

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

Dernière mise à jour : 10/03/05

RESPONSABLE DU PROGRAMME

A. PICHARD : annick.pichard@ineris.fr

EXPERTS AYANT PARTICIPÉ A LA RÉDACTION

M. BISSON - R. DIDERICH - R. DUJARDIN - C. HULOT - G. LACROIX -
J.P. LEFEVRE - H. MAGAUD - A. PICHARD - M.P. STRUB - C.VILLEY

DOCUMENTATION

C. GILLET

Afin d'avoir une meilleure compréhension de cette fiche, les lecteurs sont invités à se référer à la méthodologie de renseignements.

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

SOMMAIRE

| | |
|--|----|
| 1. GÉNÉRALITÉS | 5 |
| 1.1 Identification/caractérisation | 5 |
| 1.2 Principes de production | 6 |
| 1.3 Utilisations | 6 |
| 1.4 Principales sources d'exposition | 6 |
| 2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION | 7 |
| 2.1 Paramètres physico-chimiques | 7 |
| 2.2 Comportement | 9 |
| 2.2.1 Dans l'eau | 9 |
| 2.2.2 Dans les sols | 9 |
| 2.2.3 Dans l'air | 9 |
| 2.3 Persistance | 9 |
| 2.3.1 Dégradation abiotique | 9 |
| 2.3.2 Biodégradation | 9 |
| 2.4 Bio-accumulation et métabolisme | 10 |
| 2.4.1 Organismes aquatiques | 10 |
| 2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux | 10 |
| 3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES | 11 |
| 3.1 Devenir dans l'organisme | 11 |
| 3.2 Toxicologie aiguë | 13 |
| 3.3 Toxicologie chronique | 15 |
| 3.3.1 Effets systémiques | 15 |
| 3.3.2 Effets cancérigènes | 19 |

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

| | |
|--|----|
| 3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement | 21 |
| 3.4 Valeurs toxicologiques de référence | 22 |
| 3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS | 22 |
| 3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence de Santé Canada, du RIVM et de l'OEHHA | 25 |
| 4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES | 27 |
| 4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë | 28 |
| 4.1.1 Organismes aquatiques | 28 |
| 4.1.2 Organismes terrestres | 29 |
| 4.2 Paramètres d'écotoxicité chronique | 29 |
| 4.2.1 Organismes aquatiques | 29 |
| 4.2.2 Organismes terrestres | 29 |
| 5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES | 29 |
| 5.1 Étiquetage - Milieu de travail | 29 |
| 5.2 Nomenclature Installations classées (IC) | 30 |
| 5.3 Valeurs utilisées en milieu de travail - France | 30 |
| 5.4 Valeurs utilisées pour la population générale | 30 |
| 5.4.1 Qualité des eaux de consommation | 30 |
| 5.4.2 Qualité de l'air | 30 |
| 5.4.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques | 31 |
| 5.5 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC). | 31 |
| Propositions de l'INERIS | 31 |
| 5.5.1 Compartiment aquatique | 31 |
| 5.5.2 Compartiment sédimentaire | 31 |
| 5.5.3 Compartiment terrestre | 31 |
| 6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT | 32 |
| 6.1 Familles de substances | 32 |
| 6.2 Principes généraux | 32 |
| 6.2.1 Eau | 32 |
| 6.2.2 Air | 33 |

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

| | |
|---------------------------------|----|
| 6.2.3 Sols | 34 |
| 6.3 Principales méthodes | 35 |
| 6.3.1 Présentation des méthodes | 35 |
| 6.3.2 Autres méthodes | 39 |
| 6.3.3 Tableau de synthèse | 39 |
| 7. BIBLIOGRAPHIE | 39 |

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

1. GÉNÉRALITÉS

1.1 Identification/caractérisation

| Substance chimique | N° CAS | N° EINECS | Synonymes | Forme physique (*) |
|---|-----------|-----------|--|--------------------|
| MTBE $C_5H_{12}O$ CH_3 ? $H_3C ? C ? O ? CH_3$? CH_3 | 1634-04-4 | 216-653-1 | Oxyde de <i>t</i> -butyle et de méthyle MTBE Methyl-tertiary-butyl ether Methyl <i>t</i> -butyl ether Methyl 1,1-dimethyl ethyl ether 1,1,1-trimethyl-dimethyl ether 2-methoxy-2-methylpropane | liquide |

(*) dans les conditions ambiantes habituelles

Impuretés⁽¹⁾

- ✂ oléfines (C₄) : ? 1 %
- ✂ aromatiques : ? 1 %
- ✂ ter-amyl méthyl ether : ? 0,2 %
- ✂ paraffines (C₄₋₆) : ? 1 %
- ✂ méthanol : ? 1,5 %
- ✂ 2-méthylpropan-2 ol : ? 1,5 %
- ✂ 2,4,4-triméthylpent-1-ène : ? 1 %
- ✂ isobutène : ? 1 %
- ✂ di-isobutène (isomères C₈ H₁₆) : ? 1 %
- ✂ tri-isobutène (isomères C₁₂ H₂₄) : ? 0,5 %
- ✂ 2,4,4-triméthylpentène : ? 1 %
- ✂ eau : ? 0,1 %

(1) Les concentrations sont exprimées en % poids (CE, 2000).

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

1.2 Principes de production

Le MTBE est fabriqué dans les raffineries de pétrole ou dans les unités de fabrication de produits chimiques organiques industriels.

Il est obtenu par réaction de l'isobutène avec du méthanol, en présence d'une résine de catalyse acide à échange d'ions, à une température comprise entre 38 et 93 °C et sous une pression de 7 à 14 bars.

Il peut également être préparé à partir de tert-butyl alcool (TBA) et de diazométhane.

En 1997, les productions annuelles française et européenne étaient respectivement de 0,64 et 3 millions de tonnes.

1.3 Utilisations

En Europe, plus de 98 % du MTBE produit est utilisé comme additif de l'essence.

Depuis la seconde moitié des années 70, le MTBE a été ajouté dans de faibles proportions (2 à 5 %) à l'essence sans plomb pour augmenter l'indice d'octane.

Plus récemment, le relèvement des concentrations à un niveau de 11 à 15 % se traduisant par une teneur en oxygène minimale de 2 % dans l'essence a permis d'améliorer la combustion et de réduire les émissions d'oxyde de carbone tout en réduisant la teneur en aromatiques conformément aux objectifs de l'Union Européenne.

A l'inverse de sa réaction de formation, le MTBE peut être craqué en présence d'un catalyseur acide pour produire de l'isobutène et du méthanol.

Il peut être utilisé dans diverses réactions chimiques, par exemple pour la production de méthacroléine, d'acide méthacrylique et d'isoprène.

Le MTBE de haute pureté est employé dans l'industrie pharmaceutique, en chromatographie et comme agent thérapeutique pour dissoudre les dépôts de cholestérol chez l'homme.

1.4 Principales sources d'exposition

La présence de MTBE dans l'environnement est uniquement anthropique. Les sites industriels de production de MTBE, les opérations de mélange avec l'essence, de stockage, de distribution ainsi que les écoulements liés à des débordements ou à des fuites et les émissions provenant des stations service contribuent à l'exposition de l'environnement au MTBE.

La plupart des rejets atmosphériques proviennent de l'essence reformulée, lors des opérations de remplissage des cuves de stockage et des réservoirs de voiture. Le démarrage des automobiles libère également dans l'atmosphère lors des premières réactions de combustion, notamment lorsqu'il fait très froid, des composés ayant un bas point d'ébullition tels que le MTBE. Du fait de sa grande solubilité dans l'eau, le MTBE atmosphérique peut être véhiculé dans les eaux de surface par les pluies.

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

Concentrations ubiquitaires

| Milieu | Concentration |
|--|--------------------------|
| Air | < 0,2 ppb ⁽¹⁾ |
| Eau (surface, souterraine, pluie) | 0,2 µg/L ⁽²⁾ |

(1) En 1994 l'US EPA estimait qu'au cours des dernières années, aux USA, les concentrations moyennes annuelles de MTBE dans l'air étaient inférieures à 0,2 ppb (ATSDR, 1998).

(2) Cette évaluation est basée uniquement sur des données américaines citées par ATSDR (1998) ; HSDB (2000) et OMS IPCS (1998).

2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

2.1 Paramètres physico-chimiques

| Paramètre | Valeur | Étendue | Référence |
|--|---|-----------------|--|
| Facteur de conversion (dans l'air à 20 °C) | 1 ppm = 3,60 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,278 ppm | | |
| Seuil olfactif (ppm) dans l'air | 0,05 | | CE (2000) |
| Masse molaire (g/mol) | 88,15 | | ATSDR (1998), CE (2000), Guide de la chimie (1999), Howard (1993), HSDB (2000), OMS IPCS (1998), Merck (1996) |
| Point d'ébullition (°C) (à pression normale) | 55,2 ⁽¹⁾ | 55,1 - 55,3 | ATSDR (1998), CE (2000), Guide de la chimie (1999), Howard (1993), HSDB (2000), OMS IPCS (1998), IUCLID (2000), Merck (1996) |
| Pression de vapeur (Pa) | 2,68.10 ⁴ à 20 °C 3,3.10 ⁴ à 25 °C | | IUCLID (2000) CE (2000), IUCLID (2000) |
| Densité -vapeur | 3,042 ⁽²⁾ | | |
| -liquide | d ₄ ²⁰ : 0,7405 ⁽³⁾ | 0,7404 - 0,7407 | ATSDR (1998), HSDB (2000), OMS IPCS (1998), IUCLID (2000), Merck (1996), Ullmann (1987, 1990) |

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

| | | | |
|--|---|--|---|
| Tension superficielle (N/m) | 2.10 ⁻² | | CE (2000), Ullmann (1990) |
| Viscosité dynamique (Pa.s) | 3,6.10 ⁻⁴ | | Ullmann (1990) |
| Solubilité (mg/L) | 4,16.10 ⁴ à 20 °C ⁽³⁾ 5.10 ⁴ à 25 °C ⁽³⁾ | 3,3.10 ⁴ - 4,8.10 ⁴ 4,8.10 ⁴ - 5,1.10 ⁴ | CE (2000), IUCLID (2000), Ullmann (1990) Howard (1993), HSDB (2000), OMS IPCS (1998), IUCLID (2000) |
| log Kow | 1,1 ⁽⁴⁾ | 0,94 - 1,3 | ATSDR (1998), CE (2000), Howard (1993), HSDB (2000), OMS IPCS (1998) IUCLID (2000) |
| Koc (l/kg) | 9,1 ⁽⁵⁾ | 6 - 776 | ATSDR (1998), HSDB (2000), Howard (1993), |
| Coefficient de partage sol-eau : Kd (l/kg) | ⁽⁶⁾ | | |
| Coefficient de partage sédiments-eau : Kd (l/kg) | ⁽⁶⁾ | | |
| Constante de Henry (Pa.m ³ /mol) | 43,8 à 20 °C 59,5 à 25 °C | | CE (2000) ATSDR (1998), Howard (1993), HSDB (2000) |
| Coefficient de diffusion dans l'air (cm ² /s) | Non disponible | | |
| Coefficient de diffusion dans l'eau (cm ² /s) | Non disponible | | |
| Coefficient de diffusion à travers le PEHD (m ² /j) | Non disponible | | |
| Perméabilité cutanée à une solution aqueuse (cm/h) | 4,1.10 ⁻³ ⁽⁷⁾ | | US EPA (1992) |

Choix des valeurs :

- (1) Valeur citée le plus fréquemment
- (2) Par rapport à l'air
- (3) Moyenne arithmétique de plusieurs valeurs
- (4) la moyenne géométrique de 13 valeurs provenant de différentes sources, réparties entre 8,7 (log Kow = 0,94) et 19,9 (log Kow = 1,3), est égale à 12,4 soit log Kow = 1,1.
- (5) Seules des valeurs calculées ont été retrouvées. 9,1 est la moyenne géométrique des trois valeurs cohérentes entre elles. La valeur de 776 n'a pas été incluse.

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

- (6) La valeur pourra être calculée à partir de l'expression suivante : $K_d = foc \times K_{oc}$ (suivant l'hypothèse d'une adsorption sur la seule fraction organique du sol, du sédiment ou des matières en suspension, ce qui revient à négliger l'adsorption sur la fraction minérale et qui conduit à majorer le transfert du sol vers l'eau ou l'air). La valeur de foc est issue de mesure de terrain ou par défaut une valeur issue de la littérature, par exemple celle du TGD (CE, 1996), de 0,02 pour foc_sol, de 0,05 pour foc_sed, de 0,1 pour foc_mes.
- (7) valeur calculée: $\log K_p = -2,72 + 0,71 \log Kow - 0,0061 Mw$ (avec K_p = perméabilité cutanée et Mw = masse molaire)

2.2 Comportement

2.2.1 Dans l'eau

Le MTBE est très soluble dans l'eau.

2.2.2 Dans les sols

La faible valeur du coefficient de partage carbone organique-eau (K_{oc}) permet de conclure que le MTBE a une mobilité élevée dans les sols.

2.2.3 Dans l'air

Le MTBE se volatilise facilement de l'eau vers l'air du fait de la valeur élevée de la constante de Henry.

2.3 Persistance

2.3.1 Dégradation abiotique

Hydrolyse

En milieu très acide, le MTBE peut être hydrolysé mais le pH nécessaire est très inférieur au pH existant dans le milieu naturel.

Photolyse dans l'eau

Le spectre UV du MTBE indique que la photolyse directe dans l'eau ne peut pas avoir lieu.

Dégradation dans l'air

D'après les données existantes, la demi-vie de dégradation du MTBE dans l'air est de 3 à 6 jours selon les conditions environnementales.

En utilisant un taux de dégradation constant de $2,84 \cdot 10^{-12}$ et une concentration en radicaux OH de $5 \cdot 10^5$ radicaux/cm³, une demi-vie de 5,65 jours a été calculée.

2.3.2 Biodégradation

Le MTBE n'est pas facilement biodégradable dans l'environnement aquatique :

Dans un test de la "bouteille fermée" (OCDE Ligne Directrice 301D) avec 2 mg de substance, aucune dégradation n'est observée après 28 jours (Huels, 1991c).

