

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 22 juin 2022

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

relatif à la recommandation de valeurs biologiques pour la surveillance des expositions professionnelles concernant l'éthyl *tert*-butyl éther

(CAS n° 637-92-3)

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA DEMANDE

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

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

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

Ces considérations conditionnent les approches privilégiées par le groupe de travail « Indicateurs biologiques d'exposition » (GT IBE) pour le choix des indicateurs biologiques d'effet et d'exposition et la construction des valeurs limites biologiques (VLB) et valeurs biologiques de référence (VBR).

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

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

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

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

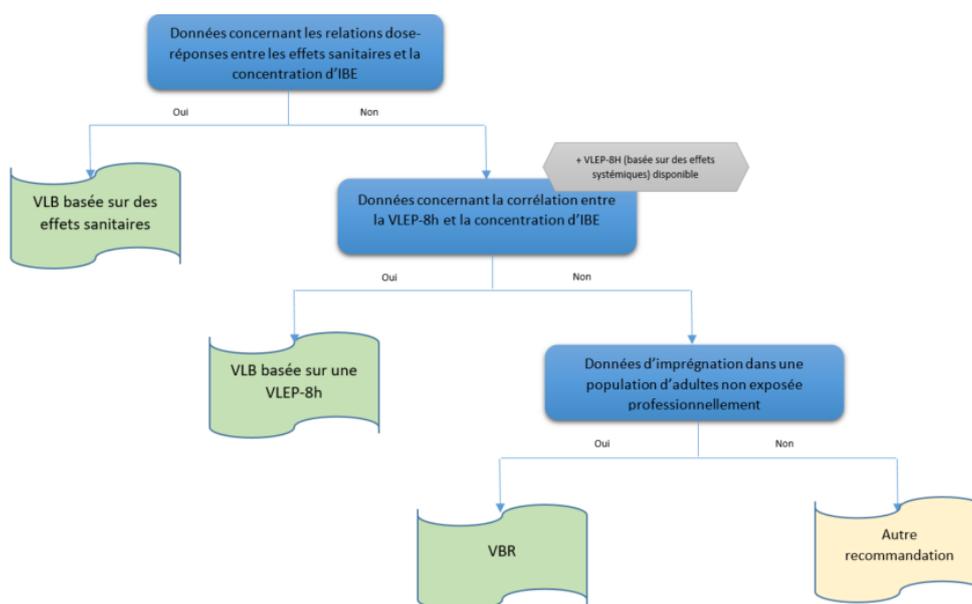


Figure 1 : Logigramme résumant les différentes approches permettant de recommander une VLB et/ou une VBR

2. ORGANISATION DES TRAVAUX

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

Deux experts du GT IBE ont été nommés rapporteurs afin d'élaborer ce document qui a été soumis pour discussion au CES « valeurs sanitaires de référence » (CES VSR).

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

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

Une revue de littérature a été effectuée à partir de la base de données MEDLINE jusqu'en 2020. Ce document prend également en compte le rapport de l'US EPA (US EPA, 2021).

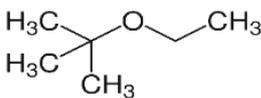
Cette note a été adoptée par le CES « Valeurs sanitaires de référence » (mandat 2020-2023) le 10 mars 2022.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS

- Informations générales sur l'éthyl *tert*-butyl éther (ETBE)
 - Identité de la substance et propriétés physico-chimiques

L'éthyl *tert*-butyl éther (ETBE) est un éther aliphatique saturé.

Tableau 1 : Identification du ETBE

Numéro CAS	637-92-3
Numéro CE (EINECS)	211-309-7
Nom IUPAC	2-éthoxy-2-méthylpropane
Synonymes	<i>Tert</i> -butyl éthyl éther Oxyde de <i>tert</i> -butyle et d'éthyle ETBE
Famille chimique	Ether aliphatique
Formule brute	C ₆ H ₁₄ O
Formule développée	

L'ETBE est utilisé comme antidétonant dans les carburants sans plomb, à l'instar du méthyl *tert*-butyl éther (MTBE) qu'il remplace progressivement. Ces deux molécules ont des propriétés physico-chimiques voisines. Les propriétés physico-chimiques de l'ETBE sont présentées dans le tableau 2 (US EPA, 2021 et ECHA¹).

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques de l'ETBE (US EPA, 2021 et ECHA)

Paramètre	Valeur
Forme physique	Liquide incolore
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	102,17
Point d'ébullition (°C)	72,4*
Point de fusion (°C)	-94
Point éclair coupelle fermée (°C)	-19
Pression de vapeur (kPa à 25°C)	17
Facteur de conversion	1 ppm = 4,18 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,24 ppm
Solubilité dans l'eau (g.L ⁻¹)	23,7
Log Kow	1,74
Log Koc	1,48

* valeur moyenne expérimentale

○ **Classification selon le règlement CLP n° 1272/2008 et selon le CIRC**

L'ETBE ne fait pas l'objet d'une classification harmonisée selon le règlement CLP n° 1272/2008. Le dossier d'enregistrement soumis dans le cadre du règlement REACH de manière conjointe par plusieurs industriels indique l'auto-classification suivante :

- liquide inflammable de catégorie 2 (Flam. Liq. 2) avec la mention de danger H225
- liquide et vapeurs très inflammables
- toxicité spécifique pour certains organes cibles (exposition unique) de catégorie 3 (STOT SE 3) avec la mention de danger H336 (système nerveux central, inhalation)
- peut provoquer somnolence ou vertiges

L'ETBE n'est pas classé quant à sa cancérogénicité pour l'Homme par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC).

○ **Identification des usages et des secteurs d'activité**

Depuis 2005, l'ETBE est principalement utilisé comme additif oxygéné de l'essence, en remplacement du MTBE, afin d'augmenter l'indice d'octane. Cette substitution dans l'industrie pétrolière fait suite à l'adoption, par l'Union européenne, de la directive 2003/30/CE, incitant par des réductions d'impôts, à l'utilisation de biocarburants. Cette directive inclut l'usage de bioéthanol pour la synthèse d'ETBE (Anses, 2014).

Par ailleurs, l'ETBE est fabriqué et/ou importé dans l'Union européenne à hauteur de 1 à 10 millions de tonnes par an, selon le site de l'ECHA mis à jour en 2020.

Comme indiqué dans la note d'appui scientifique et technique relatif à la recommandation de valeurs biologiques pour la surveillance des expositions professionnelles concernant le méthyl

¹ Site disséminé de l'ECHA : <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/15520/4/1> consulté le 21/06/2021

tert-butyl éther (MTBE), il existe une grande disparité temporelle et spatiale des expositions au MTBE et donc de son substitut l'ETBE, au niveau européen (Anses, 2022).

