



Maisons-Alfort, le 15 mars 2010

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'éthyl-tert- butyl-éther (ETBE) dans les eaux destinées à la consommation humaine

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

1. RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 18 août 2009 par la Direction Générale de la Santé (DGS) d'une demande d'avis sur les risques sanitaires liés à la présence d'éthyl-tert-butyl-éther (ETBE) dans les eaux destinées à la consommation humaine et, le cas échéant, sur les propositions de modalités de gestion envisageables.

2. CONTEXTE

L'article R 1321-2 du Code de la santé publique indique que les eaux destinées à la consommation humaine ne doivent pas contenir un nombre ou une concentration de micro-organismes, de parasites ou de toutes autres substances constituant un danger potentiel pour la santé des personnes.

L'annexe I de l'arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine mentionnées aux articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7 et R. 1321-38 du code de la santé publique mentionne les références de qualité pour les paramètres odeur et saveur.

Plusieurs épisodes de contamination de captages et d'eau destinée à la consommation humaine ont été observés depuis 2008. Dans ce contexte, l'Afssa a été saisie pour évaluer les risques sanitaires liés à la présence d'éthyl-tert-butyl-éther (ETBE) dans les eaux destinées à la consommation humaine.

3. METHODE D'EXPERTISE

L'expertise collective a été réalisée par les Comités d'experts spécialisés (CES) « Eaux » et Résidus et Contaminants Chimiques et Physiques » réunis respectivement les 20 novembre 2009 et 22 février 2010 d'une part et le 2 mars 2010 d'autre part.

4. ARGUMENTAIRE

L'argumentaire de l'Afssa est fondé sur l'avis du Comité d'experts spécialisé « Eaux » et du Comité d'experts spécialisé « Résidus et Contaminants Chimiques et Physiques » dont les éléments sont présentés ci-dessous :

4.1 – Origines et sources de contamination des eaux

L'éthyl-tert-butyl éther (ETBE) est un éther aliphatique saturé utilisé comme antidétonant dans les carburants sans plomb, à l'instar du méthyl-tert-butyl éther (MTBE) qu'il remplace progressivement. Ces deux molécules sont relativement similaires sur le plan de leurs propriétés physico-chimiques, qui sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Principales données physico-chimiques de l'ETBE et du MTBE

Propriétés Physico-chimiques	ETBE	MTBE
N° CAS	637-92-3	1634-04-4
Formule brute	C ₈ H ₁₄ O	C ₅ H ₁₂ O
Masse molaire (g/mol)	102,2	88,2
Tension de vapeur à 20°C : hPa	130	240
Solubilité dans l'eau à 20°C : g/L	23,7	42
Log Coefficient partage Octanol/eau	1,28	1,06
Constante de Henry : Pa.m ³ /mole.	140	43,8

Les propriétés physico-chimiques (solubilité dans l'eau, volatilité, etc.) expliquent le comportement de ces molécules dans les compartiments environnementaux (eau, air, sol). En particulier, la demi-vie du MTBE dans l'eau souterraine est de l'ordre de 2 à 3 ans alors qu'elle est de 2 à 3 mois pour le benzène (Wilson, 2003). Cette caractéristique peut expliquer la présence des composés oxygénés des carburants dans les eaux souterraines en l'absence de BTEX (benzène, toluène, éthyl-benzène et xylènes).

Durand et Dietrich (2007) font état d'une contamination par des tubes multicouches à base de PE-Xc (polyéthylène sur lequel on a provoqué la formation de radicaux libres par des silanes pour améliorer son adhérence à la couche d'aluminium). Les tubes à base de PE-X utilisés pour les systèmes d'adduction d'eau disposent d'une attestation de conformité sanitaire (ACS). Même si l'ETBE ne figure pas comme entrant dans la formulation du PE-X, celui-ci pourrait être néoformé car on a montré l'existence d'une zone oxydée où des éthers et des cétones ont été identifiés sur la paroi intérieure des canalisations en polyéthylène extrudées à une température trop élevée. Lors des essais de migration réalisés dans le cadre de la délivrance des ACS, l'ETBE n'est pas recherché spécifiquement et la méthode d'extraction utilisée pour réaliser le profil GC-MS ne permet pas son extraction. Néanmoins, le suivi des critères organoleptiques réalisé pour la délivrance des ACS, indique que l'ETBE ne se trouve pas à une concentration supérieure aux seuils de flaveur détaillés au paragraphe 4.3.2.

Dans ces conditions, l'origine la plus probable de la présence d'ETBE dans les eaux destinées à la consommation humaine est la contamination du sol et des eaux consécutive à une fuite d'un site de stockage (stations d'essence, cuve de stockage de carburants, etc.).

4.2 – Traitements réduisant la teneur en ETBE dans les eaux

L'ETBE et le MTBE sont des composés très polaires et très solubles dans l'eau. L'élimination par adsorption sur du charbon actif en grain est difficile surtout si les teneurs visées sont de l'ordre du microgramme par litre car le coefficient de partage octanol-eau est inférieur à 2. Le MTBE sera encore moins adsorbé que l'ETBE.

