

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Dernière mise à jour : 07/06/2005

RESPONSABLE DU PROGRAMME

A. PICHARD : annick.pichard@ineris.fr

EXPERTS AYANT PARTICIPÉ A LA RÉDACTION

M. BISSON - G. LACROIX - J.P. LEFEVRE - H. MAGAUD - M. P. STRUB

DOCUMENTATION

C. GILLET

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

Cette fiche a été examinée et discutée avec le Docteur Alain Baert, Benoît Hervé Bazin et le Professeur Jean-Marie Haguenoer.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

SOMMAIRE

| | |
|--|----|
| 1. GÉNÉRALITÉS | 5 |
| 1.1 Identification/caractérisation | 5 |
| 1.2 Principes de production | 5 |
| 1.3 Utilisations | 6 |
| 1.4 Principales sources d'exposition | 6 |
| 2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION | 7 |
| 2.1 Paramètres physico-chimiques | 7 |
| 2.2 Comportement | 9 |
| 2.2.1 Dans l'eau | 9 |
| 2.2.2 Dans les sols | 9 |
| 2.2.3 Dans l'air | 9 |
| 2.3 Persistance | 9 |
| 2.3.1 Dégradation abiotique | 9 |
| 2.4 Bio-accumulation et métabolisme | 9 |
| 2.4.1 Organismes aquatiques | 9 |
| 2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux | 10 |
| 3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES | 10 |
| 3.1 Devenir dans l'organisme | 10 |
| 3.2 Toxicologie aiguë | 13 |
| 3.3 Toxicologie chronique | 16 |
| 3.3.1 Effets systémiques | 16 |
| 3.3.2 Effets cancérigènes | 21 |
| 3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement | 25 |

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

| | |
|--|----|
| 3.4 Valeurs toxicologiques de référence | 26 |
| 3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS | 27 |
| 3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence de Santé Canada, du RIVM et de l'OEHHA | 31 |
| 4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë | 35 |
| 4.1.1 Organismes aquatiques | 35 |
| 4.1.2 Organismes terrestres | 37 |
| 4.2 Paramètres d'écotoxicité chronique | 37 |
| 4.2.1 Organismes aquatiques | 37 |
| 4.2.2 Organismes terrestres | 38 |
| 5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES | 38 |
| 5.1 Classification - Milieu de travail | 38 |
| 5.2 Nomenclature Installations classées (IC) | 39 |
| 5.3 Valeurs utilisées en milieu de travail - France | 39 |
| 5.4 Valeurs utilisées pour la population générale | 39 |
| 5.4.1 Qualité des eaux de consommation | 39 |
| 5.4.2 Qualité de l'air | 40 |
| 5.4.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques | 40 |
| 5.5 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC). | 40 |
| Propositions de l'INERIS | 40 |
| 5.5.1 Compartiment aquatique | 40 |
| 5.5.2 Compartiment sédimentaire | 40 |
| 5.5.3 Compartiment terrestre | 41 |
| 6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT | 41 |
| 6.1 Familles de substances | 41 |
| 6.2 Principes généraux | 42 |
| 6.2.1 Eau | 42 |
| 6.2.2 Air | 43 |
| 6.2.3 Sols | 44 |
| 6.3 Principales méthodes | 45 |

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

| | |
|---------------------------------|----|
| 6.3.1 Présentation des méthodes | 45 |
| 6.3.2 Autres méthodes | 54 |
| 6.3.3 Tableau de synthèse | 54 |
| 7. BIBLIOGRAPHIE | 54 |

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

1. GÉNÉRALITÉS

1.1 Identification/caractérisation

| Substance chimique | N° CAS | N° EINECS | Synonymes | Forme physique (*) |
|--|---------|-----------|---|--------------------|
| CHLORURE DE METHYLENE CH_2Cl_2 $\begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{Cl} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{H} \end{array}$ | 75-09-2 | 200-838-9 | dichlorométhane methylene chloride methane, dichloro- | liquide |

(*) dans les conditions ambiantes habituelles

Impuretés

Principalement des hydrocarbures (C₁-C₂) chlorés, à une teneur pouvant atteindre 200 mg/kg, 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.

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

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

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 celluloses, 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 | • 0,2 •g /m ³ (1) |
| Eau | |
| -eaux de surface (rivières) | • 1 •g /L(2) |
| -eau de mer | • 2 ng/L(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

2. PARAMETRES D'EVALUATION 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) | 9,1 | | ATSDR (2000) |
| Masse molaire (g/mol) | 84,93 ₍₁₎ | 84,92 - 84,94 | ATSDR (2000), Guide de la chimie (2002), HSDB (2002), 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 (2002), 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 (2002) |
| Densité -vapeur (par rapport à l'air) | 2,93 | | ATSDR (2000), Guide de la chimie (2002), HSDB (2002), OMS IPCS (1996), Kirk-Othmer (1979) |
| -liquide | d ₄ ²⁰ = 1,3262 ₍₂₎ | 1,3255 - 1,3280 | Guide de la chimie (2002), HSDB (2002), INRS (1997), OMS IPCS (1996), Merck (1996) |
| Tension superficielle (N/m) | 28,33.10 ⁻³ ₍₂₎ | 28,12.10 ⁻³ - 28,76.10 ⁻³ | HSDB (2002), 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 (2002), IUCLID (2000), Kirk-Othmer (1979), Ullmann (1986) |

