeurs estimées

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

Selon la réglementation européenne¹, le MTBE fait l'objet d'une classification harmonisée : il est classé actuellement comme liquide inflammable de catégorie 2 et irritant cutané de catégorie 2². Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé le MTBE comme cancérogène de catégorie 3 (soit inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme) (CIRC 1999).

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

La directive 2009/161/CE du 17 décembre 2009 a fixé une valeur limite indicative d'exposition professionnelle européenne pour le MTBE sur la base d'une expertise scientifique du SCOEL³ datée de 2004. Sa transposition en droit français a conduit, conformément aux recommandations du SCOEL, à la fixation d'une VLEP-8h contraignante de 183,5 mg .m⁻³ (50 ppm) et d'une VLCT-15 min contraignante de 367 mg.m⁻³ (soit 100 ppm)⁴.

¹ RÈGLEMENT (CE) N°1272/2008 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006

² Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA). Site de dissémination des données d'enregistrement <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/65671>, consulté le 23 septembre 2021

³ Scientific Committee on Occupational Exposure Limits

⁴ Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques

Pour information, le tableau ci-dessous (Tableau 3) présente les valeurs recommandées pour le MTBE par des comités d'experts scientifiques dont les expertises sont détaillées par la suite, dans le document.

Tableau 3 : Principales valeurs recommandées par des comités d'experts au niveau international

Organismes	Pays/région	Année de publication	Valeurs limites d'exposition professionnelles	Mention peau	Valeurs biologiques
SCOEL	Europe	2004	8 h-TWA : 50 ppm STEL (15 min) : 100 ppm	Aucune	Aucune
DFG ⁵	Allemagne	2000	MAK value (8h): 50 ppm Facteur de limitation des pics (cat 1 ; Facteur de 1,5)	Aucune	Aucune
ACGIH ⁶	USA	2002	TLV-TWA : 50 ppm STEL-TLV : Aucune	Aucune	Aucune

8h-TWA: Time weighted average; STEL: Short term exposure limit ; TLV: threshold limit value; MAK : Maximale Arbeitsplatz-Konzentration

3.1.4. Usages et secteurs d'activité concernés

En France, dans l'industrie pétrolière, jusqu'en 2005, le MTBE était principalement utilisé comme additif oxygéné de l'essence afin d'augmenter l'indice d'octane en remplacement du plomb ou du benzène (Chauvel *et al.*, 1986). Bien que le MTBE n'ait pas été interdit, il a été remplacé par l'éthyl *tert*-butyl éther (ETBE) dans le secteur pétrolier (Anses, 2014a). En effet, suite à l'adoption de la directive 2003/30/CE incitant, par la réduction d'impôt, à l'utilisation de biocarburant, les usines françaises se sont adaptées pour synthétiser de l'ETBE. Le BRGM (Bureau de recherches géologiques et minières) conclut dans son rapport de 2013, que le marché des additifs oxygénés dans les carburants en France est dominé par l'ETBE, le MTBE étant utilisé en faible proportion sur la période étudiée (2000-2009). Le BRGM ajoute que la France a été le premier pays à introduire l'ETBE dans les carburants commercialisés sur son territoire (Coftier *et al.*, 2013).

Le MTBE peut également être utilisé comme solvant d'extraction et réactif de copolymérisation (INRS, 2012). Le MTBE de haute pureté est employé dans l'industrie pharmaceutique, en chromatographie et comme agent thérapeutique pour dissoudre les dépôts de cholestérol (élimination des calculs biliaires) chez l'Homme (INERIS, 2005). Des usages du MTBE dans l'industrie cosmétique ont également été identifiés (Anses, 2014a).

Il est fabriqué et/ou importé dans l'Union Européenne à hauteur de 1 à 10 millions de tonnes par an, selon les données figurant sur le site de l'agence européenne des produits chimiques⁷.

En 2014, l'Anses dans son étude de filière rapportait que la France ne produisait plus de MTBE, la dernière usine ayant cessé la fabrication de cette substance en 2005 au profit de l'ETBE. Dans cette enquête, des industriels distributeurs ou importateurs avaient déclaré importer/distribuer quelques litres par an de MTBE (essentiellement destinés à des laboratoires de recherche et/ou d'enseignements qui ont été questionnés sur leurs usages du

⁵ Deutsche Forschungsgemeinschaft (fondation allemande pour la recherche)

⁶ ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

⁷ Site disséminé de l'ECHA (Brief Profile - ECHA (europa.eu)) consulté le 21 septembre 2021

MTBE). Aujourd'hui, il semble que des usines produisent de nouveau du MTBE, l'une d'elles déclarant en produire plus de 600 000 t/an (cf annexe 1). Cependant, le manque de données récentes et accessibles ne permet pas d'évaluer les tonnages produits/importés en France, ni même le nombre de travailleurs potentiellement exposés. Au niveau Européen, les proportions relatives de MTBE, ETBE et éthanol dans les carburants varient grandement entre les différents pays (cf Annexe 1, figure 1).

3.1.5. Données d'exposition

Le rapport de l'Anses (Anses 2014a) concernant l'étude de filières réalisée sur le MTBE recense des données d'exposition de la population générale dans l'air intérieur et extérieur (valeurs mesurées en 2005-2006 en Belgique s'étendant de 0,123 à 131 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour l'intérieur (Brits *et al.*, 2005 ; Spruyt *et al.*, 2006 ; De Brouwere *et al.*, 2007) et jusqu'à 133 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ dans des garages à Boston (Dodson *et al.*, 2008). A l'extérieur, les valeurs mesurées en 2000 à Helsinki variaient de 0,077 à 6,3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Hellen *et al.*, 2002) et jusqu'à 10,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ à l'extérieur des logements à Houston (Hun *et al.*, 2010). Selon une étude américaine, sous des conditions normales dans les raffineries et lors du chargement de carburant, l'exposition au MTBE reste très faible, de 0,042-1,75 ppm (Lillquist and Zeigle, 1998 cité par la DFG, 2016).

L'Anses (Anses, 2014a) fait également état de données de surveillance du MTBE extraites de la base de données Colchic pour la période 2000 à 2010 lors d'opérations de distribution ou de chargement des camions-citernes (camion wagon). Bien que parcellaires, ces données datant de 2010 sont présentées dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Résultats de l'extraction de la base Colchic (période 2000-2010)

	Mesures d'ambiance (ppm)	Mesures individuelles (ppm)
Nombre d'échantillons	6	37
Médiane (min-max)	0,07 (0,06-0,94)	0,42 (0,08-9,44)
Percentile 90	0,89	3,06

En milieu de travail, des études rapportent des concentrations atmosphériques mais aussi des niveaux internes de MTBE ou de l'un de ses métabolites, le *tert*-butanol (TBA) retrouvés dans l'urine ou le sang. Ces données (non exhaustives) sont rapportées dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Données biologiques d'exposition

Secteur d'activité & Nombre de sujets	Concentrations atmosphériques MTBE (mg/m^3)	Concentrations biologiques de MTBE (dans le sang, MTBEs et urine, MTBEu) et de <i>Tert</i> -butanol urinaire (TBAu) et sanguin (TBAs) ($\mu\text{g}/\text{L}$)		Référence
Station d'essence (Italie) N=89	Médiane (5°-95°) = 0,408 (0,012-3,088) 100% > LOQ	MTBEu Médiane (5°-95°) = 0,780 (0,124-5,191) 99% > LOQ (LOQ = 10 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)		Campo <i>et al.</i> , 2016
Conducteurs (Finlande) N=35	MG (DS) = 6,4 (3,1) (Min-Max = 0,57- 33,7)	<u>MTBEu</u> MG (DS) = 9,8 (0,26) (Min-Max = 1,5-43) <u>MTBEs</u> MG (DS) = 18,7 (0,23) (Min-Max = 1,5-87)	<u>TBAu</u> MG (SD) = 28,3 (0,2) (Min-Max = 1,9-121) <u>TBAs</u> MG (SD) = 27 (0,4) (Min-Max = 1,5-190)	Vainiotalo <i>et al.</i> , 1998

MG : Moyenne géométrique, DS : Déviation standard ; Min : minimale ; Max : maximale

Dans une étude sur volontaires (Nihlèn *et al.*, 1998a), les auteurs rapportent des concentrations de MTBE sanguin pouvant atteindre 1,4 ; 6,5 et 13 $\mu\text{mol/L}$ pour des expositions de 5, 25 et 50 ppm respectivement.

Une étude italienne rapporte des valeurs en population générale vivant dans la région de Milan (Fustinoni *et al.*, 2010) pour le MTBE urinaire (Médiane (P5-P95)) :

- sans distinction de statut tabagique (N= 100) : 0,049 (0,022-0,150) $\mu\text{g.L}^{-1}$
- fumeurs (N=65) : 0,046 (0,020-0,152) $\mu\text{g.L}^{-1}$
- non-fumeurs (N=43) : 0,051 (0,023-0,097) $\mu\text{g.L}^{-1}$

Plus récemment, en 2021, les CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ont rapporté des concentrations de MTBE dans le sang total, basées sur les campagnes de mesure de 2015-2016, dans le cadre de l'enquête NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) aux USA selon le statut tabagique, dans le sang total avec une LOD⁸ de 10 pg.mL^{-1} (CDC, Volume 2 et 4, 2021) :

Fumeurs :

- Campagne NHANES 2013-2014 : 95^{ème} percentile < LOD (N=900)
- Campagne NHANES 2015-2016 : 95^{ème} percentile (Min-Max) = 10 ng.mL^{-1} (min-max : <LOD - 17 ng.mL^{-1} ; N=745)

Non fumeurs :

- Campagne NHANES 2013-2014 : 95^{ème} percentile < LOD (N=2020)
- Campagne NHANES 2015-2016 : 95^{ème} percentile < LOD (N=1954)

Quelque soit le statut tabagique :

- Campagne NHANES 2013-2014 : 95^{ème} percentile < LOD (N=3027)
- Campagne NHANES 2015-2016 : 95^{ème} percentile < LOD (N=2858)

Conclusion sur les données d'exposition :

Après la substitution du MTBE par de l'ETBE dans les carburants et avec une faible utilisation dans les autres secteurs d'activités concernés, à la fin des années 2010, il semble que le MTBE soit de nouveau produit sur le territoire français. On note également une grande variabilité temporelle et spatiale des expositions au MTBE, au niveau européen. Les données disponibles concernant les usages et expositions en France, nécessitent une recherche approfondie de données plus récentes, afin d'évaluer l'intérêt de produire des valeurs biologiques pour le suivi des expositions des travailleurs.

⁸ Telle que fournie par les auteurs, cependant il faut noter que, dans les enquêtes précédentes, la limite de détection était exprimée en pg/mL .

3.2. Données de toxicocinétique

3.2.1. Absorption

- *Voie respiratoire :*

Chez l'Homme, la fraction d'absorption par inhalation est comprise entre 32 et 42% pour une exposition à des concentrations variant entre 5 et 50 ppm pendant 2 heures (Nihlén *et al.*, 1998 ; INRS, 2012). Chez le rat, la fraction absorbée est de 50% pour une exposition à une concentration à 400 ppm (1440 mg/m³) pendant 6 heures.