Les constantes de Henry sont assez faibles, ce qui laisse présager une élimination assez difficile pour l'ETBE et surtout pour le MTBE par une seule aération forcée.

La masse molaire de l'ETBE est de l'ordre de 100 g/mole ce qui laisse présager une mauvaise rétention par des membranes de nanofiltration, même avec un point de coupure de 100 Daltons.

Concernant les traitements membranaires, seule l'osmose inverse pourrait permettre une rétention de ces deux molécules.

En résumé ces composés sont très difficilement éliminables à des niveaux de concentration de l'ordre du microgramme par litre. Seuls des traitements couplés pourraient être mis en œuvre : par exemple une aération forcée (stripping) dans un rapport de 15 à 20 volumes d'air par volume d'eau et une adsorption sur charbon actif dont l'indice d'iode est supérieur à 1000 et la surface spécifique supérieure à 1000 m²/g.

4.3 – Méthodes d'analyses

4.3.1 - Analyses physico-chimiques

4.3.1.1- Principe de l'analyse

Il n'existe pas de méthode normalisée pour le dosage de l'ETBE dans les eaux. De par ses propriétés chimiques (faible point d'ébullition), les méthodes de recherche des composés organiques volatils en chromatographie phase gazeuse (CPG) par espace de tête statique ou dynamique peuvent être utilisées avec une adaptation des normes (Afnor, 1997a ; Afnor, 1997b ; Afnor, 2004). L'US EPA a publié une méthode multi-paramètres par Purge and Trap en CPG (US EPA, 2002) qui inclut l'ETBE. La détection peut être réalisée par détecteur spécifique (FID) mais préférentiellement par spectrométrie de masse (MS).

En spectrométrie de masse les ions habituellement retenus sont détaillés dans le tableau 2 :

Tableau 2 : Ions habituellement retenus en spectrométrie de masse

Ion de quantification (amu)	Ion de qualification ion (amu)	Ion de qualification (amu)
59	57	87

D'autres techniques, pratiquées pour les composés organiques volatils peuvent également être mises en œuvre : Solid Phase Micro Extraction (SPME)-GC-MS, Direct Aqueous Injection (DAI)-GC-MS (Scibetta *et al.*, 2007 ; Church *et al.*, 1997).

En France, moins de cinq laboratoires sont accrédités pour cette analyse, principalement selon des méthodes GC-MS et, à ce jour, aucun laboratoire n'est agréé par la DGS pour le contrôle de ce paramètre dans les eaux destinées à la consommation humaine.

4.3.1.2- Conservation des échantillons

Les échantillons sont prélevés dans des flacons en verre complètement remplis ou directement dans des vials avec un espace de tête pour les analyses réalisées en Head Space et conservés au maximum 48 heures à + 4°C. Pour les eaux superficielles, une acidification des échantillons à pH 2 est nécessaire afin de bloquer la dégradation microbienne de l'ETBE. Toutefois, l'acidification doit être évitée dans le cas d'analyses réalisées en espace de tête, en particulier si la température du passeur d'échantillon est élevée. Dans ce cas, il est préférable de stabiliser l'échantillon en milieu alcalin (pH > 11) ou par ajout de tri sodium phosphate dodécahydraté (« TSP ») (Van Wesel *et al.*, 2009).

4.3.1.3- Performances

La limite de quantification dépend de la méthode mise en œuvre. Elle est généralement de l'ordre de 0,02 à 0,5 µg/L pour la méthode Purge & Trap et de l'ordre de 0,5 à 5 µg/L pour la méthode Head Space. Les incertitudes intra-laboratoires sont de l'ordre de 10 à 20 % alors que les incertitudes inter-laboratoires sont de 30 à 40 % en fonction du niveau des concentrations mesurées.

4.3.1.4- Interférences

Les interférences rencontrées sont principalement liées à :

- une contamination de l'échantillon. Des blancs suivant tous le processus analytique (y compris des blancs d'air terrain dans le cas d'analyse en espace de tête) sont réalisés pour limiter ce risque de contamination.

- des problèmes de conservation des échantillons ;

Conformément au contrôle qualité mis en œuvre dans le cadre de l'accréditation, tout résultat positif doit être confirmé par :

- le recours à une autre méthode ;
- une analyse avec une deuxième colonne de séparation ;
- une confirmation par au moins un ion de qualification dans le cas de détection MS. Ce point est particulièrement important, en raison de la faible taille des ions de l'ETBE et de la présence d'ions communs avec certains produits de dégradation (tert-butyl formate [TBF], tert-butanol [TBA]) ;

4.3.2- Analyses sensorielles

Le tableau 3 résume les seuils de détection de goût et d'odeur respectivement pour le MTBE et l'ETBE dans l'eau.

Tableau 3 : Seuils de détection du goût et de l'odeur pour le MTBE et l'ETBE dans l'eau.