○ Données d'exposition

Concernant les travailleurs, les données existantes disponibles sont limitées. Une étude japonaise rapporte, en 2009, des niveaux d'exposition moyens pondérés sur 8 heures de 0,08 ppm pour 28 travailleurs de stations-services et 0,04 ppm pour 2 conducteurs de camion-citerne transportant de l'essence. La concentration atmosphérique était de 4 ppm au niveau des pompes à essence mais tombait à moins de 0,01 ppm aux abords de la voie publique (Eitaki *et al.*, 2011).

Aucune information n'a été retrouvée sur la surveillance biologique de l'exposition professionnelle à l'ETBE. Le site BIOTOX² ne donne aucune information sur cette substance. Au Japon, la concentration maximale environnementale d'ETBE était d'environ 0,0091 ppm selon un rapport japonais publié en 2008 (Borghoff *et al.*, 2016).

En France, des épisodes de contamination des eaux de boisson ont été rapportés par l'Anses (Anses, 2010), avec une concentration mesurée dans l'eau embouteillée sur un site de production dans le Vaucluse atteignant 5 µg.L⁻¹ en 2008. Le réseau d'eau potable de la communauté urbaine de Bordeaux a également été contaminé en 2009, probablement suite à une fuite d'essence sans plomb d'une station-service, conduisant à des concentrations dans l'eau variant de 1 à 5 µg.L⁻¹.

Une étude italienne rapporte des valeurs en population générale résidant dans la région de Milan (Fustinoni *et al.*, 2010) pour l'ETBE urinaire (Médiane (P5-P95)) ne montrant pas de différence selon le statut tabagique comme indiqué ci-dessous³ :

- sans distinction de statut tabagique (N=108 dont 22%>LOQ) : <0,015 (<0,015-0,025) µg.L⁻¹

- fumeurs (N=65 dont 22%>LOQ) : <0,015 (<0,015-0,024) µg.L⁻¹

- non-fumeurs (N=43 dont 22%>LOQ) : <0,015 (<0,015-0,025) µg.L⁻¹

En 2021, les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) aux Etats-Unis n'ont rapporté aucune donnée d'exposition interne associée au suivi biologique des expositions à l'ETBE en population générale (CDC, 2021).

• Résumé du profil toxicologique

○ Toxicocinétique

Absorption

Chez l'Homme et le rat, l'absorption respiratoire de l'ETBE est rapide, mais incomplète (26 %). En cas d'exposition prolongée à un niveau constant, l'état d'équilibre est atteint en 2 heures (Nilhén *et al.*, 1998).

Expérimentalement, chez l'animal, l'absorption digestive de l'ETBE est quasi-complète (> 90 %). Elle n'est pas caractérisée chez l'Homme.

L'absorption cutanée est également possible. Le taux d'absorption cutanée serait de 0,3%. Un modèle QSAR a permis de dériver le coefficient de perméabilité (Kp) pour l'absorption

² Site BIOTOX de l'INRS, accessible à : <https://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox.html> consulté en juin 2021

³ Limite de quantification (LOQ) = 0,015 µg/L

cutanée. La valeur du Kp pour l'ETBE a été estimée à 0,0063 cm/h contre 0,0035 cm/h pour le MTBE (Ten Berge, 2009 cité dans le dossier d'enregistrement de l'ECHA⁴).

Distribution

L'ETBE absorbé est distribué dans tous les organes richement vascularisés. Des études ont permis de comparer cette distribution chez le rat et la souris. La comparaison a montré que les concentrations dans le rein (rat) et le foie (souris) sont proportionnelles à la concentration sanguine, avec respectivement des coefficients de partition foie/sang et rein/sang de 1,44 et 1,42 (Nilhén *et al.*, 1995). Dans une étude contrôlée chez 8 volontaires masculins (Nilhén *et al.*, 1998), les concentrations sanguines moyennes d'ETBE après exposition à 5, 25 et 50 ppm par inhalation pendant 2 heures atteignaient respectivement 1, 5 et 10 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ (102, 510 et 1022 $\mu\text{g.L}^{-1}$) et un plateau semblait atteint après les 2 heures d'exposition. Les concentrations sanguines moyennes de *tert*-butanol (ou TBA), un des métabolites de l'ETBE, atteignaient respectivement 7 et 12 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ (518 et 888 $\mu\text{g.L}^{-1}$) après 2 heures d'exposition respectivement à 25 et 50 ppm.

Poet et Borghoff (Poet et Borghoff, 1997) ont observé une affinité du MTBE et du TBA à l'alpha 2u-globuline qui est exprimée dans les reins du rat mâle et non chez l'Homme. Les concentrations de cette protéine dans les reins augmentent lorsqu'il y a liaison à divers produits chimiques (Charbonneau *et al.*, 1989 ; Lehman-McKeeman *et al.*, 1990 ; Lock *et al.*, 1987) par stabilisation de la protéine. Compte tenu de la similarité structurelle entre l'ETBE et le MTBE, ce mécanisme d'accumulation de l'ETBE et du TBA dans les reins est fortement soupçonné (Salazar *et al.*, 2015 ; Borghoff *et al.*, 2016).

Métabolisme

L'ETBE est biotransformé, par une oxydation catalysée par des monooxygénases à cytochrome P450 (en particulier CYP2A6) en alcool *tert*-butylique (TBA, ou *t*-butanol), puis TBA glucuroconjugué et en acétaldéhyde (Borghoff *et al.*, 2016). Le TBA est ensuite biotransformé en 2-méthyl-1,2-propanediol et acide 2-hydroxybutyrique (McGregor, 2007). Des traces d'acétone ainsi que de l'ETBE inchangé ont aussi été détectés dans les urines des individus exposés.

Plusieurs substances, qui sont aussi des substrats du CYP2A6, inhibent la biotransformation de l'ETBE. En particulier, la coumarine inhibe de 45% la biotransformation de l'ETBE à 1 μMol et de 99% à 100 μMol (McGregor, 2007).

