



Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada :

document technique

L'éther de méthyle et de *tert*-butyle (MTBE)

Préparé par
Le Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable
du
Comité fédéral-provincial-territorial sur la santé et l'environnement

Santé Canada
Ottawa (Ontario)

Juillet 2006

Le présent document peut être cité comme suit :

Santé Canada (2006). *Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : document technique – L'éther de méthyle et de tert-butyle (MTBE)*. Bureau de la qualité de l'eau et de la santé, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Santé Canada, Ottawa (Ontario).

Ce document a été rédigé par le Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable du Comité fédéral-provincial-territorial sur la santé et l'environnement.

Vous pouvez faire parvenir vos questions ou vos commentaires à l'adresse suivante :

Bureau de la qualité de l'eau et de la santé
Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs
Santé Canada
269, avenue Laurier Ouest (indice de l'adresse : 4903D)
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
CANADA

Tél. : (613) 948-2566
Fax : (613) 952-2574
Courriel : water_eau@hc-sc.gc.ca

Vous trouverez d'autres documents techniques relatifs aux *Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada* sur le site Web du Bureau de la qualité de l'eau et de la santé, à l'adresse <http://www.santecanada.gc.ca/eauqualite>.

Table des matières

1.0	Recommandation	1
2.0	Sommaire	1
2.1	Effets sur la santé et considérations esthétiques	1
2.2	Exposition	1
2.3	Analyse et traitement	2
3.0	Propriétés, utilisation et sources dans l'environnement	2
4.0	Exposition	3
5.0	Méthodes d'analyse	4
6.0	Technologies de traitement	5
6.1	Échelle municipale	5
6.1.1	Nouvelles techniques de traitement à l'échelle municipale	6
6.2	Échelle résidentielle	6
7.0	Cinétique et métabolisme	7
8.0	Effets sur la santé	9
8.1	Effets chez les êtres humains	9
8.2	Effets chez les animaux de laboratoire et <i>in vitro</i>	10
8.2.1	Toxicité aiguë	10
8.2.2	Exposition de courte durée	10
8.2.3	Exposition de longue durée et cancérogénicité	11
8.2.4	Mutagénicité/génotoxicité	13
8.2.5	Toxicité pour la reproduction et le développement	13
8.2.6	Mode d'action	14
9.0	Considérations esthétiques	16
10.0	Classification et évaluation	16
11.0	Justification	18
12.0	Bibliographie	18
	Annexe A - Liste des sigles	25

Éther de méthyle et de *tert*-butyle (MTBE)

1.0 Recommandation

L'objectif esthétique (OE) pour l'éther de méthyle et de tert-butyle (MTBE) dans l'eau potable est de 0,015 mg/L (15 µg/L). Cet OE correspond au seuil olfactif du MTBE.

2.0 Sommaire

Le MTBE est utilisé couramment comme additif dans l'essence pour améliorer la combustion et réduire les émissions d'échappement. Toutefois, on utilise de moins en moins cette substance et, à l'heure actuelle, seule une faible proportion de l'essence vendue au Canada contient encore du MTBE.

Santé Canada a récemment terminé son examen du MTBE dans l'eau potable. Cet examen a permis d'arriver à la conclusion que l'odeur du MTBE dans l'eau potable rendrait cette dernière inacceptable pour la population canadienne à des concentrations bien inférieures à celles pouvant présenter un risque pour la santé. On a donc établi un objectif esthétique de 0,015 mg/L pour le MTBE dans l'eau potable. Toutefois, vu le peu de données disponibles sur les effets potentiels du MTBE sur la santé, Santé Canada et le Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable continueront de consulter la littérature scientifique sur le sujet et réviseront ou mettront à jour au besoin la recommandation et son document technique.

2.1 Effets sur la santé et considérations esthétiques

On dispose de peu de données scientifiques sur les effets sur la santé du MTBE présent dans l'eau potable. Les études effectuées indiquent que le MTBE peut être cancérigène chez les animaux, mais elles comportent toutes des lacunes qui les rendent inutilisables pour élaborer une recommandation sur l'eau potable fondée sur des critères d'ordre sanitaire.

Les études disponibles chez des volontaires humains montrent que l'effet le plus important de la contamination de l'eau potable par le MTBE est son odeur et son goût âcres. Le paramètre le plus adéquat et le plus sensible permettant d'établir une recommandation pour le MTBE dans l'eau potable est son odeur. Cette approche correspond à celle utilisée par l'Environmental Protection Agency des États-Unis, qui a établi une plage de 0,02-0,04 mg/L comme « seuil » approximatif de détection du goût et de l'odeur du MTBE dans l'eau potable.

2.2 Exposition

On dispose de peu de données sur les concentrations de MTBE dans l'eau potable au Canada. On a utilisé davantage le MTBE dans l'essence aux États-Unis qu'au Canada. Aux États-Unis, les données ont montré que même dans les régions où le MTBE est ajouté

régulièrement à l'essence, ses concentrations dans l'eau potable sont peu susceptibles de dépasser 0,002 mg/L. La principale voie d'exposition des humains au MTBE est donc probablement l'inhalation et non l'ingestion.

2.3 Analyse et traitement

Il existe plusieurs méthodes reconnues pour l'analyse du MTBE dans l'eau potable; ces méthodes permettent de détecter la présence de concentrations de MTBE bien inférieures à l'objectif esthétique de 0,015 mg/L. Des techniques sont également disponibles pour éliminer le MTBE des approvisionnements d'eau potable. Dans les stations municipales de traitement de l'eau, on peut réduire la concentration de MTBE à 0,015 mg/L ou moins par strippage à l'air suivi d'un traitement au charbon actif. On a également montré dans une usine pilote qu'il était possible de réduire les concentrations de MTBE à 0,001 mg/L à l'aide de charbon actif après une série d'étapes d'oxydation. On peut se procurer sur le marché un dispositif résidentiel de traitement de l'eau certifié comme réduisant la concentration de MTBE à 0,005 mg/L.

3.0 Propriétés, utilisation et sources dans l'environnement

Le MTBE est un éther aliphatique dont la formule développée est $\text{CH}_3\text{OC}(\text{CH}_3)_3$. C'est un liquide clair, volatil, incolore et inflammable à la température ambiante, à odeur terpénique. C'est également une substance chimiquement stable qui ne se polymérise pas et ne se décompose pas à une température ambiante normale (Finnish Environment Institute, 2001). Le MTBE est très soluble dans l'eau (48 g/L à 25 °C) (Budavari et coll., 1996), les autres éthers et l'alcool. Il se mélange également très bien à l'essence. Ce composé organique volatile (COV) a une pression de vapeur relativement élevée (33,5 kPa à 25 °C) et un bas coefficient de partage octanol-eau (1,3) (Mackay et coll., 1993). Le facteur de conversion du MTBE dans l'air à 25 °C est 1 ppm = 3,61 mg/m³.

On produit du MTBE par réaction de l'isobutylène avec le méthanol et un acide comme catalyseur. On fabrique du MTBE au Canada depuis 1992. Vers la fin des années 1980, le MTBE était importé au Canada, essentiellement en Ontario et au Québec, et dans une moindre mesure en Alberta et en Colombie-Britannique, pour améliorer l'indice d'octane de l'essence sans plomb. Le MTBE sert principalement comme additif dans l'essence; son utilisation et sa production à cette fin ont augmenté considérablement dans les années 1990 dans la plupart des pays développés. On ajoute du MTBE à l'essence à des concentrations pouvant atteindre 15 % en volume, car ce composé oxygéné améliore la combustion et réduit les émissions d'échappement, notamment les émissions de monoxyde de carbone. Les données recueillies par Environnement Canada (2000) montrent que l'utilisation du MTBE dans l'essence au Canada varie beaucoup d'une région à l'autre. C'est le Canada atlantique qui est de loin le plus grand utilisateur de MTBE (concentration moyenne de 0,85 % en volume), suivi de l'Ouest, principalement la Colombie-Britannique (concentration moyenne de 0,21 % en volume); le centre du Canada n'en utilise que très peu. L'essence contenant du MTBE représentait 10 % de tout le volume d'essence vendu au Canada en 1998 et 2 % en 2000; selon les prévisions, ce pourcentage devait chuter à moins de 1 % vers la fin de 2001 (Environnement Canada, 2003).

Les émissions fugitives provenant des raffineries d'essence et des stations-service constituent les principales sources ponctuelles de MTBE dans l'environnement; les véhicules eux-mêmes émettent suffisamment de MTBE pour représenter une source significative dans les régions où la circulation est dense. Les eaux de surface peuvent être contaminées par des déversements d'essence et par les embarcations à moteur à essence, notamment celles à moteur à deux temps. Étant donné la volatilité du MTBE, la plus grande partie se perd par évaporation avant de constituer un problème en matière d'eau potable. Les déversements et les fuites de réservoirs de stockage peuvent être à l'origine de problèmes plus graves dans les eaux souterraines. Le MTBE ne s'adsorbe pas beaucoup sur les particules du sol et est considéré comme mobile (Environnement Canada, 1993). Il est également résistant à la décomposition chimique et microbienne dans l'eau (ATSDR, 1996). C'est pourquoi on considère que le MTBE peut représenter une grave menace à long terme pour les approvisionnements d'eau potable si son utilisation dans l'essence se généralise.

4.0 Exposition

Peu de données nous permettent d'établir la fréquence de détection et la concentration de MTBE dans les approvisionnements d'eau potable au Canada. On a décelé du MTBE dans les eaux souterraines à 250 endroits et dans toutes les provinces canadiennes. Les concentrations étaient comprises entre <0,005 et >3,4 mg/L, et 60 % des échantillons renfermaient du MTBE à des concentrations supérieures à 0,02 mg/L. Environ 75 % des échantillons provenaient de l'Ouest du Canada. La majorité (67 %) des échantillons d'eau souterraine contaminés provenaient de stations-service en exploitation ou désaffectées (Environnement Canada, 2003).

L'Alberta a recueilli des données sur les concentrations de MTBE dans l'eau potable entre janvier 1998 et la fin de 2000, mais n'a trouvé que trois échantillons positifs, dont les concentrations se rapprochaient des limites de détection (Alberta Ministry of Environmental Protection, 2003). Dans l'Île-du-Prince-Édouard, six sources souterraines d'approvisionnement en eau potable avaient des concentrations de MTBE comprises entre 1 et 5 µg/L. Après la prise de mesures correctives, la moitié des sites avaient des concentrations inférieures à 0,1 µg/L (Environnement Canada, 2003).

L'utilisation de MTBE dans l'essence a été plus répandue et a duré plus longtemps aux États-Unis qu'au Canada; il y a donc davantage de données disponibles aux États-Unis. On a estimé que 30 % de la population américaine vivait dans des régions où du MTBE est régulièrement ajouté à l'essence. Toutefois, même dans ces régions, il est peu probable que la concentration de MTBE dans l'eau potable dépasse 2 µg/L dans 95 % des cas, des concentrations supérieures pouvant être trouvées dans 5 % des cas à proximité de zones où l'on a observé des fuites ou des déversements importants (Stern et Tardiff, 1997). Une étude de l'American Water Works Service Company a porté sur 2 120 échantillons provenant de 450 puits d'eau potable dans 16 États. Quarante-quatre échantillons (2 %) de 17 puits (4 %) renfermaient du MTBE, à des concentrations variant entre 0,2 (limite inférieure de déclaration) et 8 µg/L (concentration maximale mesurée) (Siddiqui et coll., 1998). Au New Jersey, où l'essence contenait entre 10 et 15 % de MTBE pendant plusieurs années, on a détecté du MTBE dans 82 des 1 300 échantillons

d'eau potable prélevés; la concentration moyenne de MTBE était de 0,2 µg/L et la concentration maximale mesurée était de 16,4 µg/L (OSTP, 1998). Même aux États-Unis, la base de données n'est pas suffisante pour donner un tableau précis à l'échelle nationale, car la United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA) n'imposait pas la déclaration des concentrations de MTBE.

La principale source d'exposition humaine au MTBE est probablement l'inhalation et non l'ingestion (Santé Canada, 1999). Il existe beaucoup de données sur les concentrations de MTBE dans l'air ambiant. Les données sur l'air intérieur sont toutes liées aux concentrations dans l'air ambiant, sans qu'il ne soit tenu compte de la contribution de l'eau potable contaminée. Des microenvironnements comme les stations-service ou les véhicules utilisés pour le transport en milieu urbain ont également été étudiés. Dans un rapport commandité par Santé Canada, on a utilisé des données sur l'Alaska et le Connecticut pour produire un modèle de l'exposition humaine générale au MTBE dans divers microenvironnements pour différents groupes d'âge (Santé Canada, 1999). Pour tous les groupes d'âge, sauf celui de 0 à 0,5 an, l'exposition la plus importante provenait du transport dans un véhicule, suivie de l'exposition à l'air intérieur. Pour le groupe de 0 à 0,5 an, la source d'exposition la plus importante était l'air intérieur, probablement parce que le transport par véhicule est très restreint à cet âge. Dans ce groupe d'âge, l'ingestion par l'eau potable (pour les nouveau-nés non allaités) peut contribuer à l'exposition totale dans une proportion pouvant aller jusqu'à 10 % (compte tenu de la consommation d'eau en fonction du poids corporel); dans les autres groupes d'âge, cette contribution n'est que de 2 % environ. Dans le groupe d'âge de 20 à 59 ans, dans une région où l'essence contient 15 % de MTBE, la moyenne et l'écart-type de l'exposition totale ont été modélisés à $4,8 \pm 1,8$ µg/kg de p.c. par jour (Santé Canada, 1999). Étant donné la volatilité du MTBE, il est possible qu'une personne y soit exposée chez elle par l'air qu'elle respire, en raison de vapeurs émises par une source d'eau souterraine fortement contaminée.

Des concentrations élevées de MTBE dans l'air ambiant ont parfois été décelées en aval de raffineries qui utilisent du MTBE (Environnement Canada, 1996), et l'exposition professionnelle peut évidemment être beaucoup plus élevée que les niveaux susmentionnés pour la population générale (PISC, 1998).

5.0 Méthodes d'analyse

Selon Rhodes et Verstuyft (2001), avec la plupart des colonnes chromatographiques, le MTBE est élué avant les composés organiques volatils et peut donc ne pas être inclus dans les résultats portant sur ces derniers. Par conséquent, étant donné la volatilité du MTBE, les méthodes utilisées pour mesurer le MTBE dans l'eau potable sont basées sur la chromatographie en phase gazeuse (CG) par purge et piégeage ou par analyse de l'espace de tête avec des détecteurs à photoionisation (PI) ou à spectrométrie de masse (SM) (Rhodes et Verstuyft, 2001).

Deux méthodes de la U.S. EPA (502.2 Rev. 2.1 et 524.2 Rev. 4.1) sont approuvées pour la mesure du MTBE dans l'eau potable. La méthode 502.2 utilise la CG capillaire par purge et piégeage avec des détecteurs à PI et à capture d'électrons en série, mais n'indique pas la limite de détection de la méthode (LDM). La méthode 524.2 utilise la CG capillaire par purge et piégeage

ave des détecteurs à SM en série et indique une limite de détection de 0,09 µg/L (U.S. EPA, 2001).

La U.S. EPA (2001) reconnaît quatre méthodes comme étant équivalentes aux méthodes qu'elle a elle-même normalisées pour mesurer le MTBE dans l'eau potable. Ces méthodes équivalentes sont la méthode normalisée D5790-95 de l'American Society for Testing and Materials (ASTM, 1996, 1998) et les méthodes normalisées SM 6210D (APHA et coll., 1992, 1995), SM 6200B (APHA et coll., 2005) et SM 6200C (APHA et coll., 2005) de l'American Public Health Association. La limite de détection de la méthode SM 6200B est de 0,45 µg/L et celle de la méthode SM 6200C est de 0,41 µg/L (U.S. EPA, 2001). Les méthodes de la U.S. EPA précisent que la préparation des échantillons pour ces méthodes doit être faite conformément à la méthode 524.2 de la U.S. EPA (Rhodes et Verstuyft, 2001).

Santé Canada (1995) a utilisé une technique basée sur les méthodes 524 et 624 de la U.S. EPA, soit une méthode de purge et piégeage suivie d'une CG. La limite de détection du MTBE obtenue par cette méthode était de 0,06 µg/L, sur base d'un échantillon de 5 mL. Comme le MTBE est un solvant utilisé pour préparer certains types d'échantillons, l'obtention d'une faible limite de détection repose sur une maîtrise rigoureuse de toutes les étapes de l'analyse afin d'éviter toute contamination croisée par le MTBE normalement présent dans certains laboratoires.

La U.S. EPA (2001) a fixé le niveau de déclaration minimal du MTBE dans l'eau potable à 5 µg/L.

6.0 Technologies de traitement

6.1 Échelle municipale

On a constaté que les stations municipales de filtration de l'eau qui utilisent des techniques classiques de traitement de l'eau (coagulation, sédimentation, adoucissement par précipitation, filtration et chloration) ne réussissaient pas à réduire les concentrations des COV dans l'eau potable (Robeck et Love, 1983).

Les réseaux publics de distribution d'eau peuvent utiliser trois techniques fiables pour éliminer le MTBE de l'eau potable municipale : le strippage à l'air, l'adsorption sur charbon actif et l'oxydation avancée (Greene et Barnhill, 2001).

On utilise le strippage à l'air pour éliminer le MTBE des sources d'eau potable partout aux États-Unis. Toutefois, le taux d'élimination du MTBE par cette technique est relativement faible (Greene et Barnhill, 2001).

On utilise souvent l'adsorption sur charbon actif pour éliminer les composés organiques tels que le MTBE de l'eau potable. Le charbon actif en grains utilisé seul est peu efficace pour éliminer le MTBE, mais l'association du strippage à l'air et de l'adsorption sur charbon actif permet de réduire la concentration de MTBE à 0,015 mg/L ou moins (Greene et Barnhill, 2001).

Les techniques d'oxydation avancée reposent sur l'oxydation des contaminants à l'aide d'une combinaison appropriée de lumière ultraviolette (UV), d'oxydants chimiques et de catalyseurs. L'oxydation avancée permet d'oxyder toute une gamme de substances organiques, y

compris le MTBE. L'oxydation avancée à l'aide de la lumière UV et du peroxyde d'hydrogène est également efficace. De plus, lorsqu'on ajoute une étape d'adsorption sur charbon actif après l'étape d'oxydation, on peut obtenir des taux d'élimination relativement élevés qui se traduisent par une concentration résiduelle très faible de MTBE dans l'eau prête au débit. Grâce à cette combinaison, une usine pilote de Santa Monica, en Californie, a réussi à obtenir de manière fiable une eau prête au débit contenant une concentration de 0,001 mg/L de MTBE à partir d'une eau brute contenant 1 mg de MTBE par litre (Greene et Barnhill, 2001).

6.1.1 *Nouvelles techniques de traitement à l'échelle municipale*

De nouvelles techniques de traitement de l'eau potable visant à éliminer le MTBE sont actuellement en cours d'élaboration, mais elles sont encore au stade expérimental. En voici quelques-unes :

- *Adsorption sur résine synthétique* – Il existe maintenant des résines dont le pouvoir d'adsorption du MTBE est beaucoup plus élevé que celui du charbon actif (Greene et Barnhill, 2001).
- *Faisceau d'électrons* – Cette technique repose sur la production d'électrons et de radicaux hydroxyles qui oxydent rapidement les substances chimiques dans l'eau (Kang et coll., 1999).
- *Bioréacteurs à lit fluidisé* – Ces bioréacteurs utilisent le charbon actif pour favoriser la prolifération microbienne, afin que les contaminants soient adsorbés sur le charbon ou détruits par les microbes résidents lorsqu'ils passent par le dispositif au charbon actif (Greene et Barnhill, 2001).
- *Membranes* – Les membranes sont efficaces pour éliminer le MTBE dans les dispositifs résidentiels de traitement de l'eau; mais dans les systèmes à plus grande échelle, elles en sont encore au stade expérimental.

6.2 **Échelle résidentielle**

Le traitement municipal de l'eau potable vise à réduire les concentrations de contaminants à des niveaux inférieurs ou égaux à la valeur recommandée. Par conséquent, l'utilisation de dispositifs résidentiels de traitement pour de l'eau potable déjà traitée par la municipalité n'est en général pas nécessaire, mais relève d'un choix personnel.

Lorsqu'un ménage tire son eau potable d'un puits privé, les dispositifs résidentiels de traitement de l'eau peuvent constituer un moyen d'éliminer le MTBE de l'eau potable. Il existe de nombreux dispositifs de traitement de l'eau dont le prix est abordable et qui peuvent éliminer le MTBE de l'eau potable pour la rendre conforme aux recommandations ou aux règlements en vigueur. Les types les plus courants de dispositifs de traitement de l'eau qui permettent d'éliminer le MTBE de l'eau potable dans un contexte résidentiel sont les filtres à charbon actif et les systèmes d'osmose inverse. Les dispositifs de traitement certifiés pour l'élimination du MTBE font tous appel à une technique d'adsorption, habituellement la filtration sur charbon actif, ou utilisent l'osmose inverse, généralement en association avec un ou plusieurs filtres d'adsorption.

Certains systèmes de traitement de l'eau permettent d'éliminer ou de réduire le MTBE, mais pour être efficaces, il faut qu'ils soient adéquatement installés et entretenus. Les systèmes de filtration résidentiels peuvent être installés au robinet (point d'utilisation) ou au point d'entrée de l'eau dans la maison. Il existe des dispositifs certifiés de traitement de l'eau au point d'utilisation qui permettent de réduire les concentrations de MTBE dans l'eau. Il faut soumettre périodiquement à des analyses de laboratoire à la fois l'eau qui pénètre dans un dispositif de traitement et l'eau qui en sort pour s'assurer que le dispositif est efficace (NHDES, 2002). Les dispositifs de traitement de l'eau qui éliminent le MTBE d'une eau non traitée (comme celle qui provient d'un puits privé) doivent être certifiés comme réduisant les concentrations de MTBE d'une concentration moyenne dans l'influent (amorce) de 0,015 mg/L à un maximum de 0,005 mg/L dans l'effluent prêt au débit (NSF International, 2005).

Santé Canada ne recommande pas de marques particulières de dispositifs de traitement de l'eau potable, mais conseille vivement aux consommateurs de n'utiliser que les dispositifs certifiés par un organisme de certification accrédité comme étant conformes aux normes appropriées de NSF International (NSF) et de l'American National Standards Institute (ANSI). Ces normes visent à protéger l'eau potable en aidant à garantir l'innocuité des matériaux et l'efficacité des produits qui entrent en contact avec elle. Les organismes de certification garantissent qu'un produit ou service est conforme aux normes en vigueur, et doivent être accrédités par le Conseil canadien des normes (CCN). Le CCN a accrédité les organismes suivants, qu'il autorise ainsi à certifier les dispositifs de traitement de l'eau potable et les matériaux qui satisfont aux normes de NSF et de l'ANSI :

- CSA International (www.csa-international.org);
- NSF International (www.nsf.org);
- Water Quality Association (www.wqa.org);
- Underwriters Laboratories Inc. (www.ul.com);
- Quality Auditing Institute (www.qai.org);
- International Association of Plumbing & Mechanical Officials (www.iapmo.org).

On trouve sur le site web du Conseil canadien des normes (www.scc.ca) une liste à jour des organismes de certification accrédités.

7.0 Cinétique et métabolisme

Une étude réalisée en 1997 chez des rats Fischer-344 mâles et femelles ayant reçu du MTBE radiomarqué par quatre voies d'administration (intraveineuse, orale, cutanée et respiratoire) a confirmé que le MTBE était rapidement absorbé par toutes les voies à l'exception de la voie cutanée, et que les principales voies d'excrétion étaient l'air expiré et l'urine (Miller et coll., 1997). Dans le volet oral de l'étude, on a utilisé des doses de 40 et de 400 mg/kg de p.c. et l'on a constaté que les demi-vies d'élimination du plasma s'établissaient à 0,52 et 0,79 heure, respectivement. Le principal métabolite dans le sang était l'alcool tert-butyle (ATB), mais dans l'urine, les principaux métabolites étaient le 2-méthyl-1,2-propanediol et l'acide 2-hydroxyisobutyrique, pour toutes les voies d'exposition. Dans une autre étude effectuée sur des rats, du MTBE et de l'ATB marqués au ^{12}C et au ^{13}C ont été utilisés pour confirmer que les

principaux métabolites dans l'urine étaient bien le 2-méthyl-1,2-propanediol et l'acide 2-hydroxyisobutyrique (Bernauer et coll., 1998).

Des données indiquent une grande similarité entre le métabolisme du MTBE chez le rat et chez l'humain (Nihlén et coll., 1998; Amberg et coll., 1999), mais aussi quelques différences. Ainsi, on a décelé le 2-méthyl-1,2-propanediol et l'acide 2-hydroxyisobutyrique dans l'urine et l'ATB dans le sang aussi bien chez le rat que chez l'humain, mais l'ATB dans l'urine n'a été décelé que chez l'humain (Nihlén et coll., 1998; Amberg et coll., 2001). On a également montré *in vitro* que les microsomes hépatiques du rat et de la souris métabolisaient le MTBE environ deux fois plus rapidement que les microsomes humains (Hong et coll., 1997). Il semble que la voie métabolique conduit d'abord à l'oxydation en ATB par le cytochrome P-450 (CYP), puis à une oxydation plus poussée en 2-méthyl-1,2-propanediol et en acide 2-hydroxyisobutyrique, tant chez l'humain que chez le rat. On a montré que les enzymes microsomaux responsables du métabolisme du MTBE en ATB chez le rat étaient principalement le CYP 2A6, et dans une moindre mesure, le CYP 2E1 (Hong et coll., 1999). Des études *in vitro* réalisées avec des microsomes hépatiques de rat ont montré qu'il y avait également formation de formaldéhyde au cours de l'étape initiale d'oxydation (Brady et coll., 1990).

Plusieurs études sur l'exposition au MTBE par voie respiratoire effectuées sur des volontaires humains ont montré une absorption rapide et une élimination moyennement rapide de la circulation sanguine. Une étude chez 10 hommes volontaires exposés lors d'un exercice léger à trois concentrations de MTBE (18, 90 et 180 mg/m³) pendant 2 heures dans une pièce fermée a donné une cinétique linéaire, même pour la concentration la plus élevée. On a décrit le profil cinétique comme présentant quatre demi-vies dans le sang : 1 minute, 10 minutes, 1,5 heure et 19 heures (Nihlén et coll., 1998). L'excrétion urinaire était biphasique, avec des demi-vies moyennes de 20 minutes et de 3 heures. De l'ATB a été décelé dans le sang et l'urine après une exposition par la voie respiratoire (Nihlén et coll., 1998).

Deux études récentes chez des volontaires fournissent plus d'informations sur la cinétique et le métabolisme du MTBE administré par voie orale chez l'être humain. Amberg et coll. (2001) ont effectué une étude clinique dans laquelle ils ont administré par voie orale 5 et 15 mg de MTBE marqué au ¹³C et dissous dans 100 mL d'eau à six volontaires, chez qui ils ont ensuite mesuré les concentrations de métabolites dans le sang, l'urine et l'air expiré. Les concentrations maximales de MTBE et d'ATB dans le sang et l'air expiré ont été mesurées dans les 10 à 20 premières minutes après l'exposition. Le métabolisme du MTBE présentait trois demi-vies, et les concentrations diminuaient jusqu'à être indétectables après 12 heures. La diminution de l'ATB était plus lente dans le sang et suivait une cinétique du premier ordre; de l'ATB était donc encore détectable 24 heures après l'administration. Le MTBE et son métabolite l'ATB étaient tous deux présents dans le sang. Les métabolites présents dans l'urine étaient identiques à ceux observés dans l'urine humaine après une exposition par la voie respiratoire, le 2-hydroxyisobutyrate étant le principal métabolite excrété, et l'ATB, le 2-méthyl-1,2-propanediol et le MTBE étant des métabolites mineurs. Les métabolites mineurs dans l'urine que sont l'ATB et le 2-méthyl-1,2-propanediol étaient rapidement éliminés et étaient indétectables après 48 à 66 heures, alors que le 2-hydroxyisobutyrate était toujours présent à de faibles concentrations jusqu'à 96 heures après l'administration. Les différences constatées au niveau des concentrations dans le sang entre les

doses par voie respiratoire précédemment déterminées et des doses équivalentes administrées par voie orale ont été attribuées à des différences dans le mode de prélèvement sanguin plutôt qu'à des effets dus à un premier passage hépatique, ce qui a été confirmé par les pourcentages élevés de récupération de MTBE dans l'air expiré. Les auteurs ont conclu que la cinétique d'excrétion du MTBE administré par voie orale chez les humains était semblable à la cinétique d'excrétion après une exposition par voie respiratoire (Amberg et coll., 1999), et qu'il n'y avait pas de différences entre ces deux voies au niveau de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination.

Prah et coll. (2004) ont publié une étude dans laquelle 14 volontaires ont été exposés à du MTBE par trois voies différentes, à une semaine d'intervalle entre les diverses voies. Les volontaires ont bu 2,8 mg de MTBE dans 250 mL de boisson pour athlète (pour masquer le goût désagréable de la substance), ont été exposés pendant 1 heure par voie cutanée à 51,3 µg/mL de MTBE dissous dans de l'eau du robinet et ont inhalé 3,1 ppm de MTBE dans l'air pendant 1 heure. Les concentrations de MTBE et de métabolites dans le sang et l'air expiré ont été comparées pour toutes les voies d'exposition pendant une période pouvant atteindre 24 heures. Les concentrations maximales de MTBE dans le sang ont été détectées après 15 minutes pour la voie orale, 60 minutes pour la voie respiratoire et 65 minutes pour la voie cutanée. Le MTBE dans le sang et l'air expiré suivait un modèle à trois compartiments pour les trois voies d'exposition, les demi-vies les plus courtes étant mesurées pour la voie respiratoire et les plus longues pour la voie cutanée. Au bout de 24 heures, la concentration de MTBE se situait sous la limite de détection. La concentration d'ATB dans le sang était bien plus élevée après une administration par voie orale qu'après une exposition par les voies respiratoire et cutanée et était toujours supérieure au bout de 24 heures à la concentration de référence précédant l'exposition. On a suggéré que ce phénomène pourrait être dû au métabolisme de premier passage, étant donné la solubilité de l'ATB dans l'eau et son coefficient de partage sang-air qui réduirait sa capacité d'être éliminé par la voie respiratoire. On a estimé le coefficient de pénétration cutanée à 0,028 cm/h, ce qui correspond au coefficient de l'éther éthylique. Cette étude a montré que le MTBE pouvait être absorbé en quantités mesurables par voie cutanée à partir d'un milieu aqueux. Les auteurs ont conclu que si le MTBE est la substance toxique prédominante, l'exposition par la voie orale pourrait en fait réduire le risque d'effet nocif; toutefois, si c'est l'ATB qui est la substance toxique prédominante, l'exposition au MTBE par les voies cutanée ou respiratoire (qui produirait proportionnellement moins d'ATB) pourrait réduire les effets toxiques.

8.0 Effets sur la santé

8.1 Effets chez les êtres humains

Aucune étude épidémiologique ou en milieu de travail n'a été effectuée pour déterminer les effets sur la santé de l'ingestion de MTBE. De nombreuses études ont porté sur la réponse humaine au MTBE dans l'air, notamment dans les régions où le MTBE était ajouté à l'essence. À la suite de l'introduction de l'essence contenant 15 % v/v de MTBE en Alaska, en 1992, de nombreux consommateurs se sont plaints de maux de tête, d'irritation des yeux et de toux (Beller

et Middaugh, 1992). Une réponse similaire a coïncidé avec l'introduction de l'essence contenant 11 % en volume de MTBE à Milwaukee (Wisconsin), en 1995. Des études contrôlées sur les réponses physiologique des humains au MTBE ont donné des résultats douteux et ont fait l'objet de discussions approfondies dans plusieurs documents de synthèse (U.S. EPA, 1997; PISC, 1998). En général, aucun changement mesurable n'a été observé chez des sujets exposés à des concentrations de MTBE dans l'air de l'ordre de celles liées aux nombreuses plaintes d'effets non spécifiques, comme les maux de tête et l'irritation.

8.2 Effets chez les animaux de laboratoire et *in vitro*

La plupart des études de toxicité chez les animaux ont porté sur l'exposition par la voie respiratoire, mais la présente analyse sera centrée sur les quelques études qui ont porté sur l'exposition par voie orale, sauf lorsque la rareté de ces études nécessitera l'utilisation de données sur la voie respiratoire pour obtenir des informations vitales. La plupart des études portant sur l'exposition par voie orale utilisent l'administration par gavage du MTBE dans de l'huile de maïs plutôt que dans l'eau potable. Ceci limite leur pertinence pour l'évaluation du risque lié à une exposition par l'eau potable chez les humains, car l'administration dans l'huile de maïs peut influencer sur le taux et l'étendue de l'absorption des solvants organiques volatils comparativement à l'administration dans l'eau potable.

8.2.1 Toxicité aiguë

Une DL₅₀ de 3 866 mg/kg de p.c. a été signalée pour le MTBE administré par gavage à des rats dans le cadre d'une étude non publiée (ARCO Chemical Company, 1980). La mort est associée à une dépression du système nerveux central, à une respiration laborieuse et à une ataxie. Ces données indiquent une faible toxicité aiguë.

8.2.2 Exposition de courte durée

Dans le cadre d'une étude de 2 semaines sur le MTBE administré par gavage dans de l'huile de maïs, à raison de 0, 357, 714, 1 071 ou 1 428 mg/kg de p.c. par jour, chez des rats Sprague-Dawley mâles et femelles (10 par groupe de dose), la dose la plus élevée a provoqué une anesthésie immédiate, suivie d'un rétablissement complet au bout de 2 heures. Des selles molles ont été le seul autre effet clinique observé pendant toute l'étude chez les animaux traités, ce qui peut être dû à l'effet irritant au niveau du tube digestif de l'administration d'une dose unique importante. On a observé une réduction du gain de poids corporel liée à la dose, mais cette réduction n'était statistiquement significative que chez les femelles ayant reçu la dose la plus élevée. Une augmentation statistiquement significative du poids relatif des reins a été observée chez les deux sexes à la dose la plus élevée, et chez les mâles à la dose de 1 071 mg/kg de p.c. par jour. Toutes les femelles exposées présentaient un poids relatif moins élevé et statistiquement significatif des poumons. Le taux de cholestérol était considérablement plus élevé chez les mâles ayant reçu la dose la plus élevée et chez les femelles ayant reçu les deux doses intermédiaires. Les concentrations en azote uréique et en créatinine étaient considérablement réduites dans le sang des femelles qui ont reçu la dose la plus élevée. Aucun de ces effets sur les paramètres chimiques cliniques ne présentait une relation dose-réponse claire. L'effet le plus important était

l'augmentation des maladies tubulaires rénales (néphropathie due à la formation de gouttelettes hyalines) chez les rats mâles exposés (Robinson et coll., 1990). La dose sans effet nocif observé (NOAEL) a été établie à 714 mg/kg de p.c. par jour, sur la base de l'augmentation du poids relatif des reins.

Les mêmes auteurs ont effectué une étude similaire sur une période de 90 jours. Le MTBE a été administré par gavage dans de l'huile de maïs à des groupes de 10 rats Sprague-Dawley mâles et femelles à raison de 0, 100, 300, 900 ou 1 200 mg/kg de p.c. par jour. Un bref épisode d'anesthésie a encore été observé à la dose la plus élevée. Tous les groupes traités ont présenté une diarrhée pendant toute l'étude. Encore une fois, le seul effet statistiquement significatif sur le poids corporel a été observé chez les femelles à la dose la plus élevée. Le poids relatif des reins était plus élevé chez les femelles qui ont reçu les trois doses les plus élevées et chez les mâles qui ont reçu les deux doses les plus élevées. Le poids relatif du foie était plus élevé chez les mâles qui ont reçu les deux doses les plus élevées. Chez les femelles, on a constaté une augmentation du poids relatif du foie, du thymus et du cœur à la dose de 900 mg/kg de p.c. par jour. Toutes les doses ont provoqué une réduction de l'azote uréique et une augmentation du cholestérol dans le sang chez les femelles, mais aucune relation dose-réponse n'a été observée; ces changements n'ont donc pas pu être utilisés pour l'établissement d'une NOAEL. Cette dernière a été établie à 100 mg/kg de p.c. par jour sur la base de l'augmentation du poids relatif des reins (Robinson et coll., 1990).

Les seules études disponibles sur la neurotoxicité du MTBE ont porté sur l'exposition par la voie respiratoire. Une seule exposition pendant 6 heures de rats F344 mâles et femelles à 800 ppm de MTBE n'a eu aucun effet apparent, mais on a observé une respiration laborieuse, une ataxie, une réduction du tonus musculaire, une démarche anormale, une réduction de la performance dans l'épreuve sur tapis roulant et une réduction de la force de préhension des membres postérieurs à 4 000 et 8 000 ppm. Ces effets n'étaient plus observés 6 et 24 heures après la fin de l'exposition (Daughtrey et coll., 1997).

Une prolongation de l'étude ci-dessus à 13 semaines d'exposition quotidienne dans les mêmes conditions a donné des résultats très semblables. On a observé une réduction absolue, mais non relative, du poids du cerveau chez le groupe ayant reçu la dose la plus élevée. Aucun changement histopathologique attribuable au MTBE n'a été observé dans le cerveau ou le système nerveux périphérique (Miller et coll., 1997). On a établi à partir de ces études une NOAEL de 800 ppm, soit l'équivalent d'une dose de 210 mg/kg de p.c. par jour.

8.2.3 *Exposition de longue durée et cancérogénicité*

Il existe trois études de longue durée chez des rongeurs qui ont porté sur la cancérogénicité du MTBE. Deux d'entre elles ont utilisé l'exposition par voie respiratoire et la troisième l'exposition par voie orale. Cette dernière étude a consisté en l'administration de MTBE dans de l'huile d'olive par gavage à des groupes de 60 rats Sprague-Dawley mâles et femelles, 4 jours par semaine pendant 104 semaines, à raison de 0, 250 ou 1 000 mg/kg de p.c. par jour (Belpoggi et coll., 1995). Les animaux ont reçu le MTBE à partir de l'âge de 8 semaines et ont été gardés jusqu'à leur mort naturelle. Les auteurs n'ont observé aucun effet significatif du traitement au MTBE sur le gain de poids corporel ou la consommation d'aliments et d'eau, tout

en mentionnant n'avoir administré le traitement que 4 jours par semaine vu que la dose la plus élevée n'aurait pas été tolérée par les rats si elle avait été administrée tous les jours. Ils ont observé une augmentation liée à la dose de l'incidence de la leucémie et des lymphomes (témoin, 2/60; 250 mg/kg de p.c. par jour, 6/60; 1 000 mg/kg de p.c. par jour, 12/60) chez les rats femelles, mais pas chez les rats mâles. Il y a également eu une augmentation significative des adénomes des cellules interstitielles du testicule chez les mâles à la dose élevée (témoin, 2/60; 250 mg/kg de p.c. par jour, 2/60; 1 000 mg/kg de p.c. par jour, 11/60). Les résultats de cette étude ont été soumis à une étude critique détaillée par au moins deux groupes de chercheurs, qui ont souligné l'absence de détails sur les résultats et sur la conduite de l'examen histopathologique (NSTC des États-Unis, 1997; PISC, 1998); par ailleurs, une demande d'examen pathologique par l'Interagency Oxygenated Fuels Assessment Steering Committee des États-Unis n'a pas abouti. De plus, d'autres études sur l'exposition au MTBE par inhalation ou voie orale ont montré des modifications au niveau de la structure et du fonctionnement des reins chez les rats mâles, ainsi qu'une dépression du système nerveux central chez les deux sexes (Robinson et coll., 1990; Bird et coll., 1997). Ces effets n'ont cependant pas été signalés par Belpoggi et coll. (1995), ce qui constitue une incohérence inexplicée; par conséquent, l'étude en question n'est pas considérée comme utile pour l'évaluation des risques pour la santé humaine.

Les deux études sur l'inhalation, dont l'une portait sur des souris CD-1 (Burleigh-Flayer et coll., 1992) et l'autre sur des rats F-344 (Chun et coll., 1992), ont été résumées dans une seule publication d'évaluation par les pairs (Bird et coll., 1997). Dans les deux études, 50 animaux par sexe ont été exposés à 0, 400, 3 000 ou 8 000 ppm de vapeurs de MTBE dans l'air à raison de 6 heures par jour, 5 jours par semaine. Les souris ont été exposées pendant 18 mois et les rats pendant 24 mois. Les deux espèces ont manifesté une dépression du système nerveux central à la dose de 8 000 ppm, mais les rats se sont adaptés après 1 semaine. Chez les souris, on a observé une réduction du gain de poids corporel (mâles, 16 %; femelles, 24 %) et une mortalité précoce à la dose la plus élevée. Aux doses de 3 000 et de 8 000 ppm, il y avait une augmentation du poids absolu et relatif du foie chez les deux sexes et du poids des reins chez les mâles. Le seul effet cancérigène observé était une augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires chez les souris femelles à la dose de 8 000 ppm; toutefois, comme ces résultats n'ont été observés qu'à la dose la plus élevée qui dépassait la dose maximale tolérée, les auteurs de l'étude ont jugé que les tumeurs observées ne résultaient pas d'un phénomène agissant directement sur l'ADN (U.S. EPA, 1997).

Au cours de l'étude menée chez les rats, les mâles ayant reçu les doses de 3 000 et de 8 000 ppm ont dû être euthanasiés plus tôt par suite d'une grave néphrose évolutive. Le poids absolu et relatif du foie et des reins a augmenté chez les femelles ayant reçu les doses de 3 000 et de 8 000 ppm (foie, 20 % et 24 %; reins, 18 % et 29 %), mais aucun changement histopathologique n'a été observé dans le foie. La néphropathie chronique a augmenté chez tous les mâles traités et chez les femelles exposées aux doses de 3 000 et de 8 000 ppm. L'incidence combinée des adénomes et des carcinomes des tubules rénaux était considérablement plus élevée chez les rats mâles à la dose de 3 000 ppm. On a mis en doute l'importance de cet effet pour l'évaluation du risque chez l'humain en raison de données indiquant que le MTBE provoque une légère induction de la néphropathie à α -2u-globuline et une augmentation de la prolifération des

cellules rénales chez les rats F344 mâles (Prescott-Mathews et coll., 1997). Cet effet est spécifique de l'espèce et du sexe et ne s'observe pas chez les humains. Comme on l'a vu dans l'étude sur les rats exposés par voie orale dont il a été question plus tôt, on a constaté une augmentation significative de l'incidence des adénomes des cellules interstitielles du testicule dans cette étude. Toutefois, dans l'étude portant sur l'exposition par inhalation, l'effet n'était pas significatif comparativement aux données historiques sur les rats F344 témoins.

8.2.4 Mutagénicité/génotoxicité

Un grand nombre d'études faisant appel à des systèmes mammaliens et non mammaliens *in vitro* et *in vivo* ont été effectuées pour déterminer la mutagénicité du MTBE. Le PISC (1998) a effectué une étude de synthèse détaillée. La majorité de ces études ont donné des résultats négatifs. Dans une étude ayant donné un résultat positif, on a rapporté que le MTBE provoquait des mutations directes des lignées cellulaires de lymphomes murins avec activation microsomale. On pense que le résultat positif est dû au formaldéhyde formé par le métabolisme microsomal (Mackerer et coll., 1996). Williams-Hill et coll. (1999) ont signalé une augmentation de la mutagénicité du MTBE et de l'ATB chez les souches TA102 de *Salmonella typhimurium*. Toutefois, des expériences effectuées par deux laboratoires indépendants n'ont pas produit le même résultat (McGregor et coll., 2005). Une étude détaillée sur cinq souches de *Salmonella typhimurium* avec et sans activation métabolique à l'aide de doses de MTBE pouvant atteindre 10 mg par plaque a donné des résultats entièrement négatifs (Cinelli et Seeberg, 1989). Cette conclusion est étayée par d'autres travaux (Cinelli et coll., 1992). À l'exception d'un rapport positif indiquant une synthèse non programmée de l'ADN (UDS) (Zhou et coll., 2000), on ne signale en général que des résultats négatifs pour l'UDS dans les publications : le MTBE n'a pas provoqué d'UDS dans les hépatocytes primaires de rats (Seeberg, 1989), et on n'a pas constaté d'UDS dans d'autres études *in vitro* (Cinelli et coll., 1992) et *in vivo* (Vergnes et Chun, 1994; McKee et coll., 1997). De plus, le MTBE n'a pas augmenté de façon significative la fréquence des mutations létales récessives chez la *Drosophila melanogaster* (Sernau, 1989), n'a pas augmenté de façon significative l'incidence des aberrations chromosomiques dans les cellules de moelle osseuse de rats (Vergnes et Morabit, 1989), n'a pas provoqué l'apparition de micronoyaux *in vivo* dans les cellules de moelle osseuse de souris (Vergnes et Kintigh, 1993) et n'a pas augmenté de façon significative la fréquence des mutations de cellules somatiques ou des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes de la rate chez la souris (Ward et coll., 1994). Le poids de la preuve indique que le MTBE n'est pas génotoxique.

8.2.5 Toxicité pour la reproduction et le développement

Il n'existe pas d'études publiées concernant les effets sur la reproduction d'une exposition au MTBE par voie orale. Au cours d'une étude sur l'exposition par inhalation et la reproduction menée sur deux générations de rats Sprague-Dawley CD mâles et femelles, on a utilisé des concentrations de 0, 400, 3 000 ou 8 000 ppm de MTBE pendant 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 10 semaines avant l'accouplement ainsi que pendant l'accouplement, la gestation et les jours 5-21 de la lactation. Aux deux doses les plus élevées, on a observé une réduction significative du poids corporel et du gain de poids corporel chez les mâles et les

femelles de la génération F₁ et chez les petits de la F₂ durant les dernières périodes de lactation. La survie des petits a été considérablement réduite dans les portées de la F₁ aux jours de lactation 0-4 et dans les portées de la F₂ au 4^e jour après la naissance dans le groupe ayant reçu la dose de 8 000 ppm. Des signes cliniques de toxicité (hypoactivité et absence de réflexe de sursaut) ont été observés chez les adultes des deux générations aux deux doses les plus élevées. Une augmentation du poids du foie a été signalée chez les deux sexes de la génération F₁ aux doses de 3 000 et 8 000 ppm, mais aucun effet histopathologique n'a été relevé (Bevan et coll., 1997a). On n'a pas constaté de réduction de la fécondité. La NOAEL était de 400 ppm (105 mg/kg de p.c. par jour) pour la toxicité pour les parents et les petits.

Deux importantes études sur les effets d'une exposition par inhalation sur le développement sont disponibles. On a procédé à une étude chez des rats et des souris exposés à des doses de 0, 250, 1 000 ou 2 500 ppm de MTBE pendant 6 heures par jour, les jours 6 à 15 de la gestation. On a sacrifié les mères le 20^e jour dans le cas des rats et le 18^e jour dans celui des souris. On n'a constaté aucun effet chez les rats, même à la dose la plus élevée. Au cours de l'étude sur les souris, on a observé une augmentation du nombre de malformations squelettiques reliées à la dose, mais elle n'était pas statistiquement significative (Conaway et coll., 1985). Dans une autre étude, des souris et des lapins ont été exposés à 0, 1 000, 4 000 ou 8 000 ppm de MTBE entre les 6^e et 15^e jours de la gestation (souris) et entre les 6^e et 18^e jours de la gestation (lapins). Les mères ont été sacrifiées le 18^e jour de la gestation chez les souris et le 28^e jour chez les lapins. L'étude sur les lapins n'a révélé aucun effet sur le développement à n'importe quelle dose, mais on a constaté une toxicité pour la mère aux deux doses les plus élevées. Chez les souris également, on a constaté une toxicité pour la mère aux deux doses les plus élevées. Des variations au niveau du squelette du fœtus et une réduction du poids du fœtus ont été observées aux doses les plus élevées (Bevan et coll., 1997b). Des effets sur le développement du squelette ont été observés dans les deux études sur la souris. En se fondant sur ces études, la U.S. EPA (1997) a établi la plus faible NOAEL pour le développement à 250 ppm (65,6 mg/kg de p.c. par jour). Toutefois, aucun de ces effets sur le développement n'était statistiquement significatif, même s'ils avaient tendance à être liés à la dose.

Moser et coll. (1996, 1998) ont étudié les effets antiœstrogéniques possibles du MTBE chez la souris. Ils ont montré que le MTBE avait des effets nocifs sur le système reproducteur des souris, notamment une réduction du poids relatif de l'utérus et des ovaires, une augmentation de la durée moyenne du cycle œstral et des changements histologiques au niveau de l'utérus, du col et du vagin indiquant une réduction de l'action des œstrogènes. Toutefois, les auteurs ont été incapables de déterminer par quel mécanisme le MTBE réduisait l'action des œstrogènes, ce qui peut signifier que l'effet antiœstrogénique du MTBE pourrait reposer sur un mécanisme n'entraînant pas des changements au niveau des œstrogènes en circulation ou de la liaison du récepteur des œstrogènes.

8.2.6 *Mode d'action*

L'administration d'ATB, un métabolite du MTBE, dans de l'eau potable à des rats Fischer-344 a été associée à une augmentation de la fréquence des adénomes et des carcinomes des tubules rénaux chez les mâles et une augmentation de la gravité de la néphropathie évolutive

chronique (Cirvello et coll., 1995). Chez les souris B6C3F₁, l'ATB a causé une hyperplasie et des adénomes folliculaires de la thyroïde chez les femelles, ainsi qu'une inflammation et une hyperplasie de la vessie chez les deux sexes (Cirvello et coll., 1995). Il est évident que l'on peut attribuer aux métabolites une partie, mais non la totalité, des cancers qui ont fait leur apparition après l'administration de MTBE.

Dans une étude *in vitro*, Iavicoli et coll. (2002) ont examiné les effets du MTBE sur la prolifération des cellules et la distribution du cycle cellulaire, ainsi que sa capacité à transformer des fibroblastes de rongeurs en culture. Les résultats ont montré que le MTBE extracellulaire inhibait considérablement la croissance des fibroblastes de rat normaux en réduisant la croissance cellulaire en fonction du temps et de la dose, probablement par inhibition de la prolifération cellulaire plutôt que par des effets cytotoxiques directs (c.-à-d. nécrose). En outre, on a également montré que le MTBE réduisait le pourcentage de cellules dans la phase G2/M et produisait une accumulation compensatoire des cellules dans la phase S du cycle cellulaire. De plus, on a observé des signes d'apoptose, mais le mécanisme exact n'a pas été déterminé. Enfin, on a montré que le MTBE produisait une augmentation 2,5 fois plus élevée du nombre de cellules transformées chez les fibroblastes de souris, même après une exposition de courte durée de 24 heures. Les auteurs ont conclu que les effets du MTBE sur les fibroblastes de rongeurs concordaient avec les résultats d'autres modèles *in vivo* de tumorigenèse et que le MTBE devait être considéré comme un cancérigène potentiel.

Peyster et coll. (2003) ont étudié les mécanismes d'action de la cancérogenèse des cellules interstitielles du testicule chez des rats Sprague-Dawley, tant *in vivo* qu'*in vitro*. Cette étude était fondée sur l'hypothèse que des concentrations élevées de MTBE étaient vraiment responsables de l'augmentation de l'incidence des tumeurs à cellules interstitielles, lors d'essais biologiques précédents sur le cancer (Chun et coll., 1992; Belpoggi et coll., 1995). Les résultats ont montré que la production *in vitro* de testostérone dans les cellules interstitielles du testicule diminuait à la suite d'une exposition à des concentrations élevées de MTBE ou d'ATB. Des doses élevées administrées par gavage ont également montré une diminution des concentrations de testostérone en circulation immédiatement après le traitement; toutefois, plus on attendait pour l'échantillonnage ou plus la dose était faible, moins la réduction de la testostérone était importante, allant même jusqu'à être indétectable, après 28 jours de traitement. La réduction de la testostérone s'est produite à des moments où rien n'indiquait clairement que l'augmentation des tumeurs était due à des changements au niveau d'autres hormones (comme une diminution de l'hormone lutéinisante et de la prolactine ou une augmentation de la corticostérone). Le mécanisme exact de la cancérogenèse des cellules interstitielles du testicule chez le rat n'a pas été déterminé, mais on a rejeté d'autres mécanismes connus, comme la prolifération des peroxisomes (une caractéristique de certains cancérigènes des cellules interstitielles du testicule). Dans l'ensemble, les auteurs ont indiqué que le mécanisme responsable de la cancérogenèse des cellules interstitielles du testicule pourrait être lié à une inhibition de la synthèse de la testostérone dans ces cellules. Le mécanisme exact est probablement complexe ou à multiples facettes, et des changements au niveau du foie, de la thyroïde et des surrénales pourraient y contribuer.

9.0 Considérations esthétiques

En ce qui concerne l'eau potable, l'un des aspects les plus importants du MTBE est le goût et l'odeur désagréables dont il est responsable. La U.S. EPA (1997) a établi une recommandation non réglementaire de 20 à 40 µg/L pour le MTBE dans l'eau potable, en se fondant sur le goût et l'odeur désagréables qu'il donne à l'eau. Cette plage de valeurs se fonde sur quatre études publiées, dont l'une montrait que le seuil de détection avait tendance à être plus bas pour l'odeur que pour le goût, alors que deux autres indiquaient le contraire. Les niveaux de détection étaient compris dans la plage de 15 à 180 µg/L pour l'odeur et de 24 à 135 µg/L pour le goût. Les études citées ont toutes fait appel à un nombre relativement faible de sujets humains et ont donné un vaste éventail de résultats, ce qui témoigne de la variabilité des réactions individuelles. Les quatre études susmentionnées sont les suivantes : l'étude de Young et coll. (1996), dans laquelle les moyennes géométriques pour le goût et l'odeur étaient respectivement de 48 et de 34 µg/L; celle de l'American Petroleum Institute (API, 1993), dans laquelle les seuils calculés étaient de 39 µg/L pour le goût, de 45 µg/L pour la détection de l'odeur et de 55 µg/L pour la reconnaissance de l'odeur, les sujets décrivant le goût du MTBE dans l'eau comme mauvais, amer, écœurant et semblable à celui de l'alcool à friction; celle de Prah et coll. (1994), dans laquelle la concentration de MTBE dans l'eau distillée, que 50 % des participants à l'étude ont signalée comme ayant une odeur, était de 180 µg/L; et celle de Dale et coll. (1997), dans laquelle la plage des concentrations correspondant à une probabilité de 60 % de détecter l'odeur du MTBE dans une eau sans odeur était de 43 à 71 µg/L, alors que la plage correspondante pour le goût était de 24 à 37 µg/L.

Une étude récente visant spécifiquement à établir un seuil olfactif pour le MTBE dans l'eau potable a fait appel à un groupe de 57 personnes et suivi un protocole basé sur la méthode E679-91 de l'American Society for Testing and Materials (Stocking et coll., 2001). Huit concentrations de MTBE dans l'eau comprises entre 2 et 100 µg/L ont été présentées, avec un facteur de gradation de 1,75. La moyenne géométrique du seuil de détection chez les 57 sujets et le seuil olfactif recommandé étaient de 15 µg/L.

10.0 Classification et évaluation

Les données scientifiques disponibles concernant les effets du MTBE sur la santé sont considérées comme non concluantes, ce qui limite leur utilisation dans l'évaluation du risque de cancer chez l'humain. Le MTBE a été classé dans le groupe VIA (inclassable en ce qui concerne la cancérogénicité chez l'être humain), parce que les données provenant d'études épidémiologiques et/ou d'études chez les animaux sont insuffisantes en raison de limites qualitatives ou quantitatives importantes (Santé Canada, 1994). Cette catégorisation est appuyée par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC, 1999), qui a classé le MTBE dans le groupe 3 des substances inclassables quant à leur cancérogénicité pour les humains, en raison du peu de données disponibles chez les animaux de laboratoire et de données inadéquates chez les humains.

Le poids de la preuve indique que le MTBE n'est pas génotoxique. Un grand nombre d'études dans des systèmes mammaliens et non mammaliens *in vitro* et *in vivo* ont été effectuées

pour évaluer la mutagénicité du MTBE. Ces études ont toutes donné des résultats négatifs, sauf une. Le seul résultat positif obtenu pourrait avoir été dû au formaldéhyde formé par le métabolisme microsomal. Ces résultats indiquent que le mécanisme d'action du MTBE est fort probablement de nature non génotoxique, même s'il n'y a aucun mécanisme qui explique tous les effets observés.

Aucune étude sur le cancer humain lié à une exposition au MTBE n'a été publiée pour la population générale ou des cohortes exposées dans le cadre de leur travail. Trois études longitudinales portant sur des rongeurs ont tenté de déterminer la cancérogénicité possible du MTBE. Les trois études ont donné des preuves de cancérogénicité, mais leurs résultats ne peuvent pas être extrapolés aux humains. Bien que la seule étude relative à l'ingestion orale présente des lacunes graves au niveau du rapport et du contrôle de la qualité, l'augmentation des cas de lymphomes et de leucémie liés à la dose chez les rats femelles ne peut pas être négligée. L'augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires dans l'étude sur l'exposition par inhalation chez les souris a été associée à une hypertrophie hépatocellulaire et à une altération du métabolisme des œstrogènes, ce qui soulève des doutes au sujet de la pertinence de cette observation quant à l'estimation du risque pour les humains. On a observé une incidence accrue des adénomes et des carcinomes des tubules rénaux dans l'étude sur l'exposition par inhalation chez les rats mâles aux deux doses les plus élevées, mais il semble que cela soit lié à une néphropathie à α -2u-globuline chez le rat mâle, ce qui n'est pas pertinent pour les humains.

L'augmentation des adénomes des cellules interstitielles du testicule dans l'étude sur l'exposition par la voie orale et celle sur l'exposition par la voie respiratoire chez le rat est significative, mais il faut noter que cet effet n'a été observé qu'à la dose la plus élevée dans l'étude portant sur la voie orale et qu'il se situait dans la plage des données historiques chez les rats témoins dans l'étude portant sur la voie respiratoire. L'incidence de ce type de tumeur peut être influencée par des changements hormonaux qui peuvent ne pas être pertinents pour une évaluation du risque chez les humains, compte tenu des différences qui existent entre le rat et l'être humain en matière de régulation des gonadotrophines. Bien que de Peyster et coll. (2003) aient proposé un mécanisme pour la cancérogenèse des cellules interstitielles du testicule chez le rat (censée résulter de l'exposition à une dose élevée de MTBE), les auteurs ont fait remarquer que la physiologie des cellules interstitielles du testicule chez le rat n'était pas identique à celle des humains et que la réponse du rat aux xénobiotiques était souvent peu fiable pour prédire les effets chez l'humain.

La U.S. EPA a conclu que le MTBE est cancérogène chez l'animal et qu'il présente un risque possible de cancer pour les humains, tout en précisant que les données obtenues chez les animaux ne permettent pas d'évaluer de façon fiable et quantitative le risque que pose une faible exposition pour les humains, compte tenu des limites des diverses études sur le cancer (U.S. EPA, 1997). Par conséquent, la U.S. EPA a établi une recommandation pour l'eau potable de 20 à 40 $\mu\text{g/L}$ basée sur un critère d'acceptabilité du goût et de l'odeur pour le consommateur. La U.S. EPA a estimé que la marge de sécurité entre la plage de la recommandation et les concentrations associées aux effets observés chez les animaux est de quatre à cinq ordres de grandeur. Il est donc peu probable qu'une concentration de 20 à 40 $\mu\text{g/L}$ de MTBE dans l'eau potable puisse être responsable d'effets nocifs chez les humains (U.S. EPA, 1997). Le MTBE

reste sur la liste des contaminants à risque de la U.S. EPA en ce qui concerne les normes de qualité de l'eau potable.

La Environmental Protection Agency de la Californie a fixé un objectif de santé publique de 13 µg/L pour le MTBE (OEHHA, 1999) en se fondant sur des études portant sur la cancérogénicité d'une exposition par gavage et inhalation chez le rat (Chun et coll., 1992; Belpoggi et coll., 1995). Tout en reconnaissant l'existence de lacunes importantes concernant le mode d'action du MTBE, ainsi que le manque de preuves quant à la pertinence des données pour l'évaluation du risque de cancer chez les humains, on a estimé que les lacunes relevées n'étaient pas suffisamment graves pour justifier de ne pas utiliser les études précitées dans une évaluation du risque, compte tenu de la généralisation possible de l'utilisation du MTBE en Californie et de l'exposition qui y est associée (OEHHA, 1999).

Comme l'effet le plus important d'une contamination de l'eau potable par le MTBE est l'odeur et le goût désagréables qui en résultent, on a tenté une évaluation quantitative théorique du risque pour la santé (Walker et Williams, 2002) pour garantir qu'une recommandation basée sur les propriétés organoleptiques assurera une protection contre tout effet sur la santé signalé dans la base de données toxicologiques actuelle chez les animaux. Toutefois, étant donné les limites de cette base de données, cette évaluation n'a pu permettre d'établir une valeur cible fondée sur des critères de santé pour l'ingestion du MTBE dans l'eau potable.

11.0 Justification

Santé Canada a déterminé que la base de données concernant le MTBE comportait trop d'incertitudes et de lacunes pour être utilisée en toute confiance dans une évaluation quantitative du risque pour la santé humaine. Le paramètre le plus adéquat et le plus sensible sur lequel fonder une recommandation concernant le MTBE dans l'eau potable est l'odeur. Une étude chez des volontaires a montré que la plupart des gens trouvent qu'une eau contenant 15 µg/L de MTBE, valeur correspondant au seuil olfactif, est acceptable. Cette valeur est également inférieure à la plage de 20 à 40 µg/L établie par la U.S. EPA comme « seuil » approximatif de détection organoleptique du MTBE dans l'eau potable. Il faut noter que la sensibilité au goût et à l'odeur diffèrent d'une personne à l'autre et que, par mesure de prudence, on choisit souvent pour participer à un jury de dégustation des personnes dont la sensibilité au goût et à l'odeur est supérieure à la moyenne.

Les données limitées dont on dispose sur l'exposition au MTBE indiquent qu'il est peu probable que la concentration de MTBE dans les approvisionnements d'eau potable au Canada soit susceptible de présenter un risque pour la santé humaine. En outre, il existe des techniques qui permettent de réduire les concentrations de MTBE dans l'eau potable en deçà de l'objectif esthétique, tant à l'échelle municipale que résidentielle.

L'OE établi pour le MTBE est donc de 0,015 mg/L et se fonde sur le seuil de détection olfactif. Comme cet OE est inférieur aux concentrations associées à des effets toxiques potentiels, la consommation d'eau potable contenant ce niveau de MTBE est sans risque pour la santé humaine.

12.0 Bibliographie

Alberta Ministry of Environmental Protection (2003). Communication personnelle avec K. Chinniah. Edmonton, Alberta.

Amberg, A., Rosner E. et Dekant W. (1999). Biotransformation and kinetics of excretion of methyl-*tert*-butyl ether in rats and humans. *Toxicol. Sci.* 51 : 1-8.

Amberg, A., Rosner E. et Dekant W. (2001). Toxicokinetics of methyl *tert*-butyl ether and its metabolites in humans after oral exposure. *Toxicol. Sci.* 61 : 62-67.

APHA, AWWA et WEF (1992). Standard methods for the examination of water and wastewater. 18^e éd. Publication conjointe entre l'American Public Health Association, l'American Water Works Association et la Water Environment Federation.

APHA, AWWA et WEF (1995). Standard methods for the examination of water and wastewater. 19^e éd. Publication conjointe entre l'American Public Health Association, l'American Water Works Association et la Water Environment Federation.

APHA, AWWA et WEF (2005). Standard methods for the examination of water and wastewater. 21^e éd. Publication conjointe entre l'American Public Health Association, l'American Water Works Association et la Water Environment Federation.

API (1993). Odor threshold studies performed with gasoline and gasoline combined with MtBE, EtBE and TAME. API #4592, American Petroleum Institute, Washington, DC [cité dans U.S. EPA, 1997].

ARCO Chemical Company (1980). Methyl *tertiary*-butyl ether: acute toxicological studies. Étude non publiée effectuée pour ARCO Research and Development, Glenolden, PA.

ASTM (1996). ASTM annual book of standards. Vol. 11.02. American Society for Testing and Materials, Philadelphia, PA.

ASTM (1998). ASTM annual book of standards. Vol. 11.02. American Society for Testing and Materials, Philadelphia, PA.

ATSDR (1996). Toxicological profile for methyl *tert*-butyl ether. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA.

Beller, M. et Middaugh, J. (1992). Potential illness due to exposure to oxygenated fuels in Fairbanks, Alaska. Section of Epidemiology, State of Alaska Department of Health and Social Services, Anchorage, AK. p. 5.

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

Bernauer, U., Amberg, A., Scheutzow, D. et Dekant, W. (1998). Biotransformation of ¹²C- and 2-¹³C-labeled methyl *tert*-butyl ether, ethyl *tert*-butyl ether, and *tert*-butyl alcohol in rats: Identification of metabolites in urine by ¹³C nuclear magnetic resonance and gas chromatography/mass spectrometry. *Chem. Res. Toxicol.*, 11 : 651-658.

Bevan, C., Nepper-Bradley, T.L., Tyl, R.W., Fischer, L.C., Panson, R.D., Knieiss, J.J. et Andrews, L.S. (1997a). Two-generation reproductive study of methyl *tertiary*-butyl ether (MTBE) in rats. *J. Appl. Toxicol.*, 17 (Suppl. 1) :

S13-S20.

Bevan, C., Tyl, R.W., Neepser-Bradley, T.L., Fischer, L.C., Panson, R.D., Kneiss, J.J. et Andrews, L.S. (1997b). Developmental toxicity evaluation of methyl *tertiary*-butyl ether (MTBE) by inhalation in mice and rabbits. *J. Appl. Toxicol.*, 17 (Suppl. 1) : S21-S30.

Bird, M.G., Burleigh-Flayer, H.D., Chun, J.S., Douglas, J.F., Kneiss, J.J. et Andrews, L.S. (1997). Oncogenicity studies of inhaled methyl *tertiary*-butyl ether (MTBE) in CD-1 mice and F-344 rats. *J. Appl. Toxicol.*, 17 (Suppl. 1) : S45-S55.

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

Budavari, S., O'Neil, M.J., Smith, A., Heckelman, P.E. et Kinneray, J.F. (1996). Methyl-*tert*-butyl ether. Dans : *The Merck index*. 12^e éd. Merck & Co., Whitehouse Station, NJ. p. 1611.

Burleigh-Flayer, H.D., Chun, J.S. et Kintigh, W.J. (1992). Methyl *tertiary* butyl ether: vapor inhalation oncogenicity study in CD-1 mice. EPA/OPTS#42098, submitted by Union Carbide Chemicals and Plastics Company, Inc. to the U.S. EPA under TSCA Section 4 Testing Consent Order 40 CFR 799.5000 with cover letter dated October 29, 1992. Bushy Run Research Center Report No. 91N0013A, Bushy Run Research Center, Export, PA, October 15 [cité dans Bird et coll., 1997].

Chun, J.S., Burleigh-Flayer, H.D. et Kintigh, W.J. (1992). Methyl *tertiary* butyl ether: vapor inhalation oncogenicity study in Fischer 344 rats. EPA/OPTS#42098, submitted by Union Carbide Chemicals and Plastics Company, Inc. to the U.S. EPA under TSCA Section 4 Testing Consent Order 40 CFR 799.5000 with cover letter dated November 19, 1992. Bushy Run Research Center Report No. 91N0013B, Bushy Run Research Center, Export, PA, November 13 [cité dans Bird et coll., 1997].

Cinelli, S. et Seeberg, A.H. (1989). Reverse mutation in *Salmonella typhimurium*. Test substance: MTBE. LSR-RTC Report No. 216001-M-03489, Life Science Research, Roma Toxicology Centre, Rome. p. 50.

Cinelli, S., Ciliutti, P., Falezza, A., Meli, C., Caserta, L., Marchetti, S., Seeberg, A.H. et Vericat, J.A. (1992). Absence of mutagenicity of methyl-*tertiary*-butyl ether. *Toxicol. Lett.*, Suppl. 1: 300 (résumé).

CIRC (1999). Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances. Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme, 73 : 339-383.

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

Conaway, C.C., Schroeder, R.E. et Snyder, N.K. (1985). Teratology evaluation of methyl *tertiary* butyl ether in rats and mice. *J. Toxicol. Environ. Health*, 16(6) : 797-809.

Dale, M.S., Moylan, M.S., Koch, B. et Davis, M.K. (1997). MTBE: Taste and odor threshold determinations using the flavor profile method. Presented at the Water Quality Technology Conference, November 9-13, 1997, Denver, CO [cité dans U.S. EPA, 1997].

Daughtrey, W.C., Gill, M.W., Pritts, I.M., Fielding Douglas, J., Kneiss, J.J. et Andrews, L.S. (1997). Neurotoxicological evaluation of methyl *tertiary*-butyl ether in rats. *J. Appl. Toxicol.*, 17 (Suppl. 1) : S57-S64.

MTBE (juillet 2006)

- de Peyster, A., MacLean, K.J., Stephens, B.A., Ahern, L.D., Westover, C.M. et Rozenshteyn D. (2003). Subchronic studies in Sprague-Dawley rats to investigate mechanisms of MTBE-induced Leydig cell cancer. *Toxicol. Sci.* 72 : 31-42.
- Environnement Canada (1993). Loi canadienne sur la protection de l'environnement – Liste des substances d'intérêt prioritaire – Supporting document on methyl *tertiary* butyl ether. Hull (Québec). p. 49.
- Environnement Canada (1996). MTBE concentrations at selected locations: Programme national de surveillance de la pollution atmosphérique 1995-1996. Hull (Québec). p. 21.
- Environnement Canada (2000). Le benzène dans l'essence au Canada. Rapport relevant de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1999. p. 20.
- Environnement Canada (2003). Usages et rejets du MTBE au Canada. Rapport sur les réponses à l'avis de demande d'informations du 26 mai 2001 d'Environnement Canada sur l'oxyde de tert-butyle et de méthyle (MTBE), Direction du pétrole, du gaz et de l'énergie, Environnement Canada. p. 34.
- Finnish Environment Institute (2001). Summary risk assessment report: Methyl *tertiary*-butyl ether (MTBE), version finale, p. 5.
- Greene, J. et Barnhill, T. (2001). Proven solutions for MTBE in household drinking water. AEHS magazine – Contaminated soil, sediment, and groundwater, Spring issue. Association for Environmental Health and Sciences, Amherst, MA.
- Hong, J.Y., Yang, C.S., Lee, M., Wang, Y.Y., Huang, W.Q., Tan, Y., Patten, C.J et Bondoc, F.Y. (1997). Role of cytochromes P450 in the metabolism of methyl tert-butyl ether in human livers. *Arch. Toxicol.* 71(4) : 266-269.
- Hong, J.Y., Wang, Y.Y., Bondoc, F.Y., Lee, M., Yang, C.S., Hu, W.Y. et Pan, J. (1999). Metabolism of methyl tert-butyl ether and other gasoline ethers by human liver microsomes and heterologously expressed human cytochromes P450: identification of CYP2A6 as a major catalyst. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 160(1) : 43-48.
- Iavicoli, I., Carelli, G., Ardito, R., Cittadini, A. et Sgambato A. (2002). Methyl *tertiary* butyl ether (MTBE) inhibits growth and induces cell transformation in rodent fibroblasts. *Anticancer Res.* 22 : 2173-2178.
- Kang, J.-W., Hung, H.-M., Lin, A. et Hoffmann, M.R. (1999). Sonolytic destruction of methyl *tert*-butyl ether by ultrasonic irradiation: The role of O₃, H₂O₂, frequency, and power density. W.M. Keck Laboratories, California Institute of Technology, Pasadena, CA. *Environ. Sci. Technol.*, août 1999. (http://pubs.acs.org/hotartcl/est/99/research/es9810383_rev.html).
- Mackay, D., Shiu, W.Y. et Ma, K.C. (1993). Illustrated handbook of physical-chemical properties and environmental fate of organic chemicals. Vol. 3. Volatile organic chemicals. Lewis Publishers, Boca Raton, FL. p. 916.
- Mackerer, C.R., Angelosanto, F.A., Blackburn, G.R. et Schreiner, C.A. (1996). Identification of formaldehyde as the metabolite responsible for the mutagenicity of methyl *tertiary*-butyl ether in the activated mouse lymphoma assay. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 212 : 338-341.
- McGregor, D.B., Cruzan, G., Callander, R.D., May, K. et Banton, M. (2005). The mutagenicity testing of *tertiary*-butyl alcohol, *tertiary*-butyl acetate, and methyl *tertiary*-butyl ether in *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.*, 565(2) : 181-189.

MTBE (juillet 2006)

- McKee, R.H., Vergnes, J.S., Galvin, J.B., Douglas, J.F., Kneiss, J.J. et Andrews, L.S. (1997). Assessment of the *in vivo* mutagenic potential of methyl *tertiary* butyl ether. J. Appl. Toxicol., 17 (Suppl. 1) : S31-S36.
- Miller, M.J., Ferdinandi, E.S., Andrews, L.S., Douglas, J.F. et Kneiss, J.J. (1997). Pharmacokinetics and disposition of methyl *t*-butyl ether in Fischer-344 rats. J. Appl. Toxicol., 17 (Suppl. 1) : S3-S12.
- Moser, G.J., Wong, B.A., Wolf, D.C., Moss, O.R. et Goldsworthy, T.L. (1996). Comparative short-term effects of methyl *tertiary*-butyl ether and unleaded gasoline vapor in female B6C3F₁ mice. Fundam. Appl. Toxicol., 31(2) : 173-183 [cité dans OEHHA, 1999].
- Moser, G.J., Wolf, D.C., Sar, M., Gaido, K.W., Janszen, D. et Goldsworthy, T.L. (1998). Methyl *tertiary* butyl ether-induced endocrine alterations in mice are not mediated through the estrogen receptor. Toxicol. Sci., 41(1) : 77-87 [cité dans OEHHA, 1999].
- NHDES (2002). Organics in drinking water. NHDES Technical Bulletin WD-WS-3-10, New Hampshire Department of Environmental Services, Concord, NH.
- Nihlén, A., Löf, A. et Johanson, G. (1998). Experimental exposure to methyl *tertiary*-butyl ether. II. Acute effects in humans. Toxicol. Appl. Pharmacol., 148(2) : 281-287.
- NSF International (2005). Contaminant testing protocols (http://www.nsf.org/consumer/drinking_water/dw_contaminant_protocols.asp).
- NSTC des États-Unis (1997). Interagency assessment of oxygenated fuels. Committee on Environment and Natural Resources, National Science and Technology Council des États-Unis, Washington, DC.
- OEHHA (1999). Public health goal for methyl *tertiary* butyl ether (MTBE) in drinking water. Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency, mars (http://www.oehha.org/water/phg/pdf/mtbe_f.pdf).
- OSTP (1998). Fuel oxygenates and water quality. White House Office of Science and Technology Policy, Washington, DC.
- PISC (1998). Methyl *tertiary*-butyl ether. Critère d'hygiène de l'environnement 206, Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Organisation mondiale de la santé, Genève.
- 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 [cité dans U.S. EPA, 1997].
- Prah, J., Ashley, D., Blount, B., Case, M., Leavens, T., Pleil, J. et Cardinali, F. (2004). Dermal, oral, and inhalation pharmacokinetics of methyl *tertiary* butyl ether (MTBE) in human volunteers. Toxicol. Sci. 77 : 195-205.
- Prescott-Mathews, J.S., Wolf, D.C., Wong, B.A. et Borghoff, S.J. (1997). Methyl *tert*-butyl ether causes α 2u-globulin nephropathy and enhanced renal cell proliferation in male F344 rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 143 : 301-314.
- Rhodes, I.A.L. et Verstuyft, A.W. (2001). Selecting analytical methods for the determination of oxygenates in environmental samples. Environmental Testing & Analysis, mars/avril 2001 (http://api-ep.api.org/filelibrary/MTBE_RhodesVerstuyft.pdf).

- Robeck, G.G. et Love, O.T. (1983). Removal of volatile organic contaminants from groundwater. *Environ. Microbiol.*, 53 : 949-954.
- Robinson, M., Bruner, R.H. et Olson, G.R. (1990). Fourteen- and ninety-day oral toxicity studies of methyl *tertiary*-butyl ether in Sprague-Dawley rats. *J. Am. Coll. Toxicol.*, 9 : 525-540.
- Santé Canada (1994). Loi canadienne sur la protection de l'environnement. L'évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire. Catalogue n° En40-215/41F, ministre des Approvisionnements et Services Canada, Ottawa (Ontario).
- Santé Canada (1995). Étude nationale sur les sous-produits de désinfection chlorés dans l'eau potable au Canada. 95-DHM-197, Direction de l'hygiène du milieu, Santé Canada, Ottawa (Ontario).
- 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.
- Seeberg, A.H. (1989). Unscheduled DNA synthesis (UDS) in primary rat hepatocytes (autoradiographic method). Test substance: MTBE. LSR-RTC Report No. 216003-M-03689, Life Science Research, Roma Toxicology Centre, Rome. 79 p. [cité dans Miller et coll., 1997].
- Sernau, R.C. (1989). Mutagenicity test on methyl *tertiary* butyl ether *Drosophila melanogaster* sex-linked recessive test (Study No. 10484-0-461). Report to the Methyl Tertiary Butyl Ether Toxicology Committee, Washington, DC. Hazleton Laboratories America, Inc., Kensington, MD. 23 p. [cité dans PISC, 1998].
- Siddiqui, M., LeChevallier, M.W., Ban, J., Phillips, T. et Pivinski, J. (1998). Occurrence of perchlorate and methyl *tertiary* butyl ether (MTBE) in groundwater of the American water system. American Water Works Service Company, Inc., Vorhees, NJ.
- Stern, B.R. et Tardiff, R.G. (1997). Risk characterization of methyl *tertiary* butyl ether (MTBE) in tap water. *Risk Anal.*, 17 : 727-743.
- Stocking, A.J., Suffet, I.H., McGuire, M.J. et Kavanaugh, M.C. (2001). Implications of an MTBE odor study for setting drinking water standards. *J. Am. Water Works Assoc.*, 93 : 95-105.
- U.S. EPA (1997). Drinking water advisory: Consumer acceptability advice and health effects analysis on methyl *tertiary*-butyl ether (MtBE). EPA-822-F-97-009, U.S. EPA, Washington, DC. p. 11-13.
- U.S. EPA (2001). UCMR (1999) List 1 and List 2 chemical analytical methods and quality control manual. EPA-815-R-01-028, Office of Water, U.S. EPA, décembre.
- Vergnes, J.S. et Chun, J.S. (1994). Methyl *tertiary* butyl ether: *In vivo-in vitro* hepatocyte unscheduled DNA synthesis assay in mice. Bushy Run Research Centre, Export, PA.
- Vergnes, J.S. et Kintigh, W.J. (1993). Methyl *tertiary* butyl ether: bone marrow micronucleus test in mice (Laboratory Project ID 93N1244). Report to the MTBE Effects Testing Task Force, Washington, DC. Bushy Run Research Center, Export, PA. 99 p. [cité dans PISC, 1998].
- Vergnes, J.S. et Morabit, E.R. (1989). Methyl *tertiary* butyl ether repeated exposure vapor inhalation study in rats: *in vivo* cytogenetic evaluation. Report No. 51-635 to the MTBE Effects Testing Task Force, Washington, DC. Bushy Run Research Center, Export, PA. 40 p. [cité dans PISC, 1998].

MTBE (juillet 2006)

Walker, M. et Williams, A. (2002). Quantitative risk assessment for MTBE in drinking water. Évaluation interne, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Santé Canada, 8 mars.

Ward, J.B., Au, W.W., Whorton, E.B. et Legator, M.S. (1994). Genetic toxicology of methyl *tertiary* butyl ether. Final report to the Agency for Toxic Substances and Disease Registry. University of Texas, Galveston, TX. p. 57-134 [cité dans PISC, 1998].

Williams-Hill, D., Spears, C.P., Prakash, S., Olah, G.A., Shamma, T., Moin, T., Kim, L.K. et Hill, C.K. (1999). Mutagenicity studies of methyl-*tert*-butylether using the Ames tester strain TA102. *Mutat. Res.*, 446: 15-21.

Young, W.F., Horth, H., Crane, R., Ogden, T. et Arnott, M. (1996). Taste and odor threshold concentrations of potable water contaminants. *Water Res.*, 30 : 331-340 [cité dans U.S. EPA, 1997].

Zhou, W., Yuan, D., Huang, G., Zhang, H. et Ye, S. (2000). Mutagenicity of methyl *tertiary* butyl ether. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, 19: 35-39.

Annexe A - Liste des sigles

ANSI	American National Standards Institute
ATB	alcool tert-butylique
CCN	Conseil canadien des normes
CYP	cytochrome P-450
DL ₅₀	dose létale moyenne
EPA	Environmental Protection Agency
CG	chromatographie en phase gazeuse
COV	composé organique volatile
LDM	limite de détection de la méthode
MTBE	éther de méthyl et de <i>tert</i> -butyle
NOAEL	dose sans effet nocif observé
NSF	NSF International
OE	objectif esthétique
p.c.	poids corporel
PI	photoionisation
SM	spectrométrie de masse
UDS	synthèse non programmée d'ADN
UV	ultraviolet
v/v	volume par volume