MTBE			ETBE		
Seuil de détection de goût (µg/L)	Seuil de détection d'odeur (µg/L)	Référence	Seuil de détection de goût (µg/L)	Seuil de détection d'odeur (µg/L)	Référence
15	7	Van Wesel <i>et al.</i> , 2009	2	1	Van Wesel <i>et al.</i> , 2009
48	34 (moyenne géométrique) 15 (borne inférieure)	Young <i>et al.</i> , 1996	50	50	Vetrano, 1993
24-37	43-71	Dale <i>et al.</i> , 1997	47	13	US EPA, 1999
15	15	Pirnie, 1998 ; Stocking <i>et al.</i> , 2001	-	5	Durand et Dietrich, 2007
7,3	7,4	Danish EPA, 2000			
-	180	Prah <i>et al.</i> , 1994			
-	18	Campden, 2003 in Suffet, 2007			
39	45	American Petroleum Inst., 1993			

Les seuils de détection organoleptiques sont de l'ordre de 1 à 50 µg/L pour l'ETBE et de 15 à 180 µg/L pour le MTBE.

4.4 – Evaluation des expositions

4.4.1- Contamination des aliments et des eaux

Aucune information ne montre que le MTBE ou l'ETBE peuvent être impliqués dans des procédés agro-alimentaires et retrouvés comme contaminants dans les aliments.

Concernant l'eau destinée à la consommation humaine, différents épisodes de contamination des eaux à l'ETBE ont été recensés en France.

En octobre 2008, des autocontrôles réalisés sur le site de production de Châteauneuf de Gadagne dans le Vaucluse, ont montré que l'eau de source utilisée pour produire de l'eau en bouteilles était contaminée en ETBE jusqu'à des niveaux de 5 µg/L. Un retrait du marché des lots de bouteilles contaminées a été effectué.

En juin 2009, une contamination du réseau d'eau potable de la communauté urbaine de Bordeaux par l'ETBE a été identifiée avec des concentrations comprises entre 1 et 5 µg/L. La pollution est *a priori* liée à une fuite d'essence sans plomb, contenant de l'ETBE, au niveau du sol d'une station service proche du site de pompage. Ce constat a entraîné une restriction d'usage pour 106 000 habitants durant 24 heures et l'arrêt de l'exploitation de la ressource contaminée.

En juillet 2009, la détection d'ETBE à une concentration d'environ 0,1 µg/l dans le forage de la ville de Châteauneuf de Gadagne dans le Vaucluse a conduit à la mise en place d'une restriction d'usage de l'eau et d'une distribution d'eau en bouteille.

4.4.2- Part de l'exposition hydrique par rapport à l'exposition totale

La principale voie d'exposition au MTBE et à l'ETBE est probablement l'inhalation en raison de la volatilité de ces substances (Santé Canada, 1999). Les micro-environnements les plus contaminés par le MTBE seraient l'air ambiant au voisinage d'une station service, l'air intérieur des véhicules utilisés pour la circulation en milieu urbain et l'air du micro-environnement domestique contaminé par une source d'eau polluée (cabine de douche par exemple) (Santé Canada, 2006). Selon l'OMS et pour les nourrissons de moins de 6 mois non allaités au sein, l'exposition au MTBE par ingestion d'eau de boisson pourrait représenter jusqu'à 10 % de l'exposition totale. Pour les individus de plus de 6 mois, cette contribution serait seulement de 2 %.

L'OEHHA¹ retient une part de l'exposition hydrique sur l'exposition totale par défaut de 20 % (OEHHA, 1999).

4.5 – Effets sur la santé

Les études sur l'ETBE restent limitées. Compte tenu de la relative similarité des propriétés physico-chimiques du MTBE et de l'ETBE, et de leur schéma de métabolisation chez l'homme, les données toxicologiques du MTBE sont également prises en compte pour caractériser la toxicité de l'ETBE.

4.5.1- Toxicocinétique

Il n'existe pas d'étude publiée sur l'absorption par voie orale de l'ETBE chez l'homme ou chez le rat ni de données sur la distribution de l'ETBE *in vivo*. Les schémas de métabolisation du MTBE et de l'ETBE passent par un composé commun, le tert-butanol (TBA). En effet, la métabolisation de ces composés est très rapide et passe chez l'homme pour l'essentiel par le CYP 2A6 et, dans une moindre mesure, par le CYP 2E1. Cette activité est essentiellement localisée dans l'épithélium olfactif et dans le foie. Ainsi la demi-vie plasmatique de ces composés peut aller de quelques minutes à une durée de l'ordre de 24h. L'excrétion a lieu pour l'essentiel dans l'urine sous forme de trois métabolites (TBA, 2-méthyl-1,2-propane diol et de 2-hydroxyisobutyrate), l'élimination étant complète en 48 heures. Le profil des métabolites est indépendant de la voie d'exposition ou du sexe. L'élimination par exhalation au niveau pulmonaire devient importante pour les fortes doses d'exposition à l'ETBE. Les métabolites formés ne sont pas toxiques à l'exception de l'acétaldéhyde et du formaldéhyde qui apparaissent *in vitro* comme composés intermédiaires de l'ETBE et du MTBE respectivement. Ces métabolites sont eux-mêmes très rapidement métabolisés et ne sont pas détectés à des niveaux significatifs *in vivo*. Chez l'homme, les demi-vies plasmatiques de l'ETBE et du MTBE sont comprises entre 2 et 4 heures.

