

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Profil toxicologique du méthyl tert-butyl éther (MTBE)

(n° CAS 1634-04-4)

Rapport d'expertise collective

Mai 2014

Édition scientifique

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Profil toxicologique du méthyl tert-butyl éther (MTBE)

(n° CAS 1634-04-4)

Rapport d'expertise collective

Mai 2014

Édition scientifique

Profil toxicologique
Methyl tert-butyl ether (MTBE - CAS n° 1634-04-4)

Saisine n°2009-SA-0331

RAPPORT
d'expertise collective

Comité d'experts spécialisés
« Évaluation des risques liés aux substances chimiques »

Groupe de travail
« Perturbateurs endocriniens et reprotoxiques de catégorie 3 »

mai 2012

Mots clés

MTBE, methyl tertiary butyl ether, reprotoxicité, développement, fertilité, perturbateur endocrinien

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	5
Abréviations.....	8
Liste des tableaux	10
Liste des figures.....	10
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	11
2 Identification de la substance.....	12
2.1 Généralités	12
2.2 Propriétés chimiques	13
2.3 Réglementation et classification.....	14
3 Valeurs toxicologiques de référence existantes.....	17
4 Evaluations européennes ou internationales	19
5 Toxicocinétique	20
5.1 Absorption	20
5.2 Distribution	20
5.3 Métabolisme.....	20
5.4 Elimination	22
6 Toxicité	23
6.1 Toxicité sur la reproduction et le développement.....	23
6.1.1 Données « <i>in vitro</i> ».....	23
6.1.2 Données animales	23
6.1.3 Données humaines.....	25
6.1.4 Données écotoxicologiques ou relatives aux effets observés sur la faune sauvage	25
6.2 Toxicité par doses répétées : subaiguë ou subchronique	26
6.2.1 Données animales	26
6.2.2 Données humaines.....	29
6.3 Toxicité chronique - Cancérogénicité	30
6.3.1 Données animales	30
6.3.2 Données humaines.....	34
7 Autres données	35
7.1.1 Sensibilisation	35
7.1.2 Génotoxicité.....	35
8 Mécanisme d'action – Interaction avec récepteurs	38

9 Résumé du profil toxicologique..... 39

10 Conclusion..... 44

11 Bibliographie..... 46

ANNEXES..... 49

Annexe :50



Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : 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 « PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET REPROTOXIQUES DE CATÉGORIE 3 »

Président

M. Claude EMOND – Université de Montréal, Canada

Vice-président

M. Luc Belzunces – Directeur de recherche – Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

Membres

M. Jean-Philippe ANTIGNAC - Ingénieur analyste - ONIRIS, LABERCA

M. Brice APPENZELLER - Responsable de laboratoire de biomonitoring - Centre de Recherche

Public en Santé, Luxembourg

M. Mohammed BENHAMED - Médecin - endocrinologue - toxicologue - INSERM. *Démission le 16*

février 2013

M. Nicolas BERTRAND - Ingénieur - INRS

M. Olivier BLANCHARD - Expologue - EHESP

Mme Martine CLAUW - Toxicologue-vétérinaire - INPT/ENVT, Université de Toulouse

M. Jean-Pierre CRAVEDI - Directeur de Recherche - INRA

Mme Elisabeth ELEFANT - Médecin spécialisé en tératologie humaine - Centre de référence sur

les Agents tératogènes - AP-HP hôpital Armand Trousseau, Paris

Mme Florence EUSTACHE - Médecin - CECOS, AP-HP, Hôpital Jean Verdier, Paris

Mme Véronique EZRATTY - EDF, Médecin de l'Institut Gustave Roussy (Villejuif) et d'un service

de prévention et de dépistage des tumeurs de la ville de Paris

Mme Joëlle FEVOTTE - Chercheur - UMRESTTE UCB Lyon 1. *Démission le 16 octobre 2013.*

M. René HABERT - Professeur des universités - Université Paris Diderot

Mme. Brigitte LE MAGUERESSE-BATTISTONI - Directeur de Recherche - INSERM

M. Frédéric LEMARCHAND - Analyse sociologique - Université de Caen. *Démission le 22 janvier*

2013

Mme Laura MAXIM - Chargée de recherche - CNRS

Mme Corinne MANDIN - Ingénieur expologue - CSTB

M. Christophe MINIER - Ecotoxicologue - Université du Havre

M. Luc MULTIGNER - Médecin épidémiologiste - INSERM
M. Alexandre PERY - Responsable d'unité - INERIS
M. Wilfried SANCHEZ - Ecotoxicologue - INERIS
Mme Anne STEENHOUT - Exposition agrégée - Université libre de Bruxelles, Belgique
Mme Larissa TAKSER - Médecin épidémiologiste - Université de Sherbrooke, Canada
M. Patrick THONNEAU - Médecin - INSERM
Mme Catherine VIGUIE – Vétérinaire – Directrice de Recherche INRA

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques »

Président

M. Michel GUERBET – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue

Vice-Président

Mme Béatrice LAUBY-SECRETAN – Docteur en toxicologie, Scientifique pour monographies du CIRC – groupe IMO, CIRC/ OMS

Membres

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche - Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

M. Damien BOURGEOIS – Chargé de Recherche – Institut de Chimie Séparative de Marcoule - CNRS

Mme Corinne CASSIER-CHAUVAT – Directrice de Recherche DR2 CNRS – iBiTecS/SBIGeM/LBI, unité mixte CEA-CNRS URA 2096

Mme Anne CHEVALIER – épidémiologiste retraitée - InVS

M. Pascal EMPEREUR-BISSONNET - Médecin, responsable de l'unité « Populations, Risques, Territoires » - Département Santé Environnement, InVS

Mme Brigitte ENRIQUEZ – Enseignant chercheur (Pr) Pharmacie – toxicologie / Responsable de la pharmacie centrale – Unité de Pharmacie Toxicologie, ENVA

Mme Dominique GUENOT – Chargée de recherche - CNRS

M. Cong Khanh HUYNH – Docteur es Sciences - Ingénieur chimiste – Institut universitaire Roman de Santé au Travail

M. Kannan KRISHNAN – Professeur, enseignant chercheur - Santé publique et Toxicologie - Département de Santé environnementale et de santé au travail, Université de Montréal – démission décembre 2012

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, pilote de la thématique reproduction et travail – INRS

Mme Dominique LAGADIC-GOSSMANN – Directrice de Recherche CNRS – EA 4427 SeRAIC / IRSET, Université Rennes 1

Mme Annie LAUDET - Pharmacien toxicologue retraitée – INRS

Mme Florence MÉNÉTRIER – Responsable de l'unité Prositon / Pharmacien – DSV/Prositon, CEA

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail, toxicologue – Service de santé des armées

Mme Odette PRAT - Chercheur Biologiste Toxicologue / Responsable Toxicogénomique - Institut de Biologie Environnementale et de Biotechnologie / DSV/ CEA

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur / Pharmacien biologiste – URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Nancy université

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Claire BEAUSOLEIL – Chef de projet scientifique - Anses

M. François POUZAUD – Chef de projet scientifique - Anses

Contribution scientifique

M. Fabien LAGARDE – Interne en pharmacie - Anses

M. Christophe ROUSSELLE – Chef d'unité – Anses

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PETRE – Assistante – Anses

Abréviations

ABP :	Androgen-binding protein
ATSDR :	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
AUC :	Area Under the curve (aire sous la courbe)
BMD :	Benchmark dose
CA :	Concentration Admissible
CAS :	Chemical Abstracts Service
CL50 :	Concentration létale 50%
CLP :	Classification, Labelling, Packaging
DJA :	Dose journalière Admissible
DHI :	Danish Hydraulic Institute
DHT :	Dihydrotestostérone
DL50 :	Dose létale 50%
ECB :	European Chemicals Bureau
ECHA :	European Chemicals Agency
EINECS :	European inventory of existing commercial chemical substances
ERU :	Excès de Risque Unitaire
ETBE :	Ethyl tertiary butyl ether
FI :	Facteur d'incertitude
FSH :	Follicle-stimulating hormone
GT :	Groupe de travail
hCG :	Gonadotrophine chorionique humaine
IARC :	International Agency for Research on Cancer
INERIS :	Institut national de l'environnement industriel et des risques
INRS :	Institut national de recherche sur la sécurité
LH :	Luteinizing hormone
LHRH :	Luteinizing hormone-releasing hormone
LOAEL :	Lowest observed adverse effect level
MRL :	Minimum risk level
MTBE :	Methyl tertiary butyl ether
NOAEL :	No observed adverse effect level
NOAEC :	No observed adverse effect concentration
NSTC :	National Science and Toxicology Council
NTP :	National Toxicology Program
OEHHA :	Office of Environmental Health Hazard Assessment
OMS :	Organisation mondiale de la santé
RAR :	Risk assessment report
REACH :	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals
REL :	Reference exposure level
RfC :	Concentration de référence

SOD :	Superoxyde dismutase
T3 :	Triiodothyronine
T4 :	Thyroxine
TBA :	Tert-butanol
TSH :	Thyroid-stimulating hormone
UDPGT :	Uridine-5'-diphosphate-glucuronosyltransférase
UF :	Uncertainty factor (facteur d'incertitude)
UE :	Union Européenne
U.S EPA :	United States Environmental Protection Agency
VME:	Valeur limite de moyenne d'exposition
VTR :	Valeur Toxicologique de Référence

Liste des tableaux

Tableau 1 : Généralités	12
Tableau 2 : Propriétés physicochimiques	13
Tableau 3 : Classification, étiquetage et limites de concentrations du MTBE (1634-04-4) selon la directive 67/548/CEE	14
Tableau 4 : Classification, étiquetage et limites de concentration du MTBE (1634-04-4) selon le règlement (CE) n°1272/2008	15
Tableau 5 : Concentration limite (% volumique) en MTBE dans les carburants	16
Tableau 6 : VTR existantes	18
Tableau 7 : Paramètres d'écotoxicité chronique	26
Tableau 8 : Etudes de génotoxicité	36
Tableau 9 : Tableau récapitulatif des NOAEL/LOAEL toxicité sur la reprotoxicité	41

Liste des figures

Figure 1 : Métabolisme du MTBE	21
--------------------------------	----

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

Stratégie de recherche

Afin d'évaluer la toxicité de cette substance, notamment sur la fonction de reproduction et la fonction endocrine, l'Anses a conduit une recherche bibliographique (cf. Annexe, liste des sites consultés).

Les articles répertoriés ont été répartis de la manière suivante :

- articles rapportant les résultats d'études épidémiologiques ou des études de cas chez l'homme : « données humaines »
- articles rapportant les résultats d'études expérimentales réalisées sur l'animal de laboratoire et apportant des informations sur les effets potentiels de la substance sur la fonction de reproduction et la fonction endocrine (par exemple, études de reprotoxicité, de toxicité chronique ou subchronique, de cancérogenèse) : « étude *in vivo* »
- articles rapportant les résultats d'études *in vitro* (modèles cellulaires, organotypiques...) ou *in silico* (QSAR...) susceptibles d'apporter des informations sur le mécanisme d'action de la substance en lien avec les effets potentiels de la substance sur la fonction de reproduction et la fonction endocrine : « étude *in vitro* »

Les rapports d'« études *in vivo* » ont été analysés selon une grille de lecture commune préalablement établie et validée par le groupe de travail.

2 Identification de la substance

2.1 Généralités

Tableau 1 : Généralités

		Références
N° CAS	1634-04-4	Ex-ECB/IHCP
Etiquetage CE	216-653-1	Ex-ECB/IHCP
Noms	Éther de méthyle et de butyle tertiaire Oxyde de tert-butyle et de méthyle 2-Methoxy-2-methylpropane; 2-Methyl-2-methoxypropane; Ether, tert-butyl methyl; MTBE; Methyl 1,1-dimethylethyl ether; Methyl tert-butyl ether; Methyl tertiary-butyl ether; Methyl-tert-butyl ether; Propane, 2-methoxy-2-methyl-; t-Butyl methyl ether; tert-Butyl methyl ether;	Haz-Map
Nom chimique mentionné à l'annexe I	+ <i>tert</i> -butyl methyl ether MTBE 2-methoxy-2-methylpropan	Ex-ECB/IHCP
Formule chimique	C ₅ H ₁₂ O	Ex-ECB
Structure	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C} - \text{C} - \text{O} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	INERIS 2005

2.2 Propriétés chimiques

Tableau 2 : Propriétés physicochimiques

Paramètre	Valeur	Valeurs expérimentales ou modélisées	Sources ¹
Forme physique	Liquide incolore	Valeur expérimentale	[1] [2] [3]
Masse molaire (g/mol)	88,15	Non précisé	[1] [2] [3] [5]
Point d'ébullition (°C)	55,2	Non précisé	[1] [2] [3] [5] [4] [6]
Point de fusion (°C)	-109	Non précisé	[1] [2] [3] [4] [6]
Point éclair coupelle ouverte (°C)	Non précisé		
Point éclair coupelle fermée (°C)	Entre -28 et -29	Non précisé	[2] [6]
Limite Inférieure d'Explosivité (LIE)	1,65% (proportion d'oxygène non précisée)	Non précisé	[2]
Limite Supérieure d'Explosivité (LSE)	8,4% (proportion d'oxygène non précisée)	Non précisé	[2]
Pression de vapeur saturante (Pa)	33000 à 25°C	Non précisé	[1] [5] [4] [6]
	27000 à 20°C		
Densité vapeur	3,04	Non précisé	[3] [5] [4]
Densité liquide	0,741 à 20°C	Non précisé	[1] [2] [5] [6]
Facteur de conversion	1 ppm = 3,61 mg.m ⁻³ à 25°C	Non précisé	[2] [3]
Solubilité dans l'eau (g/L)	42 -50 à 20°C	Non précisé	[1] [2] [3] [5] [4] [6]
Log Kow	0,94-1,24	Non précisé	[1] [2] [5] [4] [6]
Koc (L/kg)	776	Donnée modélisée	[2]
	11,2	Donnée modélisée	[2]
	11	Donnée modélisée	[7]

¹ Références Bibliographiques :

[1] : Methyl T-Butyl Ether. Hazardous Substances Data Bank (HSDB) : <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>. Date de consultation : Septembre 2010.