⁴ Site de l'ECHA (dossier d'enregistrement) : [Registration Dossier - ECHA \(europa.eu\)](https://echa.europa.eu) consulté en février 2022

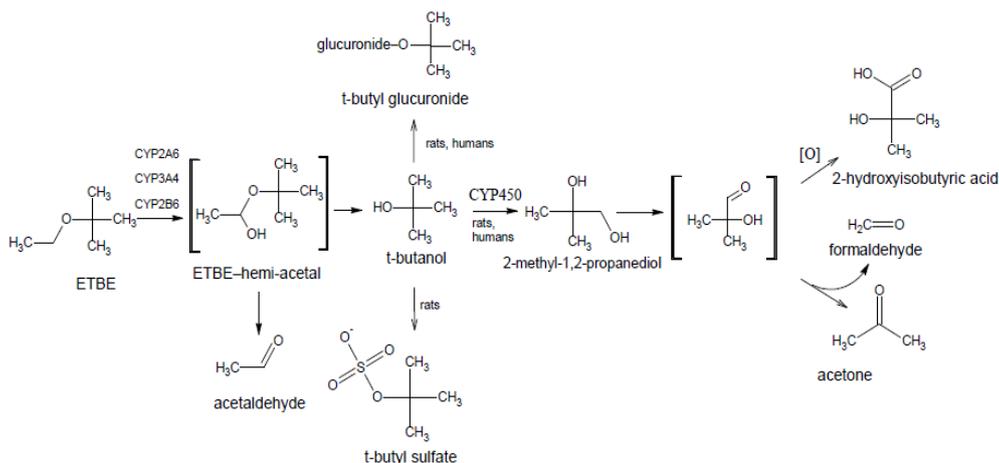


Figure 2 : Schéma du métabolisme de l'ETBE rapporté chez l'Homme et le rat (US EPA, 2021)

Elimination

L'élimination se fait principalement par les urines et l'air exhalé. Le 2-hydroxyisobutyrate est le métabolite principal dans les urines, l'ETBE et le TBA comptant pour moins de 1% de la dose absorbée. Après l'arrêt de l'exposition, c'est initialement, principalement de l'ETBE inchangé qui est éliminé dans l'air exhalé, mais par la suite le TBA qui devient prédominant. Dans l'air exhalé, 45 à 50% de la dose absorbée sont éliminés sous forme d'ETBE inchangé et 1,4 à 3,8% sous forme de TBA. La cinétique de l'ETBE sanguin chez l'Homme est tétraphasique avec des demi-vies d'élimination de 2 min, 18 min, 1,7 heures et 18 heures d'après l'étude de Nilhén *et al.* portant sur 8 hommes, exposés à 0 ; 5 ; 25 et 50 ppm) (Nilhén *et al.*, 1998a). Une autre étude (Amberg *et al.*, 2000) rapporte une demi-vie d'élimination sanguine biphasique de 1,1 et 6,2 heures après une exposition de 3 hommes et 3 femmes à 40 ppm. Chez le rat, cette demi-vie sanguine a été estimée à 0,4 - 0,6 heure. Les demi-vies d'élimination du TBA dans le sang et l'urine sont de 12 et 8 heures respectivement chez les volontaires exposés à 25 ppm et à 50 ppm pendant 2 heures (Nihlén *et al.*, 1998a).

• Modélisation toxicocinétique

L'US EPA (US EPA, 2017) rapporte des modèles PBPK développés chez le rat (Borghoff *et al.*, 2016; Salazar *et al.*, 2015). Des études ont été conduites sur le TBA, après exposition par inhalation et voie orale pour le MTBE (chez l'Homme et le rat) et par inhalation pour l'ETBE (chez l'Homme) (US EPA, 2017).

Dans le cadre de l'exposition au MTBE, des modèles sont disponibles pour le TBA (métabolite commun au MTBE et à l'ETBE) permettant d'étudier la liaison du TBA à l'alpha 2u-globuline (Borghoff *et al.*, 2010; Leavens and Borghoff, 2009 cités par l'US EPA, 2017). L'US EPA considère que l'extrapolation de l'animal à l'Homme via la modélisation PBPK est inadéquate.

L'US EPA rapporte également un modèle PBPK développé par Nihlén et Johanson pour l'exposition à l'ETBE par inhalation chez l'Homme (Nihlén et Johanson, 1999). Des modèles PBPK pour l'ETBE et son métabolite, le TBA, sont disponibles chez le rat (Salazar *et al.*, 2015 ; Borghoff *et al.*, 2016 ; US EPA 2017) et chez l'Homme (Nihlén et Johanson, 1999). Le modèle de Borghoff *et al.* est la dernière version publiée chez le rat qui se base sur les modèles précédents (Borghoff *et al.*, 2016). Une évaluation a été faite et des corrections ont été proposées par la suite par l'US EPA (US EPA, 2017). Ce modèle décrit la cinétique de l'ETBE et du TBA en considérant les processus suivants :

- 1- absorption : une absorption pulmonaire de l'ETBE ou du TBA en fonction de leur coefficient de partage air:sang, et une absorption orale de premier ordre de l'ETBE ou du TBA ;
- 2- distribution : une distribution limitée par la perfusion dans 5 compartiments (c.-à-d., foie, reins, gras, tissus faiblement perfusés et tissus richement perfusés), une liaison de l'ETBE et du TBA à l'alpha 2u-globuline dans le rein du rat mâle, une induction de l'alpha 2u-globuline par l'ETBE, un taux de dégradation de l'alpha 2u-globuline qui diffère entre son état libre ou lié affectant sa concentration rénale ;
- 3- métabolisme : métabolisme hépatique saturable de l'ETBE vers le TBA, métabolisme hépatique saturable du TBA, une induction du métabolisme ;
- 4- élimination : exhalation de l'ETBE et du TBA en fonction de leur coefficient de partage air:sang et une clairance rénale de premier ordre du TBA ;

Ce modèle simule adéquatement les données de cinétique sanguines et urinaires chez le rat mâle et femelle lors d'expositions diverses :

- au TBA par voie intraveineuse (37,5 à 300 mg/kg p.c.), par inhalation durant 6 heures (250 ppm à 1750 ppm) et par voie orale (1 et 500 mg/kg; p.c.; dose unique) ;
- à l'ETBE par inhalation (4 ppm à 40 ppm ; durant 4 heures) et orale (5 mg/kg/j et 400 mg/kg p.c. en dose unique).

Le modèle PBPK de ETBE-TBA chez l'Homme développé par Nihlén et Johanson (Nihlén et Johanson, 1999) décrit essentiellement les mêmes processus cinétiques, à l'exception de la liaison à l'alpha 2u-globuline et l'induction enzymatique. Les constantes métaboliques ont été ajustées sur les cinétiques sanguines et urinaires de 24 heures de l'ETBE-TBA chez 8 volontaires exposés à 5, 25 et 50 ppm durant 8 heures à l'ETBE au repos et durant un effort physique de 25 et 50 W (Nihlén et *al.*, 1998).

○ Données de toxicité

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'ETBE est faible.

Chez l'Homme, l'étude de Nilhèn et *al.* (Nilhèn et *al.*, 1998) chez 8 sujets masculins exposés à 5, 25 et 50 ppm, durant 2 heures, a rapporté une altération fonctionnelle respiratoire significative 20 minutes après l'exposition (diminution de la capacité vitale forcée et de la capacité vitale de 3 à 4% respectivement pour une exposition à 25 et 50 ppm). Cependant, selon les auteurs, cette variation se situe à l'intérieur des variations inter et intra-individuelles habituelles et n'aurait pas de signification clinique (Nilhèn et *al.*, 1998).