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

Ce même test a été réalisé avec également 2 mg de substance, il a montré 1,8 % de dégradation après 28 jours (RBM, 1996).

Aucun résultat de test standardisé sur la biodégradation inhérente n'est disponible. Les seules données disponibles proviennent de tests non standards qui indiquent que le MTBE n'est pas biodégradable de façon inhérente, bien que de forts taux de minéralisation aient été observés dans ces tests utilisant des inoculum de caractéristiques spéciales (Salanitro *et al.*, 1994; Sun *et al.*, 1993).

Biodégradation anaérobie

En anaérobie, une étude faite par Mormile *et al.*, (1994) sur un microcosme eau/sédiment statique a montré que le MTBE a été dégradé lentement. Après 152 jours, seul un échantillon a montré approximativement une diminution de 50 % de la concentration du MTBE.

Après 249 jours d'incubation, le MTBE n'est pas dégradé dans des conditions d'anaérobie (Suflita et Mormile, 1993).

Biodégradation dans le sol

D'après les études disponibles, le MTBE n'est pas biodégradable dans le sol. La CE (2001) a retenu une demi-vie de 10^6 jours.

2.4 Bio-accumulation et métabolisme

2.4.1 Organismes aquatiques

Un BCF de 2,7 pour 28 jours d'exposition des *Pimephales promelas* est mentionné dans OMS IPCS (1998) (Veith et Kosian, 1983).

Des BCF du corps entier de 1,5 et 1,4 ont été enregistrés pour des carpes japonaises exposées à 10 et 80 mg/L de MTBE dans un système continu à 25°C. Les poissons exposés pendant 28 jours et ensuite transférés dans une eau propre ont éliminé presque tous les résidus de MTBE en 3 jours (Fujiwara *et al.*, 1984).

Ces BCFs ainsi que la faible valeur du K_{ow} indiquent un faible potentiel de bioconcentration. La CE (2001) a retenu un BCF de 1,5.

2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux

Aucun résultat d'essai valide n'a pu être trouvé dans la littérature.

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES

L'ensemble des informations et des données toxicologiques provient de diverses monographies publiées par des organismes reconnus pour la qualité scientifique de leurs documents (ATSDR, 1998 ; OMS IPCS, 1998 ; IARC, 1999 ; CE, 2000). Les références bibliographiques sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont généralement pas fait l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche.

3.1 Devenir dans l'organisme

Le méthyl *tertio*-butyl éther (ou MTBE) peut pénétrer dans l'organisme par inhalation, ingestion, et dans une moindre mesure par contact cutané.

Les données sont limitées à deux espèces, le rat et l'homme. Le métabolisme du MTBE apparaît sensiblement identique pour les deux espèces.

Études chez l'homme

L'essentiel des données provient d'études expérimentales réalisées chez des volontaires sains et d'études épidémiologiques réalisées chez des personnes exposées à l'essence oxygénée (contenant environ 15 % de MTBE).

Le MTBE est rapidement absorbé par inhalation chez l'homme. Chez 10 volontaires mâles exposés durant 2 heures d'exercice physique léger à des concentrations de 5, 25 ou 50 ppm (18, 90 ou 180 mg/m³), le taux d'absorption pulmonaire variait de 32 à 42 % (Johanson *et al.*, 1995). Les taux assez élevés s'accompagnent d'une diminution de la fréquence ventilatoire de l'ordre de 50%. Les calculs correctifs effectués par Nihlen *et al.*, (1998b) montrent un taux d'absorption de 42 à 49 %. Ce taux peut-être modifié selon que l'on respire par le nez et la bouche ou seulement la bouche.

Les taux sanguins de MTBE augmentent rapidement dès le début de l'exposition et s'effondrent à la fin de l'exercice. A 50 ppm de MTBE, le pic sanguin est de 1,14 mg/L (Johanson *et al.*, 1995).

Il existe une forte corrélation entre les niveaux de MTBE dans l'air (variant entre 0,02 et 2,92 mg/m³) et les variations des concentrations sanguines mesurées chez des travailleurs exposés avant (moyenne : 1,15 µg/L) et après (moyenne : 1,8 µg/L) une journée de travail (Moolenaar *et al.*, 1994).

Les taux moyens sont proportionnels à la concentration inhalée (Johanson *et al.*, 1995 ; Nihlen *et al.*, 1998b) au moins jusqu'à 50 ppm. Selon Pekari *et al.*, (1996), il en est de même jusqu'à 75 ppm (270 mg/m³) pour 4 heures d'exposition.

A l'arrêt de l'exposition, la concentration sanguine chute rapidement en raison de la métabolisation du MTBE et de son élimination par voie respiratoire.

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

Il n'y a pas de données sur la pénétration cutanée du MTBE. Par voie digestive, en raison de son faible poids moléculaire et de son caractère très lipophile, on peut s'attendre à une absorption rapide et importante. Historiquement, le MTBE a été administré par voie per cutanée et trans hépatique pour dissoudre des calculs de la vésicule. Les taux sanguins observés étaient similaires à ceux observés par Pekari.

Le MTBE est une petite molécule lipophile qui franchit facilement les barrières biologiques. Il se distribue à tous les organes par voie sanguine. Chez les sujets traités pour la dissolution des calculs biliaires, le MTBE est retrouvé dans le sang, le tissu graisseux et le lait maternel. A la fin du traitement, la concentration dans le lait est identique à celle du sang, et 3 à 4 fois plus élevée dans la graisse (Leuschner *et al.*, 1991).

Le MTBE qui n'est pas directement éliminé par expiration est métabolisé initialement en *tert*-butanol (TBA) et formaldéhyde.

Chez l'homme, des taux élevés de TBA ont été mesurés après exposition au MTBE, les taux étant comparables à ceux du MTBE (Prah *et al.*, 1994 ; Johanson *et al.*, 1995 ; Cain *et al.*, 1996 ; Nihlen *et al.*, 1998b).

Les composés secondaires du métabolisme sont le méthanol, l'acide formique et le dioxyde de carbone. Des traces de méthanol ont été détectées dans le sang et l'urine de patients traités par le MTBE pour des calculs de la vésicule (Leuschner *et al.*, 1991). Ces métabolites sont également éliminés rapidement de l'organisme, dans l'air exhalé ou dans l'urine.

L'élimination respiratoire du MTBE inhalé représente 32 à 47 % de la quantité absorbée. Moins de 0,1 % est excrété inchangé dans les urines et moins de 1 % sous forme de TBA dans les urines des 24 heures. Le MTBE est éliminé sous forme des métabolites finaux (Nihlen *et al.*, 1998b).

Études chez l'animal

Les données obtenues chez l'animal confirment le taux d'absorption élevé du MTBE au niveau pulmonaire ou oral. Des rats exposés par inhalation au ¹⁴C-MTBE à la dose de 400 ou 8 000 ppm durant 6 h ont présenté une augmentation rapide des concentrations plasmatiques en MTBE, avec un plateau obtenu au bout de 2 h (Miller *et al.*, 1997). Par voie orale, des rats ayant reçu une dose unique de 40 ou 400 mg/kg de ¹⁴C-MTBE, ont présenté un pic de concentration plasmatique en moins de 15 min, suggérant une absorption rapide. En 48 h, de 80 à 95 % de la radioactivité de départ (inhalée ou ingérée) a été récupérée dans l'air exhalé et l'urine, suggérant un taux d'absorption élevé (Miller *et al.*, 1997). Par voie cutanée, l'absorption du MTBE est moins importante, et augmente avec la dose. Chez le rat, elle a été estimée à 14,5 % à la dose de 40 mg/kg et 35,7 % à la dose de 400 mg/kg (Miller *et al.*, 1997). L'absorption cutanée se produit probablement par diffusion passive (ATSDR, 1998).

Le MTBE absorbé passe dans le sang où sa demi-vie est de l'ordre de 0,5 à 0,8 h, une partie étant éliminée par inhalation, l'autre partie étant déméthylée en *tert*-butanol (TBA) et formaldéhyde via les cytochromes P₄₅₀2E1 et P₄₅₀2B1 (Brady *et al.*, 1990). Le formaldéhyde

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

peut être ensuite réduit en méthanol et oxydé en acide formique (Snyder, 1979), qui peut à son tour être métabolisé en dioxyde de carbone. Le TBA est métabolisé en 2-méthyl-1,2-propanediol et en acide α -hydroxyisobutyrique, qui sont éliminés par voie urinaire. Le MTBE et son métabolite majeur, le TBA, ont été retrouvés dans le cerveau, le foie, le tissu graisseux et les reins (Savolainen *et al.*, 1985 ; Borghoff *et al.*, 1998).

L'exposition de rats à du MTBE radiomarké, par inhalation (400 ou 8000 ppm durant 6 h) ou voie orale (40 ou 400 mg/kg en une prise), a montré que l'élimination de ce composé et de ses métabolites était quasiment totale au bout de 48 h et se produisait essentiellement par voie pulmonaire et rénale, et ce quelle que soit la voie d'administration (Miller *et al.*, 1997). Il n'y a donc pas d'accumulation significative dans l'organisme.

3.2 Toxicologie aiguë

Études chez l'homme

Aucune donnée n'est disponible concernant la mortalité chez l'homme après inhalation ou ingestion de MTBE.

Afin d'augmenter l'indice d'octane des carburants et plus récemment, afin de réduire l'émission de dioxyde de carbone, le MTBE a été utilisé comme additif à l'essence, à raison de 15% en volume. En 1992, peu de temps après l'addition de MTBE dans les carburants, en Alaska notamment, de nombreux utilisateurs se sont plaints de maux de tête, d'irritation oculaire et de toux (Beller et Middaugh, 1992 ; Chandler et Middaugh, 1992). Diverses études épidémiologiques et expérimentales ont été initiées. Dans cette partie sont décrites uniquement les études d'exposition contrôlée, les études de terrain, concernant des expositions répétées, étant développées dans la partie 3.3. "Toxicologie chronique".

L'exposition de volontaires sains à des doses correspondant à l'exposition de populations durant un trajet de banlieue (5-6 mg/m³ durant 1 h), n'a induit aucune inflammation des muqueuses oculaires ou nasales et aucun symptôme tel que céphalée, fatigue, irritation, hormis une sensation de gêne liée à l'odeur, surtout chez les femmes (Prah *et al.*, 1994 ; Cain *et al.*, 1996). Des résultats similaires ont été observés pour des expositions à des niveaux plus élevés : 18, 90 ou 180 mg/m³ (5, 25 ou 50 ppm) durant 2 h (Johanson *et al.*, 1995 ; Nihlen *et al.*, 1998a). Des effets légers, essentiellement une sensation de lourdeur dans la tête, et dans une moindre mesure une irritation des muqueuses, ont été décelés chez des volontaires exposés durant 3 h à 268 mg/m³ (75 ppm) (Riihimaki *et al.*, 1996). Au cours de ces études, l'odeur du MTBE a entraîné une gêne importante chez les personnes exposées. En effet, le MTBE a une odeur nauséabonde, détectable dès 0,1 à 0,2 mg/m³ et identifiable dès 0,2 à 0,5 mg/m³ pour le produit pur (TRC, 1993 ; Smith et Duffy, 1995). En mélange dans l'essence, la limite de détection se situe entre 0,3 et 3 mg/m³ (HEI, 1996).

D'après ces résultats, il est peu probable que le MTBE puisse, à lui seul, exercer des effets toxiques aigus sur la population générale dans les conditions habituelles d'exposition par la voie respiratoire. Il est cependant à noter que les effets potentiels d'essences additionnées de

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

MTBE, dans les conditions où la plupart des gens sont exposés à cet additif lorsqu'ils utilisent des carburants oxygénés, n'ont été étudiés ni expérimentalement, ni par le biais de méthodes épidémiologiques prospectives. Par ailleurs, le rôle de facteurs tels que la perception de la présence de MTBE, explicable en partie par l'odeur particulière de ce composé, n'a pas été étudié non plus.

Le MTBE a été également utilisé chez de nombreux patients pour traiter les calculs biliaires. Le traitement consiste à instiller puis aspirer, à raison de 4 à 6 fois par minute, 1 à 15 mL de MTBE dans la vésicule biliaire via un catheter transhépatique. Le temps moyen de traitement est de quelques heures, voire dans certains cas de trois jours, à raison de 7 h/j (CE, 2000). Au cours du traitement, des complications légères sont fréquemment observées, telles que nausées, somnolence, vomissements, sensations locales de brûlures, et une élévation transitoire des transaminases hépatiques, accompagnée de fièvre, a été notée chez 5 à 24 % des patients (Neoptolemos *et al.*, 1990 ; Leuschner *et al.*, 1991 ; Janowitz *et al.*, 1993). Ces derniers symptômes se produisant le plus souvent après retrait du catheter, ils peuvent s'expliquer par une fuite transitoire de bile (Thistle *et al.*, 1989) mais cependant, on ne peut exclure la possibilité d'une action directe du MTBE sur les hépatocytes. Par ailleurs, il a été montré que le MTBE pouvait avoir une action inflammatoire et irritante au niveau de la paroi de la vésicule biliaire et du duodénum (Leuschner *et al.*, 1991 ; Van Sonnenberg *et al.*, 1991 ; Janowitz *et al.*, 1993). Dans certains cas, le MTBE a débordé de la vésicule biliaire et s'est retrouvé au niveau du canal cystique puis du duodénum. Les patients présentent alors une légère sédation voire une désorientation, et l'odeur du MTBE est décelable dans l'haleine (Ponchon *et al.*, 1988). Un cas de coma, réversible en quatre heures, a été observé chez un patient après débordement de 15 mL de MTBE. Une insuffisance rénale aiguë s'est ensuite développée, probablement liée à une hémolyse. Après traitement par dialyse durant 18 jours, la fonction rénale s'est complètement rétablie (Ponchon *et al.*, 1988). Après débordement de 5 à 7 mL de MTBE par heure durant 7 heures, une patiente âgée a présenté une ulcération superficielle du duodénum (Thistle *et al.*, 1989).

Études chez l'animal

Chez diverses espèces animales, le MTBE présente une toxicité aiguë faible par inhalation, voie orale et cutanée.