- *Voie orale :*

Aucune information n'est disponible chez l'Homme, cependant les données chez le rat suggèrent un taux d'absorption élevé (INERIS, 2005). Le pic plasmatique est obtenu 15 minutes après l'administration indiquant une absorption rapide (INRS, 2012).

- *Voie cutanée :*

Il n'y a pas de donnée chez l'Homme. Chez le rat, l'absorption cutanée est de 16% pour une dose unique de 40 mg/kg et 34% pour une dose unique de 400 mg/kg en système fermé, et beaucoup plus faible en système ouvert du fait de l'évaporation (Miller *et al.*, 1997).

3.2.2. Distribution

La distribution du MTBE dépend de sa solubilité (modérément soluble dans le sang, 7-10 fois plus soluble dans le tissu grasseux). La concentration dans le tissu adipeux peut être 10 fois plus importante que dans le sang en raison de la lipophilicité du MTBE ; les concentrations mesurées dans les autres tissus mous sont voisines de la concentration sanguine (INRS, 2012).

3.2.3. Métabolisation

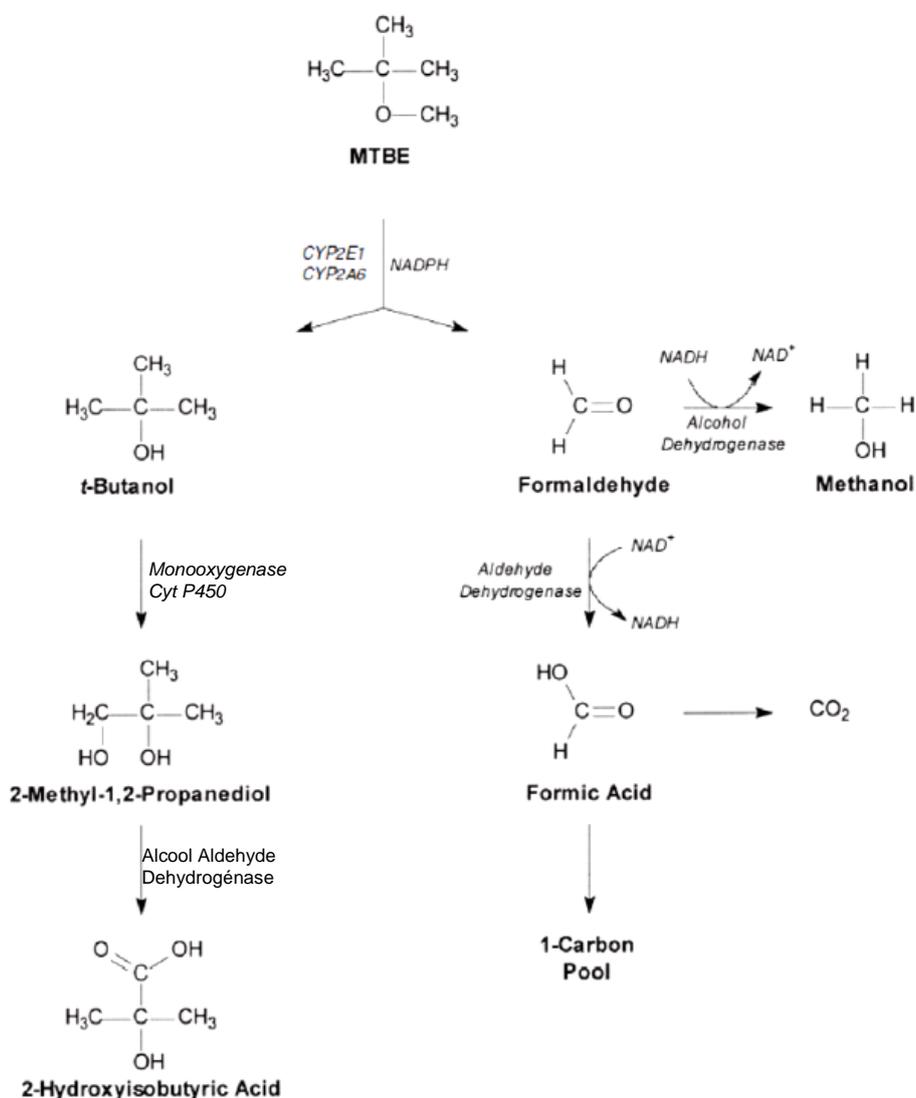


Figure 1 : Schéma métabolique du MTBE (extrait de Phillips et al, 2008 cité par Anses, 2014b)

Les données expérimentales montrent que les voies métaboliques chez le rat et l'Homme sont sensiblement identiques (INRS, 2012).

La première étape consiste en une déméthylation oxydative par des cytochromes P450 (principalement CYP2A6, rôle négligeable du CYP2E1 chez le rat et chez l'Homme dans le métabolisme du MTBE) (Hong JY *et al.*, 1997). Cette première étape aboutit à la formation équimolaire de *tert*-butanol (TBA) et de formaldéhyde (ATSDR, 1996).

Le formaldéhyde est, quant à lui, ensuite rapidement métabolisé en acide formique ou en méthanol. Cependant, le formaldéhyde et le méthanol n'ont été mis en évidence qu'*in vitro* ; *in vivo*, le formaldéhyde serait rapidement métabolisé en acide formique et incorporé dans le « pool » des molécules à 1 atome de carbone et/ou converti en CO₂.

Dans une seconde étape, le TBA est métabolisé en 2-méthyl-1,2-propanediol et en acide α -hydroxyisobutyrique. Une induction du métabolisme par le MTBE est observée (par induction des CYP450). Il existe chez le rat un phénomène de saturation survenant à des concentrations élevées (8000 ppm ou 28800 mg/m³ pendant 6 heures).

Chez l'Homme, aucun phénomène de saturation n'a été mis en évidence aux concentrations testées, c'est-à-dire jusqu'à 75 ppm (270 mg/m³) pendant 4 heures (INRS, 2012). Une étude chez des volontaires sains (Prah *et al.*, 2004) a montré un métabolisme du MTBE en TBA plus important après exposition par voie orale que par voie respiratoire, avec un rapport (AUC⁹ TBA) / (AUC MTBE) plus élevé après ingestion qu'après inhalation. Ceci suggère un effet de premier passage hépatique marqué du MTBE. Les CDC¹⁰ considèrent que le MTBE dans le sang reflète l'exposition récente.

Chez des volontaires sains, les concentrations sanguines de MTBE et de TBA sont proportionnelles pour des expositions respiratoires jusqu'à 50 ppm au moins (ACGIH, 2002).

3.2.4. Excrétion

La majorité du MTBE est éliminée sous forme de métabolites dans les urines (TBA libre, sulfo- et glucurono-conjugué, 2-méthyl-1,2-propanediol, acide α -hydroxyisobutyrique) et sous forme inchangée dans l'air expiré (INRS, 2012). L'acide α -hydroxyisobutyrique représenterait le métabolite majoritaire dans les urines (70%) chez l'Homme et le rat (SCOEL, 2004). Selon la DFG, la demi-vie d'élimination du MTBE inchangé est de 1 à 3 minutes dans l'air expiré (DFG, 2016). La fraction urinaire non métabolisée est faible : environ 0,05% selon Campo *et al.*, (2016) et 0,1-0,2% selon Nihlén *et al.*, (1998); Vainiotalo *et al.*, (2007). Une étude réalisée sur des volontaires sains par inhalation de MTBE pendant 4 heures aux concentrations de 25 ou 75 ppm (90 ou 270 mg/m³) a montré une cinétique d'élimination biphasique avec une 1^{ère} demi-vie d'élimination plasmatique de 1,7 heures durant les 2,5 premières heures post-exposition, et une 2^{ème} demi-vie d'élimination plasmatique de 3,8 heures mesurée de 2,5 à 20 heures post-exposition (Vainiotalo *et al.*, 2007). La demi-vie du TBA dans le sang, rapportée par la DFG est de 5 heures selon Amberg *et al.* (1999) et de 7-10 heures selon Johanson *et al.* (1995) ; sa demi-vie urinaire est de 5 heures (DFG, 2016). La demi-vie d'élimination des trois métabolites urinaires varie de 7,8 à 17 heures chez l'Homme (SCOEL, 2004 ; INRS, 2012 et DFG, 2016). La DFG rapporte des demi-vies d'élimination biphasiques pour le MTBE inchangé dans les urines de 16-22 minutes pour la première phase et d'environ 3 heures pour la seconde (après une exposition par inhalation à 50 ppm).

L'excrétion du MTBE chez le rat est différente selon la voie d'exposition et la dose :

- par voie cutanée, les pourcentages de la dose absorbée éliminés dans l'urine (16 %) et l'air expiré (18 %) sont similaires, (suggérant un métabolisme non saturable aux plus fortes doses étudiées (400 mg/kg)),
- par inhalation, à fortes concentrations (8 000 ppm), une proportion plus importante de la dose absorbée est éliminée sous forme inchangée dans l'air expiré (53 %) et une plus faible quantité de métabolites est mesurée dans l'urine (42 %). À faible concentration (400 ppm), l'excrétion est semblable après administration d'une dose unique ou répétée : 17 - 20 % dans l'air expiré et 65 - 72 % dans l'urine.

⁹ Aire sous la courbe

¹⁰ https://www.cdc.gov/biomonitoring/MTBE_BiomonitoringSummary.html

Dans le lait maternel, les concentrations mesurées du principal métabolite du MTBE (le TBA) sont similaires voire supérieures à celles mesurées dans le sang maternel (Amberg *et al.*, 1999).

3.2.5. Modélisation Toxicocinétique

La commission MAK (Maximale Arbeitsplatz-Konzentration) en Allemagne fait mention d'un modèle bi-compartmental (Filser, 1992; Koch and Ritschel, 1986) permettant de prédire les concentrations internes de MTBE sanguin chez l'humain (DFG, 2016).

Des modèles toxicocinétiques à base physiologique (PBTK ou PBPK) ont été développés pour le MTBE chez le rat, en particulier pour décrire la liaison de son métabolite (TBA) à l' α -2u-globulin spécifique au rat, et prédire les concentrations du MTBE et du TBA dans le rein. Ce même modèle a ensuite été utilisé pour déterminer les paramètres de dose en fonction de différents scénarios d'exposition (voies orale et respiratoire) (Borghoff *et al.*, 2010). Des modèles PBPK sont aussi disponibles pour l'humain. Un modèle développé par Borghoff *et al.* (Borghoff *et al.*, 1996, 2001) ; permet de prédire les concentrations de MTBE dans le sang. Les auteurs estiment que des données expérimentales additionnelles (distribution et élimination) sont nécessaires pour affiner le modèle et intégrer la simulation des concentrations de son métabolite TBA. Deux autres études publiées font état de modèles PBPK développés permettant de prédire les concentrations sanguines du MTBE ainsi que de son métabolite le TBA : Rao et Ginsberg (Rao et Ginsberg, 1997) et Kim *et al.* (Kim *et al.*, 2007). Le modèle de Rao et Ginsberg permet de simuler la cinétique du MTBE et du TBA suite à des expositions par inhalation et par voie cutanée alors que le modèle de Kim *et al.* permet de simuler la cinétique de ces métabolites suite à des expositions par la voie orale.