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

| | | | |
|---|---|--|---|
| Solubilité (mg/L) 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 (2002), CHEMFATE (2002), ATSDR (2000), OMS IPCS (1984), Hempfling <i>et al.</i> , (1997) |
| Koc (L/kg) | 19,1 ⁽³⁾ | 11,7 à 28 | US EPA (1996), CHEMFATE (2002), ATSDR (2000), HSDB (2002), Hempfling <i>et al.</i> , (1997) |
| Coefficient de partage sol-eau : Kd (L/kg) | ⁽⁴⁾ | | |
| Coefficient de partage sédiments-eau : Kd (L/kg) | ⁽⁴⁾ | | |
| Coefficient de partage Matière en Suspension- eau : Kd (L/kg) | ⁽⁴⁾ | | |
| Constante de Henry (Pa.m ³ /mol) | 257 ⁽²⁾ à 25° C | 205 à 329 à 25° C | US EPA (1996), EPRI (1988), HSDB (2002), CHEMFATE (2002), ATSDR (2000) |
| Coefficient de diffusion dans l'air (cm ² /s) | 1,02.10 ⁻¹ ⁽²⁾ | 1,01 - 1,04.10 ⁻¹ | US EPA (1996), EPRI (1988) |
| Coefficient de diffusion dans l'eau (cm ² /s) | 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) | 5.10 ⁻⁷ | | Veerkamp and ten Berge (1994) |
| Perméabilité cutanée à une solution aqueuse (cm/h) | 4,5.10 ⁻³ ⁽⁵⁾ par défaut | | US EPA (1992) |

Choix des valeurs :

- (1) Valeur la plus fréquemment citée.
- (2) Moyenne arithmétique de plusieurs valeurs.
- (3) La valeur proposée est la moyenne géométrique de valeurs déterminées expérimentalement sur des sols.
- (4) 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} .

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

(5) Aucune valeur expérimentale n'est disponible, il est donc proposé, par défaut, la valeur de $4,5 \cdot 10^{-3}$ cm/h, 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.

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

Le test MITI I modifié (ligne directrice OCDE 301 C) a été réalisé. Le résultat est qu'après 28 jours seulement 5 à 26 % de la substance ont été dégradés. 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 est rapporté sur *Cyprinus carpio* (CITI, 1992).

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

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.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux

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

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 (OMS IPCS, 1996 ; IARC, 1999 ; ATSDR, 2000). Les références bibliographiques aux auteurs sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont généralement 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

L'inhalation est la voie d'exposition principale de l'homme au chlorure de méthylène ou dichlorométhane. 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 du produit. Les teneurs sanguines maximales en dichlorométhane semblent être atteintes en 2 à 4 heures d'exposition (McKenna *et al.*, 1980 ; DiVincenzo et Kaplan, 1981).

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/m³ (50-200 ppm) (DiVincenzo et Kaplan, 1981). Au début, l'absorption est rapide, correspondant à une concentration sanguine de 0,2 et 0,6 mg/L durant la première heure d'exposition à respectivement 180 mg/m³ (50 ppm) et 350-710 mg/m³ (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 0,008 ppm dans le sang pour 1 ppm dans l'air (DiVincenzo et Kaplan, 1981). A la fin de l'exposition, le chlorure de méthylène a été rapidement éliminé du sang et, 6 heures après, seules des traces de ce composé étaient encore détectées chez les individus exposés à la plus forte dose (710 mg/m³).

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 augmente l'absorption (Astrand *et al.*, 1975) de même que la présence de graisses dans l'organisme. Il a été ainsi montré que des personnes obèses, exposées à 75 ppm de chlorure de méthylène durant une heure, présentaient une absorption et 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.

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, laissent penser que ce composé est absorbé via la barrière intestinale (ATSDR, 2000).

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 mL/m³. Deux heures après, elle était tombée à 0,69 mL/m³ (Stewart et Dodd, 1964).

Concernant la distribution du chlorure de méthylène, il n'existe pas de données quantitatives sur la répartition de ce produit dans l'organisme humain. Quelques données sont disponibles sur la rétention du chlorure de méthylène dans la graisse. Douze volontaires masculins (dont 6 obèses) ont été exposés à 2 650 mg/m³ (750 ppm) de chlorure de méthylène durant 1 heure. L'absorption totale de chlorure de méthylène chez les sujets minces était de 1 116 • 34 mg/kg et chez les obèses de 1 446 • 100 mg/kg. La graisse contenait environ 8 à 35 % de la quantité moyenne absorbée. Chez les sujets minces, la concentration en chlorure de méthylène dans les tissus adipeux durant les 4 heures suivant l'exposition, était environ deux fois plus importante que chez les obèses. Cependant, la quantité totale de chlorure de méthylène retrouvée dans la graisse corporelle était plus élevée chez les obèses, en raison d'une masse grasseuse plus importante (Engstrom et Bjurstrom, 1977).

Les données disponibles sur le métabolisme du chlorure de méthylène suggèrent que ce composé est dégradé par deux voies principales.

La première (MFO : Mixed Function Oxidase Pathway) implique les cytochromes P₄₅₀ et produit du monoxyde de carbone.

La seconde fait intervenir la glutathion transférase (GST) et produit du dioxyde de carbone.

La voie P₄₅₀ semble être privilégiée pour les expositions par inhalation. Des volontaires exposés à 500 ppm (1 775 mg/m³) 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 décelée chez une femme ayant absorbé environ 300 mL de décapant contenant 75-80 % de chlorure de méthylène, ce qui suggère que la voie 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 voie est associée à la disponibilité de cette voie métabolique.

Le chlorure de méthylène inhalé est éliminé principalement dans l'air expiré et l'urine. Chez des sujets exposés à respectivement 100 ppm et 200 ppm (350-710 mg/m³) de chlorure de méthylène durant 2 heures, il a été excrété dans les urines une quantité moyenne de 22,6 µg (0,003 %) respectivement 81,5 µg (0,006 %) de ce produit 24 heures après l'exposition

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

(DiVincenzo *et al.*, 1972). L'élimination dans l'air expiré était importante durant les 30 premières minutes suivant l'exposition. Aucune donnée n'est disponible concernant l'élimination du chlorure de méthylène après exposition par voie orale ou cutanée.