[2] : Methyl Tert Butyl Ether, August 1996. Agency For Toxic Substances and Disease Registry (ATDSR) : <http://www.atsdr.cdc.gov/>. Date de consultation : Septembre 2010.

[3] : Ether de méthyle et de butyle tertiaire : CSST - Service du répertoire toxicologique : http://www.reptox.csst.qc.ca/Produit.asp?no_produit=193326&nom=%C9ther+de+m%E9thyle+et+de+butyle+tertiaire. Date de consultation : Septembre 2010.

[4] : Methyl Tert Butyl Ether. Site de l'International Program on Chemical Safety (INCHEM). <http://www.inchem.org/>. Date de consultation : Septembre 2010.

[5] : Fiche de données toxicologiques et environnementale sur des substances chimiques : l'éther de méthyle et de butyle tertiaire Site de l'INERIS : <http://www.ineris.fr/substances/fr/> : 2005.

[6] : European Union Risk Assessment Report sur le MTBE disponible sur le site ESIS (Europe chemical Substances Information System) : <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/>. 2002.

[7] : Chemiclas in the environment: Methyl-Tert-Butyl Ether. Site de l'Agence pour la Protection de l'Environnement Américaine (US EPA) : http://www.epa.gov/chemfact/s_mtbe.txt. 1994.

Paramètre	Valeur	Valeurs expérimentales ou modélisées	Sources ¹
	12,3	Donnée modélisée	[7]


2.3 Réglementation et classification

Le MTBE est concerné par :

- la directive relative à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses et le règlement CLP,
 - le règlement REACH,
 - la directive relative à l'essence.
- La directive 67/548/CEE du 27 juin 1997 et le règlement (CE) n°1272/2008 ou règlement CLP (Classification, Labelling, Packaging) du 16 décembre 2008 concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances dangereuses


Le MTBE figure dans l'Annexe I de la directive 67/548/CEE qui regroupe les substances dangereuses dont la classification et l'étiquetage ont fait l'objet d'une décision européenne rendue obligatoire par un vote des Etats membres.

Tableau 3 : Classification, étiquetage et limites de concentrations du MTBE (1634-04-4) selon la directive 67/548/CEE

Classification	Etiquetage	Symboles de dangers
F, R11 Xi, R38 Phrases de risque : R11 : Facilement Inflammable R38 : Irritant pour la peau	F, Xi R : 11-38 S : 2-9-16-24 Phrases de sécurité : S2 : Conserver hors de la portée des enfants S9 : Conserver le récipient dans un endroit bien ventilé S16 : Conserver à l'écart de toute flamme ou source d'étincelles-Ne pas fumer. S24 : Eviter le contact avec la peau.	

Dans le cadre de la mise en place du Système Global Harmonisé (SGH) au sein de l'Union Européenne, le règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP (Classification, Labelling, Packaging) définit les obligations concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges. Le classement des substances dangereuses qui figuraient dans l'annexe I de la Directive 67/548/CEE figure désormais dans l'annexe VI du règlement CLP.

Tableau 4 : Classification, étiquetage et limites de concentration du MTBE (1634-04-4) selon le règlement (CE) n°1272/2008

Classification		Etiquetage		Pictogramme
Code(s) des classes et catégories de danger	Code(s) des mentions de danger	Code(s) des pictogrammes, mentions d'avertissement	Code(s) des mentions de danger	
Flam. Liq. 2 (Liquides inflammables, catégorie 2) Skin Irrit. 2 (Corrosion/ irritation cutanée, catégorie 2)	H225 H315	GHS02 GHS07 Dgr	H225 H315	
Codes des mentions de Danger : H225 : Liquide et vapeurs très inflammables H315 : Provoque une irritation cutanée		Codes des pictogrammes : GHS02 : liquide inflammable de catégorie 2 GHS07 : corrosion/irritation cutanée de catégorie 2 Dgr : Danger		

- Le règlement REACH (CE) n° 1907/2006 du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances

Le MTBE entre dans le champ du règlement (CE) n°1907/2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (ECHA 2007).

Toutes les entreprises fabricantes, importatrices et/ou utilisatrices de substances chimiques sont concernées par ce règlement qui vise à évaluer et à contrôler les substances chimiques fabriquées, importées et utilisées à raison de plus d'une tonne par an sur le marché européen, afin d'en réduire les risques d'utilisation. La procédure REACH prévoyait une phase de pré-enregistrement des substances du 1^{er} juin 2008 au 1^{er} décembre 2008 pour toutes les substances mises sur le marché de l'UE avant le 19 septembre 1981 (ECHA 2007). Le MTBE figure dans la liste des substances pré-enregistrées par les fabricants et importateurs publiée par l'ECHA en janvier 2009 (ECHA 2009).

Après la phase de pré-enregistrement, les fabricants importateurs doivent enregistrer les substances auprès de l'ECHA avant le 1^{er} décembre 2010 si celles-ci sont :

- Produites ou importées dans une quantité supérieure ou égale à 1000 tonnes/an
- CMR 1 et 2 produites ou importées à plus de 1 tonne/an
- Classées R50/53 produites ou importées à plus de 100 tonnes/an

Au 30 novembre 2010, 4300 substances chimiques ont été enregistrées et l'ECHA a reçu au total 24 675 dossiers. Concernant le MTBE, différents types de dossiers ont été déposés lors de la première vague d'enregistrement de substances supérieures à 1000 tonnes:

- Un ou des dossiers complets (au titre de l'annexe X de REACH)

- Un ou des dossiers enregistrés pour des usages en tant qu'intermédiaire de synthèse isolé sur le site
- Un ou des dossiers enregistrés pour des usages en tant qu'intermédiaires de synthèse isolés transportés

Les données publiques relatives au MTBE sont disponibles sur le site de l'ECHA.

- Directive 2009/30/CE du Parlement Européen et du Conseil du 23 avril 2009 concernant les spécifications relatives à l'essence, au carburant diesel et aux gazoles ainsi que l'introduction d'un mécanisme permettant de surveiller et de réduire les émissions de gaz à effet de serre

En tant qu'additif oxygéné de l'essence automobile, le MTBE entre dans le champ d'application de la directive 2009/30/CE du Parlement Européen et du Conseil du 23 avril 2009. Cette directive concerne les spécifications relatives à l'essence, au carburant diesel et aux gazoles ainsi que l'introduction d'un mécanisme permettant de surveiller et de réduire les émissions de gaz à effet de serre. Elle définit les spécifications environnementales applicables aux carburants sur le marché destinés aux véhicules équipés de moteur à allumage commandé, au travers de valeurs limites pour certains paramètres.

Le MTBE est concerné par la valeur limite suivante :

Tableau 5 : Concentration limite (% volumique) en MTBE dans les carburants

Paramètre	Unité	Valeurs limites	
		Minimum	Maximum
Autres composés oxygénés (mono-alcools et éthers)	% v/v	-	15

Concernant la classification par les rapports du DHI et du BKH sur les perturbateurs endocriniens, le MTBE est classé en catégorie 1 (au moins 1 étude *in vivo* mettant en évidence un effet de perturbation endocrinienne sur un organisme intact) par le DHI. Il n'est pas évalué par le BKH.

L'IARC classe le MTBE en catégorie 3 (agent ne pouvant être classé quand à sa cancérogénicité pour l'Homme).

3 Valeurs toxicologiques de référence existantes

En Allemagne, la VME (valeur limite de moyenne d'exposition) du MTBE est de 50 ppm (180 mg/m³) (INRS, 2002)

L'ATSDR propose une MRL (Minimum risk level) de 0,4 mg/kg/j par voie orale en aiguë, de 0,3 mg/kg/j par voie orale en dose répétée, de 7,2 mg/m³ (0,2 ppm) par inhalation en aiguë, et de 2,5 mg/m³ (0,69 ppm) en dose répétée et en chronique.

L'U.S.EPA propose une RfC (Concentration de référence) de 3 mg/m³ (0,8 ppm) pour une exposition chronique par inhalation.

Santé Canada propose une DJA (Dose journalière admissible) de 0,01 mg/kg/j pour une exposition par voie orale et une concentration admissible de $3,7 \times 10^{-2}$ mg/m³ (0,01 ppm) pour une exposition par inhalation (avec cependant un facteur d'incertitude à 10 000)

L'OEHHA propose une REL (Reference Exposure Level) de 8 mg/m³ par inhalation pour des effets avec seuil (atteintes rénale et hépatique).

Tableau 6 : VTR existantes

Organisme	Méthode de construction	Effet critique	Dose critique/ Etude source	FI	VTR	Référence
US EPA (1993)	NOAEL/FI (effet à seuil)	Étude chez le rat (5j/sem, 6h/j pendant <u>24 mois</u> par <u>inhalation</u>) Effets rénaux et hépatique, prostration	NOAEL = 400 ppm (Chun <i>et al</i> , 1992)	100	RfC (Reference Concentration) = 3 mg/m ³ (0,8 ppm) (VTR à seuil)	INERIS, 2005
Santé Canada (1991)	NOAEL/FI (effet à seuil)	Étude chez le rat (5j/sem, 6h/j pendant <u>13 semaines</u> par <u>inhalation</u>) Histologie pulmonaire, taux de corticostérone plasmatique, effets neuro-comportementaux	NOAEL = 2915 mg/m ³ (Dodd et Kintigh, 1989)	10000	CA (Concentration Admissible) = 3,7.10 ⁻² mg/m ³ (VTR à seuil)	INERIS, 2005
Santé Canada (1991)	NOAEL/FI (effet à seuil)	Étude chez le rat (exposition pendant <u>90j</u> par <u>voie orale</u>) Augmentation du poids relatif des reins, hypoglycémie, hypocalcémie	NOAEL = 100 mg/kg/j (Robinson <i>et al</i> , 1990)	10000	DJA (Dose Journalière Admissible) = 0,01 mg/kg/j (VTR à seuil)	INERIS, 2005
OEHHA (2003)	NOAEL/FI (effet à seuil)	Étude chez le rat (5j/sem, 6h/j pendant <u>24 mois</u> par <u>inhalation</u>) Effets rénaux et hépatique, prostration	NOAEL = 1450 mg/m ³ (Chun <i>et al</i> , 1992)	30	REL (Reference Exposure Level) = 8 mg/m ³ (VTR à seuil)	INERIS, 2005
OEHHA (2003)	Slope factor (effet sans seuil)	2 études chez le rat par <u>inhalation</u> et par <u>gavage</u> pendant <u>24 mois</u> Augmentation de l'incidence d'adénocarcinomes rénaux, de lymphome et leucémies, et de tumeurs des cellules de Leydig	LED10 = non précisé (Chun <i>et al</i> , 1992 ; Belpoggi <i>et al</i> , 1995)	-	ERU (potency slope) = 2,6.10 ⁻⁷ (µg/m ³) ⁻¹ (VTR sans seuil)	INERIS, 2005

4 Evaluations européennes ou internationales

Dans le cadre d'une évaluation européenne, l'ECB (European Chemicals Bureau (ECB), European Union Risk Assessment Report of Tert-butyl methyl ether. 2002) résume ses conclusions sur les risques du MTBE :

- Les études de toxicité aiguë chez le rat montrent une DL50 à 4000 mg/kg par voie orale et une CL50 à environ 100 mg/L (soit 100 000 mg/m³) par inhalation. Les symptômes observés sont une diminution de la coordination musculaire et une hypoactivité.
- Le MTBE n'est ni irritant ni sensibilisant.
- Les études de toxicité par administration répétée (subchronique) réalisées sur des rats (de souche Sprague-Dawley, Fisher-344, CD) et des souris (de souche CD-1) montrent une atteinte hépatique et rénale pour des doses supérieures à 300 mg/kg/j par voie orale ou supérieures à 3000 ppm (10800 mg/m³) par inhalation. Un NOAEL de 300 mg/kg/j par voie orale et une NOAEC de 800 ppm (2880 mg/m³) par inhalation ont été définies.
- Le MTBE ne peut être considéré comme mutagène au regard de tests in vitro et vivo.
- Les études de toxicité chronique permettent de déterminer un LOAEL de 250 mg/kg/j chez des rats Sprague-Dawley par voie orale et une NOAEC de 400 ppm (1440 mg/m³) chez des souris CD-1 par inhalation. Une augmentation du risque de certaines tumeurs (adénome testiculaire, lymphome) a été observée chez le rat, mais cela ne permet pas de conclure sur la cancérogénicité du MTBE. Les rapporteurs considèrent le MTBE comme un cas limite situé entre la catégorie 3 et la non-classification des agents cancérogènes. L'IARC classe le MTBE en catégorie 3 (agent ne pouvant être classé quant à sa cancérogénicité pour l'Homme).
- Concernant les études de toxicité pour la reproduction réalisées chez le rat Sprague-Dawley (étude sur 1 et sur 2 générations par inhalation), l'ECB conclut qu'il n'y a pas d'atteinte significative de la reproduction chez le rat aux doses étudiées (250, 1000 et 2500 ppm, soit de 900 à 9000 mg/m³, pour l'étude sur 1 génération ; 400, 3000 et 8000 ppm, soit de 1500 à 29000 mg/m³, pour l'étude sur 2 générations).
- Concernant les études de toxicité pour le développement, des malformations (fente palatine) et un défaut d'ossification ont été observés à 8000 ppm chez la souris CD-1, mais cette concentration est toxique pour la mère. Une autre étude montre des malformations osseuses (fusion des 4^{ème} et 5^{ème} sternèbres) à 250, 1000 et 2500 ppm, mais les auteurs concluent que, du fait de l'absence d'anomalies vertébrales et costales, qui sont habituellement associées aux atteintes des sternèbres, ces malformations ne sont pas liées au MTBE. Sur ces considérations, l'ECB conclue que le MTBE n'est pas foetotoxique.
- Les données disponibles suggèrent que le MTBE possède de faibles propriétés anti-oestrogéniques et augmente les taux de testostérone, de corticostérone et d'aldostérone à forte dose. Cependant, le manque d'études ne permet pas de conclure à une activité de perturbation endocrinienne, et aucun NOAEL ne peut être défini.

