

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Évaluation
des risques sanitaires
des substances
reprotoxiques
et/ou perturbatrices
endocriniennes
dans les produits
de consommation :
**le méthyl tert-butyl
éther (MTBE)**

(n° CAS 1634-04-4)

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Mai 2014

Édition scientifique

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Évaluation des risques sanitaires des substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes dans les produits de consommation : le méthyl tert-butyl éther (MTBE)

(n° CAS 1634-04-4)

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Mai 2014

Édition scientifique

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 9 mai 2014

AVIS
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail

relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'o-phénylphénol (OPP), de toluène, de n-hexane, de *cis*-1(3-chloroallyl)-3,5,7-triaza-1-azonia adamantane chloride (*cis*-CTAC) et de methyl-tertiary-butyl-éther (MTBE) dans les produits de consommation

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'Agence a été saisie le 9 juin 2009 par la Direction générale de la santé (DGS) afin d'évaluer les risques sanitaires (ERS) liés à l'exposition à des substances reprotoxiques de catégorie 3¹ (R3) (selon la directive 67/548/CE) et/ou perturbatrices endocriniennes (PE) présentes dans des produits de consommation mis sur le marché en France. Cette expertise vise la population générale, incluant les populations vulnérables, et les personnes en milieu de travail manipulant des produits de consommation dits « grand public » du fait de leur activité professionnelle (hors fabrication, transformation, distribution et élimination). Une liste d'une trentaine de substances chimiques reprotoxiques de catégorie 2 (selon le règlement CLP) et/ou PE susceptibles d'être présentes dans des mélanges et/ou articles mis sur le marché à destination du public a été annexée à la saisine qui incluait des composés bisphénols, phtalates, perfluorés, polybromés, etc.

L'expertise sur le Bisphénol A (BPA) et les autres composés de la famille des bisphénols a déjà donné lieu à la publication de plusieurs rapports en 2011 et 2013. Parmi les autres substances devant faire l'objet d'une expertise prioritaire en 2013, et en accord avec les ministères demandeurs, la décision de conduire une ERS pour cinq de ces substances a été fondée en premier lieu sur la disponibilité de données d'usage dans des articles et mélanges présents sur le marché et accessibles au « grand public ».

Le présent avis présente les résultats de l'expertise sur les cinq substances suivantes ayant fait l'objet d'une demande d'ERS prioritaire :

- le n-hexane, utilisé dans les produits de consommation en tant que solvant.
- le toluène, utilisé en tant que solvant ou intermédiaire de synthèse.
- le *cis*-1(3-chloroallyl)-3,5,7-triaza-1-azonia adamantane (*cis*-CTAC²), utilisé pour ses propriétés biocides comme conservateur.
- l'o-phénylphénol (OPP), utilisé pour ses propriétés biocides comme désinfectant et conservateur.
- le méthyl tert-butyl éther (MTBE), utilisé comme additif dans l'essence.

Du point de vue de la réglementation, il est important de souligner que le *cis*-CTAC, le n-hexane et le toluène sont des substances classées en tant que reprotoxique de catégorie 2 selon le règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP en vigueur.

En revanche, le MTBE et l'OPP, qui ne sont pas classés en tant que reprotoxiques par le règlement CLP, sont listés comme potentiels perturbateurs endocriniens, respectivement de catégorie 1 (avéré) et 2 (suspecté), selon au moins 1 des 2 rapports européens commandités par la Commission européenne dans le cadre de l'étude des composés PE (BKH, 2002³ et DHI, 2007)⁴.

¹ Les substances classées reprotoxiques de catégorie 3 selon la directive 67/548/CEE sont désormais classées toxiques pour la reproduction de catégorie 2 selon le règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP (Classification, Labelling, Packaging). Dans ce document, la classification est indiquée selon le règlement CLP.

² Le *cis*-CTAC est un ammonium quaternaire qui, en mélange avec son isomère *trans*, entre dans la composition du quaternium 15

³ RPS BKH Consulting Engineers (Pays-Bas) a été mandaté par la Commission européenne, par lettre du 15 novembre 2001, afin de mener une étude sur les perturbateurs endocriniens dans les produits chimiques fabriqués par l'homme. BKH (2002). Endocrine Disruptors: study on gathering information on 435 substances with insufficient data ». (BKH, Kiwa, Delft, The Netherlands). 279 p.

⁴ DHI Water & Environment (DHI) a été mandaté par la Commission européenne, DG environnement, par lettre du 10 novembre 2005, afin de conduire une étude intitulée « Study on enhancing the Endocrine Disrupter priority list with a focus on low production volume chemicals ». (DHI, Hørsholm, Danmark, 2007). 252 p. http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/final_report_2007.pdf

Par ailleurs, ces 5 substances sont enregistrées dans le cadre du règlement REACH. Seul le toluène est inscrit à l'Annexe XVII du règlement REACH concernant une restriction de mise sur le marché en tant que substance ou comme constituant de mélanges à une concentration égale ou supérieure à 0,1 % en masse dans les colles/adhésifs et les peintures par pulvérisation destinés à la vente au public.

L'OPP et le *cis*-CTAC sont des produits biocides, principalement utilisés comme désinfectant ou en tant que conservateur dans de nombreux produits de consommation. Ils sont actuellement en cours d'évaluation dans le cadre du règlement (UE) n°528/2012 relatif à la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides pour leur utilisation dans certains types de produits⁵ (TP) 1 à 4, 6-7, 9-10 et 13 pour l'OPP et TP 6 et 13 pour le *cis*-CTAC.

Enfin, en France, le n-hexane, le toluène et le MTBE font l'objet de valeurs limite d'exposition professionnelle (VLEP) contraignantes sur 8 heures et à court terme.

Les dispositions juridiques sectorielles européennes et françaises encadrant l'utilisation de ces 5 substances sont décrites en annexe 1.

L'ERS rapportée dans le présent avis vise à documenter les risques en lien avec la présence de ces 5 substances dans les produits de consommation courante. Elle ne vise pas à documenter les expositions *via* la consommation d'aliments ou l'utilisation de produits phytosanitaires, de médicaments à usages humain ou vétérinaire, de produits cosmétiques ou de dispositifs médicaux. Les substances présentes dans des produits cosmétiques et dans des produits phytosanitaires ne font pas partie du champ de cette expertise. En effet, les substances utilisées dans les produits cosmétiques font l'objet de travaux au sein de l'ANSM et aucun produit phytosanitaire utilisé en France n'est concerné par les substances initialement incluses dans les listes de la DGS.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

Le groupe de travail « Perturbateurs endocriniens et substances reprotoxiques de catégorie 3 » (GT PE), rattaché au Comité d'experts spécialisé «Évaluation des risques liés aux substances chimiques » (CES Chimie) a été mobilisé par l'Anses pour répondre à cette saisine.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques entre le 9 juin 2009 et le 19 décembre 2013. Les rapports produits par le groupe de travail tiennent compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Les travaux des experts ont conduit à l'élaboration des documents suivants :

⁵ TP1 : Produits biocides destinés à l'hygiène humaine ; TP2 : Désinfectants utilisés dans le domaine privé et dans le domaine des santés publiques et autres produits biocides ; TP3 : Produits biocides destinés à l'hygiène vétérinaire ; TP4 : Désinfectants pour les surfaces en contact avec les denrées alimentaires et les aliments pour animaux ; TP6 : Produits utilisés pour protéger les produits manufacturés, autres que les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux, à l'intérieur de conteneurs par la maîtrise des altérations microbiennes afin de garantir leur durée de conservation ; TP7 : Produits de protection pour les pellicules ; TP9 : Produits de protection des fibres, du cuir, du caoutchouc et des matériaux polymérisés ; TP10 : Protection des ouvrages de maçonnerie ; TP13 : Produits utilisés pour protéger les fluides utilisés dans la transformation des métaux par la lutte contre les altérations microbiennes.

- Un rapport sur la « Méthode d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances PE et/ou R2 dans les produits de consommation » qui expose la démarche adoptée par les experts.

Pour chaque substance :

- Un rapport sur « Caractérisation des dangers aux substances PE et/ou reprotoxiques 2 qui inclut le profil toxicologique des substances, jusqu'à la sélection des doses critiques à considérer pour l'ERS.
- Un rapport « filières, usages et exposition » qui présente les données d'exposition à ces substances : les propriétés physico-chimiques, la réglementation applicable, les résultats de l'enquête de filières, de l'extraction des bases de données et de la revue bibliographique ayant servi à identifier les produits de consommation contenant ces substances et les données de composition associées ainsi que les données de contamination environnementale. Ces documents se concluent par la définition des scénarios d'exposition retenus pour l'ERS et les calculs des niveaux d'exposition externes.
- Un rapport sur l'« Évaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances PE et/ou Reprotoxique de catégorie 2 dans les produits de consommation » qui présente les résultats et les conclusions de l'ERS liés à chaque substance.

Les conclusions et recommandations du présent avis se fondent sur ces 4 rapports. Il reprend les conclusions et recommandations des experts formulées dans les 5 notes d'expertise collective adoptées par le CES lors de la séance du 19 décembre 2013.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS

■ MÉTHODOLOGIE DE L'EXPERTISE COLLECTIVE

La caractérisation des risques sanitaires liés à la présence de ces 5 substances dans les produits de consommation a été réalisée selon la démarche en 4 étapes proposée en 1983 par le National Research Council des USA (NRC, 1983 ; 2009). Les experts ont pris en compte pour l'ERS l'existence de populations sensibles en lien avec des fenêtres de susceptibilité liées aux différentes phases de la vie humaine (développement *in utero* par exemple). La méthode développée pour l'ERS est décrite dans les paragraphes suivants. Elle est identique pour les 5 substances.

Concernant la caractérisation des dangers, l'analyse des études scientifiques disponibles concernant les effets de ces 5 substances a permis l'identification d'effets critiques jugés pertinents pour la conduite de l'ERS pour ces 5 substances (analyse des publications jusqu'en 2010⁶).

Conformément à la demande formulée dans la saisine, les effets de ces substances en lien avec la reproduction ont été systématiquement caractérisés. Des effets plus sensibles non reprotoxiques ont été identifiés pour certaines substances et sont mentionnés dans le rapport d'expertise «Évaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances PE et/ou Reprotoxiques de catégorie 2 dans les produits de consommation».

⁶ Une analyse de la bibliographie récente (2011-2013) a été réalisée, celle-ci ne remet pas en cause les conclusions sur la caractérisation des dangers.

Enfin, les populations sensibles à considérer pour l'ERS ont été discutées par rapport aux périodes d'exposition des études clefs. Concernant les effets sur le développement embryofœtal et pour en caractériser les risques, la population cible considérée est la femme enceinte. Concernant les effets sur les organes et la fonction de la reproduction, la population cible considérée est l'adulte et/ou l'enfant.

Les experts ont ainsi été conduits à sélectionner, sur la base des données disponibles les effets sanitaires ainsi que les études clefs et les doses critiques (e.g. NOAEL / LOAEL⁷) à considérer pour l'évaluation du risque sanitaire. Une marge de sécurité (MS), définie comme le produit des facteurs d'incertitude⁸, a ensuite été appliquée aux doses critiques retenues pour le calcul des repères toxicologiques (RT) associés aux effets critiques retenus. Ces repères toxicologiques sont mis en regard des distributions des expositions et utilisés comme valeurs de références pour l'ERS. Le cas échéant, les RT ont été convertis en doses internes (RTi) pour tenir compte des différences de toxicocinétique liées aux différentes voies d'exposition. Le choix des RT est basé sur une approche conservatrice dans la mesure où la dose critique retenue *in fine* est la valeur la plus protectrice, par type d'effets et/ou de populations cible (femmes enceintes par exemple). Il n'a pas été possible, du fait de l'absence d'études, de dériver pour chaque substance un RT pour chacun des effets considérés.

Concernant la caractérisation des expositions, deux approches complémentaires ont été développées :

- Une approche « usages » dont l'objectif était de caractériser les pics d'exposition liés à l'utilisation des produits de consommation. Cette approche permet d'identifier les utilisations d'un produit pouvant conduire à un risque éventuel du fait du dépassement du RT.
- Une approche « media » dont l'objectif était de caractériser le bruit de fond d'exposition environnemental via les media susceptibles d'être les plus contaminés à la suite de l'utilisation de produits de consommation. Compte tenu du champ de la saisine, les media retenus sont l'air (intérieur/extérieur) et les poussières déposées dans les environnements intérieurs. Cette approche vise *in fine* à évaluer les risques éventuels liés à une exposition chronique des populations, en intégrant les contributions des différentes sources dans l'air et les poussières.

Concernant l'approche « usages », une enquête de filières a été réalisée auprès de 37 000 industriels français entre août 2010 et mai 2011 dans l'objectif d'identifier les produits actuellement sur le marché contenant ces substances. Cette enquête a été complétée par une recherche bibliographique et l'extraction de bases de données renseignant la composition de produits de consommation (e.g. BNPC⁹, Sepia¹⁰, Simmbad¹¹) ou des

⁷ NOAEL : no observed adverse effect level / Lowest observed adverse effect level.

⁸ Les facteurs d'incertitudes ont été appliqués par défaut, à toutes les substances. Aucun ajustement allométrique ou dosimétrique n'a été réalisé.

⁹ La base nationale des produits et compositions (BNPC) rassemble les informations validées utiles aux médecins des centres antipoison dans l'exercice de leurs activités de réponse téléphonique à l'urgence toxicologique, d'information et d'expertise toxicologique, de toxicovigilance, de prévention des intoxications. Elle est gérée par les Centres anti-poison.

¹⁰ La base de données Sepia de l'INRS (Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des maladies professionnelles et des accidents du travail) répertorie les mélanges chimiques très toxiques, toxiques, corrosifs ou biocides, à déclaration obligatoire, mises sur le marché français ainsi que les mélanges transmis suite à une demande de l'INRS ou, dans une moindre mesure, les renseignements transmis spontanément par les industriels.

¹¹ La base de données Simmbad accessible au grand public répertorie l'ensemble des produits biocides qui ont été déclarés par les industriels auprès du ministère chargé de l'environnement et dont la déclaration a été acceptée. Elle est gérée par le ministère de l'écologie, du développement durable, des transports et du logement.

mesures d'exposition aux substances chimiques (Colchic¹²). Ces recherches ont été effectuées sur la période 2000 – 2012. Pour rappel, dans le cadre de ces travaux, les expositions ont été évaluées pour la population générale (incluant les populations vulnérables, femmes enceintes, enfants) et, lorsque cela a été jugé pertinent, la population professionnelle manipulant des produits de consommation dits « grand public » (hors fabrication, transformation, distribution et élimination).

A partir des informations recensées, plusieurs « usages » susceptibles d'engendrer une exposition des personnes à ces substances et pour lesquels des données permettant de quantifier ces expositions étaient disponibles (e.g. données de composition, recommandations d'usage, données mesurées etc.) ont été sélectionnés. Les usages non prévus dans le cadre de ces travaux (produits phytosanitaires, produits cosmétiques, médicaments à usage humain ou vétérinaire, dispositifs médicaux) et les mésusages n'ont pas été considérés. Des scénarios d'exposition ont ensuite été définis pour chacun des usages sur la base des préconisations d'emploi décrites par les industriels, des informations fournies dans les fiches techniques et des bases de données *ad hoc* (US EPA, 2011, modèle Consexpo (RIVM, 2005)). Pour chaque scénario, les voies d'exposition ont été discutées au regard des conditions d'emploi des produits et des propriétés physico-chimiques des substances. Des doses d'exposition ont ensuite été calculées pour chaque scénario à partir de données mesurées ou, à défaut, par modélisation. Pour ce qui concerne les expositions en milieu de travail, les données modélisées ne tiennent pas compte de mesures éventuelles de protection collective destinées à diminuer l'exposition des travailleurs. Le cas échéant, les doses d'exposition ont été converties en doses interne pour tenir compte des différentes voies d'exposition.

Pour ces calculs, une approche probabiliste reposant sur l'attribution de distributions de probabilité aux différents paramètres d'exposition (e.g. quantité de produit utilisé, poids corporel de l'utilisateur, etc.) a été retenue. Cette approche a été préférée à une approche déterministe dans la mesure où elle permet :

- de rendre compte de la variabilité de certains paramètres documentés dans la littérature (e.g. poids corporel, volume respiratoire).
- de refléter le maximum de situations d'exposition, dans un contexte où les conditions d'emploi des produits de consommation sont multiples et peu documentées.

L'approche probabiliste permet ainsi une prise en compte optimale de la variabilité. En effet, contrairement à une approche déterministe classique selon laquelle ne sont calculées que des estimations ponctuelles de l'exposition, l'approche probabiliste permet de prendre en compte l'ensemble des modalités possibles d'une variable d'entrée par l'intermédiaire de sa distribution de probabilités. Une analyse des incertitudes a par ailleurs été conduite en s'appuyant sur une analyse de sensibilité afin de déterminer l'influence de ces paramètres sur les niveaux d'expositions et ainsi identifier et hiérarchiser les paramètres les plus influents.

L'exposition agrégée¹³ liée à l'utilisation concomitante de produits de consommation n'a pas été spécifiquement étudiée ; en revanche elle a été discutée par les experts au regard des résultats de l'ERS de chaque substance.

Concernant l'approche « media », des données de contamination de l'air intérieur des bâtiments, l'air extérieur et les poussières déposées dans les bâtiments ont été recherchées

¹³ Exposition totale à une même substance *via* plusieurs voies et/ou sources d'exposition au cours du temps

dans la littérature publiée entre 2000 et 2010¹⁴. Des doses externe ou interne d'exposition par voies respiratoire (air intérieur et extérieur) ou orale (poussières déposées) ont été calculées selon une approche probabiliste. Une analyse de sensibilité a également été réalisée. L'exposition cutanée via ces media n'a pas été évaluée (voie d'exposition peu documentée dans la littérature scientifique).

Concernant la caractérisation des risques sanitaires, la distribution des expositions pour chacun des scénarios a été comparée au repère toxicologique (RT) calculé pour chacune des doses critiques retenues et chaque population cible en vue de caractériser les risques liés aux 5 substances. Cette démarche est détaillée dans l'arbre décisionnel présenté en annexe 2. Les effets considérés pour l'ERS, quelle que soit la substance, ont été évalués pour des fenêtres de sensibilité spécifiques ou pour des expositions chroniques ou sub-chroniques.

S'agissant des effets sur le développement, les experts ont considéré qu'une exposition unique pouvait suffire à générer un effet, dès lors qu'elle surviendrait pendant une phase critique du développement embryo-foetal. La dose d'exposition liée à une seule utilisation a ainsi été comparée directement aux RT calculés pour un effet sur le développement.

S'agissant des autres effets sur la reproduction (effets reprotoxiques), l'exercice d'ERS n'a été jugé pertinent que si l'exposition liée à l'utilisation du produit de consommation pouvait être assimilée à une exposition chronique ou sub-chronique, c'est-à-dire si elle est répétée fréquemment dans l'année. Les experts ont considéré que l'utilisation du produit devait avoir lieu au minimum une fois par semaine pour que l'usage soit considéré comme fréquent.

Pour chacune de ces 5 substances, les experts ont considéré que le risque pouvait être écarté dès lors que le percentile 95 de la distribution de l'exposition était inférieur aux repères toxicologiques (RT). Deux situations sont alors possibles, qui sont illustrées par la figure 1 :

- **Situation 1** : lorsque le P95 de la distribution des doses d'exposition est supérieur au RT, les experts concluent qu'« il existe des situations **présumées à risque** » si les expositions sont **modélisées** ou qu'« il existe des situations **à risque** » si les expositions sont **mesurées**.
- **Situation 2** : lorsque le P95 de la distribution de doses d'exposition est inférieur au RT, les experts concluent que « **le risque est négligeable** ».

Toutefois, lorsque le P95 de l'exposition est inférieur aux RT mais dépasse 10 % de ces RT, l'exposition liée à l'utilisation du produit a été considérée par les experts comme significative (signalée comme situation intermédiaire dans les tableaux en annexe) par rapport au RT. Ces situations ont été mises en avant dans les résultats d'ERS, notamment pour souligner le fait qu'une exposition concomitante à la substance, via d'autres sources d'exposition (e.g. utilisation de plusieurs produits contenant la substance le même jour), pouvait conduire selon le cas à des situations à risque ou présumées à risque pour la personne exposée.

¹⁴ Une analyse de la bibliographie récente (2011-2013) a été réalisée, celle-ci ne remet pas en cause les conclusions sur la caractérisation des expositions selon l'approche media.

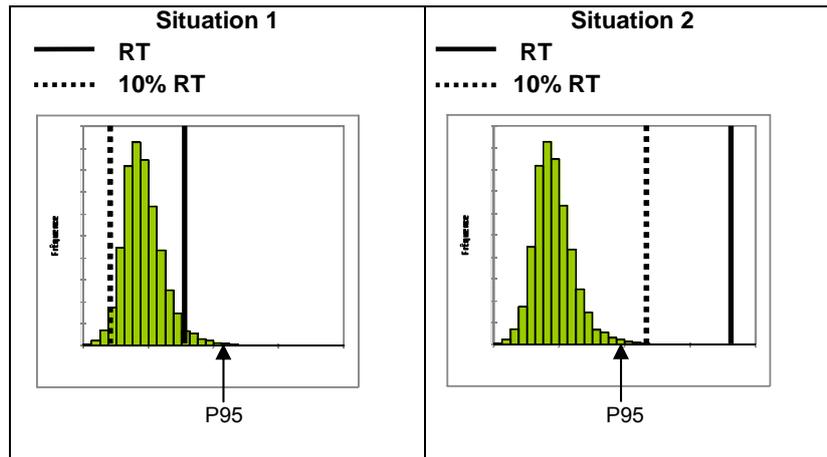


Figure 1 : Interprétation des résultats (distribution de la dose d'exposition et repère toxicologique) relatifs à une substance chimique donnée.

En parallèle, pour ces cinq substances, les risques liés au bruit de fond d'exposition via l'air intérieur et extérieur et les poussières déposées dans les environnements intérieurs ont également été caractérisés selon la même méthode.

■ RÉSULTAT DE L'EXPERTISE COLLECTIVE

CARACTERISATION DES DANGERS

Les études clefs, portant sur des modèles expérimentaux animaux, retenues pour caractériser les effets chez l'Homme sur la reproduction sont présentées ci-dessous.

Toluène :

Pour les effets sur le développement, une NOAEC (no observed adverse effect concentration) de 1875 mg.m^{-3} issue de l'étude de Robert *et al.* (2003) analysant les effets liés à une exposition au toluène sur deux générations de rats a été retenue. L'effet observé est une baisse du poids de la progéniture. Cette valeur est utilisée comme point de départ pour calculer le repère toxicologique qui sera utilisé pour évaluer les risques pour la femme enceinte et sa descendance.

n-hexane :

Une LOAEC (Lowest adverse effect concentration) de 700 mg.m^{-3} a pu être déterminée pour les effets sur le développement chez la souris (Mast *et al.*, 1988). Cette valeur est utilisée comme point de départ pour calculer le repère toxicologique qui sera utilisé pour évaluer les risques pour la femme enceinte et sa descendance.

Une LOAEC de 3524 mg.m^{-3} a été retenue sur la base des effets sur la fertilité (diminution du poids des testicules) après une exposition répétée chez le rat (Nylen *et al.*, 1989). Cette valeur est utilisée comme point de départ pour calculer le repère toxicologique qui sera utilisé pour évaluer les risques pour l'homme.

Cis-CTAC :

Aucun NOAEL issu d'études expérimentales n'est disponible pour les effets sur le développement. Seul un LOAEL de $5 \text{ mg.kg.pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a pu être déterminé pour les effets tératogènes chez le rat (John *et al.*, 1982). Cette valeur est utilisée comme point de départ pour dériver le RT qui sera utilisé pour évaluer les risques chez la femme enceinte et sa descendance. Ce RT a été converti en dose interne (RTi) en considérant un taux d'absorption par ingestion de 100% pour être mis au regard des doses internes d'exposition.

OPP :

Un NOAEL de $25 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ pc.j}^{-1}$ a pu être déterminé pour les effets sur le développement chez le lapin (Zablotny¹⁵ *et al.*, 1991b ; rapport d'industrie Dow Chemical non publié, décrite dans CalEPA, 2007). Cette valeur est utilisée comme point de départ pour dériver le repère toxicologique qui sera utilisé pour évaluer les risques pour la femme enceinte et sa descendance. Ce RT a été converti en dose interne (RTi) en considérant un taux d'absorption par ingestion de 100% pour être mis au regard des doses internes d'exposition. Par ailleurs, dans le cas de l'OPP, une étude récente (Kwok *et al.*, 2013), publiée postérieurement aux travaux d'expertise du GT « PE » conforte les conclusions des experts sur les effets de l'OPP chez l'animal.

MTBE :

Un LOAEL de $400 \text{ mg.kg.pc}^{-1} \text{ .j}^{-1}$ a pu être déterminé pour les effets sur la reproduction chez le rat (Li *et al.*, 2008). Cette valeur est utilisée comme point de départ pour calculer le repère toxicologique qui sera utilisé pour évaluer les risques pour les adultes et les enfants (sexe masculin).

Un NOAEL de $400 \text{ mg.kg.pc}^{-1} \text{ .j}^{-1}$ a été retenu sur la base des effets sur la modification des taux circulants d'hormones après une exposition répétée (De Peyster *et al.*, 2003).

Cette valeur est utilisée comme point de départ pour calculer le repère toxicologique qui sera utilisé pour évaluer les risques pour les adultes (masculins).

Une NOAEC de 3600 mg.m^{-3} a été retenue pour les effets sur le développement *in utero* (diminution du poids des nouveau-nés et retard d'ossification) du MTBE chez la souris (Bevan *et al.*, 1997) pour évaluer les risques pour la population femmes enceintes et sa descendance.

Enfin, une LOAEC de 900 mg.m^{-3} a été retenue pour les effets sur la reproduction chez le rat (Biles *et al.*, 1987). Cette valeur est utilisée comme point de départ pour calculer le repère toxicologique qui sera utilisé pour évaluer les risques pour la population adulte dans son ensemble.

La principale source d'incertitude identifiée dans la caractérisation des dangers du MTBE réside dans le choix de l'étude de Biles *et al.*, (1987) pour les effets sur la reproduction. Cette étude montre une relation dose-réponse non monotone avec un effet observable pour les deux doses les plus faibles mais une absence d'effet observé à la dose la plus forte. Cette étude est néanmoins utilisée à titre comparatif pour caractériser le risque reprotoxique chez l'adulte.

L'ERS a été conduite pour les 5 substances, pour chacun des effets critiques et chaque population cible à partir des RT et RTi calculés et présentés dans le tableau 1, ci-dessous. Il faut noter que cette caractérisation des dangers est parfois basée sur des études relativement anciennes ou qui ne suivent pas nécessairement les lignes directrices de l'OCDE et/ou les bonnes pratiques de laboratoire.

Tableau 1 : Etudes clefs et repères toxicologiques retenus pour l'ERS des 5 substances chimiques concernant le développement et les effets reprotoxiques.

Substances	Effets critiques observés chez l'animal	Référence étude	Voie d'exposition	Point de départ / Marge de Sécurité (MS)	Repère toxicologique (RT) ou interne (RTi)	
					Population générale	Population professionnelle
OPP	Effet sur le développement (Augmentation de l'incidence des portées présentant des résorptions fœtales (sans toxicité maternelle))	Zablotny et al., 1991b	orale	NOAEL 25 mg.kg ⁻¹ pc.j ⁻¹ MS=100	RTi=0,25	RTi=0,25
Toluène	Effet sur le développement (Baisse du poids de la progéniture)	Roberts et al., 2003	inhalation	NOAEC 1875 mg.m ⁻³ MS=100	RT*=4,7	RT*=14,1
n-hexane	Reprotoxicité (Diminution du poids des testicules, atrophie des tubes séminifères)	Nylen et al., 1989	inhalation	LOAEC 3524 mg.m ⁻³ MS=300 ou 150	RT*=9	RT*=74
	Effet sur le développement (Augmentation du nombre de résorptions fœtales et précoces et tardives)	Mast et al., 1988	inhalation	LOAEC 700 mg.m ⁻³ MS=300	RT*=2	RT*=6
cis-CTAC	Effet sur le développement Malformations (anomalies oculaires, faciales et squelettiques)	John et al., 1982	orale	LOAEL 5 mg.kg ⁻¹ pc.j ⁻¹ MS=300	RTi=0,017	RTi=0,017
MTBE	Reprotoxicité (Augmentation du pourcentage de spermatozoïdes anormaux, ↑ (40%) du taux de LH à J28)	Li et al 2008	orale	LOAEL 400 mg.kg ⁻¹ pc.j ⁻¹ MS=300 ou 150	RTi=1,3	RTi=2,6
	Modification des taux circulants d'hormones ↓ du taux de testostérone, ↑ taux de corticostérone à J28	De Peyster et al., 2003	orale	NOAEL 400 mg.kg ⁻¹ pc.j ⁻¹ MS=100 ou 50	RTi=4	RTi=8
	Effet sur le développement (Diminution du poids des nouveau-nés et retard d'ossification)	Bevan et al., 1997b	inhalation	NOAEC 3600 mg.m ⁻³ MS= 100	RT*=9	RT*=27
	Reprotoxicité (Diminution de l'indice de survie des nouveau-nés à PND4)	Biles et al., 1987	inhalation	LOAEC 900 mg.m ⁻³ MS= 300 ou 150	RT*=0,53	RT*=4,5

*: le point de départ est ajusté sur le temps avant le calcul des RT (sur 24 h pour la population générale et sur 8 h pour la population professionnelle).

CARACTERISATION DES EXPOSITIONS

Les résultats de l'enquête de filières (2010/2011) et de l'extraction de bases de données sont synthétisés en annexe 3. A partir de ces résultats, les usages destinés au grand public pour lesquels des données permettant de quantifier l'exposition des consommateurs étaient disponibles ont été retenus pour l'ERS. Compte tenu du faible taux de réponses obtenu lors de l'enquête de filières (10% des industriels interrogés ont répondu à l'enquête, qu'ils soient concernés ou non par l'utilisation des substances), ces usages et les données de composition associées sont majoritairement issus de l'extraction de bases de données et d'une revue de la littérature. De ce fait, ils ne sauraient représenter de manière exhaustive l'ensemble des mélanges sur le marché français contenant les substances d'intérêt. C'est particulièrement le cas des substances utilisées comme conservateur (OPP, *cis*-CTAC) qui peuvent être utilisées dans un grand nombre de mélanges.

Pour le n-hexane, le toluène et le MTBE, des données de mesure lors de l'utilisation de certains produits par la population professionnelle et des données de mesure dans l'air ambiant des stations services ont été extraites de la base Colchic. Dans les autres cas, les expositions ont été évaluées par modélisation pour la population générale et la population professionnelle dans les situations jugées pertinentes dans le cadre de ces travaux¹⁶.