Études 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 et 8 000 ppm soit 350-28 400 mg/m³ (DiVincenzo *et al.*, 1972 ; MacEwen *et al.*, 1972 ; McKenna *et al.*, 1982). Comme chez l'homme, les niveaux sanguins en chlorure de méthylène atteignent un plateau en cas d'exposition prolongée (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, 75 % de la dose ont été absorbés en 10 minutes et environ 98 % au bout de 20 minutes (Angelo *et al.*, 1986a). En revanche, lorsque le chlorure de méthylène a été administré dans l'huile de maïs (50 mg/kg), seulement 40-45 % de la dose ont été absorbés au bout de 2 heures (Stewart et Dodd, 1964).

Chez le rat, après ingestion unique de 1 ou 50 mg/kg de chlorure de méthylène radiomarké, la radioactivité a été détectée, après 48 heures, dans le foie, les reins, les poumons, le cerveau, la graisse les muscles et les testicules. Les concentrations les plus élevées étaient au niveau du foie et des reins et les plus faibles au niveau de la graisse (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.*, 1986b ; Angelo *et al.*, 1986a).

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

Après exposition de rates gestantes à 500 ppm de chlorure de méthylène (1 775 mg/m³) 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 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 : la MFO (Mixed Function Oxidase Pathway), faisant intervenir les P₄₅₀, et la GST (Glutathion Transférase). 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 mg/m³), a montré que la voie GST était plus active

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

chez la souris que chez le rat (Green *et al.*, 1986). La voie MFO, conduisant au monoxyde de carbone et à la carboxyhémoglobine était saturée dès la dose de 500 ppm, 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 l'autre est influencée par le taux d'absorption et la distribution des différents systèmes enzymatiques dans les tissus (ATSDR, 2000).

Après exposition au chlorure de méthylène durant 6 heures à 50, 100 ou 1 500 ppm (178 à 5 300 mg/m³), le composé a été éliminé au niveau de l'air exhalé, l'urine et les feces. 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, 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 et 55 % à 1 500 ppm). 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 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 par voie orale.

3.2 Toxicologie aiguë

Études chez l'homme

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 (Stewart et Hake, 1976 ; Bonventre *et al.*, 1977 ; Hall et Rumack, 1990, Manno *et al.*, 1992). Les niveaux d'exposition n'étaient pas connus mais les teneurs dans divers tissus ont été rapportées : foie (14,4 mg/dL), sang (51 mg/dL), serum (29 µg/mL) et cerveau (24,8 mg/100 g) (Bonventre *et al.*, 1977 ; Hall et Rumack, 1990). Guillou *et al.*, (1999) ont décrit les signes retrouvés dans les 25 cas cliniques graves publiés et qui mettent en évidence : 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).

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

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 une 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 ($1\,065 \text{ mg/m}^3$) a diminué également les fonctions visuelles et auditives chez des volontaires, mais ces effets étaient réversibles après arrêt de l'exposition (Fodor et Winneke, 1971 ; Winneke, 1974).

A la concentration de 800 ppm ($2\,840 \text{ mg/m}^3$) 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.

Par voie orale, une femme ayant ingéré 300 mL de Nitromors, qui est un décapant pour peinture contenant 75-80 % de chlorure de méthylène, 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).

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).

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 ($55\,500\text{-}69\,500 \text{ mg/m}^3$) durant 4 à 8 heures induisent une mortalité élevée chez les rats et les souris (Svirbely *et al.*, 1947 ; NTP, 1986). Un singe femelle sur quatre est décédé après 10 jours d'exposition continue à 5 000 ppm ($17\,300 \text{ mg/m}^3$) 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 CL_{50} de 16 189 ppm ($55\,500 \text{ mg/m}^3$) a

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

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 200 000 mg/m³ (57 600 ppm) 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/m³) (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 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 de chlorure de méthylène dans l'huile (Ugazio *et al.*, 1973).

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, une somnolence (Heppel *et al.*, 1944 ; Schumacher et Grandjean, 1960 ; Fodor et Winneke, 1971). Les potentiels sensoriels évoqués ont été altérés chez des rats après une heure d'exposition à 5 000 ppm (17 350 mg/m³) 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/m³) 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 (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 et des modifications du statut graisseux. L'exposition de cobayes à 5 200 ppm (18 000 mg/m³) de chlorure 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/m³) durant 6 heures, mais l'exposition conjointe à 21 400-24 100 ppm d'éthanol (40 200-45 300 mg/m³) a bloqué cette augmentation des triglycérides (Balmer *et al.*, 1976). L'exposition continue de souris par inhalation à 5 000 ppm (17 400 mg/m³) de chlorure de méthylène a induit des modifications graisseuses au niveau du foie et une nécrose des hépatocytes (Weinstein *et al.*, 1972a). Chez la souris, des altérations hépatiques ont également été notées après gavage à des doses de 133-665 mg/kg (Condie *et al.*, 1983). Chez le rat, l'administration à 17 heures d'intervalle de deux doses de 1 250 mg/kg 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).

Bien que les mêmes organes cibles soient affectés chez les mammifères (système nerveux central, poumons, foie), les données disponibles montrent des différences de sensibilité inter espèces, avec par exemple le chien, qui est plus sensible que le rat ou la souris.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

3.3 Toxicologie chronique

3.3.1 Effets systémiques

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.

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 nombreuses plaintes de malaises liés à des altérations 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 (3,3-154,4 ppm). 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, entrecoupées de pics allant de 395 à 660 ppm (Lash *et al.*, 1991).

Douze femmes volontaires ont été exposées à des concentrations en chlorure de méthylène de 0, 300 ou 800 ppm pendant 4 heures (Fodor et Winneke, 1971). Le test d'évaluation de l'atteinte neurologique consistait en la capacité de discriminer l'intensité de certains sons dans un bruit continu. Une altération de ce test a été mesurée en fonction de la concentration et de la durée d'exposition.