4.5.2- Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'ETBE et du MTBE est faible puisque les DL₅₀ par voie orale et par inhalation chez le rat sont supérieures à 2 g/kg. D'après les études disponibles, aucun décès n'a été observé et aucun effet relié à la dose n'a été rapporté. Ces résultats représentatifs de la toxicité aiguë par voie orale et par inhalation de l'ETBE sont aussi observés pour le MTBE. Dans la plupart des études, l'ETBE et le MTBE sont irritants pour la peau et les voies respiratoires.

4.5.3- Toxicité sub-chronique et chronique

Chez le rat et lors d'expositions répétées et à fortes doses par voie orale et par inhalation le MTBE provoque une atteinte du système nerveux central, une irritation du tractus gastro-intestinal, une légère modification de paramètres sériques dans les deux sexes et une néphropathie chronique, spécifique du rat mâle.

¹ Office of Environmental Health Hazard Assessment

La dose de référence la plus faible pour le MTBE est une dose minimale avec un effet nocif observable (DMENO) (100 mg/kg p.c./j) issue de l'étude de Robinson *et al.* (1990) qui se base sur l'observation d'effets hépatiques (diminution de l'azote uréique dans le sang) issue d'une étude de 90 jours chez le rat Sprague Dawley.

Chez le rat des deux sexes et lors d'une étude de toxicité sur la reproduction portant sur deux générations (CIT, 2004b), l'ETBE provoque une augmentation du poids du foie et des reins après une exposition par voie orale ainsi qu'une diminution du gain de masse corporelle chez le rat (CIT, 2004, a, b). Une étude sur le long terme relative à la toxicité par voie orale de l'ETBE est disponible mais n'étudie aucun effet non cancérigène excepté la mortalité (Maltoni *et al.*, 1999).

Suite à une exposition subchronique par inhalation d'ETBE, une augmentation du poids des reins chez les rats F344 mâles et femelles (Medinsky *et al.*, 1999) et chez le rat mâle Sprague Dawley (White *et al.*, 1995) a été observée ainsi qu'une augmentation du poids du foie chez les souris et les rats des deux sexes (Medinsky *et al.*, 1999 ; White *et al.*, 1995). L'exposition par inhalation à de fortes doses d'ETBE a aussi été associée à une augmentation du poids des glandes surrénales chez les rats des deux sexes, à une augmentation du pourcentage de spermatozoïdes en dégénérescence chez le rat mâle et à une augmentation du poids du cœur et de l'incidence de l'hypérémie de la moelle osseuse chez le rat femelle (Medinsky *et al.*, 1999).

L'effet critique retenu par l'US EPA issu des études sur deux générations chez le rat (CIT, 2004 a, b) est l'augmentation relative du poids des reins dans la génération F0 des rats mâles exposés 18 semaines à l'ETBE par gavage avec une DMENO de 250 mg/kg p.c./j.

Certains mécanismes ont été identifiés. Il s'agit d'un effet de potentialisation du neuromédiateur GABA pour les effets sur le système nerveux central et d'une liaison avec la protéine 2 μ -globuline qui s'accumule dans le rein à forte dose pour les effets rénaux.

Ces composés ne sont pas reprotoxiques comme le confirme des études chez les rats femelles exposées via l'eau de boisson à l'ETBE et au MTBE et des études sur deux générations, y compris pour des doses de 1g/kg p.c./j. Ainsi, à ce niveau de dose, l'ETBE n'induit pas d'effet sur la qualité des ovocytes (Berger et Horner, 2003), ni d'effets sur les paramètres spermatiques, l'accouplement, la fertilité, la fécondité ou la délivrance (CIT, 2004 a, b) ni d'effet sur les niveaux d'hormones de la reproduction chez le rat mâle (de Peyster *et al.*, 2009).

4.5.4- Génotoxicité et cancérogénèse

La plupart des résultats des tests de mutagenèse et de génotoxicité sont négatifs avec l'ETBE et le MTBE ainsi qu'avec les principaux métabolites. On note simplement certains tests positifs avec le formaldéhyde (métabolite du MTBE) ou l'acétaldéhyde (métabolite de l'ETBE) alors que le tert-butanol (métabolite commun au MTBE et à l'ETBE) est négatif dans tous les cas.

Chez le rat et pour ce qui concerne la cancérogénèse du MTBE, sont observés des lymphomes, des adénomes testiculaires par voie orale d'une part et des adénomes et carcinomes rénaux ainsi que des adénomes testiculaires par inhalation d'autre part. Chez la souris, des adénomes et carcinomes hépatiques ont été observés lors d'une administration par inhalation (INRS, 2002).

Concernant l'ETBE, une seule étude est disponible pour étudier les effets cancérogènes. Maltoni *et al.* (1999) exposent des rats Sprague-Dawley (60 / sexe / groupe) à des doses de 0, 250 et 1000 mg/kg p.c./j, quatre jours par semaine pendant 104 semaines. Une augmentation significative des pathologies oncologiques de l'épithélium buccal chez les mâles (à la dose de 1000 mg/kg p.c./j) et du total des tumeurs malignes de l'utérus chez les femelles (à la dose de 250 mg/kg p.c./j) est observée. Des augmentations non significatives des pathologies oncologiques du pré-estomac chez les mâles et du système hémolymphorétique chez les deux sexes sont rapportées. Dans tous les cas, les tumeurs totales incluant les tumeurs pré-cancéreuses augmentent significativement, mais aucun type de tumeur individualisé n'augmente significativement avec la dose. Globalement, cette étude présente des insuffisances méthodologiques qui ne permettent pas de dériver une valeur toxicologique de référence (VTR). De plus le mécanisme d'action de la cancérogénicité de l'ETBE est inconnu.