5 Toxicocinétique

5.1 Absorption

Après administration orale chez le rat de MTBE radiomarqué au ^{14}C , 80 à 95% de la radioactivité est retrouvée dans les urines et dans l'air expiré après 48 heures, suggérant un taux d'absorption élevé (INERIS 2005). Le pic plasmatique est obtenu 15 min après l'administration suggérant une absorption rapide (INRS 2002). Chez des volontaires sains ayant absorbé l'équivalent de 5 mg de MTBE dans de la citronnade. La demi-vie d'élimination est de 1 à 3 heures (ECB 2002).

L'absorption cutanée est de 16% pour une dose de 40 mg/kg et 34% pour une dose de 400 mg/kg en système fermé, et beaucoup plus faible en système ouvert du fait de l'évaporation. Le maximum de flux d'absorption cutanée à travers une peau de rat (étude *in vitro*) est de 290 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$. Sur une peau humaine, le flux d'absorption cutanée est 2 à 14 fois plus faible (INRS 2002).

Par voie respiratoire chez le rat, la fraction d'absorption est donnée à 50% pour une exposition à une concentration de 400 ppm (1440 mg/m^3) pendant 6h. Chez l'Homme, elle est de 32 à 42% pour une exposition à des concentrations variant entre 5 et 50 ppm (18 à 180 mg/m^3) pendant 2h (INRS 2002). Chez l'Homme, une exposition à une dose de 75 ppm (270 mg/m^3) de MTBE pendant 4h montre une augmentation rapide de sa concentration plasmatique sans phénomène de saturation (ECB 2002).

5.2 Distribution

La distribution du MTBE est dépendante de sa solubilité (modérément soluble dans le sang et 7 à 10 fois plus soluble dans le tissu graisseux), il est bien distribué dans l'organisme des mammifères. La concentration dans le tissu adipeux peut être 10 fois plus importante que dans le sang (ECB 2002), celle dans les autres tissus mous est semblable à celle du sang (INRS 2002). Le MTBE n'est pas stocké dans l'organisme sur le long terme. Chez le rat F344, le volume apparent de distribution correspond approximativement au poids corporel sauf pour une exposition par voie cutanée où le volume apparent est supérieur), et il est d'environ 3,7 fois le poids corporel chez l'Homme (ECB 2002).

5.3 Métabolisme

Les données expérimentales montrent que les voies métaboliques chez le rat et l'Homme sont sensiblement identiques (INRS 2002). La première étape consiste en une déméthylation oxydative par des cytochromes P450 (principalement CYP2E1 et CYP2A6 chez le rat) pour former de façon équimolaire du formaldéhyde et du tert-butanol (TBA) (ATSDR, 1996). Le formaldéhyde est ensuite rapidement métabolisé en acide formique ou 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 carbone et/ou converti en CO_2 . Le TBA est quant à lui 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 de 8000 ppm (28800 mg/m^3) pendant 6h.

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 4h (INRS 2002).

Une étude chez des volontaires sains (Prah *et al*, 2004) a montré un métabolisme du MTBE en tert-butanol (TBA) plus important après exposition par voie orale que par voie respiratoire, avec un rapport (AUC TBA)/(AUC MTBE) plus élevé après ingestion qu'après inhalation. Ceci suggère un effet de premier passage hépatique marqué du MTBE.

Figure 1 : Métabolisme du MTBE

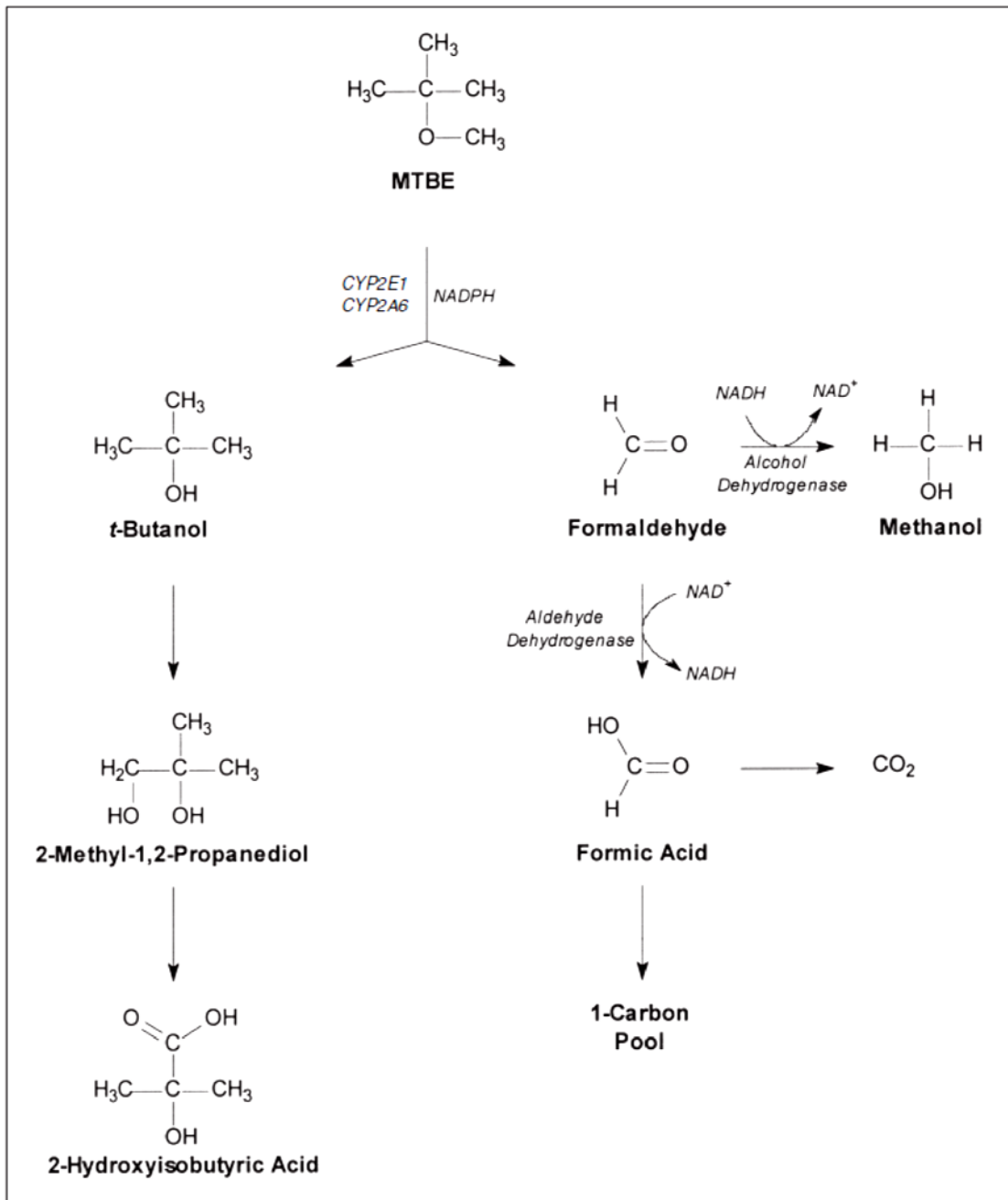


Schéma métabolique extrait de *Phillips et al*, 2008

5.4 Elimination

La demi-vie d'élimination du MTBE est de 30 min chez le rat et 5h environ chez l'Homme (INRS 2002).

Après administration par voie cutanée chez le rat de MTBE radiomarqué, les pourcentages de radioactivité éliminée dans les urines et dans l'air expiré sont identiques. Par voie orale et par inhalation, l'excrétion urinaire est plus importante à de faibles doses (environ 70% de la dose totale). Cependant, à forte dose, une proportion plus importante de MTBE est éliminée sous forme inchangée dans l'air expiré en raison de la saturation du métabolisme (INRS 2002).

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 2002).

Une étude réalisée sur des volontaires sains par inhalation de MTBE pendant 4h 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 1,7h durant les 2,5 premières heures post-exposition, et une 2^{ème} demi-vie d'élimination plasmatique de 3,8h mesurée de 2,5 à 20h post-exposition (Vainiotalo *et al*, 2007).

La demi-vie d'élimination des métabolites urinaires varie de 7,8 à 17h chez l'Homme (ECB 2002 ; INRS 2002).

Il est possible d'utiliser la concentration plasmatique en MTBE comme marqueur biologique d'exposition (INRS 2002).

6 Toxicité

6.1 Toxicité sur la reproduction et le développement

6.1.1 Données « *in vitro* »

- Dans l'étude de De Peyster *et al* (2003), il a été mis en évidence une diminution dose-dépendante de la synthèse de testostérone par les cellules de Leydig isolées de rat Sprague-Dawley lors d'une exposition au MTBE à 50 et 100 mM ainsi qu'au TBA (un des métabolites du MTBE) à 50 et 100 mM.
- Dans l'étude de Li et Han (2006), des cellules spermatiques de souris de souche ICR ont été exposées à du MTBE à 0,1 ; 10 ; 1000 et 3000 ppm pendant 6, 12 et 18h. Il a été observé une diminution du nombre de cellules spermatiques viables et de leur intégrité cellulaire suite à une exposition à 3000 ppm pendant 18h.
- Dans l'étude de Li et al (2009), des cellules de Sertoli de rat Sprague-Dawley ont été exposées à du MTBE à des concentrations de 0,5 à 50000 µM. Il a été observé un effet cytotoxique direct du MTBE sur les cellules de Sertoli à partir de 500 µM après 12h d'incubation, probablement par une augmentation du stress oxydant.

6.1.2 Données animales

- Des rats Sprague Dawley mâles âgés de 8 semaines ont été exposés par inhalation à 250, 1000 et 2500 ppm (soit 900, 3600 et 9000 mg/m³), 5 jours par semaine, 6 heures par jour pendant 12 semaines précédant la période de reproduction (Biles *et al.* 1987 cité dans ECB 2002 ; étude non-disponible dans son intégralité). Les femelles ont été exposées selon le même scénario, mais pendant 3 semaines, puis l'exposition a été continuée du 1^{er} jour au 20^e jour gestation. Le traitement a été interrompu au 21^{ème} jour de gestation et a été repris le 5^e jour de lactation jusqu'au 20^e jour. La génération issue du 1^{er} accouplement est la génération F1a. Une seconde période de reproduction est menée chez les mêmes parents, avec le même schéma d'administration, conduisant alors à la génération F1b. Les observations sont faites chez les parents et les générations F1a et F1b.
 - Chez les parents, aucune modification du poids total n'a été observée aux doses testées. Chez les parents mâles, il n'est pas montré de modification du poids des testicules, épидидymes, vésicules séminales et prostate. Chez la femelle, le poids relatif des ovaires était comparable à celui des témoins. Il n'a pas été observé d'effet au niveau histologique chez les deux sexes. Une augmentation de l'incidence de dilatation du bassinet rénal a été observée aux concentrations de 250 et 2500 ppm.
 - Il n'a pas été observé de différence significative sur la fertilité des parents entre les groupes exposés et les groupes témoins. Il fut cependant noté une légère diminution dose-dépendante, mais non-significative, du taux de gestation après le 2^{ème} accouplement.
 - Une diminution significative de l'indice de viabilité (*viability index*) a été observée chez les nouveau-nés F1b dans les groupes 1000 et 2500 ppm (99% pour le groupe contrôle, 98% à 250 ppm, 96% à 1000 et 2500 ppm). Une diminution significative de l'indice de survie (*survival index*) des nouveau-nés F1a entre les jours J0 et J4 de lactation aux doses de 250 et 1000 ppm (mais pas à 2500 ppm, ni après J4 de lactation) a également été observée (98% pour le groupe contrôle, 91% à 250 ppm, 89% à 1000 ppm, 95% à 2500 ppm). La survie des nouveau-nés de J4 à J21 de lactation n'est pas affectée.