DiVincenzo et Kaplan (1981a) ont exposé au repos 11 non fumeurs au chlorure de méthylène à des concentrations de 50, 100, 150 ou 200 ppm pendant 7,5 heures, cinq jours de suite. L'exposition à toutes les concentrations s'est accompagné 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.

DiVincenzo et Kaplan (1981b) ont aussi mesuré le taux de carboxyhémoglobine dans le sang d'employés exposés au chlorure de méthylène et d'un groupe non exposé. Les 19 employés exposés 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 250 ppm avec une concentration moyenne de 40 ppm. Chez 3 employés exposés une mesure plus précise de l'exposition a trouvé un niveau moyen d'exposition de 33 ppm. Les sujets contrôles avaient un taux significativement plus bas : 0,8 % le matin et 1,3 % le soir. L'ancienneté dans le travail n'est pas connue.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

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 1,77 % à 4 % pour des expositions allant de 6,5 à 89,7 ppm. Le nombre d'employés de cette étude n'est pas précisé.

Au niveau pulmonaire, 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/m³) 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 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/m³ (5-346 ppm).

Aucun effet sur les fonctions cardiaques 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/m³ (Ott *et al.*, 1983 ; Hearne *et al.*, 1990 ; Lanes *et al.*, 1993 ; 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 pendant une heure pour une ventilation minute de 9 L/mn entraîne une valeur de carboxyhémoglobine de 2 % (Andersen *et al.*, 1991).

Il existe peu de données publiées sur les effets hépatotoxiques 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 de la reproduction (Kelly, 1988). Les concentrations moyennes relevées sur 8 heures étaient de 68 ppm (3,3-154,4 ppm). Le travailleur était également exposé à des niveaux faibles en styrène (1,5-10,4 ppm).

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 (50-500 ppm) 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 •-GT n'a été observée (Anundi *et al.*, 1993). Au vu de ces résultats, le foie semble être un organe cible moins sensible chez l'homme que chez l'animal.

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/m³) (NIOSH, 1974 ; Anundi *et al.*, 1993).

Par voie orale, il n'existe pas de données chez l'homme sur les effets systémiques du chlorure de méthylène ingéré chroniquement.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Études chez l'animal

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 mg/m³) durant 2 semaines (Savolainen *et al.*, 1981).

Des gerbilles (10 par sexe et par groupe, 60 contrôles) ont été exposées de manière continue pendant 3 mois à des concentrations de 0, 210, 350 et 700 ppm. Le suivi post-exposition s'est étendu jusqu'au quatrième mois. En raison d'une forte mortalité (19/20) l'exposition du groupe 700 ppm s'est arrêté à la 7^{ème} semaine. Il en est de même du groupe 350 ppm, arrêté à la 10^{ème} semaine. Les groupes 210 ppm et 350 ppm ont montré, au 4^{ème} mois de suivi, une diminution du contenu en ADN de l'hippocampe. Cette diminution a aussi été observée dans les hémisphères cérébelleux du groupe 350 ppm. Ce groupe montre par ailleurs des aspects d'astroglie des régions frontales et corticales antérieures (Rosengren *et al.*, 1986). 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.

Une exposition à 2 000 ppm (6 940 mg/m³) durant 13 semaines n'a pas modifié les potentiels sensoriels évoqués, les réflexes, les attitudes ou les déplacements de rats (Mattsson *et al.*, 1990).

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

Huit cobayes et 12 rats ont été exposés 7 h par jour, 5 jours sur 7 pendant 6 mois à 5 000 ppm de chlorure de méthylène. Trois cobayes sont morts, et deux ont montré à l'autopsie une dégénération graisseuse centrolobulaire modérée et une pneumonie extensive. La consommation alimentaire et le poids corporel étaient diminués chez les animaux exposés. Un rat est mort avec, 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 troubles. Pour une concentration d'exposition de 10 000 ppm, 2 chiens sur 4 ont montré une congestion centrolobulaire et une dégénérescence graisseuse modérées, ainsi qu'un amincissement des cellules des canaux hépatiques.

Des altérations de la masse graisseuse hépatique ont été observées chez des singes, des souris et des chiens exposés en continu à 5 000 ppm durant 4 semaines (MacEwen *et al.*, 1972).

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

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Diverses espèces animales (rat, souris, chien et singe) ont été exposées à des concentrations en chlorure de méthylène plus faibles (25 et 100 ppm) 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 changements graisseux au niveau du foie 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 groupe) de manière continue à 100 ppm 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 and 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 et la déplétion en glycogène persistait.

Le système respiratoire est également un organe cible du chlorure de méthylène inhalé. Des cas de pneumonies ont été observés chez 3 cobayes sur 14 exposés à 5 000 ppm 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 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. Par comparaison au groupe contrôle, elles présentaient un taux de renouvellement des cellules bronchiolaires diminué de 40 à 60 % (Kanno *et al.*, 1993). A cette concentration, il n'a pas été mis en évidence de modification pathologique pulmonaire.

Des souris exposées à 4 000 ppm de chlorure de méthylène durant 13 semaines avaient 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 de chlorure de méthylène (NTP, 1986).

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

L'inhalation durant deux ans de chlorure de méthylène a induit une augmentation de l'incidence d'anomalies des tubules rénaux chez des rats femelles à partir de 1 000 ppm et chez les souris des deux sexes à partir de 2 000 ppm (NTP, 1986).

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

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

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

Par voie orale, le chlorure de méthylène induit des effets hépatotoxiques chez l'animal de laboratoire. Une nécrose centrilobulaire, une vacuolisation hépatocytaire et une accumulation 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 à des teneurs égales ou supérieures à 1 200 mg/kg/j 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 graisseuse centrilobulaire a été observée pour des doses comprises entre 226 et 2 030 mg/kg.j (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/j et à des changements graisseux chez la souris dès 236 mg/kg/j (Serota *et al.*, 1986b ; Serota *et al.*, 1986a).