Conclusion sur les données de toxicocinétique :

Les données de toxicocinétique disponibles, permettent d'identifier de potentiels indicateurs biologiques d'exposition au MTBE : MTBE, TBA libre et total, 2-méthyl-1,2-propanediol, acide α -hydroxyisobutyrique (dans les urines et le sang).

L'existence de modèles toxicocinétiques développés chez l'animal et chez l'Homme, permettrait de prédire les concentrations sanguines de MTBE et TBA sanguin à partir d'une VLEP.

3.3. Résumé des données de toxicité

Les éléments résumés ci-dessous sont tirés du rapport d'expertise collective « profil toxicologique du méthyl tert-butyl éther (MTBE) » de (Anses, 2014b), d'études plus récentes ainsi que de l'avis relatif à l'évaluation du MTBE dans le cadre de l'évaluation des substances sous REACH (Anses, 2020).

3.3.1. Toxicité aiguë

Chez l'Homme (INRS, 2012)

En milieu professionnel, certains travailleurs exposés se sont plaints de céphalées, nausées, congestion nasale et irritation oculaire. Une concentration de 180 mg.m⁻³ (50 ppm) pendant 2 heures n'a pas provoqué d'effet similaire chez des volontaires.

Chez l'animal (INRS, 2012)

Les études expérimentales montrent une toxicité aiguë faible quelle que soit la voie d'exposition. A forte dose, le MTBE induit une hypoactivité, une dépression du système nerveux central et une ataxie. Les effets disparaissent quelques heures après la fin de l'exposition chez les animaux ayant survécu.

3.3.2. Irritation et sensibilisation

Selon l'INRS, le MTBE est un irritant cutané chez le lapin et peut déclencher un érythème modéré à sévère et un œdème modéré (réversibles au bout de 14 jours). Chez la souris, l'INRS rapporte une irritation du tractus respiratoire (irritation sensorielle avec une RD₅₀¹¹ de 16,6 mg/L/h) mais aussi du tractus gastro-intestinal à forte dose chez le rat. Cependant, le MTBE ne semble pas irritant pour la peau chez l'Homme (INRS, 2012).

Concernant la sensibilisation, les résultats des tests conduits chez l'animal étaient négatifs. Chez l'Homme, aucun cas de pathologie allergique imputable au MTBE n'a été rapporté.

3.3.3. Toxicité chronique

Il existe peu de données chez l'Homme. Elles ne concernent pas le MTBE seul mais l'exposition à des carburants additivés de MTBE.

Chez l'animal, le MTBE entraîne des effets par expositions répétées tels qu'une atteinte du système nerveux central, une néphropathie chronique, une augmentation du poids relatif du foie et des reins.

Par voie orale, à fortes doses (entre 350 et 1400 mg/kg/j pendant 14 jours ou entre 90 et 1700 mg/kg/j pendant 28 jours), l'INRS (2012) rapporte des effets tels qu'une anesthésie profonde et une diarrhée, une baisse de la prise de poids (mâles et femelles) et du poids relatif des poumons chez les femelles. L'INRS rapporte une autre étude, dans laquelle les rats exposés à des doses de 100 à 1200 mg/kg/j pendant 90 jours, ont développé une néphropathie, une

¹¹ RD₅₀ : concentration entraînant une diminution de 50% de la fréquence respiratoire

augmentation du poids relatif du foie et des reins (Robinson *et al.*, 1990 et ITT Research Institute, 1992).

Par inhalation, les mêmes effets sont observés chez le rat et la souris pour des expositions allant de 250 à 8000 ppm (ataxie, augmentation du poids du foie, des reins, accumulation protéique dans le tube rénal). Un NOAEL¹² est rapporté à 400 ppm pour une exposition de 18 mois et des effets sur le rein chez la souris mâle (INRS, 2012).

La plupart des agences sanitaires qui ont proposé des valeurs toxicologiques de référence pour le MTBE ont retenu la survenue d'une néphropathie chronique chez des rattes comme effet critique (de nombreux solvants organiques induisent des néphropathies, chez le rat, par un mécanisme qui n'est pas extrapolable aux autres espèces, mais, dans ce cas, l'atteinte rénale ne concerne que les mâles). L'étude de référence retenue par la plupart de ces agences (US EPA, 1993 ; ATSDR, 1996 ; OEHHA, 1999) est une étude de toxicité chronique (24 mois) conduite dans des groupes de rats Fischer 344 (50 mâles et 50 femelles par groupe) exposés à 0, 403, 3023 ou 7977 ppm de MTBE (0, 1453, 10 899 ou 28 760 mg/m³), 6 heures par jour et 5 jours par semaine. Dans cette étude, le NOAEL retenu pour l'effet critique (toxicité rénale chez les femelles) était de 403 ppm (1 453 mg/m³) (Chun *et al.*, 1992).

3.3.4. Génotoxicité, mutagénicité

Une revue de la littérature récente a synthétisé les différentes études de génotoxicité sur le MTBE (Bogen et Heilman, 2015). Les données de cette revue apportent un fort niveau de preuve de l'absence d'effet génotoxique du MTBE administré *in vivo* à des doses n'entraînant pas d'effet cytotoxique substantiel.

Les études examinant le potentiel génotoxique des métabolites TBA, acide formique et méthanol générés par le métabolisme du MTBE rapportent principalement des résultats négatifs. En revanche, le formaldéhyde (également généré par le métabolisme du MTBE) a produit des effets génotoxiques dans 226 tests sur 308, attestant de sa capacité à endommager l'ADN et entraîner des mutations. Il est indiqué que la génotoxicité du formaldéhyde est principalement mise en évidence (*in vitro*) lors d'une administration exogène et non lors de la formation endogène de cette substance, comme c'est le cas lors du métabolisme du MTBE ; dans ce dernier cas (génération endogène), le profil de génotoxicité est globalement négatif, ce que les auteurs expliquent par une bonne efficacité du glutathion intracellulaire et des autres mécanismes anti-oxydants.

Le rapport d'évaluation du risque au niveau européen (*Risk Assessment Report*, EU-RAR) a également conclu que la substance ne pouvait pas être considérée comme mutagène sur la base des données disponibles (ANSES, 2020).

Néanmoins, dans le cadre de l'évaluation du MTBE sous REACH, l'Anses a identifié certaines incertitudes quant à l'absence de génotoxicité du MTBE. D'une part, la plupart des études de génotoxicité *in vivo* évaluées dans le EU-RAR ne montrent aucune toxicité. Les résultats de ces tests soulèvent ainsi la question de l'exposition effective des organes et cellules et de la dose maximale mise en œuvre dans ces études. D'autre part, le manque de sensibilité de certains tests (test du micronoyau et test d'aberration chromosomique) pour détecter des mutations géniques a été soulevé. Enfin, certaines nouvelles études tendent à montrer une

¹² No observed adverse effect level (Dose maximale sans effet néfaste observé)

mutagénicité indirecte du MTBE : un essai *in vitro* de mutation génique sur cellules de mammifères s'avère positif avec activation métabolique, la formation d'adduits à l'ADN a été observée dans trois organes (foie, reins et poumons) chez la souris après une exposition orale (Du HF *et al.*, 2005) et tous les tests des comètes *in vivo* et *in vitro* sont positifs. Ces différentes données ont ainsi conduit l'Anses à demander que soit clarifié le potentiel mutagène du MTBE via la réalisation d'un test de mutations génétiques des cellules somatiques et germinales de rongeurs transgéniques (OCDE TG 488) qui s'est avéré négatif. Cependant, l'incertitude sur le potentiel mutagène de la substance ne peut pas être complètement levée avec cette étude, en raison de limites soulevées par l'Anses (Anses, 2020).

3.3.5. Cancérogénicité

Le MTBE est classé catégorie 3 par le CIRC (agent ne pouvant être classé quant à sa cancérogénicité pour l'Homme) et A3 par l'ACGIH (cancérogène pour l'animal par des mécanismes non applicables à l'Homme). Il n'est pas classé pour sa cancérogénicité dans l'Union européenne.

Quelques études montrent une augmentation de l'incidence de certaines néoplasies (leucémie, lymphome, tumeur hépatique, testiculaire et rénale) chez des rongeurs. Ces études ont été analysées par l'ECB (ANSES, 2014b) et par plusieurs auteurs (Cruzan *et al.*, 2007 ; Goodman *et al.*, 2008 ; McGregor, 2006), et les conclusions suivantes ont été proposées :

- l'augmentation du risque de tumeurs rénales n'est pas transposable à l'Homme en raison du mécanisme d'action évoqué (néphropathie associée au complexe MTBE- α 2 μ -globuline) propre au rat ;
- l'augmentation de l'incidence d'adénomes hépatocellulaires a été observée uniquement à forte dose (8000 ppm) chez des souris femelles (Moser, 1996 et Bird, 1997). Le mécanisme d'action sous-jacent proposé serait lié à une perturbation du métabolisme des œstrogènes qui limiteraient l'apparition de tumeurs hépatiques chez la souris. Il est généralement admis que, ces tumeurs, lorsqu'elles sont seulement observées chez la souris, ne sont pas transposables à l'Homme car l'induction de tumeurs hépatiques chez l'Homme n'est pas contrôlée par les œstrogènes (Cruzan *et al.*, 2007)¹³.
- l'augmentation de l'incidence de lymphomes et de leucémies observée par Belpoggi *et al.* (1995) chez des rats femelles est difficile à interpréter en raison de défauts méthodologiques et statistiques de l'étude ;
- l'augmentation de l'incidence d'adénomes testiculaires est retrouvée dans 2 études. Une de ces études (Bird *et al.*, 1997) a utilisé une souche de rat qui développe très fréquemment des tumeurs spontanées des cellules de Leydig (70-90% des cas), rendant difficile la comparaison de l'incidence de ce type de tumeurs entre groupe contrôle et groupes traités (Thayer et Foster, 2007 cité par ANSES, 2014b). L'autre étude conduite chez le rat (Belpoggi *et al.*, 1995 et 1997) présente des lacunes

¹³ Néanmoins, cette affirmation est remise en question par une récente publication impliquant les œstrogènes comme facteur de protection contre les carcinomes hépatocellulaires chez l'Homme (Li *et al.*, 2014). La pertinence chez l'Homme du mode d'action suggéré ici reste donc une question ouverte. Toutefois, la raison pour laquelle ces effets ne sont pas pertinents chez l'Homme réside dans le fait que les résultats ne sont observés que chez des souris femelles à des doses très supérieures aux conditions d'exposition décrites précédemment et ne sont pas observés chez les rats après une exposition orale ou par inhalation.

méthodologiques et statistiques. Un des mécanismes impliqués serait une inhibition de la synthèse de testostérone. Une perturbation de l'axe hypothalamus-hypophyse-testicules est également proposée. Du fait du manque de données global mettant en évidence le mode d'action à l'origine de ces adénomes testiculaires, on ne peut conclure sur la pertinence de ces tumeurs chez l'Homme.