Pour les effets reprotoxiques, un LOAEL de 250 ppm (900 mg/m³) peut être retenu (diminution de l'indice de survie durant les 4 premiers jours de lactation). Cependant, l'effet critique n'est pas observé à 2500 ppm.

➤ Une étude sur 2 générations (Bevan *et al*, 1997a) a été réalisée chez des rats Sprague-Dawley par inhalation de MTBE aux concentrations de 400, 3000 et 8000 ppm (soit 1440, 10800 et 28800 mg/m³) 6h/j, 5j/semaine pendant 10 semaines avant l'accouplement, pendant l'accouplement et la gestation, et à partir du 5^{ème} jour de lactation. La première génération obtenue (F1) est utilisée pour créer une 2^{ème} génération (F2) selon le même schéma d'administration.

- Chez les parents, une hypoactivité, des blépharospasmes (contractions répétées et involontaires des muscles des paupières) et une diminution des réflexes ont été observés à 3000 et 8000 ppm, ainsi qu'une ataxie à 8000 ppm. Une diminution du gain de poids des parents mâles de la 1^{ère} génération a également été observée à 8000 ppm.
- Chez la génération F1, il a été observé :
 - une augmentation significative de la mortalité à PND4 dans le groupe 8000 ppm (24 vs 6 pour le groupe contrôle). Cependant, ceci est la conséquence de la mort d'une portée entière de 16 nouveau-nés, probablement non-liée à l'exposition au MTBE (d'après les auteurs).
 - une diminution significative du gain de poids des femelles jusqu'au PND28 et du gain de poids des mâles jusqu'au PND21 dans le groupe 3000 ppm.
 - une diminution significative du poids total des adultes mâles à 8000 ppm (-11%) ainsi qu'une augmentation significative du poids relatif du foie des adultes (c'est le titre du paragraphe...) à 3000 et 8000 ppm chez les mâles (respectivement +10% et 26%) et 8000 ppm chez les femelles (+26%).

Aucun effet tératogène n'a été observé chez les nouveau-nés morts.

- Chez la génération F2, il a été observé :
 - une augmentation significative de la mortalité à PND4 dans le groupe 8000 ppm (19 vs 6 pour le groupe contrôle), sans pour autant que l'indice de survie à PND4 soit diminué significativement.
 - une diminution significative du gain de poids des nouveau-nés mâles à 3000 et 8000 ppm et des femelles à 8000 ppm à PND28.

Les auteurs proposent un NOAEL de toxicité parentale et post-natale de 400 ppm (1440 mg/m³), ainsi qu'un NOAEL de toxicité pour la reproduction de 8000 ppm (28800 mg/m³).

Pour la toxicité post-natale, un NOAEL de 400 ppm et un LOAEL de 3000 ppm peuvent être retenus.

➤ Une étude de toxicité sur le développement (Bevan *et al*, 1997b) a été effectuée chez des souris CD-1 et des lapins NZW par inhalation de MTBE aux concentrations de 0, 1000, 4000 et 8000 ppm 6h/jour du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation.

- Chez la souris, il a été observé :
 - une toxicité maternelle (ataxie, hypoactivité, prostration, difficulté à la respiration, larmoiement) à 4000 et 8000 ppm, et une diminution du poids total à 8000 ppm.
 - une diminution du poids des nouveau-nés et un retard d'ossification à 4000 ppm et 8000 ppm, une augmentation des avortements et des malformations cranio-faciales (fente palatine) à 8000 ppm.
- Chez le lapin, il a été observé :
 - une toxicité maternelle (diminution de la consommation de nourriture à 4000 et 8000 ppm, augmentation de 15% du poids hépatique à 8000 ppm).

- aucune atteinte du développement.

Les auteurs proposent un NOAEL de toxicité maternelle de 1000 ppm (3600 mg/m³) chez la souris et le lapin, et un NOAEL de toxicité pour le développement de 1000 ppm chez la souris et 8000 ppm (28800 mg/m³) chez le lapin.

Pour la toxicité sur le développement chez la souris, un NOAEL de 1000 ppm et un LOAEL de 4000 ppm peuvent être retenus.

Pour la toxicité sur le développement chez le lapin, un NOAEL de 8000 ppm peut être retenu.

➤ Une étude de toxicité sur le développement (Conaway et al, 1985, cité dans ECB 2002. Etude non-disponible dans son intégralité) a été réalisée par inhalation chez des rats Sprague-Dawley et des souris CD-1 aux concentrations de 0, 250, 1000 et 2500 ppm 6h/jour du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation. Il a été observé :

- Chez les rats et les souris, une diminution de la consommation de nourriture chez les mères de tous les groupes traités. Cependant, aucune modification du poids total des mères et des nouveau-nés n'a été observée.
- Chez les rats, une modification du « sex-ratio » avec prédominance des mâles (58%) à 1000 ppm, mais pas à 2500 ppm. Aucune augmentation de l'incidence de malformations externes n'est relevée.
- Chez les souris, une légère augmentation dose-dépendante (mais non-significative) du nombre d'anomalies squelettiques (fusion des 4^{ème} et 5^{ème} sternèbre) : 0% dans le groupe contrôle contre 0,6%, 1,2% et 2,1% dans les groupes traités. Cependant, les auteurs considèrent que, du fait de l'absence d'anomalies vertébrales et costales qui sont habituellement associées à ces atteintes sternébrales, ces malformations ne sont pas liées au MTBE.

Un NOAEL de toxicité pour le développement de 2500 ppm (9000 mg/m³) peut être proposé (en ne tenant pas compte de la modification isolée du « sex-ratio » à 1000 ppm).

6.1.3 Données humaines

Aucune donnée humaine n'a été retrouvée.

6.1.4 Données écotoxicologiques ou relatives aux effets observés sur la faune sauvage

La fiche toxicologique de l'INERIS de 2005 résume les données écotoxicologiques disponibles :

Tableau 7 : Paramètres d'écotoxicité chronique

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (mg/L)	Référence
Algues	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	NOEC (72 h)	470	Huels AG, 1991a
Invertébrés marins	<i>Mysidopsis bahia</i>	NOEC (28 j) ^{2,1}	26	API, 1999n
Crustacés	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	NOECrepro (5 j) ^{3,2}	202	Hockett, 1997e
	<i>Daphnia magna</i>	NOEC (21 j) ^{2,1}	51	API, 1999g
Poissons	<i>Pimephales promelas</i>	NOEC (7 j) ^{3,2}	234	Hockett, 1997f
	<i>Pimephales promelas</i> (œufs et larves)	IC ₂₀ (31 j) ^{2,1}	279	API, 1999f

Les essais présentés ci-dessus ont été réalisés en conditions 1) continu ou 3) statique et sont exprimés en 2) concentration mesurée.

Tableau extrait de l'INERIS

6.2 Toxicité par doses répétées : subaigüe ou subchronique

6.2.1 Données animales

➤ Deux études décrites dans le document de l'ECB ne montrent pas de changement des concentrations de LH après une dose de MTBE de 800 mg/kg/j administrée par gavage à des rats Sprague-Dawley pendant 5 jours (Allgaier et Peyster, 1999. Etude non-disponible dans son intégralité), ni d'effet sur l'histologie des testicules ou sur les concentrations de LHRH et de testostérone pour des doses de 400, 1000 et 1500 mg/kg/j administrées 1 jour sur 2 par gavage pendant 5 jours à des souris CD-1 (Billitti *et al*, 1999. Etude non-disponible dans son intégralité).

Des NOAEL pour les effets reprotoxiques de 800 mg/kg/j (Allgaier et Peyster, 1999) et de 1500 mg/kg/j (Billitti et al, 1999) pourraient être considérés. Cependant, devant le peu d'informations disponibles, ces études ne peuvent être retenues.

➤ Une étude décrite dans le rapport ECB (Day *et al*, 1998) réalisée chez le rat mâle Sprague-Dawley par gavage aux doses de 0, 40 et 800 mg/kg/j rapporte :

- une augmentation des taux plasmatiques de corticostérone à 40 mg/kg/j à J14 et 800 mg/kg/j à J28.
- une diminution des taux plasmatiques de testostérone à 800 mg/kg/j.
- aucune modification des taux de LH.

Cette étude n'est cependant pas disponible dans son intégralité. Aucune précision supplémentaire n'est rapportée dans le résumé de l'ECB.

D'après cette étude, un LOAEL de 40 mg/kg/j pourrait être considéré (augmentation des taux de corticostérone). Cependant, devant le peu d'informations disponibles, cette étude ne peut être retenue.

➤ Une étude a été réalisée chez des rats Sprague-Dawley mâles âgés de 9 semaines exposés au MTBE par gavage aux doses de 1500 mg/kg/j pendant 15 jours et 250, 500, 1000 et 1500 mg/kg/j pendant 28 jours (véhicule : huile de maïs) (Williams *et al*, 2000). Il a été observé :

- une réduction du gain de poids dans le groupe 1500 mg/kg/j à J28.
- une augmentation du poids de certains organes à J15 (poids relatif et absolu des glandes surrénales ainsi que du poids relatif de l'hypophyse et des reins dans le groupe 1500 mg/kg/j) et à J28 (poids relatif des testicules (+17%) dans le groupe

1500 mg/kg/j, du foie dans les groupes 1000 et 1500 mg/kg/j, des reins dans tous les groupes traités). Les poids absolus des testicules et du foie ne sont pas modifiés. Aucune modification du poids absolu et relatif de la prostate, de l'épididyme et des vésicules séminales n'a été observée.

- une hypertrophie centro-lobulaire hépatique dans les groupes 500, 1000 et 1500 mg/kg/j.
- une néphropathie (*protein droplet nephropathy*) dans tous les groupes traités.
- une diminution du taux de testostérone dans le plasma et le fluide interstitiel testiculaire à J15 dans le groupe 1500 mg/kg/j.
- une diminution du taux de LH et de DHT à J28 dans le groupe 1500 mg/kg/j (-35%).
- une diminution du taux plasmatiques de T3 à J28 dans les groupes 1000 et 1500 mg/kg/j (-17%), sans modification des taux de TSH et de T4.

Au final, l'exposition au MTBE est associée à une diminution des taux de testostérone, de LH, de DHT et de T3 et à une augmentation du poids relatif de certains organes, dont les testicules.

Pour la reprotoxicité, un NOAEL de 1000 mg/kg/j et un LOAEL de 1500 mg/kg/j peuvent être retenus (augmentation du poids relatif des testicules à J28).

Pour la perturbation endocrinienne, un NOAEL de 500 mg/kg/j et un LOAEL de 1000 mg/kg/j peuvent être retenus (diminution du taux plasmatiques de T3 à J28).

➤ De Peyster *et al* (2003) ont conduit plusieurs expériences chez des rats mâles Sprague-Dawley par administration de MTBE par gavage à différentes doses dans de l'huile de maïs :

- 1^{ère} expérience : groupe contrôle, groupe « MTBE 1000 mg/kg/j de J1 à J12, puis 500 mg/kg/j de J13 à J28 », groupe « MTBE 1500 mg/kg/j de J1 à J12, puis 750 mg/kg/j de J13 à J28 ».
- 2^{ème} expérience : groupe contrôle, groupes 40, 400 et 800 mg/kg/j pendant 28 jours.
- 3^{ème} expérience : groupe contrôle, groupe 1200 mg/kg/j pendant 14 jours.

Il a été observé :

- une diminution du gain de poids sur 28 jours de traitement aux doses de 400 et 800 mg/kg/j (mais pas à 40 mg/kg/j).
- une augmentation de la quantité relative de cytochromes P450 hépatiques (par rapport au poids hépatique et à la quantité de protéines totales) après 28 jours de traitement dans le groupe « MTBE 1500 mg/kg/j de J1 à J12, puis 750 mg/kg/j de J13 à J28 ».
- une augmentation du poids relatif (mais pas du poids absolu) des glandes surrénales (+26%) et de la thyroïde (+41%) à la dose de 800 mg/kg/j. Aucune modification significative du poids absolu et relatif du foie, des testicules, de l'hypophyse, de l'épididyme, de la prostate, des vésicules séminales et du cerveau n'a été observée après 28 jours de traitement aux doses de 40, 400 et 800 mg/kg/j (mise à part une augmentation isolée du poids absolu de l'hypophyse à 400 mg/kg/j). A noter, une tendance (non-significative) à la diminution du poids absolu des organes androgéno-dépendants (épididyme, prostate, vésicule séminale).
- une augmentation du taux de corticostérone à J14 aux doses de 40, 400 et 800 mg/kg/j et à J28 à la dose de 800 mg/kg/j (+80%)
- une diminution du taux de testostérone à J28 à la dose de 800 mg/kg/j (-35%) et à J14 à la dose de 1200 mg/kg/j (-51%).
- une diminution du taux de LH à J14 à la dose de 1200 mg/kg/j (-10%).
- une augmentation du taux d'oestradiol à J14 à la dose de 1200 mg/kg/j (+36%).