Chez l'animal, les DL₅₀ déterminées chez les rats et les lapins étaient supérieures à 2000 mg/kg pc (par voies orale et dermale). Dans une étude par inhalation, une CL₅₀ supérieure à 50 000 mg/m³ a été observée (ECHA⁵).

⁵ D'après le dossier d'enregistrement déposé par les industriels : <https://www.echa.europa.eu/fr/web/quest/registration-dossier/-/registered-dossier/15520/7/4/3>, consulté en février 2022

Irritation et sensibilisation

Dans une étude déjà citée, Nihlén *et al.* ont rapporté, dans le groupe de volontaires le plus exposé (50 ppm), un excès de risque de plaintes pour des inconforts oculaires mais aucune relation dose-réponse ou différence statistiquement significative n'a été mise en évidence (Nihlén *et al.*, 1998b). Les effets cessaient 80 minutes après la fin de l'exposition. Les résultats de cette étude ont été utilisés par l'ECHA pour retenir la valeur de 25 ppm comme une NOAEC pour la dérivation d'une DNEL (Derived No-Effect Level).

Expérimentalement, l'ETBE n'est pas un irritant pour les yeux et la peau (McGregor, 2007) et l'ECHA considère l'ETBE non irritant pour la peau et les yeux ainsi que le tractus respiratoire (ECHA⁶).

Un test de maximisation chez le cobaye n'a pas montré d'effet sensibilisant de l'ETBE (McGregor *et al.*, 2007).

Toxicité chronique

Les données concernant l'ETBE sont limitées. En particulier, peu de données sont disponibles chez l'Homme. Compte tenu de la relative similarité des propriétés physico-chimiques du MTBE et de l'ETBE ainsi que de leur schéma de métabolisation chez l'Homme, les données toxicologiques du MTBE ont été prises en compte par certains organismes pour caractériser la toxicité de l'ETBE (Anses, 2010).

La formation des métabolites de l'ETBE, à savoir le TBA et l'acétaldéhyde, a été prise en compte par l'US EPA dans l'évaluation des effets sanitaires d'une exposition à l'ETBE (US EPA, 2021).

Effets rénaux

Chez l'animal, les études publiées ont montré des effets sur le rein chez le rat (US EPA, 2017) : une augmentation dose dépendante des poids absolu et relatif, des lésions histologiques caractérisées par une sclérose glomérulaire, un épaissement de la membrane basale tubulaire et des lésions interstitielles (infiltrats inflammatoires et fibrose). Ces atteintes rénales s'accompagnaient, comme attendu, d'anomalies des indicateurs d'effets rénaux (élévations de la créatinine sérique, de l'azotémie, des protéinuries tubulaires et glomérulaires). Si l'on analyse les relations dose-effet dans les études d'exposition par voie respiratoire seulement :

- une augmentation du poids des reins a été observée dès 6270 mg/m³, chez des rats Sprague-Dawley (CrI :CD) mâles exposés à 0, 627, 2 090, 6270 ou 20 900 mg/m³, d'ETBE, 6 heures par jour et 5 jours par semaine pendant 65 jours (JPEC, 2008) ;
- une augmentation du poids des reins a été observée, dès 7 320 mg/m³, chez des rats F344 des deux sexes exposés à 0, 2 090, 7 320 ou 20 900 mg/m³ durant 6 heures par jour et 5 jours par semaine pendant 13 semaines (Medinsky *et al.*, 1999).

Ces effets néphrotoxiques de l'ETBE chez le rat étaient plus marqués chez les mâles que chez les femelles, mais ils ont été observés dans les deux sexes et ne peuvent donc pas être assimilés aux néphropathies à alpha 2u-globuline observées seulement dans cette espèce mais exclusivement chez les mâles.

⁶ D'après le dossier d'enregistrement déposé par les industriels : <https://www.echa.europa.eu/fr/web/quest/registration-dossier/-/registered-dossier/15520/7/4/3>, consulté en février 2022

De même, plusieurs études ont montré l'induction d'une hyperplasie urothéliale chez des rats exposés par voie orale ou respiratoire à l'ETBE. Saito *et al.* (Saito *et al.*, 2013) rapportent une augmentation significative de l'incidence d'hyperplasie urothéliale dès 6270 mg/m³ chez des rats F344 exposés, par inhalation, à 0, 2 090, 6 270 ou 20 900 mg/m³, 6 heures par jour et 5 jours par semaine pendant 2 ans, mais seulement chez les mâles, alors qu'une augmentation des néphropathies chroniques a été observée dans les deux sexes à 20900 mg/m³.

Effets hépatiques

Des effets hépatiques ont également été observés chez l'animal. Selon l'US EPA (US EPA, 2021), ces effets sont rapportés de façon cohérente à travers les études, quelle que soit la voie d'exposition (orale ou respiratoire). Il s'agit d'une augmentation du poids du foie, d'une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires, parfois associée à une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques (gamma-glutamyltranspeptidase, aspartate aminotransférase). Si l'on analyse les relations dose-effet dans les études d'exposition par voie respiratoire seulement :

- une augmentation du poids du foie a été observée à la plus forte dose chez des rats Sprague-Dawley (CrI :CD) femelles exposées à 0, 627, 2 090, 6270 ou 20 900 mg/m³ d'ETBE, 6 heures par jour et 5 jours par semaine pendant 65 jours. A la même dose, une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires était observée dans les deux sexes (JPEC, 2008) ;
- Medinsky *et al.* ont observé une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires, à la plus forte dose, chez des souris des deux sexes exposées à 0, 2 090, 7 320 ou 20 900 mg/m³ durant 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 13 semaines, mais pas chez des rats F344, aux mêmes concentrations. En utilisant le même protocole, Weng *et al.* (Weng *et al.*, 2012) ont également observé une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires à la plus forte dose seulement (20 900 mg/m³), chez des souris C57BL/6 et Aldh-/- (Medinsky *et al.*, 1999) ;
- une augmentation modérée mais statistiquement significative des activités des transaminases a été observée à 20 900 mg/m³ chez des rats F344 des deux sexes (Saito, 2013 ; JPEC, 2010).

La magnitude des effets hépatiques observés est faible, même aux plus fortes doses.