L'ingestion de chlorure de méthylène induit des effets sanguins chez l'animal. Des rats ayant ingéré 420 mg/kg/j 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). Une élévation du nombre de globules rouges, de l'hématocrite et de l'hémoglobine a également été notée chez des rats des deux sexes exposés à 55-249 mg/kg.j de chlorure de méthylène dans l'eau de boisson durant 2 ans (Serota *et al.*, 1986a). Chez la souris, aucun effet au niveau sanguin n'a été noté (Serota *et al.*, 1986b).

Effets systémiques

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

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

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

3.3.2 Effets cancérigènes

- Classification

L'Union Européenne

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

CIRC - IARC

Groupe 2B : l'agent pourrait être cancérigène pour l'homme.

US EPA (IRIS)

Classe B2 : cancérigène probable pour l'homme.

- 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 (NY D) 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. 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 retrouve cette tendance. Les estimations de l'exposition ont été (sur la base de mesures aériennes et de badges portés) de pics de 500 ppm, 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. 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

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

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. 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). 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 exposés potentiellement 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, 400-799 ppm-an, > 800 ppm-an). 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 cerveau et du système nerveux central étaient en excès et mais pas uniquement chez les travailleurs les plus exposés. Le fait que l'exposition de 31 personnes, parmi les 68 décès 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 chez les travailleurs exposés (Shannon *et al.*, 1988). L'autre a mis en évidence un excès de lymphomes et de myélomes multiples chez les hommes et un excès de cancers du sein chez les femmes (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

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

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. Ses 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).

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

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).

Deux études ont été conduites avec administration par voie orale dans l'eau de boisson, une sur le rat F 344 et une sur la souris B6C3F1 (Serota *et al.*, 1986a,b).

Dans la première étude sur le rat Sprague-Dawley (Burek *et al.*, 1984), les mâles et les femelles ont été exposés 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 sarcome 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 hautes 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 sur 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 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

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

de tumeurs particulières observées. Une incidence plus importante des tumeurs bénignes mammaires est observée chez la femelle mais n'est pas statistiquement significative.

L'exposition de hamsters (Burek *et al.*, 1984) s'est faite selon les conditions de l'étude de Dow. Chez les mâles il n'y a pas d'augmentation de mortalité bien qu'elle soit importante. A 24 mois les femelles contrôles sont toutes mortes (et 90,3 % dans le groupe exposé à 3 500 ppm). Il n'est constaté aucune relation avec l'induction de tumeurs bénignes ou malignes.

50 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 pour les rats, 0, 2 000, 4 000 ppm 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 (Mennear *et al.*, 1988).

L'exposition des souris B₆C₃F₁ au chlorure de méthylène est associée à une augmentation de l'incidence et de la multiplicité des tumeurs alvéolaires et bronchiolaires (adénomes et carcinomes) dans les deux sexes. Il en est de même avec les tumeurs du foie : l'incidence des carcinomes hépatocellulaires et des adénomes ou carcinomes (combinés) pour les hauts niveaux d'exposition est augmentée chez les mâles. Chez les femelles, on observe une augmentation dose dépendante des adénomes hépatocellulaires et des carcinomes hépatocellulaires. La survie des mâles et des femelles du groupe fortement exposé (4 000 ppm) est significativement diminuée (NTP, 1986).

Pour ce qui concerne la 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 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).

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/j (Serota *et al.*, 1986a). Les taux n'étaient cependant pas différents de ceux des témoins historiques. 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.*, 1986b). Les souris femelles n'ont pas présenté d'augmentation de cancers du foie (Serota *et al.*, 1986b).

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/j 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

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

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).

Caractère génotoxique :

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

3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement

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

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) et par voie cutanée durant 1,4 à 2,9 années, ont eu des problèmes de fertilité et se sont plaints de douleurs génitales (testicules, épидидymes et/ou prostate). Les testicules étaient 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 (1,5-4 ppm), 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).

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 µg/m³) 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 µg/m³.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

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 durant deux générations (Nitschke *et al.*, 1988b).

Chez des souris mâles exposées à 200 ppm 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 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.

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 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 taux de monoxyde de carbone était identique chez la mère et le fœtus, correspondant à celui résultant d'une exposition à 22 ppm de monoxyde de carbone.

Aucune anomalie organique n'a été décelée chez des fœtus de souris et de rats exposés à 1 250 ppm de chlorure de méthylène durant la gestation, mais un léger retard d'ossification a été décelé 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 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).

L'exposition sur deux générations à des concentrations en chlorure de méthylène de 1 500 ppm 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 faible voire nul.

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

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

effet néfaste. Les valeurs toxicologiques de référence proviennent de différents organismes dont la notoriété internationale est variable.

L'INERIS présente en première approche les VTR publiées par l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS. En seconde approche, les VTR publiées par d'autres organismes, notamment Santé Canada, le RIVM et l'OEHHA, peuvent être retenues pour la discussion si des valeurs existent.

3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

| Substances chimiques | Source | Voie d'exposition | Facteur d'incertitude | Valeur de référence | Année de révision |
|-----------------------|------------|-------------------|--|--|-------------------|
| chlorure de méthylène | ATSDR | Inhalation | 100 | MRL = 2,1 mg/m ³ (aiguë) | 2000 |
| | | | 90 | MRL = 1,1 mg/m ³ (intermédiaire) | 2000 |
| | | | 30 | MRL = 1,1 mg/m ³ (chronique) | 2000 |
| | US EPA | Orale | 100 | MRL = 0,2 mg/kg/j (aiguë) | 2000 |
| | | | 100 | MRL = 6.10 ⁻² mg/kg/j (chronique) | 2000 |
| | | 100 | RfD = 6.10 ⁻² mg/kg/j (chronique) | 1988 | |
| OMS | Inhalation | | TCA = 3 mg/m ³ | 2000 | |
| | Orale | 1000 | TDI = 6.10 ⁻³ mg/kg/j | 2004 | |

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

| Substances chimiques | Source | Voie d'exposition | Valeur de référence | Année de révision |
|-----------------------|--------|-------------------|--|-------------------|
| Chlorure de méthylène | US EPA | Inhalation | ERU _i = 4,7.10 ⁻⁷ (µg/m ³) ⁻¹ | 1995 |
| | | Orale | ERU _o = 7,5.10 ⁻³ (mg/kg/j) ⁻¹ | 1995 |

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

L'ATSDR propose un MRL de 0,6 ppm (2,13 mg/m³) pour une exposition aiguë par inhalation (2000)

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez des volontaires exposés à 300, 500 ou 800 ppm de chlorure de méthylène durant 3-4 heures (Winneke, 1974).