- Le NTP rapporte une étude montrant une augmentation du taux d'adénome folliculaire de la thyroïde (9/59 vs 2/58 pour le groupe contrôle) chez des souris femelles exposées au métabolite du MTBE, le TBA, par voie orale (20 mg/mL d'eau, soit environ 2105 mg/kg/j, pendant 2 ans). De plus, une hyperplasie des cellules folliculaires de la thyroïde a été observée dans tous les groupes traités. Il semble s'agir d'un mécanisme indirect lié à un catabolisme plus intense de la T4 (thyroxine) au niveau hépatique conduisant à une élévation compensatrice chronique de la TSH (Thyroid-stimulating hormone) (Anses, 2014b). Néanmoins ces effets sont, soit non transposables à l'Homme, soit d'interprétation difficile en raison de lacunes méthodologiques et statistiques des études.

Enfin, dans le cadre de l'évaluation du MTBE sous REACh, l'ANSES a également conclu que la substance ne remplissait pas les critères du règlement CLP pour être classée cancérigène (ANSES, 2020).

3.3.6. Reprotoxicité

Aucune donnée humaine n'a été trouvée concernant la toxicité sur la reproduction et le développement.

Chez l'animal, le MTBE n'est pas toxique pour le développement à des concentrations tolérables pour la mère (Anses, 2014b). En revanche, quelques études (*in vitro* et *in vivo*) ont montré une atteinte de la spermatogénèse.

Les données de la littérature suggèrent que le MTBE altère les appareils reproducteurs mâle et femelle (chez le rat et la souris) à fortes doses (à partir de 400 mg/kg/j par voie orale en administration répétée pendant 28 jours ou à 8000 ppm par inhalation pendant 4-8 mois). Il est noté :

- une augmentation du poids relatif des testicules, une altération de l'épithélium séminifère et de la morphologie des spermatozoïdes ;
- une altération de l'épithélium vaginal, cervical et utérin, une diminution du poids des ovaires et de l'utérus, un allongement des cycles œstraux.

Le MTBE altère également les glandes surrénales (augmentation du poids relatif, altération de la zone réticulée du cortex) à fortes doses (800 mg/kg/j par voie orale pendant 28 jours ou au-delà de 4000 ppm en inhalation pendant 13 semaines) et l'hypophyse (diminution du poids absolu et relatif, augmentation du nombre de « gouttelettes hyalines immuno-réactives à l'ACTH¹⁴») à forte dose (8000 ppm en inhalation pendant 4 mois) (Anses, 2014b).

En conclusion, pour l'Anses (Anses, 2020), en se basant sur le EU-RAR et des études plus récentes disponibles, le MTBE n'apparaît pas induire d'effet sur la reproduction et le développement sauf à la suite d'une toxicité maternelle.

¹⁴ Adrénocorticotrophine

3.3.7. Effets endocriniens

Plusieurs études rapportent des modifications des concentrations plasmatiques hormonales après exposition au MTBE :

- une diminution de la concentration circulante de testostérone chez le rat (probablement le résultat d'une diminution de la synthèse) à partir de 800 mg/kg/j par voie orale pendant 28 jours (Peyster *et al.*, 2003) ;
- une augmentation de la concentration sanguine de FSH¹⁵ à 800 mg/kg/j par voie orale chez le rat pendant 28 jours (Li *et al.*, 2008) ;
- une augmentation de la concentration sanguine d'œstradiol à 1200 mg/kg/j par voie orale pendant 14 jours chez le rat (Peyster *et al.*, 2003) ;
- une augmentation de la concentration sanguine de corticostérone à partir de 40 mg/kg/j par voie orale pendant 28 jours ou à partir de 3000 ppm par inhalation pendant 24 mois chez le rat (Peyster *et al.*, 2003 et Bird *et al.*, 1997) ;
- une diminution des concentrations circulantes d'hormones thyroïdiennes T3 à 1000 mg/kg/j par voie orale pendant 28 jours chez le rat (Williams *et al.* 2000 cité par ANSES, 2014b).

Le MTBE altère également les concentrations de LH, deux études montrent une diminution conjointe de testostérone et de LH et une étude montre une diminution de testostérone et une augmentation de LH (ANSES, 2014b). Néanmoins, aucun mode d'action pouvant être associé à ces modifications n'émerge et ne fait consensus selon l'Anses (Anses, 2020).

Conclusion sur les données de toxicité :

Les études des effets sur la santé du MTBE chez l'Homme sont très peu nombreuses. Elles rapportent essentiellement des effets dépresseurs du système nerveux central et des signes d'irritation en situation d'exposition subaiguë et dès 50 ppm (180 mg/m³).

Chez l'animal, expérimentalement, les effets rapportés d'une exposition répétée dans plusieurs espèces de petits rongeurs, sont également des signes d'irritation et de neurotoxicité centrale, mais également des effets hépatiques et surtout rénaux. Dans une étude de référence conduite pendant 24 mois chez le rat, l'effet critique était la néphrotoxicité du MTBE chez les femelles avec un NOAEL de 403 ppm (1453 mg/m³) pour des expositions de 6 heures par jour et 5 jours par semaine.

Concernant les effets mutagène, cancérigène et sur la reproduction, l'Anses, dans son évaluation du MTBE conduite dans le cadre du règlement REACh, conclut que le MTBE ne remplit pas les critères pour une classification selon le règlement CLP. S'agissant des effets de perturbation endocrinienne, l'agence conclut à la nécessité d'évaluer les nouvelles données disponibles et a confié ces travaux au groupe de travail « Perturbateur Endocrinien ».

¹⁵ Follicle-stimulating hormone

3.4. Résumé de l'expertise du SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Level) et autres recommandations existantes

Le SCOEL (SCOEL, 2004) a recommandé une VLEP-8h de 50 ppm sur la base de deux études clé :

- Riihimäki *et al.*, (1996) : 13 volontaires sains ont été exposés pendant 4 heures en chambre d'inhalation à 0, 25 et 75 ppm de MTBE. Un LOAEL¹⁶ a été déterminé à 75 ppm (augmentation de symptômes mineurs tels que: étourdissements, irritation des muqueuses ORL) et un NOAEL à 25 ppm.
- Nihlèn *et al.*, (1998b) et Johanson *et al.*, (1995) : 10 volontaires sains ont été exposés pendant 2 heures à 0, 5, 25 et 50 ppm de MTBE, en chambre d'inhalation, avec une légère activité physique. L'étude rapporte des symptômes chez les sujets tels que l'inconfort aux yeux, nez, gorge et voies respiratoires, les difficultés respiratoires, la perception de l'odeur, les céphalées, la fatigue, la nausée, auto-rapportés par questionnaire ainsi que des effets mesurés comme la fréquence de clignement des yeux et les rougeurs oculaires. Les auteurs toutefois ne rapportent pas d'augmentation de la prévalence de ces symptômes. Le SCOEL retient la valeur de 50 ppm (180 mg/m³) comme NOEL pour une courte période d'exposition.

Le SCOEL a considéré la faible toxicité du MTBE (sur la base des études animales), le NOEL¹⁷ de 50 ppm pour l'irritation chez l'Homme et les symptômes observés à 75 ppm dans l'étude de Riihimäki *et al.*, de 1996 pour recommander une VLEP-8h de 50 ppm accompagnée d'une VLCT-15 min de 100 ppm.

En 2002, d'autres comités scientifiques ont également recommandé une VLEP-8h de 50 ppm (ACGIH, 2002 ; DFG, 2002) :

- comme la valeur recommandée par le SCOEL, la valeur MAK de la commission allemande (50 ppm ; 180 mg/m³) est basée sur l'absence d'effets¹⁸ constatés dans l'étude conduite sur des volontaires sains exposés pendant 2 heures en chambre d'inhalation à différentes concentrations (5, 25 et 50 ppm) de MTBE lors d'un exercice physique de faible intensité (50 Watts) (Nihlèn *et al.*, (1998b) et Johanson *et al.*, (1995)) ;
- la TLV-TWA (valeur moyennée sur 8 heures) de l'ACGIH (USA) de 50 ppm est également fondée sur cette étude ainsi que sur les résultats obtenus dans plusieurs études animales (NOAEL de 800 ppm pour des études d'expositions répétées par inhalation chez les rats, NOAEL de 400 ppm pour une étude sur deux générations chez les rats et des effets de toxicité rénale rapportés après une inhalation de 300 et 3600 ppm). Le comité américain a estimé que les données disponibles ne lui permettaient pas de recommander une TLV-STEL (valeur moyennée sur 15 minutes).

Il faut également noter l'existence de valeurs toxicologiques de référence (VTR) dérivées par des organismes internationaux (US EPA, ATSDR, OEHHA et Santé Canada) pour la population générale¹⁹. Ces valeurs toxicologiques de référence bien qu'anciennes peuvent être intéressantes car, contrairement aux VLEP décrites ci-dessus, elles ont été construites sur la base d'effets systémiques. Elles sont présentées dans le Tableau 6 accompagnées de la méthodologie de leur construction.

¹⁶ Lowest observed adverse effect level (dose minimale entraînant un effet néfaste observé)

¹⁷ No observed effect level (Dose maximale sans effet observé)

¹⁸ Ces effets sont basés sur les plaintes rapportées par les volontaires participant à l'étude et concernant les effets sur les yeux et le nez

¹⁹ <https://substances.ineris.fr/fr/substance/1223#guideshttps://substances.ineris.fr/fr/substance/1223#guides>, consulté en mai 2021

Trois des quatre propositions utilisent la même étude de référence (Chun *et al.*, 1992), le même effet critique et le même point de départ (POD). Néanmoins, en raison de l'utilisation de facteurs d'ajustement (FA) différents, elles aboutissent, à des propositions de VTR différentes : 0,8, 0,7 et 2 ppm (3, 2,5 et 8 mg/m³) ; pour l'US EPA, l'ATSDR, l'OEHHA, respectivement.