Mutagenicité et génotoxicité

Bien que le métabolisme de l'ETBE conduise à penser qu'il puisse entraîner des effets génotoxiques (son métabolite majoritaire, le TBA aurait un potentiel génotoxique et l'acétaldéhyde induit quant à lui, des échanges de chromatides sœurs, mutations, ou rupture de brins d'ADN), l'US EPA conclut que la base de données est insuffisante pour tirer une conclusion définitive sur les effets génotoxiques de l'ETBE, du fait de l'absence d'essais importants (aberrations chromosomiques par exemple) (US EPA, 2021). Pour rappel, l'Anses, dans ses travaux sur le MTBE signale que les études examinant le potentiel génotoxique des métabolites générés par le métabolisme du MTBE dont le TBA (métabolite commun aux deux substances) rapportent principalement des résultats négatifs (Anses, 2022).

En effet, les études conduites *in vitro* sur différentes souches de *Salmonella typhimurium* (TA97, TA98, TA100, TA 1535) ont donné des résultats négatifs avec et sans activation métabolique (Zeiger *et al.*, 1992). De même, avec et sans activation métabolique, l'ETBE n'a

pas induit de mutations ou d'aberrations chromosomiques dans des cellules de mammifères (CHO) en culture (Vegnes, 1995 ; Vegnes et Kubena, 1995a).

Les études réalisées *in vivo* chez l'animal exposé par voie orale ou/et inhalation rapportent majoritairement des résultats négatifs : test des micronoyaux négatif au niveau de la moelle osseuse, après exposition par voie respiratoire chez la souris et le rat (Vergnes et Kubena, 1995b ; JPEC, 2007 ; Noguchi *et al.*, 2013), après gavage ou administration dans l'eau de boisson chez le rat (JPEC, 2007 ; Noguchi *et al.*, 2013) et après administration par voie intrapéritonéale chez le rat et la souris (JPEC, 2007 ; Noguchi *et al.*, 2013). Cependant, quelques études *in vivo*, conduites par inhalation, chez la souris et recherchant des cassures des brins d'ADN au niveau des leucocytes ou des spermatozoïdes ou bien la formation de micronoyaux au niveau des érythrocytes médullaires présentent des résultats positifs, seulement aux plus fortes concentrations (5000 ppm) ou dans des souches déficientes en aldéhyde déshydrogénase (Weng *et al.*, 2011, 2012, 2013 et 2014) ; ces éléments sont ainsi en faveur de la responsabilité d'un ou plusieurs aldéhydes (acétaldéhyde, hydroxyisobutyraldéhyde ou formaldéhyde, voir figure 2) dans la genèse de ces effets.

L'US EPA remarque que, même si la plupart des études indiquent que l'ETBE n'a pas de potentiel génotoxique, il manque plusieurs types d'essais importants (aberrations chromosomiques par exemple).

Cancérogénicité

Aucune donnée chez l'Homme n'est disponible.

On ne dispose pas d'étude de la cancérogénicité de l'ETBE dans d'autres espèces que le rat.

L'exposition de rats F344 des deux sexes, par inhalation, à 0, 500, 1500 ou 5000 ppm d'ETBE (0, 2 090, 6 270 ou 20 900 mg/m³) [Saito *et al.*, 2013] ou l'ajout de 0, 625, 2500 ou 10 000 ppm d'ETBE à l'eau de boisson (soit des doses de 0,28, 121 ou 542 mg/kg/ p.c./j pour les mâles et 0, 46, 171 ou 560 mg/kg p.c./j pour les femelles) (Suzuki *et al.*, 2012) pendant 104 semaines n'a pas augmenté l'incidence des tumeurs rénales. Dans l'étude par voie respiratoire, l'incidence combinée des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires était augmentée, mais seulement à la plus forte dose et chez les mâles. Il n'a pas été observé d'augmentation du risque de tumeur hépatique ou d'une autre localisation, dans deux autres études de 104 semaines conduites chez le rat (Suzuki *et al.*, 2012 ; Maltoni *et al.*, 1999).

Hagiwara *et al.* (Hagiwara *et al.*, 2015) rapportent une activité de promotion de l'ETBE sur les tumeurs rénales et hépatiques (adénomes et carcinomes) et proposent un NOAEL de 500 mg/kg/p.c./j.

Effets sur la reproduction

Il n'y a pas de données disponibles chez l'Homme.

Chez l'animal, si l'on analyse les relations dose-effet dans les études d'exposition par voie respiratoire seulement :

- Medinsky *et al.* ont observé des atteintes des tubes séminifères aux deux plus fortes concentrations, chez des rats F344 mâles exposés à 0, 2 090, 7 320 ou 20 900 mg/m³ durant 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 13 semaines (Medinsky *et al.*, 1999). En utilisant le même protocole, Weng *et al.* (Weng *et al.*, 2014) ont également observé une atteinte des tubes séminifères dès 2090 mg/m³, chez des souris C57BL/6

et Aldh-/- ; chez ces souris, ils ont également observé une diminution de la motilité du sperme à 7320 mg/m³ dans la première des souches ;

- Medinsky et *al.* ont également rapporté que le poids des ovaires chez le rat femelle (F344) n'était pas affecté par l'exposition à l'ETBE (0, 2 090, 7 320 ou 20 900 mg/m³ durant 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 13 semaines) (Medinsky *et al.*, 1999).

L'US EPA indique dans son rapport que l'ensemble des données disponibles (quelle que soit la voie d'exposition) concernant les effets sur la reproduction (mâle et femelle) et sur le développement ne permettent pas de conclure à un effet de l'ETBE sur la reproduction. En effet, le corpus d'études est composé d'études présentant des résultats positifs et d'autres négatifs à des doses identiques (voire supérieures pour certaines études dont les résultats sont négatifs), dans les mêmes espèces et les mêmes souches (US EPA, 2021).

- **Résumé de l'expertise du SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Level) et autres valeurs existantes**

Le SCOEL et le RAC⁷ n'ont pas réalisé d'évaluation de l'ETBE en vue de recommander des VLEP européennes.

Le site de l'ECHA rapporte plusieurs valeurs de DNEL par inhalation chez les travailleurs, variant de 105 à 2800 mg/m³. La valeur la plus faible étant basée sur l'irritation des voies respiratoires⁸.

Aux USA, l'ACGIH⁹ recommande une VLEP-8h (TLV-TWA) de 25 ppm¹⁰ pour protéger de l'irritation du tractus respiratoire et des dommages sur le système nerveux central (ACGIH, 2013). Cette valeur est basée sur l'identification d'un NOAEL de 25 ppm à partir de l'étude décrite précédemment et réalisée sur huit volontaires exposés 2 heures à 0, 5, 25 et 50 ppm (Nihlén et *al.*, 1998a et b).

Très récemment, l'US EPA a proposé des valeurs toxicologiques de référence en population générale basées sur des effets systémiques (effets rénaux) pour les voies orale (RfD) et respiratoire (RfC) ainsi qu'une évaluation quantitative des risques pour les effets cancérigènes (US EPA, 2021). Le Tableau 3 présente uniquement le détail de la construction des RfC.