Par inhalation, une CL₅₀ de 39 460 ppm (142 000 mg/m³) sur 4 heures a été établie chez le rat (ARCO Chemical Company, 1980). Les animaux présentaient une irritation oculaire et nasale, une mauvaise coordination et une respiration irrégulière et rapide. Aux plus fortes concentrations, la respiration était superficielle et épisodique, aboutissant à la mort des animaux. Les survivants avaient totalement récupéré en 24 h. Chez la souris, une CL₅₀ de 180 000 ppm pour 10 min d'exposition a été déterminée (Snamprogetti, 1980). Aucune mortalité n'a été notée chez des rats, souris ou lapins, exposés par intermittence entre 1 et 13 jours à 8 000 ppm de MTBE (Dodd et Kintigh, 1989 ; Vergnes et Chun, 1989 ; Vergnes et Chun, 1994), ou exposés durant la gestation (Conaway *et al.*, 1985 ; Tyl, 1989). Les deux organes cibles privilégiés du MTBE par inhalation sont le système respiratoire et le système

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

nerveux central. Des rats exposés à 400 ou 8 000 ppm de MTBE durant 6 heures ont présenté une ataxie en 30 minutes et un assoupissement au bout de 1 h 30 (Biosereach Laboratories, 1990a). Une neurotoxicité a été observée chez des souris exposées par intermittence durant 2 jours à 3 000 ppm (hypoactivité) et 8 000 ppm (hypoactivité, respiration abdominale, ataxie et prostration) (Vergnes et Chun, 1994). Chez le rat, un NOAEL de 800 ppm a été établi pour 6 heures d'exposition (Gill, 1989).

Par voie orale, la DL₅₀ a été estimée à 3 800 mg/kg chez le rat (ARCO Chemical Company, 1980) et 4 000 mg/kg chez la souris (Little *et al.*, 1979). Le système nerveux central (SNC) est la cible principale du MTBE. Des doses fortes par voie orale (= 4 080 mg/kg) causent une forte dépression du SNC, une ataxie, des tremblements et une respiration pénible chez le rat (ARCO Chemical Company, 1980). Ces signes apparaissent rapidement mais disparaissent ou sont fortement atténués au bout de 24 h. Un NOAEL de 40 mg/kg pour les effets neurologiques a été identifié (Biosereach Laboratories, 1990b). Outre des effets respiratoires, le MTBE par voie orale a des effets irritants sur le tractus gastro-intestinal, se traduisant notamment par des diarrhées chez le rat (Robinson *et al.*, 1990).

Par voie cutanée, aucune mortalité n'a été observée chez des rats exposés à 400 mg/kg (Biosereach Laboratories, 1990b) ou chez des lapins exposés à 10 000 mg/kg (ARCO Chemical Company, 1980) durant 24 h. Chez ces derniers, une irritation locale cutanée a été observée, se traduisant par des érythèmes, œdèmes, épaisissements et nécroses. Le MTBE ne semble pas avoir de potentiel sensibilisant (Cuthbert, 1979 ; Litton Bionetics, 1980). Le MTBE a également induit des irritations oculaires réversibles chez des lapins, après instillation de 0,1 mL au niveau de la conjonctive, caractérisées par une congestion, une opacification de la cornée et une lacrymation (Snamprogetti, 1980).

3.3 Toxicologie chronique

3.3.1 Effets systémiques

Études chez l'homme

Après addition du MTBE à l'essence, divers utilisateurs se sont plaints de maux de tête, nausées, vertiges (voir paragraphe 3.2). Un certain nombre d'études épidémiologiques ont été initiées par le centre de prévention et de contrôle des maladies (CDC) aux Etats-Unis.

Une étude pilote a été réalisée en Alaska, pour établir un lien éventuel entre l'exposition au MTBE et les symptômes observés (Moolenaar *et al.*, 1994). Durant le programme d'oxygénation des carburants (phase I) et trois mois après sa suspension (phase II), l'exposition a été évaluée par mesure des concentrations en MTBE dans l'air et des teneurs sanguines en MTBE et *tert*-butanol (TBA), chez des travailleurs fortement exposés aux vapeurs d'essence (pompistes, mécaniciens). Un questionnaire a permis d'établir la prévalence de 15 symptômes, dont 7 symptômes clés, issus des plaintes enregistrées (céphalée, irritation oculaire, brûlures de la gorge et du nez, toux, nausées ou vomissements, vertiges, désorientation) et 8 autres (fatigue, fièvre, transpiration ou frissons, diarrhée, malaise, irritation cutanée, douleur

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

musculaire et difficultés respiratoires). Les teneurs sanguines en MTBE, bien qu'environ six fois plus élevées durant la phase I par rapport à la phase II, étaient globalement faibles (inférieures à 0,5 $\mu\text{mol/L}$ soit 44 $\mu\text{g/L}$). L'apparition des symptômes clés a été plus importante durant la phase I (céphalées : 13/18, irritations oculaires : 12/18, nausées : 6/18, vertiges : 8/18, désorientation : 6/18) par rapport à la phase II (céphalées : 1/28, irritations oculaires : 2/28, nausées : 1/28, vertiges : 0/18, désorientation : 0/18). Les travailleurs présentant les teneurs sanguines en MTBE les plus élevées (jusqu'à 38 $\mu\text{g/L}$) ont rapporté le plus de symptômes, bien que la relation ne soit pas significative. Un résultat similaire a été observé sur une population de 37 travailleurs et 14 banlieusards (White *et al.*, 1995).

Dans une étude visant à déterminer les effets du MTBE sur le système immunitaire, aucun effet n'a été noté sur les teneurs sanguines en interleukine 6 chez des personnes exposées à des émanations de carburants oxygénés (Duffy, 1994).

Une étude de cohorte a examiné la prévalence de divers symptômes chez 115 garagistes exposés à l'essence oxygénée, par rapport à un groupe de 122 garagistes, 10 semaines après arrêt de l'emploi de ce type de carburant (Mohr *et al.*, 1994). L'examen des questionnaires a montré que l'ensemble des travailleurs se plaignaient de "symptômes associés au MTBE" (sans plus de précision) à l'issue d'une journée de travail. Toutefois, aucune différence significative entre les deux populations n'a été notée.

Une étude téléphonique a été menée dans le Wisconsin en 1995, afin d'apprécier la prévalence et l'étendue des plaintes suite à l'utilisation de carburant reformulé (Anderson *et al.*, 1995). Environ 1 500 personnes ont été questionnées. Les résultats de cette étude ont montré que les symptômes enregistrés (irritation de la gorge, difficultés à respirer, congestion des sinus) étaient en relation avec l'âge, le statut allergique et le fait d'avoir eu récemment une affection respiratoire type rhume ou grippe, mais pas avec le fait d'avoir acheté du carburant (et donc d'avoir été exposé). De plus, les individus sensibilisés au problème et reconnaissant avoir acheté du carburant contenant du MTBE se plaignaient plus que les autres, ce qui suggérait un biais dans la perception et l'attribution aux carburants oxygénés de tout symptôme inhabituel. Au vu de ces résultats, une commission d'experts indépendants a conclu que cette étude ne permettait pas de prouver que l'exposition aux carburants reformulés était associée à des effets conséquents sur la santé (HEI, 1996).

Une étude a été menée en Finlande pour apprécier la prévalence de symptômes neurophysiologiques (sensoriels et moteurs) chez des conducteurs de camions-citernes exposés à de l'essence contenant 10 % de MTBE, par rapport à des livreurs de lait non exposés (Hakkola *et al.*, 1996). Une corrélation a été trouvée entre la prévalence des symptômes et l'âge ou les maladies chroniques. Bien qu'il y ait plus de symptômes nerveux chez les conducteurs de camions-citernes, cette différence n'était pas significative et sans relation avec la durée du travail.

L'état des lymphocytes présents dans le sang périphérique a été examiné chez un groupe de 60 patients (38 hommes et 22 femmes dont l'âge moyen est de 42 ans, allant de 18 à 71 ans) ayant été exposés par voie orale à de l'eau contaminée par du MTBE (1 à 76 $\mu\text{g/mL}$) et du

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

benzène (0,2 à 14 µg/mL). L'examen a été réalisé 1 an après la dernière exposition (Vojdani *et al.*, 1997). Le groupe témoin (17 hommes et 15 femmes) utilisé dans cette étude comprenait des volontaires sains habitant dans la même région que les patients mais n'ayant pas été contaminés par voie orale ou par voie respiratoire par du MTBE ou par d'autres substances. Le groupe de patients présentait de sévères maux de têtes, des malaises, une fatigue, un épuisement, une difficulté à se concentrer, une anxiété, des étourdissements, des insomnies et une perte de mémoire à court terme. Les résultats ont montré que 1 à 58 % des lymphocytes du sang périphérique rentraient en apoptose alors que ce pourcentage était de 1 à 28 % chez le groupe témoin. De plus, alors que 52 % des cellules étaient en phase S du cycle cellulaire (phase de réplication de l'ADN) ou en mitose (phase de division cellulaire), 89 % des cellules du groupe témoin étaient en phase stationnaire. Cette étude a mis en avant des changements concernant les cellules immunocompétentes mais aucune conclusion concernant les causes de ce changement ne peut être établie.

Études chez l'animal

L'exposition réitérée au MTBE a été étudiée chez le rat et la souris. Au cours de ces études, des effets sur le système nerveux central (hypoactivité, ataxie) ont été observés à la fin de chaque exposition journalière, chez des animaux soumis par inhalation à des doses supérieures à 4 000 ppm (Dodd et Kintigh, 1989 ; Chun et Kintigh, 1993 ; Lington *et al.*, 1997) ou par voie orale à des doses comprises entre 440 et 1 200 mg/kg/j (Robinson *et al.*, 1990 ; IITRI, 1992). On peut considérer que ces manifestations correspondent plus à des effets aigus que chroniques.

Outre ces symptômes, une augmentation du poids relatif du foie et des reins a été fréquemment observée après exposition par inhalation (Dodd et Kintigh, 1989 ; Burleigh-Flayer *et al.*, 1992 ; Chun *et al.*, 1992 ; Chun et Kintigh, 1993) ou par voie orale (Robinson *et al.*, 1990 ; IITRI, 1992 ; Zhou et Ye, 1999).

Chez le rat cependant, la toxicité hépatique du MTBE apparaît peu importante : des animaux exposés jusqu'à 8 000 ppm de MTBE durant 4-5 semaines (Chun et Kintigh, 1993) ou 13 semaines (Dodd et Kintigh, 1989), n'ont pas présenté de signes cliniques ou histologiques de toxicité hépatique. Un résultat similaire a été observé chez des rats exposés par voie orale à 1 750 mg/kg/j durant 4 semaines (IITRI, 1992) ou à 1 000 mg/kg/j durant 104 semaines (Belpoggi *et al.*, 1995). Une modification de l'activité de certaines enzymes hépatiques a pu être observée (Greenough *et al.*, 1980 ; Dodd et Kintigh, 1989) mais la signification biologique de ces effets est peu claire. Une diminution significative de l'urée sanguine a été observée chez des rats dès 100 mg/kg/j durant 90 jours (Robinson *et al.*, 1990).

La toxicité hépatique du MTBE apparaît légèrement plus importante chez la souris, se traduisant notamment par une hypertrophie cellulaire centrilobulaire à des doses de 8 000 ppm durant 28 jours (Chun et Kintigh, 1993) ou 3 000 ppm durant 18 mois (Burleigh-Flayer *et al.*, 1992).

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

Chez le rat mâle, le MTBE induit spécifiquement une néphropathie se traduisant par une dégénérescence hyaline au niveau des tubules proximaux. Cet effet a été observé pour des expositions par inhalation à des doses de 8 000 ppm durant 13 semaines (Dodd et Kintigh, 1989) ou par voie orale à des doses de 1 428 mg/kg/j durant 14 jours (Robinson *et al.*, 1990) ou 440 mg/kg/j durant 4 semaines (IITRI, 1992). La formation de gouttelettes hyalines au niveau des cellules tubulaires rénales suggère une accumulation d'α_{2u}-globuline, qui est une protéine spécifique des rats mâles (ATSDR, 1998). Ces derniers, à la différence des femelles, ont présenté une augmentation de la quantité d'α_{2u}-globuline après exposition à plus de 800 ppm de MTBE durant 13 semaines. Cette accumulation n'était cependant pas dose-dépendante et présentait un caractère atypique (Swenberg et Dietrich, 1991). L'utilisation d'un anticorps anti-α_{2u}-globuline n'a pas mis en évidence d'accumulation de cette protéine au niveau des lésions rénales observées chez des rats mâles après exposition à 8000 ppm de MTBE durant 4 semaines (Chun et Kintigh, 1993). Ceci suggère un autre mode d'action, peut-être l'accumulation d'une autre protéine spécifique aux rats mâles (ATSDR, 1998). En raison de la spécificité probable de cette atteinte, cet effet du MTBE ne serait pas à considérer chez l'homme.

Enfin, l'exposition réitérée au MTBE par inhalation (1 000-8 000 ppm durant 13 semaines) ou par voie orale (1 200 mg/kg/j durant 13 semaines) a induit des effets légers au niveau de la numération sanguine (Dodd et Kintigh, 1989 ; Robinson *et al.*, 1990).

Effets systémiques

| Substance Chimique | Voies d'exposition | Taux d'absorption | | Organe cible | |
|--------------------|--------------------|-------------------|---------------|--------------------------------|-----------------------|
| | | Homme | Animal | Principal | Secondaire |
| MTBE | Inhalation | 32 - 42 %* | 80 % | SNC ** Système respiratoire | Sang Foie (souris) |
| | Ingestion | ND | 80 % | SNC ** TGI *** | |
| | Cutanée | ND | 14,5 - 35,7 % | | |

*Taux net (non compris les teneurs dans l'air exhalé).

** Système nerveux central

*** Tractus gastrointestinal

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

3.3.2 Effets cancérigènes

Classification

L'Union Européenne

Le MTBE a été examiné par l'Union Européenne mais n'a pas été classé (JOCE, 2004).

CIRC - IARC

Groupe 3 : ne peut être classé pour sa cancérogénicité pour l'homme (1999).

US EPA (IRIS)

L'effet cancérogène du MTBE n'a pas été classé par l'US EPA

Études principales

Études chez l'homme

Aucune donnée n'est disponible concernant la cancérogénicité du MTBE chez l'homme, et ce, quelle que soit la voie d'administration (ATSDR, 1998).