Tableau 6 : MTBE - VTR à seuil par voie respiratoire

Organisme	Effet critique	Etude clé	POD/Etude clé	Ajustement Temporel	Facteur d'ajustement	VTR
US EPA (USA) 1993	Toxicité rénale et hépatiques, prostration	Chun <i>et al.</i> 1992 Rats Fischer 344 (50 mâles, 50 femelles/groupe) Exposés par inhalation à 403, 3023, or 7977 ppm (1453, 10,899, or 28,760 mg/m ³) Pendant 24 mois	NOAEL = 403 ppm (1453 mg/m ³) <i>Effet critique : atteinte rénale chez les femelles</i>	NOAEL(ADJ) = 1453 x 6 hours/24 hours x5/7j = 259 mg/m ³	NOAEL(HEC)* = NOAEL (Adj) FA _A = 3 FA _H = 10 FA _D = 3	RfC (Reference concentration) = 2,87 arrondie à 3 mg/m³ (0,8 ppm)
ATSDR (USA) 1996	Toxicité rénale	Chun <i>et al.</i> 1992 Rats Fischer 344 (50 mâles, 50 femelles/groupe) Exposés par inhalation à 403, 3023, or 7977 ppm (1453, 10,899, or 28,760 mg/m ³) Pendant 24 mois	NOAEL = 403 ppm (1453 mg/m ³) <i>Effet critique : atteinte rénale chez les femelles</i>	NOAEL(ADJ) = 400 x 6 hours/24 hours x5/7j = 71 ppm)	FA _A ** = 10 FA _H = 10	MRL (Minimum Risk Level) inhalation-chronique = 0,7 ppm (2,5 mg/m³)
OEHHA (USA) 1999	Toxicité rénale, Prostration	Chun <i>et al.</i> 1992 Rats Fischer 344 (50 mâles, 50 femelles/groupe) Exposés par inhalation à 403, 3023, or 7977 ppm (1453, 10,899, or 28,760 mg/m ³) Pendant 24 mois	NOAEL = 403 ppm (1453 mg/m ³) <i>Effet critique : atteinte rénale chez les femelles</i>	NOAEL(ADJ) = 403 x 6 hours/24 hours x5/7j = 72 ppm	FA _A = 3 FA _H = 10	Référence exposure level = 2 ppm (8 mg/m³)

Santé Canada (Canada) 2010	Neurotoxicité (effets neurocomportem entaux)	Dodd et Kintigh (1989) Etude de toxicité subchronique Rats	NOAEL = 797 ppm (2915 mg/m ³) <i>Effets critiques : effets neurocomportementaux</i>	NOAEL (Adj) =	FA _A = 10	CA (Concentration admissible) = 37 µg/m³
				- Ajustement temporel : 2915 x 6 hours/24 hours x5/7j = 520 mg/m ³	FA _H = 10 FA _S = 10 FA _D = 10	
				- Ajustement sur débits ventilatoires ²⁰ : 520 x (0,11/0,35) (12/27) : 368 mg/m ³		

²⁰ Débit ventilatoire 24 heures : rats (0,11 m³ pour 0,35 kg) et enfants de 5-11 ans (12 m³ pour 27 kg)

En reprenant les choix méthodologiques pour la dérivation de ces VTR, il est possible de calculer des valeurs limites d'exposition en milieu professionnel (correspondantes à des VLEP-8h), en considérant une exposition professionnelle de 8 heures par jour et 5 jours par semaine et en retenant un facteur d'ajustement de seulement 5 (au lieu de 10) pour rendre compte de la variabilité interindividuelle chez les travailleurs (FA_H).

A partir de l'étude de Chun *et al.* (1992) permettant de déterminer un NOAEC²¹ de 403 ppm (1453 mg/m³) et en appliquant les facteurs d'ajustement utilisés par les organismes ayant proposés des VTR pour la population générale mais adaptés aux travailleurs, **les valeurs limites atmosphériques, en milieu professionnel**, théoriques pourraient être les suivantes :

- US EPA (FA_A = 3, FA_H = 5, FA_D = 3) : $302 / (3 \times 5 \times 3) = 6,71 \text{ ppm ou } 24,22 \text{ mg/m}^3$
- ATSDR (FA_A = 10, FA_H = 5) : $302 / (50) = 6,04 \text{ ppm ou } 21,8 \text{ mg/m}^3$
- OEHHA (FA_A = 3, FA_H = 5) : $302 / (3 \times 5) = 20,13 \text{ ppm ou } 72,67 \text{ mg/m}^3$

Ces VLEP théoriques s'étendraient de 6 à 20 ppm (24 à 70 mg/m³) environ.

On constate que, même la moins contraignante des VLEP prenant en compte les effets systémiques du MTBE est inférieure à la VLEP fondée sur les effets irritants respiratoires. Cette observation questionne la pertinence de la VLEP-8h recommandée par le SCOEL.

Conclusion sur l'expertise du SCOEL et la VLEP-8h du MTBE :

La pertinence de la VLEP-8h actuelle est discutable, car elle n'est fondée que sur des effets irritatifs des muqueuses et des symptômes mineurs ou subjectifs comme l'étourdissement.

L'absence de données sur les effets de l'exposition chronique au MTBE chez l'Homme conduit à utiliser les données de toxicité chronique chez l'animal. En appliquant une méthodologie calquée sur celles utilisées par diverses agences sanitaires internationales pour produire des VTR (pour la protection de la santé de la population générale), mais prenant en compte le caractère discontinu des expositions professionnelles et la moindre hétérogénéité des populations de travailleurs comparativement à la population générale, la production de VLEP-8h aboutit à des valeurs systématiquement inférieures à la VLEP-8h du SCOEL, de la DFG ou de l'ACGIH. Aussi la VLEP réglementaire fixée en France sur la base de l'expertise du SCOEL pourrait ne pas protéger les travailleurs des effets systémiques.

3.5. Données disponibles sur les indicateurs biologiques d'exposition potentiels

Concernant les valeurs biologiques disponibles,

- La base de données Biotox de l'INRS²² ne fournit aucune information concernant le suivi biologique de l'exposition au MTBE;
- la Commission MAK de la DFG (DFG, 2016) a conclu qu'il n'y avait pas de données suffisantes pour pouvoir recommander une valeur limite biologique (que cela soit sur la base de corrélations entre les concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition et les effets sanitaires ou par correspondance à la VLEP-8h) ;
- de même, aucune valeur biologique n'est proposée par l'ACGIH actuellement.

²¹ Concentration Maximale sans effet néfaste observé

²² <http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox.html> consulté en mai 2021

Les différents indicateurs biologiques d'exposition ont été listés dans le tableau ci-dessous avec leurs avantages et inconvénients.

Tableau 7 : Indicateurs biologiques d'exposition identifiés (Campo et al., 2016 et Amberg et al., 1999)

Biomarqueur	Matrice	Avantages	Inconvénients
MTBE	Air expiré	Spécifique	Difficultés / standardisation de prélèvement Peu de données disponibles
MTBE	Sang	Spécifique Existence de données corrélées aux expositions atmosphériques	Demi-vie sanguine (de l'ordre d'une demi-heure)
MTBE	Urine	Spécifique Non influencé par le tabagisme Existence de données reliant aux expositions atmosphériques	Peu de données disponibles
<i>Tert</i> -Butanol (TBA)	Sang	Demi-vie (5 heures) Existence de données reliant aux expositions atmosphériques	Non spécifique
<i>TBA</i>	Urine	Demi-vie (5 heures) Données reliant aux expositions atmosphériques	Non spécifique
2-Méthyl-1,2-propanediol	Urine	Demi-vie (7-17 heures)	Non spécifique
Acide 2-hydroxy isobutyrique	Urine	Demi-vie (7-17 heures) Métabolite urinaire majoritaire	Non spécifique

3.5.1. Relation entre les effets sur la santé et les niveaux biologiques

Aucune étude, permettant de mettre en relation des effets sur la santé liés à l'exposition au MTBE et des niveaux biologiques de marqueurs d'exposition suffisamment spécifiques ou sensibles, n'a été identifiée.

3.5.2. Corrélation entre les concentrations atmosphériques et les concentrations en IBE

Concernant les associations entre les concentrations atmosphériques de MTBE et celles du produit inchangé ou de ses métabolites dans le sang ou les urines, certaines études offrent des équations de corrélation, celles-ci sont présentées dans le Tableau 8. Comme déjà indiqué, la plupart des équations concernent les associations entre des concentrations de MTBE dans l'air et dans les liquides biologiques, et essentiellement dans le sang, mais le MTBE sanguin n'est pas un indicateur biologique utilisable (du fait de sa cinétique d'élimination).

Une seule publication caractérise l'association du MTBE atmosphérique avec le TBA urinaire (Saarinen *et al.*, 1998). Selon cette publication, une exposition à 50 ppm (180 mg/m³) de MTBE correspondrait à une concentration urinaire de TBA de 184 nmol/L (16,2 µg/L) en fin de poste. Dans leur étude, Campo *et al.*, (2016) proposent une valeur limite biologique de 22 µg/L pour le MTBE urinaire correspondant à la VLEP-8 heures de 50 ppm.

Tableau 8 : Associations entre les concentrations atmosphériques de MTBE ([MTBE]_{atm}) et les concentrations interne du MTBE ou de métabolites

Référence	Nombre de sujets	Corrélation avec MTBE atmosphérique	Commentaires
Vainiotalo <i>et al.</i> 1998	Groupe 1 : Octobre 1994 N= 20 Durée de chargement ou de prélèvement atmosphérique = 36 minutes Chauffeurs dans une entreprise de transport	MTBE sanguin (MTBE _s) : [MTBE _s] _{nmol/L} = 13[MTBE _{atmo}] _{mg/m3} +60 r = 0,86 MTBE urinaire (MTBE _u) : r = 0,72 (p=0,001) TBA urinaire : r = 0.28	Prélèvements biologiques 20 minutes après le chargement Aucune corrélation n'a été retrouvée entre le TBA sanguin et le MTBE atmosphérique
	Groupe 2 : Août 1995 N=15 Durée de chargement ou de prélèvement atmosphérique = 36 minutes Chauffeurs dans une entreprise de transport	MTBE sanguin (MTBE _s) : [MTBE _s] _{nmol/L} = 19,8[MTBE _{atmo}] _{mg/m3} +0,82 r = 0,81 MTBE urinaire (MTBE _u) : r = 0,67 (p=0,001) TBA urinaire r = 0.13	
Saarinen <i>et al.</i> 1998	N=12 Chauffeurs de camion-citerne Exposés 3 fois par poste durant 21 (± 14) minutes	MTBE urinaire (MTBE _u) : [MTBE _u] _{nmol/l} = 9.34 + 0.111 [MTBE _{atmo}] _{min.mg/m3} r =0,84 TBA urinaire (TBA _u) [TBA _u] _{nmol/l} = 151 + 0,184 [MTBE _{atmo}] _{min.mg/m3} r=0,49	MTBE urinaire mesuré 1-3 heures après exposition TBA urinaire mesuré 16 heures après l'exposition. Les auteurs estiment cet IBE non fiable pour estimer l'exposition
Fustinoni <i>et al.</i> 2010	N=108 Population générale (Italie)	Log [MTBE _s] _{ng/L} =0,293x log [MTBE _{atmo}] _{µg/m3} + 1,636 r ² = 0,157 (p<0,001) <u>Non fumeurs :</u> Log [MTBE _s] _{ng/L} =0,258x log [MTBE _{atmo}] _{µg/m3} + 1,650 r ² = 0,104 (p<0,009) <u>Fumeurs :</u> Log [MTBE _s] _{ng/L} =0,341x log [MTBE _{atmo}] _{µg/m3} + 1,650 r ² = 0,258 (p<0,001)	Sujets non exposés professionnellement
Campo <i>et al.</i> 2016	N= 89 Employés de station-service	R ² = 0,747	Equation non rapportée mais graphique disponible

Ces études sont trop dissemblables du point de vue des niveaux d'exposition, de leurs durées et des moments de prélèvements. De plus, plusieurs de ces corrélations indiquent des ordonnées à l'origine élevées, ce qui limite la confiance dans les équations et le potentiel d'application.

