

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 25 mai 2023

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

relatif à l'analyse des options de gestion réglementaires du MTBE (Oxyde de tert-butyle et de méthyle – N°CAS : 1634-04-4) dans le cadre de la réglementation REACH

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 à 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 publiés sur son site internet.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

En application des protocoles d'accord du 28 juillet 2017 et du 7 juin 2022 relatifs à l'organisation de l'Anses et des ministères de tutelle pour la mise en œuvre des Règlements REACH et CLP, un programme de travail annuel est établi entre l'Anses et les ministères de tutelle. Au sein de ce programme de travail, l'Anses identifie des substances chimiques pour lesquelles des risques pour la santé humaine et/ou l'environnement sont observés et analyse les options de gestion des risques réglementaires (*Regulatory Management Option Analysis* ou RMOA) afin d'apporter une aide à la décision aux ministères sur la /les mesure(s) de gestion des risques la/les plus appropriée(s) à adopter. Au cas par cas, elle approfondit dans le cadre du RMOA certains champs d'évaluation des dangers et des risques.

Ainsi, le programme de travail 2021 prévoyait la rédaction d'une analyse des options de gestion réglementaires concernant le MTBE (N° CAS : 1634-04-4). Le choix de cette substance fait suite aux conclusions de l'évaluation du MTBE menée par l'Anses dans le cadre du règlement REACH.

Les RMOA sont réalisés selon le format standard européen et comportent les informations suivantes :

- les éléments de contexte relatifs aux informations disponibles et à l'encadrement réglementaire existant des substances ;
- les informations disponibles sur les dangers et les usages des substances, les tonnages, les risques pour la santé humaine ou l'environnement, les cas d'usages susceptibles d'entraîner des effets néfastes sur la santé et/ou l'environnement, etc..., en fonction des problématiques couvertes dans le RMOA ;
- une justification de la nécessité de la mise en œuvre de mesures de gestion du risque au niveau européen ;
- l'identification des différentes options de gestion du risque disponibles dans le cadre du règlement REACH, du règlement CLP, ou s'appuyant sur d'autres outils législatifs et réglementations sectorielles existants en fonction des usages identifiés de ces substances.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

▪ Organisation générale

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) ».

Une équipe projet composée d'agents de l'Anses a pris en charge l'analyse des options de gestion réglementaires pour cette substance entre 2021 et 2022 et les travaux ont fait l'objet de présentations, tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques, devant le Comité d'Experts Spécialisé (CES) « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (CES REACH-CLP) réuni les 22 juin, 7 septembre, 30 novembre 2021, 21 février, 29 mars, 2022, et validés le 21 novembre 2022. Ces travaux ont également été présentés devant le Groupe de Travail « Perturbateurs endocriniens » (GT PE) concernant l'évaluation des propriétés de perturbation endocrinienne et validés le 13 décembre 2021.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet <https://dpi.sante.gouv.fr> .

▪ Contexte du RMOA

L'évaluation du MTBE selon le règlement REACH a fait l'objet d'un avis de l'Anses¹ ainsi que d'un document de conclusion de l'évaluation détaillé, publié sur le site de l'ECHA². Le MTBE avait été inscrit au CoRAP³, initialement, pour effectuer une évaluation concernant les préoccupations relatives :

- à la santé humaine et au caractère potentiellement perturbateur endocrinien du MTBE ;
- à l'exposition et aux usages dispersifs du MTBE ;
- aux forts tonnages.

¹ <https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2019SA0153.pdf>

² <https://echa.europa.eu/documents/10162/dbafd544-5671-8b03-980c-37a2bc9291b0>

³ Community Rolling Action Plan

Pendant l'évaluation de la substance, d'autres préoccupations ont été identifiées telles que :

- la mutagénicité ;
- la biodégradabilité et la persistance dans l'environnement ;
- les risques pour l'environnement.

Dans le tableau ci-dessous, sont regroupées les conclusions de l'évaluation publiée en décembre 2021 (Anses, 2021a).

Tableau 1 : dangers évalués dans le dossier d'évaluation du MTBE

Préoccupations évaluées	Conclusions
Potentiel perturbateur endocrinien (PE)	Pour l'environnement : effet oestrogénique potentiel mais sans effet apical. Sur la base des données évaluées, la définition actuelle de perturbateur endocrinien n'est pas remplie pour l'environnement. Santé humaine : effets liés à la perturbation endocrinienne observés à fortes doses. Conditions non réunies pour requérir une étude complémentaire. De nouvelles données pourraient nécessiter un examen plus approfondi dans un prochain RMOA.
Mutagénicité	Sur la base des données disponibles et du poids de la preuve, aucune classification n'est proposée pour le MTBE.
Biodégradabilité et persistance dans l'environnement	Le MTBE n'est pas intrinsèquement biodégradable et n'est pas facilement biodégradable. Par conséquent, le MTBE est considéré comme potentiellement persistant.
Exposition/Usage dispersif et fort tonnage	Volume de production élevé, avec une possibilité de diminution à l'avenir en raison d'une utilisation accrue d'ETBE.
Risques pour l'environnement	Compte tenu des incertitudes sur la dégradation du MTBE dans les stations d'épuration industrielles et municipales, aucune dégradation dans les STEP n'est prise en compte par l'Etat Membre lors de l'affinement des scénarios d'exposition, entraînant des risques inacceptables pour l'environnement. Un RMOA est nécessaire pour clarifier les paramètres à utiliser pour la caractérisation des risques et pour discuter de la nécessité de mesures de gestion des risques.

Ainsi, compte-tenu des résultats et conclusions de l'évaluation, l'Anses a décidé de réaliser un RMOA sur les points particuliers suivants : **les propriétés de perturbation endocrinienne pour la santé humaine, les propriétés de persistance en lien avec la mobilité (PMT/vPvM⁴) et les risques pour l'environnement**. Ces points particuliers sont détaillés dans le RMOA et le besoin d'autres mesures réglementaires de gestion des risques est discuté plus en détail.

⁴ PMT : Persistant, Mobile, Toxique.
vPvM : very Persistent, very Mobile.

- Démarche suivie pendant les travaux d'expertise

Ces travaux sont basés sur les données disponibles dans les dossiers d'enregistrement déposés par les industriels auprès de l'ECHA en application du règlement REACH et notamment sur les rapports concernant la sécurité chimique (CSR), sur les rapports européens et internationaux disponibles publiquement, sur des données de vigilance, et, s'agissant de la caractérisation du danger PE sur les données issues de la littérature scientifique jusqu'en mars 2021 et pour les autres parties du document jusqu'en janvier 2022.

Une consultation publique du projet de RMOA a été menée par la DGPR (du 13 juillet au 7 septembre 2022) afin de recueillir des commentaires et des données complémentaires. Les commentaires reçus ne sont pas de nature à modifier les conclusions de l'Anses. En particulier, les références précises des articles scientifiques identifiés comme non pris en compte dans les commentaires n'ont pas été transmises. Les industriels devront transmettre les références précises de ces articles dans le cadre des actions de gestion qui vont être engagées

3. ANALYSE

3.1. Identité de la substance

L'oxyde de tert-butyle et de méthyle ou MTBE est une substance appartenant à la famille des éthers.

Tableau 2 : caractéristiques du MTBE

Numéro EC	216-653-1
Numéro CAS	1634-04-4
Nom IUPAC	Tert-butyl methyl ether
Numéro index dans l'Annexe VI dans le règlement CLP	603-181-00-X
Formule moléculaire	C ₅ H ₁₂ O
Poids moléculaire (g.mol⁻¹)	88.15
Synonymes	2-Methoxy-2-methylpropane 2-Methyl-2-methoxypropane Ether, tert-butyl methyl Methyl 1,1-dimethylethyl ether Methyl t-butyl ether Methyl tert-butyl Methyl tertiary-butyl ether MTBE Propane, 2-methoxy-2-methyl- Tert-butyl methyl ether

3.2. Contexte réglementaire

Règlement CLP (règlement (CE) 1272/2008).

Le MTBE fait l'objet d'une classification harmonisée :

- Flam liq. 2 - H225 (Liquide et vapeurs très inflammables) ;
- Skin irrit 2 - H315 (Provoque une irritation cutanée).

Un notifiant applique également une auto-classification du MTBE comme suit : Acute Tox 4 - H332 (nocif par inhalation).

Limites d'expositions professionnelles.

Le tableau ci-dessous présente les valeurs d'expositions professionnelles (VLEP) indicatives inscrites au niveau européen dans la directive 2009/161/EU et qui concernent le MTBE. La transposition de cette directive en droit français a conduit à l'adoption de ces valeurs de façon contraignante⁵.

Tableau 3 : valeurs d'expositions professionnelles pour le MTBE

Valeur d'exposition long terme		Valeur d'exposition court terme	
mg/m ³	ppm	mg/m ³	ppm
183.5	50	367	100

Dans la note de l'Anses publiée en 2022⁶ (Anses, 2022) relatif à la recommandation de valeurs biologiques pour la surveillance biologique des expositions professionnelles concernant le MTBE, le groupe de travail « Indicateur biologique d'exposition » conclut qu'il n'est pas réalisable en l'état actuel des connaissances de produire une VLB (Valeur Limite Biologique) et/ou d'identifier une VBR (Valeur Biologique de Référence) pour le MTBE. La poursuite éventuelle des travaux est subordonnée à la révision préalable de la VLEP-8h actuelle qui est fondée sur des effets irritants et des signes subjectifs de toxicité subaiguë (maux de tête, fatigue...) et ne protège pas de tous les effets systémiques de l'exposition chronique.

Ainsi, la révision de la VLEP-8h et la conduite d'études d'évaluation de l'imprégnation de la population générale résidant en France sont recommandées.

Directive 2009/30/CE.

Le MTBE est encadré par la directive 2009/30/CE⁷ concernant les spécifications relatives à l'essence, au carburant diesel et aux gazoles. Elle fixe la concentration maximale de MTBE

⁵ Décret n°2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'expositions professionnelles contraignantes pour certains agents chimiques.

⁶ <https://www.anses.fr/fr/content/note-ast-de-lanses-relative-%C3%A0-la-recommandation-de-valeurs-biologiques-pour-la-surveillance>.

⁷ Directive 2009/30/CE modifiant la directive 98/70/CE en ce qui 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, modifiant la directive 1999/32/CE du

dans les carburants commerciaux à utiliser pour les véhicules équipés de moteurs à allumage commandé à 22% v/v.

3.3. Usages du MTBE

Selon le site disséminé de l'ECHA, le MTBE est enregistré sous la bande de tonnage 1 000 000 à 10 000 000 tonnes/an.

Le MTBE est principalement utilisé dans les carburants comme additif pour augmenter l'indice d'octane, en particulier dans l'essence en remplacement du tétraéthyle de plomb ou du benzène. Le carburant est destiné à être utilisé soit à usage des consommateurs, soit à usage professionnel ou industriel. En France, depuis 2005, le MTBE a été remplacé par l'éthyl tert-butyl éther (ETBE) dans le secteur pétrolier. Au niveau Européen, la proportion des différents additifs oxygénés dans les carburants tels que MTBE, ETBE et éthanol varient grandement entre les différents pays sur la base d'une étude réalisée sur 100 stations-services en Europe (CONCAWE, 2012b).

Le MTBE peut également être utilisé comme agent de nettoyage, solvant dans diverses industries ou réactif de laboratoire (dans les services de santé et la recherche et le développement scientifique). Le MTBE est répertorié pour être utilisé dans les revêtements, dans la formulation ou, plus rarement, dans la fabrication de produits chimiques.

Cette substance est utilisée dans les processus suivants en milieu professionnel : transfert de produits chimiques, traitement par lots fermés dans la synthèse ou la formulation, processus fermés sans probabilité d'exposition, processus fermés continus avec exposition contrôlée occasionnelle. Elle est aussi utilisée dans des matériaux en tant que source de combustible.

Selon les travaux de l'Anses relatifs aux valeurs limites biologiques d'expositions (Anses, 2022), le MTBE peut également être utilisé comme solvant d'extraction et réactif de copolymérisation. Le MTBE de haute pureté est employé dans l'industrie pharmaceutique, en chromatographie et comme agent thérapeutique pour dissoudre les dépôts de cholestérol (élimination des calculs biliaires) chez l'Homme. Des usages du MTBE dans l'industrie cosmétique ont également été identifiés.

L'Anses dans son étude de filière (Anses, 2014) rapportait que la France ne produisait plus de MTBE, la dernière usine ayant cessé la fabrication de cette substance en 2005 au profit de l'ETBE. Dans cette enquête, des industriels distributeurs ou importateurs avaient déclaré importer/distribuer quelques litres par an de MTBE (essentiellement destinés à des laboratoires de recherche et/ou d'enseignement qui ont été questionnés sur leurs usages du MTBE). D'après les données collectées dans l'avis de l'Anses publié en 2022, au moins une usine localisée en France produit du MTBE à plus de 600 000 t/an (Anses, 2022).

3.4. Problématique liée à la persistance et la mobilité du MTBE

Le MTBE est stable à l'hydrolyse à un pH environnemental. Des études disponibles montrent que le MTBE n'est pas facilement biodégradable ce qui indique que le MBTE est potentiellement persistant/très persistant (P/vP). Une étude de biodégradabilité inhérente avec des inocula adaptés au MTBE est également disponible et montre que le MBTE n'est pas intrinsèquement biodégradable.

Conseil en ce qui concerne les spécifications relatives aux carburants utilisés par les bateaux de navigation intérieure et abrogeant la directive 93/12/CEE.

En s'appuyant sur des études de biodégradation dans le sol, qui ne suivent pas les lignes directrices OCDE mais qui indiquent des résultats cohérents entre elles, la DT_{50} (temps de demi-vie) du MTBE est supérieure à 180 jours à 12°C (Borden et al. 1997).

La majorité des publications de la littérature scientifique concerne le compartiment des eaux souterraines, excepté une publication traitant du compartiment sédimentaire. Ces publications indiquent des DT_{50} entre 50 et 200 jours à 12°C. D'un point de vue réglementaire, les données de dégradation dans les eaux souterraines ne sont généralement pas utilisées pour conclure sur le critère P. En effet, la préoccupation de contamination des eaux souterraines est récente et aucun seuil de dégradation dans ce compartiment n'est actuellement défini. En raison de la moindre présence de micro-organismes dans les eaux souterraines, une dégradation moins importante que dans les eaux de surface y est attendue et les seuils utilisés pour ces dernières ne sont pas applicables. Cependant, c'est également cette moindre dégradation dans les eaux souterraines qui est susceptible d'entraîner une contamination persistante de ces ressources en eau. Dans le cadre d'une analyse du poids de la preuve, ces données confirment également le caractère persistant du MTBE observé dans le sol. L'Anses conclut que, sur la base des données disponibles dans le dossier d'enregistrement ainsi que de celles issues de la littérature, **le MTBE est très persistant vP**.

Le MTBE n'est pas considéré comme bioaccumulable (B) du fait de son faible Log Kow et d'une étude indiquant un facteur de bioconcentration de 1.4 et 1.5 pour la carpe commune (*Cyprinus caprio*). Le MTBE ne remplit donc pas les critères réglementaires d'identification PBT (persistant, bioaccumulable, toxique) ou vPvB (très persistant, très bioaccumulable).

Cependant, d'autres types de préoccupations liées à la persistance ont émergé, notamment les qualifications PMT (persistant, mobile et toxique), respectivement vPvM (très persistant et très mobile), propriétés conférant à ces substances la capacité de contaminer les ressources en eau destinée à la consommation (UBA, 2017). Des seuils pour le critère de mobilité sont proposés dans le cadre de l'intégration des propriétés PMT et vPvM en tant que classe de danger dans le règlement CLP⁸. Ces caractéristiques peuvent être considérées comme équivalentes à des propriétés PBT.

En ce qui concerne la mobilité (M), le coefficient de partage carbone organique-eau (Koc) du MTBE a été calculé d'après le coefficient de partage octanol-eau (Kow) et est égal à 9 L.kg⁻¹. Le MTBE a donc une très faible tendance à s'adsorber sur la matière organique. De ce fait, **le MTBE est considéré comme très mobile (vM)** en comparaison des seuils proposés dans la révision du règlement CLP⁹ et est donc en mesure de contaminer les ressources aquatiques.

Par ailleurs, une analyse de la littérature a été faite pour déterminer la présence de la substance dans l'eau. Pour ce faire, la base de données NORMAN¹⁰, les données du rapport d'évaluation des risques de l'Union Européenne (EU-RAR, 2002¹¹) ainsi que des données du Concawe¹² (2012) ont été utilisées. La base de données NORMAN recense, entre autres, des données de monitoring sur des substances environnementales émergentes. D'après cette

⁸ [CLP Delegated Act \(europa.eu\)](https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj).

⁹ Commission delegated regulation (EU) 2023/707 of 19 December 2022 amending Regulation (EC) No 1272/2008 as regards hazard classes and criteria for the classification, labelling and packaging of substances and mixtures: [EUR-Lex - 32023R0707 - EN - EUR-Lex \(europa.eu\)](https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2023/707/oj)

¹⁰ <https://www.norman-network.net/>

¹¹ European Union Risk Assessment Report, Tert-butyl methyl ether, 2002

¹² <https://www.concawe.eu/>

dernière, le MTBE est détecté dans 20,7% des mesures effectuées et 16,1% des concentrations en MTBE (6180 valeurs) varient entre 0,1 et 10 µg.L⁻¹ dans les eaux souterraines. D'après le EU-RAR, la concentration médiane dans les eaux souterraines varie entre 0,01 et 1,9 µg.L⁻¹. Enfin, selon le rapport du Concawe (2012), la concentration médiane varie entre 0,036 et 0,93 µg.L⁻¹ dans les eaux souterraines. Cependant, il n'est jamais clairement indiqué si ces concentrations correspondent à des contaminations ponctuelles/accidentelles ou à des contaminations diffuses et leur représentativité est difficile à estimer. Il convient cependant de noter que la présence de MTBE dans le compartiment des eaux souterraines confirme que la mobilité de la substance lui permet de contaminer le milieu aquatique.

En ce qui concerne la toxicité (T), le MTBE ne remplit ni le critère de toxicité aquatique (la plus faible NOEC est de 3,04 mg.L⁻¹ dans les eaux de surface) ni les critères de toxicité pour la santé humaine de l'annexe XIII de REACH¹³. **Sur cette base, le MTBE n'est pas considéré comme remplissant le critère de toxicité (T).**

Il est donc conclu que le MTBE est considéré comme une substance très persistante et très mobile (vPvM).

Par ailleurs, les points complémentaires suivants sont relevés :

- des incertitudes subsistent sur la toxicité de la substance pour la santé humaine, en particulier concernant les propriétés de perturbation endocrinienne (cf ci-dessous) et concernant sa cancérogénicité. En effet, si l'examen critique de l'ensemble des données amène à la conclusion que la substance ne remplit pas les critères du règlement CLP pour être classée cancérogène, l'interprétation pourrait être reconsidérée dans le cadre d'une comparaison des résultats obtenus avec ceux de substances structurellement proches ;
- en lien avec la mobilité du MTBE, la littérature indique que les procédés de traitement des eaux destinés à éliminer cette substance sont complexes, ne peuvent être réalisés sur site et sont probablement coûteux.

Ces éléments appuient la conclusion que le MTBE peut conduire à une contamination durable et préoccupante des ressources en eau en raison de ses propriétés vPvM.

3.5. Propriétés de perturbation endocrinienne

Par définition, une substance peut être considérée comme un perturbateur endocrinien (PE) si les trois conditions suivantes sont remplies :

- elle provoque un ou des effets néfastes sur un organisme (intact), sa progéniture ou une (sous-) population ;
- elle a une activité endocrine, c'est-à-dire qu'elle peut altérer la ou les fonctions du système endocrinien ;

¹³ Critère T pour caractériser les substances PBT, dont l'utilisation est étendue à PMT dans le cadre de cette analyse.

- il existe un lien biologiquement plausible entre le ou les effets néfastes et la perturbation de l'activité endocrinienne, c'est-à-dire qu'elle a un mode d'action perturbateur endocrinien.

Dans son évaluation l'Anses a conclu que la perturbation endocrinienne du MTBE n'a pu être démontrée chez les poissons (ANSES, 2021a). En effet, bien que la concentration en vitellogénine ait été significativement augmentée chez les poissons mâles exposés à 2, 4 et 11 mg.L⁻¹ de MTBE, mettant en évidence une activité endocrine de cette substance, la perturbation endocrinienne n'a pu être démontrée car aucun effet n'a été observé sur le succès d'éclosion, la survie des larves, le sex-ratio et la croissance par exemple.

Une évaluation de la perturbation endocrinienne pour la santé humaine a été réalisée dans le cadre de ce RMOA et est décrite dans le rapport RMOA ainsi que dans son Annexe 4. La plupart des études réalisées ont utilisé des doses élevées de MTBE, ce qui, en raison de la toxicité générale observée, n'a pas permis de tirer des conclusions fermes sur les effets endocriniens potentiels relevant de modalités estrogéniques, androgéniques, thyroïdiennes ou stéroïdogènes (EATS). Les preuves disponibles n'ont pas été jugées assez solides pour permettre l'identification de la substance comme perturbateur endocrinien pour ces modalités.

Des effets du MTBE *via* des modalités non médiées par EATS sont cependant documentés, à savoir des effets sur le métabolisme lipidique et glucidique (Tang et al., 2019 ; Ren et al., 2021). Sur la base des études disponibles et des effets décrits à partir de faibles doses, les effets suivants ont été évalués : l'athérosclérose, la lipogenèse et l'augmentation de la résistance à l'insuline. L'athérosclérose, bien qu'étant un effet indésirable connu et pertinent pour l'homme n'a pu être catégorisée en raison de l'absence de données sur les récepteurs nucléaires cibles et de paramètres mécanistiques spécifiques en lien avec la perturbation endocrinienne. Les effets d'augmentation de la résistance à l'insuline ont été considérés par le groupe de travail de l'Anses sur les perturbateurs endocriniens comme un effet indésirable plus pertinent que celui sur l'adipogenèse, ce dernier étant potentiellement réversible. Il convient néanmoins de noter que le dysfonctionnement des adipocytes peut également avoir des conséquences sur la sensibilité à l'insuline. Sur la base de cette première évaluation, une procédure d'élicitation d'experts a été menée avec les membres du groupe de travail sur les perturbateurs endocriniens selon la procédure développée dans le rapport de l'Anses (Anses, 2021b) et a porté spécifiquement sur la capacité du MTBE à induire une résistance à l'insuline par perturbation endocrinienne.

Les questions suivantes ont été soumises à l'élicitation d'experts :

Q1 : quelle est la plausibilité que le MTBE ait le potentiel d'induire une résistance à l'insuline ? Veuillez considérer les modèles utilisés pour identifier ces effets et l'ensemble de la base de données disponible.

Q2 : quelle est la plausibilité que le MTBE agisse par un dysfonctionnement des adipocytes *via* les voies FABP4 et PPAR gamma ?

Q3 : quelle est la plausibilité biologique que le mode d'action identifié à savoir *via* FABP4 et PPAR gamma dans les adipocytes induise une résistance à l'insuline ?

Q4 : sachant la plausibilité des QUESTIONS 1, 2 et 3, quelle est la plausibilité que la substance étudiée ait le potentiel de provoquer l'effet indésirable par le biais d'un mode d'action endocrine identifié (c'est-à-dire qu'elle soit considérée comme un perturbateur endocrinien pour la santé humaine) ?

L'élucitation d'experts a conduit aux conclusions suivantes. Dans l'ensemble, les données disponibles sont en faveur d'une interaction claire du MTBE avec les protéines de liaison aux acides gras de type FABP4 (nommé précédemment aP2) connues pour leur fonction dans le métabolisme. Une interaction avec le récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR γ) impliqué dans la sensibilité à l'insuline et dans l'augmentation de la résistance à l'insuline est aussi démontrée. Une seule étude robuste et bien conduite (Tang et al., 2019), utilisant des animaux nourris avec une alimentation riche en graisse, cohérente avec la nourriture occidentale et seule permettant de mettre en évidence de tels effets, montre que le MTBE a le potentiel d'induire une insulino-résistance. Par ailleurs, il est plausible que l'induction de cette insulino-résistance se fasse *via* un mode d'action endocrinien spécifique au métabolisme lipidique et glucidique (*via* FABP4 et PPAR γ dans les adipocytes). Aussi les données disponibles conduisent **les experts à considérer le MTBE comme un perturbateur endocrinien suspecté pour la santé humaine.**

3.6. Évaluation du risque pour l'environnement

Le MTBE est une substance stable à l'hydrolyse en condition environnementale. Le MTBE est par ailleurs une substance non facilement biodégradable. L'estimation de son potentiel d'adsorption indique une affinité relativement faible pour la phase solide et une forte mobilité dans le sol, conduisant à une contamination des eaux souterraines.

La caractérisation du risque réalisée par l'Anses, s'appuyant sur les valeurs de danger de la substance (PNEC) et sur l'évaluation de scénarios d'émission modélisés conduit à **des risques potentiellement inacceptables pour l'environnement aquatique à l'échelle locale**, pour les scénarios d'exposition suivants : production, formulation, distribution et stockage de carburants, usages industriels (intermédiaires, solvants), usages professionnels. Il n'y a pas de risque identifié pour les usages consommateurs.

Les données de surveillance des stations d'épuration des eaux usées de sites de production et de formulation (rapport d'évaluation des risques de l'Union Européenne (EU-RAR, 2002)) montrent que les risques pour l'environnement sont maîtrisés par des mesures de gestion appropriées pour l'étape de production et de formulation. En revanche, les données de surveillance des eaux de surface (incertitude sur la représentativité des mesures) ne permettent pas d'exclure les risques identifiés sur la base du calcul pour les autres usages du MTBE c'est-à-dire la distribution et le stockage de carburants, les usages industriels (intermédiaires, solvants) et les usages professionnels. En l'absence de mesures pertinentes permettant d'écarter l'existence de ces situations à risques, **il est donc nécessaire d'envisager des mesures réglementaires pour gérer les risques de contamination des eaux de surface liés aux utilisations industrielles et professionnelles du MTBE.**

3.7. Options de gestion de risques envisagées

Compte tenu des conclusions relatives aux préoccupations analysées dans le RMOA, des mesures de gestion des risques ont été envisagées afin de pouvoir gérer les risques pour l'environnement, la persistance dans l'environnement, la mobilité et la contamination des eaux de boisson, et la suspicion de perturbation endocrinienne pour la santé humaine. Les mesures de gestions discutées sont :

- identification SVHC et mise à l'autorisation ;
- classification selon le règlement CLP ;
- restriction selon le règlement REACH ;
- autre mesure de gestion : directive cadre sur l'eau (2000/60/CE), directive sur les eaux de boissons (EU 2020/2184), et directive sur les émissions industrielles (2010/75/EU).

3.7.1. Identification SVHC et mise à l'autorisation

Le MTBE est très persistant et très mobile dans l'environnement et a la capacité d'entraîner une contamination à long terme des ressources en eau potable. Ces propriétés sont considérées comme suscitant un niveau de préoccupation équivalent (ELoC¹⁴) aux autres critères d'identification d'une substance extrêmement préoccupante (SVHC¹⁵) conformément à l'article 57 f) du règlement REACH. Le MTBE est considéré comme une substance pertinente pour son inscription sur la liste des substances candidates en vue d'une autorisation en tant que substance SVHC.

De plus, le MTBE est considéré par l'Anses comme un PE suspecté, ce qui renforce la préoccupation suscitée par son caractère persistant et mobile.

Bien que l'inscription sur la liste des substances candidates soit souvent considérée comme une première étape vers l'autorisation, elle a des effets directs même lorsque la substance n'est pas, par la suite, incluse dans l'annexe XIV pour autorisation.

Ainsi, l'inscription sur la liste des substances candidates déclenche des droits d'information pour les consommateurs et l'obligation pour l'industrie de communiquer certaines informations concernant la présence de la substance dans les articles :

- obligation d'informer les clients et les consommateurs en vertu de REACH (art. 33) : les fournisseurs d'articles contenant du MTBE à une concentration supérieure à 0,1 % (m/m) doivent fournir, sur demande, des informations suffisantes pour permettre une utilisation sûre de l'article à leurs clients dans le cadre de la chaîne d'approvisionnement ;
- obligation de notification à l'ECHA au titre de REACH (Art. 7(2)) : les producteurs ou importateurs d'articles contenant du MTBE à une concentration supérieure à 0,1 % (m/m) doivent (sous certaines conditions) notifier à l'ECHA que leur article contient une substance figurant sur la liste des substances candidates ;
- en outre, ces informations sont publiées dans la base de données ouverte SCIP¹⁶ établie en vertu de la directive-cadre sur les déchets (2008/98/CE) afin de mettre les informations à la disposition des opérateurs de déchets et des consommateurs.

Il est à noter que ces exigences d'information pour les substances SVHC s'appliquent aux articles. Leur impact sur le MTBE serait donc limité en raison de l'absence d'usage identifié dans des articles. En particulier, le carburant est considéré comme un mélange, et non comme un article, au titre du règlement REACH.

¹⁴ Equivalent Level of Concern.

¹⁵ Substance of Very High Concern.

¹⁶ Base de données d'informations sur les substances préoccupantes dans des articles en tant que tels ou dans des produits complexes.

Par ailleurs, l'inscription sur la liste des substances candidates était jusqu'à présent le seul moyen d'acter sur un plan réglementaire des propriétés vPvM d'un produit chimique qui a la capacité d'atteindre et de contaminer les ressources en eau à long terme. La reconnaissance des dangers par une identification SVHC peut donc légitimer la mise en place de mesures de gestion des risques ultérieures potentielles. En particulier, cette inscription obligerait les déclarants à prendre en compte le statut SVHC du MTBE et, ainsi, à minimiser les émissions de cette substance dans l'environnement à l'aide de conditions opérationnelles et de RMM (*Risk Management Measure*) adaptées.

L'identification en tant que SVHC est également envisagée pour encourager la substitution du MTBE.

Enfin, l'inscription sur la liste des substances candidates est une étape qui ouvre la voie vers l'autorisation par l'inclusion de la substance dans l'annexe XIV. La priorisation de l'inclusion dans l'annexe XIV à partir de la liste candidate est guidée par plusieurs critères qui sont définis par l'article 58 de REACH et mis en œuvre par l'ECHA selon une méthodologie qui a été convenue par le comité des États membres (MSC)¹⁷. Les critères comprennent des considérations liées aux propriétés inhérentes, au volume et à une large utilisation dispersive.

Toutefois, les dispositions de l'autorisation ne s'appliquent pas aux utilisations d'une substance comme carburant, conformément à l'article 56, paragraphe 4, de REACH, alors que le carburant est de loin la plus grande utilisation du MTBE. Aussi, au moment de la priorisation pour l'inscription à l'annexe XIV, il est peu probable que le MTBE soit priorisé et ne sera pas une mesure pleinement efficace pour gérer les risques. Aussi, une identification SVHC aurait pour but principal d'identifier les caractéristiques de dangers vPvM de la substance.

3.7.2. Classification du MTBE selon le règlement CLP

La révision récente du règlement CLP¹⁸ permet d'envisager la modification de la classification harmonisée du MTBE pour identifier ses propriétés PE pour la santé humaine et vPvM au regard des critères précédemment identifiés.

L'utilisation des nouvelles classes de danger du CLP permettront, contrairement à l'identification SVHC, d'identifier formellement ces propriétés sans avoir à démontrer le caractère ELoC du MTBE pour les dangers identifiés.

Comme pour l'identification SVHC, la classification figurant dans la fiche de données de sécurité (FDS) de la substance/mélange mise à disposition des utilisateurs se verra accompagnée d'informations suffisantes pour prendre des mesures nécessaires de protection de la santé et de l'environnement. De plus, la modification de la classification du MTBE pourrait

¹⁷https://echa.europa.eu/documents/10162/17232/recom_gen_approach_svhc_prior_2020_en.pdf/fbbd748b-22dc-38c2-9b4c-58c6bc80c930?t=1643790475303

¹⁸ Commission delegated regulation (EU) 2023/707 of 19 December 2022 amending Regulation (EC) No 1272/2008 as regards hazard classes and criteria for the classification, labelling and packaging of substances and mixtures : [EUR-Lex - 32023R0707 - EN - EUR-Lex \(europa.eu\)](#)

avoir, par voie de conséquence, des répercussions dans d'autres réglementations s'appuyant sur le CLP, telles que la protection de la santé et la sécurité des travailleurs mais aussi les obligations relatives aux installations classées, à l'identification de déchets dangereux et au transport des matières dangereuses.

L'identification des dangers liée au caractère PE suspecté du MTBE devra être considérée lors de la mise à disposition du guide pour juger l'acceptabilité de cette catégorie de danger. Celle concernant le caractère vPvM du MTBE via une révision de sa classification harmonisée, apparaît donc comme la mesure adéquate pour la caractérisation réglementaire des dangers du MTBE. Sa prise en compte dans les dossiers d'enregistrement permettra une information des utilisateurs mais pas de garantir la gestion des risques identifiés pour l'environnement.

3.7.3. Restriction selon REACH

L'évaluation des risques du MTBE pour l'environnement nécessite d'envisager d'autres mesures réglementaires que l'identification SVHC ou la révision de la classification harmonisée. Une restriction peut s'appliquer à une substance en tant que telle, ou à une substance incluse dans un mélange ou un article. La restriction peut également s'appliquer aux substances contenues dans les marchandises importées. En ce qui concerne les utilisations du MTBE, REACH n'exclut pas les carburants du champ d'application de la restriction.

La restriction au titre de REACH peut être conçue au cas par cas afin d'atteindre l'effet de réduction des risques le plus élevé possible sans avoir un impact économique disproportionné sur le marché de l'Union Européenne.

Un risque « inacceptable » doit être démontré. Comme indiqué dans le RMOA, après avoir effectué une évaluation des risques environnementaux par le biais d'une modélisation utilisant les données du déclarant principal et, après avoir comparé ces résultats avec les données de surveillance, il est conclu que des risques pour l'environnement ne peuvent pas être exclus. Au vu de ces conclusions, il est demandé aux déclarants de mettre à jour le dossier d'enregistrement pour inclure des mesures de rejets dans les eaux ainsi qu'une actualisation des scénarios d'expositions. L'opportunité d'une proposition de restriction pourra se baser sur des modélisations et des données actualisées.

3.7.4. Autres mesures de gestion : directive sur les eaux de boissons (EU 2020/2184), directive cadre sur l'eau (2000/60/CE) et directive sur les émissions industrielles (2010/75/EU)

Directive sur les eaux de boisson (UE 2020/2184).

Concernant sa capacité à contaminer les ressources en eau, le MTBE pourrait être considéré dans le cadre de la directive européenne révisée sur l'eau potable (UE 2020/2184). Cette réglementation permettrait de mieux connaître, de contrôler et de limiter l'exposition de la population humaine au MTBE par l'eau potable. Cependant, pour être applicables sur le plan réglementaire, les préconisations spécifiques aux substances doivent être mises en œuvre au niveau national de chaque État membre. Elle ne garantit donc pas une application homogène au sein de l'Union Européenne. De plus, cette directive ne permettra pas de

renseigner les risques environnementaux locaux aux points de production, formulation, distribution et d'usages industriels et professionnels en amont.

Directive cadre sur l'eau (2000/60/CE).

Considérant, d'une part les multiples sources d'expositions environnementales au MTBE, d'autre part ses propriétés vPvM pouvant conduire à une contamination durable et préoccupante du milieu aquatique, le MTBE pourrait être considéré dans le cadre de la directive européenne cadre sur l'eau¹⁹ (2000/60/CE - dite DCE) et/ou de ses directives filles. L'intégration du MTBE dans la DCE permettrait :

- d'introduire une surveillance du MTBE dans les eaux ;
- de limiter la contamination des milieux par la fixation d'une valeur limite qui prenne en compte les risques pour l'environnement aquatique ;
- de protéger les ressources en eau pour la production d'eau destinée à la consommation humaine ;
- de donner des moyens d'action pour limiter les émissions au niveau local.

Cependant, pour que cette réglementation soit applicable à l'ensemble des Etats membres, il faudrait que le MTBE fasse partie de la liste des substances prioritaires dans le domaine de l'eau (annexe X de la DCE) ce qui n'est pas le cas actuellement.

Pour qu'une substance soit intégrée à la liste des substances prioritaires de la DCE, il faut que :

- elle soit prise en compte comme substance candidate dans la priorisation réalisée par le Joint Research Center (JRC). Pour cela, suffisamment de données doivent être disponibles, couvrant la quasi-totalité des États membres ;
- elle soit priorisée ;
- elle soit retenue par les États membres et la Commission.
-

Depuis la mise en place de cette directive, une liste de vigilance (« watch list ») a été introduite, aussi bien en France²⁰ qu'en Europe²¹.

- A ce jour, le MTBE n'est pas sur la « watch list » européenne. Les substances figurant sur cette liste de vigilance doivent être sélectionnées parmi celles pour lesquelles les informations disponibles indiquent qu'elles peuvent présenter un risque significatif, au niveau de l'Union Européenne, pour ou via l'environnement aquatique, mais pour lesquelles les données de surveillance sont insuffisantes pour parvenir à une conclusion sur le risque réel posé.
- En France, pour la métropole, le MTBE fait partie de la liste des substances pertinentes complémentaires à surveiller dans les eaux de surface (Arrêté du 25 janvier 2010 modifié établissant le programme de surveillance de l'état des eaux en application de l'article R. 212-22 du code de l'environnement).

¹⁹ Directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau.

²⁰<https://www.ineris.fr/sites/ineris.fr/files/contribution/Documents/Substances%20Pertinentes%20%C3%A0%20Surveiller%20%28SPAS%29%20v3.pdf>

²¹ https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2020.257.01.0032.01.ENG&toc=OJ:L:2020:257:TOC

Des données de monitoring relatives au MTBE sont disponibles dans la base de données française NAIADES²², cependant ces données ne permettront pas de renseigner les risques environnementaux locaux aux points de production, formulation, distribution et d'usages industriels et professionnels en amont.

Directive sur les émissions industrielles (2010/75/EU).

Concernant les risques pour l'environnement, les rejets de MTBE, notamment dus aux émissions industrielles, pourraient être réglementés en définissant des concentrations de rejets tolérables dans le cadre de la directive sur les émissions industrielles (2010/75/EU). En appliquant une telle approche, deux grands principes de gestion des risques seraient respectés : la limitation en amont des rejets et le principe « pollueur payeur ». La définition de concentrations strictes de rejets de MTBE pourrait apporter une valeur ajoutée pour contrôler les émissions de MTBE dans l'environnement et pourrait être considérée comme une option complémentaire de gestion des risques. Cependant, la directive sur les émissions industrielles est une directive et sa mise en œuvre peut différer à travers l'Europe.

De plus, le fait d'établir une valeur limite permettant d'encadrer les rejets des installations ne serait applicable que pour des sites très précis (de type industriels) et non pas pour l'ensemble des sites identifiés comme à risques par la modélisation.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

A l'issue de cette analyse, qui vise à déterminer si le MTBE présente des propriétés vPvM et/ou de perturbation endocrinienne pour la santé humaine, et à identifier les options de gestions de risques pertinentes, l'Anses conclut que :

- la forte persistance et la mobilité du MTBE peuvent entraîner des contaminations à long terme des ressources en eau potable entraînant par voie de conséquence la nécessité de mettre en œuvre des méthodes de traitement des eaux coûteuses. Ces propriétés remplissent les critères du règlement CLP amendé récemment et suscitent des préoccupations qui pourraient être considérées comme équivalentes à celles associées aux substances PBT/vPvB ;
- des risques environnementaux ne peuvent être exclus pour le compartiment aquatique en lien avec des usages professionnels et industriels ;
- enfin, le MTBE peut être considéré comme un PE suspecté pour la santé humaine en raison de sa capacité potentielle à induire une insulino-résistance.