4.6 – Valeurs toxicologiques de référence

4.6.1 – Valeurs de référence relative à une exposition aiguë

L'ETBE et le MTBE sont classés comme R11 (facilement inflammable) et R 38 (irritant). Des valeurs limites d'exposition à court terme (VLE) de l'ordre de 50 ppm (180 mg/m³) ont été établies aux USA et en Europe pour l'exposition des travailleurs.

4.6.2 – Valeurs de référence du MTBE relative à une exposition subchronique et chronique

En 1996, l'ATSDR² propose une VTR par voie orale de **0,3 mg/kg p.c./j** pour le MTBE. Cette valeur de référence est basée sur une DMENO de 100 mg/kg p.c./j basée sur l'apparition d'effets hépatiques (diminution de l'azote uréique dans le sang) dans une étude de 90 jours chez le rat Spague-Dawley (Robinson *et al.*, 1990). À cette valeur, l'ATSDR applique un facteur de sécurité de 300 (3 pour la DMENO ; 10 et 10 pour les variabilités inter et intra espèces).

En 1997, l'US EPA propose une VTR chronique par inhalation (RfC). L'étude pivot est une étude de toxicité chronique par inhalation de 24 mois chez le rat Fisher 344 (Chun *et al.*, 1992). La VTR est basée sur une dose sans effet nocif observable (DSENO) de 1453 mg/m³ pour des effets critiques correspondant à l'augmentation du poids du foie et des reins en valeur absolue et relative ainsi qu'une augmentation de la prostration chez les femelles d'une part, un gonflement du tissu péri-oculaire pour les deux sexes d'autre part. L'US EPA procède à une extrapolation interspécifique par application de facteurs allométriques et d'un facteur de 3 supplémentaire. La variabilité intraspécifique est prise en compte par application d'un facteur de 10. Enfin, un facteur de 3 supplémentaire a été appliqué pour considérer certaines faiblesses méthodologiques de l'étude pivot. Finalement, la VTR chronique **par inhalation est de 3 mg/m³**.

En 1998, l'agence danoise de sécurité sanitaire de l'alimentation propose une dose journalière tolérable (DJT) par voie orale, basée sur une DSENO de 100 mg/kg p.c./j issue de l'étude de Robinson *et al.* (1990), l'effet critique retenu étant la toxicité rénale. Un facteur de sécurité de 1000 est appliqué (100 pour la variabilité inter et intra-espèces et 10 pour la qualité de l'étude). Finalement, la DJT retenue est de **0,1 mg/kg p.c./j**.

En 1999, l'OEHHA propose une VTR par voie orale sans seuil d'effet à partir des résultats des études présentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Élaboration de la VTR du MTBE sans seuil d'effet de l'OEHHA (1999)

Etude	Modèle animal	Type de tumeurs et sites	ERU (mg/kg p.c./j) ⁻¹
Chun <i>et al.</i> , 1992 (inhalation)	Rat F344 mâle	Adénomes et carcinomes rénaux	1,8 x 10 ⁻³
Belpoggi <i>et al.</i> , 1995, 1998 (gavage)	Rat Sprague Dawley mâle	Tumeurs des cellules de Leydig	1,55 x 10 ⁻³
	Rat Sprague Dawley femelle	Lymphomes / leucémies	2,09 x 10 ⁻³

Moyenne géométrique	1,8 x 10⁻³
---------------------	------------------------------

Un modèle pharmacocinétique a été appliqué pour la conversion des doses administrées par inhalation dans l'étude de Chun *et al.* (1992) en doses équivalentes par ingestion.

Pour ces trois relations doses-réponses, la modélisation des données expérimentales est obtenue par application d'un modèle multi-étape linéarisé. Finalement, la moyenne géométrique des excès de risque unitaires (ERU) conduit à une VTR sans seuil d'effet de **1,8.10⁻³ (mg/kg p.c./j)⁻¹**.

² Agency for Toxic Substances and Disease Registry

4.6.2 – Valeurs de référence de l'ETBE relative à une exposition subchronique et chronique

Dans un projet de monographie de la toxicité de l'ETBE de juillet 2009, l'US EPA propose de dériver une valeur de « prévention » pour caractériser le danger de cette substance. Cette valeur dérive de l'étude du CIT (2004, b) sur deux générations chez le rat non publiée. L'effet critique retenu est l'augmentation relative du poids des reins dans la génération F0 des rats mâles. Cet effet est retenu car il est dit le plus sensible et il permet de dériver la benchmark dose la plus faible. La construction de cette benchmark dose est détaillée dans le tableau 5.