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Des effets neurologiques ont été mis en évidence dès la plus faible dose (300 ppm), 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.

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

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

L'ATSDR propose un MRL de 0,3 ppm (1,07 mg/m³) pour une exposition intermédiaire 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 (Haun *et al.*, 1972). Des effets hépatiques (vacuolisation cytoplasmique, infiltration graisseuse) et rénaux (dégénérescence tubulaire) ont été observés aux deux doses testées. Un LOAEL de 25 ppm a donc été établi pour cette étude et a servi à calculer un MRL de 0,3 ppm pour les expositions intermédiaires par inhalation.

Facteurs d'incertitude : 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.

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

L'ATSDR propose un MRL de 0,3 ppm (1,07 mg/m³) pour une exposition chronique par inhalation (2000)

Cette valeur, similaire à celle obtenue pour une exposition intermédiaire, a été établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez des rats, exposés jusqu'à 500 ppm de chlorure de méthylène à raison de 5-7 j/sem, 6 h/j durant 24 mois (Nitschke *et al.*, 1988a). Un NOAEL de 50 ppm pour les effets hépatiques a été déterminé et a servi à calculer un MRL de 0,3 ppm pour les expositions chroniques par inhalation.

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 : $50 \text{ ppm} \times 6 \text{ h}/24 \text{ h} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j} \times 1/30 = 0,3 \text{ ppm}$

L'ATSDR propose un MRL de 0,2 mg/kg/j pour une exposition aiguë par voie orale (2000)

Les données obtenues au cours de l'étude de Winneke (1974) (exposition de volontaires à 300-800 ppm de chlorure de méthylène pendant environ 4 heures et examen des effets neurologiques associés) ont été modélisées afin de prédire la concentration en chlorure de

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

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 LOEL de 300 ppm obtenu dans l'étude expérimentale a été estimée à 16 mg/kg/j.

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

Calcul : $16 \text{ mg/kg/j} \times 1/100 = 0,16 \text{ mg/kg/j}$

L'ATSDR propose un MRL de $6 \cdot 10^{-2} \text{ mg/kg/j}$ 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 mg/kg/j durant 104 semaines (Serota *et al.*, 1986b ; Serota *et al.*, 1986a). Un NOAEL de 6 mg/kg/j a été déterminé pour les effets hépatiques et a servi à calculer un MRL de 0,06 mg/kg/j 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 : $6 \text{ mg/kg/j} \times 1/100 = 0,06 \text{ mg/kg/j}$

L'US EPA (IRIS) propose un RfD de $6 \cdot 10^{-2} \text{ mg/kg/j}$ pour une exposition chronique par voie orale (1988)

Cette valeur se base sur un NOAEL de 5,85 mg/kg/j obtenu au cours d'une étude de toxicité par voie orale (eau de boisson) chez le rat (NCA, 1982). Les animaux exposés à 50 mg/kg/j 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 : $5,85 \text{ mg/kg/j} \times 1/100 = 0,0585 \text{ mg/kg/j}$

L'OMS préconise une valeur guide de 3 mg/m^3 pour une exposition chronique par inhalation (2000)

Cette valeur se base sur une étude d'exposition au chlorure de méthylène chez des volontaires sains (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 expérimentale a abouti à

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

la valeur guide qui est la concentration en chlorure de méthylène dans l'air induisant une augmentation de COHb de 0,1 %.

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

L'OMS préconise une valeur guide de $6.10^{-3} \text{ mg/kg/j}$ pour une exposition chronique par voie orale (2004)

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 mg/kg/j durant 104 semaines (Serota *et al.*, 1986b). Un NOAEL de 6 mg/kg/j a été déterminé pour les effets hépatiques et a servi à calculer une valeur guide de $6.10^{-3} \text{ mg/kg/j}$ pour les durées chroniques.

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 cancérogène du chlorure de méthylène.

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

L'US EPA (IRIS) propose une valeur d'excès de risque unitaire par inhalation (ERU_i) de $4,7.10^{-7} (\mu\text{g/m}^3)^{-1}$ (1995).

Cette valeur a été calculée à partir d'une étude du NTP qui avait pour but de déterminer l'incidence de tumeurs malignes chez des rats F344/N et des souris B6C3F1 des deux sexes, exposés par inhalation à 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/j) | |
| 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.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

L'US EPA (IRIS) propose une valeur d'excès de risque unitaire par voie orale (ERUo) de $7,5 \cdot 10^{-3} \text{ (mg/kg/j)}^{-1}$ (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 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 (NCA, 1983). La seconde est une étude par inhalation (NTP, 1986).

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/j) | |
| 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/j | 0 | 24/125 |
| | 60 mg/kg/j | 4,5 | 51/200 |
| | 125 mg/kg/j | 9,4 | 30/100 |
| | 185 mg/kg/j | 14,0 | 31/99 |
| | 250 mg/kg/j | 18,9 | 35/125 |

Méthode d'extrapolation : modèle multi-étape linéarisé.