Études chez l'animal

Trois études expérimentales ont évalué le caractère cancérogène du MTBE chez les rongeurs.

Une étude d'inhalation a été menée chez des rats Fischer 344 exposés à 400, 3 000 et 8 000 ppm (1 430, 10 700 et 28 600 mg/m³) de MTBE (Chun *et al.*, 1992). L'étude a duré 104 semaines dans le groupe faiblement exposé, 97 semaines dans le groupe moyennement exposé et 82 semaines dans le groupe fortement exposé, en raison d'une mortalité élevée, due à une néphropathie chronique progressive chez les mâles.

L'étude montre, malgré une fréquence élevée dans le groupe témoin, une augmentation statistiquement significative de l'incidence des tumeurs testiculaires intertitielles dans le groupe moyennement et fortement exposé, avec une relation dose réponse nette (témoins : 32/50, 400 ppm : 33/50, 3 000 ppm : 41/50 et 8 000 ppm : 47/50). Toutefois, les rats Fischer développent souvent des tumeurs testiculaires, comme en témoigne l'incidence élevée chez le groupe témoin. De plus, les incidences aux deux plus fortes doses étaient dans l'intervalle des témoins historiques, alors que l'incidence dans le groupe témoin était anormalement basse.

Une augmentation de l'incidence des tumeurs rénales (adénomes et carcinomes tubulaires) a été observée chez les mâles exposés aux deux doses les plus fortes (témoins : 1/50, 400 ppm : 0/50, 3 000 ppm : 8/50 et 8 000 ppm : 3/50). L'augmentation était statistiquement significative à 3 000 ppm mais pas à 8 000 ppm, ce qui pourrait s'expliquer par un taux de mortalité élevé et une diminution de la durée de vie des animaux dans ce groupe. Tenant compte des critères spécifiés par l'US EPA (1992), l'augmentation des tumeurs rénales chez les

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

rats n'est pas liée à une accumulation d' α_2 -globuline, qui est une protéine spécifique aux rats mâles.

Belpoggi *et al.*, (1995) ont observé une augmentation significative de la formation de tumeurs testiculaires (adénomes des cellules de Leydig) chez des rats Sprague-Dawley, avec des témoins montrant une plus faible incidence de tumeurs que dans l'étude de Chun (témoins : 2/26, 250 mg/kg/j : 2/25, 1 000 mg/kg/j : 11/32).

Le MTBE a été administré par gavage, dans l'huile d'olive, 4 fois par semaine pendant 104 semaines, les animaux étant ensuite sacrifiés à 130 semaines.

Aux doses de 250 et 1 000 mg/kg/j, une augmentation de la fréquence des leucémies et des lymphomes a été observée chez les rats femelles, avec une relation dose réponse (témoins : 2/60, 250 mg/kg/j : 6/60, 1 000 mg/kg/j : 12/60).

Cette étude supporte les conclusions de Chun et souligne que le rat Sprague-Dawley est un meilleur modèle d'étude des tumeurs testiculaires que le rat Fischer 344.

Chez les souris exposées durant 18 mois (6 h/j, 5 j/7) à 400, 3 000 ou 8 000 ppm de MTBE, une augmentation de l'incidence des adénomes hépatiques a été observée chez les femelles à la plus forte dose (témoins : 2/50, 400 ppm : 1/50, 3 000 ppm : 2/50 et 8 000 ppm : 10/50). Les mâles à cette dose ont présenté également une augmentation de l'incidence des adénomes et carcinomes hépatocellulaires mais non significative (Burleigh-Flayer *et al.*, 1992).

Le MTBE, dans un essai d'initiation/promotion de tumeurs hépatiques chez la souris, est apparu inactif (Moser *et al.*, 1996).

La cancérogénèse des deux principaux métabolites du MTBE, que sont le *tert*-butanol (TBA) et le formaldéhyde, a été étudiée chez l'animal. Le TBA n'est pas considéré comme mutagène mais, administré dans l'eau de boisson, il a induit une augmentation de l'incidence des adénomes et carcinomes tubulaires rénaux chez les rats mâles. Chez les souris femelles, le TBA a induit des adénomes thyroïdiens, et, chez les deux sexes, une inflammation et une hyperplasie de la vessie (Cirvello *et al.*, 1995). Pour le rat mâle, l'augmentation des tumeurs est observée à des niveaux d'exposition inférieurs aux doses maximales tolérables par voie digestive.

Le formaldéhyde est classé mutagène et cancérigène probable chez l'homme (catégorie 1 de l'IARC).

Caractère génotoxique :

Le MTBE a été examiné mais n'a pas fait l'objet d'une classification par l'Union Européenne (JOCE, 2004). Il est considéré comme non génotoxique sans activation métabolique (US EPA, 1993).

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement

Études chez l'homme

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets du MTBE sur les fonctions de reproduction et le développement, et ce, quelle que soit la voie d'administration (ATSDR, 1998).

Études chez l'animal

Par inhalation, l'exposition aiguë ou à plus long terme d'animaux au MTBE ne semble pas modifier les fonctions de reproduction. Aucun effet n'a été noté sur les appareils reproducteurs mâles et femelles de rats exposés à 3 000 ppm de MTBE durant 9 jours (Biodynamics, 1981). L'exposition de rats et de souris durant la gestation à 2 500 ppm de MTBE n'a pas modifié le nombre moyen d'implantations utérines, de résorption ou de foetus vivants (Conaway *et al.*, 1985). Un résultat similaire a été noté chez des lapines exposées durant 13 jours (Tyl, 1989) ou chez des souris exposées durant 10 jours (Tyl et Nepper-Bradley, 1989) à 8 000 ppm pendant la gestation. L'exposition de souris mâles durant 13 jours à 8 000 ppm de MTBE n'a induit aucun changement au niveau testiculaire (Dodd et Kintigh, 1989). Aucun effet sur les fonctions de reproduction n'a également été noté chez des rats mâles et femelles exposés à 250-2 500 ppm de MTBE durant 16-28 semaines (Biles *et al.*, 1987), chez des rats exposés à 8 000 ppm de MTBE durant 13 à 19 semaines (Greenough *et al.*, 1980 ; Dodd et Kintigh, 1989 ; Nepper-Bradley, 1991) ou chez des rats ou des souris exposés chroniquement (18-24 mois) par intermittence à 8 000 ppm de MTBE (Burleigh-Flayer *et al.*, 1992 ; Chun *et al.*, 1992).

Concernant les effets sur le développement, le MTBE inhalé à court terme (10 ou 13 jours durant la gestation) ne semble pas être tératogène chez le rat et le lapin pour des expositions respectives de 2 500 ppm (Conaway *et al.*, 1985) ou 8 000 ppm (Tyl, 1989). A plus long terme (16-28 semaines), aucun effet n'a été noté chez des rats exposés à 250-2 500 ppm (Biles *et al.*, 1987). Une diminution du poids des foetus a été notée à 3 000 et 8 000 ppm de MTBE (Nepper-Bradley, 1991). Des effets plus importants ont été mis en évidence chez la souris, mais à des doses causant une toxicité maternelle. L'exposition de femelles à 8 000 ppm durant 10 jours pendant la gestation a induit une augmentation des résorptions tardives et une diminution des implantations et du poids des foetus. Une augmentation des malformations du squelette a également été notée. A 4 000 ppm, les foetus présentaient des retards d'ossification et une diminution de poids. Le NOAEL pour cet effet est de 1 000 ppm (Tyl et Nepper-Bradley, 1989).

Par voie orale, Le MTBE a également peu d'effets sur les fonctions de reproduction. Aucune modification des appareils reproducteurs mâles et femelles n'a été notée chez des rats exposés à 1 428 mg/kg/j de MTBE durant 14 jours (Robinson *et al.*, 1990), à 1 750 mg/kg/j durant 4 semaines (IITRI, 1992), à 1 200 mg/kg/j durant 90 jours (Robinson *et al.*, 1990) ou à 1 000 mg/kg/j durant 104 jours (Belpoggi *et al.*, 1995). Toutefois, une augmentation significative de tumeurs des cellules de Leydig testiculaires a été notée chez les mâles.

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

Aucune étude n'est disponible concernant les effets du MTBE administré oralement sur le développement.

3.4 Valeurs toxicologiques de référence

Une Valeur Toxicologique de Référence (VTR) est un indice qui est établi à partir de la relation entre une dose externe d'exposition à une substance dangereuse et la survenue d'un effet néfaste. Les valeurs toxicologiques de référence proviennent de différents organismes dont la notoriété internationale est variable.

L'INERIS présente en première approche les VTR publiées par l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS. En seconde approche, les VTR publiées par d'autres organismes, notamment Santé Canada, le RIVM et l'OEHHA, peuvent être retenues pour la discussion si des valeurs existent.

3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

| Source | Voie d'exposition | Facteur d'incertitude | Valeur de référence | Année de révision |
|--------|-------------------|-----------------------|---|-------------------|
| ATSDR | Inhalation | 100 | MRL = 7,2 mg/m ³ (aiguë) | 1998 |
| | | 100 | MRL = 2,5 mg/m ³ (intermédiaire) | 1998 |
| | | 100 | MRL = 2,5 mg/m ³ (chronique) | 1998 |
| ATSDR | Orale | 100 | MRL = 0,4 mg/kg/j (aiguë) | 1998 |
| | | 300 | MRL = 0,3 mg/kg/j (intermédiaire) | 1998 |
| US EPA | Inhalation | 100 | 3 mg/m ³ (chronique) | 1993 |

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Non disponibles.

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

L'ATSDR propose un MRL de 7,2 mg/m³ (2 ppm) pour une exposition aiguë par inhalation (1998)

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez des rats, exposés jusqu'à 8 000 ppm de MTBE durant 6 heures (Gill, 1989). Un NOAEL de 800 ppm pour les effets neurologiques a été déterminé et a servi à calculer un MRL de 2 ppm pour les expositions aiguës par inhalation.

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

Facteurs d'incertitude : un facteur 10 a été appliqué pour l'extrapolation de données animales vers l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : $800 \text{ ppm} \times 6 \text{ h}/24 \text{ h} \times 1/100 = 2 \text{ ppm}$

L'ATSDR propose un MRL de 2,5 mg/m³ (0,7 ppm) pour une exposition intermédiaire par inhalation (1998)

Cette valeur a été établie à partir d'une étude de reproduction chez le rat. Les animaux ont été exposés jusqu'à 8 000 ppm de MTBE, à raison de 5-7 j/sem, 6 h/j (Nepper-Bradley, 1991). L'exposition à 8 000 ppm durant 10 semaines avant l'accouplement et jusqu'au 19^{ème} jour de gestation a entraîné une hypersalivation et une baisse d'activité chez les générations F0 et F1. Une hypoactivité a été également notée à 3 000 ppm. Le NOAEL pour cette étude est de 400 ppm et a servi à calculer un MRL de 0,7 ppm pour les expositions intermédiaires par inhalation.

Facteurs d'incertitude : un facteur 10 a été appliqué pour l'extrapolation de données animales vers l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : $400 \text{ ppm} \times 6 \text{ h}/24 \text{ h} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j} \times 1/100 = 0,7 \text{ ppm}$

L'ATSDR propose un MRL de 2,5 mg/m³ (0,7 ppm) pour une exposition chronique par inhalation (1998)

Cette valeur, similaire à celle obtenue pour une exposition intermédiaire, a été établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez des rats, exposés jusqu'à 8 000 ppm de MTBE à raison de 5-7 j/sem, 6 h/j durant 24 mois (Chun *et al.*, 1992). Un NOAEL de 400 ppm pour les effets rénaux a été déterminé et a servi à calculer un MRL de 0,7 ppm pour les expositions chroniques par inhalation.

Facteurs d'incertitude : un facteur 10 a été appliqué pour l'extrapolation de données animales vers l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : $400 \text{ ppm} \times 6 \text{ h}/24 \text{ h} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j} \times 1/100 = 0,7 \text{ ppm}$

L'ATSDR propose un MRL de 0,4 mg/kg/j pour une exposition aiguë par voie orale (1998)

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez des rats, exposés au MTBE par gavage à des doses de 40 et 400 mg/kg (Biosereach Laboratories, 1990b). Les rats exposés à la plus forte dose ont présenté des signes de somnolence. Un NOAEL de 40 mg/kg a été établi pour cet effet et a servi à calculer un MRL de 0,4 mg/kg/j pour les courtes durées.

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

Facteurs d'incertitude : un facteur 10 est appliqué pour l'extrapolation de données animales vers l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : $40 \text{ mg/kg} \times 1/100 = 0,4 \text{ mg/kg/j}$

L'ATSDR propose un MRL de 0,3 mg/kg/j pour une exposition intermédiaire par voie orale (1998)

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez des rats, exposés au MTBE par gavage dans l'huile de maïs à des doses de 0, 100, 300, 900 ou 1200 mg/kg/j durant 90 jours (7 j/sem) (Robinson *et al.*, 1990). A la plus faible dose (100 mg/kg/j), des effets hépatiques ont été notés chez les mâles et les femelles. Ce LOAEL a servi à calculer un MRL de 0,3 mg/kg/j pour les durées intermédiaires.

Facteurs d'incertitude : un facteur 3 est appliqué pour l'utilisation d'un LOAEL, un facteur 10 pour l'extrapolation de données animales vers l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : $100 \text{ mg/kg/j} \times 1/300 = 0,3 \text{ mg/kg/j}$

NB : Aucun MRL n'a été calculé pour une exposition orale chronique car la seule étude disponible (Belpoggi *et al.*, 1995) a montré des effets sérieux (mortalité, lymphomes et leucémies) à la plus faible dose testée (250 mg/kg/j).

L'US EPA (IRIS) propose un RfC de 3 mg/m³ (0,8 ppm) pour une exposition chronique par inhalation (1993)

Cette valeur se base sur un NOAEL de 400 ppm (1 450 mg/m³), 6 h/j, 5 j/sem, dans une étude d'inhalation de 24 mois sur rats (Chun *et al.*, 1992). Les animaux exposés à 3 000 ppm et au-delà ont présenté des effets rénaux et hépatiques ainsi qu'une prostration accrue chez les femelles.