Concernant la modélisation toxicocinétique, deux modèles PBPK permettent de relier les concentrations atmosphériques de MTBE aux concentrations sanguines de TBA : les modèles de Ginsberg et Rao (1997) et de Kim *et al.*, (2007). Le modèle de Rao et Ginsberg a convenablement simulé les concentrations sanguines de TBA résultant d'expositions contrôlées au MTBE gazeux à 25 et 50 ppm (durée d'exposition de 2 heures). Le modèle de Kim *et al.*, a, quant à lui, été optimisé sur des données d'inhalation à 3.1 ppm (1 heure) mais

aucune validation n'a été effectuée avec sur les paramètres du modèle ainsi optimisés avec d'autres données expérimentales. Le modèle de Rao et Ginsberg permettrait donc une estimation adéquate des concentrations sanguines du TBA générées lors d'une exposition à la VLEP-8h de MTBE (50 ppm).

Conclusion sur les IBE :

Les données publiées ne permettent pas de caractériser les associations entre les variations des concentrations des IBE et les risques pour la santé.

Les données disponibles permettraient de caractériser l'association de la concentration atmosphérique de MTBE avec deux IBE potentiels, à savoir les concentrations sanguines de MTBE et de TBA. Le MTBE sanguin n'est pas un IBE utilisable sur le terrain en raison de sa très brève demi-vie d'élimination. Le TBA sanguin a l'avantage de présenter une demi-vie plus longue mais il n'est pas spécifique du MTBE. En effet, il est aussi le métabolite d'autres éthers tel que l'éthyl-*tert*-butyl éther. Selon la DFG, le TBA dans les urines devrait être considéré comme l'IBE à privilégier pour la surveillance biologique des expositions professionnelles étant donné sa plus longue demi-vie par comparaison à celles des IBE sanguins. Cependant, les données permettant de caractériser son association aux concentrations atmosphériques de MTBE (ou à des effets sur la santé) sont insuffisantes.

3.6. Conclusions

Les données disponibles ne permettent pas de dériver une VLB pour le MTBE fondée sur une relation dose-effet entre les concentrations d'indicateurs biologiques (parmi les IBE identifiés et décrits dans le Tableau 7) et des effets sur la santé.

L'alternative consistant à dériver une VLB correspondant à une exposition à la VLEP-8h du MTBE n'apparaît pas pertinente. En effet, la VLEP-8h actuelle est fondée sur des effets irritants et des signes subjectifs de toxicité subaiguë (maux de tête, fatigue...) et ne protège pas de tous les effets systémiques de l'exposition chronique.

Par ailleurs, la recherche des données disponibles concernant l'imprégnation dans une population générale d'adultes n'a pas identifié d'indicateurs biologiques d'exposition permettant de proposer une valeur biologique de référence (VBR) pour le suivi biologique des expositions professionnelles au MTBE qui serait pertinente pour la population française actuelle (*i.e.* issues de populations dont l'exposition au MTBE est voisine de celle de la population française actuelle).

Le groupe de travail « Indicateur biologique d'exposition » conclut qu'il n'est pas réalisable en l'état actuel des connaissances de produire une VLB et/ou d'identifier une VBR pour le MTBE. La poursuite éventuelle des travaux est subordonnée à la révision préalable de la VLEP-8h actuelle.

Le CES recommande la révision de la VLEP-8h et la conduite d'études d'évaluation de l'imprégnation de la population générale résidant en France.

DR Roger Genet

CITATION SUGGEREE

ANSES (2022). NOTE d'appui scientifique et technique relatif à la recommandation de valeurs biologiques pour la surveillance des expositions professionnelles concernant le méthyl tert-butyl éther (MTBE) (CAS n° 1634-04-4). (Saisine 2019-SA-0215). Maisons-Alfort : Anses, 37 p.

MOTS-CLES

Valeurs limites biologiques, indicateurs biologiques d'exposition, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, méthyl tert butyl éther, MTBE

Biological limit values, biomarkers of exposure, biological indicators of exposure, limit values, exposure levels, occupational, chemical agents, methyl tert butyl ether, tert butyl methyl ether, MTBE

BIBLIOGRAPHIE

- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2001) Methyl-tertbutylether. In: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. 7th Edition, Volume I, ACGIH, Cincinnati, Ohio
- ANSES (2020). AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation du tert-butyl methyl ether (MTBE, n° CAS 1634-04-4) dans le cadre de l'évaluation des substances sous REACH
- Anses. (2017). Document de référence pour l'élaboration de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. (Agence nationale de sécurité sanitaire pour l'alimentation, l'environnement et le travail, France). 142 p.
- ANSES (2014a). Filières, usages et expositions liées à la présence de substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes dans les produits de consommation : le méthyl tert-butyl éther (MTBE). 50p
- ANSES (2014b). Evaluation des risques sanitaires des substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes dans les produits de consommation : le méthyl tert-butyl éther (MTBE)
- ATSDR (1996). Toxicological profile for methyl tert-butyl ether. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 268p
- Amberg A, Rosner E, Dekant W (1999). Biotransformation and Kinetics of excretion of Methyl-tert-Butyl Ether in rats and Humans. *Toxicological sciences*. 51:1-8
- Belpoggi F, Soffritti M, Maltoni C - Methyl Tertiary-Butyl Ether (MTBE) (1995). A gasoline additive-causes testicular and lympho-haematopietic cancers in rats. *Toxicology and Industrial Health*. 11 (2) : 119-149.
- Belpoggi F, Soffritti M, Filippini F, Maltoni C (1997). Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of methyl tert-butyl ether. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1997 ; 837 : 77-95.
- Biles RW, Schroeder RE, Holdsworth CE. (1987). Methyl tertiary butyl ether inhalation in rats: a single generation reproduction study. *Toxicol Ind Health*. 3, 519-534
- Bird MG, Burleigh-Flayer HD, Chun JS, Douglas JF, Kneiss JJ, Andrews LS (1997). Oncogenicity studies of inhaled methyl tertiary-butyl ether (MTBE) in CD-1 mice and F-344 rats. *Journal of Applied Toxicology* 17, S45-S55
- Bogen KT, Heilman JM (2015). Reassessment of MTBE cancer potency considering modes of action for MTBE and its metabolites. *Crit Rev Toxicol*. 45 Suppl 1:1-56.
- Burns KM, Melnick RL (2012). MTBE: recent carcinogenicity studies. *Int J Occup Environ Health*. 18(1):66-9.
- Borghoff SJ, Parkinson H, Leavens TL (2010). Physiologically based pharmacokinetic rat model for methyl tertiary-butyl ether; comparison of selected dose metrics following various MTBE exposure scenarios used for toxicity and carcinogenicity evaluation. *Toxicology*. 275(1-3):79-91.

Borghoff, S.J., Prescott, J.S., Janszen, D.B., Wong, B.A., Everitt, J.I., (2001) . α 2u-Globulin nephropathy, renal cell proliferation, and dosimetry of inhaled tert-butylalcohol in male and female F-344 rats. *Toxicol. Sci.* 61, 176–186.

Borghoff SJ, Murphy JE, Medinisky MA. (1996). Development of a physiologically based pharmacokinetic model for methyl tertiary-butyl ether and tertiary-butanol in male Fischer-344 rats, 30:264-275

Brits, E, Goelen, E, Koppen, G, Spruyt, M, and Torfs, R. (2011). The influence of Contaminants in Ambient Air on the Indoor Air Quality- Part 1: Exposure of children - Report of Work Package 1 : Outline of the study.

Campo L, Rossella F, Mercadante R, Fustinoni S (2016). Exposure to BTEX and Ethers in Petrol Station Attendants and Proposal of Biological Exposure Equivalents for Urinary Benzene and MTBE. *Ann Occup Hyg.* 60(3):318-33.

CDC. 2021. "Forth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals Updated Tables, March 2021, Voume Two: NHANES 2011-2016". US. Department of Health and Human Services. p 868

(https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Volume2_Mar2021-508.pdf)

Chun, J.S., H.D. Burleigh-Flayer, and W.J. Kintigh. (1992). Methyl tertiary butyl ether: vapor inhalation oncogenicity study in Fischer 344 rats (unpublished material). Prepared for the MTBE Committee by Bushy Run Research Center, Union Carbide Chemicals and Plastics Company Inc. Docket No. OPTS- 42098

Chauvel A, Lefebvre G, Castex L (1986). Procédés de pétrochimie: caractéristiques techniques et économiques.

CIRC. (1999). Monograph n°73 : METHYL tert-BUTYL ETHER.

Clark CR, Schreiner CA, Parker CM, Gray TM, Hoffman GM (2014). Health assessment of gasoline and fuel oxygenate vapors: subchronic inhalation toxicity. *Regul Toxicol Pharmacol.* 70(2 Suppl):S18-28.

Cofrier A, Broissard G., Colombano S., avec la collaboration de Caurant A., Amaalric L., et Jarzabek M. (2013). Additifs oxygénés et composés NSO dans les carburants : quelle prise en compte dans la gestion des sites pollués ? – Rapport BRGM/RP -63966-FR, Rapport final, 261p., 44 tab., 12 ann.

Cruzan G, Borghoff SJ, de Peyster A, Hard GC, McClain M, McGregor DB, Thomas MG (2007). Methyl tertiary-butyl ether mode of action for cancer endpoints in rodents. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 47, 156-165.

Darwish IAE, Mosallam SAE. (2019). Chromosome aberrations in bone marrow cells of rats treated with MTBE. *Pak J Pharm Sci.*32(1):89-93

De Brouwere, K, Cornelis, C, Goelen, E, Koppen, G, Spruyt, M, and Torfs, R. (2007). The influence of contaminants in ambient air on the indoor air quality - Part 1 : exposure of children - Report of work package 3 : interpretation and policy recommendations. -69.

De Peyster A, MacLean KJ, Stephens BA, Ahern LD, Westover CM, Rozenshteyn D (2003). Subchronic studies in Sprague-Dawley rats to investigate mechanisms of MTBE-induced Leydig cell cancer. *Toxicological Sciences* 72, 31-42.

De Peyster A, Rodriguez Y, Shuto R, Goldberg B, Gonzales F, Pu X, Klaunig JE (2008). Effect of oral methyl-t-butyl ether (MTBE) on the male mouse reproductive tract and oxidative stress in liver. *Reproductive Toxicology* 26, 246-253.