Concernant le bruit de fond environnemental, l'analyse de la bibliographie a mis en évidence des données françaises de contamination de l'air intérieur et extérieur pour le toluène. Pour les autres substances, les données disponibles sont issues d'études européennes et nord américaines (USA).

Des doses internes ou externes d'exposition ont ensuite été calculées pour chacun des usages et/ou media et chacune des populations ciblées dans l'ERS (enfants, adultes, femmes enceintes) à partir des données mesurées ou modélisées, et le cas échéant, des données de toxicocinétique. Les voies d'exposition retenues pour ces calculs dépendent des propriétés physico-chimiques de la substance, des conditions d'emploi des produits et des populations ciblées dans l'ERS.

Le tableau 2 ci-dessous synthétise les usages retenus pour l'ERS et les données de contamination environnementale disponibles pour chacune des 5 substances.

¹⁶ Produits susceptibles d'être utilisés fréquemment dans le cadre professionnel et dans des conditions similaires à la population générale.

Tableau 2 : usages et données de contamination environnementale de l'OPP, du n-hexane, du toluène, du *cis*-CTAC et du MTBE retenus pour l'ERS.

substance	Usages retenus pour l'ERS [z] : nombre de produits destinés au grand public pour lesquels des données de composition sont disponibles. (x) : gamme de concentrations dans ces produits en % * : produits destinés à la population générale uniquement	Méthode d'évaluation des expositions	Usages les plus exposants d'après les calculs d'exposition et paramètres les plus sensibles	Données de contamination environnementale
OPP	<p>Nombre de scénario d'exposition : 8</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nettoyants désinfectants ménagers de surface (liquide) [3] (0,00001 - 0,0037 %), - Nettoyants désinfectants ménager de surface (lingettes) [1] (0,000008 g / lingette), - Nettoyants désinfectants ménager de surface (aérosol) [3] (0,002 - 0,4 %), - Nettoyants sanitaires* [1] (1,5 %), - Désodorisants d'atmosphère pour les logements*[1] (0,25 %), - Désodorisants d'atmosphère pour les voitures [2] (0,005 %), - Dégraissants pour métaux (liquide)*[2] (0,3 %), - Insecticides*[3] (0,0048 - 0,1 %) 	<p>Voies d'exposition : inhalation et contact cutané</p> <p>Modélisation des concentrations d'exposition dans l'air et des quantités d'OPP à la surface de la peau. Calcul des doses internes d'exposition (taux d'absorption par inhalation : 100 %, taux d'absorption cutanée : 40 %)</p>	<p>Population générale : dégraissants pour métaux (liquides) et désodorisants d'atmosphère (liquides).</p> <p>Population professionnelle : nettoyants désinfectants de surface ménager (aérosols).</p> <p>Analyse de sensibilité (paramètre le plus sensible) : 1/ concentration massique 2/ durée d'exposition, durée d'utilisation, fréquence d'utilisation</p>	<p>Air intérieur et air extérieur Poussières déposées</p> <p>Rudel <i>et al.</i> (2003) et (2010) (Données américaines)</p> <p>Analyse de sensibilité (paramètre le plus sensible) : concentration dans les poussières</p>
Toluène	<p>Nombre de scénarios d'exposition : 12</p> <ul style="list-style-type: none"> - Colles sous forme liquide destinées aux travaux [8] (0,1 %), - Colles en aérosol pour les travaux décoratifs*[1] (0,1 %), - Peintures liquides [7] (0,0004 - 1,2 %) - Diluants liquides pour peintures [2] (0,3 - 99,9 %) - Peintures en aérosol [2] (0,1 %), - Peintures loisirs* [8] (0,0015 - 2 %), - Vernis bois [2] [0,0003 - 4 %], - Décapants bois [7] (1,4 - 20 %), - Produits de traitement du bois en aérosol* [2] (0,03 %), - Dégraissants pour métaux en aérosol [2] (3,2 - 4 %), - Rénovateurs pour plastiques automobiles [1] (24 %), -Carburant 	<p>Voie d'exposition : inhalation</p> <p>Modélisation des concentrations d'exposition dans l'air.</p> <p>Données de mesures d'exposition (extraction Colchic INRS 2013 données françaises) : - Peintures liquide, diluants pour peintures et vernis : population professionnelle. Prélèvements individuels lors de l'application au pinceau, à la brosse ou au tampon (N = 71) (2000-2012) - Colles liquides. Prélèvements individuels lors de travaux d'encollage</p>	<p>Population générale : diluants pour le nettoyage du matériel après utilisation.</p> <p>Population professionnelle : décapants pour bois et de rénovation pour plastique.</p> <p>Analyse de sensibilité (paramètre le plus sensible) : 1/ concentration massique 2/ taux de renouvellement d'air et durée d'utilisation</p>	<p>Air intérieur et Air extérieur (Kirchner <i>et al.</i>, 2007) Données françaises de l'OQAI, 2003-2005</p> <p>Analyse de sensibilité (paramètre le plus sensible) : concentration dans l'air intérieur</p>

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2009-SA-0331 »

substance	Usages retenus pour l'ERS [z] : nombre de produits destinés au grand public pour lesquels des données de composition sont disponibles. (x) : gamme de concentrations dans ces produits en % * : produits destinés à la population générale uniquement	Méthode d'évaluation des expositions	Usages les plus exposants d'après les calculs d'exposition et paramètres les plus sensibles	Données de contamination environnementale
		manuels (N = 239) (2000-2012) - Carburant : population générale et professionnelle. Prélèvements individuels (N = 59) et d'ambiance (N = 19) lors de la distribution du carburant dans les stations service (2000 - 2011)		
n-hexane	<p>Nombre de scénarios d'exposition : 17</p> <ul style="list-style-type: none"> - Colles sous forme liquide destinées aux travaux [7] (0,1 - 2,5 %), - Diluants colles [1] (0,1 - 2 %), - Colles en aérosol pour les travaux décoratifs* [6] (0,1 - 2,5 %), - Peintures liquides destinées aux surfaces métalliques [1] (0,1 - 2 %), - Peintures en aérosol pour surfaces métalliques [3] (0,1 - 2,5 %), - Dégraissants sous forme liquide* [2] (2 - 5 %), - Lubrifiants et dégraissants en aérosol [4] (0,1 - 5 %), - Désodorisants pour voiture sous forme solide [7] (0,5 %), - Désodorisants pour voiture sous forme d'aérosol [2] (0,5 %), - Rénovateurs pour plastiques automobiles [6] (0,1 - 2,5 %), - Détachants textiles sous forme liquide [5] (0,1 - 5 %), - Détachants textiles en aérosol [4] (0,1 - 2,5 %), - Imperméabilisants textiles [7] (0,1 - 10 %), - Décapants bois [1] (1,7 %), - Encaustiques en aérosol [3] (0,1 - 2,5 %), - Insecticides en aérosol* [8] (0,1 - 5 %), - Carburant [18] 	Voie d'exposition : inhalation Modélisation des concentrations d'exposition dans l'air. Données de mesures d'exposition (extraction Colchic INRS 2013 données françaises) : - Colles liquides et diluants colle. Prélèvements individuel lors de travaux d'encollage manuels (N = 72) (2002 - 2012) - Carburant : population générale et professionnelle. Prélèvements individuels (N = 43) et prélèvements d'ambiance (N = 19) lors de la distribution du carburant dans des stations-service (2000 - 2011)	Population générale et professionnelle : Produits décapants pour bois, Colles et Diluants pour colles. Analyse de sensibilité (paramètre le plus sensible) : 1/ concentration massique 2/ taux de renouvellement d'air et durée d'utilisation	Air intérieur et air extérieur Geiss <i>et al.</i> , 2011 (Données européennes) Analyse de sensibilité (paramètre le plus sensible) : concentration dans l'air intérieur

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2009-SA-0331 »

substance	Usages retenus pour l'ERS [z] : nombre de produits destinés au grand public pour lesquels des données de composition sont disponibles. (x) : gamme de concentrations dans ces produits en % * : produits destinés à la population générale uniquement	Méthode d'évaluation des expositions	Usages les plus exposants d'après les calculs d'exposition et paramètres les plus sensibles	Données de contamination environnementale
Cis-CTAC	Nombre de scénarios d'exposition : 8 - Produits de traitement des textiles (aérosol) (anti-insectes et spray repassage) [4] (0,15 – 0,4 %), - Produits de traitement des textiles (liquide)* (anti-insecte) [1] (0,15 – 0,4 %), - Produits répulsifs à appliquer sur la peau (sous forme liquide/gel)* [2] (0,2 %), - Produits répulsifs à appliquer sur la peau (aérosol)* [2] (0,2 %), - Colles (0,03 – 0,5 %), - peintures (aérosol) (0,05 – 0,2 %), - détergents (0,03 – 0,1 %), - cires / vernis (0,03 – 0,15 %)	Voie d'exposition : cutanée Modélisation des quantités de cis-CTAC à la surface de la peau. Calcul des doses internes d'exposition (taux d'absorption par contact cutané : 10 %)	Population générale : produits répulsifs sous forme de gel à appliquer sur la peau. Population professionnelle : colles sous forme liquide. Analyse de sensibilité (paramètre le plus sensible) : 1/ concentration massique 2/ fréquence d'utilisation	Aucune donnée identifiée
MTBE	Nombre de scénarios d'exposition : 1 - Carburant	Voir d'exposition : inhalation Prélèvements individuel (N = 37) et prélèvements d'ambiance (N = 6) lors de la distribution du carburant ou d'opération de chargement de citernes dans des stations-service (2000 - 2010, la majorité des prélèvements ont été effectués en 2009) extraction Colchic 2012, INRS (Données françaises) Analyse de sensibilité (paramètre le plus sensible) : Concentration en MTBE dans l'air	Non Concerné.	Air intérieur et air extérieur (Données finlandaises et belges (Brits <i>et al.</i> (2011) ; De Brouwere <i>et al.</i> (2011) ; Helen <i>et al.</i> (2002) ; Spruyt <i>et al.</i> (2011)). Analyse de sensibilité (paramètre le plus sensible) : concentration dans l'air intérieur

La principale limite de l'étape de caractérisation des expositions via l'approche « usages » concerne la représentativité des usages retenus du fait du faible nombre de réponses obtenues lors de l'enquête de filières. Pour chaque scénario, peu de produits avec des données de composition associées ont été identifiées via les différentes sources.

Par ailleurs, pour les quelques usages concernés, la comparaison des résultats de modélisation et des données mesurées via la base de données Colchic montre que les calculs de modélisation ont tendance à surestimer les expositions dans un ordre de grandeur qui a été jugé acceptable par les experts.

Enfin, des incertitudes persistent quant à la distribution de certains paramètres retenus pour la modélisation des niveaux d'exposition, compte tenu du manque de données disponibles.

CARACTERISATION DES RISQUES SANITAIRES

La caractérisation des risques sanitaires a été menée substance par substance. La distribution des expositions pour chacun des scénarios a été comparée au RT calculé pour chaque dose critique retenue et chaque population cible en vue de caractériser les risques. Lorsque les résultats des calculs d'exposition ont mis en évidence une exposition prépondérante par la voie inhalée (> 90 % de l'exposition totale), l'ERS a été réalisée en dose externe en prenant en compte la voie inhalée et les doses critiques retenues en rapport avec la voie inhalée. Dans les autres cas, l'ERS a été réalisée en dose interne, en calculant des doses internes d'exposition et des repères toxicologiques internes (RTi), pour tenir compte des différentes voies d'exposition considérées.

Les paragraphes suivants présentent pour chaque substance les produits dont l'utilisation pourrait conduire à des situations d'exposition à risque ou présumées à risque pour la santé de la personne exposée ou de l'enfant à naître.

Concernant l'évaluation des risques sanitaires liés à l'utilisation de produits de consommation contenant du n-hexane (cf : Annexes 4 et 5).

Population générale : concernant les effets sur le **développement embry-fœtale**, il existe des **situations d'exposition présumées à risque** lors de l'utilisation par la femme enceinte des produits suivants dès lors qu'ils contiendraient du n-hexane aux concentrations massiques identifiées :

- Colles (liquide)
- Diluants pour colles (liquide)
- Peintures (liquide)
- Produits dégraissants pour métaux (liquide)
- Produits détachants pour textiles (liquide)
- Produits imperméabilisants pour textiles (aérosol)
- Produits décapants pour le bois (liquide)

Par ailleurs **le risque pour le fœtus est considéré comme négligeable** lors de l'utilisation par la femme enceinte des autres produits contenant du n-hexane (colles aérosols, peintures aérosols, produits désodorisants pour voiture (solide), produits désodorisants pour voiture en aérosol, produits rénovateurs pour plastiques automobiles (aérosol), produits d'entretien du bois (aérosol), produits détachants pour textiles en aérosol, produits insecticides en aérosol, carburants considérés dans l'ERS.

Cependant, l'utilisation de produits dégraissants pour métaux (aérosol), produits d'entretien du bois (aérosol), de désodorisants pour voiture (aérosol), produits rénovateurs pour plastiques automobiles (aérosol) pourrait conduire à des niveaux d'exposition jugés significatifs par les

experts (ils contribuent selon les estimations faites à plus de 10 % du RT). Il n'est pas exclu qu'une exposition concomitante au n-hexane liée à d'autres sources (autres produits contenant du n-hexane) conduise à des niveaux d'exposition susceptibles d'entraîner un risque pour le fœtus.

Concernant **les effets sur la fertilité** les résultats d'ERS ont montré que **le risque était négligeable pour tous les scénarios étudiés.**

Population professionnelle : concernant les effets sur le **développement embryo-fœtale, il existe des situations d'exposition à risque ou présumées à risque** lors de l'utilisation par la femme enceinte des produits suivants dès lors qu'ils contiennent du n-hexane aux concentrations massiques identifiées :

- Colles (liquide)
- Diluants pour colles
- Peintures (liquide)
- Peintures (aérosol)
- Produits lubrifiants/dégraissants pour métaux (aérosol)
- Produits détachant textiles et cuirs ménagers (liquide)
- Produits imperméabilisant cuirs et textiles (aérosol)
- Produits liquides décapants bois
- Produits d'entretien du bois (aérosol)

Par ailleurs, **le risque pour le fœtus est considéré comme négligeable** lors de l'utilisation par la femme enceinte des autres produits contenant du n-hexane : « produits désodorisants pour voiture (solide et aérosol) », « produits rénovateurs pour plastiques automobile (aérosol) », « produits détachants pour textiles (aérosol) et « carburants ».

Cependant, l'utilisation de « désodorisants d'atmosphère pour voiture (aérosol) » et de « produits rénovateurs pour plastiques automobile (aérosol) » et « carburants » pourrait conduire à des niveaux d'exposition jugés significatifs par les experts (ils contribuent selon les estimations faites à plus de 10 % du RT). Il n'est pas exclu qu'une exposition concomitante au n-hexane liée à d'autres sources (autres produits contenant du n-hexane) conduise à des niveaux d'exposition susceptibles d'entraîner un risque pour le fœtus.

Concernant **l'effet sur la fertilité**, seul le scénario « décapant liquide pour bois » conduit à **des situations présumées à risque**. Pour tous les autres scénarios le risque est négligeable.

Pour ce qui concerne les scénarios « colles (liquide) », « diluants pour colles (liquide) », « peintures (liquide) », « peintures (aérosol) », « produits dégraissant/lubrifiant pour métaux (aérosol) », « produits détachants textiles et cuirs ménagers (liquide) », « produits imperméabilisant textiles et cuirs ménagers (aérosol) » et « produits d'entretien du bois (aérosol) », il n'est pas exclu qu'une exposition concomitante au n-hexane via d'autres sources conduise à des niveaux d'exposition susceptibles d'entraîner un risque d'effet sur la fertilité pour les professionnels exposés.

Concernant l'évaluation des risques sanitaires liés à l'utilisation de produits de consommation contenant du toluène (cf : annexe 6 et 7).

Population générale : concernant les effets sur le **développement embryo-fœtal, il existe des situations d'exposition présumées à risque** lors de l'utilisation par la femme enceinte des produits suivants dès lors qu'ils contiennent du toluène aux concentrations massiques identifiées :

- Colles (liquide)

- Diluants pour peinture dans le cadre de la dilution des tâches et nettoyage du matériel
- Peintures (liquide)
- Vernis (liquide)
- Produits décapants pour le bois
- Produits rénovateurs de plastiques pour automobiles

Par ailleurs **le risque pour le fœtus est considéré comme négligeable** lors de l'utilisation par la femme enceinte des autres produits contenant du toluène : « colles (aérosol) », « peintures (aérosol) », « peintures loisirs », « produits d'entretien du bois », « produits dégraissant pour métaux (aérosol) », « carburants » :

Cependant, l'utilisation de « produits dégraissant pour métaux (aérosol) » pourrait conduire à des niveaux d'exposition jugés significatifs par les experts (ils contribuent selon les estimations faite à plus de 10 % du RT). Il n'est pas exclu qu'une exposition concomitante au toluène liée à d'autres sources (autres produits contenant du toluène) conduise à des niveaux d'exposition susceptibles d'entraîner un risque pour le fœtus.

Population professionnelle : concernant les effets sur le **développement embryo-fœtale, il existe des situations d'exposition à risque ou présumées à risque** lors de l'utilisation par la femme enceinte des produits suivants dès lors qu'ils contiennent du toluène aux concentrations massiques identifiées :

- Colles (liquide)
- Produits diluants pour peinture dans le cadre d'une activité de travaux de peinture
- Peintures (liquide)
- Vernis (liquide)
- Produits décapants pour le bois
- Produits dégraissants métaux (aérosol)
- Produits rénovateurs de plastiques pour automobiles

Par ailleurs, **le risque pour le fœtus est considéré comme négligeable** lors de l'utilisation par la femme enceinte des autres produits contenant du toluène : « peintures (aérosol) », « carburants ») :

Cependant, l'utilisation de « peintures (aérosol) » et de « carburants » pourrait conduire à des niveaux d'exposition jugés significatifs par les experts (ils contribuent selon les estimations à plus de 10 % du RT). Il n'est pas exclu qu'une exposition concomitante au toluène liée à d'autres sources (autres produits contenant du toluène) conduise à des niveaux d'exposition susceptibles d'entraîner un risque pour le fœtus.

Concernant l'évaluation des risques sanitaires liés à l'utilisation de produits de consommation contenant du cis-CTAC (cf : annexe 8 et 9).

Population générale : concernant les effets sur le **développement embryo-fœtal, il existe des situations d'exposition présumées à risque** liées à l'utilisation par la femme enceinte de « produits répulsifs (gel) » dès lors qu'ils contiendraient du cis-CTAC aux concentrations massiques identifiées.

Par ailleurs, **le risque pour le fœtus est considéré comme négligeable** lors de l'utilisation par la femme enceinte des autres produits : « produits de traitement des textiles (aérosol et liquide) », « répulsifs à appliquer sur la peau (aérosol) », « détergents (lingettes, liquide et aérosol) », « colles (liquide et aérosol) », « peintures (aérosol) » et « vernis ».

Cependant, l'utilisation de « produits de traitement des textiles (liquide) », de « produits répulsifs à appliquer sur la peau (aérosol) », de « colles (liquide) » et de « vernis pour bois » contenant du *cis*-CTAC pourrait conduire à des niveaux d'exposition jugés significatifs par les experts (ils contribuent selon les estimations à plus de 10 % du RT). Il n'est pas exclu qu'une exposition concomitante au *cis*-CTAC liée à d'autres sources (autres produits contenant du *cis*-CTAC) conduise à des niveaux d'exposition susceptibles d'entraîner un risque pour le fœtus.

Population professionnelle : concernant les **effets sur le développement embryo-fœtal**, le risque est **considéré comme négligeable** quel que soit le scénario étudié.

Cependant, l'utilisation de « nettoyant ménager de surface (liquide) », de « colle (liquide) » et de « vernis pour bois » pourrait conduire à des niveaux d'exposition jugés significatifs par les experts (ils contribuent selon les estimations à plus de 10 % du RT). Il n'est pas exclu qu'une exposition concomitante au *cis*-CTAC liée à d'autres sources (autres produits contenant du *cis*-CTAC) conduise à des niveaux d'exposition susceptibles d'entraîner un risque pour le fœtus.

Concernant l'évaluation des risques sanitaires liés à l'utilisation de produits de consommation contenant de l'OPP (cf : annexe 10 et 11).

Population générale : concernant les effets sur le développement embryo-fœtal, **le risque est négligeable** quel que soit le scénario étudié.

Cependant, l'utilisation de « dégraissant pour métaux (liquide) » contenant de l'OPP, pourrait conduire à des niveaux d'exposition jugés significatifs par les experts (ils contribuent selon les estimations à plus de 10 % du RT).

Il n'est pas exclu qu'une exposition concomitante à l'OPP liée à d'autres sources (autres produits contenant de l'OPP) conduise à des niveaux d'exposition susceptibles d'entraîner un risque pour le fœtus, d'autant que l'OPP, utilisé comme conservateur, peut potentiellement être présent dans un grand nombre de produits susceptibles d'être couramment utilisés par la population générale et/ou professionnelle.

Population professionnelle : concernant les effets sur le **développement embryo-fœtal**, **le risque est négligeable** quel que soit le scénario étudié.

Cependant, l'utilisation de « nettoyant désinfectant ménager de surface (aérosol) » conduit à des niveaux d'exposition jugés significatifs par les experts (ils contribuent selon les estimations à plus de 10 % du RT). Il n'est pas exclu qu'une exposition concomitante à l'OPP liée à d'autres sources (autres produits contenant de l'OPP) conduise à des niveaux d'exposition susceptibles d'entraîner un risque pour le fœtus, d'autant plus que l'OPP, utilisé comme conservateur, peut potentiellement être utilisé dans un grand nombre de produits susceptibles d'être couramment utilisés par la population générale et/ou professionnelle.

Concernant l'évaluation des risques sanitaires liés à l'utilisation de produits de consommation contenant du MTBE (cf : annexe 12 et 13).

Population générale : les résultats d'ERS ont montré que lors d'une exposition dans une station service, **les risques sont négligeables**, quel que soit l'effet considéré.

Population professionnelle : les résultats d'ERS ont montré qu'une exposition chez les adultes (hommes et femmes) dans le cadre d'opération de distribution ou de chargement de citerne (camion wagon) pourrait conduire à des **situations susceptibles d'entraîner des effets sur la reproduction** chez les personnes exposées. Ces situations à risque ne sont identifiées que sur la base du RT issu de l'étude de Biles *et al* (1987).

En revanche, le risque pour le fœtus lié à une exposition de la femme enceinte dans un cadre professionnel est négligeable. Selon ce scénario, bien que l'exposition ait été jugée significative (ils contribuent selon les estimations à plus de 10 % du RT), il est peu probable que l'exposition au MTBE via d'autres sources conduise à des niveaux d'exposition entraînant un risque pour le fœtus compte tenu de la connaissance des sources d'exposition en MTBE.

Concernant l'évaluation des risques sanitaires liés à l'exposition au bruit de fond environnemental (air intérieur, air extérieur et poussières déposés).

Les résultats d'ERS ont montré que **les risques sont négligeables pour les 5 substances**, quel que soit l'effet considéré.

Par ailleurs, concernant le toluène et le n-hexane, des situations à risques (ou présumées à risques) pour le système nerveux (baisse de la vitesse de conduction nerveuse dans le cas du n-hexane et trouble de la vision des couleurs dans le cas du toluène) ont été mis en évidence lors de l'utilisation de produits de consommation en milieu de travail.

Tableau 3 : Synthèse des résultats de l'évaluation des risques de survenue d'un effet sur le développement ou d'un autre effet sur la reproduction en rapport avec l'utilisation des produits contenant une des substances suivantes pour des usages spécifiques :

Produits et usages		Substances	Risque de survenue d'un effet sur le développement in utero lié à l'utilisation d'un produit contenant une substance pour un usage spécifique	Risque de survenue d'un effet reprotoxique (autre qu'un effet sur le développement du fœtus) lié à l'utilisation d'un produit contenant une substance pour un usage spécifique
PRODUITS DE BRICOLAGE	Colles sous forme liquide	Toluène	Il existe des situations d'exposition à risque (population professionnelle)	NC
		n-hexane	Il existe des situations d'exposition présumées à risque (population générale)	Il existe des situations d'exposition significative (population professionnelle)
		cis-CTAC	Il existe des situations d'exposition significative (population générale et professionnelle)	NC
	Peintures Sous forme liquide	Toluène	Il existe des situations d'exposition à risque (population professionnelle) Il existe des situations d'exposition présumées à risque (population générale)	NC
		n-hexane	Il existe des situations d'exposition présumées à risque (population générale et professionnelle)	Il existe des situations d'exposition significative (population professionnelle)
	Peintures en aérosol	Toluène	Il existe des situations d'exposition significative (population professionnelle)	NC
		n-hexane	Il existe des situations d'exposition présumées à risque* (population professionnelle)	Il existe des situations d'exposition significative (population professionnelle)
	Vernis	Toluène	Il existe des situations d'exposition à risque (population professionnelle) Il existe des situations d'exposition présumées à risque (population générale)	NC
		cis-CTAC	Il existe des situations d'exposition significative (population générale et professionnelle)	NC
	Décapants bois	Toluène	Il existe des situations d'exposition présumées à risque (population générale* et professionnelle)	NC
		n-hexane	Il existe des situations d'exposition présumées à risque (population générale et professionnelle)	Il existe des situations d'exposition présumées à risque (population professionnelle)
	Dégraissants/lubrifiants métaux sous forme liquide	n-hexane	Il existe des situations d'exposition présumées à risque* (population générale)	NC
OPP		Il existe des situations d'exposition significative (population générale)	NC	

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2009-SA-0331 »

Produits et usages		Substances	Risque de survenue d'un effet sur le développement in utero lié à l'utilisation d'un produit contenant une substance pour un usage spécifique	Risque de survenue d'un effet reprotoxique (autre qu'un effet sur le développement du fœtus) lié à l'utilisation d'un produit contenant une substance pour un usage spécifique
	Dégraissants/lubrifiants métaux en aérosol	n-hexane	Il existe des situations d'exposition significative (population générale) Il existe des situations d'exposition présumées à risque* (population professionnelle)	Il existe des situations d'exposition significative (population professionnelle)
		Toluène	Il existe des situations d'exposition présumées à risque* (population professionnelle) Il existe des situations d'exposition significative (population générale)	NC
	Diluants peintures	Toluène	Il existe des situations d'exposition à risque (population professionnelle) Il existe des situations d'exposition présumées à risque* (population générale)	NC
	Diluants colles	n-hexane	Il existe des situations d'exposition à risque (population professionnelle) Il existe des situations d'exposition présumées à risque (population générale)	Il existe des situations d'exposition significative (population professionnelle)
PRODUITS D'ENTRETIEN	Rénovateurs plastiques	Toluène	Il existe des situations d'exposition présumées à risque* (population générale et professionnelle)	NC
		n-hexane	Il existe des situations d'exposition significative (population générale et professionnelle)	NC
	Produits désodorisant pour voiture en aérosol	n-hexane	Il existe des situations d'exposition significative (population générale et professionnelle)	NC
	Produits détachant pour les textiles (sous forme liquide)	n-hexane	Il existe des situations d'exposition présumées à risque* (population générale et professionnelle)	Il existe des situations d'exposition significative (population générale et professionnelle)
	Produits imperméabilisant pour les textiles (en aérosol)	n-hexane	Il existe des situations d'exposition présumées à risque* (population générale et professionnelle)	Il existe des situations d'exposition significative (population professionnelle)
	Produits de traitement des textiles (sous forme liquide)	cis-CTAC	Il existe des situations d'exposition significative (population générale)	NC
	Détergents, nettoyant ménager (sous forme liquide)	cis-CTAC	Il existe des situations d'exposition significative (population professionnelle)	NC
	Détergents, nettoyant ménager (sous forme aérosol)	OPP	Il existe des situations d'exposition significative (population professionnelle)	NC

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2009-SA-0331 »

Produits et usages		Substances	Risque de survenue d'un effet sur le développement in utero lié à l'utilisation d'un produit contenant une substance pour un usage spécifique	Risque de survenue d'un effet reprotoxique (autre qu'un effet sur le développement du fœtus) lié à l'utilisation d'un produit contenant une substance pour un usage spécifique
	Produits entretien du bois (cires, encaustiques) (en aérosol)	n-hexane	Il existe des situations d'exposition présumées à risque* (population professionnelle) Il existe des situations d'exposition significative (population générale)	Il existe des situations d'exposition significative (population professionnelle)
CARBURANT	Carburant - exposition dans station-service	MTBE	Il existe des situations d'exposition significative (population professionnelle)	Il existe des situations d'exposition à risque (population professionnelle)
		n-hexane	Il existe des situations d'exposition significative (population professionnelle)	NC
		Toluène	Il existe des situations d'exposition significative (population professionnelle)	NC
PRODUITS REPULSIFS	Produits répulsifs à appliquer sur la peau (sous forme liquide/gel)	cis-CTAC	Il existe des situations d'exposition présumées à risque (population générale)	NC
	Produits répulsifs à appliquer sur la peau (en aérosol)	cis-CTAC	Il existe des situations d'exposition significative (population générale)	NC

NC : Non concerné

* Abaisser la concentration en substance à 0,1 % massique permet d'écarter le risque

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Anses a été saisie en 2009 par le ministère chargé de la santé afin d'identifier et de caractériser des situations potentiellement à risques pour la santé liés à l'utilisation de produits de consommation courante et/ou d'articles contenant des substances classées reprotoxiques de catégorie 2¹⁷(selon le règlement CLP) ou des substances considérées perturbatrices endocriniennes (PE).

Une trentaine de substances a été soumise à l'Anses parmi lesquelles figurent les 5 substances considérées comme prioritaires par les ministères de tutelles, qui font l'objet du présent avis. Faisant suite à l'expertise sur les risques sanitaires liés au BPA et sur les autres bisphénols publiée en 2013, l'Anses a donc conduit une évaluation des risques sanitaire portant sur les cinq substances suivantes : le n-hexane, le toluène et le *cis*-CTAC et les substances PE, l'OPP et le MTBE.