- une diminution de l'activité de l'aromatase hépatique et testiculaire à J14 à la dose de 1200 mg/kg/j.

Une autre expérience a été réalisée chez des rats mâles Sprague-Dawley castrés. Un implant libérant en continu du propionate de testostérone leur a été placé sous la peau du dos. Quatre groupes ont ainsi été formés :

- 1 groupe avec capsule placebo et traité avec le véhicule
- 1 groupe avec capsule placebo et traité avec du MTBE 800 mg/kg/j
- 1 groupe traité par le véhicule avec capsule de testostérone
- 1 groupe avec capsule de testostérone et traité avec MTBE 800 mg/kg/j

Les effets du MTBE sur l'axe hypothalamo-hypophysaire ont été déterminés par comparaison des taux de LH à J1 (4h après début du traitement) et à J4. Aucune modification des taux de LH n'a été observée entre groupes traités par le véhicule et groupes traités par MTBE.

Au final, l'exposition au MTBE est associée à une induction métabolique, une augmentation de poids des glandes surrénales, de la thyroïde, une diminution des taux de testostérone, de LH et de l'activité de l'aromatase, une augmentation des taux de corticostérone et d'œstradiol. Cependant, l'augmentation du taux d'œstradiol est inattendue compte-tenu de la diminution de l'activité de l'aromatase, et reste à explorer.

Pour la perturbation endocrinienne, un NOAEL de 400 mg/kg/j et un LOAEL de 800 mg/kg/j peuvent être retenus (diminution du taux de testostérone et augmentation du taux de corticostérone à J28)

➤ Dans l'étude de De Peyster *et al* (2008), des souris mâles adultes CD-1 ont été exposées au MTBE aux doses de 0, 400, 1000 et 2000 mg/kg administré par gavage dans de l'huile de maïs aux jours J1, J3 et J5. A J6, chaque souris a reçu une injection de gonadotrophine chorionique humaine (hCG) pour stimuler la production de testostérone. A J7, aucune modification du poids total et des poids relatifs des testicules, de l'épididyme, des vésicules séminales, du foie et du cerveau n'a été observée. De plus, les auteurs n'ont noté aucune modification des concentrations sériques de testostérone et de l'histologie des testicules par rapport au groupe contrôle (véhicule + hCG).

➤ Dans la même étude, des souris mâles adultes et juvéniles BALB/c ont été exposées au MTBE pendant 28 jours (souris adultes de 18 semaines) ou 51 jours (souris juvéniles de 4 semaines) par dilution dans de l'eau de boisson aux concentrations de 0, 80, 800 et 8000 µg/L (représentant respectivement une exposition au MTBE de 0 ; 0,305 ; 3,18 et 31,92 µg/j/souris adulte et 0 ; 0,381 ; 3,9 ; 39,17 µg/j/souris juvénile). Il a été observé :

- une absence de modification du poids total et des poids relatifs des testicules, de l'épididyme, des vésicules séminales, du foie et du cerveau des souris adultes, ainsi que des reins, de la rate et du cœur des souris juvéniles. A noter une augmentation isolée du poids relatif des vésicules séminales dans le groupe 80 µg/L et des poumons dans le groupe 800 µg/L.
- aucune modification des concentrations sériques de testostérone, du nombre de spermatozoïdes et de l'histologie des testicules chez les souris adultes.
- aucune modification du diamètre des tubules séminifères, de l'histologie des testicules et de l'épididyme chez les souris juvéniles.

- aucune modification des taux de testostérone, de 17β -œstradiol et des marqueurs de stress oxydant (taux de peroxydes) chez les souris juvéniles.

Pour la reprotoxicité, un NOAEL de 39 µg/j (soit environ 2,6 mg/kg/j pour une souris mâle juvénile de 15g) et un NOAEL de 32 µg/j (soit environ 1,3 mg/kg/j pour une souris mâle adulte de 25g) peuvent être retenus.

- Une étude (Li *et al*, 2008) a été réalisée chez des rats mâles Sprague-Dawley âgés de 40 jours par administration de MTBE par gavage aux doses de 0, 400, 800 et 1600 mg/kg/j dans de l'huile d'arachide pendant 2 ou 4 semaines. Il a été observé :
- l'absence de modification du poids total, du poids relatif de l'épididyme et du nombre de spermatozoïdes par mL de liquide séminal après 4 semaines de traitement.
 - une augmentation dose-dépendante du pourcentage de spermatozoïdes anormaux à partir de 400 mg/kg/j chez les animaux traités pendant 4 semaines.
 - une altération de l'épithélium séminifère après traitement à la dose de 800 mg/kg/j pendant 4 semaines et 1600 mg/kg/j pendant 2 et 4 semaines.
 - une diminution du taux sérique de testostérone dans les groupes 800 et 1600 mg/kg/j pendant 4 semaines et le groupe 1600 mg/kg/j pendant 2 semaines.
 - une augmentation du taux de LH dans tous les groupes traités pendant 4 semaines (+40% à 400 mg/kg/j, +53% à 800 et 1600 mg/kg/j) et une augmentation du taux de FSH dans les groupes 800 mg/kg/j (+43%) et 1600 mg/kg/j (+71%) pendant 4 semaines. Aucune modification significative des taux de LH et FSH n'a été observée dans les groupes traités pendant 2 semaines.
 - une augmentation des capacités anti-oxydantes sériques dans tous les groupes traités pendant 2 semaines et dans le groupe 1600 mg/kg/j traité pendant 4 semaines.
 - une augmentation de la synthèse testiculaire de superoxyde dismutase (SOD) extracellulaire, une protéine anti-oxydante, dans le groupe 1600 mg/kg/j pendant 2 semaines.
 - une diminution de la synthèse testiculaire de la 8-oxoguanine DNA glycosidase, une enzyme de réparation de l'ADN sollicitée lors du stress oxydant, dans le groupe 1600 mg/kg/j pendant 2 semaines.
 - une diminution de la synthèse testiculaire d'une glycoprotéine de transport des androgènes circulants "Androgen Binding Protein (ABP)" dans les groupes 800 et 1600 mg/kg/j pendant 4 semaines et 1600 mg/kg/j pendant 2 semaines.

Au final, une exposition de 4 semaines au MTBE est associée à une altération de l'épithélium séminifère et des spermatozoïdes par augmentation du stress oxydant, à une diminution du taux de testostérone et une augmentation des taux de FSH et LH.

Un LOAEL pour les effets reprotoxiques de 400 mg/kg/j peut être retenu (augmentation du pourcentage de spermatozoïdes anormaux).

Un LOAEL en lien avec des effets de perturbation endocrinienne de 400 mg/kg/j peut être retenu (augmentation du taux de LH).

6.2.2 Données humaines

- D'après des données concernant des populations exposées au MTBE (principalement des travailleurs du milieu pétrolier), l'ECB conclut que l'exposition répétée à des vapeurs de pétrole contenant du MTBE n'est pas associée à une atteinte neurologique et/ou psychologique à long terme.

6.3 Toxicité chronique - Cancérogénicité

6.3.1 Données animales

➤ Une étude (Moser *et al.* 1998, citée dans ECB 2002) a été réalisée à une seule concentration chez des souris femelles B6C3F1 exposées au MTBE par inhalation à 8000 ppm, 6h par jour, 5 jours par semaine pendant 4 ou 8 mois (12 souris/groupe). Il a été observé :

- une diminution du poids total (17% à 4 mois, 19% à 8 mois).
- une diminution du poids absolu (83% à 4 et 8 mois) et relatif (78% à 4 mois et 8 mois) de l'utérus.
- une diminution du poids absolu (48% à 4 mois, 55% à 8 mois) et relatif (38% à 4 mois, 47% à 8 mois) des ovaires.
- une diminution du poids absolu (44% à 4 mois, 31% à 8 mois) et relatif (32% à 4 mois, 20% à 8 mois) de l'hypophyse.
- aucune modification du poids des glandes surrénales.
- une augmentation de 52% de la durée des cycles œstraux à 8 mois.
- une altération de l'utérus (diminution du nombre de glandes au niveau de l'endomètre, diminution du nombre de couches épithéliales luminales), du col et du vagin (diminution du nombre de couches épithéliales basales et supra-basales) à 4 et 8 mois après examen histologique.
- aucune modification des ovaires après examen histologique.
- une diminution de la *zona reticularis* du cortex des glandes surrénales à 4 et 8 mois après examen histologique.
- une augmentation du nombre de « gouttelettes hyalines immuno-réactives à l'ACTH » dans l'hypophyse à 4 et 8 mois après examen histologique.
- aucune modification des taux plasmatiques d'œstrogènes.

Un LOAEL pour les effets reprotoxiques de 8000 ppm (28800 mg/m³) peut être retenu (diminution du poids de l'utérus et des ovaires ; altération de la structure utérine, cervicale et vaginale ; allongement des cycles œstraux). Ce LOAEL est cependant sujet à caution puisqu'il correspond (apparemment) à la seule dose testée.

➤ Une étude (Lington *et al.*, 1997, cité dans ECB 2002) a été réalisée chez des rats Fisher-344 âgés de 37 jours par inhalation de MTBE aux concentrations de 0, 800, 4000 et 8000 ppm 6h/jour, 5j/semaine pendant 13 semaines. Il a été observé :

- Dans le groupe 800 ppm : diminution des concentrations plasmatiques de transaminases chez les mâles, augmentation des poids absolus et relatifs du foie et des reins chez les mâles.
- Dans le groupe 4000 ppm : hypoactivité, diminution des concentrations plasmatiques de transaminases chez les mâles, augmentation des poids absolus et relatifs du foie, des reins et des surrénales.
- Dans le groupe 8000 ppm : ataxie, hypoactivité, perte de poids, diminution des concentrations plasmatiques de transaminases, augmentation des concentrations plasmatiques de corticostérone (x3,5), augmentation des poids absolus et relatifs du foie, des reins et des surrénales. Augmentation du taux d'hyperplasie des organes lymphoïdes.

Pas de modification du poids absolu et relatif des testicules.

Les auteurs proposent un NOAEL de 800 ppm.

Pour la perturbation endocrinienne, un NOAEL de 4000 ppm et un LOAEL de 8000 ppm peuvent être retenus (augmentation des concentrations plasmatiques de corticostérone).

➤ Une étude de toxicité chronique par inhalation (Bird *et al*, 1997, cité dans ECB 2002) a été réalisée par administration de MTBE par inhalation aux doses de 0, 400, 3000 et 8000 ppm (soit 0, 1440, 10800 et 28800 mg/m³) pendant 18 mois chez des souris CD-1 et pendant 24 mois chez des rats Fischer 344 (6h/j, 5j/semaine).

Il a été observé :

- Chez les souris :
 - Apparition de signes de dépression du système nerveux central à 8000 ppm.
 - une perte de poids à 8000 ppm.
 - une augmentation de la mortalité (incluant les morts par euthanasie) à 8000 ppm. La cause majeure de décès chez les mâles semble être une exacerbation d'uropathie ou de dysurie.
 - une augmentation x3 des concentrations plasmatiques de corticostérone à 8000 ppm chez les mâles.
 - une diminution du pH urinaire.
 - une augmentation du poids relatif rénal (à 400, 3000 et 8000 ppm chez le mâle et 8000 ppm chez la femelle), hépatique (à 3000 et 8000 ppm chez la femelle) et des glandes surrénales (à 8000 ppm chez le mâle).
 - une augmentation de l'incidence d'adénomes hépatocellulaires à 8000 ppm chez les femelles (10/50 vs 2/50 pour le groupe contrôle). Des études montrent que le MTBE augmente le catabolisme des œstrogènes, augmente l'activité hépatique CYP450, augmente la prolifération cellulaire hépatique, et modifie la sensibilité des tissus aux œstrogènes, mais n'interfère pas avec les récepteurs aux œstrogènes. Le MTBE induirait des tumeurs hépatiques sur les souris femelles par interférence avec la capacité des œstrogènes (à limiter l'apparition de tumeurs hépatiques (Cruzan *et al*, 2007)).
- Chez les rats :
 - Apparition de signes de dépression du système nerveux central à 8000 ppm.
 - une perte de poids à 8000 ppm.
 - une augmentation de la mortalité chez les mâles (incluant les morts par euthanasie) à 3000 et 8000 ppm. La cause majeure de décès est une néphropathie chronique avec glomerulosclérose, protéinose tubulaire, néphrite et fibrose interstitielle.
 - des concentrations plasmatiques de corticostérone chez les mâles augmentées à 3000 ppm (x2) mais diminuées à 8000 ppm (60%).
 - une augmentation du poids relatif rénal (à 8000 ppm) et hépatique (à 3000 et 8000 ppm) chez les femelles.
 - une augmentation de l'incidence de cellules tubulaires rénales néoplasiques chez les mâles à 3000 ppm (8/50) et 8000 ppm (3/50) par rapport au groupe contrôle (1/50). Ceci ne serait pas lié à un effet génotoxique direct du MTBE, mais à un effet néphrotoxique, dont le mécanisme serait une néphropathie en relation avec l'α₂μ-globuline : liaison du MTBE à l'α₂μ-globuline qui n'est présente que chez le rat mâle, formation d'un complexe MTBE-protéine qui s'accumule dans les tubules proximaux. Cette accumulation de complexes est associée à une nécrose et un renouvellement cellulaire chronique pouvant aboutir à la formation de tumeurs (Cruzan *et al*, 2007). Cet effet n'est pas extrapolable à l'Homme.
 - une augmentation de l'incidence d'adénomes testiculaires interstitiels à 3000 ppm (82%) et 8000 ppm (94%) par rapport au groupe contrôle (64%). Cependant, les auteurs considèrent que l'incidence des adénomes du groupe contrôle est faible par rapport aux données antérieures publiées (83%) et à la moyenne du laboratoire

(88%), et par conséquent, cette augmentation d'incidence n'aurait pas liée à l'exposition au MTBE.