Tableau 5 : Élaboration de la benchmark dose de l'ETBE par l'US EPA (2009)

Espèce	Effet	Modèle	BMR	BMD _{1SD}	BMDL _{1SD}	Etude
Rat mâle	Augmentation du poids relatif des reins dans la génération F0	Hill	1 fois l'écart-type du poids relatif moyen des témoins	227 mg/kg	143 mg/kg	CIT, 2004b

La benchmark dose de 143 mg/kg p.c./j est ensuite divisée par un facteur de sécurité de 10 000 pour donner une valeur de « prévention » de 0,0143 mg/kg p.c./j arrondie à **0,01 mg/kg p.c./j**. Il faut noter que le facteur de sécurité habituel est compris entre 100 et 1000 lors de l'élaboration de valeurs toxicologiques de référence.

4.7 – Valeurs de référence dans l'eau destinée à la consommation humaine

4.7.1- Valeurs de référence du MTBE

En 1997, l'US EPA a établi une recommandation pour l'eau potable de **20 à 40 µg/L** basée sur un critère d'acceptabilité du goût et de l'odeur par le consommateur. L'US EPA a estimé les marges de sécurité (MOE) entre la plage de la recommandation et les concentrations associées aux effets observés chez les animaux. Ainsi, à 20 µg/L, la MOE est d'environ 40 000 pour les effets cancérigènes (comparaison aux benchmark doses) et supérieure à 100 000 pour les effets non cancérigènes (comparaison aux DSENO). À 40 µg/L, la MOE est d'environ 20 000 pour les effets cancérigènes et d'environ 60 000 pour les effets non cancérigènes. Ainsi, selon l'US EPA, il est peu probable qu'une concentration de 20 à 40 µg/L de MTBE dans l'eau destinée à la consommation humaine puisse être responsable d'effets nocifs chez l'homme.

En 1998, l'agence danoise de sécurité sanitaire de l'alimentation a proposé l'élaboration d'une valeur de référence pour l'eau de boisson sur la base de sa DJT de 0,1 mg/kg p.c./j. En allouant 10 % de cette DJT à l'exposition hydrique, et en considérant une exposition individuelle de l'adulte de 70 kg à 2 litres par jour, la valeur de référence serait de 350 µg/L. Cette valeur de concentration, plus élevée que le seuil de détection organoleptique, a conduit l'agence danoise à proposer une valeur de **30 µg/L** à partir du seuil de détection de l'odeur du MTBE.

En 1999, l'OEHHA élabore une valeur de référence dans l'eau destinée à la consommation humaine sur la base de sa VTR sans seuil d'effet. La méthode d'élaboration de cette valeur est détaillée dans le tableau 6.

Tableau 6 : Élaboration de la valeur de référence du MTBE dans l'eau de boisson de l'OEHHA (1999)

Excès de risque unitaire	Masse corporelle	Consommation d'eau journalière	Niveau d'excès de risque acceptable	Valeur de référence dans l'eau de boisson
$1,8 \times 10^{-3}$ (mg/kg p.c./j) ⁻¹	70 kg	3 litres (prise en compte d'autres voies d'exposition par modélisation)	10 ⁻⁶	13 µg/L

Ainsi, l'OEHHA propose une valeur de référence dans l'eau destinée à la consommation humaine de **13 µg/L** pour le MTBE.

En 2005, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ne propose pas de valeur limite dans l'eau basée sur des critères sanitaires pour le MTBE en estimant que toute valeur construite sur ces critères serait très supérieure au seuil de détection d'odeur du MTBE, situé autour de **15 µg/L** (valeur la plus basse citée par Young *et al.* (1996).

En 2006, Santé Canada ne propose pas de valeur limite dans l'eau basée sur des critères sanitaires pour le MTBE. En revanche, une valeur basée sur des critères organoleptiques est retenue à **15 µg/L**. Cette valeur correspond à la moyenne géométrique des seuils de détection d'odeur du MTBE de 57 consommateurs citée par Stocking *et al.* (2001).

4.7.2- Valeurs de référence de l'ETBE

Il n'existe pas de valeur de référence de l'ETBE dans l'eau destinée à la consommation humaine.

En reprenant la valeur de 0,01 mg/kg p.c./j de l'US EPA (2009), une part de l'exposition hydrique sur l'exposition totale à 20 % (valeur par défaut de l'OMS [2008]) ainsi qu'une exposition individuelle pour un individu de 60 kg consommant 2 litres d'eau par jour, une valeur de « prévention » construite sur des critères sanitaires pourrait être proposée à **60 µg/L**.

Cette valeur est supérieure aux seuils de détection organoleptiques pour l'ETBE qui sont de l'ordre de 1 à 50 µg/L.

5. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS :

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments :

- considère que l'ETBE et le MTBE sont très difficilement éliminables dans les filières de traitement de l'eau destinée à la consommation humaine à des niveaux de concentration de l'ordre du microgramme par litre ;
- constate qu'en cas de contamination de la ressource par de l'ETBE, le seuil de flaveur (goût et odeur) est faible et peut être situé entre 1 et 50 µg/L en fonction des études disponibles ;
- estime, au regard des données toxicologiques actuelles, que la consommation d'eau destinée à la consommation humaine présentant une concentration en ETBE inférieure à 60 µg/L n'entraîne pas de risque pour la santé des consommateurs.