La question de l'exposition à ces substances, du fait de leur présence dans certains produits et des risques éventuels qu'elles pourraient entraîner pour la santé, peut en effet se poser, du fait de leur toxicité potentielle vis-à-vis de la fonction de reproduction ou du système endocrinien. Concernant les effets reprotoxiques, les substances classées reprotoxiques de catégorie 2 (toluène, n-hexane et *cis*-CTAC) ont fait l'objet d'évaluations au niveau européen qui n'ont pu conclure, en l'état des connaissances au moment de leur classement, à l'existence d'un effet avéré sur la fertilité ou sur le développement, justifiant ainsi leur classement en catégorie 2 sur la base d'effets suspectés. Une exposition de la population générale ne peut être exclue, notamment des populations plus vulnérables comme les enfants ou les femmes enceintes, à ces substances via leur présence dans des mélanges ou des articles mis sur le marché. Concernant les substances considérées dans le présent avis suspectées d'avoir des effets perturbateurs endocriniens (MTBE et OPP), considérant qu'à ce jour il n'existe pas de critères harmonisés au niveau européen de classification des substances PE s'appuyant sur une définition consensuelle, les substances PE sélectionnées pour l'expertise sont celles identifiées comme PE de catégorie 1 (avéré) et de catégorie 2 (suspecté) par la Commission européenne en 2007 sur la base d'une revue de la littérature (BKH, 2002¹⁸ et DHI, 2007)¹⁹.

Les connaissances récentes sur les fenêtres de sensibilité en lien avec le développement pré- ou postnatal ont conduit l'Anses à évaluer les risques potentiels de ces substances présentes dans des produits susceptibles d'être utilisés par la femme enceinte. L'Anses a également évalué les risques de populations qui, du fait de leur activité professionnelle, peuvent être amenées à manipuler des préparations destinées par ailleurs à un usage non professionnel. Les niveaux d'exposition dus à un usage de ces produits en milieu de travail sont souvent plus élevés que les expositions de la population générale. Ils peuvent aussi concerner des femmes enceintes à leur poste de travail.

¹⁷ Les substances classées reprotoxiques de catégorie 3 selon la directive 67/548/CEE sont désormais classées toxiques pour la reproduction de catégorie 2 selon le règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP (Classification, Labelling, Packaging). Dans ce document, la classification est indiquée selon le règlement CLP.

¹⁸ RPS BKH Consulting Engineers (Pays-Bas) a été mandaté par la Commission européenne, par lettre du 15 novembre 2001, afin de mener une étude sur les perturbateurs endocriniens dans les produits chimiques fabriqués par l'homme. BKH (2002). *Endocrine Disruptors: study on gathering information on 435 substances with insufficient data* ». (BKH,DHI,Kiwa, Delft, The Netherlands). 279 p.

¹⁹ DHI Water & Environment (DHI) a été mandaté par la Commission européenne, DG environnement, par lettre du 10 novembre 2005, afin de conduire une étude intitulée « Study on enhancing the Endocrine Disrupter priority list with a focus on low production volume chemicals ». (DHI, Hørsholm, Danmark, 2007). 252 p.

Les experts mandatés par l'Anses pour conduire cette expertise se sont attachés à évaluer l'ensemble des publications rendues publiques et disponibles sur ces substances, en ciblant en particulier les effets sur la fonction de reproduction et en recherchant des données sur leur mode d'action pouvant impliquer un mécanisme d'action de perturbation endocrinienne. S'agissant des substances classées R2 – c'est-à-dire le n-hexane, le toluène et le *cis*-CTAC – il convient de souligner que les études de toxicité sur lesquelles s'appuie cette expertise étaient déjà disponibles lors des évaluations antérieures européennes, et peu d'études ont été publiées depuis. De plus, les études disponibles sur ces 3 substances souvent ne suivent pas les lignes directrices de l'OCDE et n'ont pas été réalisées en conformité avec les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL). Par conséquent, elles présentent toutes des limites méthodologiques. Celles retenues *in fine* par les experts ont été considérées comme étant de qualité suffisante pour conduire l'évaluation des risques sanitaires. Lorsque plusieurs études aboutissent à des résultats contradictoires pour un même effet, les experts ont retenu celle conduisant à un niveau de protection plus conservateur du fait de l'objectif de cette expertise qui visait à mettre en regard les niveaux d'exposition susceptibles d'être retrouvés dans la population, notamment chez les femmes enceintes, avec des valeurs repères toxicologiques indicatrices d'une toxicité potentielle de ces substances pour la fonction de reproduction. Il n'en reste pas moins que les résultats de cette expertise doivent être interprétés avec prudence, en prenant en compte les incertitudes inhérentes à l'exercice d'évaluation des risques pour la santé humaine.

Un effort particulier a été porté sur l'identification des produits actuellement sur le marché en France contenant ces substances. Une enquête de filières et d'usages a été commanditée par l'Anses et conduite entre août 2010 et mai 2011. Elle n'a cependant recueilli qu'un faible taux de réponse des industriels consultés. Les usages identifiés pour les substances dans la présente expertise ne sauraient donc représenter de manière exhaustive l'ensemble des mélanges contenant les substances d'intérêt en France, en particulier pour les substances utilisées comme conservateur qui peuvent être utilisées dans un grand nombre de mélanges.

De façon générale, l'Anses souligne la difficulté de recueillir des informations représentatives du marché français concernant les produits de consommation et les données de composition associées ; ces informations constituent pourtant la base du travail d'évaluation des risques dans la mesure où elles permettent d'appréhender l'exposition des populations.

De nombreux scénarios d'expositions ont été élaborés par le groupe d'experts. Là encore, les données actuellement disponibles en termes de composition des produits de consommation sont parcellaires et n'ont pas permis d'estimer de façon précise les niveaux d'expositions pour la plupart des usages retenus. Ainsi, comme pour la caractérisation des dangers de ces substances, il persiste une incertitude forte sur les expositions, qui se répercutent également sur les conclusions de l'expertise en termes de risques. Au vu des données disponibles, les experts ont donc été amenés à faire des hypothèses tout au long de cette expertise conduite au mieux selon les bonnes pratiques usuelles de l'évaluation des risques.

L'Anses endosse donc les conclusions du CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » qui portent sur les risques liés aux 5 substances (o-phénylphénol, toluène, n-hexane, *cis*-CTAC et méthyl-tertiary-butyl-éther (MTBE)), pour la santé humaine. L'Anses considère que, malgré les limites rappelées ci-dessus, des situations d'expositions potentiellement à risque existent pour le développement du fœtus en lien avec une exposition de la femme enceinte au toluène, n-hexane, et *cis*-CTAC, pour la population générale et en milieu du travail. Des situations à risque pour la reproduction (MTBE) et le système nerveux (toluène et n-hexane) ont également été mises en évidence. Toutefois pour le MTBE, l'agence souligne que l'étude n'étant pas

disponible dans son intégralité, les experts n'ont pu fonder leur analyse que sur le *risk assessment report*²⁰. Une incertitude forte pèse donc sur la situation à risque identifiée pour le MTBE.

Il convient de souligner que les 5 substances considérées dans cette expertise font actuellement l'objet d'évaluation des risques dans le cadre du règlement REACH²¹ (cas du n-hexane, du toluène et du MBTE) ou de la réglementation Biocides²² (cas du *cis*-CTAC et de l'OPP). Ces évaluations tiennent compte de l'ensemble de l'information publique disponible ainsi que des informations dans les dossiers présentés par les industriels. A l'issue de ces évaluations, des informations supplémentaires sur les usages, les expositions et les dangers des substances pourront permettre de mettre à jour, modifier ou confirmer les conclusions faites par l'Anses dans le cadre de cette ERS.

Les produits contenant ces substances ont été classés en 4 catégories : produits de bricolage, produits d'entretien, répulsifs et carburant automobile (cf. tableau 3 ci-dessus).

Au vu des résultats de l'expertise, l'Agence émet différentes recommandations, qui sont, soit applicables d'une manière générale aux 5 substances étudiées, soit spécifiques à chacune des substances.

Recommandation générales applicables aux cinq substances étudiées :

L'Anses recommande les mesures suivantes :

- Aux femmes enceintes, d'éviter l'utilisation de produits de bricolage, de produits d'entretien et de produits répulsifs, identifiés dans les travaux d'ERS menées par l'agence et contenant du toluène, n-hexane et *cis*-CTAC (cf. tableau 3).
- Informer la population générale et professionnelle, en particulier, les femmes enceintes sur les risques potentiels pour le fœtus liés à l'utilisation des produits contenant ces substances.
- Informer la population générale sur les mesures d'hygiène et les bonnes pratiques qui permettent de limiter les expositions des femmes enceintes : une ventilation ou aération des espaces intérieurs lors de l'utilisation de ces catégories de produits, leur utilisation conjointe, le respect des recommandations d'usage et la réduction du temps de présence lors de l'application et des phases de séchage. Il convient de veiller à ce que ces dispositions soient respectées en particulier en milieu de travail.
- Sensibiliser les professionnels de santé (médecins généralistes, gynécologues-obstétriciens, sages-femmes,...) aux risques potentiels associés à l'utilisation des produits qui contiennent ces substances, au cours de la grossesse.
- Compléter et actualiser le recensement des produits de consommation mis sur le marché en France et contenant les substances étudiées permettant d'accéder aux données de composition associées.
- Renforcer la disponibilité des données de contamination dans l'air des logements, l'air extérieur et les poussières sédimentées dans les environnements intérieurs
- Consolider les travaux de modélisation par des mesures d'exposition représentatives des conditions d'utilisation réelles des produits de consommation par les utilisateurs.
- Evaluer la faisabilité de construire des valeurs de référence (Valeurs limites d'exposition professionnelle, (VLEP), valeurs toxicologiques de référence (VTR)).
- Rechercher des marqueurs biologiques d'exposition interne ou d'effet.

²⁰ European Chemicals Bureau. European Union Risk Assessment Report of tert-butyl-methyl ether (2002).

²¹ Règlement (CE) n°1907/2006 - enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des produits chimiques.

²² Règlement (CE) n° 1451/2007 concernant la mise sur le marché des produits biocides.

- Evaluer la toxicité des substituts aux différentes substances étudiées dans le présent avis pour lesquelles des situations à risque ont été identifiées.

L'Anses recommande plus particulièrement pour chacune des substances étudiées :

Concernant le toluène :

- Substituer le toluène (ou les coupes pétrolières aromatiques contenant du toluène) dans les diluants, décapants, colles, peintures, vernis et produits de nettoyage pour les produits destinés aux consommateurs. Il existe des solutions techniques de substitution du toluène dans les produits de consommation (<http://www.substitution-cmr.fr/>). Il convient cependant de vérifier que la toxicité de ces substituts notamment vis-à-vis des effets critiques (effets sur la reproduction et effets neurologiques), a bien été évaluée.
- Dans le cas où la substitution ne serait pas possible, abaisser la teneur en toluène en deçà de 0,1% massique dans les produits permettrait d'écarter le risque pour la majorité des situations d'exposition à risque.
- Pour cela, il conviendrait de proposer une limite de concentration spécifique pour les mélanges pour l'étiquetage et la classification du toluène en tant que reprotoxique de catégorie 2²³ (règlement CLP). Cette limite est liée à la mise en évidence de situations à risque pour le fœtus lors de l'utilisation de produits dont la teneur en toluène est inférieure au seuil de 3% actuellement en vigueur pour les reprotoxiques de cette catégorie.
- Signaler aux autorités compétentes que le seuil de 3%²⁴ actuellement en vigueur n'est pas protecteur pour le fœtus. En effet, l'ERS montre des risques pour la population exposée lors de l'utilisation de produits contenant moins de 3% de toluène.
- Réviser la VLEP proposée par l'Agence, compte tenu des effets neurotoxiques potentiels chez les personnes exposées en milieu de travail.

Concernant le n-hexane:

- Substituer le n-hexane dans les produits conduisant à des situations d'exposition à risque ou présumées à risque pour la population générale et professionnelle. Il convient cependant de vérifier que la toxicité des substituts notamment vis-à-vis des effets critiques (effets sur la reproduction, la fertilité et effets neurologiques), a été évaluée.
- Dans le cas où la substitution ne serait pas possible, abaisser la teneur en n-hexane en deçà de 0,1% massique dans les produits permettrait d'écarter le risque pour la majorité des situations d'exposition à risque.
- Eliminer le n-hexane dans les coupes pétrolières utilisées dans la composition des produits de consommation conduisant à des situations d'exposition à risque ou présumées à risque pour la population générale et professionnelle.
- Proposer une limite de concentration spécifique pour la classification et l'étiquetage en tant que reprotoxique de catégorie 2 (règlement CLP) des mélanges contenant du n-hexane.
- Signaler aux autorités compétentes que le seuil de 3% actuellement en vigueur n'est pas protecteur pour le fœtus.
- Proposer une évaluation de la VLEP en vigueur, compte tenu des risques identifiés dans certaines situations d'exposition en milieu du travail.

Concernant le *cis*-CTAC :

- Ne pas utiliser le *cis*-CTAC dans les produits répulsifs.

²³ Reprotoxique de catégorie 2 selon le Règlement CLP en vigueur

²⁴ Selon le règlement CLP pour les mélanges contenant des substances reprotoxiques de catégorie 2

- Préciser les effets reprotoxiques du *cis*-CTAC, en tenant compte des spécificités métaboliques selon les voies d'exposition, étant donné le faible nombre d'études disponibles et les limites méthodologiques qu'elles présentent.
- Etudier la pénétration cutanée du *cis*-CTAC chez l'Homme, étant donné le peu de données disponibles.
- Etudier le métabolisme du *cis*-CTAC selon les voies d'exposition.
- Evaluer la toxicité des substituts possibles au *cis*-CTAC dans ces produits, notamment à partir de la liste des *composés* biocides autorisés dans les TP6 et de la liste des conservateurs autorisés dans les produits cosmétiques.

Concernant le MTBE,

- Accroître la surveillance et réduire les expositions au MTBE des personnes exposées en milieu du travail dans les stations service.
- Réaliser des études expérimentales complémentaires afin de confirmer ou infirmer le potentiel perturbateur endocrinien du MTBE par des études expérimentales suivant les lignes directrices de l'OCDE et les bonnes pratiques de laboratoire.
- Réviser la VLEP actuellement en vigueur en France, compte tenu des risques potentiels en milieu du travail.

Concernant l'OPP:

- Evaluer la toxicité des substituts possibles à l'OPP dans ces produits, notamment ceux de la liste des composés biocides autorisés dans les TP6.
- Réaliser des études expérimentales complémentaires afin de confirmer ou infirmer le potentiel le potentiel PE de l'OPP par des études expérimentales suivant les lignes directrices de l'OCDE et les bonnes pratiques de laboratoire.
- Considérant l'utilisation de l'OPP en tant que produit phytopharmaceutique et son utilisation dans certains matériaux destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires, l'agence recommande de réaliser une ERS agrégée liée à la présence d'OPP dans les aliments, l'air et les poussières.

Marc Mortureux

BIBLIOGRAPHIE

Bevan C, Tyl RW, Neeper-Bradley TL, Fisher LC, Panson RD, Douglas JF, Andrews LS (1997b). Developmental toxicity evaluation of methyl tertiary-butyl ether (MTBE) by inhalation in mice and rabbits. *J Appl Toxicol.* 17 Suppl 1:S21-9., S21-S29.

Biles RW, Schroeder RE, Holdsworth CE. (1987) Methyl tertiary butyl ether inhalation in rats: a single generation reproduction study. *Toxicol Ind Health.* 3, 519-534.

Brits, E, Goelen, E, Koppen, G, Spruyt, M, and Torfs, R. The influence of Contaminants in Ambient Air on the Indoor Air Quality- Part 1: Exposure of children - Report of Work Package 1 : Outline of the study. -67. 2005. 1-1-2011.

De Brouwere, K, Cornelis, C, Goelen, E, Koppen, G, Spruyt, M, and Torfs, R. The influence of contaminants in ambient air on the indoor air quality - Part 1 : exposure of children - Report of work package 3 : interpretation and policy recommendations. -69. 2007. 1-1-2011.

De Peyster A, MacLean KJ, Stephens BA, Ahern LD, Westover CM, Rozenshteyn D (2003). Subchronic studies in Sprague-Dawley rats to investigate mechanisms of MTBE-induced Leydig cell cancer. *Toxicological Sciences* 72, 31-42.

Geiss O, Giannopoulos G, Tirendi S, Barrero-Moreno J, Larsen B, Kotzias D (2011) The airmex study - VOC measurements in public buildings and schools/kindergartens in eleven European cities : Statistical analysis of the data. *Atmospheric Environment.* Vol. 42 : 3676-3684.

Hellen, Heidi. "Aromatic hydrocarbon and methyl tert-butyl ether measurements in ambient air of Helsinki (Finland) using diffusive samplers." (2002).

Kirchner S, Cochet C, Derbez M, Duboudin C, Elias P, Gregoire A, Jédor B, Lucas, J.P., Pasquier N, Pigneret M, Ramalho O (2007) État de la qualité de l'air dans les logements français Indoor air quality in French housing. *Environnement, Risques & Société* 6, 259-269.

Kwok ESC, Silva M (2013) Re-evaluation of Developmental and Reproductive Toxicity of Ortho-Phenylphenol (OPP) and Sodium Ortho-Phenylphenate (SOPP). *Cell. Dev. Biol.* 2, 123.

Li D, Yuan C, Gong Y, Huang Y, Han X (2008). The effects of methyl tert-butyl ether (MTBE) on the male rat reproductive system. *Food and Chemical Toxicology* 46, 2402-2408.

NRC (National Research Council). 1983. Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process. Washington, DC: National Academy Press.

NRC (National Research Council). Science and Decisions: Advancing Risk Assessment. Washington, DC: The National Academies Press, 2009.

Roberts L.G., Bevans A.C., Schreiner C.A. (2003) Developmental and reproductive toxicity evaluation of toluene vapor in the rat - Reproductive toxicity *Reproductive Toxicology* 17, 649-658.

Nylen P, Ebendal T, Eriksson-Nilsson M et al. (1989). Testicular atrophy and loss of nerve growth factor-immunoreactive germ cell line in rats exposed to n-hexane and a protective effect of simultaneous exposure to toluene or xylene. *Arch Toxicol* 63:296-307.

Rudel RA, Camann DE, Spengler JD, Korn LR, Brody JG (2003) Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust. *Environmental Science and Technology* 37, 4543-4553.

Rudel RA, Dodson RE, Perovich LJ, Morello - Frosch R, Camann DE, Zuniga MM, Yau AY, Just AC, Brody JG (2010) Semivolatile endocrine-disrupting compounds in paired indoor and outdoor air in two northern california communities. *Environmental Science and Technology* 44, 6583-6590.

Spruyt, M, Bormans R, Desmet, L, Geyskens, F, Poelmans, B, Van Hasselt, B, Verbeke, L, and Goelen, E. The influence of contaminants in ambient air on the indoor air quality - Part 1 : Exposure of children - Report of work Package 2 : Fieldwork and measurements. 2006. 1-1-2011.

Zablotny CL, Breslin WJ, Kociba RJ (1991b) Developmental toxicity of ortho-phenylphenol (OPP) in New Zeland White rabbits. Rapport non publié.

ANNEXE(S)

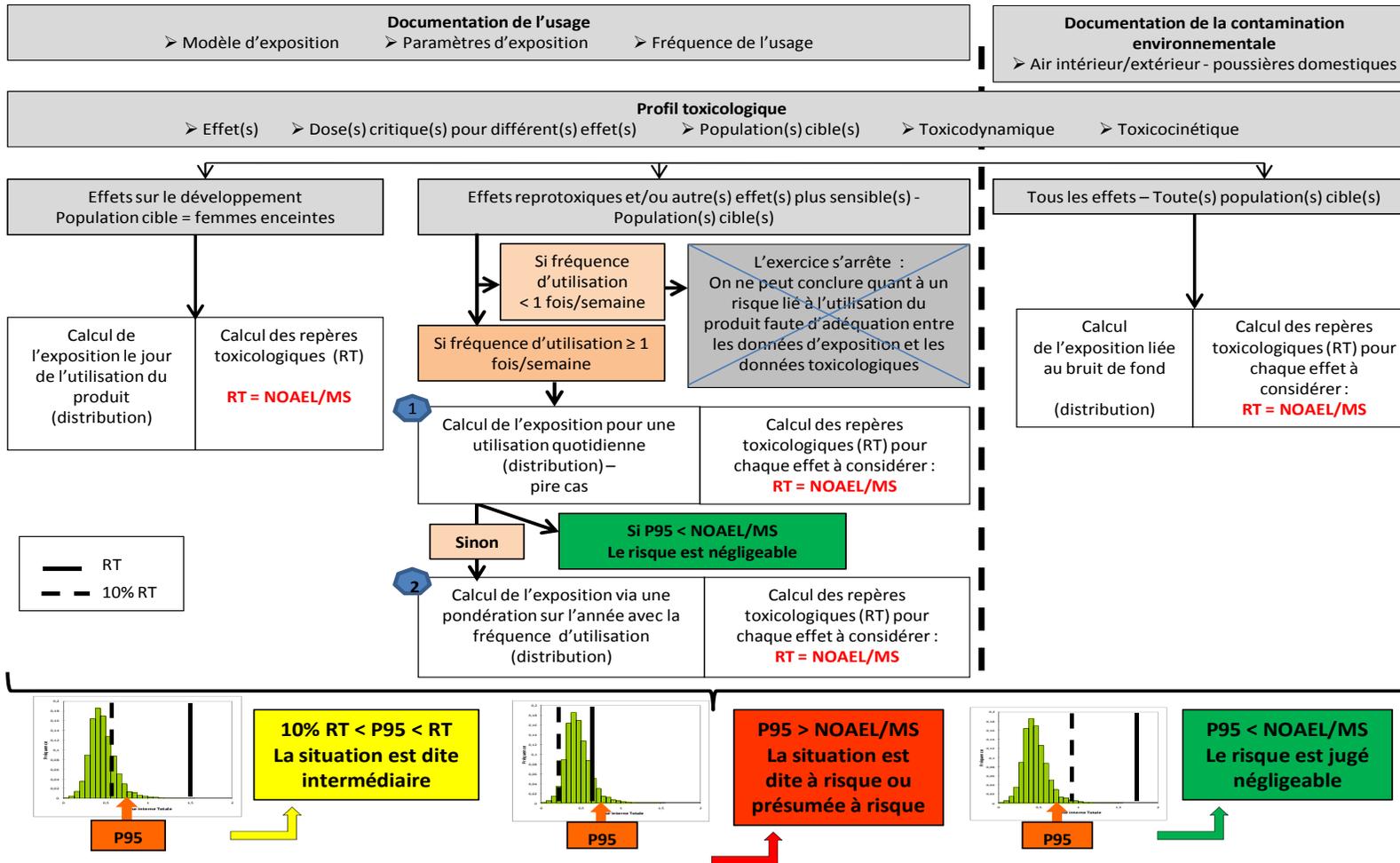
Annexe 1 : Tableau de synthèse des dispositions juridiques européennes et françaises dans les différentes réglementations sectorielles.

Substances (CAS)	VLEP	Classification		(REACH) Règlement n°1907/2006	Règlement n°10/2011 (MCDA)(*)	Règlement n°528/2012 (Biocide)	Règlement n°1107/2009 (Phytoprotecteur)	Règlement n°1223/2009 (Cosmétique)	Autres réglementations
		ATP	Classif.CMR CLP (Classif 67/548/CEE)						
MTBE (1634-04-4)	VLEP (8h)= 183,5mg.m ⁻³ VLEP (Court terme)= 367mg.m ⁻³		Non classé CMR	Substance enregistrée *inscrite au CORAP * Substance considérée comme dangereuse (entrée 3 de l'Annexe XVII)	Non autorisé				Directive 2009/30/CE(carburant) : 15 % _v max de MTBE dans les carburants
Toluène (108-88-3)	VLEP (8h)= 76,8mg.m ⁻³ VLEP (Court terme)= 384mg.m ⁻³	28	R2 (R3)	Substance enregistrée * Substance considérée comme dangereuse (entrée 3 de l'Annexe XVII) * Annexe XVII : max 0,1 % dans les adhésifs et les peintures en aérosol	* Dérogation l'autorisant à être utilisé comme solvant * teneur max de 0,06 mg/dm ² de vernis (Directive 2007/42/CE)			Autorisé dans les produits pour les ongles (25 % max)	Directive 2009/30/CE(carburant) : 35 % _v max de toluène dans les carburants Décret 2001-321(étiquetage produits de construction sur les émissions de polluants volatils) : différentes classes

Substances (CAS)	VLEP	Classification		(REACH) Règlement n°1907/2006	Règlement n°10/2011 (MCDA)(*)	Règlement n°528/2012 (Biocide)	Règlement n°1107/2009 (Phytoprotecteur)	Règlement n°1223/2009 (Cosmétique)	Autres réglementations
		ATP	Classif.CMR CLP (Classif 67/548/CEE)						
n-hexane (110-54-3)	VLEP (8h)= 72mg.m ⁻³		R2 (R3)	Substance enregistrée * Substance considérée comme dangereuse (entrée 3 de l'Annexe XVII)	Non autorisé			Interdit	
OPP (90-43-7)			Non classé CMR	Substance enregistrée	Non autorisé	En cours d'évaluation pour les TP1,2,3,4,6,7,9,10,13	Inclus dans l'annexe I en tant que substance active. (autorisation nationale en Espagne et à Chypre).	Autorisé comme conservateur dans les produits cosmétiques (0,2 % max)	Règlement n° 648/2004 (détergent) : concerné en tant qu'agent conservateur. Autorisations nationales dans certains matériaux en contact avec des aliments.
Cis-CTAC (51229-78-8)			R2 (R3)	Substance enregistrée	Non autorisé	En cours d'évaluation pour les TP 6 et 13. Les produits TP 9 et 12 contenant du cis-CTAC) sont retirés du marché		Autorisé comme conservateur dans les produits cosmétiques (0,2 % max) fait l'objet d'un avis du SCCS (Commission européenne).	Règlement n° 648/2004 (détergent) : concerné en tant qu'agent conservateur

(*) Le règlement n°10/2011 concerne les matériaux et objets en matière plastique et les caoutchoucs destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires)

Annexe 2 : Schéma conceptuel de la démarche d'ERS



Annexe 3 : Synthèse des résultats de l'enquête de filières et de l'extraction des bases de données renseignant la composition de produits de consommation

Nombre de références obtenues	Enquête de filières		BNPC Nombre de références enregistrées dans la BNPC (2000 -2010)	SEPIA Nombre de références enregistrées dans Sepia (2000 - 2010)	SIMMBAD : Nombre de produits biocides déclarés par les industriels ²⁵ :	Autres
	Nombre d'entreprises s'étant déclarées comme concernées par la substance	Nombre de mélanges déclarés par les industriels lors de l'enquête en ligne				
OPP	7	1	20 (population générale : 14 ; population professionnelle : 6)	80	99	NC
Toluène	160	29	373 (population générale : 72 ; population professionnelle : 301)	309	NC	Autres : 14 FDS dont (1) FDS de produit destiné à la population générale et (13) pour la population professionnelle
n-hexane	64	9	137 (population générale : 52 ; population professionnelle : 85)	65	NC	Autres : 31 FDS de produits destinés à la population générale (19) et professionnelle (12)
Cis-CTAC	0	0	11 (population générale)	1 (TP6)	1 (TP6)	Autre : fiche technique : 6
MTBE	13	0	0	3	NC	Autre : FDS : 4

²⁵ Le site « Grand public » de Simmbad répertorie l'ensemble des produits biocides qui ont été déclarés et dont la déclaration a été acceptée ainsi que les produits bénéficiant d'une AMM 98/8/CE

Annexe 4 : synthèse des résultats d'ERS du n-hexane pour la population générale

N°	Scénarios	Population cible	Risque développement	Risque fertilité		Risque neurotoxique	
				Etape 1	Etape 2	Etape 1	Etape 2
1	Colle liquide	Femmes enceintes	Il existe des situations présumées à risque	NC	NC	NC	NC
2	Diluant colle	Femmes enceintes	Il existe des situations présumées à risque	NC	NC	NC	NC
3	Colle aérosol	Femmes enceintes	Le risque est négligeable	NC	NC	NC	NC
4	Peinture liquide	Femmes enceintes	Il existe des situations présumées à risque	NC	NC	NC	NC
5	Peinture aérosol	Femmes enceintes	Le risque est négligeable	NC	NC	NC	NC
6	Produit liquide dégraissant pour métaux	Femmes enceintes	Il existe des situations présumées à risque	NC	NC	NC	NC
7	Produit dégraissant / lubrifiant pour métaux en aérosol	Femmes enceintes	Situation intermédiaire	NC	NC	NC	NC
8	Produit désodorisant pour voiture sous forme solide	Femmes enceintes	Le risque est négligeable	NC	NC	NC	NC
		Femmes adultes	NC	NC	NC	Le risque est négligeable	
		Hommes adultes	NC	Le risque est négligeable		Le risque est négligeable	
9	Produit désodorisant pour voiture en aérosol	Femmes enceintes	Situation intermédiaire	NC	NC	NC	NC
10	Produit rénovateur pour plastiques automobiles en aérosol	Femmes enceintes	Situation intermédiaire	NC	NC	NC	NC
11	Produit liquide détachant textiles et cuir ménager	Femmes enceintes	Il existe des situations présumées à risque	NC	NC	NC	NC

N°	Scénarios	Population cible	Risque développement	Risque fertilité		Risque neurotoxique	
				Etape 1	Etape 2	Etape 1	Etape 2
		Femmes adultes	NC	NC	NC	Il existe des situations présumées à risque	Situation intermédiaire
		Hommes adultes	NC	Situation intermédiaire	Le risque est négligeable		
12	Produit détachant textiles et cuir ménager en aérosol	Femmes enceintes	Le risque est négligeable	NC	NC	NC	NC
		Femmes adultes	NC	NC	NC	Situation intermédiaire	Le risque est négligeable
		Hommes adultes	NC	Le risque est négligeable			
13	Produit imperméabilisant textiles et cuir ménager en aérosol	Femmes enceintes	Il existe des situations présumées à risque	NC	NC	NC	NC
14	Produit liquide décapant bois	Femmes enceintes	Il existe des situations présumées à risque	NC	NC	NC	NC
15	Produit d'entretien du bois en aérosol	Femmes enceintes	Situation intermédiaire	NC	NC	NC	NC
		Femmes adultes	NC	NC	NC	Situation intermédiaire	Le risque est négligeable
		Hommes adultes	NC	Le risque est négligeable			
16	Produit insecticide en aérosol	Femmes enceintes	Le risque est négligeable	NC	NC	NC	NC
		Femmes adultes	NC	NC	NC	Situation intermédiaire	Le risque est négligeable
		Hommes adultes	NC	Le risque est négligeable	-		
17	Carburant – stations-service	Femmes enceintes	Le risque est négligeable	NC	NC	NC	NC
		Femmes adultes	NC	NC	NC	Le risque est négligeable	
		Hommes adultes	NC	Le risque est négligeable	-		
-	Médias (air intérieur, extérieur)	Femmes enceintes	Le risque est négligeable	NC	NC	NC	-

N°	Scénarios	Population cible	Risque développement	Risque fertilité		Risque neurotoxique	
				Etape 1	Etape 2	Etape 1	Etape 2
		Femmes adultes	NC	NC	NC	Le risque est négligeable	
		Hommes adultes	NC	NC	NC		

NC : non concerné

Etape 1 : Comparaison directe de la concentration d'exposition liée à un évènement au RT)

Etape 2 : Comparaison de la concentration d'exposition pondérée au RT)

Annexe 5 : synthèse des résultats d'ERS du n-hexane pour la population professionnelle

N°	Scénarios	Population cible	Risque développement	Risque fertilité		Risque neurotoxique	
				Etape 1	Etape 2	Etape 1	Etape 2
1	Colle liquide	Femmes enceintes	Il existe des situations à risque	NC	NC	NC	NC
		Femmes adultes	NC	NC	NC	NC	Il existe des situations à risque
		Hommes adultes	NC	NC	Situation intermédiaire		
2	Diluant colles	Femmes enceintes	Il existe des situations à risque	NC	NC	NC	NC
		Femmes adultes	NC	NC	NC	NC	Il existe des situations à risque
		Hommes adultes	NC	NC	Situation intermédiaire		
4	Peinture liquide	Femmes enceintes	Il existe des situations présumées à risque	NC	NC	NC	NC
		Femmes adultes	NC	NC	NC	NC	Il existe des situations présumées à risque
		Hommes adultes	NC	NC	Situation intermédiaire		
5	Peinture aérosol	Femmes enceintes	Il existe des situations présumées à risque	NC	NC	NC	NC
		Femmes adultes	NC	NC	NC	NC	Il existe des situations présumées à risque
		Hommes adultes	NC	NC	Situation intermédiaire		
7	Produit dégraissant / lubrifiant pour métaux en aérosol	Femmes enceintes	Il existe des situations présumées à risque	NC	NC	NC	NC
		Femmes adultes	NC	NC	NC	NC	Il existe des situations présumées à risque
		Hommes adultes	NC	NC	Situation intermédiaire		

N°	Scénarios	Population cible	Risque développement	Risque fertilité		Risque neurotoxique	
				Etape 1	Etape 2	Etape 1	Etape 2
8	Désodorisant d'atmosphère pour voiture solide	Femmes enceintes	Le risque est négligeable	NC	NC	NC	NC
		Femmes adultes	NC	NC	NC	NC	Le risque est négligeable
		Hommes adultes	NC	NC	Le risque est négligeable		
9	Désodorisant d'atmosphère pour voiture en aérosol	Femmes enceintes	Situation intermédiaire	NC	NC	NC	NC
		Femmes adultes	NC	NC	NC	NC	Situation intermédiaire
		Hommes adultes	NC	NC	Le risque est négligeable		
10	Produit rénovateur pour plastiques automobiles en aérosol	Femmes enceintes	Situation intermédiaire	NC	NC	NC	NC
		Femmes adultes	NC	NC	NC	NC	Situation intermédiaire
		Hommes adultes	NC	NC	Le risque est négligeable		
11	Produit liquide détachant textiles et cuirs ménagers	Femmes enceintes	Il existe des situations présumées à risque	NC	NC	NC	NC
		Femmes adultes	NC	NC	NC	NC	Il existe des situations présumées à risque
		Hommes adultes	NC	NC	Situation intermédiaire		
12	Produit détachant textiles et cuirs ménager en aérosol	Femmes enceintes	Le risque est négligeable	NC	NC	NC	NC
		Femmes adultes	NC	NC	NC	NC	Le risque est négligeable
		Hommes adultes	NC	NC	Le risque est négligeable		
13	Produit imperméabilisant textiles et cuirs ménager en aérosol	Femmes enceintes	Il existe des situations présumées à risque	NC	NC	NC	NC
		Femmes adultes	NC	NC	NC	NC	Il existe des situations

N°	Scénarios	Population cible	Risque développement	Risque fertilité		Risque neurotoxique	
				Etape 1	Etape 2	Etape 1	Etape 2
		Hommes adultes	NC	NC	Situation intermédiaire		présumées à risque
14	Produit liquide décapant bois	Femmes enceintes	Il existe des situations présumées à risque	NC	NC	NC	NC
		Femmes adultes	NC	NC	NC		
		Hommes adultes	NC	NC	Il existe des situations présumées à risque	NC	Il existe des situations présumées à risque
15	Produit d'entretien du bois en aérosol	Femmes enceintes	Il existe des situations présumées à risque	NC	NC	NC	NC
		Femmes adultes	NC	NC	NC		
		Hommes adultes	NC	NC	Situation intermédiaire	NC	Situation intermédiaire
17	Carburant – stations-service	Femmes enceintes	Situation intermédiaire	NC	NC	NC	NC
		Femmes adultes	NC	NC	NC		
		Hommes adultes	NC	NC	Le risque est négligeable	NC	Situation intermédiaire

NC : non concerné

Etape 1 : Comparaison directe de la concentration d'exposition liée à un évènement au RT)

Etape 2 : Comparaison de la concentration d'exposition pondérée au RT)

Annexe 6 : Synthèse des résultats d'ERS du toluène pour la population générale

N°	Scénarios	Population cible	Risque développement	Risque neurologique	
				Etape 1	Etape 2
1	Colle liquide	Femmes enceintes	Il existe des situations présumées à risque	NC	NC
2	Colle aérosol	Femmes enceintes	Le risque est négligeable	NC	NC
3	Peinture liquide	Femmes enceintes	Il existe des situations présumées à risque	NC	NC
4a	Diluant peinture – dilution des taches	Femmes enceintes	Il existe des situations présumées à risque	NC	NC
4b	Diluant peinture – nettoyage matériel	Femmes enceintes	Il existe des situations présumées à risque	NC	NC
5	Peinture aérosol	Femmes enceintes	Le risque est négligeable	NC	NC
6	Peinture loisirs	Femmes enceintes	Le risque est négligeable	NC	NC
		Adultes	NC	Le risque est négligeable	
7	Vernis liquide	Femmes enceintes	Il existe des situations présumées à risque	NC	NC
8	Produit liquide décapant bois	Femmes enceintes	Il existe des situations présumées à risque	NC	NC
9	Produit d'entretien du bois en aérosol	Femmes enceintes	Le risque est négligeable	NC	NC
		Adultes	NC	Le risque est négligeable	
10	Produit dégraissant pour métaux en aérosol	Femmes enceintes	Situation intermédiaire	NC	NC

N°	Scénarios	Population cible	Risque développement	Risque neurologique	
				Etape 1	Etape 2
11	Produit rénovateur pour plastiques automobiles en aérosol	Femmes enceintes	Il existe des situations présumées à risque	NC	NC
12	Carburant – stations-service	Femmes enceintes	Le risque est négligeable	NC	NC
		Adultes	NC	Le risque est négligeable	
-	Médias (air intérieur, extérieur)	Femmes enceintes	Le risque est négligeable	NC	NC
		Adultes	NC	Le risque est négligeable	

NC : non concerné

Etape 1 : Comparaison directe de la concentration d'exposition liée à un événement au RT)

Etape 2 : Comparaison de la concentration d'exposition pondérée au RT)

Annexe 7 : synthèse des résultats d'ERS du toluène pour la population professionnelle

N°	Scénarios	Population cible	Risque développement	Risque neurologique	
				Etape 1	Etape 2
1	Colle liquide	Femmes enceintes	Il existe des situations à risque	NC	NC
		Adultes	NC	NC	Il existe des situations à risque
3	Peinture liquide	Femmes enceintes	Il existe des situations à risque	NC	NC
		Adultes	NC	NC	Il existe des situations à risque
4	Diluant peinture	Femmes enceintes	Il existe des situations à risque	NC	NC
		Adultes	NC	NC	Il existe des situations à risque
5	Peinture aérosol	Femmes enceintes	Situation intermédiaire	NC	NC
		Adultes	NC	NC	Le risque est négligeable
7	Vernis liquide	Femmes enceintes	Il existe des situations à risque	NC	NC
		Adultes	NC	NC	Il existe des situations à risque
8	Produit liquide décapant bois	Femmes enceintes	Il existe des situations présumées à risque	NC	NC
		Adultes	NC	NC	Il existe des situations présumées à risque
10	Produit dégraissant pour métaux en aérosol	Femmes enceintes	Il existe des situations présumées à risque	NC	NC
		Adultes	NC	NC	Il existe des situations présumées à risque
11	Produit rénovateur pour plastiques automobiles en aérosol	Femmes enceintes	Il existe des situations présumées à risque	NC	NC
		Adultes	NC	NC	Il existe des situations présumées à risque

N°	Scénarios	Population cible	Risque développement	Risque neurologique	
				Etape 1	Etape 2
12	Carburant – stations-service	Femmes enceintes	Situation intermédiaire	NC	NC
		Adultes	NC	NC	Le risque est négligeable

NC : non concerné

Etape 1 : Comparaison directe de la concentration d'exposition liée à un évènement au RT)

Etape 2 : Comparaison de la concentration d'exposition pondérée au RT)

Annexe 8 : synthèse des résultats d'ERS du cis-CTAC pour la population générale

N°	Scénarios	Population cible	Risque développement	Risque systémique	
				Etape 1	Etape 2
1	Produit de traitement des textiles en aérosol	Femmes enceintes	Le risque est négligeable	NC	NC
		Femmes adultes	NC	Le risque est négligeable	NC
		Hommes adultes	NC	Le risque est négligeable	NC
2	Produit de traitement des textiles sous forme liquide	Femmes enceintes	Situation intermédiaire	NC	NC
3	Produit répulsif sous forme de gel à appliquer sur la peau	Femmes enceintes	Il existe des situations présumées à risque	NC	NC
		Femmes adultes	NC	Il existe des situations présumées à risque	Situation intermédiaire
		Hommes adultes	NC	Il existe des situations présumées à risque	Situation intermédiaire
4	Produit répulsif en aérosol à appliquer sur la peau	Femmes enceintes	Situation intermédiaire	NC	NC
		Femmes adultes	NC	Situation intermédiaire	Le risque est négligeable
		Hommes adultes	NC	Situation intermédiaire	Le risque est négligeable
5a	Détergent : Nettoyant ménager de surface sous forme liquide	Femmes enceintes	Le risque est négligeable	NC	NC
		Femmes adultes	NC	Le risque est négligeable	NC
		Hommes adultes	NC	Le risque est négligeable	NC
5b	Détergent : Nettoyant ménager de surface en lingettes	Femmes enceintes	Le risque est négligeable	NC	NC
		Femmes adultes	NC	Le risque est négligeable	NC
		Hommes adultes	NC	Le risque est négligeable	NC
5c	Détergent : Nettoyant ménager de surface en aérosol	Femmes enceintes	Le risque est négligeable	NC	NC
		Femmes adultes	NC	Le risque est négligeable	NC
		Hommes adultes	NC	Le risque est négligeable	NC
6a	Adhésif : Colle liquide	Femmes enceintes	Situation intermédiaire	NC	NC

N°	Scénarios	Population cible	Risque développement	Risque systémique	
				Etape 1	Etape 2
6b	Adhésif : Colle en aérosol	Femmes enceintes	Le risque est négligeable	NC	NC
7	Peinture en aérosol	Femmes enceintes	Le risque est négligeable	NC	NC
8	Cire/polish : vernis pour bois	Femmes enceintes	Situation intermédiaire	NC	NC

NC : non concerné

Etape 1 : Comparaison directe de la concentration d'exposition liée à un évènement au RTi)

Etape 2 : Comparaison de la concentration d'exposition pondérée au RTi)

Annexe 9 : synthèse des résultats d'ERS du cis-CTAC pour la population professionnelle

N°	Scénarios	Population cible	Risque développement	Risque systémique	
				Etape 1	Etape 2
1	Produit de traitement des textiles en aérosol	Femmes enceintes	Le risque est négligeable	NC	NC
		Femmes adultes	NC	NC	Le risque est négligeable
		Hommes adultes	NC	NC	Le risque est négligeable
5a	Détergent : Nettoyant ménager de surface sous forme liquide	Femmes enceintes	Situation intermédiaire	NC	NC
		Femmes adultes	NC	NC	Le risque est négligeable
		Hommes adultes	NC	NC	Le risque est négligeable
5b	Détergent : Nettoyant ménager de surface en lingettes	Femmes enceintes	Le risque est négligeable	NC	NC
		Femmes adultes	NC	NC	Le risque est négligeable
		Hommes adultes	NC	NC	Le risque est négligeable
5c	Détergent : Nettoyant ménager de surface en aérosol	Femmes enceintes	Le risque est négligeable	NC	NC
		Femmes adultes	NC	NC	Le risque est négligeable
		Hommes adultes	NC	NC	Le risque est négligeable
6a	Adhésif : Colle liquide	Femmes enceintes	Situation intermédiaire	NC	NC
		Femmes adultes	NC	NC	Situation intermédiaire
		Hommes adultes	NC	NC	Situation intermédiaire
7	Peinture en aérosol	Femmes enceintes	Le risque est négligeable	NC	NC
		Femmes adultes	NC	NC	Le risque est négligeable
		Hommes adultes	NC	NC	Le risque est négligeable
8	Cire/polish : vernis pour bois	Femmes enceintes	Situation intermédiaire	NC	NC
		Femmes adultes	NC	NC	Le risque est négligeable
		Hommes adultes	NC	NC	Le risque est négligeable

NC : non concerné

Etape 1 : Comparaison directe de la concentration d'exposition liée à un événement au RTi)

Etape 2 : Comparaison de la concentration d'exposition pondérée au RTi)

Annexe 10 : synthèse des résultats d'ERS de l'OPP pour la population générale

N°	Scénarios	Population cible	Risque développement	Risque systémique, cancérogène	
				Etape 1	Etape 2
1	Nettoyant désinfectant ménager de surface sous forme liquide	Femmes enceintes	Risque négligeable	NC	NC
		Femmes adultes	NC	Risque négligeable	NC
		Hommes adultes	NC	Risque négligeable	NC
2	Nettoyant désinfectant ménager de surface en lingettes	Femmes enceintes	Risque négligeable	NC	NC
		Femmes adultes	NC	Risque négligeable	NC
		Hommes adultes	NC	Risque négligeable	NC
3	Nettoyant désinfectant ménager de surface en aérosol	Femmes enceintes	Risque négligeable	NC	NC
		Femmes adultes	NC	Risque négligeable	NC
		Hommes adultes	NC	Risque négligeable	NC
4	Nettoyant sanitaire sous forme solide	Femmes enceintes	Risque négligeable	NC	NC
		Femmes adultes	NC	Risque négligeable	NC
		Hommes adultes	NC	Risque négligeable	NC
5	Désodorisant d'atmosphère pour les logements sous forme liquide	Femmes enceintes	Risque négligeable	NC	NC
		Femmes adultes	NC	Risque négligeable	NC
		Hommes adultes	NC	Risque négligeable	NC
6	Désodorisant d'atmosphère pour les voitures en aérosol	Femmes enceintes	Risque négligeable	NC	NC
7	Dégraissant pour métaux sous forme liquide	Femmes enceintes	Situation intermédiaire	NC	NC
8	Insecticide en aérosol	Femmes enceintes	Risque négligeable	NC	NC
		Femmes adultes	NC	Risque négligeable	NC
		Hommes adultes	NC	Risque négligeable	NC
-	Médias (air intérieur, extérieur)	Femmes enceintes	Risque négligeable	NC	NC
		Femmes adultes	NC	Risque négligeable	NC
		Hommes adultes	NC	Risque négligeable	NC

NC : non concerné

Etape 1 : Comparaison directe de la concentration d'exposition liée à un événement au RTi)

Etape 2 : Comparaison de la concentration d'exposition pondérée au RTi)

Annexe 11 : Synthèse des résultats d'ERS de l'OPP pour la population professionnelle.

N°	Scénarios	Population cible	Risque développement	Risque systémique, cancérigène	
				Etape 1	Etape 2
1	Nettoyant désinfectant ménager de surface sous forme liquide	Femmes enceintes	Risque négligeable	NC	NC
		Femmes adultes	NC	NC	Risque négligeable
		Hommes adultes	NC	NC	Risque négligeable
2	Nettoyant désinfectant ménager de surface en lingettes	Femmes enceintes	Risque négligeable	NC	NC
		Femmes adultes	NC	NC	Risque négligeable
		Hommes adultes	NC	NC	Risque négligeable
3	Nettoyant désinfectant ménager de surface en aérosol	Femmes enceintes	Situation intermédiaire	NC	NC
		Femmes adultes	NC	NC	Risque négligeable
		Hommes adultes	NC	NC	Risque négligeable
6	Scénario désodorisant d'atmosphère pour voiture en aérosol	Femmes enceintes	Risque négligeable	NC	NC
		Femmes adultes	NC	NC	Risque négligeable
		Hommes adultes	NC	NC	Risque négligeable

NC : non concerné

Etape 1 : Comparaison directe de la concentration d'exposition liée à un évènement au RTi)

Etape 2 : Comparaison de la concentration d'exposition pondérée au RTi)

Annexe 12 : Synthèse des résultats d'ERS du MTBE pour la population générale.

Scénarios	Population cible	Reprotoxicité Adultes et enfants (masculin) (dose critique 1)	Modification du taux circulant d'hormones (dose critique 2)	Développement (dose critique 3)	Reprotoxicité Adultes (masculins et féminins) (dose critique 4)
« carburant automobile »	Adultes (masculins)	Le risque est négligeable	Le risque est négligeable	NC	Le risque est négligeable
	Femmes enceintes	NC	NC	Le risque est négligeable	NC
	Adultes (féminins)	NC	NC	NC	Le risque est négligeable
	Enfant (masculin)	Le risque est négligeable	NC	NC	NC
Media (air intérieur et extérieur)	Adultes (masculins)	Le risque est négligeable	Le risque est négligeable	NC	Le risque est négligeable
	Femmes enceintes	NC	NC	Le risque est négligeable	NC
	Adultes (féminins)	NC	NC	NC	Le risque est négligeable
	Enfant (masculins)	Le risque est négligeable	NC	NC	NC

NC : non concerné

Annexe 13 : Synthèse des résultats d'ERS du MTBE pour la population professionnelle.

Scénario	Population cible	Reprotoxicité (adultes masculins) (dose critique 1)	Modification du taux circulant d'hormones (dose critique 2)	Développement (dose critique 3)	Reprotoxicité Adultes (masculins et féminins) (dose critique 4)
« carburant automobile »	Adultes (masculins)	Situation intermédiaire	Situation intermédiaire	NC	Il existe des situations à risque
	Adultes (féminins)	NC	NC	NC	Il existe des situations à risque
	Femmes enceintes	NC	NC	Situation intermédiaire	NC

NC : non concerné

**Evaluation des risques sanitaires
liés à la présence de substances perturbatrices
endocriniennes et/ou reprotoxiques
dans les produits de consommation**

Méthyl tert-butyl éther (MTBE)

(n° CAS : 1634-04-4)

Saisine « n° 2009-SA-0331 »

RAPPORT
d'expertise collective

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

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

Décembre 2013

Mots clés

MTBE, Substances reprotoxiques, reprotoxicité, fertilité, perturbateur endocrinien, évaluation des risques sanitaires, produits de consommation.

Présentation des intervenants

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

GRUPE DE TRAVAIL « PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET REPROTOXIQUES DE CATÉGORIE 3 »

Président

M. Claude EMOND – Université de Montréal, Canada

Vice-président

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

Membres

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

M. Brice APPENZELLER - Responsable de laboratoire de biomonitoring - Centre de Recherche Public en Santé, Luxembourg

M. Mohammed BENHAMED - Médecin - endocrinologue - toxicologue - INSERM. *Démission le 16 février 2013*

M. Nicolas BERTRAND - Ingénieur - INRS

M. Olivier BLANCHARD - Expologue - EHESP

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

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

Mme Elisabeth ELEFANT - Médecin spécialisé en tératologie humaine - Centre de référence sur les Agents tératogènes - AP-HP hôpital Armand Trousseau, Paris

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

Mme Véronique EZRATTY - EDF, Médecin de l'Institut Gustave Roussy (Villejuif) et d'un service de prévention et de dépistage des tumeurs de la ville de Paris

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

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

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

M. Frédéric LEMARCHAND - Analyse sociologique - Université de Caen. *Démission le 22 janvier 2013*

Mme Laura MAXIM - Chargée de recherche - CNRS

Mme Corinne MANDIN - Ingénieur expologue - CSTB

M. Christophe MINIER - Ecotoxicologue - Université du Havre

M. Luc MULTIGNER - Médecin épidémiologiste - INSERM

M. Alexandre PERY - Responsable d'unité - INERIS

M. Wilfried SANCHEZ - Ecotoxicologue - INERIS

Mme Anne STEENHOUT - Exposition agrégée - Université libre de Bruxelles, Belgique

Mme Larissa TAKSER - Médecin épidémiologiste - Université de Sherbrooke, Canada

M. Patrick THONNEAU - Médecin - INSERM

Mme Catherine VIGUIE – Vétérinaire – Directrice de Recherche INRA

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

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

- CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques »

Président

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

Vice-Président

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

Membres

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

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

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

Mme Anne CHEVALIER – épidémiologiste retraitée - InVS

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

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

Mme Dominique GUENOT – Chargée de recherche - CNRS

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

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

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

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

Mme Annie LAUDET - Pharmacien toxicologue retraitée – INRS

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

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

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

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

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Claire BEAUSOLEIL – Chef de projet scientifique - Anses

M. François POUZAUD – Chef de projet scientifique - Anses

Contribution scientifique

Mme Emmanuelle DURAND – Chargée de projet scientifique - Anses

Mme Carole LEROUX – Chargée de projet scientifique - Anses

Mme Valérie PERNELET-JOLY – Chef d'unité - Anses

M. Guillaume PÉROUEL – Chargé de projet scientifique – Anses

M. François POUZAUD – Chef de projet scientifique - Anses

M. Christophe ROUSSELLE – Chef d'unité – Anses

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PETRE – Assistante – Anses

SOMMAIRE

Présentation des intervenants.....	3
Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions.....	7
Sigles et Abréviations	21
Liste des tableaux	22
Liste des figures	22
1 Présentation de la substance	23
2 Règlementation	25
3 Caractérisation des dangers	26
4 Caractérisation des expositions au MTBE	30
4.1 Identification des usages	30
4.2 Caractérisation des expositions liées à l'utilisation de mélanges contenant du MTBE– approche usages	30
4.3 Caractérisation des expositions relatives aux environnements intérieurs et extérieurs – approche médias	33
4.3.1 Rappel des données d'exposition retenues	33
4.3.2 Distribution des concentrations d'exposition au MTBE via l'air intérieur des logements et l'air extérieur.....	34
5 Caractérisation des relations dose-réponse : calcul des repères toxicologiques.....	36
5.1 Repères toxicologiques internes - effets reprotoxiques.....	36
5.2 Repères toxicologiques externes - effets reprotoxiques	37
6 Caractérisation des risques sanitaires liés à l'exposition au MTBE	38
6.1 Caractérisation des risques sanitaires liés à l'exposition au MTBE présent dans le « carburant automobile »	38
6.1.1 Interprétation des résultats	38
6.1.2 Scénario « carburant automobile » – stations-service	40
6.2 Caractérisation des risques sanitaires liés à l'exposition au MTBE via les environnements intérieurs et extérieurs.....	41
6.2.1 Interprétation des résultats	41
6.2.2 Résultats de l'approche média	42
7 Synthèse des résultats d'ERS.....	43
8 Discussions et conclusions	44
8.1 Caractérisation des dangers du MTBE	44
8.2 Caractérisation des expositions au MTBE	45
8.3 Caractérisation des risques sanitaires	47
9 Perspectives et recommandations.....	51
10 Bibliographie	52
11 Annexes.....	54

Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions

Relatif à « Evaluation des Risques Sanitaires liés à la présence de methyl-tert-butyl-ether (MTBE) dans les produits de consommation »

Ce document synthétise les travaux du comité d'experts spécialisé et du groupe de travail.

Présentation de la question posée

L'Afsset¹ a été saisie le 9 juin 2009 par la Direction générale de la santé (DGS) afin de réaliser une expertise sur les risques sanitaires liés à l'exposition à des substances reprotoxiques de catégorie 3² (R3) (selon la directive 67/548/CE) et/ou perturbatrices endocriniennes (PE) présentes dans des produits de consommation mis sur le marché en France, en incluant les populations vulnérables et les professionnels manipulant des produits de consommation dits « grand public » dans le cadre de leur activité (hors fabrication, transformation, distribution et élimination).

Les substances PE et/ou R2 devant faire l'objet d'une évaluation prioritaire sont : le n-hexane (n° CAS : 110-54-3), le toluène (n° CAS : 108-88-3), le cis-1(3-chloroallyl)-3,5,7-triaza-1-Azonia adamantane (*cis*-CTAC) (n° CAS : 51229-78-8), l'o-phénylphénol (OPP) (n° CAS : 90-43-7), le methyl tert-butyl éther (MTBE) (n° CAS : 1634-04-4).

Cette note concerne l'ERS liés à la présence de MTBE dans les produits de consommation.

Le contexte dans lequel s'inscrit cette démarche se limite aux champs de compétences pour lesquels l'Agence avait initialement été saisie. Elle ne vise pas à documenter les expositions *via* la consommation d'aliments ou l'utilisation de produits phytosanitaires, de médicaments à usages humain ou vétérinaire, de produits cosmétiques ou de dispositifs médicaux.

Organisation de l'expertise

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Évaluation des risques liés aux substances chimiques » l'instruction de cette saisine. L'Agence a également mandaté le groupe de travail « Perturbateurs Endocriniens et Substances Reprotoxiques de Catégorie 3 » (GT PE) pour cette instruction.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Les rapports produits par le groupe de travail tiennent compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

¹ L'Afsset et l'Afssa ont fusionné le 1^{er} juillet 2010 pour créer l'Anses.

² Les substances classées reprotoxiques de catégorie 3 selon la directive 67/548/CEE sont désormais classées toxiques pour la reproduction de catégorie 2 selon le règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP (Classification, Labelling, Packaging).

Les travaux des experts ont conduit à l'élaboration de plusieurs documents :

- Un rapport sur la « Méthode d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances PE et/ou R2 dans les produits de consommation » qui expose la démarche adoptée par le GT PE. Le document final a été adopté par le CES le 19/12/2013.
- Un rapport sur la caractérisation des dangers du MTBE qui présente le profil toxicologique du MTBE jusqu'à la sélection des doses critiques à considérer pour l'ERS. Le document a été adopté par le CES le 31/05/2012.
- Un rapport « filières, usages et exposition » qui présente les données d'exposition au MTBE : ses propriétés physico-chimiques, la réglementation applicable les résultats de l'enquête de filières, de l'extraction des bases de données et de la revue bibliographique ayant servis à identifier les produits de consommation contenant du MTBE et les données de composition associées ainsi que les données de contamination environnementale. Ce document se conclut par la définition des scénarios d'exposition retenus pour l'ERS et les calculs des niveaux d'exposition externes. Le document a été adopté par le CES le 31/05/2012.
- Un rapport sur l'« Évaluation des risques sanitaires liés à la présence de MTBE dans les produits de consommation » qui présente les résultats et les conclusions de l'ERS pour le MTBE. Le rapport final a été adopté par le CES le 19/12/2013.

Les conclusions et recommandations du CES qui font l'objet de cette note s'appuient sur ces documents.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise ».

Description de la méthode

La caractérisation des risques sanitaires liés à la présence de MTBE dans les produits de consommation a été réalisée selon la démarche en 4 étapes proposée en 1983 par le National Research Council (NRC, 1983). Les experts ont pris en compte pour l'ERS l'existence de populations sensibles présentant des fenêtres de susceptibilité liées aux différentes phases de la vie humaine (période de grossesse par exemple).

1) Caractérisation du danger et des relations dose-réponse :

Conformément à la demande formulée dans la saisine, les effets du MTBE en lien avec la reproduction ont été spécifiquement caractérisés. L'existence d'effets perturbateurs endocriniens non reprotoxiques n'a pas été évaluée dans le cadre de ces travaux. Néanmoins, les effets non reprotoxiques et non PE les plus sensibles ou les effets dont la sévérité a été jugée importante par les experts ont aussi été considérés pour l'ERS. Ainsi, pour chaque effet retenu, une étude clef a été choisie et des doses critiques (e.g. NOAEL / LOAEL) ont été proposées par les experts en vue de leur utilisation pour l'ERS. Enfin, les populations sensibles à considérer pour l'ERS ont été discutées par rapport aux périodes d'exposition des études clefs.

In fine, une marge de sécurité (MS), définie comme le produit des facteurs d'incertitude (FI ou UF), a été appliquée aux doses critiques retenues pour le calcul des repères toxicologiques (RT) pour la population générale et professionnelle. Les facteurs d'incertitudes pris en compte

dans les marges de sécurité ont été appliqués par défaut, de façon homogène pour l'ensemble des substances PE et/ou R2³. Aucun ajustement allométrique ou dosimétrique n'a été réalisé.

2) Caractérisation des expositions liées à la présence de MTBE dans les produits de consommation

Les expositions liées à la présence du MTBE dans les produits de consommation ont été évaluées :

- Pour la population générale, incluant les populations vulnérables ;
- Pour la population professionnelle manipulant des produits finis dits « grand public » dans le cadre de leur activité (hors fabrication, transformation, distribution et élimination).

Dans un premier temps, une identification des produits de consommation contenant du MTBE mis sur le marché en France a été effectuée. Ce recensement s'appuie sur les résultats d'une enquête de filières menée auprès des industriels français, complétée par une recherche bibliographique et l'extraction de bases de données renseignant la composition de produits de consommation (BNPC, Sepia, Simmbad) ou des mesures d'exposition aux substances chimiques (Colchic).

A partir des informations recensées lors de l'étape d'identification des produits de consommation, les experts ont sélectionné un usage susceptible d'engendrer une exposition du consommateur au MTBE et pour lequel des données permettant de quantifier celle-ci étaient disponibles. A noter que les usages non prévus dans le cadre de ces travaux⁴ et les mésusages n'ont pas été considérés. Des scénarios d'exposition ont été définis pour cet usage en fonction des populations concernées.

En parallèle, les données de contamination environnementale en MTBE ont été recherchées dans la littérature, dans l'objectif de caractériser l'exposition *via* l'air intérieur des bâtiments, l'air extérieur et les poussières déposées dans les bâtiments. L'exposition au MTBE *via* d'autres médias d'exposition (eau, alimentation, etc.) n'a pas été évaluée dans le cadre de ces travaux.

Dans un second temps, les niveaux d'exposition ont été calculés à partir de données mesurées. Pour ces calculs, une approche probabiliste reposant sur la distribution de probabilités des différents paramètres d'exposition a été retenue. Une analyse de sensibilité a par ailleurs été réalisée afin de déterminer l'influence des différents paramètres sur les niveaux d'exposition.

³ Un facteur d'incertitude inter-espèce (UF_A) de 10 pour tenir compte des différences de toxicocinétique et de toxicodynamie entre l'animal et l'Homme, dans le cas d'une étude réalisée chez l'animal.

Un facteur d'incertitude inter-individuelle (UF_H) pour tenir compte des différences de toxicocinétique et de toxicodynamie au sein de l'espèce humaine. Pour la population générale, un UF_H de 10 est retenu pour tenir compte des populations sensibles et vulnérables. Pour la population professionnelle, un UF_H de 10 est retenu pour les effets sur le développement dans la mesure où la population ciblée (femmes enceintes) est une population sensible et un UF_H de 5 pour les autres effets, dans la mesure où la population professionnelle est plus homogène que la population générale.

Le cas échéant, un facteur d'incertitude (UF_L) de 3 lié à l'usage d'un LOAEL plutôt que d'un NOAEL

⁴ Produits phytosanitaires, de médicaments à usages humain ou vétérinaire, de cosmétiques ou de dispositifs médicaux

3) Caractérisation des risques sanitaires

La distribution des niveaux d'exposition a été comparée avec le repère toxicologique (RT) calculé pour chacune des doses critiques retenues et chaque population cible en vue de caractériser les risques liés au MTBE.

Les effets considérés pour l'ERS ont été évalués pour des fenêtres de sensibilité spécifiques ou pour des expositions chroniques ou sub-chroniques. La pertinence de comparer des expositions intermittentes liées à l'utilisation plus ou moins fréquente des produits de consommation a été discutée, au regard de la fréquence d'utilisation du produit et de l'effet critique retenu. En effet, d'après les informations disponibles, les fréquences d'utilisation des produits de consommation peuvent s'échelonner d'une à plusieurs fois par jour, par semaine, par mois ou par an. Pour les effets sur le développement, il a été admis par les experts qu'une exposition unique pouvait suffire à la survenue de l'effet si elle survient lors d'une phase critique du développement embryon-fœtal. La dose d'exposition liée à un seul événement a ainsi été comparée directement aux RT calculés pour un effet sur le développement. Pour les autres effets considérés, l'exercice d'ERS n'a été jugé pertinent que si l'utilisation du produit de consommation pouvait approcher les conditions d'exposition expérimentales, soit une utilisation fréquente. Dans le cadre de ces travaux, les experts ont considéré que l'utilisation du produit devait avoir lieu au minimum une fois par semaine pour que l'usage soit considéré comme fréquent.

En parallèle, le même exercice d'ERS a été conduit pour l'exposition quotidienne au bruit de fond environnemental quel que soit l'effet considéré.

Les experts ont considéré que le risque pouvait être écarté à partir du moment où le percentile 95 (P95) de la distribution de l'exposition était inférieur aux repères toxicologiques. Deux situations sont alors possibles, elles sont illustrées sur la figure 1 :

- **Situation 1** : lorsque le P95 de la distribution de concentrations d'exposition est supérieur au RT, les experts concluent qu'« il existe **des situations présumées à risque** » si les expositions sont modélisées ou qu'« **il existe des situations à risque** » si les expositions sont mesurées.
- **Situation 2** : lorsque le P95 de la distribution de concentrations d'exposition est inférieur au RT, les experts concluent que **le risque est « négligeable »**.

Toutefois, lorsque le P95 de l'exposition dépasse 10 % du RT, l'exposition liée à l'utilisation du produit ou au bruit de fond environnemental est considérée par les experts comme significative par rapport aux RT. Ces situations sont qualifiées « **d'intermédiaires** », notamment pour souligner le fait qu'une exposition concomitante à la substance *via* d'autres sources pouvait conduire à des situations à risque (ou présumées à risque) pour le consommateur.

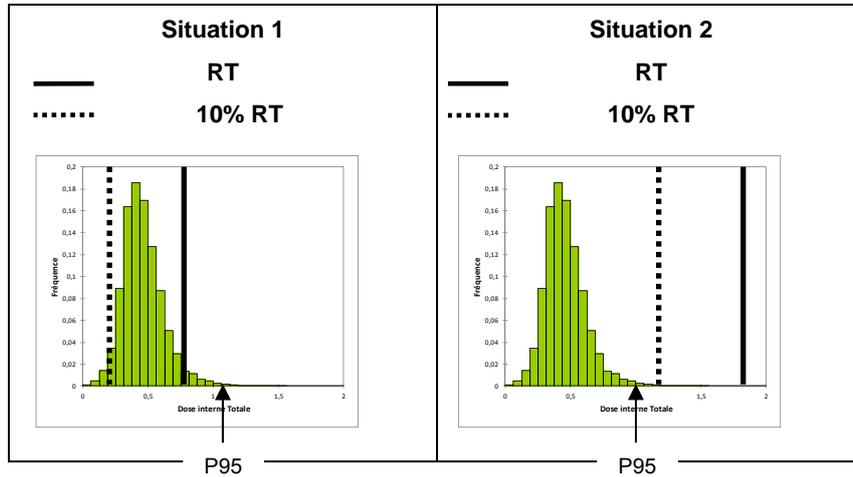


Figure 1 : Interprétation des résultats (distribution de la concentration d'exposition et repère toxicologique)

Résultats de l'expertise

Le MTBE est un composé organique de la famille des éthers, il se présente sous la forme d'un liquide incolore à température et pression ambiantes. L'étude de la bibliographie a montré qu'en France, jusqu'en 2005, le MTBE était utilisé principalement comme additif oxygéné de l'essence. Néanmoins, sa production s'est vue réduite au profit de l'ETBE⁵ suite à l'adoption, par l'Union européenne, de la directive 2003/30/CE incitant, par des réductions d'impôts, à l'utilisation de biocarburant. Cette directive inclut l'usage de bioéthanol pour la synthèse d'ETBE.

Le MTBE est classé en tant que perturbateur endocrinien de catégorie 1 (PE 1) selon les données européennes du DHI⁶.

Enfin, cette substance fait l'objet d'une valeur limite indicative européenne d'exposition professionnelle dont la transposition en droit français a conduit à la fixation d'une valeur limite d'exposition professionnelle sur 8 heures contraignante de 183,5 mg.m⁻³ (soit 50 ppm) et d'une valeur court terme (15 min) contraignante de 367 mg.m⁻³ (100 ppm) par le décret n° 2012-746 du 9 mai 2012.

1) Caractérisation du danger et des relations dose-réponse

L'expertise réalisée sur la base de l'ensemble des données disponibles conduit à retenir quatre doses critiques pour l'ERS. Deux doses critiques sont associées aux effets sur la reproduction et le développement (doses critiques 1 et 4).

Une dose critique associée aux effets de modifications du taux circulant d'hormones a également été retenue pour l'ERS (dose critique 2).

Une dose associée aux effets sur le développement in utero a également été retenue pour l'ERS (dose critique 3).

Parmi ces quatre doses critiques retenues, toutes sont issues d'études menées chez l'animal de laboratoire, deux par voie orale et deux par voie respiratoire. Une LOAEL de 400 mg.kg.pc⁻¹.j⁻¹ a pu être déterminée pour les effets sur la reproduction (Li et al., 2008). Cette valeur est

⁵ ETBE : éthyl tertio butyl éther

⁶ DHI Water & Environment (DHI) a été mandaté par la Commission européenne, DG environnement, par lettre du 10 novembre 2005, afin de conduire une étude intitulée « Study on enhancing the Endocrine Disrupter priority list with a focus on low production volume chemicals ». (DHI, Hørsholm, Danmark, 2007). 252 p. http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/final_report_2007.pdf

utilisée comme point de départ pour calculer le repère toxicologique qui sera utilisé pour évaluer les risques pour les adultes et les enfants (masculins) (dose critique 1).

Une NOAEL de $400 \text{ mg.kg.pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été retenue sur la base des effets sur la modification des taux circulant d'hormones après une exposition répétée. Cette valeur est utilisée comme point de départ pour calculer le repère toxicologique qui sera utilisé pour évaluer les risques pour les adultes (masculins) (dose critique 2).

Une NOAEC de 3600 mg.m^{-3} a été retenue pour les effets sur le développement in utero (Diminution du poids des nouveau-nés et retard d'ossification) du MTBE (Bevan *et al.*, 1997) pour évaluer les risques pour la population femmes enceintes et sa descendance (dose critique 3).

Enfin, une LOAEC de 900 mg.m^{-3} a été retenue pour les effets sur la reproduction (Biles *et al.*, 1987). Cette valeur est utilisée comme point de départ pour calculer le repère toxicologique qui sera utilisé pour évaluer les risques pour la population adulte dans son ensemble (dose critique 4).

Une marge de sécurité (MS), définie comme le produit des facteurs d'incertitude (FI ou UF) prenant en compte la transposabilité des effets observés de l'animal à l'Homme, la variabilité au sein de la population humaine (population générale ou professionnelle) et l'incertitude liée à l'utilisation d'un LOAEL/LOAEC plutôt que d'un NOAEL/NOAEC a été appliquée aux doses critiques retenues pour le calcul des RT pour la population générale et professionnelle. Il convient de souligner que ces facteurs ont été appliqués par défaut, en l'absence de données spécifiques concernant la sensibilité de l'Homme à cette substance.

Pour les études par voie orale, les RT ont été convertis en dose interne afin de les comparer aux doses internes d'exposition par inhalation. Les quatre repères toxicologiques calculés pour l'ERS pour la population générale et professionnelle sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1 : Récapitulatif des doses critiques sur la reproduction retenues et calcul des repères toxicologiques internes pour la conduite de l'ERS

	Dose critique 1	Dose critique 2
Type d'effet	Reprotoxicité	Modification des taux circulant d'hormones
Population cible	Adultes et Enfants (masculins)	Adultes (masculins)
Exposition considérée pour l'ERS	Répétée sur plusieurs semaines	Répétée sur plusieurs semaines
Etude source	Li <i>et al</i> 2008 Augmentation du pourcentage de spermatozoïdes anormaux, ↑ (40%) du taux de LH à J28	De Peyster <i>et al</i> 2003 ↓ (35%) du taux de testostérone, ↑ (80%) taux de corticostérone à J28
Espèce	Rat	Rat
Type d'exposition	Pendant 28 jours	Pendant 28 jours
Voie d'exposition initiale	Voie orale	Voie orale
NOAEL ou LOAEL source (mg/Kg.pc/j)	LOAEL 400 mg/kg/j	NOAEL 400 mg/kg/j
NOAEL ou LOAEL source ajustée (mg/Kg.pc/j)	Pas d'ajustement	
Taux d'absorption	1	1
NOAEL ou LOAEL source ajustée (mg/Kg.pc/j)	400	400
Marge de sécurité – population générale	300 (UFL = 3 ; UFA = 10 ; UFH = 10)	100 (UFA = 10 ; UFH = 10)
Marge de sécurité – population professionnelle	150 (UFL = 3 ; UFA = 10 ; UFH = 5)	50 (UFA = 10 ; UFH = 5)
RTi population générale (mg.kg.pc ⁻¹ .j ⁻¹)	1,3	4
RTi population professionnelle (mg.kg.pc ⁻¹ .j ⁻¹)	2,6 (NC pour la population cible «enfants »)	8

Tableau 2 : Récapitulatif des doses critiques sur la reproduction retenues et calcul des repères toxicologiques externes pour la conduite de l'ERS

	Dose critique 3	Dose critique 4
Type d'effet	Développement <i>in utero</i>	Reprotoxicité
Exposition considérée pour l'ERS	Unique pendant la grossesse	Répétée sur plusieurs semaines
Population cible	Femmes enceintes	Adultes (masculin et féminin)
Etude source	Bevan <i>et al.</i> , 1997b <i>Diminution du poids des nouveau-nés et retard d'ossification</i>	Biles <i>et al.</i> , 1987 <i>Diminution de l'indice de survie des nouveau-nés à PND4 (91% vs 98%).</i>
Espèce	Souris	rat
Type d'exposition	6 heures par jour. Du 6 ^{ème} au 15 ^{ème} jour de gestation	6 heures par jours, 5 jours par semaine pendant 12 semaines avant la période de reproduction
Voie d'exposition initiale	inhalation	inhalation
NOAEC ou LOAEC source (mg.m ⁻³)	NOAEC 3600 (1000 ppm)	LOAEC 900 (250 ppm)
NOAEC ou LOAEC ajustée sur 24 h (population générale) (mg.m ⁻³)	900	160
NOAEC ou LOAEC ajustée sur 8 h (population professionnelle) (mg.m ⁻³)	2700	675
Marge de sécurité – population générale	100 (UFA = 10 ; UFH = 10)	300 (UFL = 3 ; UFA = 10 ; UFH = 10)
Marge de sécurité – population professionnelle	100 (UFA = 10 ; UFH = 10)	150 (UFL = 3 ; UFA = 10 ; UFH = 5)
RT population générale (mg.m ⁻³)	9	0,53
RT population professionnelle (mg.m ⁻³)	27	4,5

L'ERS est conduite pour chacun des effets critiques et chaque population cible à partir des RT et RTi calculés dans le tableau 1 et le tableau 2.

2) Caractérisation des expositions au MTBE⁷

Un seul usage a été identifié et développé ; il s'agit de l'usage « carburant automobile ». Il s'appuie sur des données de mesures réalisées par les CARSAT et l'INRS, disponibles dans la base de données Colchic. Pour la population générale, les données issues de prélèvements d'ambiance ont été utilisées puis moyennées dans le but de prendre en compte le temps de présence du consommateur et d'aboutir à une concentration d'exposition représentative d'une exposition sur 24 h. Les concentrations d'exposition ainsi calculées varient de 0,7 à 34 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Néanmoins, ces résultats s'appuient sur un faible nombre de mesures (N = 6). Pour la population professionnelle, la caractérisation des expositions tient compte des données de concentrations issues de prélèvements individuels représentatives d'une exposition globale au cours d'une journée de travail. Les concentrations d'exposition ainsi calculées varient de 0,3 à 34 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$. Pour rappel, ces résultats ont pu être obtenus dans des conditions d'exposition particulières et ne peuvent prétendre être dans tous les cas représentatifs d'un secteur professionnel donné.

L'exposition environnementale au MTBE a été investiguée pour les médias air intérieur et extérieur. Aucune donnée de contamination dans les poussières n'est rapportée dans la littérature.

En l'absence de données françaises des études belge et finlandaise ont été retenues pour l'estimation des concentrations en MTBE dans l'air extérieur et dans l'air intérieur des logements. Les concentrations mesurées dans les logements ont été assimilées à tous les environnements intérieurs. Le niveau d'exposition au MTBE tenant compte du temps passé dans les environnements intérieurs et extérieurs varie de 0,15 à 23 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Les résultats de l'analyse de sensibilité montrent que le paramètre le plus influent sur la concentration d'exposition est la concentration en MTBE dans l'air intérieur.

Les synthèses des données d'exposition au MTBE sont annexées à la présente note.

3) Caractérisation des risques sanitaires

Les résultats de l'ERS pour la population générale et professionnelle sont présentés en annexe 3.

⁷ Compte tenu de l'utilisation croissante de l'ETBE comme additif suite à la parution de la Directive européenne 2003/30/CE. Des données de mesures de l'ETBE ont également été extraites de la base de données Colchic à titre de comparaison avec les données de mesures du MTBE. Le nombre de mesures reste faible, respectivement 11 et 26 pour les prélèvements d'ambiance et les prélèvements individuels. Il ressort que les concentrations en ETBE issues de prélèvements individuels sont proches de celles observées pour le MTBE, et sont sensiblement plus élevées pour les mesures réalisées en ambiance.

→ **Résultats d'ERS pour la population générale**

Compte tenu des hypothèses précédemment énoncées, les résultats d'ERS ont montré que, lors d'une exposition dans une station service, les risques pour la population générale, quel que soit l'effet considéré, sont **négligeables**.

De même les risques liés à l'exposition au bruit de fond environnemental pour la population générale sont **négligeables**.

→ **Résultats d'ERS pour la population professionnelle**

Compte tenu des hypothèses précédemment énoncées, les résultats d'ERS ont montré des situations à risque en lien avec la reproduction pour les adultes professionnels (hommes et femmes) dans le cadre d'opération de distribution ou de chargement de citerne (camion wagon).

En revanche :

- le risque pour le fœtus lié à une exposition de la femme enceinte dans un cadre professionnel est négligeable,
- les risques reprotoxiques (augmentation du pourcentage de spermatozoïdes anormaux) et les effets susceptibles de générer une modification des taux circulants d'hormones pour l'homme adulte sont également négligeables.

Néanmoins pour ces 2 situations, le CES souligne que l'exposition liée à cette source contribue à elle seule à plus de 10 % du RT. Il n'est pas exclu que l'exposition au MTBE *via* d'autres sources conduise à des niveaux d'exposition entraînant un risque pour le fœtus.

Conclusions de l'expertise collective

Au vu des résultats de l'expertise présentés ci-dessus, les experts du CES émettent les recommandations suivantes :

Recommandations :

Des situations à risque ont été mises en évidence chez les adultes (hommes et femmes) en milieu professionnel lors d'une exposition dans une station service. Les experts recommandent d'accroître la surveillance de cette population et de réduire les expositions.

Les experts soulignent également la nécessité de confirmer le potentiel PE du MTBE par des études expérimentales suivant les lignes directrices de l'OCDE et les bonnes pratiques de laboratoire.

De plus, compte tenu de l'utilisation décroissante du MTBE dans les carburants, au profit de l'ETBE et de l'existence d'une étude référencée dans les travaux de l'INRS (Fiche

DEMETER, INRS (2010)) qui met en évidence une atteinte testiculaire chez l'animal (rat) suite à une exposition à l'ETBE les experts recommandent également de:

- Recueillir de nouvelles données chez les professionnels afin d'évaluer plus finement les niveaux des expositions au MTBE ainsi qu'à l'ETBE et autres potentiels substitués et de déterminer les tâches et les situations de travail potentiellement exposantes
- Mener des études épidémiologiques sur des populations de travailleurs exposés au travers de la chaîne de fabrication des carburants.
- Réaliser une ERS sur l'ETBE.

Compte tenu des effets observés chez les professionnels, le CES recommande la révision de la VLEP actuellement en vigueur en France (183,5 mg.m⁻³).

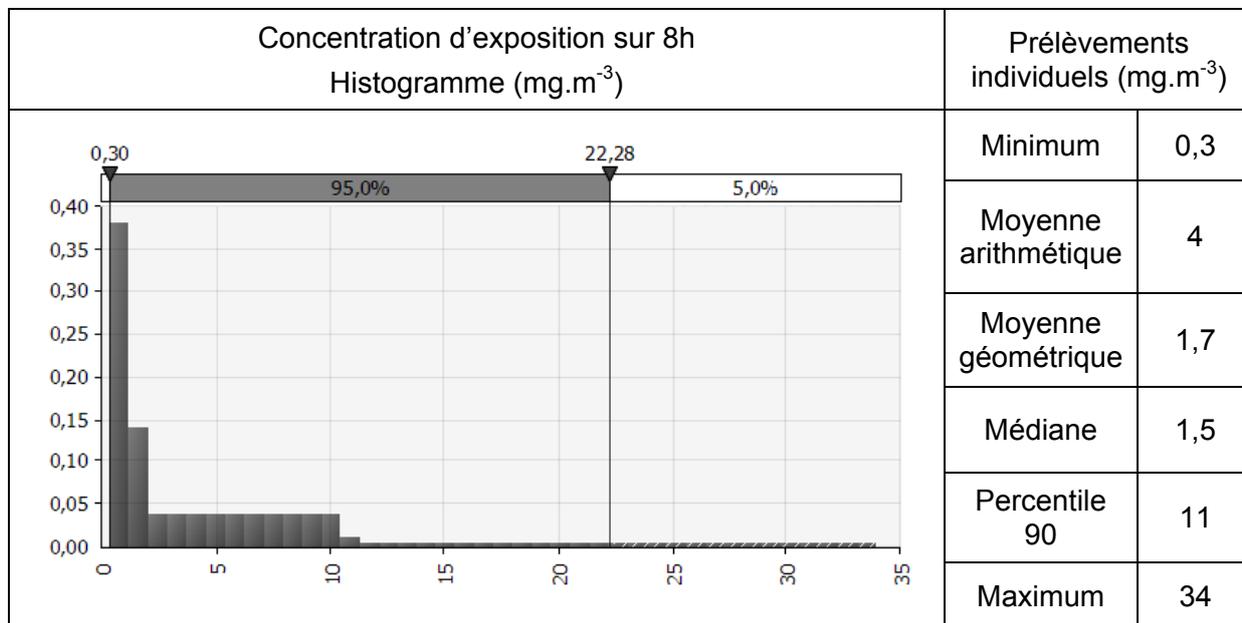
Le CES attire l'attention sur le fait que les usages identifiés pour l'ERS ne sauraient représenter de manière exhaustive l'ensemble des mélanges contenant du MTBE en France.

Le comité d'experts spécialisé « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » a adopté les travaux d'expertise collective ainsi que ses conclusions et recommandations, objets du présent rapport lors de sa séance du 19/12/2013 et a fait part de cette adoption à la direction générale de l'Anses

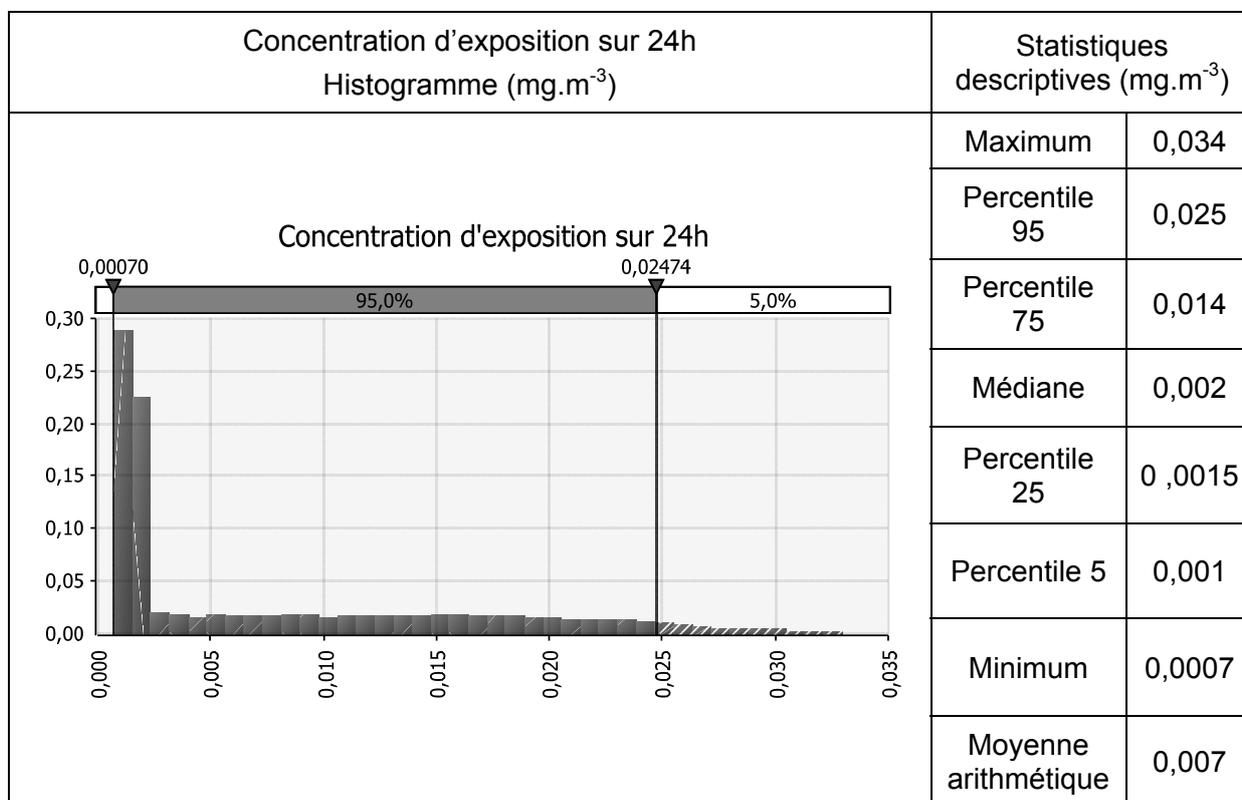
Date de validation de la synthèse par le comité d'experts spécialisé : 19 décembre 2013

Annexe 1 de la note d'expertise collective : Synthèse des données d'exposition liées à l'usage « carburant automobile »

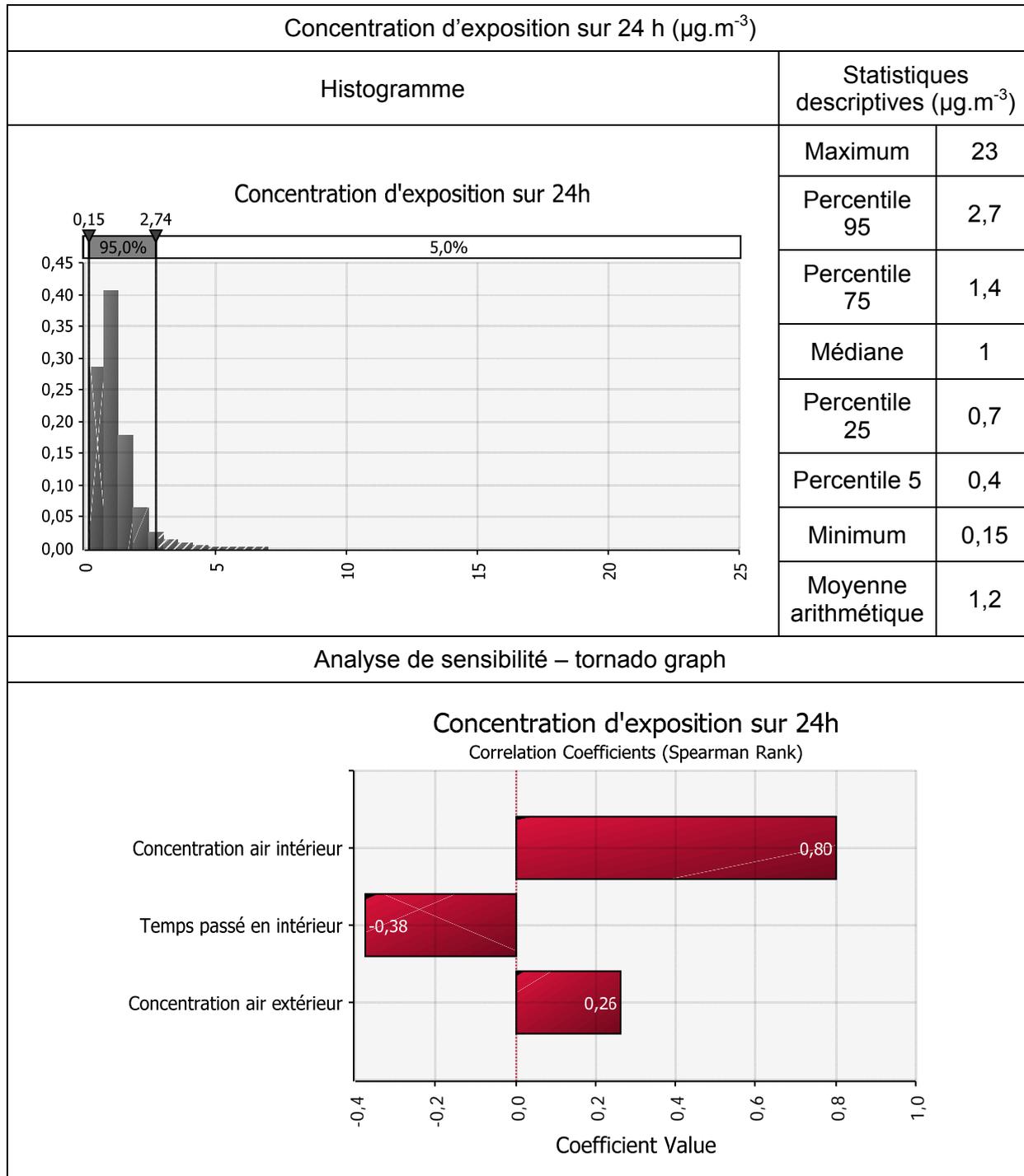
- Population professionnelle



- Population générale



Annexe 2 de la note d'expertise collective : Synthèse des données d'exposition liées au bruit de fond environnemental



Annexe 3 : Synthèse des résultats d'ERS pour la population générale et professionnelle

Tableau 3 : Synthèse des résultats d'ERS pour la population générale

Scénarios	Population cible	Reprotoxicité Adultes et enfants (masculin) (dose critique 1)	Modification du taux circulant d'hormones (dose critique 2)	Développement (dose critique 3)	Reprotoxicité Adultes (masculins et féminins) (dose critique 4)
« carburant automobile »	Adultes (masculins)	Le risque est négligeable	Le risque est négligeable	NC	Le risque est négligeable
	Femmes enceintes	NC	NC	Le risque est négligeable	NC
	Adultes (féminins)	NC	NC	NC	Le risque est négligeable
	Enfant (masculin)	Le risque est négligeable	NC	NC	NC
Médias (air intérieur et extérieur)	Adultes (masculins)	Le risque est négligeable	Le risque est négligeable	NC	Le risque est négligeable
	Femmes enceintes	NC	NC	Le risque est négligeable	NC
	Adultes (féminins)	NC	NC	NC	Le risque est négligeable
	Enfant (masculins)	Le risque est négligeable	NC	NC	NC

NC : Non concerné

Tableau 4 : Synthèse des résultats d'ERS – population professionnelle

Scénario	Population cible	Reprotoxicité (adultes masculins) (dose critique 1)	Modification du taux circulant d'hormones (dose critique 2)	Développement (dose critique 3)	Reprotoxicité Adultes (masculins et féminins) (dose critique 4)
« carburant automobile »	Adultes (masculins)	Situation intermédiaire	Situation intermédiaire	NC	Il existe des situations à risque
	Adultes (féminins)	NC	NC	NC	Il existe des situations à risque
	Femmes enceintes	NC	NC	Situation intermédiaire	NC

NC : Non concerné

Sigles et Abréviations

ACTH : Adrénocorticotrophine

BKH (2002) Endocrine Disruptors : study on gathering information on 435 substances with insufficient data. (BKH,DHI,Kiwa, Delft, The Netherlands). 279 p.

BNPC : Base nationale des produits et compositions

CARSAT : Caisse d'assurance retraite et de la santé au travail

CAS : Chemical Abstract Service

CLP : Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures

CMR : substances chimiques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction

CoRAP : Community Rolling Action Plan / Plan d'action continu communautaire

COV : Composé organique volatil

DHI (2007) Study on enhancing the Endocrine Disrupter priority list with a focus on low production volume chemicals. (DHI, Hørsholm, Danmark). 252 p.

ECB : European chemical bureau

ECHA : European CHemicals agency

ERS : Evaluation des risques sanitaires

EINECS : European Inventory of Existing Commercial chemical Substances

ETBE : ethyl tert-butyl ether / éther éthyle tertiobutyle

FSH : hormone folliculo-stimulante

GT : Groupe de Travail

IARC : International Agency for Research on Cancer

INRS : Institut national de recherche et de sécurité

LH : Hormone lutéïnisante

LOAEC : Lowest Observed Adverse Effect Concentration

LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect Level

LOEL : Lowest Observed Effect Level

MS : Marge de sécurité

MTBE : Methyl-tert-butyl-ether

NOAEC : No Observed Adverse Effect Concentration

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level

NOEL : No Observed Effect Level

NTP : National toxicology program

P95 : 95ième percentile d'une distribution statistique

REACH : Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of CHemicals

RTe : Repère toxicologique externe

RTi : Repère toxicologique interne

SCOEL : Scientific Committee on Occupational Exposure Limits

UF ou FI : Uncertainty factor ou facteur d'incertitude

VLEP : Valeur limite d'exposition professionnelle

Liste des tableaux

Tableau 1 : Identité de la substance	24
Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du MTBE	24
Tableau 3 : Valeur limite d'exposition professionnelle contraignante du MTBE	25
Tableau 4 : Etudes clefs retenues pour l'ERS.....	28
Tableau 5 : Synthèse des usages à destination du grand public et/ou des professionnels répertoriés à partir des différentes sources étudiées (hors cosmétiques, phytosanitaires et usages médicaux)	30
Tableau 6 : Description du scénario d'exposition retenu	32
Tableau 7 : Synthèse des données d'exposition liées à l'utilisation de mélanges contenant du MTBE.....	32
Tableau 8 : Résultats d'ERS : scénario « carburant automobile » – RT interne.....	40
Tableau 9 : Résultats d'ERS : scénario « carburant automobile » – RT externe.....	40
Tableau 10 : Résultats d'ERS : approche médias – RT externes.....	42
Tableau 11 : Résultats d'ERS : approche médias – RT internes.....	42
Tableau 12 : Synthèse des résultats d'ERS – population générale.....	43
Tableau 13 : Synthèse des résultats d'ERS – population professionnelle.....	43

Liste des figures

Figure 1 : Histogramme des concentrations d'exposition au MTBE (air intérieur / extérieur) et analyse de sensibilité	34
--	----

1 Présentation de la substance

Le MTBE ou methyl tert-butyl éther est un composé organique de la famille des éthers, il se présente sous la forme d'un liquide incolore à température et pression ambiantes.

Le MTBE entre dans le champ de la saisine de par sa classification en tant que perturbateur endocrinien de catégorie 1 selon les données européennes du DHI (au moins 1 étude *in vivo* mettant en évidence un effet de perturbation endocrinienne sur un organisme intact) par le DHI.

L'Anses a été saisie par la Direction générale de la Santé en date du 9 juin 2009 afin de réaliser une évaluation des risques pour la santé du consommateur en contact avec une liste de substances dites perturbatrices endocriniennes ou reprotoxiques de catégorie 3. A cette date, la réglementation applicable en terme de classification et étiquetage des substances dangereuses était la directive européenne 67/548/CEE⁸.

En 2008, le règlement CLP⁹ (règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L 353 du 31 décembre 2008)) a introduit dans l'Union européenne le nouveau système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage des substances, harmonisés selon les deux systèmes (règlement et directive 67/548/CEE) figurent dans l'annexe VI dudit règlement CLP et coexistent jusqu'en 2015. Le règlement CLP remplace la classification préexistante des substances CMR par une nouvelle classification. Ainsi les anciennes catégories 1,2 ou 3 pour les CMR de la directive 67/548/CEE sont remplacées par les catégories 1A, 1B ou 2.

De même, le terme « préparation » utilisé dans la directive 67/548/CEE est remplacé par le terme « mélange » dans le règlement CLP.

Par conséquent la classification et les termes utilisés dans les différents documents, rapports, notes d'expertise collective et avis, sont ceux en vigueur dans le cadre du règlement CLP n° 1272/2008.

⁸ Directive Européenne 67/548/CEE du 27 juin 1967 du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses

⁹ Classification, Labelling and Packaging

Tableau 1 : Identité de la substance

Identification de la substance	
Numéros CAS	1634-04-4
Numéro CE (EINECS)	216-653-1
Nom	2-méthoxy-2-méthylpropane
Synonymes ¹⁰	Oxyde de tert-butyle et de méthyle, MTBE; tert-butyl methyl ether Éther de méthyle et de butyle tertiaire 2-Methyl-2-methoxypropane; Ether, tert-butyl methyl Methyl 1,1-dimethylethyl ether; Methyl tert-butyl ether; Methyl tertiary-butyl ether; Methyl-tert-butyl ether; Propane, 2-methoxy-2-methyl-; t-Butyl methyl ether
Famille chimique	Ether
Formule brute	C ₅ H ₁₂ O
Formule semi développée	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{O} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du MTBE

Paramètre	Valeur
Forme physique (à T° ambiante)	Liquide incolore
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	88.15
Point d'ébullition (°C)	55.2
Point de fusion (°C)	-109
Pression de vapeur saturante (Pa)	33 000 à 25°C
	27 000 à 20°C
Solubilité dans l'eau (g.L ⁻¹)	42-50 à 20°C
Log Kow	0.94 - 1.24
Koc (L.kg ⁻¹)	Entre 11 et 776

¹⁰ La terminologie française des synonymes a été utilisée

2 Règlements

Pour une revue exhaustive de réglementation applicable au MTBE, le lecteur se reportera utilement à la fiche « filières, usages et exposition » du MTBE (Anses 2014b).

Le MTBE est concerné par :

La directive 67/548/CEE et le règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP : Le MTBE figurait dans l'Annexe I de la directive 67/548/CEE qui regroupe les substances dangereuses dont la classification et l'étiquetage ont fait l'objet d'une décision européenne rendue obligatoire par un vote des Etats membres. Les substances dangereuses qui figuraient dans l'annexe I de la Directive 67/548/CEE figurent désormais dans l'annexe VI du règlement CLP.

Le règlement REACH (CE) n° 1907/2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances : Le MTBE fait partie de la liste des substances enregistrées avant le 1^{er} décembre 2010 dans le cadre du règlement REACH. Le ou les dossiers d'enregistrement traités pour le MTBE sont disponibles sur le site de l'ECHA (ECHA) après suppression des renseignements confidentiels. Le MTBE fait partie des substances inscrites au CORAP (Community Rolling Action Plan). Cette substance sera évaluée par la France en 2014.

La directive 2009/30/CE concernant les spécifications relatives à l'essence, au carburant diesel et aux gazoles : Cette directive définit les spécifications environnementales applicables aux carburants sur le marché destinés aux véhicules équipés de moteur à allumage commandé au travers de valeurs limites pour certains paramètres. En tant qu'additif oxygéné de l'essence automobile, le MTBE entre dans le champ d'application de la directive 2009/30/CE du Parlement Européen et du Conseil du 23 avril 2009 . Cette directive concerne les spécifications relatives à l'essence, au carburant diesel et aux gazoles ainsi que l'introduction d'un mécanisme permettant de surveiller et de réduire les émissions de gaz à effet de serre. Elle définit les spécifications environnementales applicables aux carburants sur le marché destinés aux véhicules équipés de moteur à allumage commandé au travers de valeurs limites pour certains paramètres. Le MTBE est concerné par la valeur limite suivante : 15%_{v/v}maximum.

Le décret n°2012-476 du 9 mai 2012 transposant la directive **2009/161/CE du 17 décembre 2009**¹¹ en droit français et conduisant à la fixation d'une VLEP contraignante.

Tableau 3 : Valeur limite d'exposition professionnelle contraignante du MTBE

VLEP 8 h		VLEP court terme	
mg.m ⁻³	ppm	mg.m ⁻³	ppm
183,5	50	367	100

¹¹ Directive établissant une troisième liste de Valeurs limites indicatives d'exposition professionnelle en application de la directive 98/24/CE du Conseil et portant modification de la directive 2000/39/CE de la Commission.

3 Caractérisation des dangers

Pour une revue exhaustive des aspects toxicologiques relatifs au MTBE, le lecteur se reportera utilement à la fiche « profil toxicologique » du MTBE (Anses, 2014b).

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

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

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

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

- une augmentation du poids relatif des testicules, une altération de l'épithélium séminifère et de la morphologie des spermatozoïdes,
- une altération de l'épithélium vaginal, cervical et utérin, une diminution du poids des ovaires et de l'utérus, un allongement des cycles œstraux.

Le MTBE altère également les glandes surrénales (augmentation du poids relatif, altération de la zone réticulée du cortex) à forte dose (800 mg/kg/j par voie orale pendant 28 jours ou au-delà de 4000 ppm en inhalation pendant 13 semaines) et l'hypophyse (diminution du poids absolu et relatif, augmentation du nombre de « gouttelettes hyalines immuno-réactives à l'ACTH ») à forte dose (8000 ppm en inhalation pendant 4 mois).

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

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

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

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

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

- l'augmentation du risque de tumeurs rénales n'est pas transposable à l'Homme en raison du mécanisme d'action évoqué (néphropathie associée au complexe MTBE- α 2u-globuline) propre au rat.
- l'augmentation de l'incidence d'adénomes hépatocellulaires est retrouvée uniquement à forte dose (8000 ppm). Le mécanisme d'action pourrait être lié à une perturbation du métabolisme des œstrogènes qui limiterait l'apparition de tumeurs hépatiques chez la souris. Dans ce cas, ces tumeurs ne seraient pas transposables à l'Homme.
- l'augmentation de l'incidence de lymphomes et de leucémies est difficile à interpréter en raison de défauts méthodologiques et statistiques de l'étude.
- l'augmentation de l'incidence d'adénomes testiculaires est retrouvée dans 2 études. Une de ces études (Bird *et al*, 1997) a utilisé une souche de rat développant très fréquemment des tumeurs spontanées de cellules de Leydig (70-90% des cas), rendant difficile la comparaison de l'incidence de ce type de tumeurs entre groupe contrôle et groupes traités (Thayer et Foster, 2007). L'autre étude (Belpoggi *et al*, 1995 et 1998) présente des lacunes méthodologiques et statistiques. Un des mécanismes impliqués serait une inhibition de la synthèse de testostérone. Une perturbation de l'axe hypothalamus-hypophyse-testicules est également proposée. Il est cependant difficile de conclure sur le risque d'augmentation de l'incidence de ces néoplasies testiculaires chez l'Homme.

Le NTP rapporte une étude montrant une augmentation du taux d'adénome folliculaire de la thyroïde (9/59 vs 2/58 pour le groupe contrôle) chez des souris femelles exposées au métabolite du MTBE, le TBA, par voie orale (20 mg/mL d'eau, soit environ 2105 mg/kg/j, pendant 2 ans). De plus, une hyperplasie des cellules folliculaires de la thyroïde a été observée dans tous les groupes traités. Il semble néanmoins s'agir d'un mécanisme indirect lié à un catabolisme plus intense de la T4 au niveau hépatique conduisant à une élévation compensatrice chronique de la TSH.

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

L'expertise réalisée par le groupe de travail (GT) sur la base de l'ensemble des données disponibles a conduit à retenir quatre doses critiques pour l'évaluation des risques sanitaires (ERS). Ces études sont synthétisées dans le tableau suivant :

Tableau 4 : Etudes clefs retenues pour l'ERS

Etudes clefs	Effet	Espèce	Voie d'exposition	NOAEC / LOAEC	Population à considérer dans l'ERS
(Bevan <i>et al.</i> , 1997b)	Développement <i>in-utero</i> Diminution du poids des nouveau-nés et retard d'ossification	souris	Inhalation, du 6 ^{ème} au 15 ^{ème} jour de gestation	NOAEC 3600 mg/m ³ (1000 ppm), LOAEC 14400 mg/m ³ (4000 ppm),	femmes enceintes
(Biles <i>et al.</i> 1987)	Reprotoxicité Etude sur deux générations Diminution de l'indice de survie des nouveau-nés à PND4 (91% vs 98%). Non-observé à 2500 ppm.	rat	Inhalation, 5 jours par semaine, 6 heures par jour pendant 12 semaines précédant la période de reproduction	LOAEC 900 mg/m ³ (250 ppm)	Adultes (masculins et féminins)
(Li <i>et al.</i> , 2008)	Reprotoxicité Augmentation du pourcentage de spermatozoïdes anormaux, ↑ (40%) du taux de LH à J28	rat âgés de 40j	Voie orale, pendant 28 j	LOAEL 400 mg/kg/j,	Adultes et enfants (masculins)
(De Peyster <i>et al.</i> , 2003)	Modification du taux circulant d'hormones ↓ (35%) du taux de testostérone, ↑ (80%) taux de corticostérone à J28	rats mâles	Voie orale, pendant 28j	NOAEL 400 mg/kg/j pendant 28j, LOAEL 800 mg/kg/j pendant 28j,	Adultes (masculins)

NB : Pour construire les VLEP indicatives du MTBE, le SCOEL s'est appuyé notamment sur les résultats des études de Riihimäki *et al.* (1996) et Nihlén *et al.* (1998), réalisées sur des sujets volontaires sains exposés au MTBE pendant plusieurs heures par voie inhalée, qui suggèrent respectivement une dose critique identifiée comme étant un LOEL de 75 ppm (irritations modérées des muqueuses) et une dose critique identifiée comme étant un NOEL

de 50 ppm (pas d'effets observés sur les paramètres considérés : irritation des muqueuses nasales et oculaires).



4 Caractérisation des expositions au MTBE

Pour une revue exhaustive de la caractérisation des expositions au MTBE, le lecteur se reportera utilement à la fiche « filières, usages et exposition » du MTBE (Anses, 2014b).

4.1 Identification des usages

Le MTBE intervient en tant qu'additif dans le carburant, solvant d'extraction et réactif de copolymérisation. Le tableau ci-dessous synthétise les mélanges et articles à destination du grand public et/ou des professionnels répertoriés à partir des différentes sources étudiées.

Tableau 5 : Synthèse des usages à destination du grand public et/ou des professionnels répertoriés à partir des différentes sources étudiées (hors cosmétiques, phytosanitaires et usages médicaux)

Catégorie de mélanges ou d'articles	Présence dans la BNPC	Présence dans Sepia	Informations extraites de l'enquête de filière	Information issue de la bibliographie
Carburant		X	X (fédérations)	X
Solvant d'extraction			X	
Réactif de copolymérisation				X

L'usage retenu est le carburant automobile.

Les usages de ce produit sont décrits plus précisément dans la suite du document.

Il s'agit du produit pour lequel des données permettant de quantifier les expositions liées à son usage en vue d'une ERS sont disponibles. Pour les autres usages, soit ces données sont manquantes, soit le GT estime qu'ils ne sont *a priori* pas susceptibles d'engendrer une exposition significative du grand public.

4.2 Caractérisation des expositions liées à l'utilisation de mélanges contenant du MTBE– approche usages

La caractérisation des expositions liées à l'utilisation de mélange contenant du MTBE s'appuie notamment sur :

- La description du scénario correspondant à l'usage retenu,
- L'identification des populations cibles, en distinguant l'utilisation domestique et/ou professionnelle du produit identifié,
- L'identification des voies d'exposition pertinentes à considérer, en fonction des propriétés physico-chimiques de la substance et des conditions d'emploi du produit la contenant,
- La disponibilité de données de mesures représentatives de l'exposition liée à l'utilisation de produits de consommation.

Un seul scénario d'exposition au MTBE a été retenu par le GT.

Il s'agit du scénario « carburant automobile » décrit succinctement dans le Tableau 6. Pour cet usage, des mesures d'exposition sont disponibles pour caractériser les expositions. Ces mesures sont également renseignées dans le Tableau 6.

La caractérisation des expositions pour le scénaris est réalisée *a minima* pour la population générale (utilisation domestique des mélanges). Lorsque cela est jugé pertinent, l'exposition liée à l'utilisation des mélanges dans un cadre professionnel est également évaluée. Cela concerne uniquement les scénarios pour lesquels les pmélanges peuvent être utilisés :

- de façon régulière dans le cadre d'une activité professionnelle ;
- pour un usage comparable à une utilisation domestique par la population générale (e.g. dans un logement).

Le GT a jugé pertinent d'évaluer l'exposition au MTBE pour la population générale et professionnelle.

Les données modélisées pour les professionnels ne tiennent pas compte de mesures de protection collective éventuelles qui contribuent à diminuer leur exposition. Les données mesurées répertoriées dans la base Colchic peuvent quant à elles représenter des situations de travail où des systèmes de confinement et/ou de captage ont été mis en place. Ces données ne sont pas représentatives de l'ensemble des situations de travail mais représentent des situations de travail investiguées par les CARSAT (les caisses d'assurance retraite et de la santé au travail).

Compte tenu du scénario retenu, la voie d'exposition pouvant être envisagée pour évaluer l'exposition au MTBE est l'inhalation.

Le tableau 7 présente de façon synthétique la moyenne et le percentile 95 des concentrations issues des mesures d'expositions Colchic. Les concentrations sont représentatives d'une exposition sur 24 h (population générale) ou sur 8 h (population professionnelle) **le jour de l'utilisation du « produit »**. Le nombre de mesures réalisées est variable selon le scénario considéré. Les distributions complètes des concentrations d'exposition sont présentées en Annexe 1.

Parmi les 4 doses critiques retenues lors de la caractérisation des dangers, 2 sont issues d'études réalisées à partir d'exposition par la voie orale. Le GT considère donc que l'ERS sera réalisée en dose interne par cette seule voie d'exposition. Les taux d'absorption pour le calcul de la dose interne ont été pris par défaut à 100%.

Tableau 6 : Description du scénario d'exposition retenu

Scénario	Description de l'usage d'après les données de l'enquête de filières et des fiches techniques	Population générale	Population professionnelle	Disponibilité des données	(modélisation et/ou Colchic)	Voies d'exposition envisagées	Approche retenue pour l'ERS
« carburant automobile »	Le MTBE entre dans la composition du carburant automobile obtenu par distillation du pétrole brut dans lequel il est naturellement présent.	X	X	Professionnels et population générale : données mesurées (base Colchic)		Inhalation	Dose externe et Dose interne

Il est considéré que la fréquence d'exposition pour la population générale varie de 1 à 3 fois par semaine.

Tableau 7 : Synthèse des données d'exposition liées à l'utilisation de mélanges contenant du MTBE

Scénario	Rappel des principaux paramètres d'exposition retenus pour la modélisation	Population générale (concentration d'exposition sur 24 h, le jour de l'utilisation du produit) (mg.m ⁻³)		Population professionnelle (Concentration d'exposition sur 8 h, le jour de l'utilisation du produit) (mg.m ⁻³)	
		Moyenne	P95	Moyenne	P90
« carburant automobile »	Les données retenues sont issues des mesures Colchic : - mesures individuelles pour la population professionnelle - mesures d'ambiance ajustées au temps passé dans la station-service pour la population générale	7.10 ⁻³	25.10 ⁻³	4	11

4.3 Caractérisation des expositions relatives aux environnements intérieurs et extérieurs – approche médias

4.3.1 Rappel des données d'exposition retenues

En l'absence de donnée française, pour l'air intérieur et l'air extérieur, 2 études pertinentes réalisées en Europe ont été retenues pour caractériser les expositions relatives aux environnements intérieurs :

- La première étude s'est déroulée entre 2005 et 2006 en Belgique avec pour objectif de déterminer l'exposition des enfants à des contaminants (tels que des COV, certains pesticides et biocides, des particules, des terpènes, certains gaz, des retardateurs de flamme et des contaminants physiques et biologiques) pouvant se trouver dans l'air intérieur et extérieur (Brits et al. -67; De Brouwere et al. -69; Spruyt et al.).
- La seconde étude visait à mesurer les concentrations de benzène, toluène, éthylbenzène, xylènes, styrène, propylbenzène, éthyltoluène, triméthylbenzène et de MTBE dans l'air urbain d'Helsinki. Elle s'est déroulée en 2000 et les mesures ont été effectuées sur quatre sites extérieurs différents, plus ou moins influencés par le trafic automobile, situés à Helsinki et dans sa banlieue. (Hellen *et al.*, 2002).

4.3.2 Distribution des concentrations d'exposition au MTBE via l'air intérieur des logements et l'air extérieur

La distribution de concentration d'exposition sur 24 h via l'air intérieur et extérieur est présentée sous forme d'histogramme ci-dessous. Elle tient compte du temps passé dans les environnements intérieurs. Il est considéré que ce paramètre varie de 8 h (soit une fraction de temps passé à l'intérieur égale 33 %) à 24 h. Une analyse de sensibilité a également été réalisée.

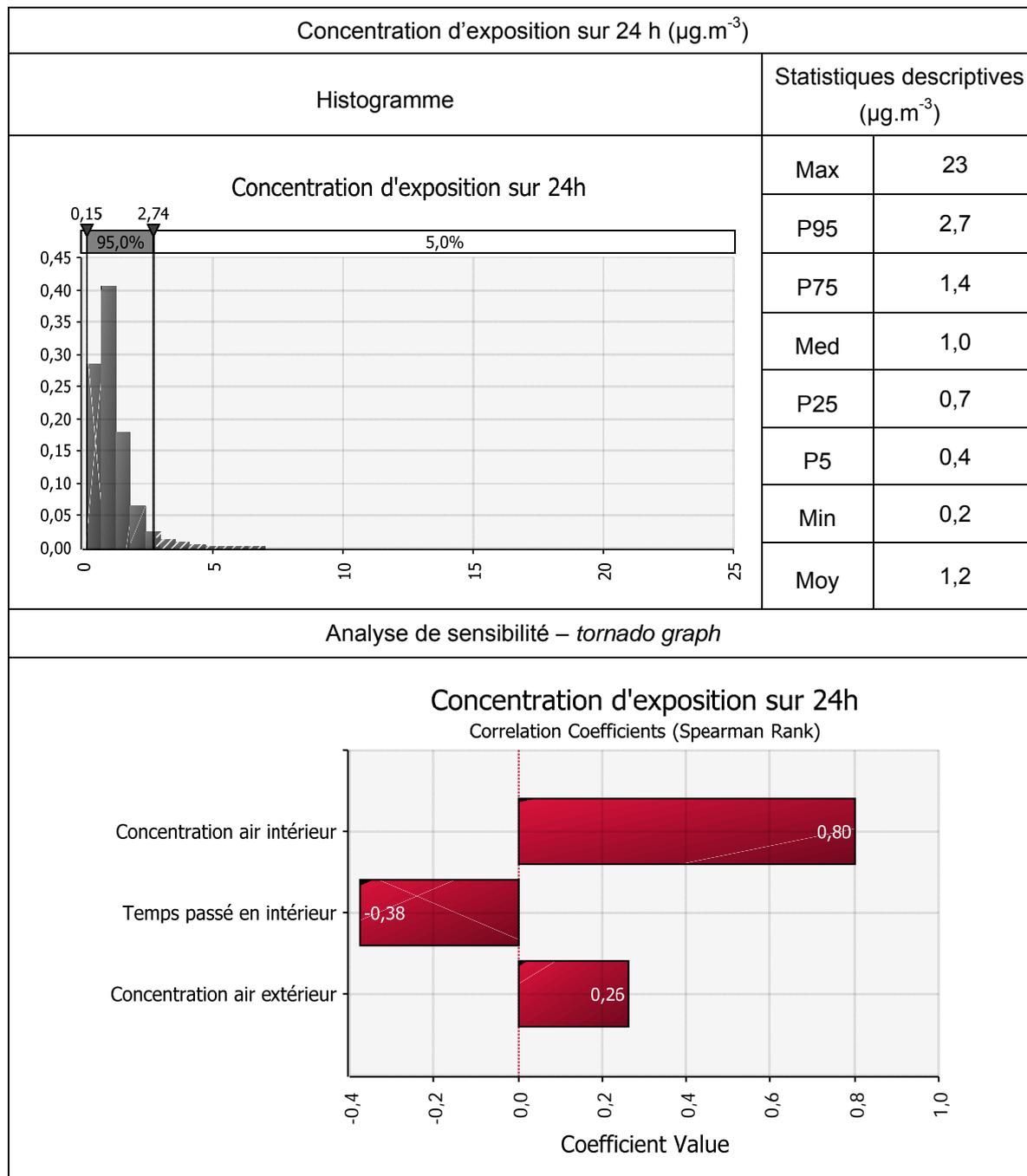


Figure 1 : Histogramme des concentrations d'exposition au MTBE (air intérieur / extérieur) et analyse de sensibilité

Cette distribution correspond au bruit de fond d'exposition au MTBE *via* l'air intérieur et l'air extérieur. Il intègre les différentes sources d'exposition au MTBE dans ces deux médias et est représentatif d'une exposition chronique lissée sur l'année. En l'absence d'information sur la contamination en MTBE dans chaque microenvironnement, les concentrations mesurées dans les logements sont assimilées à tous les environnements intérieurs.

Les résultats de l'analyse de sensibilité montrent que, compte tenu de la variabilité de chaque paramètre, celui qui influe le plus sur la concentration d'exposition est la concentration en MTBE dans l'air intérieur.

5 Caractérisation des relations dose-réponse : calcul des repères toxicologiques

L'expertise réalisée sur la base de l'ensemble des données disponibles conduit à retenir 4 doses critiques pour l'ERS.

5.1 Repères toxicologiques internes - effets reprotoxiques

Deux doses critiques sont associées aux effets sur la reproduction et les marqueurs de la perturbation endocrinienne (doses 1 et 2). Une marge de sécurité (MS), définie comme le produit des facteurs d'incertitude (UF ou FI), est appliquée aux doses critiques retenues pour le calcul des repères toxicologiques internes (RTi) pour la population générale et professionnelle. Les RTi pour les doses critiques liés à la voie orale (dose critique 1 et 2) sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Récapitulatif des doses critiques sur la reproduction retenues et calcul des repères toxicologiques internes pour la conduite de l'ERS

	Dose critique 1	Dose critique 2
Type d'effet	Reprotoxicité	Modification du taux circulant d'hormones
Exposition considérée pour l'ERS	Adultes et Enfants (masculins)	Adultes (masculins)
Population cible	Répétée sur plusieurs semaines	Répétée sur plusieurs semaines
Etude source	Li et al 2008	De Peyster et al 2003
Espèce	Rat	Rat
Type d'exposition	Pendant 28 jours	Pendant 28 jours
Voie d'exposition initiale	Voie orale	Voie orale
NOAEL ou LOAEL source (mg/Kg.pc/j)	LOAEL 400 mg/kg/j	NOAEL 400 mg/kg/j
NOAEL ou LOAEL source ajustée (mg/Kg.pc/j)	Pas d'ajustement	
Taux d'absorption	1	1
NOAEL ou LOAEL source ajustée (mg/Kg.pc/j) interne	400	400
Marge de sécurité – population générale	300 (UFL = 3 ; UFA = 10 ; UFH = 10)	100 (UFA = 10 ; UFH = 10)
Marge de sécurité – population professionnelle	150 (UFL = 3 ; UFA = 10 ; UFH = 5)	50 (UFA = 10 ; UFH = 5)
RTi population générale (mg/Kg.pc/j)	1,3	4
RTi population professionnelle (mg/Kg.pc/j)	2,6 (NC pour la population cible « enfants »)	8

5.2 Repères toxicologiques externes - effets reprotoxiques

Deux doses critiques (doses 3 et 4) sont associées aux effets sur le développement *in utero* et la fertilité. Une marge de sécurité (MS), définie comme le produit des facteurs d'incertitude (UF), est appliquée aux doses critiques retenues pour le calcul des repères toxicologiques externes (RT) pour la population générale et professionnelle. Les RT pour les doses critiques liés à la voie inhalée (dose critique 3 et 4) sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Récapitulatif des doses critiques sur la reproduction retenues et calcul des repères toxicologiques externes pour la conduite de l'ERS

	Dose critique 3	Dose critique 4
Type d'effet	Développement <i>in utero</i>	Reprotoxicité
Exposition considérée pour l'ERS	Unique pendant la grossesse	Répétée sur plusieurs semaines
Population cible	Femmes enceintes	Adultes (masculins)
Etude source	Bevan et al., 1997b	Biles et al., 1987
Espèce	Souris	rat
Type d'exposition	6 heures par jour. Du 6ème au 15ème jour de gestation	6 heures par jours, 5 jours par semaine pendant 12 semaines avant la période de reproduction
Voie d'exposition initiale	inhalation	inhalation
NOAEC ou LOAEC source (mg.m⁻³)	NOAEC 3600 mg.m ⁻³ (1000 ppm)	LOAEC 900 mg.m ⁻³ (250 ppm)
NOAEC ou LOAEC ajustée sur 24 h (population générale) (mg.m⁻³)	900 mg.m⁻³ (=3600*6/24)	160 mg.m⁻³ (=900*6/24*5/7)
NOAEC ou LOAEC ajustée sur 8 h (population professionnelle) (mg.m⁻³)	2700 (=3600*6/8)	675 (=900*6/8)
Marge de sécurité – population générale	100 (UFA = 10 ; UFH = 10)	300 (UFL = 3 ; UFA = 10 ; UFH = 10)
Marge de sécurité – population professionnelle	100 (UFA = 10 ; UFH = 10)	150 (UFL = 3 ; UFA = 10 ; UFH = 5)
RT population générale (mg.m⁻³)	9	0,53
RT population professionnelle (mg.m⁻³)	27	4,5

6 Caractérisation des risques sanitaires liés à l'exposition au MTBE

La démarche de caractérisation des risques sanitaires est détaillée dans le rapport « méthode d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes dans les produits de consommation » (Anses, 2014c). Elle consiste à comparer les distributions de doses internes d'exposition aux repères toxicologiques calculés dans le chapitre 5.

6.1 Caractérisation des risques sanitaires liés à l'exposition au MTBE présent dans le « carburant automobile »

Pour rappel, si l'un des effets critiques retenus concerne le développement, il est admis par le GT qu'une exposition unique au cours de la grossesse peut suffire à la survenue de cet effet si elle survient lors d'une phase critique du développement embryo-fœtal. La dose d'exposition liée à un événement est ainsi comparée directement aux repères toxicologiques calculés pour une dose critique développement.

Pour les autres effets, l'exercice d'ERS n'est jugé pertinent que si l'utilisation du produit de consommation peut approcher les conditions d'expositions expérimentales (les effets critiques retenus ont été observés pour des expositions répétées sur plusieurs semaines), c'est-à-dire si elle est répétée fréquemment. C'est généralement le cas pour la population professionnelle.

Pour la population générale, le GT estime que la fréquence d'utilisation minimale à considérer pour cet exercice est d'une fois par semaine (hebdomadaire).

Dans ce cas, l'exercice d'ERS pour la population générale se décline en deux étapes :

- La première étape (étape 1) consiste à comparer directement la dose d'exposition liée à un événement aux RT. Pour les effets autres que ceux sur le développement, il s'agit d'un scénario « pire cas » qui revient à considérer que le produit est utilisé tous les jours de l'année.
- Si le risque ne peut être exclu dans cette première étape, la dose d'exposition est pondérée sur la fréquence d'utilisation hebdomadaire avant d'être à nouveau comparée aux RT (étape 2).

Pour la population professionnelle, l'exposition est systématiquement ajustée sur 5 jours par semaine pour correspondre à la durée de travail.

6.1.1 Interprétation des résultats

Pour chaque dose critique retenue et chaque population cible, la comparaison de la distribution de l'exposition aux RT peut conduire à 2 situations :

- **Situation 1 : le P95 de la distribution de l'exposition est supérieur aux RT, il est considéré qu'il existe des situations présumées à risque, si les expositions ont été modélisées, ou qu'il existe des situations à risque si les expositions ont été mesurées.**
- **Situation 2 : le P95 de la distribution de l'exposition est inférieur aux RT, le risque est dit « négligeable ».**

Toutefois, lorsque le P95 de l'exposition dépasse 10% du RT, l'exposition liée à l'utilisation du produit ou au bruit de fond environnemental est considérée par les experts comme significative. Une exposition concomitante à la substance via d'autres sources (e.g manipulation d'autres produits de consommation contenant la substance) pourrait conduire à des situations à risque (ou présumées à risque) pour le consommateur. **Ces situations, qualifiées « d'intermédiaires », sont mises en évidence dans la suite du document.**

Un paramètre complémentaire est calculé pour quantifier les risques sanitaires, il s'agit du **pourcentage de situations à risque**. Il indique le pourcentage de concentrations d'exposition qui dépassent le RT. Le pourcentage de situations présumées à risque ne saurait représenter la probabilité d'observer ces situations à risque dans la population générale ou professionnelle lorsque les données d'exposition ont été modélisées. En effet, les scénarios modélisés ne sont pas issus d'études décrivant les usages dans la population mais ont été estimés par défaut par jugement d'experts. En revanche, le pourcentage de situations à risque provenant de la mesure peut être assimilé à une probabilité d'observation de ces situations à risques, à la condition que l'échantillon de mesures soit représentatif de la population étudiée. Lorsque le pourcentage de situations à risque est compris entre]0 et 10 %], le GT considère que la probabilité de dépassement du RT est faible. Cette probabilité est considérée élevée lorsque le pourcentage de situation à risque est compris entre]10 et 50 %] et très élevée lorsqu'il est strictement supérieur à 50 %.

Il convient de souligner que les conclusions de l'ERS et le calcul du pourcentage de situations à risque reposent sur les hypothèses de travail retenues par le GT et s'appuient, pour la plupart des scénarios, sur des données d'exposition modélisées, elles même dépendantes des choix faits par le GT et des données disponibles pour décrire les paramètres d'exposition.

Pour ces deux calculs, les queues de distribution ont été exclues lorsque les données d'exposition étaient modélisées car jugées non représentatives. La distribution réduite retenue se limite aux valeurs comprises entre le percentile 5 et le percentile 95. Le pourcentage de situations à risque est calculé sur la distribution complète lorsque l'exposition est issue de résultats de mesures.

Les paragraphes suivants exposent les résultats d'ERS pour chaque scénario.

6.1.2 Scénario « carburant automobile » – stations-service

Pour rappel, le scénario « carburant automobile » repose sur des données mesurées dans les stations-service (mesures d'ambiance pour la population générale et mesures individuelles pour la population professionnelle). Pour la population générale, le temps passé dans la station service a été estimé entre 5 et 15 minutes par jour, et ce, entre 1 et 3 fois par semaine.

Tableau 8 : Résultats d'ERS : scénario « carburant automobile » – RT interne

			Reprotoxicité adulte et enfant (masculin) (dose critique 1)	Modification du taux circulant d'hormones (dose critique 2)
Scénario « carburant automobile »	Population générale	Adultes (masculin)	négligeable	négligeable
		Enfants (masculin)	négligeable	NC
	Population professionnelle	Adultes (masculin)	intermédiaire	intermédiaire

NC : Non concerné

Selon la méthodologie et sur la base des hypothèses retenues par le GT, les résultats d'ERS montrent que :

- Pour la population générale, les risques liés à la fréquentation des stations-service sont **négligeables** quel que soit l'effet et la population cible considérés.
- Pour la population professionnelle, le risque lié l'exposition quotidienne dans les stations-service est négligeable quel que soit l'effet considéré. Toutefois, le GT souligne que cette exposition contribue à elle seule à plus de 10% du RT. L'exposition concomitante au MTBE *via* d'autres sources pourrait conduire à des niveaux d'exposition entraînant un risque pour la santé.

Tableau 9 : Résultats d'ERS : scénario « carburant automobile » – RT externe

			Développement in utero (dose critique 3)	Reprotoxicité (dose critique 4)
Scénario « carburant automobile »	Population générale	Femmes enceintes	négligeable	NC
		Adultes (masculin et féminin)	NC	négligeable
	Population professionnelle	Femmes enceintes	intermédiaire	NC
		Adultes (masculin et féminin)	NC	Situation à risque (Probabilité de dépassement élevée - 40%)

NC : Non concerné

Selon la méthodologie et sur la base des hypothèses retenues par le GT, les résultats d'ERS montrent que :

- Pour la population générale, le risque lié à la fréquentation des stations-service est **négligeable** quel que soit l'effet et la population considéré.
- Le **risque pour le fœtus** lié à une exposition de la femme enceinte dans la population professionnelle lors de la distribution de carburant automobile **est négligeable**. Toutefois, le GT souligne que l'exposition liée à l'utilisation de ce produit contribue à elle seule à plus de 10% du RT. L'exposition concomitante au MTBE *via* d'autres sources pourrait conduire à des niveaux d'exposition entraînant un risque pour la santé de l'utilisateur.
- **Il existe des situations à risque pour la reproduction** liées à exposition quotidienne des professionnels dans les stations-service. Le pourcentage de situations à risque est de 40%. La probabilité d'observer ce résultat est considérée comme élevée par le GT.

6.2 Caractérisation des risques sanitaires liés à l'exposition au MTBE *via* les environnements intérieurs et extérieurs

6.2.1 Interprétation des résultats

L'ERS pour l'approche milieux est réalisée en comparant directement le percentile 95 des distributions des concentrations d'exposition liées au bruit de fond d'exposition *via* l'air intérieur, l'air extérieur aux repères toxicologiques.

De la même façon que pour l'approche « usages » développée pour le scénario « carburant automobile », pour chaque dose critique retenue et chaque population cible, la comparaison de la distribution de concentrations d'exposition au RT peut conduire à deux situations :

- **Situation 1 : le P95 de la distribution de l'exposition est supérieur au RT, il existe des situations d'exposition à risque ou présumées à risque**
- **Situation 2 : le P95 de la distribution de l'exposition est inférieur au RT, le risque est dit « négligeable ».**

Toutefois, lorsque le P95 de l'exposition dépasse 10 % du RT, le GT considère que l'exposition *via* les médias investigués n'est pas négligeable au regard des niveaux associés au RT. **De telles situations sont qualifiées « d'intermédiaires », et mises en évidence dans la suite du document.**

6.2.2 Résultats de l'approche média

Pour rappel, l'exposition au bruit de fond environnemental tient compte du temps passé dans les environnements intérieurs, qui varie de 8 h par jour à 24 h et du temps passé en extérieur. En l'absence de données françaises, les données sont issues d'études belges et finlandaises.

Tableau 10 : Résultats d'ERS : approche médias – RT externes

		Reprotoxicité Adultes et enfants (masculin) (dose critique 1)	Modification du taux circulant d'hormones (dose critique 2)
Médias (air intérieur et extérieur)	Adultes (masculin)	négligeable	négligeable
	Enfants (masculin)	négligeable	NC

NC : Non concerné

Selon la méthodologie et sur la base des hypothèses retenues par le GT, les résultats d'ERS montrent que les risques liés au bruit de fond environnemental sont négligeables pour la population générale (adultes et enfants masculins).

Tableau 11 : Résultats d'ERS : approche médias – RT internes

		Développement (dose critique 3)	Reprotoxicité (dose critique 4)
Médias (air intérieur et extérieur)	Femmes enceintes	négligeable	NC
	Adultes (masculin et féminin)	NC	négligeable

NC : Non concerné

Selon la méthodologie et sur la base des hypothèses retenues par le GT les résultats d'ERS montrent que les risques liés au bruit de fond environnemental sont négligeables pour la population générale (adultes et femmes enceintes),

7 Synthèse des résultats d'ERS

Les résultats d'ERS liés aux expositions au MTBE pour la population générale et la population professionnelle sont synthétisés dans les tableaux suivants :

Tableau 12 : Synthèse des résultats d'ERS – population générale

Scénarios	Population cible	Reprotoxicité adulte et enfant (masculin) dose critique 1	Modification du taux circulant d'hormones dose critique 2	Développement dose critique 3	Reprotoxicité dose critique 4
« carburant automobile »	Adultes (masculin)	négligeable	négligeable	NC	NC
	Femmes enceintes	NC	NC	négligeable	NC
	Adultes (masculin et féminin)	NC	NC	NC	négligeable
	Enfant (masculin)	négligeable	NC	NC	NC
Médias (air intérieur et extérieur)	Adultes (masculin)	négligeable	négligeable	NC	NC
	Femmes enceintes	NC	NC	négligeable	NC
	Adultes (masculin et féminin)	NC	NC	NC	négligeable
	Enfant (masculin)	négligeable	NC	NC	NC

NC : Non concerné

Tableau 13 : Synthèse des résultats d'ERS – population professionnelle

Scénario	Population cible	Reprotoxicité (adultes masculins) dose critique 1	Modification du taux circulant d'hormones dose critique 2	Développement dose critique 3	Reprotoxicité Adultes (masculins et féminins) dose critique 4
« carburant automobile »	Adultes masculins	intermédiaire	intermédiaire	NC	NC
	Adultes (masculins et féminins)	NC	NC	NC	Situation à risque (Probabilité de dépassement élevée 40%)
	Femmes enceintes	NC	NC	intermédiaire	NC

NC : Non concerné

8 Discussions et conclusions

La caractérisation des risques sanitaires liés à la présence de MTBE dans les produits de consommation s'appuie sur la démarche en 4 étapes proposée en 1983 par le National Research Council (US EPA, 1983). Elle tient compte des fenêtres de sensibilité particulière pour des expositions au MTBE survenant à certaines périodes de la vie et du caractère intermittent des expositions liées à l'utilisation de produits de consommation.

8.1 Caractérisation des dangers du MTBE

Le chapitre « Caractérisation des dangers » avait pour objectif de présenter les études clés, les effets et les doses critiques retenus pour la rédaction du profil toxicologique du MTBE.

→ Identification des études toxicologiques disponibles

Le MTBE ou methyl tert-butyl éther est un composé organique de la famille des éthers, Il se présente sous la forme d'un liquide incolore à température et pression ambiantes.

Le MTBE entre dans le champ de la saisine de par sa classification en tant que perturbateur endocrinien de catégorie 1 selon les données européennes du DHI (au moins 1 étude *in vivo* mettant en évidence un effet de perturbation endocrinienne sur un organisme intact) par le DHI.

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

Les effets observés lors de l'analyse des données concernent la reproduction et le développement (développement *in utero*, reprotoxicité) et la modification du taux circulant d'hormones.

Il est à noter qu'aucune étude chez l'Homme n'a été référencée dans la littérature, aussi l'évaluation des risques a été extrapolée à l'Homme à partir de données animales, partant du postulat que les effets observés chez l'animal peuvent être attendus chez l'Homme.

Les données expérimentales chez l'animal (rat, souris, lapin) traité au MTBE montrent des effets sur l'appareil reproducteur mâle (Li *et al.*, (2008)) et femelle à forte dose, sur le développement *in utero* (Bevans *et al* (1997b), sur la reprotoxicité (Biles *et al* (1987), sur le développement post-natale (Bevan *et al* (1997a), ainsi que sur la modification du taux circulant d'hormones (De Peyster *et al* (2003), Bird *et al* (1997)). Le MTBE altère également les glandes surrénales et l'hypophyse. Aucune atteinte du développement n'a été observée à des doses tolérables pour la mère. Plusieurs études rapportent des modifications des concentrations plasmatiques hormonales après exposition au MTBE. Le MTBE altère également les concentrations de LH (2 études montrent une diminution conjointe de testostérone et de LH, 1 étude montre une diminution de testostérone et une augmentation de LH).

→ Etudes clés retenues et sélection des doses critiques

Sur la base de l'analyse précédente, 4 études clés ont été retenues pour l'ERS au regard de la pertinence et de la qualité des données. Ces quatre études ont été réalisées par inhalation, ou par voie orale (gavage) au MTBE. Elles sont résumées ci-dessous :

Effets sur la reproduction :

L'étude de Li et al (2008) réalisée chez des rats mâles Sprague-Dawley âgés de 40 jours exposés par gavage au MTBE aux doses de 0, 400, 800 et 1600 mg/kg/j dans de l'huile d'arachide pendant 2 ou 4 semaines a été jugée de bonne qualité et retenu par le GT pour la conduite de l'ERS pour l'effet considéré. L'effet observé est une augmentation du pourcentage de spermatozoïdes anormaux. Le GT a considéré qu'un **LOAEL de reprotoxicité de 400 mg/Kg/j pour la voie orale** peut-être retenu de cette étude sur la base des effets observés. Le GT a estimé que la population cible à considérer pour l'ERS est l'homme adulte et enfant (masculin).

L'étude de Biles *et al* (1987), réalisée chez rats Sprague Dawley mâles âgés de 8 semaines exposés par inhalation à 250, 1000 et 2500 ppm (soit 900, 3600 et 9000 mg/m³), 5 jours par semaine, 6 heures par jour pendant 12 semaines précédant la période de reproduction, a été jugée de bonne qualité et retenue par le GT pour la conduite de l'ERS pour l'effet considéré. L'effet observé est une diminution de l'indice de survie des nouveaux-nés à PND4 (91% vs 98%). Le GT a considéré qu'une **LOAEC pour la reprotoxicité de 900 mg.m⁻³ (250 ppm) pour la voie inhalée** peut être retenu de cette étude sur la base des effets observés. Le GT a estimé que la population cible à considérer pour l'ERS est l'adulte (masculin).

Effets sur le développement :

L'étude de Bevan *et al* (1997b), réalisée chez des souris CD-1 par inhalation de MTBE aux concentrations de 0, 1000, 4000 et 8000 ppm 6h/jour du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation), a été jugée de bonne qualité et retenue par le GT pour la conduite de l'ERS pour l'effet considéré. L'effet observé est une diminution du poids des nouveau-nés et un retard d'ossification. Le GT a considéré qu'une **NOAEC développement de 3600 mg.m⁻³ (1000 ppm) pour la voie inhalée** peut être retenu de cette étude sur la base des effets observés.

Le GT a estimé que la population cible à considérer pour l'ERS est la femme enceinte.

Effets sur la modification du taux circulant d'hormones :

L'étude de De Peyster *et al* (2003), réalisée chez des rats mâles Sprague-Dawley exposés par gavage au MTBE à différentes doses dans de l'huile de maïs a été jugée de bonne qualité et retenue par le GT pour la conduite de l'ERS pour l'effet considéré. L'effet observé est une diminution du taux de testostérone et augmentation du taux de corticostérone à J28. Le GT a considéré qu'un **NOAEL pour la modification du taux circulant d'hormones de 400 mg/kg/j et un LOAEL de 800 mg/kg/j pour la voie orale** peuvent être retenus de cette étude sur la base des effets observés. Le GT a estimé que la population cible à considérer pour l'ERS est l'homme adulte.

8.2 Caractérisation des expositions au MTBE

La démarche mise en œuvre par le GT pour caractériser les expositions au MTBE s'est articulée en 3 étapes :

- Identification des produits de consommation contenant du MTBE mis sur le marché en France et sélection des usages à considérer pour l'ERS ;
- Evaluation des niveaux d'exposition liés à ces usages ;
- Appréciation des niveaux d'exposition environnementaux dans différents médias, permettant d'évaluer le bruit de fond d'exposition environnemental.

→ **Identification des mélanges et articles contenant du MTBE en France, sélection des usages à considérer pour l'ERS**

Les informations concernant la mise sur le marché en France de produits de consommation contenant du MTBE ont été recherchées lors d'une étude de filières :

- Les informations issues de la recherche bibliographique ont mis en évidence qu'en France, le MTBE est principalement utilisé en tant qu'additif oxygéné de l'essence automobile. Elles montrent également des utilisations secondaires, en tant que solvant d'extraction, de réactif de copolymérisation ainsi que des utilisations médicales et pharmaceutiques.
- L'enquête réalisée auprès des industriels a permis d'identifier deux entreprises utilisatrices du MTBE, l'une pour une utilisation en tant que solvant d'extraction, l'autre dans le domaine de l'industrie cosmétique, sans autre précision.
- L'extraction des bases de données BNPC, Sépia et Colchic ont permis de compléter ces informations et de confirmer l'utilisation majoritaire du MTBE dans le carburant automobile.

Au regard des informations disponibles, c'est donc l'usage « carburant automobile » qui a été retenu pour l'ERS du MTBE.

→ **Evaluation des niveaux d'exposition liés à ces usages**

Le scénario d'exposition correspondant à l'usage « carburant automobile » a été développé par le GT. Il s'appuie sur des données de mesures réalisées par les CARSAT et l'INRS, disponibles dans la base de données Colchic.

Pour la population générale, les données issues de prélèvements d'ambiance ont été utilisées puis moyennées dans le but de prendre en compte le temps de présence du consommateur et d'aboutir à une concentration d'exposition représentative d'une exposition sur 24h. Les concentrations d'exposition ainsi calculées varient de 0,7 à 34 mg.m⁻³. Les moyenne et médiane sont respectivement de 7 et 2 µg.m⁻³. Néanmoins, ces résultats s'appuient sur un faible nombre de mesures (N = 6).

Pour la population professionnelle, la caractérisation des expositions tient compte des données de concentrations issues de prélèvements individuels représentatives d'une exposition globale au cours d'une journée de travail. Les concentrations d'exposition ainsi calculées varient de 0,3 à 34 mg.m⁻³. Les moyenne et médiane sont respectivement de 4 et 1,5 mg.m⁻³. Pour rappel, ces résultats ont pu être obtenus dans des conditions d'exposition particulières et ne peuvent prétendre être dans tous les cas représentatifs d'un secteur professionnel donné.

Pour rappel, si jusqu'au début des années 2000, le MTBE semble avoir été le composé oxygéné le plus produit en Europe, sa production s'est vue réduite au profit de l'ETBE suite à la parution de la Directive européenne 2003/30/CE. Celle-ci incitant les industriels à utiliser des biocarburants, notamment le bioéthanol pour la production d'ETBE.

Des données de mesures de l'ETBE ont également été extraites de la base de données Colchic à titre de comparaison avec les données de mesures du MTBE. Le nombre de mesures reste faible, respectivement 11 et 26 pour les prélèvements d'ambiance et les prélèvements individuels. Il ressort que les concentrations en ETBE issues de prélèvements individuels sont proches de celles observées pour le MTBE, et sont sensiblement plus élevées pour les mesures réalisées en ambiance.

→ **Exposition environnementale au MTBE**

L'exposition environnementale au MTBE a été investiguée pour les médias air intérieur et extérieur. En revanche, aucune donnée de contamination dans les poussières n'est rapportée dans la littérature.

En l'absence de données françaises la recherche bibliographique a permis d'identifier 4 études pertinentes sur la contamination de l'air extérieur et intérieur par le MTBE. Néanmoins, compte tenu des différences liées au marché de l'automobile entre l'Europe et les USA, les études européennes ont été préférées aux études américaines.

Les études belges et finlandaises ont été retenues pour l'estimation des concentrations dans l'air intérieur. En l'absence de données de contamination pour chaque microenvironnement, les concentrations mesurées dans les logements ont été assimilées à tous les environnements intérieurs.

Pour l'air extérieur, seule l'étude finlandaise a été retenue, en effet, dans l'étude belge les mesures dans l'air extérieur réalisées à proximité des portes d'entrée ont été jugées non représentatives de l'exposition à un polluant dont la source principale est liée au trafic automobile.

Le niveau d'exposition environnementale au MTBE tient compte du temps passé dans les environnements intérieurs et extérieurs il varie de 0,15 à 23 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, les moyennes et médianes sont respectivement de 1,2 et 1 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Les résultats de l'analyse de sensibilité montrent que, compte tenu de la variabilité de chaque paramètre, celui qui influe le plus sur la concentration d'exposition est la concentration en MTBE dans l'air intérieur.

Il est à noter, que compte-tenu de la substitution du MTBE par l'ETBE dans l'industrie pétrolière, il convient de considérer une diminution des quantités de MTBE présentes sur le marché français au profit de l'ETBE.

8.3 Caractérisation des risques sanitaires

Cette étape a pour objectif de mettre en regard les distributions d'exposition avec le repère toxicologique calculé pour chaque dose critique retenue et chaque population cible. L'exercice a été réalisé pour chaque scénario d'exposition indépendamment, en comparant le 95^{ème} percentile de la distribution des expositions liées à un évènement, puis ajustées sur la fréquence d'utilisation, aux repères toxicologiques. Compte tenu de la nature des effets considérés, cet exercice n'a été réalisé que :

- Pour les effets critiques sur le développement (scénarios « fréquents » et « peu fréquents »), pour lesquels il a été jugé qu'une seule exposition pouvait suffire à la survenue de l'effet.
- Pour les autres effets critiques retenus, uniquement pour les scénarios « fréquents », c'est-à-dire si le produit est utilisé au moins une fois par semaine.

→ **Calcul des repères toxicologiques et choix des marges de sécurité**

La première étape a consisté à ajuster les NOAEC ou LOAEC retenues sur le temps pour calculer une dose critique représentative des durées d'exposition du consommateur ciblé :

- Pour la population générale, la LOAEC « reprotoxicité » a été ajustée sur 24 h, 7 jours par semaine.
- Pour la population professionnelle, la LOAEC « reprotoxicité » a été ajustée sur 8 h, 5 jours par semaine.

Pour l'effet sur le développement, la NOAEC n'a été ajustée que sur 24 h et 8 h, en partant de l'hypothèse que l'effet pouvait apparaître lors d'une exposition unique.

Concernant les effets liés à une exposition par voie orale aucun ajustement temporel n'a été proposé.

Au regard des quatre études clés retenues par le GT, ont été appliqués pour le calcul des marges de sécurité :

Pour les effets reprotoxiques (hommes adultes et enfants) :

- Un facteur d'incertitude lié à l'utilisation d'un LOAEL (UF_L) de 3.
- Un facteur d'incertitude sur la variabilité inter espèce (UF_A) de 10, car la dose critique retenue provient d'une étude réalisée chez l'animal, en l'absence de données humaines permettant de préciser cette variabilité.
- Un facteur d'incertitude sur la variabilité interindividuelle (ou intra-espèce) (UF_H) de 10 pour la population générale, en l'absence de données spécifiques permettant de préciser la variabilité au sein de l'espèce humaine, et de 5 pour la population professionnelle qui est une population considérée comme plus homogène.

Ainsi la marge de sécurité proposée pour la population générale pour cet effet est de 300 et de 150 pour la population professionnelle.

Les repères toxicologiques qui en découlent sont les suivants :

- Population générale : 1,3
- Population professionnelle : 2,6

Aucune marge de sécurité n'a été proposé pour la Population professionnelle au regard de la population ciblé par l'ERS (enfants).

Pour les effets « modification du taux circulant d'hormones » (hommes adultes) :

- Un facteur d'incertitude sur la variabilité inter espèce (UF_A) de 10, car la dose critique retenue provient d'une étude réalisée chez l'animal, en l'absence de données humaines permettant de préciser cette variabilité.
- Un facteur d'incertitude sur la variabilité interindividuelle (ou intra-espèce) (UF_H) de 10 pour la population générale, en l'absence de données spécifiques permettant de préciser la variabilité au sein de l'espèce humaine, et de 5 pour la population professionnelle qui est une population considérée comme plus homogène.

Ainsi la marge de sécurité proposée pour la population générale pour cet effet est de 100 et de 50 pour la population professionnelle.

Les repères toxicologiques qui en découlent sont les suivants :

- Population générale : 4
- Population professionnelle : 8
-

Pour les effets sur le développement in utero :

- Un facteur d'incertitude sur la variabilité inter espèce (UF_A) de 10, car la dose critique retenue provient d'une étude réalisée chez l'animal, en l'absence de données humaines permettant de préciser cette variabilité.
- Un facteur d'incertitude sur la variabilité interindividuelle (ou intra-espèce) (UF_H) de 10, du fait d'utilisation d'une étude réalisée chez l'animal et en l'absence de données spécifiques permettant de préciser la variabilité au sein de l'espèce humaine.

Ainsi la marge de sécurité proposée pour la population générale et professionnelle pour cet effet est de 100. Les repères toxicologiques qui en découlent sont les suivants :

- Population générale : 9
- Population professionnelle : 27

Pour les effets sur la reprotoxicité:

- Un facteur d'incertitude lié à l'utilisation d'un LOAEL (UF_L) de 3.

- Un facteur d'incertitude sur la variabilité inter espèce (UF_A) de 10, car la dose critique retenue provient d'une étude réalisée chez l'animal, en l'absence de données humaines permettant de préciser cette variabilité.
- Un facteur d'incertitude sur la variabilité interindividuelle (ou intra-espèce) (UF_H) de 10, du fait d'utilisation d'une étude réalisée chez l'animal et en l'absence de données spécifiques permettant de préciser la variabilité au sein de l'espèce humaine.

Ainsi la marge de sécurité proposée pour la population générale pour cet effet est de 300 et de 150 pour la population professionnelle. Les repères toxicologiques qui en découlent sont les suivants :

- Population générale : 0,53
- Population professionnelle : 4,5

Au regard de chaque repère toxicologique, deux situations ont été distinguées pour conclure sur les risques liés à une exposition au MTBE :

- **Situation 1** : lorsque le P95 de la distribution des expositions était supérieur au RT, il a été considéré **qu'il existait des situations présumées à risque** si les expositions étaient modélisées et **qu'il existait des situations à risque** si les expositions étaient mesurées.
- **Situation 2** : lorsque le P95 de la distribution des exposition était inférieur au RT, il a été considéré que **le risque était « négligeable »**. Toutefois, lorsque le P95 de l'exposition dépassait 10 % du RT, le GT a considéré que l'exposition liée à l'utilisation du produit n'était pas négligeable au regard des niveaux associés aux RT. Ces situations ont été qualifiées « **d'intermédiaires** » pour attirer l'attention sur le fait qu'une exposition concomitante à la substance *via* d'autres sources (e.g manipulation d'autres produits de consommation contenant la substance) pourrait conduire à des situations à risque (ou présumées à risque) pour le consommateur.

Lorsque des scénarios conduisaient à des situations à risque ou présumées à risque, le pourcentage de situations dépassant le RT a été calculé. Ce pourcentage peut être assimilé à la probabilité d'observer des situations à risque lorsque l'échantillon des mesures d'exposition est représentatif de la population étudiée.

→ **Résultats d'ERS pour la population générale**

Compte tenu des hypothèses précédemment énoncées, les résultats d'ERS ont montré que, lors d'une exposition dans une station service, les risques pour la population générale, quel que soit l'effet considéré, sont **négligeables**.

De même les risques liés à l'exposition au bruit de fond environnemental pour la population générale **sont négligeables**.

→ **Résultats d'ERS pour la population professionnelle**

Compte tenu des hypothèses précédemment énoncées, les résultats d'ERS ont montré des situations à risque en lien avec la reproduction pour les adultes professionnels dans le cadre d'opération de distribution ou de chargement de citerne (camion wagon).

En revanche :

- le risque pour le fœtus lié à une exposition de la femme enceinte dans un cadre professionnel est négligeable,
- le risque reprotoxique (augmentation du pourcentage de spermatozoïdes anormaux) et les effets susceptibles de générer une modification des taux circulants d'hormones pour l'homme adulte étaient également négligeables.

Néanmoins pour ces 2 situations, le GT souligne que l'exposition liée à cette source contribue à elle seule à plus de 10 % du RT. Il n'est pas exclu que l'exposition au MTBE via d'autres sources conduise à des niveaux d'exposition entraînant un risque pour le fœtus ou l'utilisateur.



9 Perspectives et recommandations

Recommandations d'études en vue de mieux caractériser les expositions au MTBE :

- Confirmer les résultats de modélisation par des mesures d'exposition représentatives d'une exposition de la population générale dans une station-service.
- Confirmer la représentativité des données européennes de contamination en MTBE dans l'air intérieur et extérieur retenues pour l'ERS par rapport à la situation française.
- Recueillir de nouvelles données chez les professionnels afin d'évaluer plus finement les niveaux des expositions et de déterminer les tâches et les situations de travail potentiellement exposantes.

Recommandations en vue de supprimer ou réduire les risques liés au MTBE :

Des situations à risque ont été mises en évidence chez les adultes en milieu professionnel.

- Les experts recommandent d'accroître la surveillance de cette population et de réduire les expositions.

A moyen terme :

- Substituer le MTBE dans le carburant automobile. Il convient cependant d'évaluer la toxicité potentielle des produits de substitution, notamment vis-à-vis de la reproduction.

Les experts soulignent que l'utilisation de l'ETBE comme additif est croissante suite à la parution de la Directive européenne 2003/30/CE incitant les industriels à utiliser des biocarburants, notamment le bioéthanol pour la production d'ETBE. Cependant, une référence de l'INRS souligne une étude dans laquelle chez l'animal (rat), une exposition a résulté en une atteinte testiculaire (Fiche DEMETER, INRS (2010).

- Les experts recommandent de réaliser une ERS sur l'ETBE.

Compte tenu des effets observés chez les professionnels le GT recommande la révision de la VLEP (183,5 mg.m⁻³ en France) actuellement en vigueur.

**Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail :
05/12/2013**

**Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé :
19/01/2013**

10 Bibliographie

Anses (2014a) Evaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances perturbatrices endocriniennes et/ou reprotoxiques dans les produits de consommation. Rapport d'expertise collective, (Maisons-Alfort, Anses)

Anses (2014b) Caractérisation des dangers et des expositions liés à la présence de substances perturbatrices endocriniennes et/ou reprotoxiques dans les produits de consommation. Rapport d'expertise collective, (Maisons-Alfort, Anses)

Anses (2014c) Méthode d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de substances perturbatrices endocriniennes et/ou reprotoxiques dans les produits de consommation. Rapport d'expertise collective, (Maisons-Alfort, Anses)

Directive 2009/30/CE du Parlement Européen et du Conseil du 23 avril 2009 concernant les spécifications relatives à l'essence, au carburant diesel et aux gazoles ainsi que l'introduction d'un mécanisme permettant de surveiller et de réduire les émissions de gaz à effet de serre, modifiant la directive 1999/32/CE du Conseil en ce qui concerne les spécifications relatives aux carburants utilisés par les bateaux de navigation intérieure et abrogeant la directive 93/12/CEE.

Directive 67/548/CEE du Conseil, du 27 juin 1967, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses (JOCE n° L 196 du 16 août 1967).

Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006 (JO L 353 du 31.12.2008).

Règlement REACH (CE) n° 1907/2006 du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) no 793/93 du Conseil et le règlement (CE) no 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission (JOUE L396 du 30 décembre 2006).

Brits, E, Goelen, E, Koppen, G, Spruyt, M, and Torfs, R. The influence of Contaminants in Ambient Air on the Indoor Air Quality- Part 1: Exposure of children - Report of Work Package 1 : Outline of the study. -67. 2005. 1-1-2011.

De Brouwere, K, Cornelis, C, Goelen, E, Koppen, G, Spruyt, M, and Torfs, R. The influence of contaminants in ambient air on the indoor air quality - Part 1 : exposure of children - Report of work package 3 : interpretation and policy recommendations. -69. 2007. 1-1-2011.

ECHA. "European Chemicals Agency - Information on Registered Substances - Base de données en ligne.". 2011.

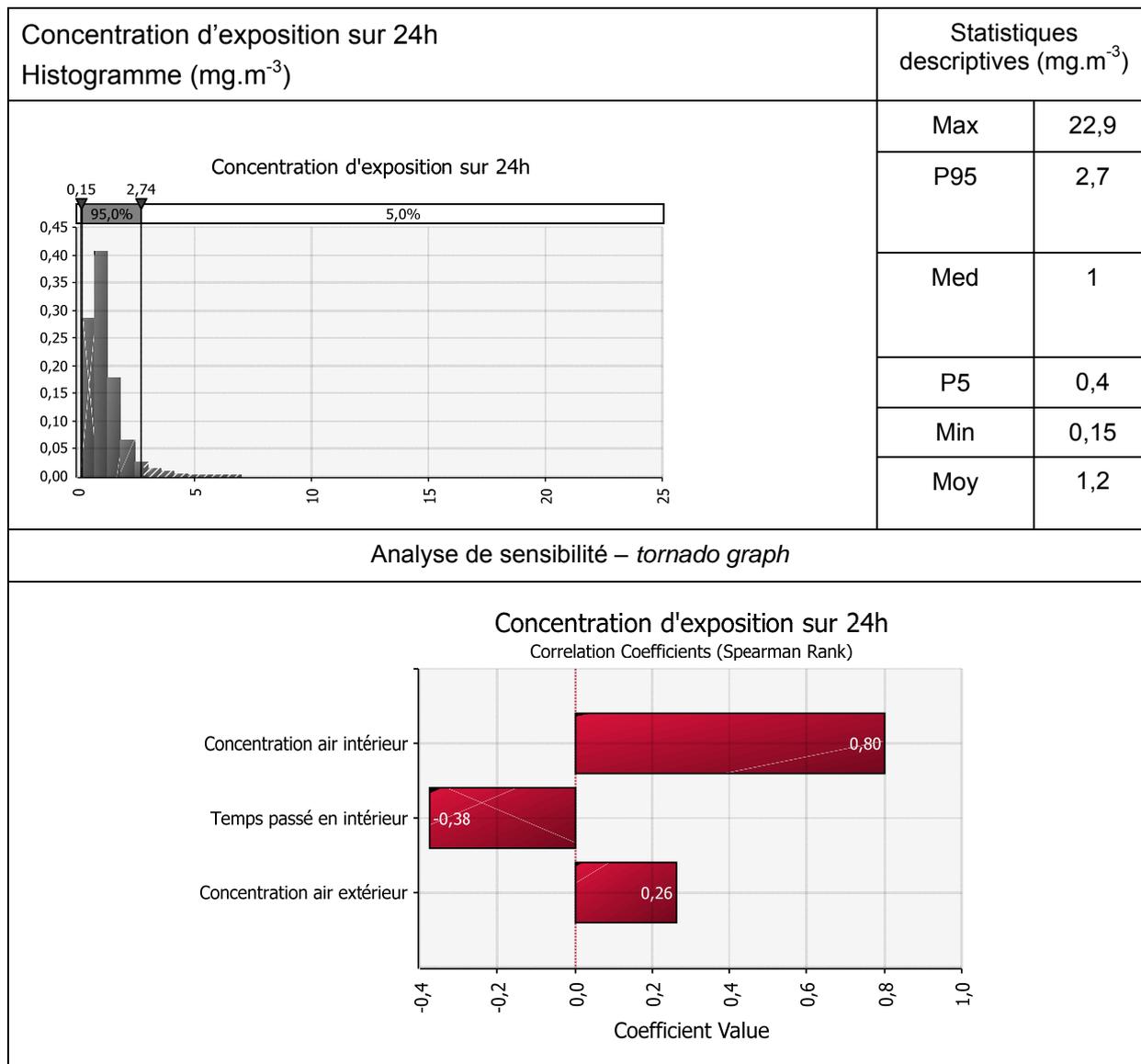
Hellen, Heidi. "Aromatic hydrocarbon and methyl tert-butyl ether measurements in ambient air of Helsinki (Finland) using diffusive samplers." (2002).

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

Spruyt, M, Bormans R, Desmet, L, Geyskens, F, Poelmans, B, Van Hasselt, B, Verbeke, L, and Goelen, E. The influence of contaminants in ambient air on the indoor air quality - Part 1 : Exposure of children - Report of work Package 2 : Fieldwork and measurements. 2006. 1-1-2011.

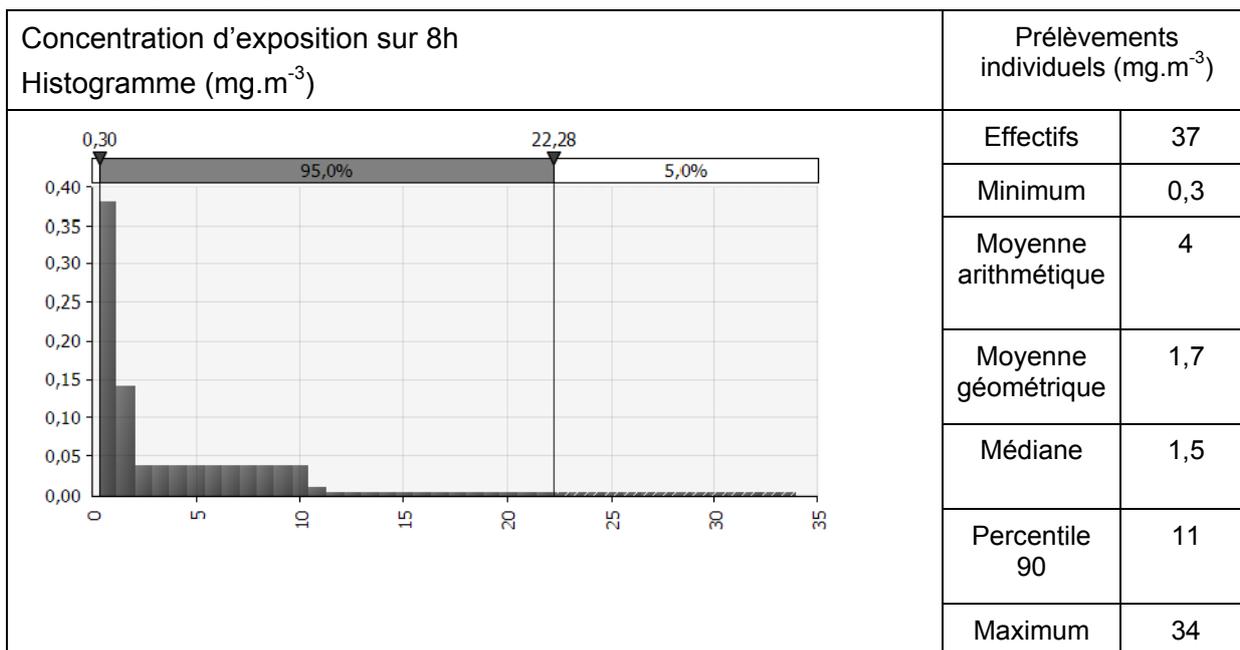
11 Annexes

Scénario « environnements intérieurs » :

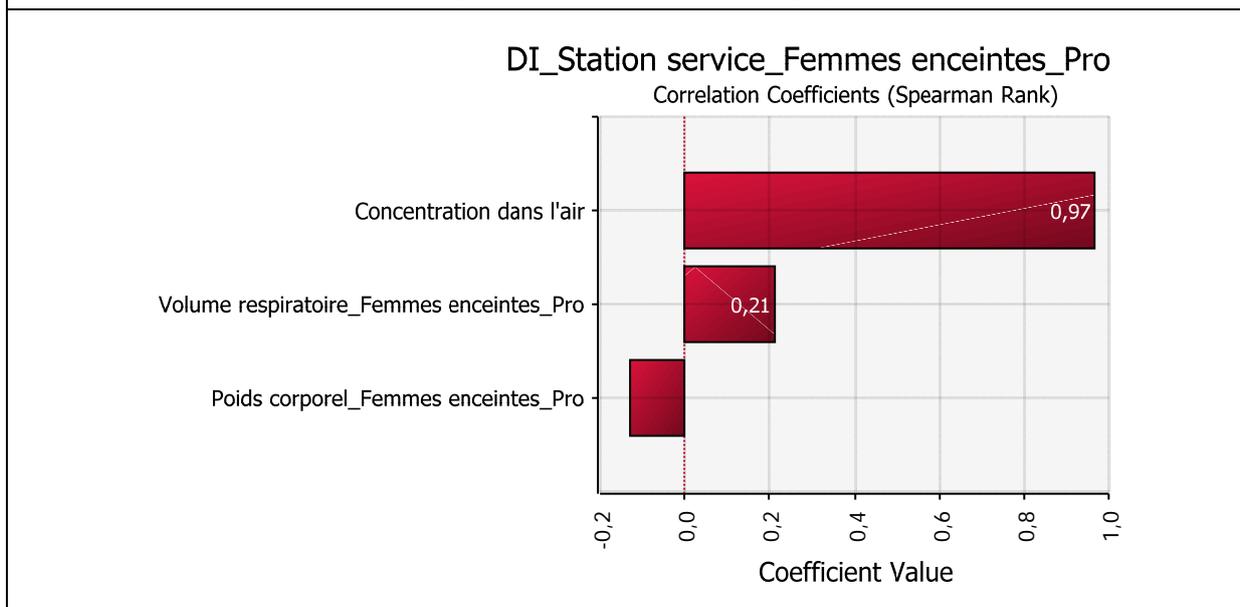


Scénario « carburant automobile » : Concentration d'exposition

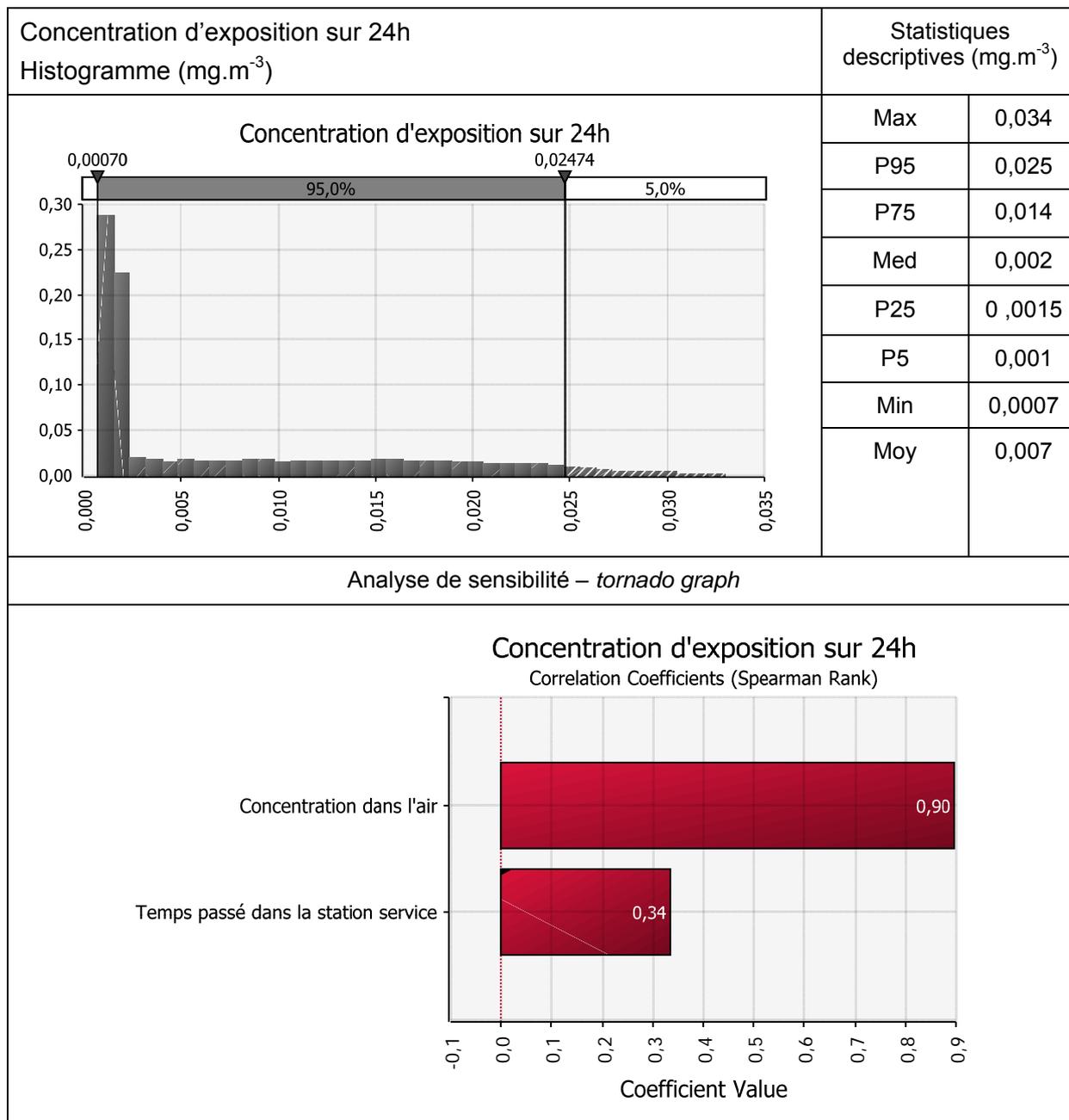
- Population professionnelle



Analyse de sensibilité – *tornado graph*

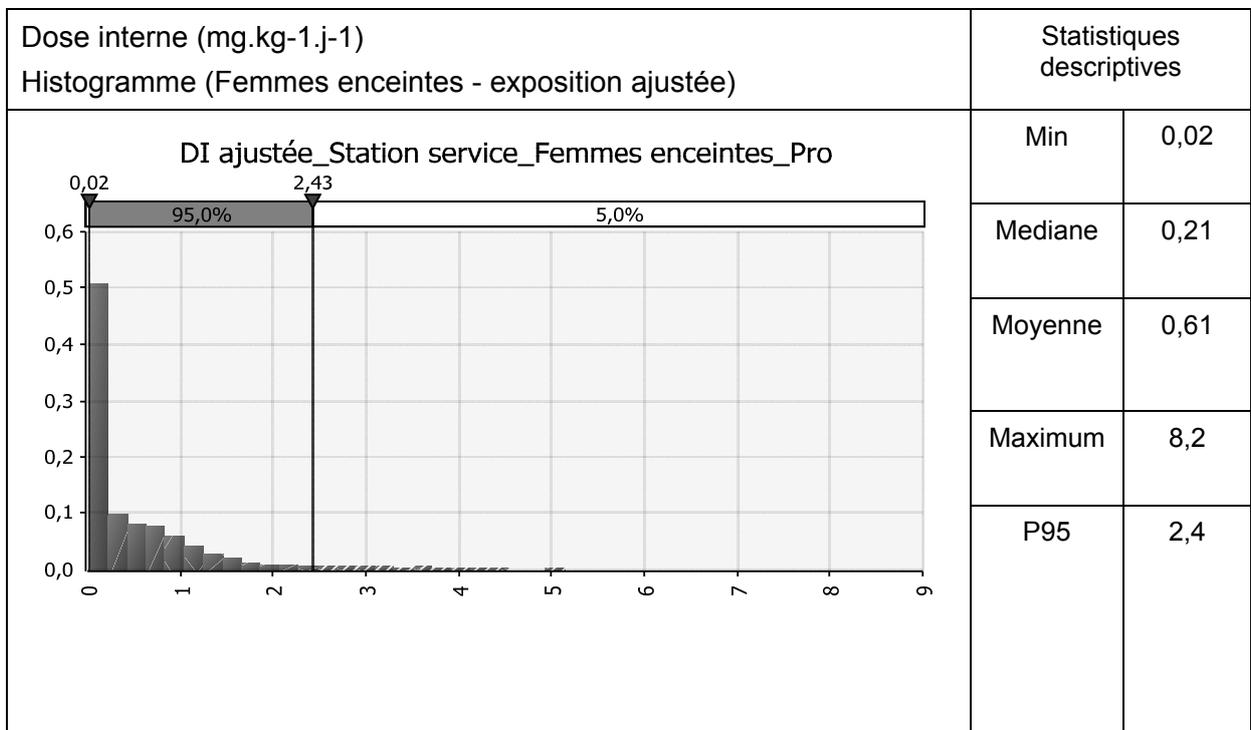
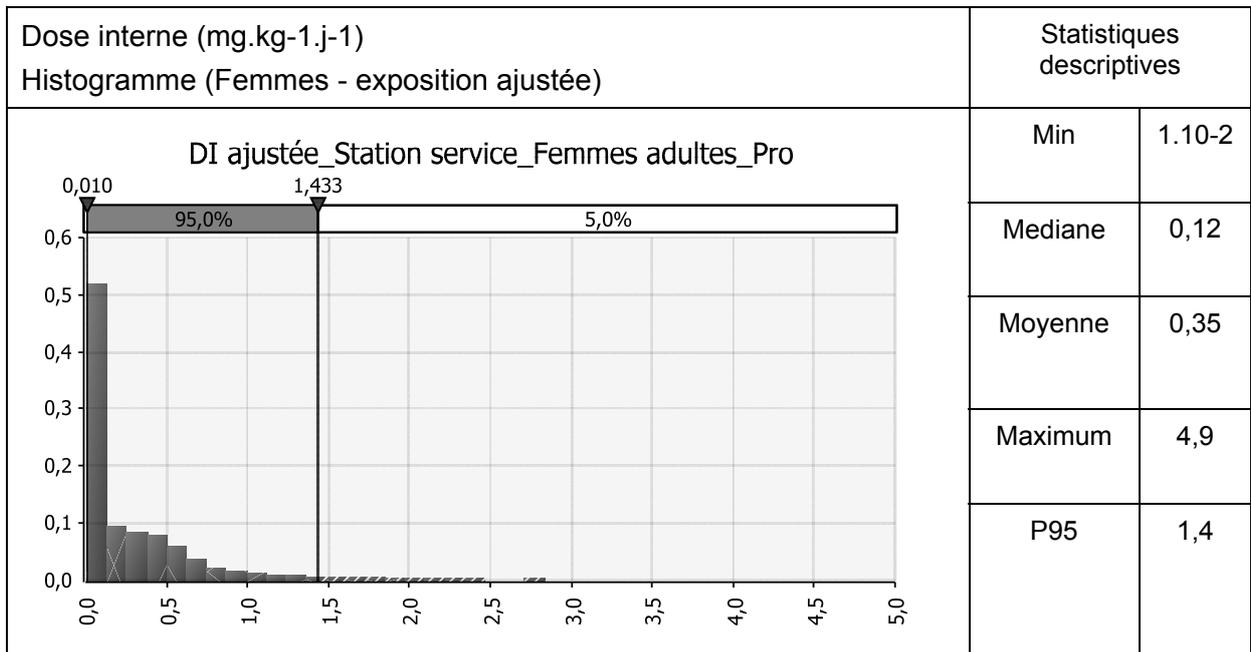


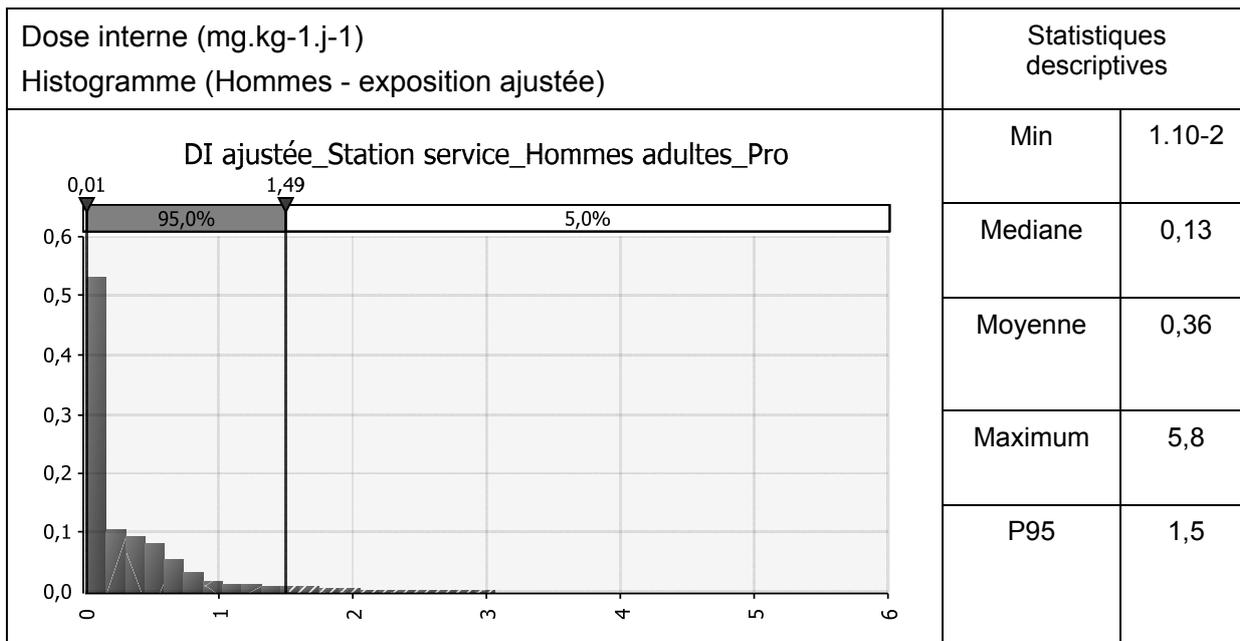
- Population générale



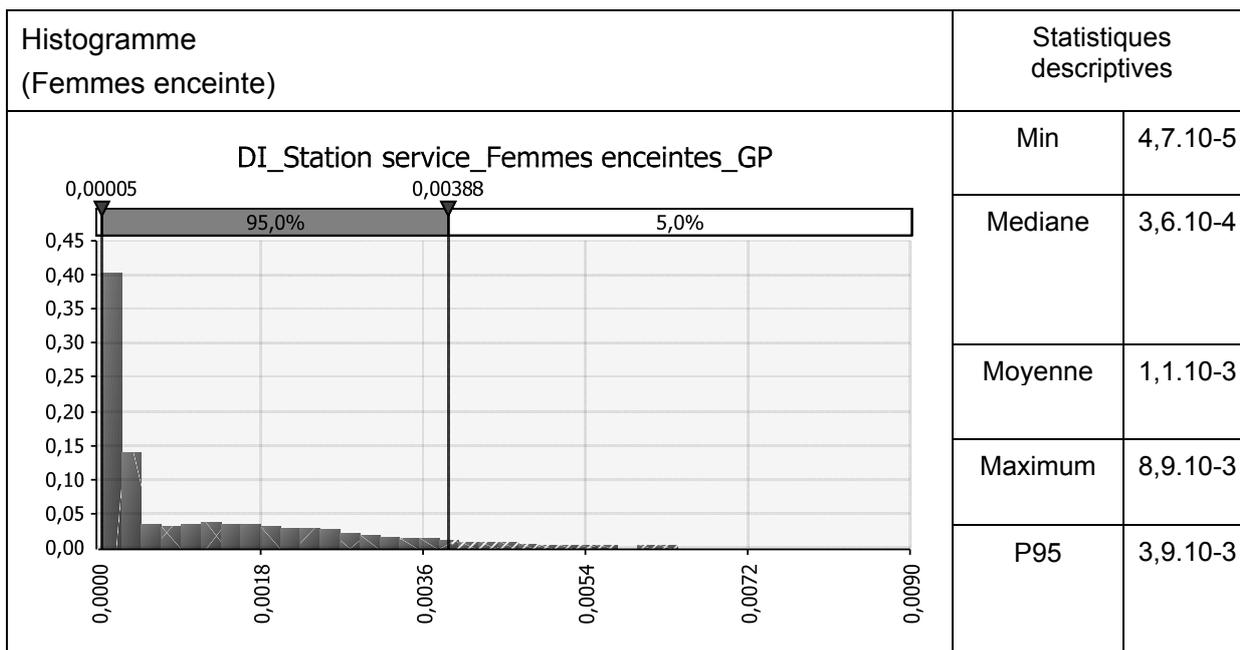
Scénario « carburant automobile » : Dose interne d'exposition

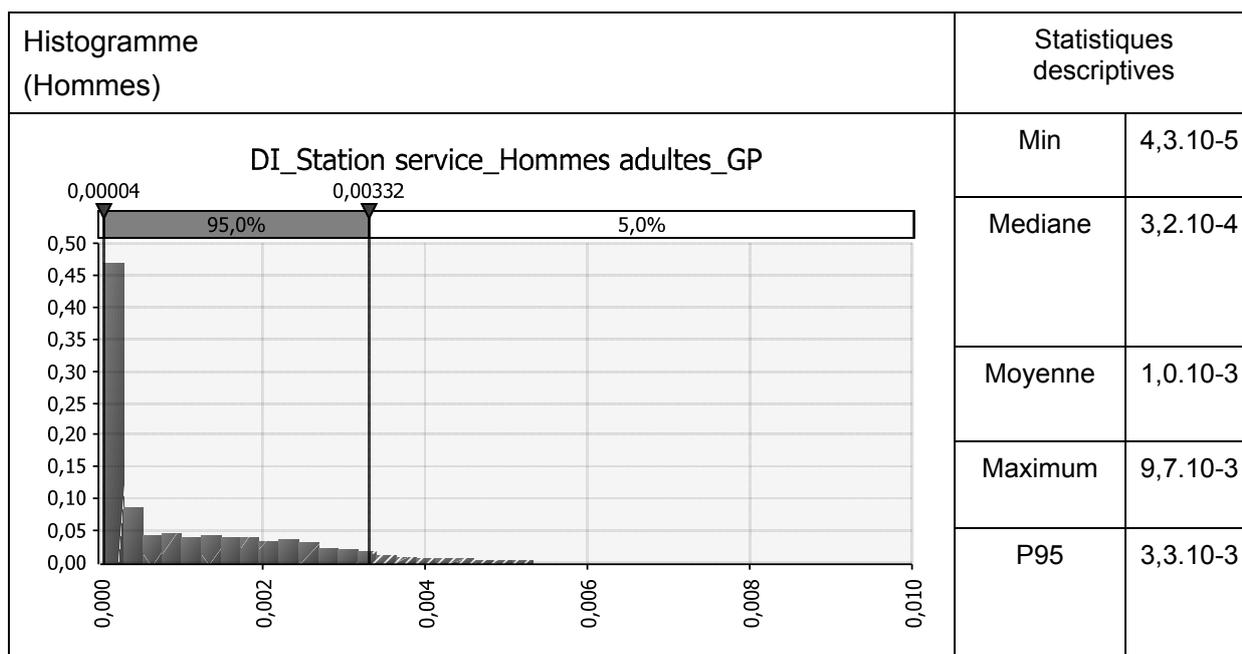
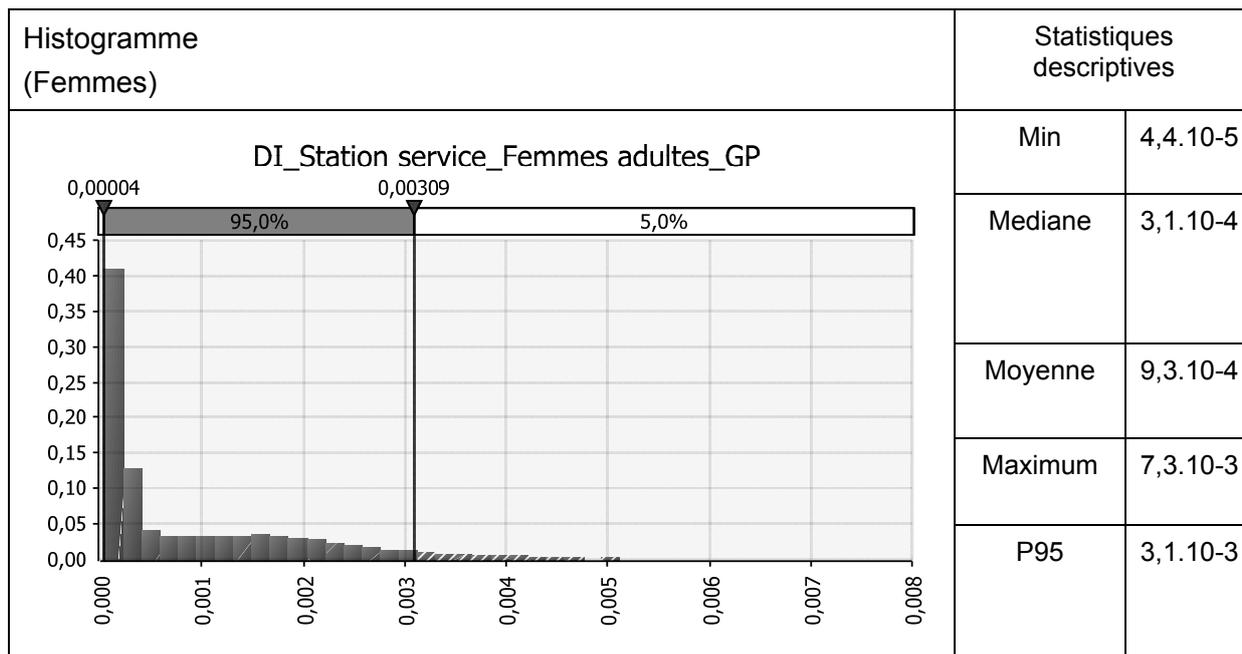
- Population professionnelle





- Population générale







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