Facteurs d'incertitude : un facteur 3 a été appliqué pour l'extrapolation de données animales vers l'homme (un facteur 10 n'a pas été jugé nécessaire en raison de l'utilisation d'ajustements dosimétriques), un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population et un facteur 3 en raison d'un manque de données biologiques et cliniques au cours de cette étude. Le produit de ces facteurs a été arrondi à 100.

Calcul : $1\,450 \text{ mg/m}^3 \times 6 \text{ h}/24 \text{ h} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j} \times 1/100 = 2,6 \text{ mg/m}^3$

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence de Santé Canada, du RIVM et de l'OEHHA

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

| Source | Voie d'exposition | Facteur d'incertitude | Valeur de référence | Année de révision |
|--------------|-------------------|-----------------------|--|-------------------|
| Santé Canada | Inhalation | 10 000 | CA = $3,7 \cdot 10^{-2}$ mg/m ³ | 1991 |
| | Orale | 10 000 | DJA = 10^{-2} mg/kg/j | 1991 |
| OEHHA | Inhalation | 30 | REL = 8 mg/m ³ | 2003 |

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

| Source | Voie d'exposition | Valeur de référence | Année de révision |
|--------|-------------------|---|-------------------|
| OEHHA | Inhalation | ERU _i = $2,6 \cdot 10^{-7}$ (µg/m ³) ⁻¹ | 2002 |

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

Santé Canada propose une CA de $3,7 \cdot 10^{-2}$ mg/m³ pour une exposition chronique par inhalation (1991).

Cette valeur est issue d'une étude expérimentale d'inhalation chez le rat (Dodd et Kintigh, 1989), exposé à 0, 2 915, 14 151 ou 29 035 mg/m³ de MTBE durant 13 semaines (6 h/j, 5 j/sem). Les effets critiques étudiés étaient l'histopathologie des poumons, les niveaux en corticostérone plasmatiques, l'activité motrice et divers effets neuro-comportementaux. Un NOAEL de 2 915 mg/m³ a été évalué. Cette valeur a été ajustée pour une exposition continue et pour les paramètres respiratoires d'enfants âgés de 5 à 11 ans.

Facteurs d'incertitude : un facteur 10 a été appliqué pour l'extrapolation des données animales à l'homme, un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population humaine et un facteur 100 pour la faible durée de l'étude, le manque de données sur les effets cancérogènes et l'existence d'effets légers au NOAEL considéré (qui pourrait également être considéré comme un LOEL).

Calcul : $2\,915 \times 6 \text{ h}/24 \times 5 \text{ j}/7 \times (0,11 \text{ m}^3 / 0,35 \text{ kg}) / (12 \text{ m}^3 / 27 \text{ kg}) \times 1 / 10\,000$
 = $3,7 \cdot 10^{-2}$ mg/m³

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

Santé Canada propose une DJA de 10^{-2} mg/kg/j pour une exposition chronique par voie orale (1991).

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale chez le rat, exposé par gavage au MTBE dans l'huile de maïs aux doses de 100, 300, 900 et 1 200 mg/kg/j durant 90 jours (Robinson *et al.*, 1990). Une augmentation du poids relatif des reins et une diminution des taux de glucose et calcium sanguins ont été observés. Malgré l'existence d'effets très légers à 100 mg/kg/j, cette valeur est considérée comme un NOAEL.

Facteurs d'incertitude : un facteur 10 a été appliqué pour l'extrapolation des données animales à l'homme, un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population humaine et un facteur 100 pour la faible durée de l'étude, le manque de données sur les effets cancérogènes et l'existence d'effets légers au NOAEL considéré (qui pourrait également être considéré comme un LOEL).

Calcul : $100 \text{ mg/kg/j} \times 1/10\ 000 = 0,01 \text{ mg/kg/j}$

L'OEHHA propose un REL de 8 mg/m^3 pour une exposition chronique par inhalation (2003).

Cette valeur est issue de la même étude que celle utilisée par l'US EPA pour le calcul de la RfC. Elle se base sur un NOAEL de 400 ppm ($1\ 450 \text{ mg/m}^3$), 6 h/j, 5 j/sem, dans une étude d'inhalation de 24 mois sur rats (Chun *et al.*, 1992). Les animaux exposés à 3 000 ppm et au-delà ont présenté des effets rénaux et hépatiques ainsi qu'une prostration accrue chez les femelles.

Facteurs d'incertitude : un facteur 3 a été appliqué pour l'extrapolation de données animales vers l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

Rem : L'OEHHA n'a pas repris le facteur 3 supplémentaire utilisé par l'US EPA (manque de données biologiques et cliniques au cours de cette étude) en raison d'un manque de clarté dans la justification de l'emploi de ce facteur.

Calcul : $1\ 450 \text{ mg/m}^3 \times 6 \text{ h}/24 \text{ h} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j} \times 1/30 = 8 \text{ mg/m}^3$

L'OEHHA propose un ERU_i de $2,6 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g/m}^3)^{-1}$ pour une exposition par inhalation (2002).

Cette valeur a été calculée à partir de deux études de cancérogenèse chez le rat exposé par inhalation (Chun *et al.*, 1992) ou par gavage (Belpoggi *et al.*, 1995). Une augmentation significative des adénomes et carcinomes rénaux a été observée chez les mâles exposés par inhalation (Chun *et al.*, 1992). Par voie orale, une augmentation dose-dépendante de l'incidence des lymphomes et leucémies a été observée chez les femelles et une augmentation du nombre de tumeurs des cellules interstitielles de Leydig a été notée chez les mâles (Belpoggi *et al.*, 1995).

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

| Sexe | Type de tumeur | Concentration d'exposition | | | | Référence |
|---------|--------------------------------|----------------------------|-------------|---------------|-----------|---------------------------------|
| | | Incidence des tumeurs | | | | |
| Mâle | Adénomes et carcinomes rénaux | 0 ppm | 400 ppm | 3 000 ppm | 8 000 ppm | Chun <i>et al.</i> , (1992) |
| | | 1/35 | 0/32 | 8/31 | 3/20 | |
| Femelle | Lymphomes et leucémies | 0 mg/kg/j | 250 mg/kg/j | 1 000 mg/kg/j | | Belpoggi <i>et al.</i> , (1995) |
| | | 2/58 | 6/51 | 12/47 | | |
| Mâles | Tumeurs des cellules de Leydig | 2/26 | 2/25 | 11/32 | | |

Les données du groupe 8 000 ppm ont été exclues de l'analyse.

A partir des données expérimentales, les doses induisant une augmentation de 10 % de l'incidence des tumeurs ont été calculées (LED₁₀), aboutissant à des valeurs de cancers slope factors (CSF) après ajustements pharmacodynamiques. Les valeurs de CSF obtenues étant très proches, leur moyenne géométrique, égale à $1,8 \cdot 10^{-3} \text{ (mg/kg/j)}^{-1}$, a été utilisée. L'OEHHA a estimé que l'homme absorbe 50 % du MTBE inhalé à faibles doses, ce qui donne un ERU_i de $2,6 \cdot 10^{-7} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$, considérant un poids moyen de 70 kg et un volume inhalé de 20 m³ par jour.

Calcul : $\text{ERU}_i = 1,8 \cdot 10^{-6} \text{ (}\mu\text{g/kg/j)}^{-1} \times 20 \text{ m}^3 \times 1/70 \text{ kg} \times 0,5$

4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES

L'objectif de ce document est d'estimer les effets à long terme sur la faune et la flore, les résultats nécessaires à cette évaluation sont présentés. Lorsqu'un nombre suffisant de résultats d'écotoxicité chronique est disponible, les résultats d'écotoxicité aiguë ne sont pas fournis. Lorsque l'écotoxicité chronique n'est pas suffisamment connue, les résultats d'écotoxicité aiguë sont présentés et peuvent servir de base pour l'extrapolation des effets à long terme.

Le MTBE est en cours d'évaluation par la Commission Européenne dans le cadre du Règlement 793/93. Les résultats présentés ci-après sont issus de Commission Européenne (2001). Nous souhaitons, en effet, rester homogènes avec les décisions prises au sein de l'Union Européenne.

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë

4.1.1 Organismes aquatiques

| | Espèce | Critère d'effet | Valeur (mq/L) | Référence |
|---------------------------|----------------------------------|--|---------------|--------------------------------|
| Algues | <i>Selenastrum capricornutum</i> | ECr ₅₀ (96 h) | 184 | BenKinney <i>et al.</i> , 1994 |
| | <i>Selenastrum capricornutum</i> | IC ₅₀ (96 h) | 491 | API, 1999p |
| | | IC ₂₀ (96 h) | 103 | |
| Invertébrés marins | <i>Mysidopsis bahia</i> | EC ₅₀ (96 h) ^{2,3} | 136 | BenKinney <i>et al.</i> , 1994 |
| | <i>Mysidopsis bahia</i> | EC ₅₀ (96 h) ^{1,2} | 187 | API, 1999m |
| | <i>Neomysis mercedis</i> | LC ₅₀ (96 h) ^{2,3} | 236 | Werner et Hinton, 1998 |
| | <i>Callinectes sapidus</i> | LC ₅₀ (96 h) ^{1,2} | 306 | API, 1999h |
| | <i>Palaemonetes pugio</i> | LC ₅₀ (96 h) ^{1,2} | 166 | API, 1999i |
| | <i>Crassostrea virginica</i> | EC ₅₀ (96 h) ^{1,2} | 150 | API, 1999l |
| | <i>Rhepoxynius abronius</i> | EC ₅₀ (96 h) ^{2,3} | 294 | API, 1999c |
| Crustacés | <i>Daphnia magna</i> | EC ₅₀ (48 h) ^{2,3} | 651,4 | Huels AG, 1991b |
| | <i>Daphnia magna</i> | EC ₅₀ (48 h) ^{2,3} | 681 | BenKinney <i>et al.</i> , 1994 |
| | <i>Daphnia magna</i> | LC ₅₀ (48 h) ^{2,3} | 542 | Hockett, 1997d |
| | <i>Daphnia magna</i> | EC ₅₀ (48 h) ^{1,2} | 472 | API, 1999o |
| | <i>Ceriodaphnia dubia</i> | LC ₅₀ (48 h) ^{2,3} | 340 | Hockett, 1997c |
| | <i>Brachionus calyciflorus</i> | EC ₅₀ (24 h) ^{2,3} | 960 | Werner et Hinton, 1998 |
| | <i>Physa gyrina</i> | EC ₅₀ (96 h) ^{1,2} | 559 | API, 1999e |
| | <i>Hexagenia limbata</i> | EC ₅₀ (96 h) ^{1,2} | 581 | API, 1999d |
| Poissons | <i>Pimephales promelas</i> | LC ₅₀ (96 h) ^{1,2} | 672 | Geiger <i>et al.</i> , 1988 |
| | <i>Pimephales promelas</i> | LC ₅₀ (96 h) ^{1,2} | 706 | Veith <i>et al.</i> , 1983 |
| | <i>Pimephales promelas</i> | LC ₅₀ (96 h) ^{2,3} | 929 | BenKinney <i>et al.</i> , 1994 |
| | <i>Pimephales promelas</i> | LC ₅₀ (96 h) ^{1,2} | 980 | Hockett, 1997a |
| | <i>Oncorhynchus mykiss</i> | LC ₅₀ (96 h) ^{1,2} | 887 | Hockett, 1997b |
| | <i>Lepomis macrochirus</i> | LC ₅₀ (96 h) ^{1,2} | 1054 | API, 1999a |
| Poissons marins | <i>Menidia beryllina</i> | LC ₅₀ (96 h) ^{2,3} | 574 | BenKinney <i>et al.</i> , 1994 |
| | <i>Gasterosteus aculeatus</i> | LC ₅₀ (96 h) ^{1,2} | 929 | API, 1999k |
| | | EC ₅₀ (96 h) ^{1,2} | 297 | |

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

| | | | | |
|------------------|------------------------------|--|------|------------|
| | <i>Cyprinodon variegatus</i> | LC ₅₀ (96 h) ^{1,2} | 1358 | API, 1999j |
| | | EC ₅₀ (96 h) ^{1,2} | 663 | |
| Crustacés | <i>Hyalella azteca</i> | EC ₅₀ (96 h) ³ | 473 | API, 1999b |
| | <i>Chironomus tentans</i> | EC ₅₀ (48 h) ³ | 1742 | API, 1999b |

Les essais présentés ci-dessus ont été réalisés en conditions 1) continu ou 3) statique et sont exprimés en 2) concentration mesurée ou 4) en concentration nominale.

Il n'existe pas de résultats valides vis à vis des organismes benthiques.

4.1.2 Organismes terrestres

Il n'existe pas de résultats d'essais court-terme sur les organismes terrestres.

4.2 Paramètres d'écotoxicité chronique

4.2.1 Organismes aquatiques

| | 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.

4.2.2 Organismes terrestres

Il n'existe pas de résultats d'essais long-terme sur les organismes terrestres.

5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES

5.1 Étiquetage - Milieu de travail

France : Arrêté du 20 avril 1994 relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances chimiques complété jusqu'à la directive 2004/73/CE de la commission du 29 avril 2004 portant la 29^e adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE.

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

Classification : F; R11, Xi; R38

Phrase de risque : R 11 , 38

Conseil de prudence : S 2 - 9 - 16 - 24

Indication(s) of danger : F, Xi

5.2 Nomenclature Installations classées (IC)

France : Décret n°53-578 du 20 mai 1953 modifié relatif à la nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement mise à jour par le Ministère de l'écologie et du développement durable « Nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement » (2002).

La liste des rubriques mentionnées est indicative et ne se veut pas exhaustive.

Rubriques : 1430 cat B

5.3 Valeurs utilisées en milieu de travail - France

Notes documentaires INRS ND 2098 (2004) "Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France" et ND 2190-191-03 "Indices biologiques d'exposition".

✍ **Air** : Non concerné

✍ **Indices biologiques d'exposition** : Non concerné

5.4 Valeurs utilisées pour la population générale

5.4.1 Qualité des eaux de consommation

France : Décret n° 2001 - 1220 du 20 décembre 2001 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine à l'exclusion des eaux minérales naturelles.

Non concerné

UE : Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (CE, 1998).