- DFG (2000). Tert-Butyl methyl ether. MAK Value Documentation (<https://doi.org/10.1002/3527600418.mb163404e0017>)
- DFG (2016). Tert-Butyl methyl ether. Documentations and methods. The MAK collection for occupational Health and Safety (<https://doi.org/10.1002/3527600418.bb163404e1316>)
- Dodd, D. et W (1989). Kintigh, «Methyl Tertiary Butyl Ether (MTBE): Repeated (13-Week) Vapor inhalation Study in Rats with Neurotoxicity Evaluation», Union Carbide, Bushy Run Research Center, Project Report 52-507, Export, Pennsylvania, NTIS Publication No. NTIS/OTS0528043
- Dodson, Robin E. (2008). Influence of basements, garages, and common hallways on indoor residential volatile organic compound concentrations. *Atmospheric Environment* Volume 42, Issue 7, March 2008, Pages 1569-1581
- Du H.F., Xu L.H., Wang H.F., Liu Y.F., Tang X.Y., Liu K.X., Peng S.X. (2005). Formation of MTBE-DNA adducts in mice measured with accelerator mass spectrometry. *Environ Toxicol* 20: 397–401
- Fustinoni S, Rosella F., Campo L., Mercadante R., Bertazzi P. A (2010). Urinary BTEX, MTBE and naphthalene as biomarkers to gain environmental exposure profiles of the general population. *Science of the Total Environment* 408: 2840–2849
- Goodman JE, Gaylor D, Beyer LA, Rhomberg LR, Beck BD (2008). Effects of MTBE on the reported incidence of Leydig cell tumors in Sprague-Dawley rats: range of possible Poly-3 results. *Regul Toxicol Pharmacol* 50, 273-84.
- Gray TM, Steup D, Roberts LG, O'Callaghan JP, Hoffman G, Schreiner CA, Clark CR (2014). Health assessment of gasoline and fuel oxygenate vapors: reproductive toxicity assessment. *Regul Toxicol Pharmacol*. 70(2 Suppl):S48-57.
- INERIS (2005). ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE - Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. p47. INERIS–DRC-01-25590.01DR018.doc
- INRS (2012). Oxyde de tert-butyle et de méthyle (MTBE). Fiche toxicologique n°242
- Hellen, Heidi. (2002). Aromatic hydrocarbon and methyl tert-butyl ether measurements in ambient air of Helsinki (Finland) using diffusive samplers.
- Hong J.Y., Yang C.S., Lee M, Wang Y.Y, Huang W, Tan Y., Patten C.J., Bondoc F.Y. (1997). Role of cytochromes P450 in the metabolism of methyl tert -butyl ether in human livers. *Arch Toxicol*. 71: 266–269
- Hun, Diana E., Corsi R., Morandi M., Siegel J. (2010). Automobile proximity and indoor residential concentrations of BTEX and MTBE. *Building and Environment*. 46: 45-53
- ITT Research Institute. (1992). 28-day oral toxicity study of methyl tert-butyl ether in rats. Project No. L08100. ITT Research Institute, Chicago, IL.
- Johanson G, Nihlén A, Löf A - Toxicokinetics and acute effects of MTBE and ETBE in male volunteers. *Toxicology Letters*. 1995. 82/83: 713-718.
- Kim D, Andersen ME, Pleil JD, Nylander-French LA, Prah JD. (2007). Refined PBPK model of aggregate exposure to methyl tertiary-butyl ether. *Toxicological Letters*. 169 : 222-235
- Li D, Yuan C, Gong Y, Huang Y, Han X (2008). The effects of methyl tert-butyl ether (MTBE) on the male rat reproductive system. *Food and Chemical Toxicology*. 46, 2402-2408.

McGregor D (2006). Methyl tertiary-butyl ether: studies for potential human health hazards. *Crit Rev Toxicol.* 36, 319-358.

Moser GJ, Wolf DC, Sar M, Gaido KW, Janszen D, Goldsworthy TL (1998). Methyl tertiary butyl ether-induced endocrine alterations in mice are not mediated through the estrogen receptor. *Toxicological Sciences.* 41: 77-87.

Miller M.J., Ferdinandi E.S., Klan M., Andrews L.S., Fielding D., Kneiss J.J. (1997). Pharmacokinetics and disposition of methyl t-butyl ether in Fischer-344 rats. *Journal of Applied Toxicology.* 17 : S3-S12.

Nihlèn A., Löf A., Johanson G, (1998a). Experimental Exposure to Methyl tertiary-Butyl Ether. I. Toxicokinetics in humans. *Toxicology and applied pharmacology.* 148: 274-280

Nihlèn A., Löf A., Johanson G, (1998b). Experimental Exposure to Methyl tertiary-Butyl Ether. II. Acute Effects in Humans. *Toxicology and applied pharmacology.* 148: 281-287

O'Callaghan JP, Daughtrey WC, Clark CR, Schreiner CA, White R (2014). Health assessment of gasoline and fuel oxygenate vapors: neurotoxicity evaluation. *Regul Toxicol Pharmacol.* 70(2 Suppl):S35-42.

OEHHA (1999). Public health goal for methyl tertiary butyl ether (MTBE) in drinking water. Sacramento, CA, California Environmental Protection Agency, Office of Environmental Health Hazard

OMS (1998): Methyl Tertiary-Butyl Ether. *Environmental Health Criteria* 206. 177p

Prah J, Ashley D, Blount B, Case M, Leavens T, Pleil J, Cardinali F (2004). Dermal, oral, and inhalation pharmacokinetics of methyl tertiary butyl ether (MTBE) in human volunteers. *Toxicological Sciences.* 77, 195-205.

Rao et Ginsberg (1997). A Physiologically-Based Pharmacokinetic Model Assessment of Methyl t-Butyl Ether in Groundwater for a Bathing and Showering Determination. *Risk Analysis*, Vol. 17, No. 5.

Riihimäki V, Matikainen E, Akila R (1996). Central nervous system effects of the gasoline additive methyl-tert-butylether (MTBE). *Proceedings from the International Symposium on Biological Monitoring in Occupational and Environmental Health.* 11-13:23-24

Roberts LG, Gray TM, Marr MC, Tyl RW, Trimmer GW, Hoffman GM, Murray FJ, Clark CR, Schreiner CA (2014). Health assessment of gasoline and fuel oxygenate vapors: developmental toxicity in mice. *Regul Toxicol Pharmacol.* 70(2 Suppl):S58-68.

Roberts LG, Gray TM, Trimmer GW, Parker RM, Murray FJ, Schreiner CA, Clark CR (2014). Health assessment of gasoline and fuel oxygenate vapors: developmental toxicity in rats. *Regul Toxicol Pharmacol.* 70(2 Suppl):S69-79.

Robinson M, Bruner RH, Olson GR. (1990). Fourteen- and ninety-day oral toxicity studies of methyl tertiary-butyl ether in Sprague-Dawley rats. Health Effects Research Lab, U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati. *J Am Coll Toxicol.* 19(ISS 5):525-540.

Saeedi A, Fardid R, Khoshnoud MJ, Kazemi E, Omid M, Mohammadi-Bardbori A (2017). Disturbance of zinc and glucose homeostasis by methyl tert-butyl ether (MTBE); evidence for type 2 diabetes. *Xenobiotica.* 47(6):547-552.

Salimi A, Vaghar-Moussavi M, Seydi E, Pourahmad J (2016). Toxicity of methyl tertiary-butyl ether on human blood lymphocytes. *Environ Sci Pollut Res Int.* 23(9):8556-64.

- Saarinen L, Hakkola M, Pekari K, Lappalainen K, Aitio A (1998). Exposure of gasoline road-tanker drivers to methyl tert-butyl ether and methyl tert-amyl ether. *International Archives of Occupational Health*. 71 : 143-147
- Saeedi A, Omid M, Khoshnoud MJ, Mohammadi-Bardbori A (2017). Exposure to methyl tert-butyl ether (MTBE) is associated with mitochondrial dysfunction in rat. *Xenobiotica*. 47(5):423-430.
- Santé Canada. (2010). Loi de Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation n°5. Oxyde de tert-butyle et de méthyle. 27p.
- Schreiner CA, Hoffman GM, Gudi R, Clark CR (2014). Health assessment of gasoline and fuel oxygenate vapors: micronucleus and sister chromatid exchange evaluations. *Regul Toxicol Pharmacol*. 70(2 Suppl):S29-34.
- SCOEL (2004). Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Tert-butyl methyl ether. SCOEL/SUM/110. Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, European Commission.
- Spruyt, M, Bormans R, Desmet, L, Geyskens, F, Poelmans, B, Van Hasselt, B, Verbeke, L, and Goelen, E. The influence of contaminants in ambient air on the indoor air quality - Part 1 : Exposure of children - Report of work Package 2 : Fieldwork and measurements.
- Tang Y, Ren Q, Wen Q, Yu C, Xie X, Hu Q, Du Y (2019). Effect of methyl tert-butyl ether on adipogenesis and glucose metabolism in vitro and in vivo. *J Environ Sci (China)*. 85:208-219.
- US EPA (1993). Integrated Risk Information System (IRIS). Methyl tert-butyl ether (MTBE); CASRN 1634-04-4. United States Environmental Protection Agency. EPA/600/R-10/075F.
- Vainiotalo S, Pekari K, Aitio A. (1998). Exposure to methyl tert-butyl ether and tert-amyl ether from gasoline during tank lorry loading and its measurement using biological monitoring. *International Archives of Occupational Health*. 71 : 391-396.
- Vainiotalo S, Riihimaki V, Pekari K, Teravainen E, Aitio A. (2007). Toxicokinetics of methyl tert-butyl ether (MTBE) and tert-amyl methyl ether (TAME) in humans, and implications to their biological monitoring. *Journal of occupational and environmental hygiene*. 4 : 739-750.
- Williams TM, Cattley RC, Borghoff SJ (2000). Alterations in endocrine responses in male Sprague-Dawley rats following oral administration of methyl tert-butyl ether. *Toxicological Sciences*. 54 : 168-176.
- White KL Jr, Peachee VL, Armstrong SR, Twerdok LE, Clark CR, Schreiner CA. Health assessment of gasoline and fuel oxygenate vapors: immunotoxicity evaluation. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2014 Nov;70(2 Suppl):S43-7.

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

PREAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL « INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION » (2017 - 2020)

Président

M. Claude VIAU – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, hygiène industrielle, métrologie des polluants.

Membres

M. Jean-Philippe Antignac – Ingénieur de recherche (ONIRIS) – Compétences : Toxicologie analytique, Biométrie, Santé environnement - Santé publique

M. Raphaël Delépée – Professeur des universités (Université de Caen Normandie) – Compétences : Toxicologie analytique, Biomarqueurs d'exposition, Chimie de l'environnement, Chimie analytique

M. R. Garnier - Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie médicale – Médecine du travail

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

Mme Bénédicte LELIEVRE - Praticien hospitalier (CHU d'Angers) - Compétences : toxicologie, santé environnement, santé travail, surveillance biologique.

M. Marcel MENGELERS – Expert en évaluation des risques (RIVM Pays-Bas) – Compétences : Biosurveillance - Evaluation des risques – toxicologie alimentaire - toxicocinétique

Mme Nolwenn NOISEL – Associée de recherche (CHJU Ste-Justine, Projet CARTaGENE, Canada) – Compétence : Biométrie, IBE, santé publique, santé environnement, santé travail, toxicologie.

M. Renaud PERSOONS – Praticien Hospitalier – (CHU Grenoble) – Compétences : Biométrie, IBE, santé publique, santé environnement, santé travail, toxicologie, évaluation des expositions

M. Alain ROBERT – Responsable du laboratoire « Surveillance Biologique de l'exposition aux Substances Organiques (INRS) – Compétences : Chimie analytique, biométrie, IBE, santé travail, évaluation des expositions.

Mme Irène SARI-MINODIER - Médecin MCU-PH (CHU de Marseille, Aix-Marseille Université) - Compétences : Médecine du travail, toxicologie génétique, modélisation PBPK.