Il faut noter que le rat F344 utilisé dans cette étude est une souche particulièrement sensible au développement de tumeurs de cellules de Leydig. Environ 70 à 90% des souris développent ces tumeurs spontanément lors d'études de cancérogénicité, rendant difficile la comparaison de l'incidence de ce type de tumeurs entre groupe contrôle et groupes traités (Thayer et Foster, 2007).

Les auteurs proposent un NOAEL de 400 ppm.

Concernant les effets cancérogènes, les auteurs proposent un NOAEL de 3000 ppm chez la souris et de 400 ppm chez le rat. Cependant, l'effet cancérogène rénal n'est pas extrapolable à l'Homme, et l'effet cancérogène testiculaire ne peut être retenu en raison du choix de la souche de rat et du taux d'adénome testiculaire dans le groupe contrôle étonnamment bas.

Pour la perturbation endocrinienne chez la souris, un NOAEL de 3000 ppm et un LOAEL de 8000 ppm peuvent être retenus (augmentation des concentrations plasmatiques de corticostérone).

Pour la perturbation endocrinienne chez le rat, un NOAEL de 400 ppm et un LOAEL de 3000 ppm peuvent être retenus (modification des concentrations plasmatiques de corticostérone).

➤ Une étude de toxicité chronique chez le rat Sprague-Dawley âgé de 8 semaines (Belpoggi *et al*, 1995, cité dans ECB 2002) a été réalisée par administration de MTBE dilué dans de l'huile d'olive par gavage aux doses de 0, 250 et 1000 mg/kg 4 fois par semaine pendant 104 semaines (120 souris/groupe). Cette étude a été révisée en 1998 (Belpoggi *et al*, 1998), avec une nouvelle analyse des éléments pathologiques par plusieurs anatomopathologistes.

- Dans l'étude-source de 1995, il a été observé :
 - une augmentation significative de l'incidence d'adénomes des cellules de Leydig à 1000 mg/kg/j (34,4% vs 7,7% pour le groupe contrôle) par rapport au nombre de rats vivants lors de l'apparition de la 1^{ère} tumeur (i.e. à la 96^{ème} semaine). Par rapport au nombre initial de rats, l'augmentation de l'incidence d'adénomes des cellules de Leydig n'est pas significative (18,3% à 1000 mg/kg/j vs 3,3% pour le groupe contrôle).
 - une augmentation significative dose-dépendante de l'incidence de lymphomes et de leucémies chez les femelles des groupes 250 et 1000 mg/kg/j (respectivement 11,8% et 25,5% vs 3,4% pour le groupe contrôle) par rapport au nombre de rates vivantes lors de l'apparition de la 1^{ère} leucémie (i.e. à la 56^{ème} semaine). Cependant, par rapport au nombre initial de rates, l'augmentation de l'incidence de lymphomes et de leucémies est dose-dépendante mais non-significative (respectivement 10% et 20% à 250 et 1000 mg/kg/j vs 3,3% pour le groupe contrôle).
 - une augmentation non-significative de l'incidence de dysplasies des tissus hémolympho-réticulaires chez les femelles (25% à 250 mg/kg/j, 15% à 1000 mg/kg/j vs 1,7% pour le groupe contrôle) par rapport au nombre initial de rates ou de rates vivantes lors de l'apparition de la 1^{ère} tumeur.
- Dans la nouvelle analyse de 1998, il a été observé :
 - une augmentation (significative ?) à 1000 mg/kg/j de l'incidence de cellules hyperplasiques interstitielles (15% vs 6,7% pour le groupe contrôle) et d'adénomes interstitiels testiculaires (18,3% vs 5%) par rapport au nombre initial de rats.
 - une augmentation dose-dépendante (significative ?) de l'incidence de lymphomes et de leucémies (lymphome lymphoblastique + lymphome lympho-immunoblastique + leucémie lymphoblastique) chez les femelles des groupes 250 et 1000 mg/kg/j

(respectivement 11,7% et 20% vs 3,3% pour le groupe contrôle) par rapport au nombre initial de rates.

- une augmentation (significative ?) de l'incidence de dysplasies des tissus hémolympho-réticulaires chez les femelles (26,7% à 250 mg/kg/j, 20% à 1000 mg/kg/j vs 5% pour le groupe contrôle) en ne tenant pas compte des rates ayant un lymphome ou une leucémie.

Dans cette nouvelle analyse, la significativité des résultats n'est pas précisée. De plus, les pourcentages de rats développant des tumeurs a été calculé par rapport au nombre initial de rat, et non par rapport au nombre de rats vivants au moment de la détection de la 1^{ère} tumeur.

Concernant les effets cancérigènes :

- En considérant la 1^{ère} étude de 1995, un LOAEL de 250 mg/kg/j peut être proposé (augmentation de l'incidence de leucémies et lymphomes).

- En considérant la 2^{ème} étude de 1998, un NOAEL de 1000 mg/kg/j peut être proposé.

Cependant, cette étude ne peut être retenue en raison de défauts méthodologique et statistiques (cf. ECB 2002 ; Cruzan et al, 2007 ; Goodman et al, 2008 ; McGregor 2006).

➤ Une étude a été réalisée chez des souris B6C3F1 par exposition pendant 2 ans au métabolite du MTBE, le TBA, dilué dans de l'eau de boisson aux concentrations de 0, 5, 10 ou 20 mg/mL (soit en moyenne 0, 535, 1035 ou 2065 mg/kg/j pour les mâles et 0, 510, 1015 ou 2105 mg/kg/j pour les femelles) (NTP, 1998). Cependant cette étude n'est pas disponible dans son intégralité. Une augmentation du taux d'adénomes folliculaires de la thyroïde a été observé chez des souris femelles du groupe 20 mg/mL (représentant une dose administrée de 2105 mg/kg/j de TBA) (9/59 vs 2/58 pour le groupe contrôle). Une hyperplasie des cellules folliculaires de la thyroïde a été observée dans tous les groupes traités. Un des mécanismes proposé est une induction du métabolisme hépatique des hormones thyroïdiennes, dont la T4, par l'uridine-5'-diphosphate-glucuronosyltransférase (UDPGT). Il en résulte une augmentation de la conjugaison de la T4, menant à un phénomène compensatoire se traduisant par une augmentation du taux de TSH. Ce taux élevé de TSH est responsable de l'hypertrophie, l'hyperplasie et la néoplasie des cellules thyroïdiennes. Selon la littérature, l'Homme est moins susceptible que les rongeurs de développer ce type de tumeurs (Capen *et al*, 1997 ; Hill *et al*, 1998 ; McClain, 1989 et 1992).

Un NOAEL du TBA de 1015 mg/kg/j peut être considéré pour les effets cancérigènes.

Concernant les effets cancérigènes du MTBE, l'ECB conclut :

- l'augmentation de l'incidence de néoplasies rénales (Bird et al, 1997) 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 (Bird et al, 1997) est retrouvée uniquement à forte dose (8000 ppm). Le mécanisme d'action pourrait être lié à une perturbation du métabolisme des œstrogènes, qui limiteraient l'apparition de tumeurs hépatiques chez la souris
- l'augmentation de l'incidence de lymphomes et de leucémies (Belpoggi *et al*, 1995) 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 (Belpoggi *et al*, 1995 ; Bird *et al*, 1997). Un des mécanismes impliqué serait une inhibition de la synthèse de testostérone (Cruzan *et al*, 2007). Une perturbation de l'axe hypothalamus-hypophyse-testicules est également proposée. Cependant, il est

difficile de conclure sur le risque d'augmentation de l'incidence de ces néoplasies testiculaires chez l'Homme d'après ces 2 études.
Les données actuelles ne permettent pas de conclure à un risque cancérigène du MTBE chez l'Homme.

6.3.2 Données humaines

Le NTP (1998) conclut à l'absence de données humaines permettant d'analyser tout lien éventuel entre exposition au MTBE et apparition de cancers.

7 Autres données

7.1.1 Sensibilisation

Le MTBE n'est pas sensibilisant (ECB 2002).

7.1.2 Génotoxicité

Une revue (Cruzan *et al*, 2007) résume les études de génotoxicité faites sur le MTBE et un de ses métabolites, le TBA :

Tableau 8 : Etudes de génotoxicité

Results of genotoxicity studies conducted with MTBE and TBA			
Test system	Results ^a	Dose ^b (LED or HID)	Reference
Methyl tertiary-butyl ether			
<i>Salmonella typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537, TA1538 reverse mutation	–	74,000 µg/plate	Litton Bionetics Inc. (1979), ARCO (1980)
<i>Salmonella typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537, TA1538 reverse mutation	–	10,000 µg/plate	Life Science Research (1989a); Hüls (1991)
<i>Salmonella typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537, TA102 reverse mutations	–	5000 µg/plate	RBM (1996)
<i>Salmonella typhimurium</i> TA100, TA98, TA104, TA1535, reverse mutation	–	7400 µg/plate	Kado et al. (1998)
<i>Salmonella typhimurium</i> TA102, reverse mutation	+	750 µg/plate	Williams-Hill et al. (1999)
<i>Salmonella typhimurium</i> TA100, TA98, reverse mutation	–	100 µg/plate	Zhou and Ye (2000)
<i>Salmonella typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537, TA102 reverse mutations	–	5000 µg/plate	McGregor et al. (2005)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4, gene conversion	–	74,000 µg/mL	Litton Bionetics Inc. (1979), ARCO (1980)
<i>Drosophila melanogaster</i> , sex-linked recessive lethal mutations	–	0.3% feed	McKee et al. (1997)
Single cell gel electrophoresis (comet) assay, human HL-60 leukaemia cells <i>in vitro</i>	+	1 mM	Tang et al. (1997)
Unscheduled DNA synthesis, primary cultures of rat hepatocytes	–	10,000 µg/mL	Life Science Research (1989b)
Unscheduled DNA synthesis, primary cultures of rat hepatocytes	–	10,000 µg/mL	Cinelli et al. (1992)
Unscheduled DNA synthesis, primary cultures of rat hepatocytes	Unacceptable study		Zhou and Ye (2000)
Gene mutation, mouse lymphoma L5178Y cells, <i>tk</i> locus <i>in vitro</i>	+	740 µg/mL	ARCO (1980); Mackerer et al. (1996)
Gene mutation, Chinese hamster V79 cells, <i>hprt</i> locus <i>in vitro</i>	–	2500 µg/mL	Life Science Research (1989)
Chromosomal aberrations, Chinese hamster CHO cells <i>in vitro</i>	Unacceptable study		Litton Bionetics Inc. (1980)
Micronucleus test, mouse NIH/3T3 cells <i>in vitro</i>	–	14000 µg/mL	Zhou and Ye (2000)
Unscheduled DNA synthesis, male and female CD-1 mouse hepatocytes <i>in vivo</i>	–	8000 ppm inh, 6 h/d × 2 d	McKee et al. (1997)
DNA strand breakage, Sprague-Dawley rat peripheral lymphocytes (Comet assay), <i>in vivo</i>	+	800 mg/kg bw/d, po × 28	Lee et al. (1998) (ABSTRACT)
Gene mutation, <i>hprt</i> locus, CD-1 mouse spleen lymphocytes <i>in vivo</i>	–	1000 mg/kg bw/d, po 5d/week, 3 weeks	Ward et al. (1995)
Micronucleus formation, male and female CD-1 mouse bone-marrow cells <i>in vivo</i>	–	8000 ppm inh, 6 h/d × 2 d	McKee et al. (1997)
Micronucleus formation, male and female Swiss-Webster mouse bone-marrow cells <i>in vivo</i>	–	1750 ip × 1	Kado et al. (1998)
Chromosomal aberrations, male Sprague-Dawley rat bone-marrow cells <i>in vivo</i>	–	280 mg/kg bw × 5	Litton Bionetics Inc. (1979)
Chromosomal aberrations, male and female Fischer 344 rat bone-marrow cells <i>in vivo</i>	–	8000 ppm inh, 6 h/d × 5 d	McKee et al. (1997)
tertiary-butyl alcohol			
<i>Salmonella typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537, TA1538 reverse mutation	–	10,000 µg/plate	Zeiger et al. (1987)
<i>Salmonella typhimurium</i> TA102, reverse mutation	+	750 µg/plate	Williams-Hill et al. (1999)
<i>Salmonella typhimurium</i> TA102 reverse mutations	–	5000 µg/plate	McGregor et al. (2005)
Single cell gel electrophoresis (comet) assay, human HL-60 leukaemia cells <i>in vitro</i>	+	1 mM	Tang et al. (1997)
Gene mutation, mouse lymphoma L5178Y cells, <i>tk</i> locus <i>in vitro</i>	–	5000 µg/mL	McGregor et al. (1988a,b)
Sister-chromatid exchange, Chinese hamster ovary CHO cells <i>in vitro</i>	–	5000 µg/mL	NTP (1995)
Chromosomal aberrations, Chinese hamster ovary CHO cells <i>in vitro</i>	–	5000 µg/mL	NTP (1995)
Micronucleus formation, male and female B6C3F1 mouse peripheral blood cells <i>in vivo</i>	–	40 mg/mL drinking water for 13 weeks	NTP (1995)

^a + Significant response; – no significant response.