Le directeur général

Marc MORTUREUX

Mots clés : éthyl-tert-butyl-éther, méthyl-tert-butyl-éther, eaux destinées à la consommation humaine

Liste des abréviations

Afssa	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
ACS	attestation de conformité sanitaire
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BMD(L)	(Lowest) benchmark dose
BMR	benchmark response
BTEX	benzene, toluene, ethyl-benzène et xylènes
CES	Comité d'Experts Spécialisés
CPG	Chromatographie phase gazeuse
DAI	Direct Aqueous Injection
DGS	Direction générale de la santé
DJT	dose journalière tolérable
DL ₅₀	Dose Létale 50 %
DMENO	dose minimale avec effet nocif observable
DSENO	dose sans effet nocif observable
ERU	Excès de risque unitaire
ETBE	Ethyl-tert-butyl-ether
FID	Détecteur à ionisation de flamme
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
GC	Chromatographie gazeuse
MOE	Margin of Exposure
MS	Spectrométrie de masse
MTBE	Methyl-tert-butyl-ether
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PE	Polyéthylène
RfC	Reference Concentration
SPME	Solid phase microextraction
TBA	tert-butanol
TBF	tert-butyl-formate
US EPA	United States Environmental Protection Agency
VLE	Valeur limite d'exposition
VTR	Valeur toxicologique de référence

Bibliographie

- AFNOR (1997a). Norme NF EN ISO 10301 Juillet 1997 Qualité de l'eau - Dosage des hydrocarbures halogénés hautement volatils - Méthodes par chromatographie en phase gazeuse.
- AFNOR (1997b). Norme NF EN ISO 11423-1 Septembre 1997 Qualité de l'eau - Détermination du benzène et de certains dérivés benzéniques - Partie 1 : méthode par chromatographie en phase gazeuse de l'espace de tête.
- AFNOR (2004). Norme NF EN ISO 15680 : Janvier 2004 Qualité de l'eau - Dosage par chromatographie en phase gazeuse d'un certain nombre d'hydrocarbures aromatiques monocycliques, du naphthalène et de divers composés chlorés par dégazage, piégeage et désorption thermique.
- American Petroleum Institute (1993). Odor threshold studies performed with gasoline and gasoline combined with MtBE, EtBE and TAME. Washington, DC:API # 4592.
- ATSDR (1996) Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for MTBE. U.S. Department of health and human services. Public Health Service.
- Belpoggi, F; Soffritti, M; 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.
- Belpoggi, F; Soffritti, M; Maltoni, C. (1998) Pathological characterization of testicular tumours and lymphomas-leukaemias, and of their precursors observed in Sprague-Dawley rats exposed to methyl-tertiary-butyl-ether (MTBE). *Eur J Oncol* 3(3):201–206.
- Berger, T; Horner, CM. (2003) In vivo exposure of female rats to toxicants may affect oocyte quality. *Reprod Toxicol* 17(3):273–281.
- Chun, JS; Burleigh-Flayer, HD; Kintigh, WJ. (1992) Methyl tertiary butyl ether: vapor inhalation oncogenicity study in Fischer 344 rats. Report No. 91N0013B. Submitted to U.S. EPA under TSCA Section 4 Testing Consent Order 40 CFR 799.500. EPA/OPTS #42098. Bushy Run Research Center, Union Carbide Chemicals and Plastics Co. Export, PA.
- Church C. D., Isabelle L. M., Pankow J. F., Rose D.L. & Tratnyek P. G. (1997). Method for determination of Methyl tert-Butyl Ether and Its Degradation Products in Water. *Environmental Science & Technology*, vol 31 N° 12, 3723-3726.
- CIT (Centre International de Toxicologie). (2004a) Prenatal developmental toxicity study by the oral route (gavage) in rats: ethyl tertiary butyl ether (ETBE). CIT under contract to TOTAL France S.A., Evreux, France; Study No. 24860 RSR. Unpublished report.
- CIT (Centre International de Toxicologie). (2004b) Two-generation study (reproduction and fertility effects) by oral route (gavage) in rats: ethyl tertiary butyl ether (ETBE). CIT under contract to TOTAL France S.A., Evreux, France; Study No. 24859 RSR. Unpublished report.
- Dale, M.S., Losee, R.F., Crofts, E.W., Davis, M.K. (1997) MTBE: Occurrence and fate in source-water supplies ACS Division of Environmental Chemistry, Preprints, 37 (1), pp. 376-377.
- Danish Veterinary and Food Administration (1998). Evaluation of health hazards by exposure to Methyl tertiary-butyl ether (MTBE) and estimation of limit values in ambient air, soil and drinking water. The Institute of Food Safety and Toxicology. 30 pp.
- Danish, EPA (2000) Taste/odour Study on MTBE Performed by ISO-Method with measured concentrations. Danish Environmental Agency, Copenhagen.
- de Peyster, A., Stanard, B., Westover, C. (2009) Effect of ETBE on reproductive steroids in male rats and rat Leydig cell cultures *Toxicology Letters*, 190 (1), pp. 74-80.
- Durand, M.L., Dietrich, A.M. (2007) Contributions of silane cross-linked PEX pipe to chemical/solvent odours in drinking water. *Water Science and Technology*, 55 (5), pp. 153-160.
- Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) (2002) Oxyde de tert-butyle et de méthyle. Fiche toxicologique n°242. 6 pp.
- Maltoni, C; Belpoggi, F; Soffritti, M; et al. (1999) Comprehensive long-term experimental project of carcinogenicity bioassays on gasoline oxygenated additives: plan and first report of results from study of ethyl-tertiary-butyl-ether (ETBE). *Eur J Oncol* 4:493–508.
- Medinsky, MA; Wolf, DC; Cattley, RC; et al. (1999) Effects of a thirteen-week inhalation exposure to ethyl tertiary butyl ether on Fischer-344 rats and CD-1 mice. *Toxicol Sci* 51(1):108–118.
- OEHHA (1999) Public health goal for methyl tertiary butyl ether (MTBE) in drinking water. Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency. http://www.oehha.org/water/phg/pdf/mtbe_f.pdf.
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (2005). Methyl tertiary-Butyl Ether (MTBE) in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/SDE/WSH/05.08/122. 26 pp.
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (2008). Guidelines for drinking-water quality: second addendum. Vol. 1, Recommendations. 3rd ed. ISBN 978 92 4 154760 4. 103 pp.
- Pirnie, M. (1998) Taste and Odor Properties of Methyl Tertiary-butyl Ether and Implications for Setting a Secondary Maximum Contaminant Level. Oxygenated Fuels Association, Washington, USA.
- Prah, J.D., Goldstein, G.M., Devlin, R., Otto, D., Ashley, D., House, S., Cohen, K.L. et Gerrity, T. (1994) Sensory, symptomatic, inflammatory and ocular responses to and the metabolism of methyl tertiary-butyl ether in a controlled human experiment. *Inhal. Toxicol.*, 6 : 521-538.
- Robinson M, Bruner RH, Olson GR. (1990) Fourteen- and ninety-day oral toxicity studies of methyl tertiary-butyl ether in Sprague-Dawley rats. *Health Effects Research Lab, U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati. J Am Coll Toxicol* 9(ISS 5):525-540.