Mme Florence Zeman – Ingénieur de recherche (INERIS) – compétences : Toxicocinétique, modélisation PBPK, surveillance biologique, écotoxicologie, chimie.

GROUPE DE TRAVAIL « INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION » (2020-2023)

Président

M. Robert GARNIER - Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie médicale – Médecine du travail – Surveillance biologique

Vice-présidente

Mme Sophie NDAW – Chercheure en biométrie et responsable d'étude (INRS) – Compétences : Evaluation des expositions – Biométrie - Toxicologie analytique

Membres

Jean-Philippe ANTIGNAC – Ingénieur de recherche (INRAE) – Compétences : Chimie analytique - Biométrie - Biomarqueurs d'exposition - Perturbateurs endocriniens - Contaminants émergents - Santé environnement

M. Brice APPENZELLER – Chef d'unité - Human Biomonitoring Research Unit (Luxembourg Institut Health) – Compétences : Chimie analytique - Expologie - Toxicologie - Biomarqueurs d'exposition - Matrices biologiques

M. Jos BESSEMS – Chercheur senior (VITO) – Compétences : Toxicologie - Toxicocinétique - Modélisation toxicocinétique - Evaluation des risques - Biosurveillance.

M. Raphaël DELEPEE – Professeur des universités (Université de Caen Normandie) – Compétences : Toxicologie analytique - Biomarqueurs d'exposition - Chimie analytique.

M. Sami HADDAD – Professeur titulaire à l'Université de Montréal – Compétences : Modélisation PBPK - Toxicocinétique - Exposition des polluants chimiques - IBE.

Mme Nolwenn NOISEL – Professeure adjointe de clinique, Département de santé environnementale et santé au travail - École de santé publique - Université de Montréal – Compétence : Biométrie - Santé publique - Santé environnement - Santé travail - Toxicologie.

M. Nicolas VENISSE – Praticien Hospitalier en pharmacologie et toxicologie (CHU de Poitiers) – Compétences : Toxicologie - Pharmacocinétique - Toxicocinétique - Perturbateurs Endocriniens - Santé Environnementale - Bioanalyse

Mme Céline VERNET – Chargée de recherche en épidémiologie (Université Gustave Eiffel/UMRESTTE) – Epidémiologie - Environnement et santé - Perturbateurs endocriniens - Pesticides

Mme Florence ZEMAN – Ingénieur de recherche (INERIS) – compétences : Toxicocinétique - Modélisation PBPK - Surveillance biologique - Ecotoxicologie – Chimie

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ « VALEURS SANITAIRES DE REFERENCE » – 2020-2023

Président

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la Santé au Travail 19 – Compétences : Médecine du travail, toxicologie

Vice-président

Mme Anne MAITRE – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU de Grenoble ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations », Laboratoire TIMC, Université Grenoble Alpes – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle

Membres

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche et Directeur du Laboratoire de Toxicologie Environnementale à l'INRAE – Compétences : Toxicologie générale, Neurotoxicologie, Écotoxicologie, chimie analytique, évaluation des risques

Mme Michèle BISSON – Toxicologue Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : Pharmacien toxicologue, VTR, évaluation des risques sanitaires

Mme Céline BOTINEAU - Ingénieur de prévention du risque chimique au CEA – Compétences : Hygiène industrielle, chimie, évaluation des risques

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire - Compétences : épidémiologie

M. François CLINARD - Épidémiologiste à l'Agence Santé Publique France – Compétences : Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Programme des Monographies. Evidence Synthesis and Classification Branch. Centre International de Recherche sur le Cancer - Compétences : biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

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

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie médicale, Santé au travail - Santé environnementale

Mme Perrine HOET – Professeur à l'Université Catholique de Louvain. IREC – Compétences : médecine du travail, toxicologie professionnelle et environnementale

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

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

M. Frédéric LIRUSSI – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHRU de Besançon - Compétences : Toxicologie Clinique, Toxicologie analytique, Immunité Innée, Reprotoxicité

M. Luc MULTIGNER – Directeur de recherche, INSERM U1085 - IRSET – Compétences : Épidémiologie, Perturbateurs Endocriniens, Pathologies des fonctions et des organes de la reproduction

Mme Nadia NIKOLOVA-PAVAGEAU – Conseiller médical à l'INRS – Compétences : Médecine du travail, toxicologie médicale, IBE

M. Benoît OURY – Responsable d'études à l'INRS – Compétences : Métrologie atmosphérique, Air des lieux de travail, évaluation expositions professionnelles

M. Henri SCHROEDER – Professeur associé à la Faculté des Sciences et Technologies de l'Université de Lorraine– Laboratoire CALBINOTOX, EA 7488 - Pharmacien neurobiologiste - Compétences : Neurotoxicité, polluants environnementaux, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève - Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

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

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

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Farida LAMKARKACH

Contribution scientifique

Mme Farida LAMKARKACH

Mme Odile Kherkof

Mme Dominique Brunet

Secrétariat administratif

Mme Patricia RAHYR

ANNEXE 2 : DONNEES CONCERNANT LES IMPORTATIONS ET PRODUCTIONS FRANÇAISES ET EUROPEENNES

Au niveau mondial, l'Europe est la zone principale de production de MTBE incluant une demande interne significative (selon le site InfoChimie²³).

En France, les entreprises identifiées produisant ou important du MTBE en Europe sont listés dans le tableau ci-dessous²⁴.

Tableau 9 : liste des entreprises ayant déclaré importer ou produire du MTBE en Europe

Nom entreprise	Ville/région en France	Année de dernière mise à jour
Lubrizol France SAS	Rouen	2017
Lyondell Chemie France S.A.S	Fos sur mer	2014
sanofi chimie	Gentilly	2017
SOCIETE ANONYME DE LA RAFFINERIE DES ANTILLES	Martinique	2010
SOCIETE REUNIONNAISE DE PRODUITS PETROLIERS	La Réunion	2010
TOTAL EUROPEAN TRADING	Courbevoie	2010
TOTAL MARKETING FRANCE	Nanterre	2010
Total Raffinage France 2	Courbevoie	2015
TOTAL REUNION 3	La Réunion	2010

L'entreprise de Lyondell²⁵ récemment rachetée en partie par Bayer exploite des unités produisant en France du MTBE (610 000 tonnes par an).

Concernant les autres entreprises déclarant la production ou l'importation de MTBE en Europe, aucune donnée n'a pu être recueillie.

Concernant la présence d'additifs oxygénés dans les carburants en tant qu'additif en Europe, le BRGM (Coftier *et al.*, 2013) sur la base de données fournies par le Concawe rapportent les teneurs en éthers dans les essences de 27 pays européens (tableau 9)

Le BRGM conclut dans son rapport de 2013, que le marché des additifs oxygénés dans les essences en France est dominé par l'ETBE, le MTBE étant utilisé en faible proportion sur la période étudiée. Le BRGM ajoute que la France est le premier pays à introduire l'ETBE dans les essences commercialisées sur son territoire.

²³ <https://www.info-chimie.fr/mtbe-c5h12o,82647>, consulté en octobre 2020

²⁴ Site disséminé de l'ECHA : Registration Dossier - ECHA (europa.eu), consulté en juin 2020

²⁵ <https://www.lyondellbasell.com/fr/fos-sur-mer-plant/>, consulté en octobre 2020

Tableau 10 : teneurs en éthers dans les essences de 27 pays européens (d'après Cofrier *et al.*, 2013)

	MTBE	ETBE	TAME	DIPE	TBA
Données statistiques sur la période 2000-2009					
Teneur moyenne de tous les échantillons d'essence prélevés (% m/m)	5,39	0,91	0,29	0,00	0,03
Teneur médiane de tous les échantillons d'essence prélevés (% m/m)	4,25	0,00	0,00	0,00	0,01
Teneurs maximales mesurées					
Teneur maximale (% m/m)	20,43	15,50	11,22	0,88	1,03
Type d'essence concerné	SP98	SP95	SP95	SP98	SP98
Période	Été 2001	Hiver 2009	Hiver 2008	Hiver 2003	Hiver 2001
Pays	Roumanie	France	Finlande	Grèce	Suisse

Selon la même source, en France, l'ETBE et l'éthanol sont majoritairement présents dans les stations-services par rapport au MTBE (

Figure 2) sur la base d'une étude réalisée sur 100 stations-services en Europe (données issues du Concawe cité par le BRGM en 2013).

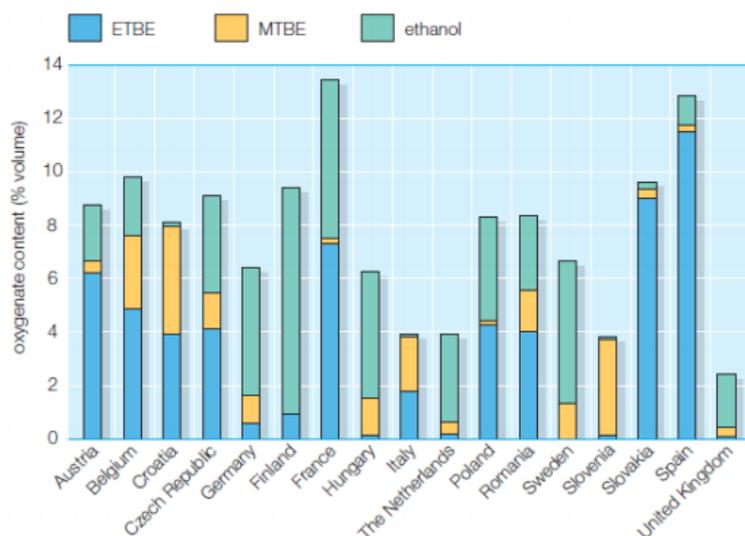


Figure 2 : teneurs en MTBE, ETBE et éthanol dans les carburants de pays européens (d'après Cofrier *et al.*, 2013)

De plus, le BRGM dans son rapport de 2013 présente l'évolution des teneurs en additifs dans les essences sans plomb 95 et 98, entre 2000 et 2009 respectivement dans les figures 2A et 2B.

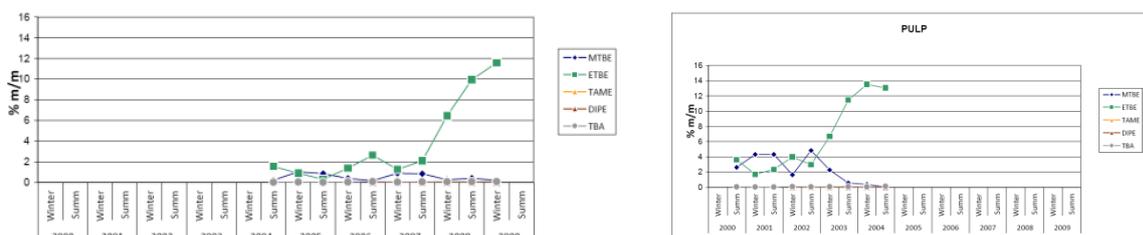


Figure 3A et 3B : évolution des proportions en additifs oxygénés dans les essences sans plomb entre 2000-2009