^b LED, lowest effective dose (for significant responses); HID, highest ineffective dose (for responses that are not significant).

Tableau extrait de Cruzan *et al* (2007)

Aux études du MTBE s'ajoute :

- un test des comètes *in vitro* sur lymphocytes humains (Chen *et al*, 2008) s'avérant positif à 50, 100 et 200 µM et suggérant une action directe du MTBE, sans qu'il y ait d'implication de radicaux libres.
- un test d'adduits à l'ADN *in vitro* sur hépatocytes de souris CD-1, de souris B6C3F1 et de rats F-344 (Casanova *et al*, 1997) s'avérant négatif à des concentrations situées entre 0,33 et 6,75 mM.

Au final, concernant le MTBE :

- Sur 8 études de mutagénicité *in vitro* sur des cellules de procaryotes et des levures (*Salmonella typhimurium* et *Saccharomyces cerevisiae*), 1 seule étude a montré un résultat positif à partir de 750 µg/puits (Williams-Hill *et al*, 1999). Sur 8 études *in vitro* réalisées sur des cellules de rongeurs et des cellules humaines (en éliminant les 2 études rejetées par l'auteur), 3 études ont abouti à un résultat positif : 2 tests des comètes sur lymphocytes humains (Tang *et al*, 1997; Chen *et al*, 2008) respectivement positifs à 1 mM et 50 mM, et un test de mutation sur cellules de lymphome de souris positif à 740 µg/mL en présence d'un mélange de microsome S9 mix (Mackerer *et al*, 1996).
- Sur 8 études *in vivo* sur le rongeur et la drosophile, 1 seule étude (Lee *et al*, 1998) a trouvé un résultat positif à partir de 800 mg/kg/j pendant 28 jours par voie orale (détection de cassure double-brin par un test des comètes sur lymphocytes de rat Sprague-Dawley).

Au final, concernant le TBA :

- Sur 3 tests d'Ames, 1 test a trouvé un résultat positif à partir de 750 µg/puits (Williams-Hill *et al*, 1999).
- Sur 4 études *in vitro* sur cellules de rongeurs et humaines, 1 étude (test des comètes sur lymphocytes humains) a trouvé un résultat positif à partir de 1 mM (Tang *et al*, 1997).
- Une étude *in vivo* sur des souris s'est avérée négative pour le test de formation des micronoyaux sur des cellules sanguines périphériques (NTP, 1995).

L'existence d'études *in vitro* et *in vivo* démontrant une génotoxicité ne permet pas d'écarter une génotoxicité du MTBE et de son métabolite, le TBA.

Le formaldéhyde est un métabolite du MTBE. Un rapport du National Science and Toxicology Council (NSTC) de 1997 conclut sur la génotoxicité du formaldéhyde. Des résultats positifs ont été obtenus dans des tests de fragmentation et de mutation de l'ADN sur bactéries, levures, champignons, cellules de rongeurs et cellules humaines, sur des tests d'aberrations chromosomiques et d'échange de chromatide sœur sur cellules de rongeurs et cellules humaines, et sur un test de mutation létale récessive liée au sexe sur des drosophiles. Cependant, le formaldéhyde n'est pas un métabolite majeur du MTBE, étant rapidement biotransformé en acide formique et n'étant pas retrouvé dans les urines (ATSDR, 1996).

8 Mécanisme d'action – Interaction avec récepteurs

In vitro, le MTBE est cytotoxique sur des cellules spermatogéniques et des cellules de Sertoli isolées (Li *et al*, 2006 et 2009). Une étude réalisée sur des cellules épithéliales de trachée de lapin montre qu'il peut modifier l'activité des pompes membranaires mitochondriales Ca^{2+} -ATPase, induisant une altération des mitochondries et un relargage d'ions calcium dans le cytosol (Wang *et al*, 2008).

L'étude de Li *et al* (2008) montre qu'une exposition au MTBE chez le rat Sprague-Dawley est associée à une altération de l'épithélium séminifère et des spermatozoïdes par augmentation du stress oxydant.

Une étude réalisée sur des cellules de Leydig de rat Sprague-Dawley (De Peyster *et al*, 2003) montre une diminution de la synthèse de testostérone par le MTBE et son métabolite, le TBA.

Le MTBE n'est pas un ligand des récepteurs aux œstrogènes (Moser *et al*, 1998).

9 Résumé du profil toxicologique

Le MTBE est rapidement absorbé par voie digestive. Par inhalation, la fraction absorbée est de 50% chez le rat pour une concentration d'exposition de 400 ppm (1440 mg/m³) pendant 6h, et varie chez l'Homme entre 42% et 32% pour des concentrations d'exposition de 5 à 50 ppm (soit de 18 à 180 mg/m³) pendant 2h. L'absorption cutanée varie selon la dose (16% d'une dose de 40 mg/kg et 34% de 400 mg/kg en système fermé ; moins en système ouvert du fait de l'évaporation). Il est métabolisé par les CYP450 en formaldéhyde et tert-butanol. Après une exposition par inhalation, l'élimination du MTBE est biphasique, avec un T_{1/2} au niveau sanguin de 1,7h durant les 2,5 premières heures post-exposition, et un 2^{ème} T_{1/2} de 3,8h mesurée de 2,5 à 20h post-exposition.

In vitro, le MTBE est cytotoxique sur des cellules spermatiques isolées (incubation pendant 18h à 3000 ppm) et sur des cellules de Sertoli isolées (incubation pendant 12h à 500 µM). Il ne se lie pas aux récepteurs aux œstrogènes.

Aucune atteinte du développement n'a été observée à des doses tolérables pour la mère. Une étude retrouve une diminution de l'indice de survie durant les 4 premiers jours de lactation après exposition à 250 ppm et 1000 ppm de MTBE en périnatal, mais pas à 2500 ppm.

La littérature suggère que le MTBE altère l'appareil reproducteur mâle et femelle à forte dose (à partir de 400 mg/kg/j par voie orale en administration répétée pendant 28 jours, ou à 8000 ppm par inhalation pendant 4 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 forte dose (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'ACTH ») à forte dose (8000 ppm en inhalation pendant 4 mois).

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

- une diminution des taux de testostérone (probablement le résultat d'une diminution de la synthèse) à partir de 800 mg/kg/j par voie orale pendant 28 jours.
- une augmentation des taux de FSH à 800 mg/kg/j par voie orale pendant 28 jours.
- une augmentation des taux d'œstradiol à 1200 mg/kg/j par voie orale pendant 14 jours.
- une augmentation des taux de corticostérone à partir de 40 mg/kg/j par voie orale pendant 28 jours ou à partir de 3000 ppm par inhalation pendant 18 mois.
- une diminution des taux d'hormones thyroïdiennes T3 à 1000 mg/kg/j par voie orale pendant 28 jours.

Le MTBE altère également les concentrations de LH (2 études montrent une diminution conjointe de testostérone et de LH, 1 étude montre une diminution de testostérone et une augmentation de LH).

La présence de quelques études de génotoxicité positives du MTBE (4 sur 16 *in vitro*, 1 sur 8 *in vivo*) et d'un métabolite, le TBA (2 sur 7 *in vitro*), ne permet pas de conclure sur le potentiel génotoxique du MTBE. Un autre de ses métabolites, le formaldéhyde, est quant à lui génotoxique, mais n'est pas retrouvé dans l'organisme car rapidement biotransformé. Le GT émet des réserves sur la non-génotoxicité du MTBE évoquée dans le rapport de l'ECB, en considérant l'existence de ces quelques études positives.

Le MTBE est classé en catégorie 3 par l'IARC. Des études ont mis en évidence chez des rongeurs une augmentation du risque de développer certaines néoplasies (leucémie, lymphome, tumeur hépatique, testiculaire et rénale). Ces études ont été analysées par l'ECB et par plusieurs auteurs (Cruzan et al, 2007 ; Goodman et al, 2008 ; McGregor 2006) :

- 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 2u-globuline) propre au rat.
- l'augmentation de l'incidence d'adénomes hépatocellulaires est retrouvée uniquement à forte dose (8000 ppm). Le mécanisme d'action pourrait être lié à une perturbation du métabolisme des œstrogènes qui limiteraient l'apparition de tumeurs hépatiques chez la souris. Dans ce cas, ces tumeurs ne seraient pas transposables à l'Homme.
- l'augmentation de l'incidence de lymphomes et de leucémies 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 développant très fréquemment des tumeurs spontanées de 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). L'autre étude (Belpoggi *et al*, 1995 et 1998) présente des lacunes 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. Il est cependant difficile de conclure sur le risque d'augmentation de l'incidence de ces néoplasies testiculaires 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 néanmoins s'agir d'un mécanisme indirect lié à un catabolisme plus intense de la T4 au niveau hépatique conduisant à une élévation compensatrice chronique de la TSH.

Il en ressort que les données actuelles ne permettent pas de conclure à un risque cancérigène du MTBE chez l'Homme.

Tableau 9 : Tableau récapitulatif des NOAEL/LOAEL toxicité sur la reprotoxicité

Conditions d'exposition (voie, durée du traitement, période d'exposition)	Type d'effet	NOAEL ou LOAEL/ espèce	Nature de l'effet	Période d'exposition humaine correspondante	Références
Inhalation, du 6 ^{ème} au 15 ^{ème} jour de gestation	Développement <i>in-utero</i>	NOAEL 3600 mg/m ³ (1000 ppm), souris LOAEL 14400 mg/m ³ (4000 ppm), souris	↓ poids des nouveau-nés, retard d'ossification	Femmes enceintes	(Bevan <i>et al</i> , 1997b)
Inhalation, du 6 ^{ème} au 15 ^{ème} jour de gestation	Développement <i>in-utero</i>	NOAEL 28800 mg/m ³ (8000 ppm), lapin	aucun effet	Femmes enceintes	(Bevan <i>et al</i> , 1997b)
Inhalation/ du 6 ^{ème} au 15 ^{ème} jour de gestation	Développement <i>in-utero</i>	NOAEL 9000 mg/m ³ (2500 ppm), souris	aucun effet	Femmes enceintes	(Conaway <i>et al</i> , 1985)
Inhalation, 5 jours par semaine, 6 heures par jour pendant 12 semaines précédant la période de reproduction	Reprotoxicité Etude deux générations	LOAEL 900 mg/m ³ (250 ppm) rat	↓ indice de survie des nouveau-nés à PND4 (91% vs 98%). Non-observé à 2500 ppm.	adulte	(Biles <i>et al</i> . 1987)
Inhalation, jusqu'au PND21 pour les mâles et PND28 pour les femelles,	Développement post-natale	NOAEL 1440 mg/m ³ (400 ppm), rat LOAEL 10800 mg/m ³ (3000 ppm), rat	↓ gain de poids des nouveau-nés ↑ (10%) du poids relatif hépatique des nouveau-nés mâles.	Femmes allaitantes	(Bevan <i>et al</i> , 1997a)

Voie orale, pendant 51j	Reprotoxicité	NOAEL 2,6 mg/kg/j, souris âgés de 26j	aucun effet	Enfant	(De Peyster <i>et al</i> , 2008)
Voie orale, pendant 28 j	Reprotoxicité	LOAEL 400 mg/kg/j, rat âgés de 40j	↑ du pourcentage de spermatozoïdes anormaux, ↑ (40%) du taux de LH à J28	hommes adultes et enfants	(Li <i>et al</i> , 2008)
Voie orale, pendant 28j	Reprotoxicité	NOAEL 1000 mg/kg/j, rat LOAEL 1500 mg/kg/j, rat	↑ (17%) du poids relatif des testicules à J28	Adultes	(Williams <i>et al</i> , 2000)
Voie orale, pendant 28j	Reprotoxicité	NOAEL 1,3 mg/kg/j , souris	aucun effet	Adultes	(De Peyster <i>et al</i> , 2008)
Inhalation, pendant 4 mois et 8 mois	Reprotoxicité	LOAEL 28800 mg/m ³ (8000 ppm), souris	↑ (52%) de la durée du cycle œstral, ↓ poids des ovaires (50%) et de l'utérus (80%), ↓ nombre de glandes utérines, altération de la structure utérine, cervicale et vaginale à M8	Adultes	(Moser <i>et al</i> , 1998)
Voie orale, pendant 28j	Modification du taux circulant d'hormones	NOAEL 500 mg/kg/j, rats mâles âgés de 9 semaines. LOAEL 1000 mg/kg/j pendant 28j, rats males âgés de 9 semaines.	↓ (17%) du taux de T3 à J28	Adultes	(Williams <i>et al</i> , 2000)

Voie orale, pendant 28j	Modification du taux circulant d'hormones	NOAEL 400 mg/kg/j pendant 28j, rats mâles LOAEL 800 mg/kg/j pendant 28j, rats mâles	↓ (35%) du taux de testostérone, ↑ (80%) taux de corticostérone à J28	hommes adultes	(De Peyster <i>et al</i> , 2003)
Inhalation, pendant 18 mois	Modification du taux circulant d'hormones	NOAEL 10800 mg/m ³ (3000 ppm), souris LOAEL 28800 mg/m ³ (8000 ppm), souris	↑ (x3) du taux de corticostérone à M18	Adultes	(Bird <i>et al</i> , 1997)
Inhalation, pendant 24 mois	Modification du taux circulant d'hormones	NOAEL 1440 mg/m ³ (400 ppm), rat LOAEL 10800 mg/m ³ (3000 ppm), rat	↑ (x2) du taux de corticostérone à M24 (mais taux ↓ de 60% à 8000 ppm)	Adultes	(Bird <i>et al</i> , 1997)

J : Jour

M : mois

10 Conclusion

En 2002, le rapport d'évaluation du risque du MTBE de l'Union Européenne (Risk Assessment Report, ECB 2002) concluait que le MTBE ne représentait pas un risque majeur pour la population. Depuis 2002, seul l'Ineris en 2005 a revu la problématique du MTBE. Il faut mentionner que les auteurs de cette revue n'ont pas utilisé d'autres études que celles mentionnées, toutes antérieures à 2002. Il s'agit à notre connaissance du dernier rapport publié sur ce composé.