Non concerné

OMS : Directives de qualité pour l'eau de boisson (2004)

Non concerné

5.4.2 Qualité de l'air

OMS : Directives de qualité pour l'air (2000)

Non concerné

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

5.4.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques

Le MTBE n'existant pas à l'état naturel, les teneurs en cette substance dans les différents milieux biologiques devraient être nulles chez des personnes non exposées. Suite à l'utilisation de MTBE dans les carburants comme additif, la concentration sanguine en cette substance chez des banlieusards faisant chaque matin le trajet domicile-travail en voiture a été estimée à 0,18 µg/L (0,05-0,3 µg/L). Après la suppression de ces carburants reformulés, la concentration sanguine est tombée à 0,09 µg/L (<0,05-0,41 µg/L) (Moolenaar *et al.*, 1994). Une forte corrélation existe entre les teneurs sanguines et les concentrations dans l'air.

5.5 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC). Propositions de l'INERIS

5.5.1 Compartiment aquatique

Il existe des essais long terme sur trois niveaux trophiques. Un facteur d'extrapolation de 10 peut être appliqué à la donnée la plus faible (*Mysidopsis bahia* : NOEC = 26 mg/L) pour dériver une PNEC pour le compartiment aquatique.

D'où :

$$PNEC_{EAU} = 2,6 \text{ mg/L}$$

5.5.2 Compartiment sédimentaire

Comme il n'existe pas de données valides vis à vis des organismes benthiques, il est possible, en première approche, de déterminer une PNEC pour le compartiment sédimentaire en utilisant la méthode du coefficient de partage (CE, 1996).

$$PNEC_{SED} = K_{SED-EAU} / RHO_{SED} \cdot PNEC_{EAU} \cdot 1\,000$$

RHO_{SED} : densité des sédiments (humides) (valeur par défaut : 1 300 kg.m⁻³)

$K_{SED-EAU}$: coefficient de partage entre l'eau et les sédiments (1,03 m³.m⁻³)

D'où :

$$PNEC_{SED} = 2,05 \text{ mg /kg sédiment humide} = 5,33 \text{ mg/kg sédiment sec}$$

5.5.3 Compartiment terrestre

Comme il n'existe pas de données valides vis à vis des organismes terrestres, il est possible, en première approche, de déterminer une PNEC pour le sol en utilisant la méthode du coefficient de partage (CE, 1996).

$$PNEC_{SOL} = K_{SOL-EAU} / RHO_{SOL} \cdot PNEC_{EAU} \cdot 1\,000$$

RHO_{SOL} : densité du sol (humide) (valeur par défaut : 1 700 kg.m⁻³)

$K_{SOL-EAU}$: coefficient de partage sol eau (0,477 m³.m⁻³)

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

D'où :

$$PNEC_{\text{SOL}} = 0,73 \text{ mg /kg sol humide} = 0,82 \text{ mg/kg sol sec}$$

6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT

6.1 Familles de substances

Ethers.

6.2 Principes généraux

6.2.1 Eau

Prélèvement

Prélèvement en flacon de verre serti : au moment du prélèvement, bien rincer le flacon avec l'eau à analyser et prélever au moins deux échantillons. L'emploi de flacon serti type pénicilline est fortement conseillé. Lors du transport, éviter les brusques variations de température. L'analyse doit être effectuée dans les meilleurs délais et les échantillons maintenus à l'obscurité, dans une enceinte froide (4°C) jusqu'à l'analyse.

Extraction

L'extraction courante des composés peut être réalisée par trois méthodes :

- ✍ par dégazage statique de l'espace de tête (headspace) pour les échantillons fortement concentrés : l'échantillon est chauffé à une température constante pendant environ une heure. Il se crée un équilibre thermodynamique entre la composition de la phase aqueuse et celle de la phase vapeur.
- ✍ par purge and trap pour les échantillons faiblement concentrés : l'échantillon d'eau est chauffé et balayé par un flux connu de gaz inerte, puis les vapeurs sont entraînées à travers un piège adsorbant solide, permettant de collecter les composés organiques. Le piège est ensuite chauffé sous balayage d'un flux connu de gaz inerte, ce pour entraîner une désorption des composés visés.
- ✍ par SPME (Solid Phase Micro Extraction) : Cette méthode offre une sensibilité intermédiaire entre la méthode head space et la méthode purge and trap. Le principe consiste à introduire une fibre de silice (diamètre 0,5 mm) dans la phase gazeuse de l'échantillon mis à chauffer en flacon serti. La fibre va ainsi concentrer par un transfert de matière (dû à la polarité de la fibre) les polluants présents en phase gazeuse vers la phase solide de la fibre. Dans un deuxième temps, la fibre est désorbée thermiquement dans l'injecteur du chromatographe. Le processus analytique

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

est ensuite identique à celui de la méthode head space (CG/FID, CG/MS). Les cinétiques d'absorption/désorption étant délicates à maîtriser, il y a lieu à chaque fois (changement de matrice de l'échantillon) de bien optimiser ces paramètres. C'est cependant une méthode qui commence à être couramment utilisée dans les laboratoires (méthode intéressante pour faire un balayage rapide des échantillons à analyser).

Dosage

Quelle que soit la matrice, le dosage s'opère par séparation des composés à l'aide d'un ensemble de chromatographie en phase gazeuse, couplé avec un détecteur spécifique (SM) ou non (FID). Différents types de colonnes peuvent être utilisés ; la colonne est adaptée au vu du chromatogramme obtenu (présence ou non de nombreux pics). Si l'on n'utilise pas de détecteur spécifique, il est nécessaire de s'affranchir des interférents en réalisant une deuxième séparation sur une colonne de polarité différente.

6.2.2 Air

Prélèvement

Prélèvement sur deux tubes de charbon actif montés en série : Étalonnage de chaque pompe de prélèvement avec deux tubes de charbon actif (le premier de 400 mg et le second de 200 mg) placés en série, ou avec un tube à deux zones dans le cas de l'utilisation d'un tel tube pour le prélèvement et représentatifs du lot de tubes utilisé pour analyser les échantillons. Avant l'échantillonnage, casser les extrémités des tubes de charbon actif et fixer les tubes de charbon actif à la pompe de prélèvement avec un flexible. Le débit est fixé entre 0,1 et 0,2 L/min pour l'obtention d'un volume d'échantillon de 2 à 96 litres.

Extraction

Récupérer les deux tubes de charbon actif séparément, chacun dans un flacon.

Extraction du MTBE par ajout de disulfure de carbone dans chaque flacon.

Mise sous agitation pendant environ 30 minutes

Dosage

Quelle que soit la matrice, le dosage s'opère par séparation des composés à l'aide d'un ensemble de chromatographie en phase gazeuse, couplé avec un détecteur spécifique (SM) ou non (FID). Différents types de colonnes peuvent être utilisés ; la colonne est adaptée au vu du chromatogramme obtenu (présence ou non de nombreux pics). Si l'on n'utilise pas de détecteur spécifique, il est nécessaire de s'affranchir des interférents en réalisant une deuxième séparation sur une colonne de polarité différente.

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

6.2.3 Sols

Prélèvement

Prélèvement *in situ* des gaz : Les gaz du sol sont prélevés par aspiration à partir d'une canne enfoncée dans le sol pour être analysés sur le site ou au laboratoire. Le débit ne doit pas être trop élevé pour éviter l'aspiration de l'air atmosphérique. Il est généralement de l'ordre de 300 mL/min à 500 mL/min pour les mesures faites à l'aide d'analyseurs portables et ne devra pas dépasser 2 L/min pour les tubes d'adsorption.

Prélèvement d'un échantillon de sol : Il est conseillé d'éviter au maximum tout remaniement des échantillons. Il est impossible d'obtenir des échantillons composites sans pertes sévères en produits volatils. Les échantillons de sols doivent être transportés et conservés en bocaux hermétiques en verre, à l'obscurité et au froid à 4 ± 2°C. L'analyse de l'échantillon doit se faire dans les plus brefs délais (48 h max.). La conservation maximale de l'échantillon est de 4 jours.

Extraction

1. Concentrations inférieures à 1 mg/kg :

Une aliquote de l'échantillon de sol est introduit dans de l'eau contenant des standards internes (exemple : 10 g de sol pour 100 mL d'eau); l'ensemble est chauffé à environ 60°C. Un gaz inerte bulle dans la solution et entraîne les composés volatils qui sont ensuite piégés sur un support adsorbant solide (par exemple TENAX[®], ou CARBOTRAP[®] à base de carbone graphitisé). Les COV (dont le MTBE) sont ensuite désorbés thermiquement par balayage à l'aide d'un gaz inerte, puis entraînés dans le chromatographe.

2. Concentrations supérieures à 1 mg/kg :

L'échantillon de sol est extrait par un solvant polaire (du méthanol par exemple). Une fraction de l'extrait est ajoutée à une solution aqueuse, cette fraction dépendant de la concentration de COV attendue. On considère ensuite cette solution aqueuse en headspace, en purge and trap ou en SPME.

Dosage

Quelle que soit la matrice, le dosage s'opère par séparation des composés à l'aide d'un ensemble de chromatographie en phase gazeuse, couplé avec un détecteur spécifique (SM) ou non (FID). Différents types de colonnes peuvent être utilisés ; la colonne est adaptée au vu du chromatogramme obtenu (présence ou non de nombreux pics). Si l'on n'utilise pas de détecteur spécifique, il est nécessaire de s'affranchir des interférents en réalisant une deuxième séparation sur une colonne de polarité différente.

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

6.3 Principales méthodes

6.3.1 Présentation des méthodes

A. ISO/dis 14507 (PROJET DE NORME DÉC. 1998) : Qualité du sol - Pré-traitement des échantillons pour la détermination des contaminants organiques.

Domaine d'application

La norme définit une méthode de pré traitement des échantillons de sol en laboratoire avant détermination des contaminants organiques. Le pré traitement décrit dans la norme a pour but de préparer un échantillon pour essai dans lequel la concentration de contaminant est aussi proche que possible de celle du sol d'origine.

Principe

Pour la détermination des composés volatils (composés ayant un point d'ébullition inférieur à 300° C, pour une pression de 101 kPa), les sous-échantillons pour essai sont prélevés sur l'échantillon initial et extraits selon la procédure analytique spécifique. S'il faut des échantillons composites, des extraits d'échantillons individuels sont mélangés, avec des risques de pertes sévères en produits volatils. Les processus d'extraction et d'analyse subséquents doivent être adaptés aux molécules à doser.

Interférences

Les échantillons pour essai peuvent être prélevés et extraits sur place à condition de disposer des dispositifs adéquats. Il convient de prendre des précautions pour éviter toute contamination du liquide d'extraction. Ceci doit être contrôlé par des essais à blanc soumis aux mêmes procédures que les échantillons.

B. XP X 31 - 612 (1997) : Qualité du sol - Méthodes de détection et de caractérisation des pollutions - Mesures in situ des COV dans les gaz du sol et du sous-sol d'un site.

Domaine d'application

Le document décrit deux méthodes de dosage des COV (dont le MTBE) prélevés en direct dans les gaz du sol et du sous-sol d'un site. La détermination d'un indice global COV peut-être effectuée à l'aide de deux types de détecteurs : le détecteur à ionisation de flamme (FID) et/ou le détecteur à photo-ionisation (PID). Ces méthodes semi-quantitatives ont pour but de fournir une évaluation de la répartition spatiale des COV dans la zone non saturée du sol et du sous-sol. A noter que les éthers (cas du MTBE) ne sont en principe pas détectés par PID.

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

Principe :

Détecteur FID : Les gaz prélevés *in situ* à l'aide d'une pompe sont acheminés vers une cellule où ils s'ionisent sous l'action d'un brûleur alimenté par de l'hydrogène ou un mélange H₂/He en présence d'O₂ ou d'air. Pour un échantillon donné, l'intensité du courant d'ionisation produit est proportionnelle à la quantité d'ions formés.

Détecteur PID : Les gaz prélevés *in situ* à l'aide d'une pompe sont acheminés vers une chambre de mesure où ils sont ionisés par le flux d'énergie d'une lampe (10 eV). Les ions produits génèrent un courant électrique mesurable.

Interférences

Un certain nombre de facteurs peuvent perturber les mesures effectuées avec l'un ou l'autre des détecteurs. Les principaux sont :

- ✗ le taux d'oxygène du gaz dont la baisse entraîne une diminution du signal, voire une extinction de la flamme (O₂ < 15 %)
- ✗ les ondes électromagnétiques, les fortes concentrations, les variations de débit du gaz prélevé qui entraînent une instabilité de la réponse, le taux d'humidité du sol qui influence la teneur en phase gazeuse des COV.

C. XP X 31- 613 (1997) : Qualité des sols - Méthodes de détection et de caractérisation des pollutions - Prélèvement dynamique des gaz dans les sols en vue d'un criblage de terrain

Domaine d'application

Cette norme présente les différentes méthodes de prélèvement de gaz qui peuvent être mises en œuvre lors d'un criblage de terrain. Les échantillons peuvent être traités sur place en ligne ou prélevés pour analyse en laboratoire. Les méthodes ne concernent que les mesures de gaz à faible profondeur (< 3 mètres), dans des sols à perméabilité moyenne (10⁻⁵ m/s) et en zone non saturée. Elles sont également limitées par la résistance du milieu à l'enfoncement de la canne de prélèvement et la perméabilité du sol. Les méthodes permettent de détecter et de délimiter une zone polluée par une analyse de la phase gazeuse interstitielle de la zone non saturée. Les mesures réalisées n'ont qu'un caractère semi-quantitatif.

Principe

Une fois la canne enfoncée à la profondeur désirée, elle est reliée à un système de pompage par l'intermédiaire d'un tube inerte.

L'opération comprendra les trois étapes suivantes :

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

- ✂ Purger le système pour éliminer l'air ambiant du système de prélèvement. Le pompage de cinq fois son volume est recommandé avant la mesure ou le prélèvement.
- ✂ Prélèvement des gaz :
 - par connexion à la canne d'un tube inerte (ce qui permet une mesure immédiate en continu),
 - par une seringue volumétrique étanche au gaz à travers un septum ou un tube inerte placé sur le circuit (ce qui permet une analyse sur site à l'aide d'un chromatographe en phase gazeuse,
 - par aspiration d'un volume connu de gaz à travers un tube d'adsorption (ce qui permet une analyse immédiate ou ultérieure),
 - par collecte des gaz du sol dans des conteneurs souples et rigides (ce qui permet une analyse ultérieure de contrôle).
- ✂ Nettoyage du système à chaque fois que la canne est retirée du sol.

Interférences

Les conditions climatiques et météorologiques ont une grande influence sur les gaz des sols. En effet, les mesures ne sont pas recommandées dans certaines conditions climatiques comme par exemple les périodes de gel ou de fortes pluies.

D. EPA 5030A (1992): Purge and Trap

Domaine d'application

La méthode permet de déterminer les composés organiques volatils (dont le MTBE) dans une variété de matrices. Elle est applicable aux échantillons d'eau, d'eau de surface, aux déchets, aux solvants usés, aux huiles usées, aux sols, aux sédiments. La méthode EPA 5030A peut être utilisée pour la plupart des composés organo-volatils qui ont un point d'ébullition au-dessous de 200°C et sont insolubles ou légèrement solubles dans l'eau. **Les composés volatils solubles dans l'eau peuvent être inclus dans cette technique analytique, toutefois, les limites de quantification (par GC ou GC/MS) sont approximativement 10 fois plus élevées.**

Principe :

Échantillon d'eau : un gaz inerte balaye le flacon contenant l'échantillon d'eau à température ambiante: on atteint ainsi l'équilibre thermodynamique entre la phase liquide et la phase gazeuse. Une cryofocalisation de la phase gazeuse en tête de colonne et une désorption thermique complètent le processus analytique.

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

Échantillon de sol ou de sédiments :

1. Concentrations inférieures à 1 mg/kg :

L'échantillon de sol est mis en dispersion dans de l'eau contenant des standards internes ; l'ensemble est chauffé à 40°C. Un gaz inerte balaye la dispersion et entraîne les composés volatils qui sont ensuite piégés par un support adsorbant solide. Les COV (dont le tétrachlorure de carbone) sont ensuite désorbés thermiquement sous flux gazeux et entraînés vers le chromatographe.

2. Concentrations supérieures à 1 mg/kg :

L'échantillon de sol est extrait par du méthanol. Une fraction de l'extrait est ajoutée à une solution aqueuse saline, cette fraction dépendant de la concentration de COV attendue. La suite du protocole est exactement la même que ci-dessus.

Interférences

Les échantillons peuvent être contaminés par diffusion de composés organiques volatils (en particulier les chlorofluorocarbones et le chlorure de méthylène) au niveau du système d'injection. Les sources majeures de contaminations sont les matériaux volatiles présents dans le laboratoire et les impuretés présentes dans le gaz inerte et dans la trappe d'ions. L'utilisation de tubes plastiques, ou le contrôle de débit avec des composés en caoutchouc doivent être évités.

La prise d'essai de l'extrait méthanolique pour les concentrations supérieures à 1 mg/kg doit être minimale, ce pour éviter de saturer le support solide.

E. NIOSH 1615 (Août 1994): Methyl ter-butyl ether

Domaine d'application

Cette méthode est conçue pour la détermination du MTBE dans l'air.

Principe

Le prélèvement se fait à l'aide d'une pompe et de deux tubes de charbon actif montés en série.

Le charbon actif est désorbé chimiquement par du disulfure de carbone, l'analyse se fait par chromatographie gazeuse avec détection par ionisation de flamme.

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

Interférences

Une programmation en température débutant en dessous de 0° C permet une meilleure résolution des pics. Dans le cas contraire, le 2,3-diméthylbutane peut interférer.

6.3.2 Autres méthodes

F. METROPOL 053 (INRS septembre 2001): Additifs oxygénés des essences sans plomb

Cette méthode est utilisée pour l'analyse simultanée des additifs oxygénés des essences sans plomb dans l'air des lieux de travail : prélèvement au maximum de 10 L à 0,05 à 0,1 L/min, piégeage sur charbon actif deux zones (100 et 50 mg), désorption par 5 mL d'acétone et analyse par CG/FID.

6.3.3 Tableau de synthèse

| | Air | Eaux | Sols |
|-------------------------------|------|------|---------|
| Prélèvement et pré-traitement | E, F | | A, C |
| Extraction | E, F | D | B, C, D |
| Dosage | E, F | D | B, C, D |

7. BIBLIOGRAPHIE

Anderson H.A., Hanrahan L. and Goldring J. (1995) - An investigation of health concerns attributed to reformulated gasoline use in southeastern Wisconsin Department of Health and Social Services, Bureau of Public Health. Madison. May 30. Final report.

API (1999a) - Acute toxicity of methyl tertiary-butyl ether (MTBE) to bluegill sunfish (*Lepomis macrochirus*) under flow-through test conditions. ENSR Environmental Toxicology Laboratory for American Petroleum Institute.

API (1999b) - Acute Toxicity of Methyl tertiary-Butyl Ether (MTBE) to the Dipteran *Chironomus tentans* under flow-through test conditions. ENSR Environmental Toxicology Laboratory for American Petroleum Institute.

API (1999c) - Acute Toxicity of methyl tertiary-butyl ether (MTBE) to the marine amphipod, *Rhepoxynius abronius*, under static-renewal test conditions. EVS Environment Consultants LTD. for American Petroleum Institute.

API (1999d) - Acute toxicity of methyl tertiary-butyl ether (MTBE) to the mayfly *Hexagenia limbata* under flow-through test conditions. ENSR Environmental Toxicology Laboratory for American Petroleum Institute.

API (1999e) - Acute toxicity of Methyl tertiary-butyl ether (MTBE) to the snail (*Physa gyrina*) under flow-through test conditions. ENSR Environmental Toxicology Laboratory for American

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

Petroleum Institute.

API (1999f) - Early-life stage toxicity of methyl tertiary-butyl ether (MTBE) to the fathead minnow (*Pimephales promelas*) under flow-through testing conditions. ENSR Environmental Toxicology Laboratory for American Petroleum Institute.

API (1999g) - Methyl tertiary-Butyl Ether - A flow-through life-cycle toxicity test with the cladoceran (*Daphnia magna*). Wildlife International Ltd. for American Petroleum Institute.

API (1999h) - MTBE - A 96-hour flow-through acute toxicity test with the blue crab (*Callinectes sapidus*). Wildlife International Ltd. for American Petroleum Institute.

API (1999i) - MTBE - A 96-hour flow-through acute toxicity test with the grass shrimp (*Palaemonetes pugio*). Wildlife International Ltd. for American Petroleum Institute.

API (1999j) - MTBE - A 96-hour flow-through acute toxicity test with the sheepshead minnow (*Cyprinodon variegatus*). Wildlife International Ltd. for American Petroleum Institute.

API (1999k) - MTBE - A 96-hour flow-through acute toxicity test with the threespine stickleback (*Gasterosteus aculeatus*). Wildlife International Ltd. for American Petroleum Institute.

API (1999l) - MTBE - A 96-hour shell deposition test with the eastern oyster (*Crassostrea virginica*). Wildlife International Ltd. for American Petroleum Institute.

API (1999m) - MTBE - A flow-through acute toxicity test with the saltwater mysid (*Mysidopsis bahia*). Wildlife International Ltd. for American Petroleum Institute.

API (1999n) - MTBE - A flow-through life-cycle toxicity test with the saltwater mysid (*Mysidopsis bahia*). Wildlife International Ltd. for American Petroleum Industry.

API (1999o) - MTBE - A 48-hour flow-through acute toxicity test with the cladoceran (*Daphnia magna*). Wildlife International Ltd. for American Petroleum Industry.

API (1999p) - Toxicity of methyl tertiary-butyl ether (MTBE) to *Selenastrum capricornutum* under static test conditions. ENSR Environment Toxicology Laboratory for American Petroleum Institute.

ARCO Chemical Company (1980) - Methyl tertiary-butyl ether: Acute toxicological studies. Glenolden, ARCO Research and Development.

ATSDR (1998) - Monographs methyl *tert*-butyl ether. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Atlanta. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>

Beller M. and Middaugh J. (1992) - Potential illness due to exposure to oxygenated fuels in Fairbanks, Alaska. Department of Health and Social Services, Section Epidemiology. Anchorage, Alaska.

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

Belpoggi F., Soffritti M. and Maltoni C. (1995) - Methyl-tertiary-butyl ether (MTBE): A gasoline additive-causes testicular and lymphohaematopoietic cancers in rats. *Toxicol Ind Health*, **11**, 2, 119-149.

BenKinney M.T., Barbieri J.F., Gross J.S. and Naro P.A. (1994) Acute Toxicity of Methyl-Tertiary Butyl Ether (MTBE) to Aquatic Organisms. *In: 15th Annual SETAC Meeting 30 October - 3 November*, Denver, Colorado., Eds.

Biles R.W., Schroeder R.E. and Holdsworth C.E. (1987) - Methyl Tertiary Butyl Ether Inhalation in Rats: A Single Generation Reproduction Study. *Toxicol Ind Health*, **3**, 4, 519-534.

Biodynamics (1981) - Nine day inhalation toxicity study of MTBE in the rat. American Petroleum Institute. East Millstone. Project n° 80-1452.

Biosereach Laboratories (1990a) - Disposition of radioactivity and metabolism of MTBE in male and female Fischer-344 rats after nose only inhalation to ¹⁴C MTBE. Senneville, Quebec. Report n°38845.

Biosereach Laboratories (1990b) - Mass balance of radioactivity and metabolism in male and female Fischer-344 rats after intravenous oral and dermal administration of ¹⁴C-methyl tertiary-butyl ether. Senneville, Quebec. Report n°38843.

Borghoff S.J., Murphy J.E., Turner M. and James A.R. (1998) - Dosimetry of methyl t-butyl ether (MTBE) and t-butyl alcohol in male and female rats following inhalation exposure to MTBE. *Toxicologist*, **42**, 1-S A1049.

Brady J.F., Xiao F., Ning S.M. and Yang C.S. (1990) - Metabolism of methyl tertiary butyl ether by rat hepatic microsomes. *Arch Toxicol*, **64**, 2, 157-160.

Burleigh-Flayer H.D., Chun J.S. and Kintigh W.J. (1992) - Methyl tertiary butyl ether: vapor inhalation oncogenicity study in CD-10 mice. Bushy Research Center, Export, PA. Project N° 91N0013A.

Cain W.S., Leaderer B.P., Ginsberg G.L., Andrews L.S., Cometto-Muniz J.E., Gent J.F., Buck M., Berglund L.G., Mohsenin V., Monahan E. and Kjaergaard S. (1996) - Acute exposure to low-level methyl tertiary-butyl ether (MTBE): human reactions and pharmacokinetic response. *Inhal Toxicol*, **8**, 21-48.

CE (1996) - Technical guidance document in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and Commission Regulation (EC) N° 1488/94 on risk assessment for existing substances. Office for Official Publications of the EC. Luxembourg.

CE (2000) - Risk Assessment - Methyl tertiary Butyl Ether (MTBE)- Draft. European Union.

CE (2001) - Methyl tertiary-Butyl Ether (MTBE). Evaluation des risques dans le cadre du règlement CE 793/93 sur les substances existantes (projet 20 janvier 2001).

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

Chandler B. and Middaugh J. (1992) - Potential illness due to exposure to oxygenated fuels in Fairbanks, Alaska. Preliminary results. Department of Health and Social Services, Section Epidemiology. Anchorage, Alaska.

Chun J.S. and Kintigh W.J. (1993) - Methyl tertiary butyl ether : twenty-eight day vapor inhalation study in rats and mice. Bushy Run Research Center. Export, Pennsylvania. Laboratory project ID 93N1241.

Chun J.S., Burleigh-flayer H.D. and Kintigh W.J. (1992) - Methyl tertiary butyl ether: vapor inhalation oncogenicity study in Fischer-344 rats. Bushy Run Research Center, Export, PA. Project N° 91N0013B.

Cirvello J.D., Radovsky A., Heath J.E., Farnell D.R. and Lindamood C.I. (1995) - Toxicity and carcinogenicity of T-butyl alcohol in rats and mice following chronic exposure in drinking water. *Toxicol Ind Health*, **11**, 2, 151-165.

Conaway C.C., Schroeder R.E. and Snyder N.K. (1985) - Teratology evaluation of methyl tertiary butyl ether in rats and mice. *J Toxicol Environ Health*, **16**, 797-810.

Cuthbert J.A. (1979) - Safety tests on methyl-tert-butyl-ether. Inveresk Research International. Edimburgh. IRI report n° 1300.

Dodd D.E. and Kintigh W.J. (1989) - Methyl tertiary butyl ether (MTBE): Repeated (13-week) vapor inhalation study in rats with neurotoxicity evaluation. Bushy Run Research Center, Export PA. report 52-507.

Duffy L.K. (1994) - Oxyfuel in Alaska use of interleukins to monitor effects on the immune system. *Sci Total Environ*, **151**, 253-256.

Fujiwara Y., Kinoshita T., Sato H. and Kojima I. (1984) - Biodegradation and Bioconcentration of Alkyl Ethers. *Yakagaku*, **33**, 111-114.

Geiger D.L., Call D.J. and Brooke L.T. (1988) - Acute toxicities of organic chemicals to Fathead minnows (*Pimephales promelas*). Center for Lake Superior Environmental Studies, University of Wisconsin-Superior.

Gill M.W. (1989) - Methyl tertiary butyl ether simple exposure vapor inhalation neurotoxicity study in rats. Run Research Center, Export, PA. Project Report 52-533.

Greenough R.J., McDonald P., Robinson P., Cowie J.R., Maule W., Mcnaughton F. and Rushton A. (1980) - Methyl tertiary-butyl ether (Driveron): three month inhalation toxicity in rats. Inveresk Research International. Edimburgh. Project n° 413038.

Guide de la chimie (1999) - MTBE. Paris, CHIMEDIT

Hakkola M. Honkasalo ML and Pulkkinen P. (1996) - Neuropsychological symptoms among tanker drivers exposed to gasoline. *J Occup Med*, **46**, 124-130.

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

HEI (1996) - The potential health effects of oxygenates added to gasoline: a review of the current literature. A special report of the Institute's oxygenates evaluation committee. Health Effects Institute. Cambridge.

Hockett J.R. (1997a) - Acute toxicity of MTBE (methyl tertiary butyl ether) to Fathead Minnow (*Pimephales promelas*) under flow-through test conditions. ENSR for Atlantic Richfield Company.

Hockett J.R. (1997b) - Acute toxicity of MTBE (methyl tertiary butyl ether) to the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) under flowthrough conditions. ENSR to Atlantic Richfield Company.

Hockett J.R. (1997c) - Acute Toxicity of MTBE (methyl tertiary-butyl ether) to *Ceriodaphnia dubia* under Static-Renewal Test Conditions. ENSR for Atlantic Richfield Company (ARCO), Los Angeles, California.

Hockett J.R. (1997d) - Acute Toxicity of MTBE (methyl tertiary-butyl ether) to *Daphnia magna* under Static-Renewal Test Conditions. ENSR to Atlantic Richfield Company.

Hockett J.R. (1997e) - Short-Term Chronic Toxicity of MTBE (methyl tertiary-butyl ether) to *Ceriodaphnia dubia* under Static Renewal Test Conditions. ENST for Atlantic Richfield Corporation (ARCO), Los Angeles, California.

Hockett J.R. (1997f) - Short-term sub-chronic toxicity of MTBE (methyl tertiary butyl ether) to the Fathead Minnow (*Pimephales promelas*) under static renewal test conditions. ENSR to Atlantic Richfield Company.

Howard P.H. (1993) - Handbook of Environmental Fate and Exposure Data for Organic Chemicals. Boca Raton, Lewis, vol IV.

HSDB (2000) - MTBE. Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>.

Huels AG. (1991a.) - Bestimmung der Auswirkungen von MTB-Ether (Driveron) auf das Wachstum von *Scenedesmus subspicatus*. 86.81.SAG.

Huels AG. (1991b) - Bestimmung der Auswirkungen von MTB-Ether auf das Schwimmverhalten von *Daphnia magna*. nach EG 84/449, Nov. 1989.

Huels AG. (1991c) - Bestimmung der biologischen Abbaubarkeit von DRIVERON. .

IARC (1999) Monographs methyl tert-butyl ether. vol 73, In: *International Agency for Research on Cancer - IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*, Eds, 339-383.

IITRI (1992) - 28-day oral(gavage) toxicity of methyl tert-butyl ether (MTBE) in rats. Institute of Technology Research. Chicago. Project n° L08100.

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

IUCLID (2000) - International Uniform Chemical Information Database, European Commission ISPRA. **2000**.

JOCE (2004) - Commission Directive 2004/73/EC, 29th time Council directive 67/548EEC. *Official Journal of the European Communities*.

Janowitz P., Schumacher K.A., Swobodnik W., Kratzer W., Tudyka J. and Wechsler J.G. (1993) - Transhepatic topical dissolution of gallbladder stones with MTBE and EDTA. Results, side effects, and correlation with CT imaging. *Dig Dis Sci*, **38**, 11, 2121-2129.

JOCE (2004) - Commission Directive 2004/73/EC, 29th time Council directive 67/548EEC. *Official Journal of the European Communities*.

Johanson G., Nihlen A. and Lof A. (1995) - Toxicokinetics and acute effects of MTBE and ETBE in male volunteers. *Toxicol Lett*, **82-83**, 713-718.

Leuschner U., Hellstern A., Schmidt K., Fischer H., Guldutuna S., Hubner K. and Leuschner M. (1991) - Gallstone dissolution with methyl tert-butyl ether in 120 patients- efficacy and safety. *Dig Dis Sci*, **36**, 2, 193-199.

Lington A.W., Dodd D.E., Ridlon S.A., Douglas J.F., Kneiss J.J. and Andrew L.S. (1997) - Evaluation of 13-Week Inhalation Toxicity Study on Methyl t-Butyl Ether (MTBE) in Fischer 344 Rats. *J Appl Toxicol*, **17**, 1, S37-S34.

Little C.J., Dale A.D. and Whatley J.A. (1979) - Methyl-tert-butyl-ether: A new chromatographic effluent. *J Chromatog.*, **169**, 381-385.

Litton Bionetics (1980) - Guinea pig sensitization study (TBME-99). Litton Bionetics. Kensington. report n°22011.

Merck (1996) - The Merck Index- An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. Ralway, N.J., USA, Merck and co., Inc. 12th Ed.

Miller M.J., Ferdinandi E.S., Klan M., Andrews L.S., Douglas J.F. and Kneiss J.J. (1997) - Pharmacokinetics and disposition of methyl t-butyl ether in Fischer-344 rats. *J Appl Toxicol*, **17**, suppl 1, S3-S12.

Mohr S.N., Fiedler N., Weisel C. and Kelly-McNeil K. (1994) - Health Effects of MTBE among New Jersey Garage Workers. *Inh Toxicol*, **6**, 553-562.

Moolenaar R.L., Hefflin B.J., Ashley D.L., Middaugh J.P. and Etzel R.A. (1994) - Methyl tertiary butyl ether in human blood after exposure to oxygenated fuel in Fairbanks, Alaska. *Arch Environ Health*, **49**, 5, 402-409.

Mormile M.R., Lui S. and Sufлита J.M. (1994) - Anaerobic Biodegradation of Gasoline Oxygenates: Extrapolation of Information to Multiple Sites and Redox Conditions. *Environ Sci Technol*, **28**, 1727-1732.

Moser G.M., Wolf D.C. and Wong B.A. (1996) - Lack of hepatic tumor-promoting ability by methyl tertiary butyl ether. *Toxicologist*, **30**, 1, 161-162.

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

Neoptolemos J.P., Hall C., O'Connor H.J., Murray W.R. and Carr-Locke D.L. (1990) - Methyl-tert-butyl-ether for treating bile duct stones: the British experience. *Br J Surg*, **77**, 1, 32-35.

Nepper-Bradley T.L. (1991) - Two-generation reproduction study of inhaled methyl tertiary butyl ether in CD (Sprague-Dawley) rats. Bushy Run Research Center. Export, Pennsylvania. n° 53-594.

Nihlen A., Walinder R., Lof A. and Johanson G. (1998a) - Experimental exposure to methyl tertiary-butyl ether: II. Acute effects in humans. *Toxicol Appl Pharmacol*, **148**, 2, 281-287.

Nihlen A., Lof A. and Johanson G. (1998b) - Experimental exposure to methyl tertiary-butyl ether. I. Toxicokinetics in humans. *Toxicol Appl Pharmacol*, **148**, 274-280.

OMS (2000) - Air Quality Guidelines for Europe. World Health Organization. Copenhagen. 2nd Ed.

OMS (2004) - Guidelines for drinking-water quality. World Health Organization. Geneva. 3rd Ed.

OMS IPCS (1998) - Environmental Health Criteria n°206: Methyl tertiary-Butyl Ether. World Health Organisation, International Programme on chemical Safety. <http://www.inchem.org/fullist.htm>.

Pekari K., Riihimaki V., Vainioto S., Teravainen E. and Aitio A. (1996) Experimental exposure to methyl-tert-butyl ether (MTBE) and methyl-tert-amyl ether (MTAE). In: *Proceedings of the International Symposium on Biological Monitoring in Occupational and Environmental Health*, Espoo, Finland, Eds, 27-28.

Ponchon T., Baroud J. and Pujol B. (1988) - Renal failure during dissolution of gallstones by methyl-tert-butyl ether (letter). *Lancet*, **2**, 8605, 276-277.

Prah J.D., Goldstein G.M., Devlin R., Otto D., Ashley D., House D., Cohen K.L. and Gerrity T. (1994) - Sensory, symptomatic, inflammatory, and ocular responses to and the metabolism of methyl tertiary-butyl ether in a controlled human exposure experiment. *Inhal Toxicol* **6**, 6, 521-538.

RBM (1996) - MTBE ready biodegradability (closed bottle test, OECD 301D). Istituto di Ricerca Biomedica 'Antoine Marxer' RBM S.p.A., Italy, Study sponsored by AgipPetroli S.p.A., Roma, Italy.

Riihimaki V., Matikainen E., Akila R., Teravainen E., Mutanen P., Pekari K., Vainioto S., Vilhunen R. and Aitio A. (1996) Central nervous system effects of the gasoline additive methyl-tert-butyl ether (MTBE). In: *Proceedings of the third international symposium on biological monitoring in occupational and environmental health*, Espoo, Finland 11-13 september 1996 Helsinki, Institute of Occupational Health, Eds, 75.

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

Robinson M., Bruner R.H. and Olson G.R. (1990) - Fourteen-day and ninety-day oral toxicity studies of methyl-tert-butyl ether in Sprague-Dawley rats. *J Am Coll Toxicol*, **9**, 5, 525-540.

Salanitro J.P., Diaz L.A., Williams M.P. and Wisniewski H.L. (1994) - Isolation of a Bacterial Culture that Degrades Methyl t Butyl Ether. *Appl Environ Microbiol*, **60**, 2593-2596.

Savolainen H., Pfaffli P. and Elovaara E. (1985) - Biochemical Effects of Methyl Tertiary-Butyl Ether In Extended Vapour Exposure Of Rats. *Arch Toxicol*, **57**, 4, 285-288.

Smith S.L. and Duffy L.K. (1995) - Odor and health complaints with Alaskan gasolines. *Chem Health Saf*, **2**, 32-38.

Snamprogetti (1980) - MTBE toxicological data book, Texas Petrochemicals Corp.

Snyder R. (1979) - Studies on the metabolism of t-butyl methyl ether (MTBE). Philadelphia, Thomas Jefferson University, Jefferson Medical College.

Suflita J.M. and Mormile M.R. (1993) - Anaerobic Biodegradation of Known and Potential Gasoline Oxygenates in the Terrestrial Subsurface. *Environ Sci Technol*, **27**, 976 - 978.

Sun P.T., Salanitro J.P., Walker S.L., Ross L.W., Lesoon R.J. and Diaz L.A. (1993) - Aerobic Biodegradation of MTBE - Basic Fate and Biokinetics Evaluation. Environmental Research, Development and Technology, Shell Development Company.

Swenberg J.A. and Dietrich D.R. (1991) - Immunohistochemical localization of a2u-globulin in kidneys of treated and control rats of a 13-week vapor inhalation study undertaken with methyl tertiary butyl ether (MTBE). University of North Carolina. Chapel Hill, NC.

Thistle J.L., May G.R., Bender C.E., Williams H.J., LeRoy A.J., Nelson P.E., Peine C.J., Petersen B.T. and McCullough J.E. (1989) - Dissolution of cholesterol gallbladder stones by methyl tert-butyl ether administered by percutaneous transhepatic catheter. *N Engl J Med*, **320**, 10, 633-639.

TRC (1993) - Final report to ARCO chemical company on the odor and taste threshold studies performed with methyl tertiary-butyl ether (MTBE) and ethyl tertiary-butyl ether (ETBE). TRC Environmental Corporation. Windsor.

Tyl R.W. (1989) - Developmental toxicity study of inhaled methyl tertiary butyl ether in New Zealand white rabbits. Run Research Center, Export, PA. Project Report 51-268.

Tyl R.W. and Nepper-Bradley T.L. (1989) - Developmental toxicity study of inhaled methyl tertiary butyl ether in CD-1 mice. Bushy Run Research Center. Export, Pennsylvania. n° 53-526.

Ullmann (1987) - Ethanolamines to Fibers, 4. Synthetic Organic. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim, VCH. 5th, vol A6, pp. 330-336

Ullmann (1990) - Magnetic Materials to Mutagenic Agents. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim, VCH. 5th, vol A16, pp. 330-336.

ETHER DE MÉTHYLE ET DE BUTYLE TERTIAIRE

US EPA (1992) - Dermal exposure assessment: principles and applications. Environmental Protection Agency. EPA/600/8-91/011B. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

US EPA (1993) - MTBE-oxygenated gasolines and public health issues. Environmental Protection Agency. Washington. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

US EPA (1994) - Chemical summary for methyl-tert-butyl-ether. US Environmental Protection Agency, office of pollution Prevention and toxics. Washington. EPA 745-K-95-051. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

US EPA (1996) - RfC pour une exposition chronique. US Environmental Protection Agency. Washington. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

Van Sonnenberg E., Zakko S. and Hofmann A.F. (1991) - Human gallbladder morphology after gallstone dissolution with methyl tert-butyl ether. *Gastroenterology*, **100**, 6, 1718-1723.

Veith G.D. and Kosian P. (1983) Estimating bioconcentration potential from octanol/water partition coefficients. vol , *In: Physical behavior of PCBs in the Great Lakes*, S. Mackay, S. J. Eisenreich and S. M.S Eds, 269-282.

Veith G.D. and Kosian P. (1983) - Estimating bioconcentration potential from octanol/water partition coefficients. *Physical behavior of PCBs in the Great Lakes.*, Ann Arbor Science, pp. 269-282 .

Vergnes J.S. and Chun J.S. (1989) - Methyl tertiary butyl ether repeated exposure vapor inhalation study in rats: in vivo cytogenic evaluation. Bushy Run Research Center, Export PA. report 51-635. Fiche: OTS0528040 Doc : 40-8913431.

Vergnes J.S. and Chun J.S. (1994) - Methyl tertiary butyl ether: in vivo in vitro hepatocyte unscheduled DNA synthesis assay in mice. Laboratory project ID 93N1316. Bushy Run Research Center, Export PA.

Vojdani A., Mordechai E. and Brautbar N. (1997) - Abnormal apoptosis and cell cycle progression in humans exposed to methyl tertiary-butyl ether and benzene contaminating water. *Hum Exp Toxicol*, **16**, 9, 485-494.

Werner I. and Hinton D.E. (1998) - Toxicity of MTBE to Freshwater Organisms. School of Veterinary Medicine, Dept. of Anatomy, Physiology and Cell Biology, UC Systemwide Toxic Substances Research & Teaching Program, University of California., Davis.

White M.C., Johnson C.A., Ashley D.L., Buchta T.M. and Pelletier D.J. (1995) - Exposure to methyl tertiary-butyl ether from oxygenated gasoline in Stamford, Connecticut. *Arch Environ Health*, **50**, 3, 183-189.

Zhou W. and Ye S.H. (1999) - Subchronic oral methyl tertiary butyl ether (MTBE) exposure in male S rats and effects on health of MTBE exposed Sprague Dawley rats. *J Occup Health*, **41**, 33-38.