⁷ Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (Comité scientifique européen en matière de VLEP) et Risk Assessment Committee (Comité d'évaluation des risques de l'ECHA)

⁸ Information issue du dossier d'enregistrement des industriels ([Registration Dossier - ECHA \(europa.eu\)](https://echa.europa.eu) consulté en mars 2020)

⁹ American Conference of Governmental Industrial Hygienists

¹⁰ Jusqu'en 2012, la TLV-TWA était de 5 ppm (sur la base des effets neurotoxiques et lésions testiculaires chez les rats – NOAEL= 500 ppm - et une altération de la fonction pulmonaire chez l'Homme)

Tableau 3 : valeurs de référence proposées par l'US EPA (2021)

Voie d'exposition	espèces	Effet critique	Etude clé / POD	Facteur d'ajustement (FA) ¹¹	Valeurs de référence
Effets à seuil					
Inhalation	Rats femelles* F344	Augmentation du poids absolu des reins (signe de néphropathie chronique progressive)	Saito et al., 2013 ; JPEC, 2010 NOAEL = 6270 mg/m ³	Ajustement temporel** : POD _{adj} : 1120 mg/m ³ Ajustement allométrique*** : POD _{HEC} : 1110 mg/m ³ Facteurs d'incertitude FA = 30 (FA _A = 3 et FA _H = 10)	RfC (Inhalation reference concentration) = 40 mg/m ³ LoC = Medium
Effets sans seuil					
Inhalation	Rats mâles F344	Adénomes et carcinomes hépatocellulaires	Saito et al 2013 ; JPEC, 2010) BMCL ₁₀ = 7118 mg/m ³	Ajustement temporel** BMCL _{adj} : 1271 mg/m ³ Ajustement allométrique*** BMCL _{HEC} = 1261 mg/m ³	Pente**** 8.10 ⁻⁵ (mg/m ³) ⁻¹

* l'augmentation du poids absolu des reins chez le rat mâle n'a pas été considéré comme pertinent car pouvant être dû à un mécanisme spécifique non transposable à l'Homme (l'alpha 2u-globuline étant exprimée uniquement dans les reins du rat mâle)

** Ajustement temporel pour passer de l'exposition de 6h/j et 5j/sem des rats à une exposition continue

*** Ajustement allométrique en utilisant le FAD de 0,992 recommandé par l'US EPA pour les gaz de classe 3

****0,1/BMCL_{HEC}

• Données disponibles sur les IBE potentiels

Les IBE potentiels pouvant être retenus pour la dérivation de valeurs biologiques (VLB et/ou VBR) sont listés dans le Tableau 4. Comme indiqué, certains IBE sont communs à l'exposition à d'autres substances telles que le MTBE pour lequel l'Anses n'a pu proposer en 2022 de valeurs biologiques (Anses, 2022).

L'ensemble des données décrites dans les chapitres ci-dessus ne permet pas d'identifier de relation entre les IBE de l'ETBE et les principaux effets d'une exposition à cette substance. De plus contrairement au MTBE, aucune étude ne rapporte de corrélation entre les niveaux atmosphériques d'ETBE et les concentrations en IBE. Chez l'Homme, un seul modèle est disponible (Nihlén et Johanson, 1999) et permettrait d'estimer des concentrations internes, en :

- TBA urinaire et sanguin
- ETBE dans l'air exhalé et le sang

¹¹ HEC : Human equivalent concentration ou concentration équivalente humaine

FA_A : facteur d'ajustement inter-espèce ; FA_H : Facteur d'ajustement interindividuel ; FAD : Facteur d'ajustement dosimétrique

BMDL : Limite inférieure (95%) de la Benchmark Dose pour une Benchmark Response de 10%

Tableau 4 : Avantages et inconvénients des IBE de l'ETBE

IBE	Matrice	Avantages	Inconvénients
ETBE	Air expiré	Spécifique Un modèle PBPK chez l'Homme reliant les concentrations à l'exposition	Peu de données Faisabilité technique/mise en œuvre difficile à mettre en place Grande variabilité
ETBE	Sang	Spécifique Un modèle PBPK chez l'Homme reliant les concentrations à l'exposition	Peu de données Demi-vie courte (1,7-6,2 h) Invasif
ETBE	Urine	Spécifique Demi-vie (6-8h) Non invasif	Peu de données Fraction excrétée sous forme inchangée faible
<i>tert</i> -Butanol (TBA)	Sang	Un modèle PBPK chez l'Homme reliant les concentrations à l'exposition	Non spécifique (MTBE) Invasif
TBA	Urine	Un modèle PBPK chez l'Homme reliant les concentrations à l'exposition	Non spécifique (MTBE)
2-Méthyl-1,2-propanediol	Urine	Demi-vie (7-17 heures)	Non spécifique (MTBE) Pas de données
Acide 2-hydroxy isobutyrique	Urine	Demi-vie (7-17 heures)	Non spécifique (MTBE) Pas de données
Acétone	Urine	-	Non spécifique

D'après les données disponibles sur les différents IBE de l'ETBE, les plus pertinents pour le suivi biologique des expositions professionnelles à cette substance semblent être les suivants :

- l'ETBE dans le sang : il est spécifique de l'exposition à l'ETBE et dispose d'un modèle PBPK permettant d'estimer sa concentration sanguine correspondante à une VLEP-8h ;
- le TBA dans le sang et l'urine car des données permettent de relier les niveaux atmosphériques d'ETBE et les concentrations en TBA dans les deux matrices. Cet indicateur est cependant non spécifique, en raison d'interférences prévisibles des co-expositions au *tert*-butanol et à tous les esters et éthers de TBA (dont le MTBE).

Concernant l'ETBE urinaire, il s'agit d'un IBE spécifique et présentant une demi-vie d'élimination plus longue que celle de l'ETBE sanguin mais le manque de données permettant de caractériser l'association entre les concentrations atmosphériques et urinaires ne permet pas, à l'heure actuelle, de le retenir comme IBE pertinent pour la recommandation d'une VLB. Pour les autres IBE, le manque de données et la non-spécificité conduisent également à ne pas les retenir à cette étape.

Conclusion

Selon la méthodologie habituellement suivie par le GT IBE, après avoir retenu un ou plusieurs IBE potentiels parmi les IBE identifiés et décrits dans le Tableau 4, les données disponibles sont évaluées en vue de dériver des valeurs (VLB et/ou VBR) en suivant les options décrites dans la Figure 1 (Anses, 2017).

Dans le cas de l'ETBE, l'ensemble des données disponibles ne permet pas de dériver une VLB pour l'ETBE fondée sur une relation dose-effet entre les concentrations d'indicateurs biologiques et des effets sur la santé.

Il existe peu de données permettant de caractériser l'association entre la concentration atmosphérique d'ETBE et celle d'un IBE. En outre, aucune VLEP n'est disponible en France (ni même en Europe). En l'état actuel des connaissances, il est donc impossible de dériver une VLB pour le suivi biologique des expositions professionnelles à l'ETBE.

De plus, alors que pour le MTBE on dispose de quelques données d'imprégnation dans différents pays, une seule étude de biosurveillance a été identifiée pour l'ETBE. Elle ne permet pas de proposer de valeur biologique de référence (VBR) pour le suivi des expositions professionnelles à l'ETBE.

Le groupe de travail « Indicateur biologique d'exposition » et le CES « Valeurs sanitaires de référence » concluent qu'il n'est pas réalisable, en l'état actuel des connaissances, de produire une VLB et/ou d'identifier une VBR pour l'ETBE.

La recommandation d'une VLB reste envisageable (pour certains IBE, tels que l'ETBE dans le sang mais aussi le TBA urinaire et sanguin), par dérivation à partir d'une VLEP-8h mais son préalable est la construction d'une VLEP-8h basée sur des effets systémiques. L'utilisation de plus en plus largement répandue de l'ETBE (notamment en remplacement du MTBE) et l'identification d'effets sanitaires chez l'animal rend souhaitable le suivi des expositions des travailleurs via une VLEP-8h et VLCT-15 min.

Le GT IBE et le CES VSR recommandent également de développer les études en milieu de travail afin d'obtenir des informations sur les relations entre les concentrations d'ETBE urinaire et d'ETBE atmosphérique et de rendre possible la dérivation d'une VLB pour cet IBE jugé pertinent.

Dr Roger Genet

CITATION SUGGEREE

ANSES (2022). NOTE d'appui scientifique et technique relatif à la recommandation de valeurs biologiques pour la surveillance des expositions professionnelles concernant l'éthyl *tert*-butyl éther (ETBE) (CAS n° 637-92-3). (saisine 2019-SA-0214). Maisons-Alfort : Anses, 23 p.

MOTS-CLES

Valeurs limites biologiques, indicateurs biologiques d'exposition, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, éthyl *tert*-butyl éther, ETBE

Biological limit values, biomarkers of exposure, biological indicators of exposure, limit values, exposure levels, occupational, chemical agents, ethyl *tert*-butyl ether, *tert*-butyl ethyl ether, ETBE

BIBLIOGRAPHIE

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2013). Ethyl tert-butyl ether.

Afssa (2010). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'éthyl-tertbutyl-éther (ETBE) dans les eaux destinées à la consommation humaine. Avis, Maisons-Alfort

Amberg A, Rosner E, Dekant W. (2000). Biotransformation and kinetics of excretion of ethyl tert-butyl ether in rats and humans. *Toxicological Sciences* 53: 194-201.

Anses. (2022). Note d'appui scientifique et technique NOTE d'appui scientifique et technique relatif à la recommandation de valeurs biologiques pour la surveillance des expositions professionnelles concernant le méthyl tert-butyl éther (MTBE) (CAS n° 1634-04-4). (saisine 2019-SA-0215). Maisons-Alfort : Anses, 36 p.

Anses. (2017). Document de référence pour l'élaboration de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. (Agence nationale de sécurité sanitaire pour l'alimentation, l'environnement et le travail, France). 142 p.

Anses. (2014). Filières, usages et expositions liées à la présence de substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes dans les produits de consommation : le méthyl tert-butyl éther (MTBE). 50p

Borghoff SJ, Ring C, Banton MI, Leavens TL. (2016). Physiologically based pharmacokinetic model for ethyl tertiary-butyl ether and tertiary-butyl alcohol in rats: Contribution of binding to α 2u-globulin in male rats and high-exposure nonlinear kinetics to toxicity and cancer outcomes. *Journal of Applied Toxicology* 37: 621-640

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

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

Charbonneau M, Strasser J, Lock E.A., Turner M.J, and Swenberg J.A. (1989). Involvement of reversible binding to α 2u-globulin in 1,4-dichlorobenzene-induced nephrotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 99, 122–132

Eitaki Y, Kawai T, Omae K. (2011). Exposure assessment of ETBE in gas station workers and gasoline tanker truck drivers. *Journal of Occupational Health* 53: 423-431

Ether de méthyle et de butyle tertiaire : CSST - Service du répertoire toxicologique : https://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/Pages/fiche-complete.aspx?no_produit=193326&no_seq=1. Date de consultation : Février 2020.

Ethyl tert-butyl ether, International Chemical Safety Cards (ICSCs) : http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_version=2&p_card_id=1706. Consulté en mars 2020.

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

Fustinoni S, Rosella F, Campo L, Mercadante R, Bertazzi P.A (2010). Urinary BTEX, MTBE and naphthalene as biomarkers to gain environmental exposure profiles of the general population. *Science of the Total Environment* 408: 2840–2849

Hagiwara A, Doi Y, Imai N, Suguro M, Kawabe M, Furukawa F, Tamano S, Nagano K, Fukushima S. (2015). Promotion of liver and kidney carcinogenesis by ethyl tertiary-butyl ether (ETBE) in male Wistar rats. *Journal of Toxicologic Pathology* 28: 189-195.

INRS (2010), Fiche DEMETER (2-Éthoxy-2-méthylpropane (ETBE)) : http://www.inrs.fr/dms/inrs/PDF/bdd-demeter/DEM-071/DEM_071.pdf. Date de consultation : mars 2020.

JPEC (Japan Petroleum Energy Center). (2010b). Carcinogenicity test of 2-Ethoxy-2-methylpropane in rats (Inhalation study). (Study No: 0686). Japan: Japan Industrial Safety and Health Association.

JPEC (Japan Petroleum Energy Center). (2008). A 90-day repeated dose toxicity study of ETBE by whole-body inhalation exposure in rats. (Study Number: B061829). Mitsubishi Chemical Safety Institute Ltd.

JPEC (Japan Petroleum Energy Center). (2007). Micronucleus test of ETBE using bone marrow of rats of the 13-week toxicity study of 2-ethoxy-2-methylpropane in F344 rats (drinking water study) [preliminary carcinogenicity study]. (Study Number: 7046). Japan Bioassay Research Center, Japan Industrial Safety and Health Association.

Lehman-McKeeman L.D, Rivera-Torres M.I, Caudill D. (1990). Lysosomal degradation of a_{2u}-globulin and a_{2u}-globulin-xenobiotic conjugates. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 103, 539–548

Lock E.A, Charbonneau M, Strasser J, Swenberg J.A, Bus J.S. (1987). 2,2,4-Trimethylpentane-induced nephrotoxicity: II. The reversible binding of a TMP metabolite to a renal protein fraction containing a_{2u}globulin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 91, 182–192

Maltoni C, Belpoggi F, Soffritti M, Minardi F. (1999). Comprehensive long-term experimental project of carcinogenicity bioassays on gasoline oxygenated additives: plan and first report of results from the study on ethyl-tertiary-butyl ether (ETBE). *European Journal of Oncology* 4: 493-508.

Mcgregor D. (2007). Ethyl tertiary-butyl ether: a toxicological review [Review]. *Critical Reviews in Toxicology* 37: 287-312.

Medinsky MA, Wolf DC, Cattley RC, Wong B, Janszen DB, Farris GM, Wright GA, Bond JA. (1999). Effects of a thirteen-week inhalation exposure to ethyl tertiary butyl ether on Fischer-344 rats and CD-1 mice. *Toxicological Sciences* 51: 108-118.

Miyata K, Koga T, Aso S, Hoshuyama S, Ajimi S, Furukawa K. (2013). A subchronic (180-day) oral toxicity study of ethyl tertiary-butyl ether, a bioethanol, in rats. *Drug and Chemical Toxicology*.

Nihlén A, Johanson, G. (1999). Physiologically based toxicokinetic modeling of inhaled ethyl tertiary-butyl ether in humans. *Toxicological Sciences* 51: 184-194.

Nihlén A, Löf A, Johanson G. (1998a). Controlled ethyl tert-butyl ether (ETBE) exposure of male volunteers: I Toxicokinetics. *Toxicological Sciences* 46: 1-10.

Nihlén A, Löf A, Johanson G. (1998b). Controlled ethyl tert-butyl ether (ETBE) exposure of male volunteers: II. Acute effects. *Toxicological Sciences* 46: 143-150.

Nihlén A, Löf A, Johanson G. (1995). Liquid/air partition coefficients of methyl and ethyl t-butyl ethers, t-amyl methyl ether, and t-butyl alcohol. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 5: 573-582.

Noguchi T, Kamigaito T, Katagiri T, Konou H, Yamazaki K, Aiso S, Nishizawa T, Nagano K, Fukushima S. (2013). Lack of micronucleus induction activity of ethyl tertiary-butyl ether in

the bone marrow of F344 rats by sub-chronic drinking-water treatment, inhalation exposure, or acute intraperitoneal injection. *Toxicological Sciences*. 38: 913-924

OSHA, Ethyl-tert-butyl ether:

<https://www.osha.gov/chemicaldata/chemResult.html?RecNo=465>. Consulté en mars 2020.

Poet T.P, Borghoff S.J. (1997). *In vitro* uptake of methyl tert-butyl ether in male rat kidney: Use of a two-compartment model to describe protein interactions. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 145, 340–348.

Saito A, Sasaki T, Kasai T, Katagiri T, Nishizawa T, Noguchi T, Aiso S, Nagano K, Fukushima S. (2013). Hepatocarcinogenicity of ethyl tertiary-butyl ether with 2-year inhalation exposure in F344 rats. *Archives of Toxicology* 87: 905-914.

Salazar KD, Brinkerhoff CJ, Lee JS, Chiu WA. (2015). Development and application of a rat PBPK model to elucidate kidney and liver effects induced by ETBE and tert-butanol. *Toxicology and Applied Pharmacology* 288: 439-452

Suzuki M, Yamazaki K, Kano H, Aiso S, Nagano K, Fukushima S. (2012). No carcinogenicity of ethyl tertiary-butyl ether by 2-year oral administration in rats. *Journal of Toxicological Sciences* 37: 1239-1246.

Tert-butyl ethyl ether, PubChem : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/12512>. Consulté en mars 2020

U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency). (2021). Toxicological Review of Ethyl Tertiary Butyl Ether (CASRN 637-92-3). Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency. p200

U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency). (2017). PK/PBPK model evaluation for the IRIS assessments of ethyl tertiary butyl ether (CASRN 637-92-3) and tert-butyl alcohol (CAS No. 75-65-0) (Draft) [EPA Report]. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Pharmacokinetics Working Group. p156

Vegnes J.S. (1995). Ethyl tertiary butyl ether: in vitro chromosome aberrations assay in Chinese hamster ovary cells. Bush Run Research Center, Union Carbide Corporation under contract to ARCO Chemical Company, Export, PA, Laboratory Project ID 94N1425. Unpublished report

Vegnes J.S, Kubena M.F (1995a) Ethyl tertiary butyl ether: mutagenic potential in the CHO/HGPRT forward mutation assay. Bush Run Research Center, Union Carbide Corporation under contract to ARCO Chemical Company, Export, PA, Laboratory Project ID 94N1424. Unpublished

Vegnes J.S., Kubena M.F. (1995b) Ethyl tertiary butyl ether: bone marrow micronucleus test in mice. Bush Run Research Center, Union Carbide Corporation under contract to ARCO Chemical Company, Export, PA, Laboratory Project ID 94N1426. Unpublished report

Weng Z, Ohtani K, Suda M, Yanagiba Y, Kawamoto T, Nakajima T, Wang RS. (2014). Assessment of the reproductive toxicity of inhalation exposure to ethyl tertiary butyl ether in male mice with normal, low active and inactive ALDH2. *Archives of Toxicology* 88: 1007-1021.

Weng Z, Suda M, Ohtani K, Mei N, Kawamoto T, Nakajima T, Wang RS. (2013). Subchronic exposure to ethyl tertiary butyl ether resulting in genetic damage in Aldh2 knockout mice. *Toxicology* 311: 107-114. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2013.06.005>

Weng Z, Suda M, Ohtani K, Mei N, Kawamoto T, Nakajima T, Wang RS. (2012). Differential genotoxic effects of subchronic exposure to ethyl tertiary butyl ether in the livers of Aldh2

knockout and wild-type mice. Archives of Toxicology 86: 675-682. <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-011-0779-x>

Weng ZQ, Suda M, Ohtani K, Mei N, Kawamoto T, Nakajima T, Wang RS. (2011). Aldh2 Knockout Mice Were More Sensitive to DNA Damage in Leukocytes due to Ethyl Tertiary Butyl Ether Exposure. Industrial Health 49: 396-399. <http://dx.doi.org/10.2486/indhealth.MS1188>

Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. (1992). Salmonella mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals Environmental and Molecular Mutagenesis 19: 2-141

ANNEXE 1**Présentation des intervenants**

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

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

Président

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

Vice-présidente

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Président

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

Vice-président

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PARTICIPATION ANSES

COORDINATION

Mme Farida LAMKARKACH

Contribution scientifique

Mme Farida LAMKARKACH

Mme Dominique BRUNET

Secrétariat administratif

Mme Patricia RAHYR