En ce qui concerne la cancérogénicité du MTBE vis-à-vis de l'appareil reproducteur, une augmentation de l'incidence d'adénomes testiculaires est retrouvée dans 2 études. Cependant, ces études présentent des lacunes méthodologiques et statistiques rendant difficile toute conclusion sur le risque d'augmentation de l'incidence de ces néoplasies testiculaires chez l'Homme. Plusieurs instances internationales (NTP, U.S. EPA, UE) ne l'ont pas classé comme cancérogène. L'IARC l'a classé en catégorie 3 (agent ne pouvant être classé quant à sa cancérogénicité pour l'Homme). Depuis 2002, aucune autre étude permettant d'argumenter l'hypothèse de la cancérogénicité du MTBE n'a été identifiée.

Le GT et le CES émettent des réserves sur la non-génotoxicité du MTBE évoquée dans le rapport de l'ECB, en s'appuyant sur l'existence de quelques études positives (5 pour le MTBE, 2 pour le TBA).

Pour ce qui concerne la reprotoxicité du MTBE, ce dernier n'est pas toxique pour le développement à des concentrations tolérables pour la mère. En revanche, quelques études (*in vitro* et *in vivo*) ont montré une atteinte de la spermatogenèse.

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

- une diminution des taux de testostérone (probablement le résultat d'une diminution de la synthèse).
- une augmentation des taux de FSH.
- une altération des taux de LH (2 études montrant une diminution, 1 étude montrant au contraire une augmentation).
- une augmentation des taux d'œstradiol.
- une augmentation des taux de corticostérone.
- une diminution des taux d'hormones thyroïdiennes T3.

Les études épidémiologiques concernant le MTBE reposent sur des cohortes de travailleurs exposés à des vapeurs d'essence contenant du MTBE. Cependant, les effets observés n'étant pas liés uniquement au MTBE, ces études sont difficilement exploitables pour ce profil toxicologique.

Depuis le rapport de l'Ineris de 2005, des outils comme la modélisation PBPK ont été développés pour le MTBE et devraient être davantage utilisés pour comprendre sa distribution et la formation de ses métabolites dans l'organisme (Borghoff *et al.* 2010).

Il faut cependant noter que l'exposition au MTBE via les carburants est actuellement en diminution, au profit de l'éthyl tertiary butyl ether (ETBE). Le TBA étant un métabolite commun à ces 2 composés (Dekant *et al.*, 2001), il serait adéquat de s'assurer que les effets toxiques observés avec le MTBE ne soient pas au moins en partie liés au TBA. Dans ce cas il serait prudent de s'assurer que chez les travailleurs, l'ETBE n'entraîne pas d'effets similaires à ceux observés pour le MTBE/TBA.

En effet, l'ETBE est actuellement utilisé comme substitut au MTBE et son utilisation croissante est liée à la parution de la Directive européenne 2003/30/CE incitant les industriels à utiliser des biocarburants, notamment le bioéthanol pour la production d'ETBE (Fiche DEMETER, INRS (2010)).

Type d'effet	Conditions d'exposition (voie, durée du traitement, période d'exposition)	NOAEL ou LOAEL/ espèce	Période d'exposition humaine correspondante	Références
Développement <i>in-utero</i>	Inhalation, du 6 ^{ème} au 15 ^{ème} jour de gestation	NOAEL 3600 mg/m ³ (1000 ppm), souris	Femmes enceintes	(Bevan <i>et al.</i> , 1997b)
Fertilité Etude deux générations	Inhalation, 5 jours par semaine, 6 heures par jour pendant 12 semaines précédant la période de reproduction	LOAEL 900 mg/m ³ (250 ppm) rat	Fertilité adulte	(Biles <i>et al.</i> 1987)
Reprotoxicité	Voie orale, pendant 28 j	LOAEL 400 mg/kg/j, rat âgés de 40j	hommes adultes et enfants	(Li <i>et al.</i> , 2008)
Marqueurs de perturbation endocrinienne	Voie orale, pendant 28j	NOAEL 400 mg/kg/j pendant 28j, rats mâles	hommes adultes	(De Peyster <i>et al.</i> , 2003)

Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail : 27/03/2012

Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé : 31/05/2012

11 Bibliographie

- Allgaier, B. S. et de Peyster, A. (1999) Methyl t-Butyl Ether (MTBE) effects on plasma Luteinizing Hormone (LH) in gonadectomized male rats. *Society of Toxicology Abstract* 1254.
- Belpoggi F, Soffritti M, Maltoni C (1995) Methyl-tertiary-butyl ether (MTBE) - A gasoline additive - Causes testicular and lymphohaematopoietic cancers in rats. *Toxicology and Industrial Health* **11**, 119-149.
- Bevan C, Tyl RW, Neeper-Bradley TL, Fisher LC, Panson RD, Douglas JF, Andrews LS (1997a) Two-generation reproductive toxicity study of methyl tertiary-butyl ether (MTBE) in rats. *J Appl Toxicol.* **17 Suppl 1:S21-9.**, S13-S19.
- Bevan C, Tyl RW, Neeper-Bradley TL, Fisher LC, Panson RD, Douglas JF, Andrews LS (1997b) Developmental toxicity evaluation of methyl tertiary-butyl ether (MTBE) by inhalation in mice and rabbits. *J Appl Toxicol.* **17 Suppl 1:S21-9.**, S21-S29.
- 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.
- Billitti J. E, Faulkner B. C, Wilson B. W. (2005). Absence of Acute Testicular Toxicity of Methyl-Tert Butyl Ether and Breakdown Products in Mice. *Bull Environ. Contam. Toxicol* **75**:228–235.
- 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.
- 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**, 79-91.
- Capen CC (1997) Mechanistic data and risk assessment of selected toxic end points of the thyroid gland. *Toxicol Pathol.* **25**, 39-48.
- Casanova M, Heck HD (1997) Lack of evidence for the involvement of formaldehyde in the hepatocarcinogenicity of methyl tertiary-butyl ether in CD-1 mice. *Chemico-Biological Interactions* **105**, 131-143.
- Chen CS, Hseu YC, Liang S, Kuo JY, Chen S (2008) Assessment of genotoxicity of methyl-tert-butyl ether, benzene, toluene, ethylbenzene, and xylene to human lymphocytes using comet assay. *Journal of Hazardous Materials* **153**, 351-356.
- 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.
- Dekant W, Rosner E, Amberg A (2001) Toxicokinetics of ethers used as fuel oxygenates. **124**, 37-45.
- 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.

European Chemicals Bureau. European Union Risk Assessment Report of Tert-butyl methyl ether. 2002.

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.

Hill RN, Crisp TM, Hurley PM, Rosenthal SL, Singh DV (1998) Risk assessment of thyroid follicular cell tumors. *Environ Health Perspect.* **106**, 447-457.

IARC. MTBE Monography. 1999.

INRS. Fiche toxicologique de l'oxyde de tert-butyle et de méthyle (MTBE). 2002.

INRS (2010), Fiche DEMETER (2-Éthoxy-2-méthylpropane (ETBE), (<http://www.inrs.fr/accueil/dms/inrs/PDF/bdd-demeter/DEM-071/DEM%20071.pdf>) (site consulté le 29 novembre 2013)

INERIS. Fiche de données toxicologiques et environnementales – Ether de méthyle et de butyle tertiaire. 2005.

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.

Li D, Liu Q, Gong Y, Huang Y, Han X (2009) Cytotoxicity and oxidative stress study in cultured rat Sertoli cells with Methyl tert-butyl ether (MTBE) exposure. *Reproductive Toxicology* **27**, 170-176.

Li DM, Han XD, Han X (2006) Evaluation of toxicity of methyl tert-butyl ether (MTBE) on mouse spermatogenic cells in vitro. *Toxicology and Industrial Health* **22**, 291-299.

Mackerer CR, Angelosanto FA, Blackburn GR, Schreiner CA (1996) Identification of formaldehyde as the metabolite responsible for the mutagenicity of methyl tertiary-butyl ether in the activated mouse lymphoma assay. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* **212**, 338-341.

McClain RM (1989) The significance of hepatic microsomal enzyme induction and altered thyroid function in rats: Implications for thyroid gland neoplasia. *Toxicologic Pathology* **17**, 294-306.

McClain RM (1992) Thyroid gland neoplasia: Non-genotoxic mechanisms. *Toxicology Letters* **64-65**, 397-408.

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.

National Toxicology Program. Report on carcinogens background document for Methyl tertiary-Butyl Ether. 3-12-1998.

Phillips S, Palmer R, Brody A (2008) Epidemiology, toxicokinetics, and health effects of methyl tert-butyl ether (MTBE). *Toxicology Reviews* **4**, 115-126.

Prah J, Ashley D, Blount B, Case M, Leavens T, Pleil J, Cardinali F (2004). *Toxicological Sciences* **77**, 195-205.

Tang G, Wang J, Zhuang Z (1997) Cytotoxicity and genotoxicity of methyl tert-butyl ether and its metabolite to human leukemia cells. *Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chinese journal of preventive medicine]* **31**, 334-337.

Thayer K, Foster P (2007) Workgroup report: National Toxicology Program workshop on hormonally induced reproductive tumors-relevance of rodent bioassays. *Environ Health Perspect* **115**, 1351-1356.

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.

Wang Y, Chen C, Wu T, Xu J, Han X (2008) Methyl tert-butyl ether (MTBE) induced Ca²⁺-dependent cytotoxicity in isolated rabbit tracheal epithelial cells. *Toxicology in Vitro* **22**, 1734-1741.

Williams-Hill D, Spears CP, Prakash S, Olah GA, Shamma T, Moin T, Kim LY, Hill CK (1999) Mutagenicity studies of methyl-tert-butylether using the Ames tester strain TA102. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* **446**, 15-21.

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.

ANNEXES

Annexe :

Annexe I : Bases de données consultées lors de l'élaboration de cette synthèse

Mots clefs utilisés :

MTBE, Methyl tertiary-butyl ether, CAS N° 1634-04-4

Date début de la recherche : Mai 2010

Bases de données consultées :

- PubMed
- PubChem
- Scopus
- European Chemicals Bureau: EURAR /ESIS
- ECHA - European Chemicals Agency
- EFSA
- TOXNET
- ChemIDplus
- Toxline
- HSDB – Hazardous Substances Data Bank
- CCRIS - Chemical Carcinogenesis Information
- CTD - [Comparative Toxicogenomics Database](#)
- Haz-Map
- Genetox
- GESTIS
- CSST
- INCHEM : <http://www.inchem.org/index.html>
- Fiches du CSST (français) : www.reptox.csst.qc.ca/
- OCDE-SIDS initial assessment profile ;
<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECD/SIDS/sidspub.html> et
<http://webnet3.oecd.org/echempportal/et>
- IARC
- NTP
- CDC Chemical Emergency Response and
- ATSDR - Agency for toxic substances and diseases registry.
- CDC - Chemical Emergency Response, Immediately Dangerous to Life or Health Concentrations (IDLH) and Criteria documents
- CCHST - Canadian Center for Occupational Health and Safety
<http://ccinforeweb.cchst.ca/> (French);

- **INRS - Institut national de recherche et de sécurité. Fiches toxicologiques**
- **Toxicity Profiles of the American Risk Assessment Information System (RAIS) - Programme d'évaluation des substances d'intérêt prioritaire de Santé Canada : <http://risk.lsd.ornl.gov/>**
- **EPA - Integrated Risk Information System (IRIS) Toxicological reviews**
- **ATSDR - Agency for toxic substances and diseases registry. Toxicological Profiles**
- **OEHHA**
- **Santé Canada**
- **OMS**
- **INERIS**
- **NIOSH**
- **OSHA**
- **SIDS**

CIS – Recherche Centre International de Sécurité et de Santé au Travail (CIS) Bases de données bibliographiques et Encyclopédie de Sécurité et de Santé au travail



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
27-31 avenue du général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr