

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Dernière mise à jour : 20/09/2011

Contact : michele.bisson@ineris.fr

EXPERTS AYANT PARTICIPÉ A LA RÉDACTION

G. DUFFORT - A. TROISE - N. HOUEIX - EVEC

Document révisé avec la collaboration, de Messieurs les Professeurs Férard et Haguenoer, de Messieurs les Docteurs Baert, Ghillebaert et Falcy.

Historique des révisions et addendums

Version	objet	commentaires	Date
1	Rédaction de la fiche		2001
2.1	Révision des chapitres 3 et 5		2005
2.2	Révision des chapitres 3, 5 (sauf 5.4) et 6		2011

DOCUMENTATION

ETSC

Afin d'avoir une meilleure compréhension de cette fiche, les lecteurs sont invités à se référer à la méthodologie de renseignements.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

SOMMAIRE

RÉSUMÉ	5
1. GÉNÉRALITÉS	11
1.1 Identification/caractérisation	11
1.2 Principes de production	11
1.3 Utilisations	12
1.4 Principales sources d'exposition	12
2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION	13
2.1 Paramètres physico-chimiques	13
2.2 Comportement	15
2.2.1 Dans l'eau	15
2.2.2 Dans les sols	15
2.2.3 Dans l'air	16
2.3 Persistance	16
2.3.1 Dégradation abiotique	16
2.4 Bio-accumulation et métabolisme	16
2.4.1 Organismes aquatiques	16
2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux	16
3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES	17
3.1 Devenir dans l'organisme	17
3.2 Toxicologie aiguë	22
3.3 Toxicologie chronique	25
3.3.1 Effets généraux (non cancérogènes - non reprotoxiques)	25
3.3.2 Effets cancérogènes	33
3.3.3 Caractère génotoxique	39
3.3.4 Effets sur la reproduction et le développement	40
3.4 Valeurs toxicologiques de référence	43

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

3.4.1	Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'OEHHA, l'OMS, le RIVM, Santé Canada et l'US EPA	43
3.4.2	Valeurs toxicologiques de référence élaborées par d'autres institutions de référence	55
3.4.3	Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS	55
4.	DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES	59
4.1	Organismes aquatiques	59
4.1.1	Paramètres d'écotoxicité aiguë	59
4.1.2	Paramètres d'écotoxicité chronique	61
4.2	Organismes terrestres	62
4.2.1	Paramètres d'écotoxicité aiguë	62
4.2.2	Paramètres d'écotoxicité chronique	62
5.	VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES	63
5.1	Classification - Milieu de travail	63
5.2	Valeurs utilisées en milieu de travail	64
5.3	Valeurs utilisées pour la population générale	65
5.3.1	Qualité des eaux de consommation	65
5.3.2	Qualité de l'air	65
5.3.3	Valeurs moyennes dans les milieux biologiques	66
5.4	Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC). Propositions de l'INERIS	66
5.4.1	Compartiment aquatique	66
5.4.2	Compartiment sédimentaire	67
5.4.3	Compartiment sol	67
5.4.4	Compartiment terrestre (vertébrés terrestres)	67
6.	MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT	68
6.1	Famille de substances	68
6.2	Principes généraux	68
6.2.1	Eau	68
6.2.2	Air	69

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

6.2.3	Sols	70
6.2.4	Autres compartiments	71
6.3	Principales méthodes	71
6.3.1	Eau	71
6.3.2	Air	74
6.3.3	Sols	76
6.3.4	Tableau de synthèse	79
7.	BIBLIOGRAPHIE	80

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

RÉSUMÉ

Généralités - Principales Utilisations - Concentrations ubiquitaires

Le chlorure de méthylène est employé comme propulseur pour les aérosols, comme solvant d'extraction dans les industries alimentaire et pharmaceutique, comme agent d'expansion pour les mousses polyuréthane et comme intermédiaire de synthèse du bromochlorométhane et autres substances chimiques. Il entre dans la formulation de colles et de décapants pour peintures et vernis. Il est également utilisé pour le nettoyage des métaux, l'extraction des graisses et des paraffines, dans la fabrication de films et de fibres cellulosiques, dans la fabrication de composants électroniques et en prothèse dentaire.

Il n'existe pas de source naturelle de chlorure de méthylène. L'exposition environnementale, uniquement anthropique, résulte de la fabrication et des diverses utilisations de la substance.

Classification :

Directive 67/548/CEE (19^{ème} ATP) : Carc. Cat. 3, R40 (Xn)

Règlement CLP (CE) n° 1272/2008 : Carc. 2, H351

Données toxicologiques

▪ Toxicocinétique

L'inhalation est la voie d'exposition principale de l'homme au chlorure de méthylène. L'absorption du chlorure de méthylène au niveau pulmonaire est importante et rapide (70-75 % pour des concentrations comprises entre 50 ppm (176,5 mg.m⁻³) et 200 ppm (706 mg.m⁻³)). A la fin de l'exposition, le chlorure de méthylène est éliminé du sang en quelques heures. L'absorption par voie orale ou cutanée est peu documentée chez l'homme. Des cas d'ingestions accidentelles, à l'origine de narcose, montrent que ce composé est absorbé via la barrière intestinale. L'absorption du chlorure de méthylène par voie cutanée a également été mise en évidence chez l'homme.

Les données disponibles sur le métabolisme du chlorure de méthylène suggèrent que ce composé est dégradé par deux voies principales : la première implique les cytochromes P450 et produit du monoxyde de carbone ; c'est la voie privilégiée lors d'inhalation ou d'ingestion. La seconde fait intervenir la glutathion S-transférase (GST) et produit du dioxyde de carbone. Le chlorure de méthylène inhalé est éliminé principalement dans l'air expiré et l'urine.

Chez l'animal, des études, effectuées chez le rat et le chien, indiquent que l'absorption par inhalation du chlorure de méthylène est proportionnelle à la durée d'exposition, pour des concentrations comprises entre 100 ppm (353 mg.m⁻³) et 8 000 ppm (28 240 mg.m⁻³). Comme chez l'homme, les niveaux sanguins en chlorure de méthylène atteignent un plateau en cas d'exposition prolongée. Par voie orale, le chlorure de méthylène est facilement absorbé par le tractus gastro-intestinal, en particulier si le produit est en milieu aqueux. Un passage transplacentaire a été mis en évidence chez le rat. Le métabolisme du chlorure de méthylène chez l'animal apparaît proche de celui chez l'homme. De la carboxyhémoglobine (COHb) est formée chez des rats exposés au

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

chlorure de méthylène, confirmant que ce dernier est métabolisé en monoxyde de carbone après inhalation ou gavage. Chez l'animal, le chlorure de méthylène est métabolisé par les deux mêmes voies principales que chez l'homme. Les données animales indiquent que le poumon est l'organe majeur impliqué dans l'élimination du chlorure de méthylène, y compris pour une exposition par voie orale.

▪ Toxicité aiguë

Chez l'homme, le système nerveux central est la cible principale du chlorure de méthylène inhalé. L'inhalation prolongée peut être à l'origine de manifestations neurologiques variables de type dépressions du système nerveux central non spécifiques et proches de celles de l'intoxication au monoxyde de carbone, céphalées et vertiges, perte de conscience, troubles digestifs non spécifiques, troubles respiratoires surtout liés à des fausses routes, anomalies du rythme cardiaque, voire même des décès. Elle peut également être à l'origine d'hémorragies gastro-intestinales, d'ulcérations duodénales, accompagnées d'une hémoglobinurie. Il a été mis en évidence après contact cutané durant 15 minutes à du chlorure de méthylène, des brûlures cornéennes et cutanées sévères.

Les données chez l'animal confirment que le chlorure de méthylène peut être létal après inhalation de fortes concentrations. Les données suggèrent qu'il existe peu d'écart entre les concentrations induisant une anesthésie et la mort. Par voie orale, des DL₅₀ de 2 100 mg.kg⁻¹ et 2 300 mg.kg⁻¹ de chlorure de méthylène dans l'huile ont été déterminées chez le rat. De même que chez l'homme, la toxicité aiguë du chlorure de méthylène se traduit essentiellement par des altérations au niveau du système nerveux central, caractérisées notamment par une baisse d'activité, une mauvaise coordination motrice et une somnolence. Enfin, le chlorure de méthylène inhalé ou ingéré induit des effets hépatotoxiques.

▪ Toxicité chronique

- Effets systémiques

Chez l'homme comme chez l'animal, le système nerveux central est l'organe cible principal du chlorure de méthylène. Les symptômes les plus souvent évoqués après exposition par inhalation sont : malaises, démarche instable, vertiges, étourdissements, troubles mnésiques, dysarthrie, pertes de mémoire, changement d'humeur et dépression. Le foie semble être moins sensible chez l'homme que chez l'animal.

Chez l'animal, de la mortalité et une dégénérescence graisseuse centrolobulaire modérée ainsi qu'une pneumonie extensive ont été observées chez des cobayes exposés au chlorure de méthylène pendant 6 mois. Une congestion centrolobulaire et une dégénérescence graisseuse modérée étaient également observées chez des chiens exposés.

Même aux faibles doses, des effets hépatiques (vacuolisation cytoplasmique, infiltration graisseuse) et rénaux (dégénérescence tubulaire) ont été observés chez des rats et des souris.

Le système respiratoire est également un organe cible du chlorure de méthylène inhalé. Quelques études ont montré des effets au niveau des organes lymphoïdes secondaires après inhalation de chlorure de méthylène (altérations de la rate).

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Par voie orale, le chlorure de méthylène induit des effets hépatotoxiques chez l'animal, tels qu'une nécrose centrolobulaire, une vacuolisation hépatocytaire et une accumulation de pigments lipidiques dans les tissus. Il induit également des modifications de la formule sanguine chez le rat.

- Effets cancérogènes

Chez l'homme, diverses études de cohorte ou des études cas-témoin ont été menées afin de déterminer le risque de cancers lié à une exposition au chlorure de méthylène en milieu professionnel. Certaines rapportent une augmentation de l'incidence des cancers de la prostate, des cancers du sein ou encore des lymphomes et de myélomes et des cancers du système nerveux central. La plupart de ces études sont difficilement interprétables ou comportent des biais et/ou des déficiences.

En se basant sur l'ensemble de ces résultats, l'IARC a conclu que les preuves du caractère cancérogène du chlorure de méthylène chez l'homme étaient insuffisantes (IARC, 1999).

Chez l'animal, certaines études long-terme ont mis en évidence des augmentations significatives de l'incidence de différentes tumeurs après exposition par inhalation : tumeurs alvéolaires et bronchiolaires (adénomes et carcinomes) et tumeurs du foie (adénomes et carcinomes hépatocellulaires). Après exposition par voie orale, des souris présentaient une augmentation significative de l'incidence des tumeurs pulmonaires.

En se basant sur l'ensemble de ces résultats, l'IARC a conclu que les preuves de la cancérogénicité du chlorure de méthylène chez l'animal étaient suffisantes (IARC, 1999).

L'Union Européenne a classé le chlorure de méthylène en catégorie 3, R40 (ou Carc. 2, H 351 selon le règlement CLP) : substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles (JOCE, 1993) et le CIRC l'a classé dans le groupe 2B (cancérogène possible).

- Caractère génotoxique

Il a été examiné mais n'a pas été classé par l'Union Européenne (JOCE, 1993).

Le chlorure de méthylène est faiblement mutagène *in vitro*. *In vivo*, il présente une spécificité d'espèce et de tissu suggérant une influence du métabolisme sur la génotoxicité.

- Effets sur la reproduction et le développement

Classification par l'Union Européenne : non classé (JOCE, 1993).

L'ensemble des données disponibles, concernant des expositions par inhalation au chlorure de méthylène de l'homme et l'animal, montrent un potentiel tératogène faible, voire nul de celui-ci.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

▪ Choix de VTR

Substances chimiques (CAS)	Type d'effet	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision	Date de choix
Chlorure de méthylène (75-09-2)	A seuil	ATSDR	Inhalation (aiguë)	100	MRL = 2,1 mg.m ⁻³	2000	2011
		ATSDR	Inhalation (subchronique)	90	MRL = 1,1 mg.m ⁻³	2000	2011
		ATSDR	Inhalation (chronique)	30	MRL = 1,1 mg.m ⁻³	2000	2011
		ATSDR	Orale (chronique)	100	MRL = 6.10 ⁻² mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	2000	
	RIVM	TDI = 6.10 ⁻² mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹			2001	2011	
	Santé Canada	DJA = 5.10 ⁻² mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹			1996		
	Sans seuil	OEHHA	Inhalation	-	ERU _i = 10 ⁻³ (mg.m ⁻³) ⁻¹	2009	2011
US EPA		Orale	-	ERU _o = 7,5.10 ⁻³ (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	1995	2011	

Devenir environnemental et données écotoxicologiques

▪ Devenir environnemental

- Comportement

Les propriétés physicochimiques de la substance (K_{oc} compris entre 11,7 et 28 L.kg⁻¹) indiquent un faible potentiel d'adsorption sur les sols, les sédiments ou les matières en suspension, et une tendance à la lixiviation vers les eaux souterraines. La constante de Henry comprise entre 205 et 329 Pa.m³.mol⁻¹ à 25°C montre que la volatilisation à partir des eaux ou des sols peut être significative.

- Persistance

Le chlorure de méthylène n'est pas facilement biodégradable.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

- Bioaccumulation

La valeur du coefficient de partage n-octanol/eau (1,25 - 1,3) indique *a priori* un faible potentiel d'accumulation. Les données expérimentales sur poissons et crustacés, conduisant à des BCF compris entre 5 et 40 L.kg⁻¹, confirment ce faible potentiel d'accumulation.

- **Écotoxicité aquatique**

- **Organismes de la colonne d'eau**

- Écotoxicité aiguë

Les données concernant la toxicité aiguë du chlorure de méthylène pour le milieu aquatique sont disponibles pour les 2 niveaux trophiques (invertébrés et vertébrés), les données sur les algues étant considérées comme invalides. Les plus faibles valeurs de CE₅₀ sont : CE₅₀ 48 h = 135 mg.L⁻¹ (*Daphnia magna*) et CE₅₀ 96 h = 99 mg.L⁻¹ (*Pimephales promelas*).

Il existe par ailleurs une étude validée sur les poissons (*Brachydanio rerio*) où il a été déterminé une NOEC (mortalité) à 14 j égale à 65,5 mg.L⁻¹.

- Écotoxicité chronique

Il n'existe pas de données chronique sur les organismes de la colonne d'eau.

- **Organismes benthiques**

Il n'existe pas de données aiguës ou chroniques sur organismes benthiques.

- **Organismes terrestres y compris faune terrestre**

- **Communautés des sols**

- Écotoxicité aiguë

La seule donnée disponible concernant la toxicité aiguë pour les organismes terrestres est une CL₅₀ 48 h déterminée chez les invertébrés, elle est égale à 304 mg.kg⁻¹ de poids sec (*Eisenia fetida*). Cependant, ce test n'est pas considéré comme valide.

- Écotoxicité chronique

Aucun essai long-terme n'est disponible pour les organismes terrestres.

- **Vertébrés terrestres**

Il n'existe pas d'informations spécifiques sur la faune sauvage.

Des études de toxicité orale, présentées dans la section « santé humaine », sont pertinentes pour l'estimation de la toxicité de la substance pour les mammifères sauvages.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

- **PNEC**

En l'absence de données valides pour le minimum de taxon requis pour déterminer une PNEC, aucune valeur n'a pu être calculée.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

1. GÉNÉRALITÉS

1.1 Identification/caractérisation

Substance chimique	N° CAS	N° EINECS	Synonymes	Forme physique (*)
<p>CHLORURE DE METHYLENE</p> <p>CH₂Cl₂</p> <pre> Cl Cl — C — H H </pre>	75-09-2	200-838-9	<p>dichlorométhane</p> <p>methylene chloride</p> <p>methane, dichloro-</p>	liquide

(*) dans les conditions ambiantes habituelles

Impuretés

- Principalement des hydrocarbures (C₁-C₂) chlorés, à une teneur pouvant atteindre 200 mg.kg⁻¹, du chloroforme et dans une moindre mesure du tétrachlorure de carbone (OMS IPC, 1996).

1.2 Principes de production

Du chlorure de méthyle est d'abord formé par réaction du méthanol avec de l'acide chlorhydrique à environ 350 °C, en présence d'un catalyseur (gel d'alumine, chlorure de zinc, chlorure de cuivre). Le chlorure de méthyle réagit ensuite avec du chlore pour former du chlorure de méthylène.

Le chlorure de méthylène peut également être produit en phase liquide à une température de 100 à 150 °C, sous pression, par distillation d'un mélange aqueux contenant du méthanol, de l'acide chlorhydrique et du chlorure de zinc.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

En Europe occidentale, la production annuelle a évolué de 331 500 tonnes en 1986 à 254 200 tonnes en 1991.

1.3 Utilisations

Le chlorure de méthylène est employé comme propulseur pour les aérosols, comme solvant d'extraction dans les industries alimentaire et pharmaceutique, comme agent d'expansion pour les mousses polyuréthane et comme intermédiaire de synthèse du bromochlorométhane et autres substances chimiques.

Il entre dans la formulation de colles et de décapants pour peintures et vernis.

Il est également utilisé pour le nettoyage des métaux, pour l'extraction des graisses et des paraffines, dans la fabrication de films et de fibres cellulosiques, dans la fabrication de composants électroniques et en prothèse dentaire où il est associé avec le méthylméthacrylate.

1.4 Principales sources d'exposition

Il n'existe pas de source naturelle de chlorure de méthylène. L'exposition environnementale, uniquement anthropique, résulte de la fabrication et des diverses utilisations de la substance.

Les rejets dans l'environnement se répartissent de la manière suivante : environ 97,4 % dans l'atmosphère, environ 2 % dans l'eau, le reste dans les sols et les sédiments (ATSDR, 2000).

Concentrations ubiquitaires

Milieu	Concentration
Air	$\cong 0,2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ⁽¹⁾
Eau	
-eaux de surface (rivières)	$\cong 1 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ⁽²⁾
-eau de mer	$\cong 2 \text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ⁽³⁾
Sols	Non disponible
Sédiments	Non disponible

(1) Estimé sur la base de données fournies par ATSDR (2000) ; OMS IPCS (1996) ; IUCLID (2000)

(2) Estimé sur la base de données fournies par OMS IPCS (1996) ; IUCLID (2000)

(3) ATSDR (2000).

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Résumé : Le chlorure de méthylène est employé comme propulseur pour les aérosols, comme solvant d'extraction dans les industries alimentaire et pharmaceutique, comme agent d'expansion pour les mousses polyuréthane et comme intermédiaire de synthèse du bromochlorométhane et autres substances chimiques. Il entre dans la formulation de colles et de décapants pour peintures et vernis. Il est également utilisé pour le nettoyage des métaux, l'extraction des graisses et des paraffines, dans la fabrication de films et de fibres cellulosiques, dans la fabrication de composants électroniques et en prothèse dentaire.

Il n'existe pas de source naturelle de chlorure de méthylène. L'exposition environnementale, uniquement anthropique, résulte de la fabrication et des diverses utilisations de la substance.

2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

2.1 Paramètres physico-chimiques

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
Facteur de conversion (dans l'air à 20 °C)	1 ppm = 3,53 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,28 ppm		
Seuil olfactif -dans l'air (ppm)		160 - 620	ATSDR (2000), OMS IPCS (1996), Merck (1996)
-dans l'eau (mg.L ⁻¹)	9,1		ATSDR (2000)
Masse molaire (g.mol⁻¹)	84,93 ₍₁₎	84,92 - 84,94	ATSDR (2000), Guide de la chimie (2002), HSDB (2005), INRS (1997), OMS IPCS (1996), Merck (1996), Prager (1995), Weiss (1986)
Point d'ébullition (°C) (à pression normale)	39,75 ₍₁₎	39 - 40,1	Howard (1990), HSDB (2005), Merck (1996), Prager (1995)
Pression de vapeur (Pa)	46 500 à 20 °C ₍₁₎ 58 000 à 25 °C	46 500 - 47 300	ATSDR (2000), Guide de la Chimie (2002), INRS (1997), IUCLID (2000), Kirk-Othmer (1979) Howard (1990), HSDB (2005)

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
Densité -vapeur (par rapport à l'air)	2,93		ATSDR (2000), Guide de la chimie (2002), HSDB (2005), OMS IPCS (1996), Kirk-Othmer (1979)
-liquide	$d_4^{20} = 1,3262_{(2)}$	1,3255 - 1,3280	Guide de la chimie (2002), HSDB (2005), INRS (1997), OMS IPCS (1996), Merck (1996)
Tension superficielle (N.m ⁻¹)	$28,33.10^{-3}_{(2)}$	$28,12.10^{-3}$ - $28,76.10^{-3}$	HSDB (2005), Kirk-Othmer (1979), Ullmann (1986)
Viscosité dynamique (Pa.s)	$0,43.10^{-3}_{(1)}$ à 20 °C	$0,27.10^{-3}$ - $0,43.10^{-3}$	HSDB (2005), IUCLID (2000), Kirk-Othmer (1979), Ullmann (1986)
Solubilité (mg.L ⁻¹) dans l'eau	16 800 ₍₂₎ à 20 °C	13 200 - 20 000	ATSDR (2000), OMS IPCS (1996), IUCLID (2000), Kirk-Othmer (1979)
Log Kow	1,25 ₍₁₎	1,25 à 1,3	US EPA (1996), EPRI (1988), HSDB (2005), CHEMFATE (2002), ATSDR (2000), OMS IPCS (1984), Hempfling <i>et al.</i> , (1997)
Koc (L.kg ⁻¹)	19,1 ₍₃₎	11,7 à 28	US EPA (1996), CHEMFATE (2002), ATSDR (2000), HSDB (2005), Hempfling <i>et al.</i> , (1997)
Coefficient de partage sol-eau : Kd (L.kg ⁻¹)	₍₄₎		
Coefficient de partage sédiments-eau : Kd (L.kg ⁻¹)	₍₄₎		
Coefficient de partage Matière en Suspension- eau : Kd (L.kg ⁻¹)	₍₄₎		
Constante de Henry (Pa.m ³ .mol ⁻¹)	257 ₍₂₎ à 25 °C	205 à 329 à 25 °C	US EPA (1996), EPRI (1988), HSDB (2005), CHEMFATE (2002), ATSDR (2000)
Coefficient de diffusion dans l'air (cm ² .s ⁻¹)	$1,02.10^{-1}_{(2)}$	1,01 - $1,04.10^{-1}$	US EPA (1996), EPRI (1988)

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
Coefficient de diffusion dans l'eau (cm ² .s ⁻¹)	6,4.10 ⁻⁶ ⁽²⁾	1,10.10 ⁻⁶ - 1,17.10 ⁻⁵	EPRI (1988), US EPA (1996)
Coefficient de diffusion à travers le PEHD (m ² .j ⁻¹)	5.10 ⁻⁷		Veerkamp and ten Berge (1994)
Perméabilité cutanée à une solution aqueuse (cm.h ⁻¹)	4,5.10 ⁻³ ⁽⁵⁾ par défaut		US EPA (1992)

Choix des valeurs :

- (1) Valeur la plus fréquemment citée.
- (2) La valeur proposée est la moyenne géométrique de valeurs déterminées expérimentalement sur des sols.
- (3) La valeur pourra être calculée à partir de l'expression suivante : $K_d = f_{oc} \times K_{oc}$ (suivant l'hypothèse d'une adsorption sur la seule fraction organique du sol, du sédiment ou des matières en suspension, ce qui revient à négliger l'adsorption sur la fraction minérale et qui conduit à majorer le transfert du sol vers l'eau ou l'air). La valeur de f_{oc} est issue de mesure de terrain ou par défaut une valeur issue de la littérature, par exemple celle du TGD (CE, 1996), de 0,02 pour f_{oc_sol} , de 0,05 pour f_{oc_sed} , de 0,1 pour f_{oc_mes} .
- (4) Aucune valeur expérimentale n'est disponible, il est donc proposé, par défaut, la valeur de $4,5 \cdot 10^{-3} \text{ cm.h}^{-1}$, rapportée dans le document de l'US EPA (1992), correspondant à la valeur calculée à partir du log Kow du chlorure de méthylène (1,25).

2.2 Comportement

2.2.1 Dans l'eau

Dans l'eau, en raison de ses propriétés physico-chimiques, le phénomène d'adsorption à la phase particulaire n'est pas significatif.

Le chlorure de méthylène se volatilise rapidement à partir de l'eau de surface et n'est généralement pas persistant dans les eaux superficielles.

2.2.2 Dans les sols

La mobilité du chlorure de méthylène est très importante. Il est entraîné vers les eaux souterraines par lixiviation.

Compte tenu de sa constante de Henry, la volatilisation du chlorure de méthylène dans les sols humides est un processus significatif.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

2.2.3 Dans l'air

Compte tenu de ses caractéristiques physico-chimiques, le chlorure de méthylène est uniquement sous forme vapeur lorsqu'il est présent dans l'atmosphère. Dans ce compartiment, il est principalement dégradé en réagissant avec les radicaux hydroxyles formés par réactions photochimiques. La demi-vie via ce processus de dégradation est estimée à 119 jours.

2.3 Persistance

2.3.1 Dégradation abiotique

Selon le test MITI I modifié (ligne directrice OCDE 301 C) 5 à 26 % de la substance sont dégradés après 28 jours. On peut donc dire que la substance n'est pas facilement dégradable (CITI, 1992).

2.4 Bio-accumulation et métabolisme

2.4.1 Organismes aquatiques

Un BCF de 6,4 à 40 L.kg⁻¹ est rapporté sur *Cyprinus carpio* (CITI, 1992).

Pour les crustacés, Thiebaud *et al.*, (1994) enregistrent un facteur de bioconcentration compris entre 5 et 8 L.kg⁻¹.

Compte tenu de la faible valeur du coefficient de partage n-octanol/eau, le potentiel d'accumulation est *a priori* faible.

Le chlorure de méthylène est donc peu bioaccumulable dans les organismes aquatiques.

2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux

Aucun résultat d'essai valide n'a pu être trouvé dans la littérature.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES

L'ensemble des informations et des données toxicologiques provient de diverses monographies publiées par des organismes reconnus pour la qualité scientifique de leurs documents (ATSDR, 2000 ; IARC, 1999 ; OMS IPCS, 1996). Les références bibliographiques aux auteurs sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont pas fait l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche.

3.1 Devenir dans l'organisme

Études chez l'homme

Absorption

L'inhalation est la voie d'exposition principale de l'homme au chlorure de méthylène. Durant l'absorption pulmonaire, la concentration en chlorure de méthylène dans l'air alvéolaire tend à atteindre la concentration dans l'air inspiré, jusqu'à obtention d'un état stable. Ensuite, l'absorption s'équilibre avec le métabolisme et l'élimination par exhalation du produit. Les teneurs sanguines maximales en chlorure de méthylène semblent être atteintes en 2 à 4 heures d'exposition (DiVincenzo et Kaplan, 1981 ; McKenna *et al.*, 1980).

Environ 70-75 % du chlorure de méthylène inhalé est absorbé au niveau pulmonaire chez l'homme, pour des concentrations comprises entre 180 et 710 mg.m⁻³ (50 et 200 ppm) (DiVincenzo et Kaplan, 1981). Au début, l'absorption est rapide, correspondant à une concentration sanguine de 0,2 et 0,6 mg.L⁻¹ durant la première heure d'exposition à respectivement 180 mg.m⁻³ (50 ppm) et 350-710 mg.m⁻³ (100-200 ppm). Une corrélation directe a été obtenue entre les valeurs sanguines en chlorure de méthylène à l'équilibre et la concentration d'exposition, avec une constante de proportionnalité d'environ 8.10⁻³ ppm dans le sang pour 1 ppm dans l'air (DiVincenzo et Kaplan, 1981).

Comme pour d'autres solvants organiques lipophiles, l'absorption du chlorure de méthylène apparaît influencée par d'autres facteurs que la concentration dans l'air. L'exercice physique par exemple, augmente l'absorption (Astrand *et al.*, 1975). De plus, la présence de graisses dans l'organisme modifie sa rétention. Il a été ainsi montré que des personnes obèses, exposées à 75 ppm (265 mg.m⁻³) de chlorure de méthylène durant une heure, présentaient une rétention de ce produit de 30 % supérieure par rapport à des individus sans surcharge pondérale (Engstrom et Bjurstrom, 1977). Cela ne signifie pas pour autant que les personnes obèses soient plus sensibles au chlorure de méthylène.

L'absorption par voie orale ou cutanée du chlorure de méthylène est peu documentée chez l'homme. Des cas d'ingestions accidentelles, à l'origine de narcose, montrent que ce composé est absorbé via la barrière intestinale (ATSDR, 2000).

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

L'absorption du chlorure de méthylène par voie cutanée a été également mise en évidence. Un volontaire a immergé durant 30 minutes son pouce dans du chlorure de méthylène, tout en étant protégé des vapeurs de ce produit. La concentration en chlorure de méthylène, retrouvée dans l'air alvéolaire, était de 3,1 ppm (11 mg.m⁻³). Deux heures après, elle était tombée à 0,69 ppm (2,5 mg.m⁻³) (Stewart et Dodd, 1964).

Distribution

Concernant la distribution du chlorure de méthylène, il n'existe pas de données quantitatives sur la répartition de ce produit dans l'organisme humain. Toutefois, des mesures effectuées dans l'air alvéolaire montrent une diffusion rapide dans les tissus et une distribution en premier lieu, vers les organes les plus vascularisés (cerveau, cœur, foie, reins, glandes endocrines), puis dans les muscles et la peau et enfin dans les tissus adipeux (INRS, 2009).

Le passage du chlorure de méthylène dans le lait maternel a été mis en évidence (INRS, 2009).

Métabolisme

Les données disponibles sur le métabolisme du chlorure de méthylène suggèrent que le taux de métabolisation hépatique est 10 fois supérieur à celui des poumons (INRS, 2009). La dégradation hépatique se fait par deux voies principales :

- la première : oxydase à fonction mixte (MFO : Mixed Function Oxidase Pathway) implique les cytochromes P450 et produit du monoxyde de carbone.
- la seconde fait intervenir la glutathion S-transférase (GST) et produit du dioxyde de carbone.

La voie des cytochromes P450 semble être privilégiée pour les expositions par inhalation. Des volontaires exposés à 500 ppm (1 775 mg.m⁻³) ou plus de chlorure de méthylène durant 1 ou 2 heures, présentaient des concentrations élevées en carboxyhémoglobine (COHb), indiquant que ce composé était métabolisé en CO (Stewart *et al.*, 1972).

Une augmentation des teneurs en COHb a également été détectée chez une femme ayant absorbé environ 300 mL de décapant contenant 75-80 % de chlorure de méthylène, ce qui suggère que la voie des cytochromes P450 est également utilisée pour dégrader le chlorure de méthylène ingéré (Hughes et Tracey, 1993).

L'importance de la mise en jeu de telle ou telle autre voie est associée à la disponibilité de cette voie métabolique.

Élimination

Le chlorure de méthylène inhalé inchangé est éliminé principalement dans l'air expiré et en faible quantité dans l'urine. Des sujets exposés à des concentrations de 100 ppm et 200 ppm (350- 710 mg.m⁻³) de chlorure de méthylène durant 2 heures, ont excrété respectivement dans les urines une quantité moyenne de 22,6 µg (0,003 %) et de 81,5 µg (0,006 %) de ce

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

produit 24 heures après l'exposition (DiVincenzo *et al.*, 1972). L'élimination dans l'air expiré était importante durant les 30 premières minutes suivant l'exposition. Après une exposition par inhalation à des doses de 50, 100, 150, ou 200 ppm (soit 180, 350, 530 et 710 mg.m⁻³) de chlorure de méthylène chez des travailleurs 7,5 heures par jour, 5 jours par semaine (durée non précisée), le chlorure de méthylène a été rapidement éliminé du sang et, 6 heures après l'exposition, seules des traces de ce composé étaient encore détectées chez les individus exposés à la plus forte dose (200 ppm ou 710 mg.m⁻³) (DiVincenzo *et al.*, 1972).

Aucune donnée n'est disponible concernant l'élimination du chlorure de méthylène après exposition par voie orale ou cutanée.

Les demi-vies d'élimination varient en fonction des organes, avec la durée d'exposition : 5 à 40 minutes dans le sang, 50 à 60 minutes dans les tissus richement vascularisés, 50 à 80 minutes dans les muscles et 240 à 400 minutes dans le tissu adipeux (INRS 2009).

Résumé : L'inhalation est la voie d'exposition principale de l'homme au chlorure de méthylène. L'absorption du chlorure de méthylène au niveau pulmonaire est importante et rapide (70-75 % pour des concentrations comprises entre 50 ppm (176,5 mg.m⁻³) et 200 ppm (706 mg.m⁻³)). A la fin de l'exposition, le chlorure de méthylène est éliminé du sang en quelques heures. L'absorption par voie orale ou cutanée est peu documentée chez l'homme. Des cas d'ingestions accidentelles, à l'origine de narcose, montrent que ce composé est absorbé via la barrière intestinale. L'absorption du chlorure de méthylène par voie cutanée a également été mise en évidence.

Les données disponibles sur le métabolisme du chlorure de méthylène suggèrent que ce composé est dégradé par deux voies principales : la première implique les cytochromes P450 et produit du monoxyde de carbone ; c'est la voie privilégiée lors d'inhalation ou d'ingestion. La seconde fait intervenir la glutathion S-transférase (GST) et produit du dioxyde de carbone. Le chlorure de méthylène inhalé est éliminé principalement dans l'air expiré et l'urine.

Études chez l'animal

Absorption

Des études, effectuées chez le rat et le chien, indiquent que l'absorption par inhalation du chlorure de méthylène est proportionnelle à la durée d'exposition, pour des concentrations comprises entre 100 et 8 000 ppm (350 et 28 400 mg.m⁻³) (DiVincenzo *et al.*, 1972 ; MacEwen *et al.*, 1972 ; McKenna *et al.*, 1982). Par voie orale, les quelques données disponibles suggèrent que le chlorure de méthylène est facilement absorbé par le tractus gastro-intestinal, en particulier si le produit est en milieu aqueux. Après administration chez la souris de chlorure de méthylène en milieu aqueux à la dose de 50 mg.kg⁻¹, 75 % de la dose ont été absorbés en 10 minutes et environ 98 % au bout de 20 minutes (Angelo *et al.*, 1986b). En

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

revanche, lorsque le chlorure de méthylène est administré dans l'huile de maïs (50 mg.kg^{-1}), seulement 40-45 % de la dose sont absorbés au bout de 2 heures (Stewart et Dodd, 1964).

Les données d'exposition par voie cutanée chez le rat sont limitées ; chez la souris l'absorption cutanée est d'environ 70 %. Des valeurs similaires d'absorption ont été obtenues lors d'expérimentation *in vitro* sur de la peau de rat (INRS, 2009).

Distribution

Chez le rat, après ingestion unique de 1 ou 50 mg.kg^{-1} de chlorure de méthylène radiomarké, la radioactivité a été détectée, après 48 heures, dans le foie, les reins, les poumons, le cerveau, les graisses, les muscles et les testicules. Les concentrations les plus élevées étaient au niveau du foie et des reins et les plus faibles au niveau des graisses (McKenna et Zempel, 1981). D'autres études ont montré une diminution rapide de la radioactivité au niveau des organes, suggérant que le chlorure de méthylène et/ou ses métabolites ne se bioaccumulent pas (Angelo *et al.*, 1986a, 1986b).

Chez le rat exposé par inhalation, le chlorure de méthylène et ses métabolites ont été retrouvés dans le foie, les reins, les poumons, le cerveau, les muscles et les graisses (Carlsson et Hultengren, 1975 ; McKenna *et al.*, 1982). Une heure après exposition, les plus fortes concentrations ont été retrouvées dans les graisses et le foie.

Après exposition de rates gestantes à 500 ppm de chlorure de méthylène ($1\,775 \text{ mg.m}^{-3}$) durant 1 heure, le produit a été détecté dans le sang maternel et à un niveau moindre dans le sang fœtal (Anders et Sunram, 1982).

Le chlorure de méthylène traverse donc la barrière placentaire et est détectable dans le sang du fœtus (à des concentrations moindres que dans le sang maternel) (INRS, 2009).

Métabolisme

Le métabolisme du chlorure de méthylène chez l'animal apparaît similaire à celui chez l'homme. De la carboxyhémoglobine (COHb) s'est formée chez des rats exposés au chlorure de méthylène, confirmant que ce dernier est métabolisé en monoxyde de carbone après inhalation (Fodor *et al.*, 1973) ou gavage (Wirkner *et al.*, 1997).

Comme chez l'homme, le chlorure de méthylène est métabolisé par deux voies principales : celle de l'oxydase à fonction mixte (MFO : Mixed Function Oxidase Pathway), faisant intervenir les cytochromes P450, et la Glutathion S-Transférase (GST). L'étude des métabolites, chez le rat et la souris exposés durant 6 heures à 500, 1 000, 2 000 ou 4 000 ppm ($1\,775$ à $14\,200 \text{ mg.m}^{-3}$), a montré que la voie GST était plus active chez la souris que chez le rat (Green *et al.*, 1986). La voie MFO, conduisant au monoxyde de carbone et à la carboxyhémoglobine est saturée dès la dose de 500 ppm (1765 mg.m^{-3}), aboutissant chez le rat à une augmentation quasi linéaire des concentrations sanguines en chlorure de méthylène avec la concentration. En revanche, chez la souris, le métabolisme du chlorure de méthylène s'est poursuivi aux plus fortes doses par la voie GST, aboutissant à la formation de dioxyde de carbone (Green *et al.*, 1986). Par voie orale, la contribution relative d'une voie par rapport à

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

l'autre est influencée par le taux d'absorption et la distribution des différents systèmes enzymatiques dans les tissus (ATSDR, 2000).

Élimination

L'élimination tissulaire du chlorure de méthylène diffère d'une espèce à l'autre : chez le rat, la distribution et la métabolisation durent environ 8 heures, alors que chez la souris, l'élimination est plus rapide et s'effectue en 2 heures (INRS, 2009).

Après exposition de rats au chlorure de méthylène durant 6 heures à 50, 100 ou 1 500 ppm (178 à 5 300 mg.m⁻³), le composé a été éliminé au niveau de l'air exhalé, l'urine et les fèces. Environ 58-79 % de la radioactivité se sont retrouvés au niveau de l'air exhalé (McKenna *et al.*, 1982). Chez les rats exposés à 50 ppm (176,5 mg.m⁻³), seule 5 % de la radioactivité exhalée était du chlorure de méthylène, le reste étant du dioxyde de carbone et du monoxyde de carbone. Avec l'augmentation du niveau d'exposition, les quantités en chlorure de méthylène exhalé étaient plus importantes (30 % à 500 ppm (1 765 mg.m⁻³) et 55 % à 1 500 ppm (5 295 mg.m⁻³)). Environ 7,2-8,9 % de la dose absorbée ont été éliminés par voie urinaire et 1,9-2,3 % par les fèces (McKenna *et al.*, 1982). Par voie orale, l'expiration représente également la voie principale d'élimination. Des rats ayant ingéré 1 ou 50 mg.kg⁻¹ de chlorure de méthylène en solution aqueuse ont éliminé 78-90 % de la dose reçue par expiration, 2-5 % par l'urine et moins de 1 % par les fèces (McKenna et Zempel, 1981).

Ces données indiquent que le poumon est l'organe majeur impliqué dans l'élimination du chlorure de méthylène, y compris après exposition par voie orale.

Résumé : Des études, effectuées chez le rat et le chien, indiquent que l'absorption par inhalation du chlorure de méthylène est proportionnelle à la durée d'exposition, pour des concentrations comprises entre 100 ppm (353 mg.m⁻³) et 8 000 ppm (28 240 mg.m⁻³). Par voie orale, le chlorure de méthylène est facilement absorbé par le tractus gastro-intestinal, en particulier si le produit est en milieu aqueux. Un passage transplacentaire a été mis en évidence chez le rat. Le métabolisme du chlorure de méthylène chez l'animal apparaît proche de celui chez l'homme mais avec une saturation dès 500 ppm chez le rat. De la carboxyhémoglobine (COHb) est formée chez des rats exposés au chlorure de méthylène, confirmant que ce dernier est métabolisé en monoxyde de carbone après inhalation ou gavage mais avec une saturation à 500 ppm. Chez l'animal, le chlorure de méthylène est métabolisé par les deux mêmes voies principales que chez l'homme. Les données animales indiquent que le poumon est l'organe majeur impliqué dans l'élimination du chlorure de méthylène, y compris par voie orale.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

3.2 Toxicologie aiguë

Études chez l'homme

Exposition par inhalation

La littérature médicale rapporte, depuis 1952, onze décès liés au chlorure de méthylène, dont neuf consécutifs à l'inhalation du solvant dans des locaux mal ventilés et sans port d'équipement individuel de protection respiratoire (Bonventre *et al.*, 1977 ; Hall et Rumack, 1990 ; Stewart et Hake, 1976). Les niveaux d'exposition n'étaient pas connus mais les teneurs dans divers tissus ont été rapportées : foie (144 mg.L⁻¹), sang (510 mg.L⁻¹), sérum (29 mg.L⁻¹) et cerveau (248 mg.kg⁻¹) (Bonventre *et al.*, 1977 ; Hall et Rumack, 1990). Goullé *et al.* (1999) rapportent un cas d'intoxication mortelle chez un travailleur remplissant un réservoir de chlorure de méthylène. Les concentrations en chlorure de méthylène mesurées dans les différents viscères et milieux biologiques après autopsies étaient les suivantes : sang (150 mg.L⁻¹), urine (2 mg.L⁻¹), cerveau (122 mg.kg⁻¹), graisse (99 mg.kg⁻¹), foie (44 mg.kg⁻¹), poumons (20 mg.kg⁻¹) et reins (15 mg.kg⁻¹).

Guillou *et al.* (1999) font état de 25 cas cliniques graves où les effets observés sont : des manifestations neurologiques variables à type de dépression du système nerveux central non spécifiques et proches de celles de l'intoxication au monoxyde de carbone, des troubles digestifs non spécifiques, des troubles respiratoires surtout liés à des fausses routes.

Chez des travailleurs exposés au chlorure de méthylène, des anomalies du rythme cardiaque ont été enregistrées (Hall et Rumack, 1990).

Le système nerveux central est la cible principale du chlorure de méthylène inhalé. Tous les cas d'exposition aiguë par inhalation au chlorure de méthylène, recensés au Royaume-Uni entre 1961 et 1980, se sont caractérisés par une dépression du système nerveux central (Bakinson et Jones, 1985). Une perte de conscience a été notée dans 40 % des cas et les autres symptômes fréquemment notés sont des céphalées et des vertiges (Bakinson et Jones, 1985).

Un homme de 67 ans ayant utilisé un décapant pour peinture dans une pièce peu ventilée s'est plaint de maux de tête et de douleurs thoraciques. Il était également désorienté, avait des pertes de mémoires et une tendance progressive à la léthargie (ATSDR, 2000).

Chez des volontaires, une exposition de 4 heures à 200 ppm de chlorure de méthylène (710 mg.m⁻³) a significativement diminué les performances visuelles et psychomotrices ainsi que les fonctions auditives (Putz *et al.*, 1979). Une exposition de 3 ou 4 heures à 300 ppm (1 065 mg.m⁻³) a diminué également les fonctions visuelles et auditives chez des volontaires, mais ces effets étaient réversibles après arrêt de l'exposition. Douze femmes volontaires ont été exposées à des concentrations en chlorure de méthylène de 0, 300 ou 800 ppm (0, 1 065 ou 2 824 mg.m⁻³) pendant 4 heures. Le test d'évaluation de l'atteinte neurologique consistait

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

en la capacité de discriminer l'intensité de certains sons dans un bruit continu. Une diminution de la discrimination sonore au cours de ce test a été mesurée en fonction de la concentration et de la durée d'exposition. (Fodor et Winneke, 1971 ; Winneke, 1974)

Un homme de 65 ans en charge du nettoyage d'une cuve contenant une petite quantité de chlorure de méthylène a perdu connaissance et a été transporté aux urgences. Un mois après l'accident, une diminution considérable du champ visuel persistait chez cet homme et une neuropathie optique était diagnostiquée (Kobayashi *et al.*, 2008).

Jacobovich *et al.* (2005), font état d'une paralysie du nerf facial chez un soldat, le lendemain d'une exposition à une quantité importante de chlorure de méthylène, lors d'une opération de décapage. Un possible effet neurotoxique périphérique du chlorure de méthylène est évoqué, aucun autre cas ne semble rapporté dans la littérature.

A la concentration de 800 ppm (2 840 mg.m⁻³) durant 4 heures, les performances psychomotrices (temps de réaction, précision manuelle, stabilité) étaient altérées (Winneke, 1974). L'auteur attribue ces effets au chlorure de méthylène plutôt qu'à la carboxyhémoglobine formée, car l'exposition au monoxyde de carbone à des concentrations allant jusqu'à 100 ppm n'induit pas ces effets. De plus, la rétention du chlorure de méthylène dans les graisses contribue à l'altération des performances psychomotrices.

Exposition par voie orale

Les différentes manifestations cliniques observées chez 6 patients ayant ingéré du chlorure de méthylène sont rapportées par Chang *et al.* (1999). Dépression du système nerveux central, tachypnée, et corrosion gastro-intestinale sont les symptômes les plus couramment rapportés après une telle ingestion. Une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique et une pancréatite aiguë ont été observées dans 2 cas les plus sévères.

Par voie orale, une femme ayant ingéré 300 mL de décapant pour peinture contenant 75-80 % de chlorure de méthylène (et probablement 20 à 25% de méthanol), est décédée au bout de 25 jours. L'autopsie a révélé que la mort était due à une perforation du tube digestif, ayant entraîné une péritonite et une septicémie (Hughes et Tracey, 1993). Le niveau sanguin en carboxyhémoglobine était de 9 %. Un homme ayant ingéré entre 0,5 et 1 L de ce même produit et placé sous diurèse et hydrocortisone, a présenté des hémorragies gastro-intestinales et des ulcérations duodénales, accompagnée d'une hémoglobinurie (Roberts et Marshall, 1976).

Exposition par voie cutanée

Des brûlures cornéennes et cutanées sévères ont été notées chez un individu ayant été en contact 15 minutes avec un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol (Weber *et al.*, 1990). Des brûlures cutanées du 1er ou 2nd degré sont observées dans de nombreuses intoxications avec coma au cours desquelles le sujet reste au contact de plaques de chlorure de méthylène ceci est décrit notamment par Hall et Rumack (1990).

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Résumé : Le système nerveux central est la cible principale du chlorure de méthylène inhalé. L'inhalation prolongée peut être à l'origine de manifestations neurologiques variables de type dépression du système nerveux central et proches de celles de l'intoxication au monoxyde de carbone, céphalées et vertiges, perte de conscience, troubles digestifs non spécifiques, troubles respiratoires surtout liés à des fausses routes, anomalies du rythme cardiaque, voire même des décès. Elle peut également être à l'origine d'hémorragies gastro-intestinales, d'ulcérations duodénales, accompagnées d'une hémoglobinurie. Il a été mis en évidence après contact cutané durant 15 minutes à du chlorure de méthylène, des brûlures cornéennes et cutanées sévères.

Études chez l'animal

Les données chez l'animal confirment que le chlorure de méthylène peut être létal après inhalation de fortes concentrations. Des expositions aiguës à des concentrations de 16 000-20 000 ppm (55 500-69 500 mg.m⁻³) durant 4 à 8 heures induisent une mortalité élevée chez les rats et les souris (NTP, 1986 ; Svirbely *et al.*, 1947). Un singe femelle sur quatre est décédé après 10 jours d'exposition continue à 5 000 ppm (17 300 mg.m⁻³) de chlorure de méthylène (MacEwen *et al.*, 1972). Les données suggèrent qu'il existe peu d'écart entre les concentrations induisant une anesthésie et la mort. Une CL₅₀ de 16 189 ppm (55 500 mg.m⁻³) a été déterminée chez la souris pour une exposition de 7 heures suivie d'une période d'observation d'une heure (Svirbely *et al.*, 1947). Chez le rat, une CL₅₀ de 57 600 ppm (200 000 mg.m⁻³) a été établie pour une durée d'exposition de 15 minutes et chez le cobaye, pour une exposition de 6 heures suivie d'une période d'observation de 18 heures, la CL₅₀ a été établie à 11 600 ppm (40 300 mg.m⁻³) (Balmer *et al.*, 1976 ; Clark et Tinston, 1982).

Par voie orale, des DL₅₀ de 2 100 (Kimura *et al.*, 1971) et 2 300 mg.kg⁻¹ de chlorure de méthylène dans l'huile (Marzotko et Pankow, 1987) ont été déterminées chez le rat. Une mortalité de 95 % a été notée chez des rats ayant ingéré 4 382 mg.kg⁻¹ de chlorure de méthylène dans l'huile (Ugazio *et al.*, 1973).

La toxicité aiguë du chlorure de méthylène se traduit au niveau du système nerveux central, notamment par une baisse d'activité, une mauvaise coordination motrice et une somnolence (Fodor et Winneke, 1971 ; Heppel *et al.*, 1944 ; Schumacher et Grandjean, 1960). Les potentiels sensoriels évoqués ont été altérés chez des rats après une heure d'exposition à 5 000 ppm (17 350 mg.m⁻³) ou plus de chlorure de méthylène (Rebert *et al.*, 1989).

Des effets pulmonaires ont été également notés pour des expositions par inhalation. Des souris exposées à 2 000 ppm (6 940 mg.m⁻³) et plus de chlorure de méthylène durant 6 heures ont présenté une vacuolisation des cellules bronchiques, alors qu'aucun effet n'avait été noté à des concentrations inférieures ou égales à 1 000 ppm (3 530 mg.m⁻³) (Foster *et al.*, 1994).

Enfin, le chlorure de méthylène inhalé ou ingéré induit des effets hépatotoxiques, se traduisant le plus souvent par une élévation du taux sérique d'enzymes hépatiques ainsi qu'une stéatose hépatique. L'exposition de cobayes à 5 200 ppm (18 000 mg.m⁻³) de chlorure

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

de méthylène durant 6 heures, a induit une augmentation des triglycérides hépatiques (Morris *et al.*, 1979). Chez le cobaye, cet effet a été également noté pour une exposition à 11 000 ppm (38 200 mg.m⁻³) durant 6 heures, mais l'exposition conjointe à 21 400-24 100 ppm d'éthanol (40 200-45 300 mg.m⁻³) a bloqué cette augmentation des triglycérides (Balmer *et al.*, 1976). L'exposition continue de souris par inhalation à 5 000 ppm (17 400 mg.m⁻³) de chlorure de méthylène a induit des modifications graisseuses au niveau du foie et une nécrose de quelques hépatocytes isolés (Weinstein *et al.*, 1972b). Chez la souris, des altérations hépatiques ont également été notées après gavage à des doses de 133-665 mg.kg⁻¹ (Condie *et al.*, 1983). Chez le rat, l'administration à 17 heures d'intervalle de deux doses de 1 250 mg.kg⁻¹ de chlorure de méthylène n'a pas modifié l'activité de l'alanine aminotransférase sérique, le contenu hépatique en glutathion ou en P450, mais a augmenté l'activité de l'ornithine décarboxylase hépatique chez 3 animaux sur 15 (Kitchin et Brown, 1989).

Résumé : Les données chez l'animal confirment que le chlorure de méthylène peut être létal après inhalation de fortes concentrations. Les données suggèrent qu'il existe peu d'écart entre les concentrations induisant une anesthésie et la mort. Par voie orale, des DL₅₀ de 2 100 mg.kg⁻¹ et 2 300 mg.kg⁻¹ de chlorure de méthylène dans l'huile ont été déterminées chez le rat. De même que chez l'homme, la toxicité aiguë du chlorure de méthylène se traduit essentiellement par des altérations au niveau du système nerveux central, caractérisées notamment par une baisse d'activité, une mauvaise coordination motrice et une somnolence. Enfin, le chlorure de méthylène inhalé ou ingéré induit des effets hépatotoxiques.

3.3 Toxicologie chronique

3.3.1 Effets généraux (non cancérogènes - non reprotoxiques)

Études chez l'homme

Le système nerveux central est l'organe cible principal du chlorure de méthylène.

Barrowcliff (1978) rapporte le cas d'un homme qui a travaillé pendant trois ans dans un atelier peu ventilé où il nettoyait des roues, utilisant quotidiennement de 15 à 50 litres de chlorure de méthylène. Une démarche instable, des troubles mnésiques et une dysarthrie ont été attribués à l'exposition après élimination des autres causes possibles (aucune donnée sur la réversibilité des effets n'est disponible).

Au sein d'un groupe de 34 ouvriers de l'industrie automobile, exposés professionnellement au chlorure de méthylène pour des durées allant jusqu'à 3 ans, de nombreux signes d'altérations

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

du système nerveux central ont été enregistrées (Kelly, 1988). Les symptômes les plus souvent évoqués incluaient des vertiges, étourdissements, pertes de mémoire, changement d'humeur et dépression. L'exposition moyenne au chlorure de méthylène était de 68 ppm (240 mg.m⁻³) entre 3,3 et 154,4 ppm (11,6 mg.m⁻³ et 545 mg.m⁻³). Par ailleurs, globalement aucun effet sur le système nerveux central n'a pu être attribué à une exposition chronique au chlorure de méthylène, à des concentrations comprises entre 105 et 306 ppm (370 mg.m⁻³ et 1080 mg.m⁻³), entrecoupées de pics allant de 395 à 660 ppm (1 394 mg.m⁻³ à 2 329 mg.m⁻³) (Lash *et al.*, 1991).

DiVincenzo et Kaplan (1981) ont exposé au repos 11 non fumeurs au chlorure de méthylène à des concentrations de 50, 100, 150 ou 200 ppm (176,5 mg.m⁻³, 353 mg.m⁻³, 529,5 mg.m⁻³ ou 706 mg.m⁻³) pendant 7,5 heures, cinq jours de suite. L'exposition à toutes les concentrations s'est accompagnée d'une augmentation dose-dépendante du taux de carboxyhémoglobine et de la quantité de monoxyde de carbone exhalée. Les pics de carboxyhémoglobine ont été respectivement de 1,9, 3,4, 5,3, et 6,8 % pour les groupes 50, 100, 150 et 200 ppm (176,5 mg.m⁻³, 353 mg.m⁻³, 529,5 mg.m⁻³ ou 706 mg.m⁻³).

DiVincenzo et Kaplan (1981) ont aussi mesuré le taux de carboxyhémoglobine dans le sang d'employés exposés au chlorure de méthylène et d'un groupe non exposé (le statut de fumeur ou non-fumeur n'était pas précisé). Les 19 employés exposés (comparés à 8 témoins) avaient des taux moyens de 2,3 % le matin et de 3,9 % à l'arrêt de l'activité le soir. Les valeurs ambiantes estimées pour 57 échantillons variaient de 0 à 200 ppm (706 mg.m⁻³) avec une concentration moyenne de 40 ppm (141 mg.m⁻³). Chez 3 employés exposés, une mesure plus précise de l'exposition a révélé un niveau moyen d'exposition de 33 ppm (116 mg.m⁻³). Les sujets témoins avaient un taux significativement plus bas : 0,8 % le matin et 1,3 % le soir. L'ancienneté dans le travail n'est pas connue.

Soden *et al.* (1996) trouvent une augmentation dose dépendante de la carboxyhémoglobine d'employés non fumeurs dans la production de fibres de triacétate. Les taux de carboxyhémoglobine étaient de 1,8 % à 4 % dans le groupe des non-fumeurs et de 4,95% à 6,35 % chez les fumeurs pour des expositions allant de 6,5 à 89,7 ppm (23 mg.m⁻³ à 317 mg.m⁻³). Le nombre d'employés de cette étude n'est pas précisé.

L'augmentation du taux de carboxyhémoglobine semble être corrélée à une hypoxie cérébrale pouvant entraîner des lésions neurologiques (Prockop et Chichkova, 2007). Le taux de carboxyhémoglobine dans le sang est également utilisé comme indice biologique d'exposition dans le cadre de contrôle en milieu de travail.

- Effets pulmonaires

Aucune anomalie des fonctions respiratoires n'a été mise en évidence chez des individus exposés aux vapeurs de chlorure de méthylène à des concentrations de 50-500 ppm (173-1 735 mg.m⁻³) durant 6 semaines (NIOSH, 1974). En revanche, par rapport à la population générale, une prévalence accrue de symptômes liés à une irritation du tractus respiratoire a été notée chez 12 employés chargés de nettoyer les graffitis dans les stations de métro à

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

l'aide de solvants contenant du chlorure de méthylène (Anundi *et al.*, 1993). Les concentrations d'exposition moyennes sur 8 heures allaient de 18 à 1 200 mg.m⁻³ (5-346 ppm). Toutefois, ces décapants étant fréquemment composés de différents solvants, il est difficile d'incriminer le seul chlorure de méthylène dans la toxicité engendrée par leur utilisation.

- Effets cardiaques

Aucun effet sur la fonction cardiaque n'a été noté chez des cohortes exposées professionnellement pendant plusieurs années au chlorure de méthylène à des concentrations de 26 à 1 700 ppm soit 90-5 900 mg.m⁻³ (Hearne *et al.*, 1990 ; Lanes *et al.*, 1993 ; Ott *et al.*, 1983 ; Soden, 1993). Cependant, certaines études (Kleinman *et al.* 1989 ; Allred *et al.* 1989) montrent qu'un taux de 2% de carboxyhémoglobine est susceptible de raccourcir le temps d'apparition des symptômes d'angine de poitrine à l'effort chez des sujets porteurs d'une coronaropathie. Un modèle pharmacocinétique estime qu'une exposition à 340 ppm (1 200 mg.m⁻³) pendant une heure pour une ventilation minute de 9 L.min⁻¹ entraîne une valeur de carboxyhémoglobine de 2 % (Andersen *et al.*, 1991).

- Effets hépatiques

Il existe peu de données publiées concernant les effets sur le foie du chlorure de méthylène chez l'homme. Un ouvrier de l'industrie automobile, exposé au chlorure de méthylène par inhalation et par voie cutanée durant un an et demi, présentait un foie hypertrophié, en plus d'effets sur le système nerveux et sur le système reproducteur (Kelly, 1988). Les concentrations moyennes relevées sur 8 heures étaient de 68 ppm (240 mg.m⁻³) entre 3,3 et 154,4 ppm (12 mg.m⁻³ et 545 mg.m⁻³). Le travailleur était également exposé à des niveaux faibles en styrène entre 1,5 et 10,4 ppm (6,5 mg.m⁻³ et 44,7 mg.m⁻³).

Aucune altération de l'activité de diverses enzymes sériques (phosphatase alcaline, alanine aminotransférase, lactate déshydrogénase) et de la bilirubine, du calcium et du phosphore sanguin n'a été notée chez des personnes exposées aux vapeurs de chlorure de méthylène entre 50 et 500 ppm (176,5 mg.m⁻³ et 1765 mg.m⁻³) durant 6 semaines (NIOSH, 1974). Chez les employés chargés d'effacer les graffitis dans le métro, aucune variation des teneurs sériques en créatinine, aspartate transaminase, alanine aminotransférase ou γ -GT n'a été observée (Anundi *et al.*, 1993). Au vu de ces résultats, le foie ne semble pas être un organe sensible au chlorure de méthylène.

- Effets rénaux

Aucun effet au niveau rénal n'a été mis en évidence après inhalation durant plusieurs semaines de chlorure de méthylène à des concentrations allant jusqu'à 500 ppm (1 735 mg.m⁻³) (Anundi *et al.*, 1993 ; NIOSH, 1974).

Il n'existe pas de données chez l'homme sur les effets systémiques du chlorure de méthylène après exposition chronique par voie orale ou cutanée.

Résumé : Chez l'homme comme chez l'animal, le système nerveux central est l'organe cible principal du chlorure de méthylène. Les symptômes les plus souvent évoqués après

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

exposition par inhalation sont : malaises, démarche instable, vertiges, étourdissements, troubles mnésiques, dysarthrie, pertes de mémoire, changement d'humeur et dépression. Au vue du peu de données concernant la toxicité hépatique, le foie ne semble pas être un organe cible du chlorure de méthylène.

Études chez l'animal

Exposition par inhalation

- Effets neurologiques

Comme chez l'homme, le système nerveux central est un organe cible du chlorure de méthylène inhalé. Une diminution des teneurs en succinate déshydrogénase a été observée dans le cervelet de rats exposés à 500 ppm de chlorure de méthylène ($1\,735\text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$) durant 2 semaines (Savolainen *et al.*, 1981).

Trois lots de gerbilles ont été exposés de manière continue à trois concentrations différentes : 210, 350 ou 700 ppm ($0,741\text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$, $1235\text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$, et $2471\text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$). Chaque lot comporte 10 animaux par sexe et 60 animaux pour le lot témoin. Après exposition, les animaux sont suivis pendant une période de quatre mois. Le lot exposé à des concentrations de 700 ppm présente une forte mortalité (19 animaux sur 20), ce qui a nécessité l'arrêt de l'exposition à la 7^{ème} semaine. De même, le lot exposé à des concentrations de 350 ppm met en évidence une assez forte mortalité (9 animaux sur 20) et a nécessité l'arrêt de l'exposition à la 10^{ème} semaine. Les lots exposés à des concentrations de 350 ppm ont montrés une augmentation significative des concentrations en protéines astrogliales (S-100 et GFA) dans le cortex frontal et le cortex sensori-moteur, compatible avec une astrogliose dans ces régions (Rosengren *et al.*, 1986). L'exposition à des concentrations de 210 ppm et 350 ppm entraine une diminution significative des concentrations en ADN dans l'hippocampe ainsi que dans les hémisphères cérébraux pour une exposition de 350 ppm. Les auteurs de l'étude ont montré qu'entre 210 ppm et 350 ppm, la formation de carboxyhémoglobine n'augmentait pas (le métabolisme du chlorure de méthylène est saturable à des niveaux d'exposition en dessous de 210 ppm). On peut donc en déduire que la formation de carboxyhémoglobine induisant une hypoxie cérébrale n'est pas la cause principale de l'atteinte neurotoxique.

Des rats Fischer 344 (mâles et femelles) ont été exposés 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 13 semaines à des doses de 50 ppm, 200 ppm et 2 000 ppm ($176\text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$, $706\text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ et $6\,940\text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$) de chlorure de méthylène. A la fin de la période d'exposition, des tests visuels, auditifs, somatosensoriels et des électroencéphalographes (EEG) ont été réalisés chez les animaux. L'exposition des rats à du chlorure de méthylène n'a montré aucune modifications des potentiels sensoriels évoqués, des réflexes, des attitudes et déplacements des rats (Mattsson *et al.*, 1990).

- Effets hépatiques

Chez l'animal, le foie apparaît sensible à l'action du chlorure de méthylène inhalé.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Huit cobayes et 12 rats ont été exposés 7 h par jour, 5 jours sur 7 pendant 6 mois à 5 000 ppm (17 650 mg.m⁻³ de chlorure de méthylène. Trois cobayes sont morts, et deux ont montré à l'autopsie une dégénérescence graisseuse centrolobulaire modérée et une pneumonie extensive. La consommation alimentaire et le poids corporel étaient diminués chez les animaux exposés. Un rat mort présentait à l'autopsie, des lésions de thrombose veineuse rénale (Heppel *et al.*, 1944). Les chiens et rats exposés à la même concentration n'ont pas montré de lésions. Pour une concentration d'exposition de 10 000 ppm (35 300 mg.m⁻³), 2 chiens sur 4 ont montré une congestion centrolobulaire et une dégénérescence graisseuse modérée, (Heppel *et al.*, 1944).

Des altérations de la masse graisseuse hépatique caractérisées par une vacuolisation des hépatocytes ont été observées chez des singes, des souris et des chiens exposés en continu à 5 000 ppm (17 650 mg.m⁻³) durant 4 semaines (MacEwen *et al.*, 1972).

Chez des souris (50 par lot) exposées à 0, 2 000 et 4 000 ppm (0, 7 060 mg.m⁻³ et 14 120 mg.m⁻³) durant 6 heures par jour, 5 jours sur 7 pendant 102 semaines, on observe dans le lot 4 000 ppm une augmentation de l'incidence des images de dégénérescence hépatique (NTP, 1986). Cet aspect est observé dès 2 000 ppm chez les femelles. Des rats exposés selon le même protocole à 0, 1 000, 2 000 et 4 000 ppm (0, 3 530 mg.m⁻³, 7 060 mg.m⁻³ et 14 120 mg.m⁻³) montrent une pigmentation ferrique dose dépendante débutant dès 1 000 ppm.

Diverses espèces animales (rat, souris, chien et singe) ont été exposées à des concentrations en chlorure de méthylène plus faibles de 25 et 100 ppm (88 mg.m⁻³ et 353 mg.m⁻³) durant 14 semaines (Haun *et al.*, 1972). Aucun effet hépatique n'a été observé chez les singes et les chiens. Les souris ont présenté des altérations de la masse graisseuse hépatique caractérisées par une vacuolisation cytoplasmique des hépatocytes pour la concentration de 100 ppm. Les rats ont été les plus sensibles, avec des effets hépatiques (vacuolisation cytoplasmique, infiltration graisseuse) et rénaux (dégénérescence tubulaire) observés aux deux doses testées.

Une exposition de souris (16 par lot) de manière continue à 100 ppm (353 mg.m⁻³) de chlorure de méthylène pendant 1, 2, 3, 4 ou 10 semaines a résulté en une élévation des triglycérides hépatiques commençant après 2 semaines et s'étendant aux 10 semaines d'exposition (Weinstein et Diamond, 1972b). Le rapport des poids du foie et du corps n'a pas été affecté. Après une semaine, des amas graisseux étaient visibles dans les hépatocytes et une diminution du glycogène hépatique était notée. Aucune nécrose n'a été observée jusqu'à la dixième semaine, mais les amas de graisse augmentaient de taille bien que la déplétion en glycogène persistait.

Des lots groupés de 90 rats mâles et 108 femelles Sprague-Dawley ont été exposés à des doses de chlorure de méthylène de 0, 50, 200, ou 500 ppm (0, 176 mg.m⁻³, 706 mg.m⁻³ ou 1765 mg.m⁻³), 6 heures par jour, 5 jours par semaine, durant 2 ans (Nitschke *et al.*, 1988a). Les concentrations sanguines en carboxyhémoglobine étaient doses dépendantes pour des expositions entre 50 et 500 ppm. Des lésions histopathologiques liées à l'exposition au chlorure de méthylène étaient restreintes au foie et aux tissus mammaires chez le rat. Une

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

augmentation de la vacuolisation hépatocellulaire était observée chez les rats mâles et femelles exposés à 500 ppm. Les rates exposées à 500 ppm de chlorure de méthylène ont également présenté une augmentation de l'incidence d'hépatocytes multinucléés et du nombre de tumeurs mammaires bénignes spontanées. Le NOAEL pour une exposition chronique par inhalation chez le rat a été fixé à 200 ppm de chlorure de méthylène.

- Effets respiratoires

Le système respiratoire est également un organe cible du chlorure de méthylène inhalé. Des cas de pneumonie ont été observés chez 3 cobayes sur 14 exposés à 5 000 ppm (17 500 mg.m⁻³) de chlorure de méthylène jusqu'à 6 mois et une congestion pulmonaire avec œdème a été mise en évidence chez 3 lapins sur 5 et 2 rats sur 6, exposés à 10 000 ppm (35 300 mg.m⁻³) jusqu'à 8 semaines (Heppel *et al.*, 1944).

Des souris femelles B₆C₃F₁ ont inhalé du chlorure de méthylène pendant 1 à 26 semaines à une concentration de 2 000 ppm (7 060 mg.m⁻³) (Kanno *et al.*, 1993). Par comparaison au lot témoin, elles présentaient un taux de renouvellement des cellules bronchiolaires diminué de 40 à 60 %, ce qui joue un rôle important dans l'induction de néoplasie. Toutefois, à cette concentration, il n'a pas été mis en évidence de modification pathologique pulmonaire (aucun signe d'hyperplasie, d'atrophie, de nécrose ou de métaplasie dans les régions bronchiolaires).

Des souris exposées à 4 000 ppm (14 120 mg.m⁻³) de chlorure de méthylène durant 13 semaines présentaient des lésions morphologiques pulmonaires au niveau des cellules de Clara après 1 jour d'exposition, qui ont régressé après 5 expositions consécutives (Foster *et al.*, 1992). Une métaplasie squameuse des cavités nasales a été notée chez des rats femelles exposés durant 2 ans à 2 000 ppm (7 060 mg.m⁻³) de chlorure de méthylène (NTP, 1986).

- Effets rénaux

Au niveau rénal, une vacuolisation des tubules a été observée chez des chiens exposés en continu à 1 000 ppm (3 530 mg.m⁻³) durant 4 semaines et chez des rats exposés à 5 000 ppm (17 650 mg.m⁻³) durant 14 semaines (NTP, 1986).

L'inhalation durant deux ans de chlorure de méthylène a induit une augmentation de la dégénérescence des tubules rénaux chez des rats femelles à partir de 1 000 ppm (3530 mg.m⁻³) et chez les souris des deux sexes à partir de 2 000 ppm (7060 mg.m⁻³) (NTP, 1986).

- Effets hématologiques

Aucune modification des paramètres hématologiques n'a été notée chez des rats exposés chroniquement à des teneurs allant jusqu'à 3 500 ppm (12 355 mg.m⁻³) (Burek *et al.*, 1984 ; Nitschke *et al.*, 1988a).

Enfin, quelques études ont montré des effets au niveau des organes lymphoïdes secondaires après inhalation de chlorure de méthylène : fibrose de la rate chez le rat (Menear *et al.*,

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

1988), atrophie de la rate chez le chien (MacEwen *et al.*, 1972), à des concentrations supérieures ou égales à 1 000 ppm (3 530 mg.m⁻³).

Exposition par voie orale

- Effets hépatiques

Par voie orale, le chlorure de méthylène induit des effets hépatotoxiques chez l'animal de laboratoire. Une nécrose centrolobulaire, une vacuolisation hépatocytaire et une augmentation de la quantité de céroïde et de lipofuscine, qui sont des pigments lipidiques s'accumulant dans les tissus lors de certaines pathologies, ont été notées chez des rats exposés pendant 90 jours à des teneurs égales ou supérieures à 1 200 mg.kg⁻¹.j⁻¹ via l'eau de boisson (Kirschman *et al.*, 1986).

Sur une étude de trois mois, menée en parallèle chez la souris, une altération dose-dépendante de la masse grasseuse centrolobulaire a été observée pour des doses comprises entre 226 et 2 030 mg.kg⁻¹ par jour (Kirschman *et al.*, 1986). L'ingestion chronique de chlorure de méthylène dans l'eau de boisson, a été associée à des altérations histologiques du foie chez les rats exposés à plus de 55 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pendant 78-104 semaines et à des changements graisseux chez la souris exposée pendant deux ans à plus de 236 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

L'administration dans l'eau de boisson de doses de chlorure de méthylène de 0, 5, 50, 125 et 250 mg.kg⁻¹ de poids corporel par jour a été étudiée chez 500 rats Fischer 344 des deux sexes durant 2 ans (Serota *et al.*, 1986b). Un lot supplémentaire a été exposé à une dose de 250 mg.kg⁻¹ de poids corporel par jour durant 78 semaines, suivie d'une période d'observation de 26 semaines. Les sacrifices étaient effectués toutes les 26 semaines. Des effets statistiquement significatifs sur le poids des animaux et les consommations d'eau et de nourriture étaient observés aux deux doses les plus élevées. Une observation histomorphologique a permis de mettre en évidence des modifications hépatiques liées à l'exposition, chez les deux sexes après 78 semaines d'exposition au chlorure de méthylène. Ces changements consistaient en une augmentation de l'incidence de foyers hépatocellulaires altérés et de modifications graisseuses à toutes les doses exceptée à la plus basse. Dans les conditions expérimentales de cette étude, un NOEL de 5 mg.kg⁻¹.j⁻¹ chez les deux sexes a été établi.

- Effets sanguins

L'ingestion de chlorure de méthylène induit des effets sanguins chez l'animal. Des rats ayant ingéré 420 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de chlorure de méthylène dans l'eau de boisson durant 3 mois ont présenté une augmentation des concentrations moyennes en hémoglobine (chez les mâles) et une augmentation du nombre d'érythrocytes (chez les femelles) (Kirschman *et al.*, 1986). Les auteurs ne précisent pas s'il existe un lien entre les effets observés et le taux de carboxyhémoglobine dans le sang.

L'administration dans l'eau de boisson de doses de chlorure de méthylène de 0, 5, 50, 125 et 250 mg.kg⁻¹ de poids corporel par jour a été étudiée chez 500 rats Fischer 344 des deux sexes

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

durant 2 ans (Serota *et al.*, 1986b). Des effets minimes étaient observés sur les paramètres hématologiques et sériques surveillés (élévation du nombre de globules rouges, de l'hématocrite et de l'hémoglobine).

Les mêmes auteurs rapportent une étude similaire menée chez 1 000 souris B6C3F1 (Serota *et al.*, 1986a, 1986b). Des doses de chlorure de méthylène de 0, 60, 125, 185 and 250 mg.kg⁻¹ de poids corporel par jour ont été administrées dans l'eau de boisson durant 2 ans. A la plus forte dose, les mâles et les femelles présentaient une augmentation transitoire du nombre moyen de leucocytes. Des altérations hépatiques ont été observées à la fois chez les femelles et les mâles à la plus forte dose. Les résultats de cette étude ont permis d'établir un NOEL de 185 mg.kg⁻¹ de poids corporel par jour, pour les deux sexes.

Résumé : De la mortalité et une dégénérescence graisseuse centrolobulaire modérée ainsi qu'une pneumonie extensive ont été observées chez des cobayes exposés au chlorure de méthylène pendant 6 mois. Une congestion centrolobulaire et une dégénérescence graisseuse modérée étaient également observées chez des chiens exposés.

Même aux faibles doses, des effets hépatiques (vacuolisation cytoplasmique, infiltration graisseuse) et rénaux (dégénérescence tubulaire) ont été observés chez des rats et des souris.

Le système respiratoire est également un organe cible du chlorure de méthylène inhalé. Quelques études ont montré des effets au niveau des organes lymphoïdes secondaires après inhalation de chlorure de méthylène (altérations de la rate).

Par voie orale, le chlorure de méthylène induit des effets hépatotoxiques chez l'animal tels qu'une nécrose centrolobulaire, une vacuolisation hépatocytaire et une accumulation de pigments lipidiques dans les tissus. Il induit également des modifications de la formule sanguine chez le rat.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Effets systémiques

Substance Chimique (CAS)	Voies d'exposition	Taux d'absorption		Organe cible	
		Homme	Animal	Principal	Secondaire
Chlorure de méthylène (75-09-2)	Inhalation	70-75 %		SNC*	Sang
	Ingestion	nd	98 % (milieu aqueux) 40-45 % (huile de maïs)	TGI**	Foie
	Cutanée	nd	70 %		

* SNC : système nerveux central. ** TGI : tractus gastro-intestinal.

3.3.2 Effets cancérigènes

Études principales

Études chez l'homme

Diverses études de cohorte ou des études cas-témoin ont été menées afin de déterminer le risque de cancers lié à une exposition au chlorure de méthylène en milieu professionnel.

La première étude historique est celle publiée par Friedlander *et al.* (1978) concernant les employés masculins de la firme KODAK de Rochester où le chlorure de méthylène était utilisé. Les données d'hygiène au travail disponibles ont permis d'estimer l'exposition moyenne entre 30 et 100 ppm (106 mg.m⁻³ et 353 mg.m⁻³). Cette population exposée a été comparée à celle des hommes de l'état de New York (sauf ville de New York) et à celle des employés masculins de KODAK à Rochester. Globalement, la mortalité dans la population étudiée par Friedlander *et al.* était plus faible que dans la population de l'Etat de New York et équivalente à celle de la population des salariés de KODAK Rochester.

Les différents tests statistiques appliqués aux résultats n'ont pas permis de mettre en évidence un site de cancer privilégié. Cependant 9 décès par cancer du pancréas ont été observés contre 3 attendus dans la population de l'état de New York et 2,6 dans la population KODAK Rochester. La relation est suggestive sans être démontrée. Les travaux de Hearne *et al.* (1987) poursuivant l'étude sur 1 013 hommes retrouvent cette tendance. Les estimations de l'exposition ont permis d'estimer (sur la base de mesures aériennes et de badges portés)

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

de pics de 500 ppm (1765 mg.m⁻³), 3 fois par jour, 10 à 40 jours par an. D'autres solvants étaient utilisés : le 1,2-dichloropropane et le 1,2-dichloroéthane.

Ott *et al.*, (1983) ont étudié la santé des employés d'une usine de production de fibres à Rock Hill (Caroline du Sud), où le chlorure de méthylène était un des solvants employé (en association avec le méthanol ou l'acétone). L'exposition moyenne sur huit heures était comprise entre 140 et 475 ppm (494 mg.m⁻³ et 1677 mg.m⁻³). Le groupe de comparaison était constitué par les employés d'une autre usine (Narrows en Virginie) où on n'utilisait que de l'acétone. Il n'a pas été mis en évidence d'excès de mortalité par rapport au taux attendu (population américaine). Le taux de mortalité par cancer n'était pas différent entre les deux populations. Un cas de décès par cancer du pancréas a été noté dans la cohorte exposée et dans la cohorte de référence. L'intérêt de l'étude est limité par la non prise en compte du tabagisme, par un effectif faible et une durée de suivie insuffisante.

Une autre étude a été réalisée sur une cohorte de 3 211 travailleurs, dont 2 909 (1 931 hommes et 978 femmes) étaient exposés au chlorure de méthylène, dans une industrie de production de fibres de cellulose (Gibbs *et al.*, 1996). Les employés devaient avoir travaillé au moins trois mois dans l'usine. Chez le personnel masculin exposé, 500 décès dont 163 par cancer ont été enregistrés en 19 ans, ce qui était légèrement inférieur au nombre attendu dans la population générale (SMR : 0,8). La mortalité par cancer du poumon, du foie, du pancréas et des canaux biliaires n'était pas plus importante que dans la population générale. Chez les travailleurs employés depuis plus de 20 ans dans l'usine, une augmentation de la mortalité liée au cancer de la prostate, apparemment corrélée avec la concentration d'exposition, a été observée. Parmi les travailleurs exposés à des concentrations de 50 à 100 ppm (177 à 353 mg.m⁻³) de chlorure de méthylène pendant plus de 20 ans, 9 décès par cancer de la prostate ont été observés et 13 décès pour des concentrations de 350 à 700 ppm (1236 à 2471 mg.m⁻³). De même, chez les femmes employées depuis plus de 20 ans, une augmentation de la mortalité liée au cancer du col de l'utérus a été notée, mais apparemment sans relation avec la concentration d'exposition (Gibbs *et al.*, 1996). En effet, 5 décès par cancer du col de l'utérus ont été observés chez ces femmes exposées à des concentrations de 50 à 100 ppm (177 à 353 mg.m⁻³) de chlorure de méthylène alors qu'un seul décès a été observé pour des concentrations de 350 à 700 ppm (1236 à 2471 mg.m⁻³). Cette étude n'a pas pris en compte des facteurs confondants potentiels et les intervalles de confiance étaient étendus, ce qui rend l'interprétation des résultats difficile.

Une étude similaire a été menée au Royaume-Uni, sur une cohorte de 1 785 travailleurs masculins (dont 1 473 potentiellement exposés au chlorure de méthylène) (Tomenson *et al.*, 1997). Quatre catégories ont été établies, basée sur l'exposition cumulée au chlorure de méthylène (aucune, < 400 ppm-an (1 412 mg.m⁻³), 400-799 ppm-an (1 412-2 820 mg.m⁻³), > 800 ppm-an (2 824 mg.m⁻³). Cependant, 30 % des travailleurs n'ont pas pu être classés. Sur une durée de 48 ans, 261 décès dont 68 par cancer ont été observés (SMR : 0,7). Seuls les cancers du système nerveux central étaient en excès (SMR : 2,12) mais pas uniquement chez les travailleurs les plus exposés. Le fait que l'exposition de 31 personnes, parmi les 68 décès

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

par cancer, n'ait pas pu être déterminée, limite notablement l'intérêt de l'analyse des expositions cumulées.

Enfin, deux autres études de cohorte ont été menées. L'une a mis en évidence un excès de tous les types de cancers confondus et également de cancers du sein et gynécologiques (8 cancers du sein ou gynécologiques versus 2,67 attendus) chez les travailleurs exposés (Shannon *et al.*, 1988). L'autre a mis en évidence un excès de lymphomes, avec 6 cas, RR 3 (95% IC, 0,9-10), des myélomes multiples chez les hommes, 5 cas, RR 3,4 (95% IC, 0,9-13,2) et un excès de cancers du sein chez les femmes avec 4 cas, RR 3,0 (95%, 1,0-8,8) (Blair *et al.*, 1998). Ces deux études sont cependant d'interprétation difficile en raison du manque d'information sur les niveaux d'exposition et l'existence de co-expositions multiples à d'autres solvants (IARC, 1999).

Une étude cas-témoin a été menée pour étudier la relation entre l'exposition professionnelle à 6 hydrocarbures aliphatiques chlorés (dont le chlorure de méthylène) et le risque de tumeurs du cerveau (Heineman *et al.*, 1994). Une augmentation de l'incidence de la mortalité par ce type de cancer a été observée pour quatre produits (tétrachlorure de carbone, chlorure de méthylène, tétrachloroéthylène et trichloroéthylène). L'association la plus forte a été retrouvée avec le chlorure de méthylène. Mais cette étude ne donne pas d'informations directes sur l'exposition : aucune mesure quantitative n'a été faite, seules des estimations qualitatives ont été réalisées par des hygiénistes industriels, sur la base d'un historique des industries chimiques et des raffineries concernées. Ces conclusions sont donc très limitées.

Dans une autre étude de conception identique, le risque professionnel de cancer du système nerveux central a été étudié chez les femmes (Cocco *et al.*, 1999). Les auteurs ont trouvé que l'exposition potentielle au chlorure de méthylène était associée avec une augmentation modeste mais significative du risque de mortalité par cancer du système nerveux central. Toutefois, cette augmentation n'était pas liée à la probabilité ou à l'intensité de l'exposition.

A l'inverse, aucune association n'a été mise en évidence entre l'exposition au chlorure de méthylène et le cancer du sein (Cantor *et al.*, 1995), de l'œsophage, de l'estomac, du colon, du pancréas, de la prostate, de la vessie, des reins, de la peau, du sang (Siemiatycki, 1991).

Une étude d'Ojajärvi (2001) sur le risque de cancer pancréatique est brièvement rapportée, dans les recommandations du SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits). Il y est mentionné une augmentation des cancers pancréatiques chez les sujets exposés au chlorure de méthylène. Il s'agit d'une méta-analyse des études épidémiologiques relatives au cancer du pancréas chez les salariés exposés à des solvants chlorés. Le risque relatif pour les sujets exposés au chlorure de méthylène est légèrement élevé (RR 1,42) mais de façon non significative (IC 0,8 - 2,53) et sans qu'une relation avec l'exposition soit démontrée. Cette seule étude ne permet donc pas d'établir un lien de causalité entre l'exposition au chlorure de méthylène et la survenue de cancers pancréatiques (AFSSET, 2009).

En se basant sur l'ensemble de ces résultats, l'IARC a conclu que les preuves du caractère cancérigène du chlorure de méthylène chez l'homme étaient insuffisantes (IARC, 1999).

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Résumé : Diverses études de cohorte ou des études cas-témoin ont été menées afin de déterminer le risque de cancers lié à une exposition au chlorure de méthylène en milieu professionnel. Certaines rapportent une augmentation de l'incidence des cancers de la prostate, des cancers du sein ou encore des lymphomes et de myélomes et des cancers du système nerveux central. La plupart de ces études sont difficilement interprétables ou comportent des biais et/ou des déficiences.

En se basant sur l'ensemble de ces résultats, l'IARC a conclu que les preuves du caractère cancérigène du chlorure de méthylène chez l'homme étaient insuffisantes (IARC, 1999).

Études chez l'animal

Exposition par inhalation

Cinq études à long terme ont examiné les effets de l'inhalation du chlorure de méthylène :

- 2 sur les rats Spartan / Sprague-Dawley (Burek *et al.*, 1984 ; US EPA 1985 ; Nitschke *et al.*, 1988a),
- 1 sur les rats Fischer-344 (NTP, 1986 ; Mennear *et al.*, 1988),
- 1 sur les souris B6C3F1 (NTP, 1986),
- 1 sur le hamster Syrian (Burek, 1984).

Dans la première étude chez le rat Sprague-Dawley (Burek *et al.*, 1984), les mâles et les femelles ont été exposés par inhalation à des doses de 0, 500, 1 500 ou 3 500 ppm (0, 1 765, 5 295 et 12 355 mg.m⁻³), 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 2 ans. Mais, durant les 2 premiers mois une infection virale est survenue (chez les exposés et témoins, responsable d'une acryoadénite des glandes salivaires c'est-à-dire une inflammation aiguë et une nécrose diffuse des glandes salivaires sub-mandibulaires, des parotides et des glandes de Harderian). L'étude a mis en évidence la survenue de sarcomes des aires glandulaires salivaires et cervicales chez le mâle, et des tumeurs mammaires bénignes dans les deux sexes. Burek *et al.* suggèrent que la combinaison de l'infection virale et l'exposition à de fortes concentrations en chlorure de méthylène aient pu s'associer pour former ces tumeurs. Les femelles ont toutes une incidence de tumeurs mammaires bénignes élevée (> 80 %).

Dans l'autre étude chez les rats (Nitschte *et al.*, 1988a), 90 rats Sprague-Dawley par sexe ont été exposés à des concentrations de 0, 50, 200 et 500 ppm (0, 176, 706 et 1 765 mg.m⁻³) de chlorure de méthylène, 6 heures par jour, 5 jours sur 7 pendant 20 semaines (mâles) et 24 semaines (femelles). La majorité des animaux ne restait dans les chambres d'exposition que 5 jours sur 7. Il n'y a pas de tumeurs particulières observées. Une incidence plus importante des tumeurs bénignes mammaires est observée chez la femelle mais n'est pas statistiquement significative.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Burek *et al.* (1984) rapportent une exposition de rats et hamsters par inhalation de doses de chlorure de méthylène de 0, 500, 1500, et 3500 ppm (0, 1 765, 5 295 et 12 355 mg.m⁻³), 6 heures par jour, 5 jours par semaine, durant 2 ans. Chez les mâles, il n'y a pas d'augmentation de mortalité bien qu'elle soit importante. A 24 mois les femelles témoins sont toutes mortes (et 90,3 % dans le lot exposé à 3 500 ppm). Il n'est constaté aucune relation avec l'induction de tumeurs bénignes ou malignes.

Cinquante rats F344 et 50 souris B₆C₃F₁ des deux sexes ont été exposées 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 102 semaines à des concentrations de 0, 1 000, 2 000, et 4 000 ppm (0, 3 530, 7 060 et 14 120 mg.m⁻³) pour les rats, 0, 2 000, 4 000 ppm (0, 7 060 et 14 120 mg.m⁻³) pour les souris. Les rats étaient en permanence dans les chambres d'exposition. Dans ces conditions expérimentales, on constate chez les rats femelles une augmentation dose dépendante de l'incidence des tumeurs mammaires bénignes (p < 0,001). Une augmentation de l'incidence des leucémies est aussi observée pour les expositions à 2 000 et 4 000 ppm, mais également chez les témoins (Menear *et al.*, 1988).

L'exposition des souris B₆C₃F₁ à des concentrations de 2 000 et 4 000 ppm (7 060 et 14 120 mg.m⁻³) de chlorure de méthylène pendant deux ans est associée à une augmentation de l'incidence et de la multiplicité des tumeurs alvéolaires et bronchiolaires (adénomes et carcinomes) chez les mâles et les femelles. Pour une exposition respective de 2 000 et 4 000 ppm, 54 % et 80 % des souris mâles ont présentés des tumeurs alvéolaires et bronchiolaires, contre 10 % pour le lot témoin. Chez les femelles, pour une exposition respective de 2000 et 4000 ppm, 63 % et 85 % des souris ont présentés des tumeurs alvéolaires et bronchiolaires, contre 6 % pour le lot témoin. Il en est de même avec les tumeurs du foie : l'incidence des carcinomes hépatocellulaires et des adénomes ou carcinomes (combinés) pour une exposition de 4 000 ppm (14 120 mg.m⁻³) est augmentée chez les mâles (67 % des souris contre 44 % pour le lot témoin). Chez les femelles, on observe une augmentation dose dépendante des adénomes hépatocellulaires et des carcinomes hépatocellulaires. Pour une exposition respective de 2000 et 4000 ppm, 33 % et 83 % des souris ont présentés des adénomes ou des carcinomes hépatocellulaires, contre 6 % pour le lot témoin. La survie des mâles et des femelles du lot fortement exposé (4 000 ppm) est significativement diminuée, en effet, il est observé respectivement 38 décès sur 50 chez les mâles, et 40 décès sur 50 chez les femelles, contre 11 sur 50 pour les mâles témoins et 24 sur 50 pour les femelles témoins (NTP, 1986).

Exposition par voie orale

Au cours d'une étude de toxicité aiguë chez le rat, l'administration, à 17 heures d'intervalle, de deux doses de chlorure de méthylène de 1 275 mg.kg⁻¹ a induit une augmentation de l'activité de l'ornithine décarboxylase hépatique, qui est une enzyme pouvant contribuer à la promotion des cancers hépatiques (Kitchin et Brown, 1989).

Deux études précédemment citées ont été conduites avec administration par voie orale dans l'eau de boisson, une sur le rat F344 et une sur la souris B6C3F1 (Serota *et al.*, 1986a,b).

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Des tumeurs hépatiques (carcinomes hépatocellulaires et nodules néoplasiques) ont été observées chez des rats femelles (mais pas chez les mâles) ayant ingéré pendant deux ans, *via* l'eau de boisson, du chlorure de méthylène à des doses allant jusqu'à 250 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (Serota *et al.*, 1986b). L'incidence des carcinomes hépatocellulaires était de 3 % et celle des nodules néoplasiques de 1 %. Ces taux n'étaient cependant pas différents de ceux des témoins historiques de 6,3 % pour les nodules néoplasiques et 1,7 % pour les carcinomes hépatocellulaires. Bien que des cancers hépatiques (adénomes et carcinomes hépatocellulaires) aient été observés chez les souris mâles, l'incidence n'était également pas différente de celle des témoins historiques (Serota *et al.*, 1986a). Les souris femelles n'ont pas présenté d'augmentation de cancers du foie (Serota *et al.*, 1986a).

Aucune augmentation de l'incidence des tumeurs n'a été notée après exposition de rats au chlorure de méthylène par gavage dans l'huile aux doses de 100 ou 500 mg.kg⁻¹.j⁻¹ durant 104 semaines (Maltoni *et al.*, 1988). Chez les souris exposées dans les mêmes conditions, mais pour une durée de 64 semaines seulement, une augmentation significative de l'incidence des tumeurs pulmonaires a été mise en évidence, après prise en compte de l'augmentation du taux de mortalité à la plus forte dose (Maltoni *et al.*, 1988).

En se basant sur l'ensemble de ces résultats, l'IARC a conclu que les preuves de la cancérogénicité du chlorure de méthylène chez l'animal étaient suffisantes (IARC, 1999).

Résumé : Certaines études long-terme ont mis en évidence des augmentations significatives de l'incidence de différentes tumeurs après exposition par inhalation : tumeurs alvéolaires et bronchiolaires (adénomes et carcinomes) et tumeurs du foie (adénomes et carcinomes hépatocellulaires). Après exposition par voie orale, des souris présentaient une augmentation significative de l'incidence des tumeurs pulmonaires. En se basant sur l'ensemble de ces résultats, l'IARC a conclu que les preuves de la cancérogénicité du chlorure de méthylène chez l'animal étaient suffisantes (IARC, 1999).

Classification

- - L'Union Européenne

Catégorie 3 : substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles (JOCE, 1993).

- CIRC - IARC

Groupe 2B : l'agent pourrait être cancérigène pour l'homme (IARC, 1999).

- US EPA (IRIS)

Classe B2 : cancérigène probable pour l'homme (US EPA, 1995).

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

3.3.3 Caractère génotoxique

Études principales

Le chlorure de méthylène est faiblement mutagène *in vitro*. *In vivo*, il présente une spécificité d'espèce et de tissu suggérant une influence du métabolisme sur la génotoxicité.

In vitro, on a observé des mutations géniques, avec ou sans activateurs métaboliques, chez les bactéries, les levures et les cellules de lymphome de souris, mais pas chez les cellules de mammifère en culture ; des aberrations chromosomiques et des échanges entre chromatides sœurs dans les cellules ovariennes de hamster chinois, les cellules de lymphome de souris et les lymphocytes périphériques humains.

In vivo, il a été mis en évidence, des cassures de l'ADN dans le foie et le poumon de la souris (oral, 1 720 mg.kg⁻¹) et le foie du rat (oral, 1 275 mg.kg⁻¹), des aberrations chromosomiques, des échanges entre chromatides sœurs dans la moelle osseuse et les poumons et des micronoyaux dans les érythrocytes périphériques de la souris après inhalation de fortes concentrations (> 4 000 ppm, 10 jours) (INRS, 2009).

Green (1983) a montré que le chlorure de méthylène était mutagène sur des souches de *Salmonella typhimurium* (avec ou sans activation métabolique) et Callen *et al.* (1980) ont mis en évidence des recombinaisons mitotiques sur levures sous l'action du chlorure de méthylène.

Les résultats des recherches menées sur des cellules de mammifères étaient généralement négatives, mais Price *et al.* (1978) et Hatch *et al.* (1983) ont montré un effet génotoxique du chlorure de méthylène. Il a été observé une induction de la transformation des cellules d'embryon de rats Fischer (F1706) et une augmentation de la transformation virale sur des cellules d'embryon de hamster Syrien. Dans le test du micronoyau effectué par Dearfield et Moore (2005), des résultats négatifs ont été observés.

D'après la monographie de l'IARC (1999), le chlorure de méthylène induit une synthèse non programmée de l'ADN sur des hépatocytes de rat en culture, et chez des rats exposés *in vivo*. Des cassures des brins d'ADN ont été observées au niveau des cellules rénales de souris exposées au chlorure de méthylène. Des mutations, des échanges de chromatides sœurs, et une augmentation de la transformation virale (Hatch *et al.*, 1983) ont été mis en évidence sur des cellules de mammifères en culture. Le chlorure de méthylène est également à l'origine d'effets létaux dominants chez le rat.

Résumé : Le chlorure de méthylène est faiblement mutagène *in vitro*. *In vivo*, il présente une spécificité d'espèce et de tissu suggérant une influence du métabolisme sur la génotoxicité.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Classification par l'Union Européenne

Le chlorure de méthylène a été examiné mais n'a pas été classé par l'Union Européenne (JOCE, 1993).

3.3.4 Effets sur la reproduction et le développement

Effets sur la reproduction

Études chez l'homme

Huit travailleurs (sur un groupe de 26), âgés de 20 à 47 ans, exposés au chlorure de méthylène par inhalation (concentrations mesurées dans l'air : 3,3-154,4 ppm (12-545 mg.m⁻³) et par voie cutanée durant 1,4 à 2,9 années, ont présenté des problèmes de fertilité et se sont plaints de douleurs génitales (testicules, épидидymes et/ou prostate). Les testicules se sont révélés atrophiés chez deux personnes et quatre autres présentaient un nombre réduit de spermatozoïdes, avec un taux de malformations allant de 38 % à 50 % (Kelly, 1988). Cette étude présente cependant plusieurs limites, notamment le petit nombre de sujets, l'exposition à d'autres produits dont le styrène (1,5 à 4 ppm soit 6 à 17 mg.m⁻³), le manque de prélèvements sanguins ou urinaires pour quantifier l'exposition au chlorure de méthylène, et l'absence d'un groupe témoin.

A l'inverse, aucune diminution du nombre de spermatozoïdes n'a été mise en évidence chez quatre salariés exposés durant 3 mois à des niveaux en chlorure de méthylène au moins deux fois plus élevés que dans l'étude précédente (Wells *et al.*, 1989).

Études chez l'animal

Aucun effet sur les fonctions de reproduction n'a été observé chez des rats exposés à des concentrations en chlorure de méthylène allant jusqu'à 1 500 ppm (5 295 mg.m⁻³) durant deux générations (Nitschke *et al.*, 1988b).

Chez des souris mâles exposées à 200 ppm (706 mg.m⁻³) de chlorure de méthylène durant 6 semaines, aucune lésion microscopique n'a été décelée dans les testicules (Raje *et al.*, 1988). Une atrophie de l'utérus, des ovaires et des testicules a été observée chez des rats et des souris exposés à 4 000 ppm (14 120 mg.m⁻³) de chlorure de méthylène durant deux ans (NTP, 1986). Toutefois, les auteurs ont considéré que ces effets étaient secondaires au développement de tumeurs hépatiques et alvéolaires. Dans une étude citée par l'INRS (2009), lors d'une administration de chlorure de méthylène par voie orale (125 mg.L⁻¹ dans l'eau de boisson, 13 semaines avant l'accouplement), aucune modification de l'index de fertilité des femelles n'a été observé, ni de modification de la survie des petits.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Effets sur le développement

Études chez l'homme

Les résultats d'une étude rétrospective menée chez des femmes employées dans l'industrie pharmaceutique et exposées à une variété de solvants organiques a été publiée en 1986 par Taskinen *et al.*, (1986). L'exposition aux solvants, et en particulier au chlorure de méthylène, résulte en une augmentation du nombre des avortements spontanés. Mille sept cent quatre vingt quinze grossesses suivies ont été associées à 142 avortements spontanés. L'Odd Ratio pour le chlorure de méthylène varie de 1 à 5,7 (moyenne = 2,3, $p < 0,06$). Cependant, les arguments pour une relation causale manquent.

Aucune relation n'a pu être mise en évidence entre l'exposition à des concentrations en chlorure de méthylène au plus égales à 0,01 ppm ($35 \mu\text{g.m}^{-3}$) et une altération du poids à la naissance (91 302 naissances simples ont été étudiées entre 1976 et 1987) (Bell *et al.*, 1991). Ces teneurs sont plus faibles que celles retrouvées en milieu professionnel mais significativement plus élevées que le bruit de fond ambiant, estimé à 50 ppt (parties par trillion) soit $0,175 \mu\text{g.m}^{-3}$.

Études chez l'animal

Une étude chez le rat a montré que le chlorure de méthylène traversait la barrière placentaire. En effet, l'exposition de femelles gestantes à 500 ppm ($1\ 765 \text{ mg.m}^{-3}$) de chlorure de méthylène durant 1 heure a entraîné la présence de ce composé dans le sang fœtal, mais à une teneur moindre que dans le sang maternel (Anders et Sunram, 1982). Le monoxyde de carbone étant un agent reprotoxique connu chez l'homme (JOCE, 1996), il a été dosé chez la mère et le fœtus. Le taux de monoxyde de carbone était identique chez la mère et le fœtus, correspondant à celui résultant d'une exposition à 22 ppm (27 mg.m^{-3}) de monoxyde de carbone.

Aucune anomalie organique n'a été décelée chez des fœtus de souris et de rats exposés à 1 250 ppm ($4\ 412 \text{ mg.m}^{-3}$) de chlorure de méthylène durant la gestation, mais un léger retard d'ossification a été noté chez les deux espèces. A cette dose, une augmentation du poids du foie était observée chez les femelles (Schwetz *et al.*, 1975).

Après exposition de rats à 4 500 ppm ($15\ 885 \text{ mg.m}^{-3}$) avant et/ou pendant la gestation, une augmentation du poids du foie de la mère et une diminution du poids des fœtus ont été observées mais aucun effet tératogène n'a été décelé. La vitalité et la croissance n'étaient pas non plus affectées (Bornschein *et al.*, 1980 ; Hardin et Manson, 1980). Par rapport aux témoins, les rats exposés ont montré une lenteur à l'adaptation à un nouvel environnement à J10 et J15. A J150, cette difficulté persistait. L'absence de détermination du taux de monoxyde de carbone ne permet pas d'apprécier la part relative du chlorure de méthylène et du monoxyde de carbone (Bornschein *et al.*, 1980).

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

L'exposition sur deux générations à des concentrations en chlorure de méthylène de 1 500 ppm (5 295 mg.m⁻³) n'a pas affecté la survie ou la croissance néonatale chez le rat (Nitschke *et al.*, 1988b).

L'ensemble de ces résultats montre que le chlorure de méthylène inhalé présente un potentiel tératogène très faible voire nul.

Résumé : L'ensemble des données disponibles, concernant des expositions par inhalation au chlorure de méthylène de l'homme et l'animal, montrent un potentiel tératogène faible, voire nul de celui-ci.

Classification par l'Union Européenne

Non classé (JOCE, 1993).

Les seules données disponibles, chez l'homme et l'animal, concernent des expositions par inhalation au chlorure de méthylène.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

3.4 Valeurs toxicologiques de référence

Une Valeur Toxicologique de Référence (VTR) est un indice qui est établi à partir de la relation entre une dose externe d'exposition à une substance dangereuse et la survenue d'un effet néfaste. Les valeurs toxicologiques de référence proviennent de différents organismes dont la notoriété internationale est variable.

Pour accéder à une information actualisée, nous conseillons au lecteur de se reporter directement sur les sites internet des organismes qui les élaborent.

3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'OEHHA, l'OMS, le RIVM, Santé Canada et l'US EPA

Effets à seuil

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

Substances chimiques (n° CAS)	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
Chlorure de méthylène (75-09-2)	ATSDR	Inhalation (aiguë)	100	MRL = 2,1 mg.m ⁻³ (0,6 ppm)	2000
		Inhalation (subchronique)	90	MRL = 1,1 mg.m ⁻³ (0,3 ppm)	2000
		Inhalation (chronique)	30	MRL = 1,1 mg.m ⁻³ (0,3 ppm)	2000
	US EPA	Orale (aiguë)	100	MRL = 0,2 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	2000
		Orale (chronique)	100	MRL = 6.10 ⁻² mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	2000
		Inhalation (chronique)	100	MRL = 0,2 mg.m ⁻³ (0,06 ppm)	2010 (Draft)
	OMS	Orale (chronique)	30	MRL = 7.10 ⁻³ mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	2010 (Draft)
		Orale (chronique)	100	RfD = 6.10 ⁻² mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	1988
		Inhalation (chronique)	-	TCA = 3 mg.m ⁻³	2000
		Orale (chronique)	1000	TDI = 6.10 ⁻³ mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	2008

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Substances chimiques (n° CAS)	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
Chlorure de méthylène (75-09-2)	Santé Canada	Orale (chronique)	100	DJA = 5.10^{-2} mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	1996
	RIVM	Inhalation (chronique)	10	TCA = 3 mg.m ⁻³	2001
		Orale (chronique)	100	TDI = 6.10^{-2} mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	2001
	OEHHA	Inhalation (chronique)	100	REL = 0,4 mg.m ⁻³ (0,1 ppm)	2000
		Inhalation (aiguë, 1,5h)	60	REL = 14 mg.m ⁻³ (4 ppm)	2008

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

Voie d'exposition inhalation :

- Exposition aiguë

L'OEHHA propose un REL de 14 mg.m⁻³ (4 ppm) pour une exposition aiguë de 1,5 heure par inhalation (2008)

Cette valeur est basée sur une étude de Putz *et al.* 1976, menée chez douze volontaires sains ayant inhalé 195 ppm (688 mg.m⁻³) de chlorure de méthylène pendant 1,5 h. A cette concentration, une altération de la performance de la vigilance auditive est rapportée. Sur la base de cette observation, une LOAEC pour une heure d'exposition est calculé à partir de la loi de Haber avec n = 2.

Facteurs d'incertitude : Un facteur de 60 a été appliqué, soit 6 pour l'utilisation d'une LOAEC et 10 pour la variabilité intra espèce.

Calcul : $C_1^n \times t_1 = C_2^n \times t_2$ d'où $C_2 = C_1 \times (t_1/t_2)^{(1/n)} = 195 \times (1,5/1)^{(1/2)} = 240$ ppm
 $240 \times 1/60 = 4$ ppm (14 mg.m⁻³)

L'ATSDR propose un MRL de 0,6 ppm (2,1 mg.m⁻³) pour une exposition aiguë par inhalation de 3-4 heures (2000)

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez des volontaires exposés à 300, 500 ou 800 ppm (1 059, 1 765 ou 2 824 mg.m⁻³) de chlorure de méthylène durant 3-4 heures (Winneke, 1974). Des effets neurologiques (diminution statistiquement

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

significative de la fréquence de la vitesse critique de fusion¹ et de la performance de vigilance auditive) ont été mis en évidence dès la plus faible dose (300 ppm), qui constitue donc une LOAEC pour cette étude. Le modèle pharmacodynamique PBPK de Reitz *et al.*, (1997) a été utilisé pour le calcul d'une LOAEC sur 24 heures, estimée à 60 ppm.

Facteurs d'incertitude : un facteur 10 a été appliqué pour l'utilisation d'un LOAEC et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : $60 \text{ ppm} \times 1/100 = 0,6 \text{ ppm}$

- Exposition subchronique

L'ATSDR propose un MRL de 0,3 ppm (1,1 mg.m⁻³) pour une exposition subchronique par inhalation (2000)

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez des rats exposés en continu au chlorure de méthylène durant 14 semaines aux doses de 0, 25 ou 100 ppm (0, 88 ou 353 mg.m⁻³) (Haun *et al.*, 1972). Des effets hépatiques (vacuolisation cytoplasmique, infiltration graisseuse) et rénaux (dégénérescence tubulaire) ont été observés aux deux doses testées. Une LOAEC de 25 ppm a donc été établie pour cette étude. Une LOAEC (HEC) a été calculée pour l'homme en tenant compte des coefficients de partage des gaz dans le sang chez l'homme et l'animal : $(H_{b/g})_A = 19,4$ (rat) et $(H_{b/g})_H = 8,94$ (homme)

Ratio $(H_{b/g})_A / (H_{b/g})_H = 19,4/8,94 = 2,2$

Pour un résultat supérieur à 1, l'US EPA retient la valeur de 1.

Soit $LOAEC_{(HEC)} = LOAEC \times (H_{b/g})_A / (H_{b/g})_H$
 $= 25 \times 1$
 $= 25 \text{ ppm}$

Facteurs d'incertitude : un facteur 3 a été appliqué pour l'utilisation d'une LOAEC, un facteur 3 a été appliqué pour l'extrapolation de données animales vers l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : $25 \text{ ppm} \times 1/90 \approx 0,3 \text{ ppm}$

¹ Vitesse critique de fusion : fréquence des stimuli lumineux à laquelle la sensation de papillotement fait place à une sensation de lumière continue.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

- Exposition chronique

L'ATSDR propose un MRL de 0,3 ppm (1,1 mg.m⁻³) pour une exposition chronique par inhalation (2000)

Cette valeur, similaire à celle obtenue pour une exposition subchronique, a été établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez des rats, exposés à des doses de 0, 50, 200 et 500 ppm (0, 176, 706 ou 1 765 mg.m⁻³) de chlorure de méthylène à raison de 6 heures par jour, 5 jours par semaine, durant 24 mois (Nitschke *et al.*, 1988a). Une NOAEC de 50 ppm pour les effets hépatiques (vacuolisation hépatocellulaire et augmentation statistiquement significative du nombre d'hépatocytes polynucléés) a été déterminée.

Un ajustement de la durée d'exposition a été pris en compte 6 heures par jour et 5 jours par semaine soit une NOAEC_{ADJ} de 8,92 ppm puis une NOAEC équivalente a été calculée prenant en compte les coefficients de partage des gaz dans le sang soit une NOAEC_(HEC) de 8,92 ppm.

Calcul :

$$\text{NOAEC}_{\text{ADJ}} = 50 \text{ ppm} \times 6\text{h}/24\text{h} \times 5 \text{ j}/7\text{j} = 8,92 \text{ ppm}$$

$$(\text{H}_{\text{b/g}})_{\text{A}} = 19,4 \text{ (rat)}$$

$$(\text{H}_{\text{b/g}})_{\text{H}} = 8,94 \text{ (homme)}$$

$$\text{Ratio } (\text{H}_{\text{b/g}})_{\text{A}} / (\text{H}_{\text{b/g}})_{\text{H}} = 19,4/8,94 = 2,2$$

Pour un résultat supérieur à 1, l'US EPA retient la valeur de 1.

$$\begin{aligned} \text{Soit NOAEC}_{\text{(HEC)}} &= \text{NOAEC}_{\text{ADJ}} \times (\text{H}_{\text{b/g}})_{\text{A}} / (\text{H}_{\text{b/g}})_{\text{H}} \\ &= 8,92 \times 1,0 \\ &= 8,92 \text{ ppm} \end{aligned}$$

Facteurs d'incertitude : un facteur 3 a été appliqué pour l'extrapolation de données animales vers l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : 8,92 ppm x 1/30 ≈ 0,3 ppm

L'US EPA (IRIS) propose un RfC de 0,2 mg.m⁻³ (0,06 ppm) pour une exposition chronique par inhalation (Draft 2010).

Cette valeur se base sur une étude de 104 semaines chez le rat exposé par inhalation à des concentrations de 0, 50, 200 et 500 ppm (177, 706, 1 765 mg.m⁻³) (Nitschke *et al.*, 1988a). Des effets hépatiques de type vacuolisation hépatocytaire ont été observés. A partir des données de cette étude, une BMDL₁₀ de 523,94 mg.m⁻³ a été estimée pour le rat (dose interne chez le rat estimée par modélisation PBPK). Après ajustement allométrique et estimation de la distribution des expositions associées à cette BMDL₁₀ par une seconde modélisation PBPK, le premier percentile a été retenu et une dose de 16,85 mg.m⁻³ a été déterminée chez l'homme.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Facteurs d'incertitude : un facteur de 100 est utilisé (3 pour tenir compte des différences de sensibilité de la population, 3 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, 3 pour l'incertitude sur la toxicodynamique de l'homme et 10 pour l'absence d'étude sur le développement par voie orale).

Calcul : $16,85 \text{ mg.m}^{-3} \times 1/100 = 0,1685 \text{ mg.m}^{-3}$ (arrondi à $0,2 \text{ mg.m}^{-3}$)

Indice de confiance : haut pour la qualité de l'étude source, et moyen pour la complétude de la base de données et la VTR élaborée

L'OMS préconise une valeur guide de 3 mg.m^{-3} (0,84 ppm) pour une exposition chronique par inhalation (2000)

Cette valeur se base sur une étude d'exposition au chlorure de méthylène chez des volontaires sains non fumeurs (11 hommes et 3 femmes) (DiVincenzo et Kaplan, 1981). Une augmentation de 1 % de carboxyhémoglobine a été détectée chez les personnes exposées à 90 mg.m^{-3} de chlorure de méthylène durant 7,5 heures. L'OMS considère que le niveau maximum de COHb à ne pas dépasser est de 3 % et que la contribution du chlorure de méthylène ne doit pas dépasser 0,1 % de COHb. Une extrapolation linéaire des données de l'étude a abouti à la valeur guide qui est la concentration en chlorure de méthylène dans l'air induisant une augmentation de COHb de 0,1 %. Un ajustement par rapport à la durée d'exposition est réalisé : 7,5h/24h.

Aucun facteur d'incertitude n'a été utilisé.

Calcul : $0,1/1 \times 7,5/24 \times 90 \text{ mg.m}^{-3} = 3 \text{ mg.m}^{-3}$

Le RIVM propose une TCA de 3 mg.m^{-3} (0,84 ppm) pour une exposition chronique par inhalation (RIVM, 2001)

Cette valeur se base sur une étude d'exposition au chlorure de méthylène chez des volontaires sains non fumeurs (11 hommes et 3 femmes) (DiVincenzo et Kaplan, 1981). Chez les personnes exposées à 90 mg.m^{-3} de chlorure de méthylène durant 7,5 heures, une augmentation de 1 % de carboxyhémoglobine a été détectée. Il est considéré que le niveau maximum de COHb à ne pas dépasser est de 3 % et que la contribution du chlorure de méthylène ne doit pas dépasser 0,1 % de COHb. Une extrapolation linéaire des données de l'étude a été réalisée afin de déterminer la concentration en chlorure de méthylène dans l'air ambiant induisant une augmentation de COHb de 0,1 %. Un ajustement par rapport à la durée d'exposition est réalisé : 7,5h/24h.

Aucun facteur d'incertitude n'a été utilisé.

Calcul : $0,1/1 \times 7,5/24 \times 90 \text{ mg.m}^{-3} = 3 \text{ mg.m}^{-3}$

Indice de confiance : élevé pour la VTR élaborée

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

L'OEHHA propose un REL de $0,4 \text{ mg.m}^{-3}$ (0,1 ppm) pour une exposition chronique par inhalation (2000)

Cette valeur se base sur une étude réalisée dans le milieu professionnel (DiVincenzo et Kaplan, 1981). Les 19 travailleurs étaient exposés à une moyenne de 40 ppm (141 mg.m^{-3}) durant les heures de travail (0-250 ppm). Les niveaux moyens en COHb étaient de 3,9 % à la fin de la période de travail. La durée totale d'exposition n'était pas spécifiée mais une étude sur des volontaires sains (DiVincenzo et Kaplan, 1981) a montré que les niveaux en COHb n'augmentaient plus après 5 jours d'exposition. La dose de 40 ppm est considérée comme une LOAEC. Un ajustement par rapport à la durée d'exposition et les volumes respiratoires est réalisé : $10 \text{ m}^3/20 \text{ m}^3 \times 5\text{j}/7\text{j}$.

Facteurs d'incertitude : un facteur 10 a été appliqué pour l'utilisation d'une LOAEC et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : $40 \text{ ppm} \times 10/20 \times 5/7 \times 1/100 = 0,1 \text{ ppm}$ ($0,4 \text{ mg.m}^{-3}$)

Voie d'exposition orale :

- Exposition aiguë

L'ATSDR propose un MRL de $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition aiguë par voie orale (2000)

Les données obtenues au cours de l'étude de Winneke (1974), décrite précédemment, (exposition de volontaires à 300-800 ppm ($1\ 059\text{-}2\ 824 \text{ mg.m}^{-3}$) de chlorure de méthylène pendant 3-4 heures et examen des effets neurologiques associés) retenues pour l'établissement d'un MRL pour une exposition aiguë par inhalation, ont également été utilisé ici. Des effets neurologiques avaient été observés à la plus faible dose, permettant d'établir un LOAEL de 300 ppm. Ces résultats ont été modélisés afin de prédire la concentration en chlorure de méthylène nécessaire dans l'eau de boisson pour produire des effets similaires à ceux obtenus en inhalant 300 ppm de cette substance (Reitz *et al.*, 1997).

L'utilisation du modèle PBPK modifié permet de calculer une dose équivalente à celle administrée par inhalation de 3,95 mg de chlorure de méthylène par litre dans le cerveau. Ce qui correspond à une concentration dans l'eau de boisson de 565 mg.L^{-1} produisant des effets équivalents chez l'homme.

La consommation quotidienne d'eau de boisson est estimée à 2 litres pour un poids moyen de 70 kg soit un LOAEL de $16 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

Calcul : LOAEL calculé = $565 \text{ mg.L}^{-1} \times 2 \text{ L} / 70 \text{ kg}$
 = $16 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Facteurs d'incertitude : un facteur 10 est appliqué pour l'utilisation d'un LOAEL et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : $16 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/100 \approx 0,2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

- Exposition chronique

L'ATSDR propose un MRL de $6.10^{-2} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale (2000)

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez des rats et des souris, exposés au chlorure de méthylène dans l'eau de boisson à des doses allant jusqu'à $250 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ durant 104 semaines (Serota *et al.*, 1986a, 1986b). Un NOAEL de $6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été déterminé pour les effets hépatiques, altération cellulaire statistiquement significative à toutes les doses sauf à la plus faible ($5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) chez les rats. Il s'agit d'un NOAEL calculé à partir de la consommation d'eau des animaux.

Facteurs d'incertitude : un facteur 10 est appliqué pour l'extrapolation de données animales à l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : $6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/100 = 0,06 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

L'US EPA (IRIS) propose un RfD de $6.10^{-2} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale (1988)

Cette valeur se base sur un NOAEL de $5,85 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ calculé à partir de l'estimation de la consommation d'eau au cours d'une étude de toxicité par voie orale (eau de boisson) chez le rat (NCA, 1982). Les animaux exposés à $50 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et au-delà ont présenté des effets hépatiques (altérations histologiques). L'absence d'effet est observée à la dose la plus faible de $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

Facteurs d'incertitude : un facteur 10 a été appliqué pour l'extrapolation de données animales à l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : $5,85 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/100 \approx 0,06 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Indice de confiance: haut pour la qualité de l'étude source, et moyen pour la complétude de la base de données et la VTR élaborée

L'US EPA (IRIS) propose un RfD de $0,007 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale (Draft 2010).

Cette valeur se base sur une étude de 104 semaines chez le rat exposé par voie orale (eau de boisson) à des concentrations de 6, 52, 125 et $235 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour les mâles, et 6, 58, 136, $263 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour les femelles (Serota *et al.*, 1986b). Les rats mâles et femelles exposés à

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

des concentrations respectives de $52 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et $58 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ont montré des effets hépatiques tels qu'une vacuolisation hépatocytaire et des foyers d'altération cellulaire. A partir des données chez le mâle, une BMDL_{10} de $61,78 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été estimée pour le rat (dose interne chez le rat estimée par modélisation PBPK). Après ajustement allométrique et estimation de la distribution des expositions associées à cette BMDL_{10} par une seconde modélisation PBPK, le premier percentile a été retenu et une dose de $0,216 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été déterminée chez l'homme.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 30 est utilisé (3 pour tenir compte des différences de sensibilité de la population, 3 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et 3 pour l'absence d'étude de reprotoxicité par voie orale sur plusieurs générations).

Calcul : $0,216 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/30 = 0,007 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Indice de confiance: haut pour la qualité de l'étude source et la VTR élaborée, et moyen pour la complétude de la base de données

L'OMS préconise une TDI de $6.10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale (2008)

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez des rats exposés au chlorure de méthylène dans l'eau de boisson à des doses allant jusqu'à $250 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ durant 104 semaines (Serota *et al.*, 1986a, 1986b). Un NOAEL de $6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été déterminé pour les effets hépatiques de type altération cellulaire.

Facteurs d'incertitude : un facteur 10 est appliqué pour l'extrapolation de données animales à l'homme, un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population et un facteur 10 pour tenir compte du potentiel cancérigène du chlorure de méthylène.

Calcul : $6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/1\ 000 = 0,006 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Santé Canada propose une DJA de $5.10^{-2} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale (1996)

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez des rats exposés au chlorure de méthylène dans l'eau de boisson à des doses allant jusqu'à $250 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ durant 104 semaines (Serota *et al.*, 1986a, 1986b). Un NOEL de $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été déterminé pour les effets hépatiques et a servi à calculer une DJA de $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour les durées chroniques.

Facteurs d'incertitude : un facteur 10 est appliqué pour l'extrapolation de données animales à l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/100 = 0,05 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Remarque : Santé Canada n'a pas établi de valeur par inhalation car cet organisme considère que ce sont les effets cancérigènes qui sont les plus pertinents pour une exposition par inhalation.

Le RIVM propose une TDI de $6.10^{-2} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale (RIVM, 2001)

Cette valeur et la démarche qui y a conduit sont similaires à celle de l'US EPA pour les durées chroniques. Le TDI se base sur un NOAEL de $6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ obtenu au cours d'une étude de toxicité par voie orale (eau de boisson) chez le rat (NCA, 1982). Les animaux exposés à $50 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et au-delà ont présenté des effets hépatiques (altérations histologiques).

Facteurs d'incertitude : un facteur 10 a été appliqué pour l'extrapolation de données animales à l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : $6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/100 = 0,06 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Indice de confiance : moyen pour la VTR élaborée

Effets sans seuil

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Valeur de référence	Année de révision
Chlorure de méthylène (75-09-2)	US EPA	Inhalation	$ERU_i = 4,7.10^{-4} \text{ (mg.m}^{-3}\text{)}^{-1}$	1995
			$ERU_i = 1.10^{-5} \text{ (mg.m}^{-3}\text{)}^{-1}$	2010 (Draft)
		Orale	$ERU_o = 7,5.10^{-3} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}\text{)}^{-1}$	1995
			$ERU_o = 2.10^{-3} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}\text{)}^{-1}$	2010 (Draft)
	Santé Canada	Inhalation	$RU_i = 2,3.10^{-5} \text{ (mg.m}^{-3}\text{)}^{-1}$	1993
	OEHA	Inhalation	$ERU_i = 10^{-3} \text{ (mg.m}^{-3}\text{)}^{-1}$	2009

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

L'US EPA (IRIS) propose une valeur d'excès de risque unitaire par inhalation (ERU_i) de $4,7.10^{-4} \text{ (mg.m}^{-3}\text{)}^{-1}$ (1995).

Cette valeur a été calculée à partir d'une étude du NTP qui avait pour but de déterminer l'incidence de tumeurs malignes (leucémies et tumeurs hépatocellulaires et broncho-alvéolaires) chez des rats F344/N et des souris $B_6C_3F_1$ des deux sexes, exposés par inhalation à

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

différentes concentrations de chlorure de méthylène pendant deux ans (NTP, 1986). Seuls les résultats chez la souris ont été exploités.

Type de tumeurs	Dose		Incidence des tumeurs
	Administrée (ppm)	Equivalent chez l'homme (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹)	
Hépatiques	0	0	3/45
	2 000	356	16/46
	4 000	712	40/46
Pulmonaires	0	0	3/45
	2 000	356	30/46
	4 000	712	41/46

Méthode d'extrapolation : modèle multi-étape linéarisé.

L'US EPA a établi un ERU_i de 1.10⁻⁵ (mg.m⁻³)⁻¹ pour une exposition par inhalation (Draft 2010).

Cette valeur est issue d'une étude de cancérogenèse chez la souris exposée par inhalation pendant 104 semaines (6 heures par jour, 5 jours par semaine) à des concentrations de 0, 2 000 et 4 000 ppm (0, 7 060, 14 120 mg.m⁻³). Une augmentation significative de l'incidence des adénomes et carcinomes du foie a été observée (Mennear et al., 1988 ; NTP, 1986). Les données ont été traitées à l'aide d'un modèle multi-étape avec extrapolation linéaire. Une modélisation PBPK a également été utilisée afin d'estimer la distribution des expositions (notamment selon les différences de polymorphismes chez l'homme) et la dose interne journalière métabolisée via la Glutathion S-Transférase (GST) car le métabolite produit (S-(chlorométhyl)-glutathion) est la première source de cancérogénicité chez la souris. Enfin, un ajustement allométrique a été réalisé pour extrapoler de l'animal à l'homme.

L'US EPA (IRIS) propose une valeur d'excès de risque unitaire par voie orale (ERU_o) de 7,5.10⁻³ (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ (1995).

Cette valeur a été calculée à partir de deux études expérimentales réalisées chez le rat et la souris. La première avait pour but de déterminer l'incidence de tumeurs malignes (carcinomes hépatocellulaires et nodules néoplasiques) chez des rats F344/N et des souris B₆C₃F₁ mâles et femelles, exposés via l'eau de boisson à différentes concentrations en

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

chlorure de méthylène pendant deux ans (NCA, 1983). La seconde est une étude par inhalation (NTP, 1986) utilisé comme base de l'élaboration de l'ERU_i.

Seuls les résultats chez la souris ont été exploités (femelles : étude NTP, mâles : étude NCA).

Type de tumeurs	Dose		Incidence des tumeurs
	Administrée	Equivalent chez l'homme (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹)	
Hépatiques (NTP, 1986)	0 ppm	0	3/50
	2 000 ppm	122	16/48
	4 000 ppm	244	40/48
Hépatiques (NCA, 1983)	0 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	0	24/125
	60 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	4,5	51/200
	125 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	9,4	30/100
	185 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	14,0	31/99
	250 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	18,9	35/125

Méthode d'extrapolation : modèle multi-étape linéarisé.

L'US EPA a établi un ERU_o de 2.10^{-3} (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ pour une exposition par voie orale (Draft 2010).

Cette valeur est issue d'une étude de cancérogénicité chez la souris exposée par voie orale (eau de boisson) pendant 104 semaines à des concentrations de 0, 60, 125, 185 et 250 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Une augmentation de l'incidence des adénomes et carcinomes du foie a été observée chez les mâles pour des doses supérieures ou égales à 125 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (Serota et al., 1986a ; Hazleton Laboratories, 1983). Les données chez le mâle ont été traitées à l'aide d'un modèle multi-étape avec extrapolation linéaire. Une modélisation PBPK a également été utilisée afin d'estimer la distribution des expositions (notamment selon les différences de polymorphismes chez l'homme) et la dose interne journalière métabolisée via la Glutathion S-Transférase (GST) car le métabolite produit (S-(chlorométhyl)-glutathion) est la première source de cancérogénicité chez la souris. Enfin, un ajustement allométrique a été réalisé pour extrapoler de l'animal à l'homme.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Santé Canada propose un RU_i de $2,3 \cdot 10^{-5} \text{ (mg.m}^{-3}\text{)}^{-1}$ pour une exposition par inhalation (1993)

Cette valeur est issue des données de cancérogénèse d'une étude par inhalation chez la souris (NTP, 1986). Les souris mâles ou femelles ont été exposées à 0, 2 000 ou 4 000 ppm (0, 6 940 ou 13 880 mg.m^{-3}) de chlorure de méthylène durant 102 semaines. Une augmentation de l'incidence des carcinomes et adénomes hépatiques et pulmonaires a été observée chez les mâles et les femelles.

Espèce, sexe	Type de tumeurs	Dose (ppm)	Incidence des tumeurs
Souris, mâles	Pulmonaires	0	5/50
		2 000	27/50
		4 000	40/50
	Hépatiques	0	22/50
		2 000	24/49
		4 000	33/49
Souris, femelles	Pulmonaires	0	3/50
		2 000	30/48
		4 000	41/48
	Hépatiques	0	3/50
		2 000	16/48
		4 000	40/48

A l'aide d'une modélisation multiétape, l'intervalle de valeurs pour les concentrations tumorigènes $0,05$ a été établi, de 94 ppm (332 mg.m^{-3}) pour les adénocarcinomes pulmonaires chez les femelles à 1 030 ppm ($3 636 \text{ mg.m}^{-3}$) pour les adénocarcinomes hépatiques chez les mâles. Dans la mesure où le chlorure de méthylène n'est pas un cancérogène direct, une correction du rapport surface corporelle/poids n'a pas été effectuée. Ces valeurs ont été ensuite affinées par l'utilisation d'un modèle pharmacodynamique (PBPK) prenant en compte les variations interspécifiques des taux de métabolisation, notamment par la voie GST. L'intervalle de valeurs pour les $CT_{0,05}$ corrigées est de 465 ppm ($2 238 \text{ mg.m}^{-3}$) à 4 106 ppm ($14 248 \text{ mg.m}^{-3}$). Le calcul proposé par Santé Canada est $RU_i = 0,05 \times 1 / CT_{0,05} = 2,3 \cdot 10^{-5} \text{ (mg.m}^{-3}\text{)}^{-1}$.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

L'OEHHA propose un ERU_i de $10^{-3} \text{ (mg.m}^{-3}\text{)}^{-1}$ pour une exposition par inhalation (2009)

Cette valeur est issue des données de cancérogénèse de l'étude du NTP (NTP, 1986). Seules les tumeurs pulmonaires observées chez les souris femelles ont été prises en compte, car elles représentent l'indicateur le plus sensible. Un modèle multiétape linéarisé a été utilisé ainsi qu'un modèle PBPK pour l'estimation de la dose interne.

3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence élaborées par d'autres institutions de référence

A notre connaissance, il n'existe pas de valeur disponible.

3.4.3 Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS

Substances chimiques (CAS)	Type d'effet	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
Chlorure de méthylène (75-09-2)	A seuil	ATSDR	Inhalation (aiguë)	100	MRL = $2,1 \text{ mg.m}^{-3}$ (0,6 ppm)	2000
	A seuil	ATSDR	Inhalation (subchronique)	90	MRL = $1,1 \text{ mg.m}^{-3}$ (0,3 ppm)	2000
	A seuil	ATSDR	Inhalation (chronique)	30	MRL = $1,1 \text{ mg.m}^{-3}$ (0,3 ppm)	2000
	A seuil	ATSDR	Orale (chronique)	100	MRL = $6.10^{-2} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	2000
		RIVM			TDI = $6.10^{-2} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	2001
		Santé Canada			DJA = $5.10^{-2} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	1996
Sans seuil	OEHHA	Inhalation	-	ERU _i = $10^{-3} \text{ (mg.m}^{-3}\text{)}^{-1}$	2009	
Sans seuil	US EPA	Orale	-	ERU _o = $7,5.10^{-3} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}\text{)}^{-1}$	1995	

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Justification scientifique du choix des valeurs toxicologiques de référence

Valeurs toxicologique de référence pour un effet à seuil

Voie d'exposition inhalation :

- Exposition aiguë

L'INERIS propose de retenir la valeur de $2,1 \text{ mg.m}^{-3}$ (0,6 ppm) pour des expositions aiguës par inhalation au chlorure de méthylène.

On distingue deux VTR aiguës pour deux durées d'exposition différentes. De manière générale, les REL de l'OEHHA pour des expositions de 1 à 8 heures correspondent à des seuils accidentels et ne sont pas retenus par l'INERIS dans ses choix de VTR, donc seule la valeur proposée par l'ATSDR est étudiée.

Une seule VTR est proposée par les 6 bases internationales : la VTR de $2,1 \text{ mg.m}^{-3}$ de l'ATSDR est établie à partir de l'étude de Winneke (1974). Des effets neurologiques ont été mis en évidence dès la plus faible dose, 300 ppm ($1\,059 \text{ mg.m}^{-3}$), qui constitue donc un LOAEL pour cette étude. Le modèle pharmacodynamique de Reitz *et al.*, (1997) a été utilisé pour avoir une équivalence du LOAEL sur 24 heures, estimée à 60 ppm (212 mg.m^{-3}). Un facteur 10 a été appliqué pour l'utilisation d'un LOAEL et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

- Exposition subchronique

L'INERIS propose de retenir la valeur de $1,1 \text{ mg.m}^{-3}$ (0,3 ppm) pour des expositions subchroniques par inhalation au chlorure de méthylène.

L'ATSDR est la seule des 6 bases internationales à proposer une valeur pour l'exposition subchronique : la VTR de $1,1 \text{ mg.m}^{-3}$ est établie à partir de l'étude de Haun *et al.*, 1972.

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez des rats exposés en continu au chlorure de méthylène durant 14 semaines aux doses de 0, 25 ou 100 ppm (0, 88 ou 353 mg.m^{-3}). Des effets hépatiques (vacuolisation cytoplasmique, infiltration grasseuse) et rénaux (dégénérescence tubulaire) ont été observés aux deux doses testées, permettant d'établir un LOAEL de 25 ppm (88 mg.m^{-3}). Un facteur 3 a été appliqué pour l'utilisation d'un LOAEL, un facteur 3 a été appliqué pour l'extrapolation de données animales vers l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

- Exposition chronique

L'INERIS propose de retenir la valeur de $1,1 \text{ mg.m}^{-3}$ (0,3 ppm) pour des expositions chroniques par inhalation au chlorure de méthylène.

Quatre VTR sont proposées par l'OMS, le RIVM, l'ATSDR et l'OEHHA. Celle de l'OMS n'est pas retenue conformément aux critères définis par l'INERIS, car il s'agit d'une valeur guide. Le RIVM reprend la valeur guide de l'OMS.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

L'OEHHA propose une valeur de $0,4 \text{ mg.m}^{-3}$, basée sur une étude de Divencenzo et Kaplan (1981) menée sur 19 travailleurs (et 8 témoins) exposés au chlorure de méthylène 7,5 heures par jour, 5 jours par semaine, durant 2 semaines. Les doses d'exposition étaient comprises entre 0 et 250 ppm (0-706 mg.m^{-3}) (moyenne 40 ppm (141 mg.m^{-3})). L'établissement de la VTR s'est fait sur la base d'un LOAEL de 40 ppm (141 mg.m^{-3}). Un facteur 10 a été appliqué pour l'utilisation d'un LOAEL et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

L'ATSDR propose une valeur de $1,1 \text{ mg.m}^{-3}$ basée sur une étude expérimentale de Nitschke *et al.* (1988a) réalisée chez des rats mâles et femelles exposés à des doses de chlorure de méthylène de 0, 50, 200 et 500 ppm (0, 177, 706 et 1 765 mg.m^{-3}), 6 heures par jour, 5 jours par semaine, durant 2 ans. La VTR a été établie sur la base d'un NOAEL de 50 ppm (176 mg.m^{-3}) prenant en compte des effets hépatiques (vacuolisation hépatocellulaire). Un facteur de 3 a été appliqué pour le passage de l'animal à l'homme et de 10 pour la variabilité au sein de la population. Cette VTR est retenue comme VTR par inhalation chronique car malgré le fait qu'elle soit basée sur une étude expérimentale animale, celle-ci, contrairement à l'étude de Divencenzo et Kaplan (1981), qui est très peu détaillée, semble robuste et les informations principales en sont connues (durée d'exposition, doses, et un NOAEL a été établi).

Voie d'exposition orale :

- Exposition aiguë

L'ATSDR est la seule des 6 bases internationales à proposer une valeur pour l'exposition aiguë : la VTR de $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ est établie à partir de l'étude de Winneke (1974). Les données obtenues lors de l'exposition de volontaires à 300-800 ppm (1 059-2 824 mg.m^{-3}) de chlorure de méthylène pendant environ 4 heures ont été modélisées afin de prédire la concentration en chlorure de méthylène nécessaire dans l'eau de boisson pour produire des effets similaires à ceux obtenus en inhalant 300 ppm de cette substance (Reitz *et al.*, 1997). La valeur équivalente au LOAEL de 300 ppm obtenu dans l'étude expérimentale a été estimée à $16 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Un facteur 10 est appliqué pour l'utilisation d'un LOAEL et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population. Malgré que cette valeur soit la seule disponible, au vu des limites et de la pertinence de l'étude, elle n'est pas retenue.

- Exposition chronique

L'INERIS propose de retenir la valeur de $6.10^{-2} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour des expositions chroniques par voie orale au chlorure de méthylène.

Cinq VTR sont proposées par l'ATSDR, l'US EPA, l'OMS, Santé Canada et le RIVM.

Celle de l'OMS n'est pas retenue un facteur de sécurité de 10 ayant été ajouté pour tenir compte du potentiel cancérigène du chlorure de méthylène. Cette approche n'est pas justifiée dans la mesure où des VTR sans seuil existent et considèrent déjà le potentiel cancérigène de la molécule.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

La valeur de l'US EPA est équivalente aux trois VTR précédemment citées, mais n'est pas retenue car elle est basée sur une étude non publiée, dont le protocole est superposable à celui de Serota *et al.* 1986. Les trois valeurs proposées par l'ATSDR, Santé Canada et le RIVM sont proches et basées sur une étude de Serota *et al.* 1986, menée durant 2 ans sur des souris et rats, le NOAEL établi est basé sur des effets hépatiques. La valeur de $6.10^{-2} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ est donc retenue comme VTR orale chronique.

(La différence de valeurs entre l'ATSDR et Santé Canada est due au fait que l'ATSDR base son NOAEL sur la dose nominale moyenne consommée dans l'eau de boisson et Santé Canada sur la dose administrée).

Valeurs toxicologique de référence pour un effet sans seuil

Voie d'exposition inhalation :

L'INERIS propose de retenir la valeur de $10^{-3} \text{ (mg.m}^{-3}\text{)}^{-1}$ pour des expositions chroniques par inhalation au chlorure de méthylène.

Trois VTR sont proposées par l'US EPA, Santé Canada et l'OEHHA. Celles-ci sont toutes trois basées sur la même étude (NTP, 1986). Compte tenu des incertitudes d'élaboration, la valeur de l'OEHHA est retenue car elle est la plus sécuritaire.

Voie d'exposition orale :

L'INERIS propose de retenir la valeur de $7,5.10^{-3} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}\text{)}^{-1}$ pour des expositions chroniques par voie orale au chlorure de méthylène.

Une seule VTR est proposée par les différentes bases internationales : l'ERU₀ de $7,5.10^{-3} \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}\text{)}^{-1}$ de l'US EPA qui est établie à partir de deux études expérimentales réalisées chez le rat et la souris. Ces études avaient pour but de déterminer l'incidence de tumeurs malignes chez des rats F344/N et des souris B₆C₃F₁ mâles et femelles, exposés via l'eau de boisson à différentes concentrations en chlorure de méthylène pendant deux ans pour la première étude (NCA, 1983) ou exposés à différentes concentrations en chlorure de méthylène par inhalation pendant deux ans pour la deuxième étude (NTP, 1986). L'utilisation de données à partir d'essai par inhalation a été jugé valable car le chlorure de méthylène est rapidement absorbé après inhalation ou par ingestion (NTP, 1986).

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES

L'objectif de ce document est d'estimer les effets à long terme sur la faune et la flore, les résultats nécessaires à cette évaluation sont présentés. Lorsqu'un nombre suffisant de résultats d'écotoxicité chronique est disponible, les résultats d'écotoxicité aiguë ne sont pas fournis. Lorsque l'écotoxicité chronique n'est pas suffisamment connue, les résultats d'écotoxicité aiguë sont présentés et peuvent servir de base pour l'extrapolation des effets à long terme.

L'ensemble des informations et des données de ce chapitre provient de diverses revues bibliographiques publiées par des organismes reconnus pour la qualité scientifique de leurs documents (comme par exemple, l'US EPA ou le RIVM). Les références bibliographiques aux auteurs sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont pas fait systématiquement l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche.

4.1 Organismes aquatiques

4.1.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (mg.L ⁻¹)	Référence
Algues et plantes	<i>Lemna minor</i>	CE ₅₀ (7 j)	2 000*	Merlin <i>et al.</i> , 1992
	<i>Chlamydomonas sp.</i>	CE ₅₀ (3 h) ¹	1 477*	Hutchinson <i>et al.</i> , 1980
	<i>Chlorella vulgaris</i>	CE ₅₀ (3 h) ¹	2 292*	Hutchinson <i>et al.</i> , 1980
	<i>Chlorococcales</i>	CE ₁₀ (24 h) ¹	700*	Krebs, 1991
Crustacés	<i>Daphnia magna</i>	CL ₅₀ (48 h) ^{1,3}	220	LeBlanc, 1980
	<i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀ (48 h) ^{1,3,5}	135	Abernethy <i>et al.</i> (1986)
	<i>Daphnia magna</i>	CL ₅₀ (48 h) ^{3,5}	480	RIVM, 1986
Crustacés d'eau salée	<i>Palaemonetes pugio</i>	CL ₅₀ (48 h) ^{1,4}	108,5	Burton et Fisher, 1990
	<i>Mysidopsis bahia</i>	CL ₅₀ (96 h) ^{1,3}	260	US EPA, 1980
Poissons	<i>Brachydanio rerio</i>	CL ₅₀ (96 h)	254	Roderer, 1990
	<i>Cyprinodon variegatus</i>	CL ₅₀ (96 h) ^{1,3}	330	Heitmuller <i>et al.</i> , 1981
	<i>Carassius auratus</i>	CL ₅₀ (24 h) ^{1,3}	420	Jensen, 1978

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (mg.L ⁻¹)	Référence
Poissons	<i>Lepomis macrochirus</i>	CL ₅₀ (96 h) ^{1,3,5}	220	Buccafusco <i>et al.</i> , 1981
	<i>Oryzias latipes</i>	CL ₅₀ (48 h) ^{1,3}	840-1 100	Tsuji <i>et al.</i> , 1986
	<i>Pimephales promelas</i>	CE ₅₀ (96 h) ^{2,4,5}	99	Alexander <i>et al.</i> , 1978
	<i>Pimephales promelas</i>	CL ₅₀ (96 h) ^{2,4,5}	193	Alexander <i>et al.</i> , 1978
	<i>Pimephales promelas</i>	CL ₅₀ (96 h) ^{2,4}	330	Geiger <i>et al.</i> , 1986
	<i>Pimephales promelas</i>	CL ₅₀ (96 h) ^{2,4}	502	Dill <i>et al.</i> , 1987
	<i>Pimephales promelas</i>	NOEC (8 j) ^{2,4}	357	Dill <i>et al.</i> , 1987
	<i>Poecilia reticulata</i>	CL ₅₀ (14 j) ^{6,3,5}	295	Könemann, 1981
Poissons d'eau salée	<i>Fundulus heteroclitus</i>	CL ₅₀ (48 h) ^{1,4}	97	Burton et Fisher, 1990
	<i>Leuciscus idus</i>	CL ₅₀ (48 h) ^{1,3}	521	Juhnke et Lüdemann, 1978

Les essais présentés ci-dessus ont été réalisés en conditions 2) continues, 1) statiques ou 6) semi-statiques et 5) fermées et les résultats sont exprimés en 4) concentrations mesurées ou 3) en concentrations nominales. * essai invalide.

Les commentaires suivants peuvent être faits sur les essais rapportés ci-dessus.

Le chlorure de méthylène est une substance difficile à tester compte tenu de sa forte volatilité. Les systèmes continus ou statiques fermés sont nécessaires pour conduire des études d'écotoxicité adaptées aux substances volatiles. Des résultats basés sur des concentrations nominales dans des systèmes ouverts à considérer avec prudence et sont invalidés en l'absence de suivi analytique des concentrations d'exposition.

Ainsi, de nombreux résultats présentés sont susceptibles de sous estimer la toxicité de la substance.

Algues :

Les essais sur algues étant effectués généralement en conditions statiques, la substance peut se volatiliser pendant l'essai. Les résultats sur algues ne sont donc pas considérés comme valides et sous estiment la toxicité de la substance.

Crustacés :

Les essais de l'étude de LeBlanc sont réalisés en système fermé. Les résultats peuvent donc être considérés comme valides, mais il faut noter que ce sont des concentrations nominales.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

De même pour les essais *Daphnia magna* en système statique fermé réalisés par Abernethy *et al.*, (1986).

Poissons :

Les essais rapportés par Jensen (1978) ; Tusji *et al.*, (1986) ; Juhnke et Lüdemann (1978) ainsi que Heitmüller *et al.*, (1981) sont effectués en statique et exprimés en concentrations nominales. Ils ne sont en conséquence pas valides. Buccafusco *et al.*, (1981) expriment également leurs résultats en concentrations nominales et leurs essais sont réalisés dans des conditions statiques. Cependant, ils ont recouvert leurs aquariums d'essai afin de limiter la volatilisation des substances testées. Il n'est pas possible d'estimer l'efficacité de leur dispositif.

Par contre, les essais rapportés par Dill *et al.*, (1987) et Geiger *et al.*, (1986) ainsi que Alexander *et al.*, (1978) sur *Pimephales promelas* ont été réalisés en continu et les résultats sont exprimés en concentrations mesurées. Alexander *et al.*, (1978) ont même pris soin de recouvrir leurs milieux d'essais. Ces essais sont donc valides.

De même, l'essai rapporté par Roderer (1990) sur *Brachydanio rerio* a été réalisé en continu et les résultats sont exprimés en concentrations mesurées. Cet essai est valide.

Burton et Fisher (1990) ont réalisés des essais sur *Palaemonetes pugio* et sur *Fundulus heteroclitus* en conditions statiques. Cependant, les concentrations ont été mesurées, on peut alors prendre cet essai comme valide.

Enfin, Könnemann (1981) a réalisé un essai sur *Oryzia latipes* en système semi-statique fermé. Par contre, les résultats sont exprimés en concentrations nominales.

Il existe d'autres résultats mais qui n'ont pas été jugés pertinents.

Il n'existe pas de données sur organismes benthiques.

4.1.2 Paramètres d'écotoxicité chronique

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (mg.L ⁻¹)	Référence
Algues	<i>Scenedesmus capricornutum</i>	NOEC (96 h)	56*	US EPA, 1978
Poissons	<i>Oryzias latipes</i>	NOEC (3 s) ^{6,4}	75	RIVM, 1986
	<i>Brachydanio rerio</i>	NOEC (14 j) ^{2,4}	65,5	Roderer, 1990

Les essais présentés ci-dessus ont été réalisés en conditions 2) continues, 6) semi-statiques et les résultats sont exprimés en 4) concentrations mesurées. * essai invalide.

Les commentaires suivants peuvent être faits sur les essais rapportés ci-dessus.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Algues :

Le résultat rapporté par US EPA (1978) n'a pas pu être validé.

Poissons :

De même, l'essai rapporté Roderer (1990) sur *Brachydanio rerio* a été réalisé en continu et les résultats sont exprimés en concentrations mesurées. Cet essai est valide. Cependant la durée de l'essai étant courte et le paramètre mesuré étant la mortalité, ce résultat ne peut pas être considéré comme un résultat chronique.

Nous n'avons pas pu valider le résultat du RIVM (1986). En conséquence, nous ne connaissons pas le paramètre mesuré ni les conditions de l'essai et ne pouvons juger si ce résultat correspond bien à un résultat long terme.

Les résultats des tests réalisés par Birge et Black pour plusieurs substances sont toujours plus faibles que les tests réalisés par d'autres auteurs. Aucune explication n'a pu être donnée. Ces valeurs ne sont alors pas considérés comme valides compte tenu du fait que ces tests n'ont pas pu être répétés.

Il n'existe pas de données sur les organismes benthiques.

4.2 Organismes terrestres

4.2.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (mg.kg ⁻¹ poids sec)	Référence
Invertébrés	<i>Eisenia fetida</i>	CL ₅₀ (48 h)	304*	Neuhauser <i>et al.</i> , 1985

*essai invalide

Neuhauser *et al.* (1985) ont utilisé comme milieu d'essai un papier filtre sur lequel les organismes étaient en contact. Ce test n'est alors pas considéré comme valide.

4.2.2 Paramètres d'écotoxicité chronique

Aucun essai long-terme n'est disponible pour les organismes terrestres.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES

5.1 Classification - Milieu de travail

France : Arrêté du 20 avril 1994 relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances chimiques complété jusqu'à la directive européenne 2004/73/CE de la Commission du 16 janvier 2009 portant la 31^e adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE.

Chlorure de méthylène (n° CAS : 75-09-2)

Classification : Carc. Cat. 3

Indication(s) de danger : Xn - nocif

Phrase(s) de risque : R40 - Effet cancérigène suspecté - preuves insuffisantes

Conseil(s) de prudence: S23, S24/25, S36/37

Limite de concentration : non concerné

Europe : Règlement (CE) N° 1272/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, l'étiquetage et 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.

Chlorure de méthylène (n° CAS : 75-09-2)

Classification : Carc. 2

- code(s) des classes et catégories de danger :
H 351 - Susceptible de provoquer le cancer

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

5.2 Valeurs utilisées en milieu de travail

France : Notes documentaires INRS ED 984 (2008) "Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France".

- Air : VME : 50 ppm ou 180 mg.m⁻³
VLE : 100 ppm ou 350 mg.m⁻³

France : ND 2245-202-06 "Indices biologiques d'exposition" et base de données BIOTOX (INRS).

- Indices biologiques d'exposition :

Les Indices Biologique d'Exposition (IBE) propre au chlorure de méthylène sont récapitulés dans le tableau ci-après (Biotox,2009)

	Dosage de la carboxyhémoglobine sanguine	Dosage du chlorure de méthylène sanguin	Dosage du chlorure de méthylène urinaire
Valeur de référence dans la population générale	Carboxyhémoglobine < 1 % chez les non-fumeurs (5 % chez les fumeurs de 1 paquet par jour)	ND	ND
Valeur guide française	ND	ND	ND
Valeur allemande (BAT)	ND	ND	ND
Valeur américaine de l'ACGIH (BEI)	ND	ND	0,3 mg.L ⁻¹ en fin de poste
Autres valeurs	Finlande (BAL) : 5 % immédiatement en fin de poste Suisse (VBT) : 5 % en fin de poste	Suisse (VBT) : 0,5 mg.L ⁻¹ en fin de poste Allemagne (EKA) : 0,5 mg.L ⁻¹ en fin de poste	ND

ND : non déterminé

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

5.3 Valeurs utilisées pour la population générale

5.3.1 Qualité des eaux de consommation

France : Décret n° 2001 - 1220 du 20 décembre 2001 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine à l'exclusion des eaux minérales naturelles.

Non concerné.

UE : Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (CE, 1998).

Non concerné.

OMS : Directives de qualité pour l'eau de boisson (2008)

Une valeur guide de 20 µg.L⁻¹ qui correspond à 10 % de la DJT a été proposée.

5.3.2 Qualité de l'air

France :

- Décret n° 2002-213 du 15 février 2002 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.

Non concerné

- Décret n° 2003-1085 du 12 novembre 2003 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.

Non concerné

- Valeurs guide air intérieur

Non concerné

UE :

- Directive 2008/50/CE du parlement européen et du conseil du 21 mai 2008 concernant la qualité de l'air ambiant et un air pur pour l'Europe (CE, 2008).

Non concerné.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

- Directive 2004/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004 concernant l'arsenic, le mercure, le nickel et les hydrocarbures aromatiques dans l'air ambiant (CE, 2004).

Non concerné

OMS : Directives de qualité pour l'air (2000)

La valeur guide est de 3 mg.m^{-3} . De plus, la moyenne hebdomadaire ne doit pas dépasser $0,45 \text{ mg.m}^{-3}$. La détermination de cette valeur guide est basée sur les niveaux de carboxy hémoglobine sanguin.

5.3.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques

Aucune donnée n'a été trouvée concernant les concentrations en chlorure de méthylène dans les tissus humains.

Milieux Biologiques	Valeurs de référence
Sang	ND*
Urine	ND*
Cheveux	ND*
Placenta	ND*

ND*: Non déterminé

5.4 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC). Propositions de l'INERIS

5.4.1 Compartiment aquatique

Il n'existe pas de résultats valides d'essai long-terme. Par ailleurs, des données aiguës ne sont disponibles que pour 2 taxons, aucun essai n'ayant pu être validé pour les algues. En conséquence, aucune PNEC ne peut être déterminée.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

5.4.2 Compartiment sédimentaire

Compte tenu de l'absence de résultats sur organismes benthiques et pélagiques, la PNEC sédiment ne peut être dérivée.

Par ailleurs, compte tenu des propriétés physico-chimiques du chlorure de méthylène, il y a peu de chance que celui-ci s'accumule dans les sédiments.

En l'absence de données sur les 3 taxons, il n'est pas possible de déterminer une PNEC pour le compartiment sédimentaire en utilisant la méthode du coefficient de partage (CE, 1996).

5.4.3 Compartiment sol

En l'absence de données valides pour ce compartiment, une PNEC ne peut être déterminée par la méthode des facteurs d'évaluation.

En l'absence de $PNEC_{EAU}$, la $PNEC_{SOL}$ ne peut être déterminée par la méthode du coefficient de partage (Commission Européenne, 1996).

Par ailleurs, compte tenu des propriétés physico-chimiques du chlorure de méthylène, il y a peu de chance que celui-ci s'accumule dans le sol.

5.4.4 Compartiment terrestre (vertébrés terrestres)

Compte-tenu du faible potentiel d'accumulation de la substance (cf. section 2.4), il n'est pas nécessaire de calculer une PNEC pour les vertébrés terrestres.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT

6.1 Famille de substances

Composés Organo-Halogénés Volatils (COHV).

6.2 Principes généraux

6.2.1 Eau

Prélèvement

Prélèvement en flacon scellé : au moment du prélèvement, le flacon doit être rincé avec l'eau à analyser. Deux flacons doivent être réalisés pour un même échantillon. L'emploi de flacon scellé est fortement conseillé. Lors du transport, les brusques variations de température doivent être évitées. L'analyse doit être effectuée dans les meilleurs délais et les échantillons maintenus à l'obscurité, dans une enceinte froide ($4 \pm 2^\circ\text{C}$) jusqu'à l'analyse.

Extraction

L'extraction courante des composés peut être réalisée par quatre méthodes :

- par espace de tête : l'échantillon est chauffé à une température constante pendant environ une heure. Il se crée un équilibre entre la phase aqueuse et la phase vapeur.
- par purge et piégeage avec désorption thermique : l'échantillon d'eau est transféré efficacement de la phase aqueuse à la phase vapeur par barbotage avec un gaz inerte. La vapeur est ensuite entraînée à travers un piège absorbant servant à collecter les composés organiques. Puis, le piège est chauffé et parcouru avec le même gaz inerte pour désorber les composés.
- par extraction liquide/liquide : l'échantillon d'eau est extrait par un solvant organique, en général le pentane.
- par SPME (Micro-extraction sur phase solide) : Cette méthode offre une sensibilité intermédiaire entre la méthode par espace de tête et la méthode par purge et piégeage avec désorption thermique.

Le principe consiste à introduire, dans un premier temps, une fibre de silice (de diamètre 0,5 mm) dans la phase gazeuse de l'échantillon mis à chauffer en flacon serti. La fibre va ainsi concentrer par un transfert de matière (dû à la polarité de la fibre) les polluants présents dans la phase gazeuse vers la phase solide de la fibre. Dans un deuxième temps, la fibre est désorbée thermiquement dans l'injecteur du chromatographe. Le processus

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

analytique est ensuite identique à celui de la méthode par espace de tête (CG/ECD, CG/MS). Les cinétiques d'absorption/désorption sont délicates à maîtriser, c'est pourquoi les paramètres doivent être optimisés à chaque changement de matrice. C'est une méthode récemment utilisée dans les laboratoires et intéressante car elle permet un balayage rapide des échantillons à analyser.

Dosage

Le dosage se fait par chromatographie en phase gazeuse avec détection par capture d'électrons (ECD), ou avec détection par photoionisation (PID) ou avec détection par spectrométrie de masse (SM). Pour le système chromatographique, différents types de colonnes peuvent être utilisés en fonction du gaz injecté.

6.2.2 Air

Prélèvement

Le Prélèvement est réalisé sur tube de charbon actif, deux types de prélèvement sont possibles :

- Le prélèvement dynamique par pompage :

Chaque pompe de prélèvement est étalonnée avec un tube de charbon actif représentatif en ligne. Avant l'échantillonnage, les extrémités du tube de charbon actif sont débouchées et le tube de charbon actif est fixé à la pompe de prélèvement avec un flexible. Le tube de charbon actif peut être constitué de deux zones de charbon actif de 20/40 mesh (première zone traversée : 100 mg, deuxième zone traversée 50 mg). Le débit peut être fixé entre 0,01 et 0,2 L.min⁻¹ pour l'obtention d'un volume d'échantillon de 1 à 30 litres.

- Le Prélèvement par diffusion:

Le support de prélèvement est un tube du charbon actif. Les composés volatils migrent par diffusion depuis l'entrée du tube jusqu'à la surface de l'adsorbant utilisée (exemple : charbon actif). Les durées de prélèvement sont variables mais des durées supérieures à 8 heures sont conseillées.

Extraction

Pour le prélèvement dynamique par pompage : Les deux zones du tube de charbon actif sont récupérées séparément dans un flacon à fermeture hermétique. Le chlorure de méthylène est extrait par du disulfure de carbone dans chaque flacon. Un étalon interne tel que l'éthylbenzène, l'octane, ou autre composé peut être ajouté. Le mélange obtenu est ensuite agité pendant environ 30 minutes.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Pour le prélèvement par diffusion : le charbon actif est récupéré dans un flacon, et le chlorure de méthylène est désorbé par l'ajout de disulfure de carbone. Le mélange obtenu est ensuite agité pendant environ 30 minutes.

Dosage

Le dosage se fait par chromatographie en phase gazeuse avec détection par capture d'électrons (ECD), ou avec détection par photoionisation (PID) ou avec détection par spectrométrie de masse (SM). Pour le système chromatographique, différents types de colonnes peuvent être utilisés en fonction des composés à analyser.

6.2.3 Sols

Prélèvement

Après le prélèvement d'un échantillon de sol, tout remaniement des échantillons est déconseillé. Il est impossible d'obtenir des échantillons composites sans pertes sévères en produits volatils. Les échantillons de sols doivent être transportés et conservés en bocaux hermétiques en verre, à l'obscurité et au froid à 4 ± 2 °C. L'analyse de l'échantillon doit se faire dans les 48 heures. La conservation maximale de l'échantillon est de 4 jours.

Extraction

1. Concentrations inférieures à 1 mg/kg :

Une aliquote de l'échantillon de sol est introduite dans de l'eau contenant des standards internes (exemple : 10 g de sol pour 100 mL d'eau). Le mélange obtenu est chauffé à 40 °C et un gaz inerte bulle dans la solution. Les composés volatils sont entraînés, puis piégés sur un support adsorbant solide (exemples : ténax, carbotrap à base de carbone graphitisé). Les COV (dont le chlorure de méthylène) sont ensuite désorbés par chauffage du tube, puis entraînés par un gaz inerte directement vers le chromatographe.

2. Concentrations supérieures à 1 mg/kg :

L'échantillon de sol est extrait par un solvant polaire (exemple : méthanol), puis une fraction de l'extrait est diluée dans de l'eau. Cette solution aqueuse est ensuite dosée par la technique « espace de tête », ou « par purge et piégeage avec désorption thermique » ou « par micro-extraction sur phase solide (SPME) ».

Dosage

Le dosage se fait par chromatographie en phase gazeuse avec détection par capture d'électrons (ECD), ou avec détection par photoionisation (PID) ou avec détection par spectrométrie de masse (SM). Pour le système chromatographique, différents types de colonnes peuvent être utilisés en fonction du gaz injecté.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

6.2.4 Autres compartiments

Les matrices eau, air, sol contiennent un nombre suffisant de méthodes. Les recherches n'ont donc pas été menées dans d'autres compartiments.

6.3 Principales méthodes

6.3.1 Eau

- A. **NF EN ISO 5667-3 : Qualité de l'eau - Échantillonnage - Partie 3 : lignes directrices pour la conservation et la manipulation des échantillons d'eau (juin 2004)**

Domaine d'application

Cette méthode donne les principes généraux sur les précautions à prendre pour la conservation et le transport des échantillons d'eau ponctuels et composites, vers un laboratoire d'analyse.

Principe

Cette méthode indique le meilleur flaconnage et stabilisant préconisé pour chaque paramètre. Les matériels ne doivent pas comporter de parties susceptibles d'introduire des contaminants.

Interférences

Se méfier de tout contaminant pouvant gêner l'analyse du paramètre.

- B. **NF EN ISO 10301 : Qualité de l'eau - Dosage des hydrocarbures halogénés hautement volatils - Méthodes par chromatographie en phase gazeuse (juillet 1997)**

Domaine d'application

La norme prescrit deux méthodes pour le dosage des hydrocarbures halogénés hautement volatils (dont le chlorure de méthylène) :

- la première méthode permet le dosage des hydrocarbures halogénés hautement volatils par extraction liquide/liquide dans les eaux potables, les eaux souterraines, les eaux de piscine, la plupart des eaux de rivières et de lac, de nombreuses eaux usées et de nombreux effluents industriels. La valeur limite de quantification pour le chlorure de méthylène est de 5 à 10 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$;

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

- la deuxième méthode permet le dosage des hydrocarbures halogénés hautement volatils dans les eaux potables, les eaux de surface et les eaux souterraines, par une méthode d'espace de tête statique. La valeur limite de quantification pour le chlorure de méthylène est de $100 \mu\text{g.L}^{-1}$.

Principe

La norme prescrit deux méthodes par chromatographie en phase gazeuse :

- la première méthode permet le dosage des hydrocarbures halogénés hautement volatils par extraction liquide/liquide.

Les hydrocarbures halogénés très volatils sont extraits par un solvant organique. L'extrait est ensuite analysé par chromatographie en phase gazeuse, avec détection ECD.

- la seconde par dégazage statique de l'espace de tête.

Un volume fixe d'échantillon est prélevé dans des flacons hermétiquement fermés, sertis ou scellés, tous identiques. Les flacons sont maintenus à température constante dans un système à température régulée dans des conditions propres à obtenir l'équilibre thermodynamique entre la phase liquide et la phase gazeuse. La teneur de la phase gazeuse en chlorure de méthylène, représentative de la teneur du prélèvement, est ensuite déterminée par chromatographie en phase gazeuse, avec détection à capture d'électrons ECD. Deux approches d'étalonnage sont détaillées : l'étalonnage interne ou l'étalonnage externe.

Interférences

- Méthode par extraction liquide/liquide :

Les interférences peuvent être dues à la procédure d'échantillonnage, aux flacons, aux bouchons, aux solvants, aux gaz, aux composés organiques présents dans l'atmosphère du laboratoire et à la contamination de l'appareil d'échantillonnage automatique.

- Méthode par espace de tête :

Les interférences peuvent être dues à la procédure d'échantillonnage et de l'analyse. Il est recommandé d'effectuer des blancs.

Pour les échantillons dont la teneur totale en matières dissoutes est supérieure à 5mg.L^{-1} , les effets de matrice peuvent influencer les conditions d'équilibre. Dans ce cas, préparer des solutions étalons et de blancs dont la teneur totale en matières dissoutes est proche de celle des échantillons.

Éviter la contamination de l'échantillon par l'air du laboratoire.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

C. NF ISO 15680 : Qualité de l'eau - Dosage par chromatographie en phase gazeuse d'un certain nombre d'hydrocarbures aromatiques monocycliques, du naphthalène et de divers composés chlorés par dégazage, piégeage et désorption thermique (janvier 2004)

Domaine d'application

Cette norme internationale décrit une méthode générale de dosage des composés organiques volatils (COV) dans l'eau potable, l'eau souterraine, l'eau de surface, l'eau de mer et les eaux résiduaires (diluées).

En fonction du type de détecteur utilisé, la plage de travail typique va des limites inférieures de détection 10 ng.L⁻¹ jusqu'à 100 µg.L⁻¹.

Principe

L'analyse est réalisée par dégazage dynamique et piégeage suivis d'une quantification par chromatographie en phase gazeuse.

Un volume fixe d'échantillon est dégazé avec un volume fixe de gaz inerte pour extraire les composés volatils qui sont ensuite adsorbés.

Le piégeage peut se faire, soit sur un piège garni de substance adsorbante (couplé ou non avec un système de cryofocalisation), soit directement sur un piège capillaire froid.

Une fois le dégazage terminé, le piège est chauffé pour désorber les composés volatils qui sont ensuite quantifiés par chromatographie en phase gazeuse.

La détection est réalisée de préférence par spectrométrie de masse en mode impact électronique (EI) mais d'autres détecteurs sont envisageables après vérification.

La quantification est effectuée à l'aide des fragments caractéristiques choisis pour chaque analyte.

Interférences

L'utilisation d'une détection par spectrométrie de masse rend peu probable l'interférence non maîtrisée de pics coélus.

La contamination des échantillons peut être introduite à toutes les étapes du mode opératoire d'analyse :

- au cours du processus d'échantillonnage, les composés organiques volatils peuvent subir une évaporation ou un dégazage pendant le processus d'échantillonnage, le transport, le stockage ou la préparation des échantillons,
- au cours du processus de dégazage et de piégeage, principalement due à une pureté insuffisante du gaz pour dégazage, ou à une contamination de la verrerie. Il convient

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

que tous les matériels soient fabriqués en acier inoxydable ou en verre. Il est recommandé d'éviter les matériaux plastiques,

- au cours du processus de désorption thermique, durant lequel l'absence de points froids doit être surveillée.

La réalisation d'analyses à blanc permet de maîtriser la probabilité de telles interférences.

6.3.2 Air

D. ISO 16200-2 : Air des lieux de travail - Prélèvement et analyse des composés organo-volatils par désorption par solvant et chromatographie gazeuse - Deuxième partie : Méthode d'échantillonnage par diffusion (juin 2000)

Domaine d'application

Cette méthode est adaptée à une large gamme de COV (Composés organiques volatils) : les hydrocarbures, les hydrocarbures halogénés, les esters, les glycols, les cétones et les alcools. Un certain nombre d'adsorbants sont recommandés pour le prélèvement de ces composés, chaque adsorbant ayant une capacité d'absorption différente.

Le piégeage se fait généralement sur charbon actif. Le charbon est ensuite désorbé chimiquement par un solvant et l'extrait obtenu analysé par chromatographie gazeuse.

Cette méthode est adaptée pour la mesure de COV dans une gamme allant de 1 mg.m⁻³ à 1 000 mg.m⁻³ par composé et pour un temps d'exposition de 8 heures.

Principe

Le support de prélèvement (un tube contenant un adsorbant adapté, généralement du charbon actif), est exposé à l'atmosphère à analyser pendant une durée connue. Le rendement d'adsorption est préalablement déterminé par un calibrage dans une atmosphère de référence. Les composés volatils migrent sur le support de prélèvement par diffusion. Le chlorure de méthylène ainsi piégé, est désorbé à l'aide d'un solvant compatible avec la suite du processus analytique, généralement du disulfure de carbone. La solution obtenue est analysée par chromatographie en phase gazeuse avec un détecteur à ionisation de flamme, ou un détecteur à capture d'électrons ou un spectromètre de masse. La durée conseillée du prélèvement est de 8 heures.

Interférences

Tout composé ayant le même temps de rétention que le composé dosé peut interférer. Un taux d'humidité trop élevé dans l'air peut modifier le rendement d'adsorption du piège.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

E. NF ISO 16200-1 : Qualité de l'air des lieux de travail - Échantillonnage et analyse des composés organiques volatils par désorption au solvant/chromatographie en phase gazeuse - Partie 1 : méthode d'échantillonnage par pompage (décembre 2001)

Domaine d'application

Cette méthode est adaptée à une large gamme de COV (Composés organiques volatils) : les hydrocarbures, les hydrocarbures halogénés, les esters, les glycols, les cétones et les alcools. Un certain nombre d'adsorbants sont recommandés pour le prélèvement de ces composés, chaque adsorbant ayant une capacité d'adsorption différente.

Le piégeage se fait généralement sur charbon actif. Le charbon est ensuite désorbé chimiquement par un solvant et l'extrait obtenu analysé par chromatographie en phase gazeuse.

Cette méthode est adaptée pour la mesure de COV dans l'air et dépend du volume échantillonné. Par exemple pour 10 L d'air prélevés, le domaine de concentration des composés organiques considérés individuellement est compris entre 1 mg.m^{-3} et $1\ 000 \text{ mg.m}^{-3}$.

Principe

Un volume connu d'air est prélevé à l'aide d'une pompe au travers d'un tube rempli d'adsorbant adapté. Les composés ainsi piégés sont désorbés à l'aide d'un solvant compatible avec la suite du processus analytique, généralement le disulfure de carbone. La solution est analysée par chromatographie en phase gazeuse avec un détecteur à ionisation de flamme, ou un détecteur à capture d'électrons ou un spectromètre de masse.

Interférences

Tout composé ayant le même temps de rétention que le composé dosé peut interférer. Un taux d'humidité trop élevé dans l'air peut modifier le rendement d'adsorption du piège.

F. NF X 43-267 : Air des lieux de travail - Prélèvement et analyse de gaz et vapeurs organiques - Prélèvement par pompage sur tube à adsorption et désorption au solvant (juillet 2004)

Domaine d'application

Cette méthode peut être utilisée pour la vérification du respect des VLE et VME recommandées par le ministère chargé du travail. Établie pour des substances de pureté analytique usuelle pour chromatographie, la méthode devra faire l'objet de vérifications et d'adaptation pour l'étude d'expositions réelles, en particulier dans les cas d'atmosphères

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

complexes, de niveaux très faibles de concentration, de substances particulièrement volatiles, d'hygrométrie élevée ou de la mise en œuvre de quantité réduite de charbon.

La méthode ne convient pas au suivi en temps réel de l'évolution d'une pollution, elle fournit quand elle est applicable, une valeur moyenne de concentration sur le temps de prélèvement.

Principe

Un volume mesuré d'air est aspiré à travers un (ou plusieurs) tube(s) à adsorption en série, l'adsorbant approprié étant sélectionné pour le composé à prélever. Les composés organiques volatils sont retenus dans le tube à adsorption. Ils sont ensuite désorbés avec un solvant, puis la solution est analysée, en chromatographie en phase gazeuse ou en chromatographie en phase liquide.

La quantité fixée sur un tube correspondant à un volume d'air déterminé permet de calculer la concentration moyenne des vapeurs de la substance dans l'air prélevé.

Interférences

La capacité globale de fixation du charbon actif décroît avec la concentration du polluant et la présence d'autres composés.

En présence de plusieurs substances organiques il faut veiller aux interférences chromatographiques dues à des temps de rétention trop voisins : les interférences peuvent être réduites en sélectionnant correctement les colonnes et les conditions de chromatographie.

Un taux d'humidité trop élevé dans l'air peut modifier le rendement d'adsorption du piège.

6.3.3 Sols

G. NF ISO 14507 : Qualité du sol - Pré-traitement des échantillons pour la détermination des contaminants organiques (septembre 2003)

Domaine d'application

La norme définit une méthode de pré-traitement des échantillons de sol en laboratoire avant détermination des contaminants organiques. Ce pré-traitement décrit dans la norme a pour but de préparer un échantillon pour essai dans lequel la concentration de contaminant est aussi proche que possible de celle du sol d'origine.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Principe

Pour la détermination des composés volatils (composés ayant un point d'ébullition inférieur à 300°C, pour une pression de 101 kPa), les sous-échantillons pour essai sont prélevés sur l'échantillon initial et extraits selon la procédure analytique spécifique. S'il faut des échantillons composites, des extraits d'échantillons individuels sont mélangés. Il est impossible d'obtenir des échantillons composites sans pertes sévères en produits volatils. Les processus d'extraction et d'analyse subséquents doivent être adaptés aux molécules à doser.

Interférences

Les échantillons pour essai peuvent être prélevés et extraits « *in situ* » à condition de disposer des dispositifs adéquats. Il convient de prendre des précautions pour éviter toute contamination du liquide d'extraction. Ceci doit être contrôlé par des essais à blanc soumis aux mêmes procédures que les échantillons.

H. NF ISO 15009 : Qualité du sol - Détermination par chromatographie en phase gazeuse des teneurs en hydrocarbures aromatiques volatils, en naphthalène et en hydrocarbures halogénés volatils - Méthode de purge et de piégeage avec désorption thermique (février 2003)

Domaine d'application

Cette norme internationale s'applique à tous les types de sols. La limite inférieure de détermination dépend du matériel utilisé et de la qualité du méthanol utilisé pour l'extraction de l'échantillon de sol. Dans les conditions spécifiées par la norme, la limite inférieure de détermination du chlorure de méthylène est de 0,01 mg.kg⁻¹.

Principe

Les échantillons sont réalisés à partir d'un sol brut provenant du terrain, sans traitement préalable.

L'échantillon est ensuite extrait par du méthanol et une partie de l'extrait méthanolique obtenu est placée dans un récipient de purge rempli d'eau. Les composés volatils sont entraînés avec de l'azote ou de l'hélium et adsorbés par un agent d'adsorption approprié (Tenax® par exemple). Les composés adsorbés sont désorbés thermiquement puis analysés par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme (FID). La colonne capillaire utilisée est une colonne de faible polarité.

Interférences

Une contamination par l'atmosphère du laboratoire peut se produire, il est donc préférable d'effectuer la détermination dans un local en légère surpression et de ne pas utiliser de solutés contenant du chlorure de méthylène dans ce local.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

- I. PR NF ISO 22155 : Qualité du sol - Dosage des hydrocarbures aromatiques et halogénés volatils et de certains éthers par chromatographie en phase gazeuse - Méthode par espace de tête statique (mai 2009)

Domaine d'application

Cette norme décrit une méthode statique avec espace de tête pour le dosage quantitatif par chromatographie en phase gazeuse des hydrocarbures aromatiques et halogénés volatils et de certains éthers aliphatiques dans tout type de sol. Les limites de dosage en chromatographie en phase gazeuse avec un détecteur à ionisation de flamme (GC-FID) oscillent entre 0,01 et 0,5 mg/kg. Des limites plus faibles peuvent être obtenues en utilisant la spectrométrie de masse avec détection sélective des ions.

Principe

L'échantillon de sol prélevé est brut et traité immédiatement au méthanol sur le terrain. L'échantillon est ensuite extrait au méthanol. Une partie de l'extrait au méthanol est ajouté dans un flacon à espace de tête avec une quantité définie d'eau et le flacon est fermé hermétiquement. La température des flacons est stabilisée entre 50 et 80 °C et l'analyse des composés volatils en phase gazeuse en équilibre avec l'eau est effectuée en utilisant l'injection de l'espace de tête et une colonne capillaire en chromatographie phase gazeuse. La détection a lieu avec des détecteurs appropriés : spectromètre de masse (SM), détecteur à ionisation de flamme (FID), détecteur à capture d'électrons (ECD), détecteur à photoionisation (PID) ou détecteur à conductivité électrolytique (ELCD).

Interférences

Si on utilise des détecteurs non spécifiques comme le détecteur à ionisation de flamme (FID) ou le détecteur à captures d'électrons (ECD), il convient de confirmer l'identité des composés détectés en répétant l'analyse chromatographique sur une colonne de polarité différente. Si la chromatographie en phase gazeuse est couplée à un spectromètre de masse, la confirmation d'identité et la quantification peuvent être réalisées en une seule étape.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

6.3.4 Tableau de synthèse

	Eau	Air	Sols	Autres compartiments
Prélèvement et pré-traitement	NF EN ISO 5667-3	ISO 16200-2 NF ISO 16200-1 NF X 43-267	NF ISO 14507 PR NF ISO 22155	-
Extraction	NF EN ISO 10301 NF ISO 15680	ISO 16200-2 NF ISO 16200-1 NF X 43-267	NF ISO 15009 PR NF ISO 22155	-
Dosage	NF EN ISO 10301 NF ISO 15680	ISO 16200-2 NF ISO 16200-1 NF X 43-267	NF ISO 15009 PR NF ISO 22155	-

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

7. BIBLIOGRAPHIE

Abernethy S., Bobra A.M., Shiu W.Y., Wells P.G. and MacKay D. (1986) - Acute lethal toxicity of hydrocarbons and chlorinated hydrocarbons to two planktonic crustaceans: the key role of organism-water partitioning. *Aquat Toxicol*, **8**, 163-174.

AFSSET (2008) - Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel - Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le dichlorométhane. AFSSET. Maisons Alfort.

Alexander H.C., McCarty W.M. and Bartlett E.A. (1978) - Toxicity of perchloroethylene, trichloroethylene, 1,1,1-trichloroethane and methylene chloride to fathead minnows. *Bull Environ Contam Toxicol*, **20**, 3, 344-352.

Allred E.N., Bleecker E.R., Chaitman B.R., Dahms T.E., Gottlieb S.O. and Hackney J.D. (1989) - Short-term effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease. *N Engl J Med*, **321**, 1426-1432.

Anders M.W. and Sunram J.M. (1982) - Transplacental passage of dichloromethane and carbon monoxide. *Toxicol Lett*, **12**, 4, 231-234.

Andersen M.E., Claewell H.J., Gargas M.L., MacNaughton M.G., Reitz R.H., Nolan V.J. and McKenna M.J. (1991) - Physiologically based pharmacokinetic modeling with dichloromethane its metabolite, carbon monoxide, and blood carboxyhemoglobin in rats and humans. *Toxicol Appl Pharmacol*, **108**, 1, 14-27.

Angelo M.J., Pritchard A.B., Hawkins D.R., Waller A.R. and Roberts A. (1986a) - The pharmacokinetics of dichloromethane. II. Disposition in Fischer 344 rats following intravenous and oral administration. *Food Chem Toxicol*, **24**, 9, 975-980.

Angelo M.J., Pritchard A.B., Hawkins D.R., Waller A.R. and Roberts A. (1986b) - The pharmacokinetics of dichloromethane. I. Disposition in B6C3F1 mice following intravenous and oral administration. *Food Chem Toxicol*, **24**, 9, 965-974.

Anundi H., Lind M.L., Friis L., Itkes N., Langworth S. and Edling C. (1993) - High exposures to organic solvents among graffiti removers. *Int Arch Occup Environ Health*, **65**, 4, 247-251.

Astrand I., Ovrum P. and Carlsson A. (1975) - Exposure to methylene chloride. I Its concentration in alveolar air and blood during rest and exercise and its metabolism. *Scand J Work Environ Health*, **1**, 2, 78-94.

ATSDR (2000) - Toxicological profile for methylene chloride. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.

Bakinson M.A. and Jones R.D. (1985) - Gassings due to methylene chloride, xylene, toluene, and styrene reported to Her Majesty's Factory Inspectorate 1961-80. *Br J Ind Med*, **42**, 3, 184-190.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

- Balmer M.F., Smith F.A., Leach L.J. and Yuile C.L.** (1976) - Effects in the liver of methylene chloride inhaled alone and with ethyl alcohol. *Am Ind Hyg Assoc J*, **37**, 6, 345-352.
- Barrowcliff D.F.** (1978) - Chronic Carbon-Monoxide Poisoning Caused by Methylene-Chloride Paintstripper. *Med Sci Law*, **18**, 4, 238-238.
- Bell B.P., Franks P., Hildreth N. and Melius J.** (1991) - Methylene chloride exposure and birthweight in Monroe County, New York. *Environ Res*, **55**, 1, 31-39.
- Biotox** (2009) - Biotox - Substances et Dosages. INRS.
- Blair A., Hartge P., Stewart P.A., McAdams M. and Lubin J.** (1998) - Mortality and cancer incidence of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other organic solvents and chemicals: extended follow up. *Occup Environ Med*, **55**, 3, 161-171.
- Bonventre J., Brennan O., Jason D., Henderson A. and Bastos M.L.** (1977) - Two deaths following accidental inhalation of dichloromethane and 1,1,1-trichloroéthane. *J Anal Toxicol*, **1**, 158-160.
- Bornschein R.L., Hastings L. and Manson J.M.** (1980) - Behavioral toxicity in the offspring of rats following maternal exposure to dichloromethane. *Toxicol Appl Pharmacol*, **52**, 1, 29-37.
- Briving C., Hamberger A., Kjellstrand P., Rosengren L., Karlsson J.E. and Haglid K.G.** (1986) - Chronic effects of dichloromethane on amino acids, glutathione and phosphoethanolamine in gerbil brain. *Scand J Work Environ Health*, **12**, 3, 216-220.
- Buccafusco R.J., Eils S.J. and LeBlanc G.A.** (1981) - Acute Toxicity of Priority Pollutants to Bluegill (*Lepomis macrochirus*). *Bull Environ Contam Toxicol*, **26**, 4, 446-452.
- Burek J.D., Nitschke K.D., Bell T.J., Wackerle D.L., Childs R.C., Beyer J.E., Dittenber D.A., Rampy L.W. and McKenna M.J.** (1984) - Methylene chloride: a two-year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats and hamsters. *Fundam Appl Toxicol*, **4**, 1, 30-47.
- Burton D.T. and Fisher D.J.** (1990) - Acute toxicity of cadmium, copper, zinc, ammonia, 3,3'-dichlorobenzidine, 2,6-dichloro-4-nitroaniline, methylene chloride, and 2,4,6-trichlorophenol. *Bull Environ Contam Toxicol*, **44**, 5, 776-783.
- Callen D.F., Wolf C.R. and Philpot R.M.** (1980) - Cytochrome-P-450 Mediated Genetic-Activity and Cyto-Toxicity of 7 Halogenated Aliphatic-Hydrocarbons in *Saccharomyces-Cerevisiae*. *Mutat Res*, **77**, 1, 55-63.
- Cantor K.P., Stewart P.A., Brinton L.A. and Dosemeci M.** (1995) - Occupational exposures and female breast cancer mortality in the United States. *J Occup Environ Med*, **37**, 3, 336-348.
- Carlsson A. and Hultengren M.** (1975) - Exposure to methylene chloride. III. Metabolism of ¹⁴C-labelled methylene chloride in rat. *Scand J Work Environ Health*, **1**, 2, 104-108.
- CE** (1996) - Technical Guidance Document in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and Commission Regulation (EC) No 1488/94 on risk assessment for existing substances. European Commission. Luxembourg.
- CE** (1998) - Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998. Communauté Européenne.
- CE** (1999) - Directive 99/30/CE du Conseil du 22 avril 1999. Communauté européenne. Bruxelles, Belgique.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

CE (2000) - Directive 00/69/CE du Conseil du 16 novembre 2000. Communauté européenne. Bruxelles, Belgique.

CE (2004) - Directive 04/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004. Communauté européenne. Bruxelles, Belgique.

CE (2008) - Directive 2008/50/CE du parlement européen et du conseil du 21 mai 2008 concernant la qualité de l'air ambiant et un air pur pour l'Europe. *Journal Officiel des Communauté Européenne*.

Chang Y.L., Yang C.C., Deng J.F., Ger J., Tsai, W.J., Wu M.L., Liaw H.C. and Liaw S.J. (1999) - Diverse manifestations of oral methylene chloride poisoning: report of 6 cases. *J Toxicol Clin Toxicol*, **37**, 4, 497-504.

CHEMFATE (2002) - Environmental Fate Data Base. <http://esc.syrres.com/efdb.htm>.

CITI (1992) - Biodegradation and Bioaccumulation data of existing chemicals based on the CSCL Japan. Chemicals Inspection and Testing Institute. Japan. October 1992.

Clark D.G. and Tinston D.J. (1982) - Acute inhalation toxicity of some halogenated and non-halogenated hydrocarbons. *Hum Toxicol*, **1**, 3, 239-247.

Cocco P., Heineman E.F. and Dosemeci M. (1999) - Occupational risk factors for cancer of the central nervous system (CNS) among US women. *Am J Ind Med*, **36**, 1, 70-74.

Condie L.W., Smallwood C.L. and Laurie R.D. (1983) - Comparative renal and hepatotoxicity of halomethanes: bromodichloromethane, bromoform, chloroform, dibromochloromethane and methylene chloride. *Drug Chem Toxicol*, **6**, 6, 563-578.

Dearfield K.L., Moore M.M. (2005) Use of genetic toxicology information for risk assessment. *Environ Mol Mutagen*, **46**, 4, 236-245.

Dill D.C., Murphy P.G. and Mayes M.A. (1987) - Toxicity of methylene chloride to life stages of the fathead minnow, *Pimephales promelas Rafinesque*. *Bull Environ Contam Toxicol*, **39**, 5, 869-876.

DiVincenzo G.D., Yanno F.J. and Astill B.D. (1972) - Human and canine exposures to methylene chloride vapor. *Am Ind Hyg Assoc J*, **33**, 3, 125-135.

DiVincenzo G.D. and Kaplan C.J. (1981) - Uptake, metabolism, and elimination of methylene chloride vapor by humans. *Toxicol Appl Pharmacol*, **59**, 1, 130-140.

Engstrom J. and Bjurstrom R. (1977) - Exposure to methylene chloride. Content in subcutaneous adipose tissue. *Scand J Work Environ Health*, **3**, 4, 215-224.

Ferguson J. and Pirie H. (1948) - The toxicity of vapours to the grain weevil. *Ann Appl Biol*, **35**, 532-550.

Fodor G.G. and Winneke G. (1971) Nervous system disturbances in men and animals experimentally exposed to industrial solvent vapors in England. In: *Proceedings of the 2nd international clean air congress*, New York, NY, Eds.

Fodor G.G., Prajsnar D. and Schlipkoter H.W. (1973) - Endogenous conformation by incorporated halogenated hydrocarbons of the methane series. *StaubReinhalt Luft*, **33**, 260-261.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Foster J.R., Green T., Smith L.L., Lewis R.W., Hext P.M. and Wyatt I. (1992) - Methylene chloride-an inhalation study to investigate pathological and biochemical events occurring in the lungs of mice over an exposure period of 90 days. *Fundam Appl Toxicol*, **18**, 3, 376-388.

Foster J.R., Green T., Smith L.L., Tittensor S. and Wyatt I. (1994) - Methylene chloride: an inhalation study to investigate toxicity in the mouse lung using morphological, biochemical and Clara cell culture techniques. *Toxicology*, **91**, 3, 221-234.

Friedlander B.R., Hearne T. and Hall S. (1978) - Epidemiologic investigation of employees chronically exposed to methylene chloride. Mortality analysis. *J Occup Med*, **20**, 10, 657-666.

Geiger D.L., Brooke L.T. and Call D.J. (1986) - Acute toxicities of organic chemicals to Fathead minnows (*Pimephales promelas*) Volume III. Center of Wisconsin-Superior Environmental Studies. University of Wisconsin-Superior.

Gibbs G.W., Amsel J. and Soden K. (1996) - A cohort mortality study of cellulose triacetate-fiber workers exposed to methylene chloride. *J Occup Environ Med*, **38**, 7, 693-697.

Goullé J.P. L.C., Vaz E., Rouvier P., Proust B. (1999) - Fatal case of dichloromethane poisoning. *J Anal Toxicol*, **23**, 5, 380-383.

Green T. (1983) - The Metabolic-Activation of Dichloromethane and Chlorofluoromethane in a Bacterial Mutation Assay Using *Salmonella/Typhimurium*. *Mutat Res*, **118**, 4, 277-288.

Green T., Proven W.M. and Nash J.A. (1986) - Methylene chloride (ethane): In vivo inhalation pharmacokinetics and metabolism in F344 rats and B6C3F1 mice. ICI Central Toxicology Laboratory. CTL/R/880. TSCATS 305694. NTIS/OTS 0514368. EPA 86-880000290.

Guide de la chimie (2002) - Chlorure de méthylène. Paris, CHIMEDIT, p 362.

Guillou C., Templier F., Loeb T., Vincent B., Baer M., Pasteyer J. and Bouvet F. (1999) - Intoxication aiguë au chlorure de méthylène. *JEUR*, **12**, 1.

Hall A.H. and Rumack B.H. (1990) - Methylene chloride exposure in furniture-stripping shops: ventilation and respirator use practices. *J Occup Med*, **32**, 1, 33-37.

Hardin B.D. and Manson J.M. (1980) - Absence of dichloromethane teratogenicity with inhalation exposure in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, **52**, 1, 22-28.

Hatch G.G., Mamay P.D., Ayer M.L., Casto B.C. and Nesnow S. (1983) - Chemical Enhancement of Viral Transformation in Syrian-Hamster Embryo Cells by Gaseous and Volatile Chlorinated Methanes and Ethanes. *Cancer Res*, **43**, 5, 1945-1950.

Haun C.C., Vernot E.H., Darmer K.I. and Diamond S.S. (1972) Continuous animal exposure to low levels of dichloromethane. In: *3rd Annual Conference on Environmental Toxicology*, Wright-Patterson Air Force Base, OH, Eds, 199-208.

Hazleton Laboratories (1983) - 24-Month oncogenicity study of methylene chloride in mice. VA for the National Coffee Association. New York. (Project No. 2112-106).

Hearne F.T., Grose F., Pifer J.W., Friedlander B.R. and Raleigh R.L. (1987) - Methylene chloride mortality study: dose-response characterization and animal model comparison. *J Occup Med*, **29**, 3, 217-228.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Hearne F.T., Pifer J.W. and Grose F. (1990) - Absence of adverse mortality effects in workers exposed to methylene chloride: an update. *J Occup Med*, **32**, 3, 234-240.

Heineman E.F., Cocco P., Gomez M.R., Dosemeci M., Stewart P.A., Hayes R.B., Zahm S.H., Thomas T.L. and Blair A. (1994) - Occupational exposure to chlorinated aliphatic hydrocarbons and risk of astrocytic brain cancer. *Am J Ind Med*, **26**, 2, 155-169.

Heitmuller P.T., Hollister T.A. and Parrish P.R. (1981) - Acute Toxicity of 54 Industrial Chemicals to Sheepshead Minnows (*Cyprinodon variegatus*). *Bull Environ Contam Toxicol*, **27**, 5, 596-604.

Hempfling R., Doetsch P., Stubenrauch S., Mahr A., Bauer D., Koschmieder H.J. and Grünhoff D. (1997) - USM-System zur Atlantenbeurteilung - Instrumente für die pfadübergreifende Abschätzung und Beurteilung von atlasverdächtigen Flächen. Institut Fresenius, Erlangen & Focon-Ingenieurgesellschaft, Aachen.

Heppel L.A., Neal P.A., Perrin T.L., Orr M.L. and Porterfield V.T. (1944) - Toxicology of dichloromethane (methylene chloride). I. Studies on effects of daily inhalation. *J Ind Hyg Toxicol*, **26**, 8-16.

Howard P.H. (1990) - Handbook of Environmental Fate and Exposure Data for Organic Chemicals. Boca, Raton, Boston, London, New-York, Washington, Lewis, vol 2.

HSDB (2005) - Dichlorométhane. Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>.

Hughes N.J. and Tracey J.A. (1993) - A case of methylene chloride (nitromors) poisoning, effects on carboxyhaemoglobin levels. *Hum Exp Toxicol*, **12**, 2, 159-160.

Hutchinson T.C., Hellebust J.A., Tam D., Mackay D., Mascarenhas R.A. and Shiw W.Y. (1980) - The correlation of the toxicity to algae of hydrocarbons and halogenated hydrocarbons with their physical-chemical properties. *Environ Sci Res*, **16**, 577.

IARC (1999) - Dichloromethane - Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Lyon, France, World Health Organization - International Agency for Research on Cancer, vol 71 (part 1), pp. 251-315.

INRS (2008) - Aide-mémoire technique ED 984 - Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. Institut National de Recherche et de Sécurité. <http://www.inrs.fr>

INRS (2009) - Fiche toxicologique n° 34 - Dichlorométhane (N. Bonnard, M.-T. Brondeau, M. Falcy, D. Jargot, O. Schneider). Institut National de Recherche et de Sécurité. http://www.inrs.fr/index_fla.html.

IUCLID (2000) - Chlorure de methylene. International Uniform Chemical Information Database, European Commission ISPRA. CD-ROM.

Jacobovich R.M., Landau D., Bar Dayan Y., Zilberberg M. and Goldstein L. (2005) - Facial nerve palsy after acute exposure to dichloromethane. *Am J Ind Med*, **48**, 5, 389-392.

Jensen R.A. (1978) - A simplified bioassay using finfish for estimating potential spill damage. vol, *In: Proc Control of hazardous material spills*, Eds, 104-108.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

JOCE (1993) - Commission Directive 93/72/EC, 19th time Council directive 67/548/EEC. *Official Journal of the European Communities*.

JOCE (1996) - Commission Directive 93/72/EC, 22th time Council directive 67/548/EEC. *Official Journal of the European Communities*.

Juhnke J. and Lüdermann D. (1978) - Ergebnisse der Untersuchung von 200 chemischen verbindung auf akut: Fischtoxizität mit dem Goldorfentest. *Z Wasser-Abwasser Forsch*, **11**, 5, 161-164.

Kanno J., Foley J.F., Kari F., Anderson M.W. and Maronpot R.R. (1993) - Effect of methylene chloride inhalation on replicative DNA synthesis in the lungs of female B6C3F1 mice. *Environ Health Perspect*, **101**, 5, 271-276.

Kari F.W., Foley J.F., Seilkop S.K., Maronpot R.R. and Anderson M.W. (1993) - Effect of varying exposure regimens on methylene chloride-induced lung and liver tumors in female B6C3F1 mice. *Carcinogenesis*, **14**, 5, 819-826.

Karlsson J.E., Rosengren L.E., Kjellstrand P. and Haglid K.G. (1987) - Effects of low-dose inhalation of three chlorinated aliphatic organic solvents on deoxyribonucleic acid in gerbil brain. *Scand J Work Environ Health*, **13**, 5, 453-458.

Kelly M. (1988) - Case reports of individuals with oligospermia and methylene chloride exposures. *Reprod Toxicol*, **2**, 1, 13-17.

Kim N.Y., Park S.W. and Suh J.K. (1996) - Two fatal cases of dichloromethane or chloroform poisoning. *J Forensic Sci*, **41**, 3, 527-529.

Kimura E.T., Ebert D.M. and Dodge P.W. (1971) - Acute toxicity and limits of solvent residue for sixteen organic solvents. *Toxicol Appl Pharmacol*, **19**, 4, 699-704.

Kirk-Othmer (1979) - Chlorocarbons, hydrocarbons (CH₂ Cl₂). Encyclopedia of Chemical Technology. New-York, John Wiley and Sons. 3rd, vol 5, p 686.

Kirschman J.C., Brown N.M., Coots R.H. and Morgareidge K. (1986) - Review of investigations of dichloromethane metabolism and subchronic oral toxicity as the basis for the design of chronic oral studies in rats and mice. *Food Chem Toxicol*, **24**, 9, 943-949.

Kitchin K.T. and Brown J.L. (1989) - Biochemical effects of three carcinogenic chlorinated methanes in rat liver. *Teratol Carcinog Mutagen*, **9**, 1, 61-69.

Kjellstrand P., Bjerkemo M., Adler-Maihofer M. and Holmquist B. (1986) - Effects of methylene chloride on body and organ weight and plasma butyrylcholinesterase activity in mice. *Acta Pharmacol Toxicol*, **59**, 1, 73-79.

Kleinman M.T., Davidson D.M., Vandagriff R.B., Caiozzo V.J. and Whittenberger J.L. (1989) - Effects of short-term exposure to carbon monoxide in subjects with coronary artery disease. *Arch Environ Health*, **44**, 361-369.

Kobayashi A. and Konemann H. (1981) - Quantitative structure-activity relationships in fish toxicity studies. I. Relationship for 50 industrial pollutants. *Toxicology*, **19**, 209-221.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

- Kobayashi A., Ando A., Tagami N., Kitagawa M., Kawai E., Akioka M., Arai E., Nakatani T., Nakano S., Matsui Y. and Matsumura M.** (2008) - Severe Optic Neuropathy Caused by Dichloromethane Inhalation. *J Ocul Pharmacol Therap*, **24**, 6, 607-612.
- Konemann H.** (1981) - Quantitative structure-activity relationships in fish toxicity studies. I. Relationship for 50 industrial pollutants. *Toxicology*, **19**, 209-221.
- Krebs F.** (1991) - Bestimmung der Biologischen Schadwirkung Wassergefährdender Stoffe im Assimilations-Zehrungs-Test (A-Z-Test). *Deutsche Gewasserkundliche Mitteilungen*, **35**, 5/6, 161-170.
- Lanes S.F., Rothman K.J., Dreyer N.A. and Soden K.J.** (1993) - Mortality update of cellulose fiber production workers. *Scand J Work Environ Health*, **19**, 6, 426-428.
- Lash A.A., Becker C.E., So Y. and Shore M.** (1991) - Neurotoxic effects of methylene chloride: are they long lasting in humans? *Br J Ind Med*, **48**, 6, 418-426.
- Leblanc G.A.** (1980) - Acute toxicity of priority pollutants to water flea (*Daphnia magna*). *Bull Environ Contam Toxicol*, **24**, 684-691.
- MacEwen J.D., Vernot E.H. and Haun C.C.** (1972) - Continuous animal exposure to dichloromethane. Wright-Patterson Air Force Base, OH: Aerospace Medical Research Laboratory. AMRL-TR-72-28. AD 746295.
- Maltoni C., Cotti G. and Perino G.** (1988) - Long-term carcinogenicity bioassays on methylene chloride administered by ingestion to Sprague-Dawley rats and Swiss mice and by inhalation to Sprague-Dawley rats. *Ann N Y Acad Sci*, **534**, 352-366.
- Manno M., Rugge M. and Cocheo V.** (1992) - Double fatal inhalation of dichloromethane. *Hum Exp Toxicol*, **11**, 6, 540-545.
- Marzotko D. and Pankow D.** (1987) - Effect of single dichloromethane administration on the adrenal medulla of male albino rats. *Acta Histochem*, **82**, 2, 177-183.
- Mattsson J.L., Albee R.R. and Eisenbrandt D.L.** (1990) - Neurotoxicologic evaluation of rats after 13 weeks of inhalation exposure to dichloromethane or carbon monoxide. *Pharmacol Biochem Behav*, **36**, 3, 671-681.
- McKenna M.J., Saunders J.H. and Boeckler W.H.** (1980) - The pharmacokinetics of inhaled methylene chloride in human volunteers. *Toxicol Appl Pharmacol*, A59 [Abstract].
- McKenna M.J. and Zempel J.A.** (1981) - The dose-dependent metabolism of [14C]methylene chloride following oral administration to rats. *Food Cosmet Toxicol*, **19**, 1, 73-78.
- McKenna M.J., Zempel J.A. and Braun W.H.** (1982) - The pharmacokinetics of inhaled methylene chloride in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, **65**, 1, 1-10.
- Menear J.H., McConnell E.E., Huff J.E., Renne R.A. and Giddens E.** (1988) - Inhalation toxicity and carcinogenesis studies of methylene chloride (dichloromethane) in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Ann N Y Acad Sci*, **534**, 343-351.
- Merck** (1996) - The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, Merck and co., Inc. 12th, p 6142.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Merlin G., Thiebaud H., Blake G., Sembiring S. and Alary J. (1992) - Mesocosms and microcosms utilization for ecotoxicity evaluation of dichloromethane, a chlorinated solvent. *Chemosphere*, **24**, 37-50.

Morris J.B., Smith F.A. and Garman R.H. (1979) - Studies on methylene chloride-induced fatty liver. *Exp Mol Pathol*, **30**, 3, 386-393.

NCA (1982) - 24-month chronic toxicity and oncogenicity study of methylene chloride in rats. National Coffee Association, Hazleton Laboratories America Inc. Vienna, VA. (Unpublished).

NCA (1983) - 24-month chronic oncogenicity study of methylene chloride in mice. National Coffee Association, Hazleton Laboratories America Inc. Vienna, VA.

Negherbon W.O. (1959) - Methylene chloride. London, Saunders, pp. 485-486.

Neuhauser E.F., Loehr R.C., Malecki M.R., Milligan D.L. and Durkin P.R. (1985) - The toxicity of selected organic chemicals to the earthworm *Eisenia foetida*. *J Environ Qual*, **14**, 3 S., 383-388.

NIOSH (1974) - Methylene chloride: Development of a biologic standard for the industrial worker by breath analysis. National Institute of Occupational Safety and Health. Cincinnati, OH. NTIS No. PB83-245860. NIOSH-MCOW-ENVM-MC-74-9.

Nitschke K.D., Burek J.D., Bell T.J., Kociba R.J., Rampy L.W. and McKenna M.J. (1988a) - Methylene chloride: a 2-year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats. *Fundam Appl Toxicol*, **11**, 1, 48-59.

Nitschke K.D., Eisenbrandt D.L., Lomax L.G. and Rao K.S. (1988b) - Methylene chloride: two-generation inhalation reproductive study in rats. *Fundam Appl Toxicol*, **11**, 1, 60-67.

NTP (1986) - Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of dichloromethane (methylene chloride) (CAS N° 75-09-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). National Toxicology Program. U.S. Department of Health and Human Services. Research Triangle Park, NC. NTP-TR-306.

OEHHA (2000) - Determination of Noncancer Chronic Reference Exposure Levels. Office of Environmental Health Hazard Assessment.

OEHHA (2008) - Determination of Noncancer Chronic Reference Exposure Levels. Office of Environmental Health Hazard Assessment.

OEHHA (2009) - Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors - Appendix A. A lookup table containing unit risk and cancer potency values. Office of Environmental Health Hazard Assessment.

Ojajarvi A., Partanen T., Ahlbom A., Boffetta P., Hakulinen T., Jourenkova N., Kauppinen T., Kogevinas M., Vainio H., Weiderpass E. and Wesseling C. (2001) - Risk of pancreatic cancer in workers exposed to chlorinated hydrocarbon solvents and related compounds: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*, **153**, 9, 841-850.

OMS (1996) - Guidelines for drinking-water quality. Geneva. 2nd.

OMS (2000) - Air Quality Guidelines for Europe. Copenhagen. 2nd.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

- OMS** (2008) - Guidelines for drinking-water quality. Geneva. 3rd.
- OMS IPCS** (1996) - Methylene chloride - Environmental Health Criteria 164. World Health Organisation - International Programme on Chemical Safety. <http://www.inchem.org/fulllist.htm>.
- Ott M.G., Skory L.K., Holder B.B., Bronson J.M. and Williams P.R.** (1983) - Health evaluation of employees occupationally exposed to methylene chloride. *Scand J Work Environ Health*, **9**, Suppl 1, 1-38.
- Prager J.C.** (1995) - Chlorure de methylene, Van Nostrand Reinhold, vol 1, p 820.
- Price P.J., Hassett C.M. and Mansfield J.I.** (1978) - Transforming Activities of Trichloroethylene and Proposed Industrial Alternatives. *In Vitro*, **14**, 3, 290-293.
- Prockop L.D. and Chichkova R.I.** (2007) - Carbon monoxide intoxication: an updated review. *J Neurol Sci*, **262**, 1-2, 122-130.
- Putz V.R., Johnson B.L. and Setzer J.V.** (1979) - A comparative study of the effects of carbon monoxide and methylene chloride on human performance. *J Environ Pathol Toxicol*, **2**, 5, 97-112.
- Raje R., Basso M., Tolen T. and Greening M.** (1988) - Evaluation of in vivo mutagenicity of low dose methylene chloride in mice. *J Am Coll Toxicol*, **7**, 699-703.
- Rebert C.S., Matteucci M.J. and Pryor G.T.** (1989) - Acute effects of inhaled dichloromethane on the EEG and sensory-evoked potentials of Fischer-344 rats. *Pharmacol Biochem Behav*, **34**, 3, 619-629.
- Reitz R.H., Hays S.M. and Gargas M.L.** (1997) - Addressing priority data needs for methylene chloride with physiologically based pharmacokinetic modeling. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Atlanta, GA.
- RIVM** (1986) - Methylene chloride; 48 hour IC₅₀/EC₅₀ *Daphnia magna* (86/HO63) and embryotoxicity for *Oryzia latipes* (86/HO65). National Institute of Public Health and Environmental Protection. Bilthoven, The Netherlands. 840820.
- RIVM** (2001) - Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. National Institute of Public Health and Environmental Protection. Bilthoven, The Netherlands. 711701.
- Roberts C.J.C. and Marshall F.P.F.** (1976) - Recovery after "lethal" quantity of paint remover. *Brit Med J*, 20-21.
- Roderer G.** (1990) - Testung Wassergefahrdender Stoffe als Grundlage für Wasserqualitätsstandards Testbericht: Wassergefahrdende Stoffe. Fraunhofer-Institut für Umweltchemie und Ökotoxikologie. Schmallenberg.
- Rosengren L.E., Kjellstrand P., Aurell A. and Haglid K.G.** (1986) - Irreversible effects of dichloromethane on the brain after long term exposure: a quantitative study of DNA and the glial cell marker proteins S-100 and GFA. *Br J Ind Med*, **43**, 5, 291-299.
- Santé Canada** (1993) - Concentrations/doses journalières admissibles et concentrations/doses tumorigènes des substances d'intérêt prioritaire calculées en fonction de critères sanitaires.
- Santé Canada** (1996) - L'évaluation du risque pour les lieux contaminés fédéraux au Canada. Partie II : les valeurs toxicologiques de référence (VTR) de Santé Canada.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Savolainen H., Kurppa K., Pfaffli P. and Kivisto H. (1981) - Dose-related effects of dichloromethane on rat brain in short-term inhalation exposure. *Chem Biol Interact*, **34**, 3, 315-322.

Schumacher H. and Grandjean E. (1960) - Comparison of narcotic action and acute toxicity of new solvents. *Arch Gewerbepath Gewerbehyg*, **18**, 109-119 (in German).

Schwetz B.A., Leong K.J. and Gehring P.J. (1975) - The effect of maternally inhaled trichloroethylene, perchloroethylene, methyl chloroform, and methylene chloride on embryonal and fetal development in mice and rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, **32**, 1, 84-96.

SCOEL (2007) - Recommendation of the Scientific Committee on Occupational Limits for Methylene chloride (Dichloromethane). SCOEL/SUM/130.

Serota D.G., Thakur A.K., Ulland B.M., Kirschman J.C., Brown N.M., Coots R.H. and Morgareidge K. (1986a) - A two-year drinking-water study of dichloromethane in rodents. II. Mice. *Food Chem Toxicol*, **24**, 9, 959-963.

Serota D.G., Thakur A.K., Ulland B.M., Kirschman J.C., Brown N.M., Coots R.H. and Morgareidge K. (1986b) - A two-year drinking-water study of dichloromethane in rodents. I. Rats. *Food Chem Toxicol*, **24**, 9, 951-958.

Shannon H.S., Haines T., Bernholz C., Julian J.A., Verma D.K., Jamieson E. and Walsh C. (1988) - Cancer morbidity in lamp manufacturing workers. *Am J Ind Med*, **14**, 3, 281-290.

Siemiatycki J. (1991) - Risk factors for cancer in the workplace. Boca Raton, FL, CRC Press.

Soden K.J. (1993) - An evaluation of chronic methylene chloride exposure. *J Occup Med*, **35**, 3, 282-286.

Soden K.J., Marras G. and Amsel J. (1996) - Carboxyhemoglobin levels in methylene chloride-exposed employees. *J Occup Environ Med*, **38**, 367-371.

Stewart R.D. and Dodd H.C. (1964) - Absorption of carbon tetrachloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methylene chloride and 1,1,1-trichloroethane through human skin. *Am Ind Hyg Assoc J*, **25**, 439-446.

Stewart R.D., Fisher T.N., Hosko M.J., Peterson J.E., Baretta E.D. and Dodd H.C. (1972) - Experimental human exposure to methylene chloride. *Arch Environ Health*, **25**, 5, 342-348.

Stewart R.D. and Hake C.L. (1976) - Paint-remover hazard. *JAMA*, **235**, 4, 398-401.

Svirbely J.L., Highman B., Alford W.C. and von Oettingen W.F. (1947) - The toxicity and narcotic action of mono-chloro-mono-bromo-methane with special reference to inorganic and volatile bromide in blood, urine and brain. *J Ind Hyg Toxicol*, **29**, 382-389.

Taskinen H., Lindbohm M.L. and Hemminki K. (1986) - Spontaneous abortions among women working in the pharmaceutical industry. *Br J Ind Med*, **43**, 3, 199-205.

Thiebaud H., Merlin G., Capovilla M.P. and Blake G. (1994) - Fate of a Volatile Chlorinated Solvent in Indoor Aquatic Microcosms: Sublethal and Static Exposure to (14C)Dichloromethane. *Ecotoxicol Environ Saf*, **28**, 1, 71-82.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Tomenson J.A., Bonner S.M., Heijne C.G., Farrar D.G. and Cummings T.F. (1997) - Mortality of workers exposed to methylene chloride employed at a plant producing cellulose triacetate film base. *Occup Environ Med*, **54**, 7, 470-476.

Tsuji S., Tonogai Y., Ito Y. and Kanoh S. (1986) - The influence of rearing temperatures on the toxicity of various environmental pollutants for Killifish (*Oryzias latipes*). *J Hyg Chem/Eisei Kagaku*, **32**, 1, 46-53.

Ugazio G., Burdino E. and Danni O. (1973) - Hepatotoxicity and lethality of halogenoalkanes. *Biochem Soc Trans*, **1**, 968-972.

Ullmann (1986) - Chlorinated Hydrocarbons, VCH. 5th, pp. 235-237.

US EPA (1978) - In depth studies on health and environmental impacts of selected water pollutants. U.S. Environmental Protection Agency. Duluth. Contract N° 68-01-4646. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

US EPA (1980) - Ambient water quality criteria for halomethanes. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. 440/5-80-051, NTIS PB81-117624. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

US EPA (1985) - Health assessment document for dichloromethane (methylene chloride). United States Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment. Washington DC. EPA/600/8-82/004F. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

US EPA (1988) - Health assessment information on a chemical substance - Chronic Health Hazard Assessments for Noncarcinogenic Effects. U.S. Environmental Protection Agency. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

US EPA (1995) - Health assessment information on a chemical substance - Carcinogenicity Assessment for Lifetime Exposure. U.S. Environmental Protection Agency. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

Veerkamp W. and Ten Berge (1994) - The Concepts of HESP. Reference Manual. Human Exposure to Soil Pollutants. The Hague, Shell International Petroleum Maatschappij. 2.10a.

Weber M., Martin A., Bollaert P.-E., Bauer P., Leroy F., Meley M., Mur J.-M., Carry C. and Lambert H. (1990) - Intoxication aiguë par chlorure de méthylène et méthanol par voie percutanée. *Arch Mal Prof*, **51**, 103-106.

Weinstein R.S. and Diamond S.S. (1972a) Hepatotoxicity of dichloromethane (methylene chloride) with continuous inhalation exposure at a low dose level. *In: 3rd Annual Conference on Environmental Toxicology*, Wright-Patterson Air Force Base, OH, Eds, 209-220.

Weinstein R.S., Boyd D.D. and Back K.C. (1972b) - Effects of continuous inhalation of dichloromethane in the mouse: morphologic and functional observations. *Toxicol Appl Pharmacol*, **23**, 4, 660-679.

Weiss G. (1986) - Hazardous Chemicals Data Book. Park Ridge New Jersey, Noyes Data Corporation. 2nd, p 676.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Wells V.E., Schrader S.M., McCammon C.S., Ward E.M., Turner T.W., Thun M.J. and Halperin W.E. (1989) - Cluster of oligospermia among four men occupationally exposed to methylene chloride (MeCl). *Reprod Toxicol*, **3**, 4, 281-282.

Winneke G. (1974) - Behavioral effects of methylene chloride and carbon monoxide as assessed by sensory and psychomotor performance. Washington DC, U.S. Department of Health, Education and Welfare, pp. 130-144.

Wirkner K., Damme B., Poelchen W. and Pankow D. (1997) - Effect of long-term ethanol pretreatment on the metabolism of dichloromethane to carbon monoxide in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, **143**, 1, 83-88.