- Santé Canada (1999). Evaluation of potential Canadian exposure to methyl tertiary butyl ether (MTBE). Vol. 2. Préparé par Angus Environmental Limited, Don Mills (Ontario). p. 21-34.
- Santé Canada (2006). Recommandation pour la qualité de l'eau potable au Canada – document technique. L'éther de méthyle et de tert-butyle (MTBE). Ottawa (Ontario). 28 pp.
- Scibetta L., Campo L., Mercadante R., Fustononi S. (2007) Determination of low level methyl tert-butyl ether, ethyl tert-butyl ether and methyl tert-amyl ether in human urine by HS-SPME gaschromatography/mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 581, 53-62.
- Stocking, A.J., Suffet, I.H., McGuire, M.J., Kavanaugh, M.C. (2001) Implications of an MTBE odor study for setting drinking water standards. *Journal / American Water Works Association*, 93 (3), pp. 95-105.
- Suffet, I.H. (2007) A re-evaluation of the taste and odour of methyl tertiary butyl ether (MTBE) in drinking water. *Water Science and Technology*, 55 (5), pp. 265-273.
- US EPA, 1997. Drinking Water Advisory: Consumer Acceptability Advice and Health Effects Analysis on Methyl Tertiary-Butyl Ether (MtBE). EPA report EPA-822-F-97-009. 48 pp.
- US EPA, 1999. The Blue Ribbon Panel Report on Oxygenates in Gasoline. EPA420-R-99-021. US Environmental Protection Agency, Washington, DC., USA.
- US EPA (2002) METHOD 5035 Juillet 2002. A closed-system purge and trap and extraction for volatile organics in soil and waste samples. 69 pp.
- US EPA (2009). Toxicological review of ethyl tertiary butyl (CAS No. 637-92-3) in support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). Draft version. EPA/635/R-08/019A. US Environmental Protection Agency, Washington, DC., USA. 335 pp. (<http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=199331>)
- van Wezel A., Puijker L., Vink C., Versteegh A. & de Voegt P. (2009) Odour and flavour thresholds of gasoline additives (MTBE, ETBE and TAME) and their occurrence in Dutch drinking water collection areas. *Chemosphere*, 76, 672-676.
- Vetrano, K. (1993) Odor and Taste Threshold Studies Performed with TAME. TRC 4591. Environmental Corporation Publication, Windsor, USA.
- White, RD; Daughtrey, WC; Wells, MS. (1995) Health effects of inhaled tertiary amyl methyl ether and ethyl tertiary butyl ether. *Toxicol Lett* 82-83:719-724.
- Wilson JT (2003) Fate and transport of MTBE and other gasoline components. In: Moyer EE, Kostecki PT (eds) MTBE remediation handbook. Amherst Scientific, Amherst, MA, USA, pp 19-61
- Young, W.F., Horth, H., Crane, R., Ogden, T. et Amott, M. (1996) Taste and odor threshold concentrations of potable water contaminants. *Water Res.*, 30 : 331-340.