L'Anses considère qu'une identification des dangers du MTBE via une identification SVHC ou une classification harmonisée est appropriée compte tenu de la capacité du MTBE à contaminer les ressources en eau. L'Anses recommande fortement aux pouvoirs publics européens de surveiller le MTBE dans les différents compartiments aquatiques.

²² www.naiades.eaufrance.fr

D'autre part, l'Anses ne peut exclure des risques pour le compartiment aquatique compte tenu des scénarios d'expositions modélisés pour la distribution et le stockage de carburants, les usages industriels (intermédiaires, solvants) et les usages professionnels. Ces risques modélisés ne sont pas directement soutenus par les données de monitoring disponibles. Les seules mesures qui soutiennent les résultats de ces scénarios semblent être des événements isolés. Cependant, la représentativité des données de monitoring disponibles pour les scénarios correspondants n'est pas établie. C'est pourquoi l'Anses appelle les déclarants à mettre à jour leurs dossiers d'enregistrements pour démontrer la maîtrise des risques par un affinement des scénarios d'exposition ainsi que par des mesures appropriées (monitoring dans les rejets de site). Un dossier de restriction selon REACH (article 68.1) pourra être mis en œuvre dans le cas où ces données confirmeraient l'existence d'un risque.

Pr Benoit VALLET

MOTS-CLÉS

MTBE, restriction, REACH, SVHC, Perturbateurs endocriniens, persistant, mobile, risques pour l'environnement, essence, oxyde de tert-butyle et de méthyle.

BIBLIOGRAPHIE

Normes :

AFNOR. (2003). NF X 50-110 Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR (indice de classement X 50-110).

Réglementation :

Arrêté du 25 janvier 2010 modifié établissant le programme de surveillance de l'état des eaux en application de l'article R. 212-22 du code de l'environnement

Directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau

Directive (UE) 2010/75/EU du Parlement européen et du Conseil du 24 novembre 2010 relative aux émissions industrielles

Directive (UE) 2020/2184 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2020 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (refonte)

Directive 2009/161/EU 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

Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques.

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) n°1907/2006

Règlement (CE) n°1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2008 concernant l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH)

Rapports/études scientifiques :

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

ANSES. (2021a). Substance evaluation conclusion as required by REACH Article 48 and Evaluation report for tert-butyl methyl ether. 68p.

ANSES. (2022). Note d'appui scientifique et technique de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la recommandation de valeurs biologiques pour la surveillance des expositions professionnelles concernant le méthyl tert-butyl éther (MTBE). 37p

Borden, R.C., et al., 1997. Intrinsic biodegradation of MTBE and BTEX in a gasoline-contaminated aquifer. Water resources research. 33. 1105-1115.

Concawe (2012). Gasoline ether oxygenate occurrence in Europe, and a review of their fate and transport characteristics in the environment.

Concawe (2012b). Concawe's market fuel survey: assessing progress in biofuel blending.

European Commission(2002). European Union Risk Assessment Report TERT-BUTYL METHYL ETHER. 1-292.

German Environment Agency (UBA) (2017). Protecting the sources of our drinking water. The criteria for identifying Persistent, Mobile, and Toxic (PMT) substances and very Persistent, and very Mobile (vPvM) substances under EU REACH Regulation (EC) No 1907/2006.

Ren, Q., et al., 2021. Methyl tertiary-butyl ether inhibits THP-1 macrophage cholesterol efflux *in vitro* and accelerates atherosclerosis in ApoE-deficient mice *in vivo*. J Environ Sci (China). 101, 236-247.

Tang, Y., et al., 2019. Effect of methyl tert-butyl ether on adipogenesis and glucose metabolism *in vitro* and *in vivo*. J Environ Sci (China). 85, 208-219.

LISTE D ABBREVIATIONS

CES : Comité d'experts scientifiques

CLP : Classification, Labelling and Packaging

CORAP : Community Rolling Action Plan

CONCAWE : regroupement de companies pétrolières

CSR : Chemical Safety Report

EATS : Estrogen, androgen, thyroid, steroidogenic

ETBE : Ethyl tert-butyl éther

ECHA : European Chemicals Agency

ELoC : Equivalent Level of Concern

MSC : Member State Committee

MTBE : Oxyde de tert-butyle et de méthyle

VLEP : Valeur limite d'exposition professionnelle

VLB : Valeur limite biologique

VBR : Valeur biologique de référence

vPvB : very Persistent very Bioaccumulable

vPvM : very Persistent very Mobile

PBT : Persistent, Bioaccumulable, Toxique

PMT : Persistent, Mobile, Toxique

PNEC : Predicted No Effect Concentration

REACH : Registration, Evaluation, Authorization of Chemicals

RMM : Risk Management Measure

RMOA : Regulatory Management Option Analysis

SVHC : Substance of Very High Concern

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Céline DUBOIS- Chef de projets scientifiques

Contribution scientifique

Mme Claire BEAUSOLEIL – Chef de projets scientifiques - Unité REACH CLP PE - Direction de l'évaluation des risques

Mme Céline DUBOIS- Chef de projets scientifiques - Unité REACH CLP PE - Direction de l'évaluation des risques

Mme Cécile MICHEL – Cheffe de l'unité URCP - Direction de l'évaluation des risques

Mme Elodie PASQUIER – Adjointe à la cheffe de l'unité URCP - Direction de l'évaluation des risques

Unité d'évaluation écotoxicologie environnement biocides REACH - Direction de l'évaluation des produits réglementés

Secrétariat administratif

Mme Patricia RAHYR