3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence de Santé Canada, du RIVM et de l'OEHHA

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

| Substances chimiques | Source | Voie d'exposition | Facteur d'incertitude | Valeur de référence | Année de révision |
|-----------------------|--------------|-------------------|-----------------------|---|-------------------|
| Chlorure de méthylène | Santé Canada | Orale | 100 | DJA = $5 \cdot 10^{-2} \text{ mg/kg/j}$ | 1993 |
| | RIVM | Inhalation | 10 | TCA = 3 mg/m^3 | 2001 |
| | | Orale | 100 | TDI = $6 \cdot 10^{-2} \text{ mg/kg/j}$ | 2001 |
| | OEHHA | Inhalation | 100 | REL = $0,4 \text{ mg/m}^3$ | 2003 |

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

| Substances chimiques | Source | Voie d'exposition | Valeur de référence | Année de révision |
|-----------------------|--------------|-------------------|--|-------------------|
| Chlorure de méthylène | Santé Canada | Inhalation | CT _{0,05} = 2,2.10 ⁻³ mg/m ³ | 1993 |
| | OEHHA | Inhalation | ERU _i = 10 ⁻⁶ (µg/m ³) ⁻¹ | 2002 |

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

Santé Canada propose une DJA de 5.10⁻² mg/kg/j pour une exposition chronique par voie orale (1993)

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 mg/kg/j durant 104 semaines (Serota *et al.*, 1986b). Un NOEL de 5 mg/kg/j a été déterminé pour les effets hépatiques et a servi à calculer une DJA de 0,05 mg/kg/j 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 mg/kg/j x 1/100 = 0,05 mg/kg/j

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 TCA de 3 mg/m³ pour une exposition chronique par inhalation (Baars *et al.*, 2001)

Cette valeur est la valeur guide de l'OMS (voir ci-dessus).

Selon le RIVM, la fiabilité de cette valeur est élevée.

Le RIVM propose une TDI de 6.10⁻² mg/kg/j pour une exposition chronique par voie orale (Baars *et al.*, 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 mg/kg/j obtenu au cours d'une étude de

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

toxicité par voie orale (eau de boisson) chez le rat (NCA, 1982). Les animaux exposés à 50 mg/kg/j 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 : $6 \text{ mg/kg/j} \times 1/100 = 0,06 \text{ mg/kg/j}$

Selon le RIVM, la fiabilité de cette valeur est moyenne.

L'OEHHA propose un REL de $0,4 \text{ mg/m}^3$ pour une exposition chronique par inhalation (2003)

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 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 un LOAEL.

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

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

Santé Canada propose une $CT_{0,05}$ de $2,2 \cdot 10^3 \text{ mg/m}^3$ 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 ont été observés 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 |

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

| | | | |
|------------------|-------------|-------|-------|
| 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 valeur pour les concentrations tumorigènes 5a été établi, de 94 ppm pour les adénocarcinomes pulmonaires chez les femelles à 1 030 ppm pour les adénocarcinomes hépatiques chez les mâles. Dans la mesure où le chlorure de méthylène n'est pas un cancérigène 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 mg/m³) à 4 106 ppm (14 248 mg/m³).

L'OEHHA propose un ERU_i de 10⁻⁶ (µg/m³)⁻¹ pour une exposition par inhalation (2002)

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.

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.

4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë

4.1.1 Organismes aquatiques

| | Espèce | Critère d'effet | Valeur (mg/L) | Référence |
|-----------------------|--|--|---------------|---------------------------------|
| Algues | <i>Lemna minor</i> | CE ₅₀ (7 j) | 2 000 | Merlin <i>et al.</i> , 1992 |
| | <i>Chlamydomonas</i> sp. | 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 |
| Crustacés | <i>Chlorococcales</i> | CE ₁₀ (24 h) ¹ | 700 | Krebs, 1991 |
| | <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) |
| Crustacés d'eau salée | <i>Daphnia magna</i> | CL ₅₀ (48 h) ^{3,5} | 480 | RIVM, 1986 |
| | <i>Palaemonetes</i> <i>pugia</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</i> <i>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 |
| | <i>Lepomis</i> <i>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</i> <i>promelas</i> | CE ₅₀ (96 h) ^{2,4,5} | 99 | Alexander <i>et al.</i> , 1978 |
| | <i>Pimephales</i> <i>promelas</i> | CL ₅₀ (96 h) ^{2,4,5} | 193 | Alexander <i>et al.</i> , 1978 |
| | <i>Pimephales</i> | CL ₅₀ (96 h) ^{2,4} | 330 | Geiger <i>et al.</i> , 1986 |

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

| | | | | |
|----------------------|------------------------------|--|-----|---------------------------|
| | <i>promelas</i> | | | |
| | <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.

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. Des résultats basés sur des concentrations nominales dans des systèmes ouverts seront de faible validité. Les systèmes continus ou statiques fermés sont nécessaires pour conduire des études d'écotoxicité adaptées aux substances volatiles. Cependant, ces systèmes ne sont pas toujours utilisés.

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. 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 Heitmuller *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.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

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 pugia* et sur *Fundulus heteroclitus* en conditions statiques. Cependant, les concentrations ont été mesurées, on peut alors prendre cet essai comme valide.

Enfin, Könemann (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 Organismes terrestres

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

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 Paramètres d'écotoxicité chronique

4.2.1 Organismes aquatiques

| | Espèce | Critère d'effet | Valeur (mg/L) | Référence |
|----------|----------------------------------|----------------------------|---------------|---------------|
| - | <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.

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

Algues :

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

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

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 considérées 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.

4.2.2 Organismes terrestres

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

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 29 avril 2004 portant la 29^e adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Indication(s) de danger : Xn

Phrases de risque : R 40

Conseils de prudence : S 2 - 23 - 24/25 - 36/37

5.2 Nomenclature Installations classées (IC)

France : Décret n° 53-578 du 20 mai 1953 modifié relatif à la nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement mise à jour par le Ministère de l'écologie et du développement durable « Nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement » (2002).

La liste des rubriques mentionnées est indicative et ne se veut pas exhaustive.

Rubriques : 2564 -

5.3 Valeurs utilisées en milieu de travail - France

France : Notes documentaires INRS ND 2098 (2004) "Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France" et ND 2190-191-03 "Indices biologiques d'exposition".

- Air : VME : 50 ppm ou 180 mg/m³
VLE : 100 ppm ou 350 mg/m³
- Indices biologiques d'exposition : 0,2 mg/L dans les urines

5.4 Valeurs utilisées pour la population générale

5.4.1 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 (2004)

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

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

5.4.2 Qualité de l'air

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

La valeur guide est de 3 mg/m³. De plus, la moyenne hebdomadaire ne doit pas dépasser 0,45 mg/m³. La détermination de cette valeur guide est basée sur les niveaux de carboxy hémoglobine sanguin.

5.4.3 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

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

5.5.1 Compartiment aquatique

Il n'existe pas de résultats valides d'essai long-terme. En conséquence, une PNEC aquatique peut être obtenue à l'aide d'un facteur d'extrapolation de 1 000 avec la donnée aiguë la plus faible (CE₅₀ (96 h) = 99 mg/L vis à vis de *Pimephales promelas*).

D'où :

$$PNEC_{EAU} = 99 \mu\text{g/L}$$

5.5.2 Compartiment sédimentaire

Compte tenu de l'absence de résultats sur organismes benthiques, la PNEC sédiment peut être dérivée à l'aide de la méthode du coefficient de partage (Commission Européenne, 1996).

$$PNEC_{SED} = K_{SED-EAU} / RHO_{SED} \cdot PNEC_{EAU} \cdot 1\ 000$$

$K_{SED-EAU}$: coefficient de partage entre l'eau et les sédiments = 1,28 m³.m⁻³

RHO_{SED} : densité des sédiments (humides) (valeur par défaut : 1 300 kg.m⁻³)

D'où :

$$PNEC_{SED} = 97,5 \mu\text{g/kg sédiment humide} = 253,5 \mu\text{g/kg sédiment sec}$$

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

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.

5.5.3 Compartiment terrestre

Il est possible de déterminer une PNEC pour le sol en utilisant la méthode du coefficient de partage (Commission Européenne, 1996).

$$PNEC_{SOL} = K_{SOL-EAU} / RHO_{SOL} \cdot PNEC_{EAU} \cdot 1\ 000$$

RHO_{SOL} = densité du sol (humide) (valeur par défaut : 1 700 kg/m³)

$K_{SOL-EAU}$ = coefficient de partage sol eau (0,79 m³.m⁻³)

$$= Fair_{Sol} \cdot Kair-eau + Feau_{Sol} + Fsolid_{Sol} \cdot Kp_{Sol} \cdot RHOsolid$$

$Kair-eau$: coefficient de partage entre l'air et l'eau (0,099)

$Fair_{Sol}$: Fraction d'air dans le sol (défaut : 0,2 m³.m⁻³)

$Feau_{Sol}$: Fraction d'eau dans le sol (défaut : 0,2 m³.m⁻³)

$Fsolid_{Sol}$: Fraction solide dans le sol (défaut : 0,6 m³.m⁻³)

Kp_{Sol} : coefficient de partage eau-sol (L.kg⁻¹)

$RHOsolid$: densité de la phase solide (défaut 2,5 kg.L⁻¹)

D'où :

$$PNEC_{SOL} = 46 \mu\text{g/kg sol humide} = 52 \mu\text{g/kg sol sec}$$

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.

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

6.1 Familles de substances

Composés Organo-Halogénés Volatils (COHV). Dans la suite de ce paragraphe, on utilisera la dénomination IUPAC "dichlorométhane".

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

6.2 Principes généraux

6.2.1 Eau

Prélèvement

Prélèvement en flacon scellé : au moment du prélèvement, bien rincer le flacon avec l'eau à analyser et prélever au moins deux échantillons. L'emploi de flacon scellé type pénicilline est fortement conseillé. Lors du transport, éviter les brusques variations de température. L'analyse doit être effectuée dans les meilleurs délais et les échantillons maintenus à l'obscurité, dans une enceinte froide (4°C) jusqu'à l'analyse

Extraction

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

- **Par headspace :** 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 and trap :** le dichlorométhane contenu dans l'échantillon d'eau est transféré efficacement de la phase aqueuse à la phase vapeur par barbotage avec un gaz inerte puis la vapeur est entraînée à travers un piège adsorbant servant à collecter les composés organiques. Le piège est ensuite 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 (Solid Phase Micro Extraction) :** cette méthode offre une sensibilité intermédiaire entre la méthode headspace et la méthode purge and trap. Le principe consiste à introduire une fibre de silice (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 en 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 analytique est ensuite identique à celui de la méthode headspace (CG/ECD, CG/MS). Les cinétiques d'absorption / désorption étant délicates à maîtriser, il y a lieu à chaque fois (changement de matrice de l'échantillon) de bien optimiser ces paramètres. C'est cependant une méthode qui commence à être couramment utilisée dans les laboratoires (méthode intéressante pour faire un balayage rapide des échantillons à analyser).

Dosage

Quelle que soit la matrice, le dosage se fait dans un premier temps par séparation des composés par un système chromatographique en phase gazeuse et dans un deuxième temps détection et dosage par un détecteur spécifique (ECD/PID/FID ou SM). Pour le système

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

chromatographique, différents types de colonnes peuvent être utilisés en fonction du gaz injecté.

6.2.2 Air

Prélèvement

Prélèvement sur tube de charbon actif :

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

Prélèvement statique : Le support de prélèvement consiste en un tube du charbon actif, séparé de l'air ambiant par différents obstacles, généralement la taille de l'ouverture du tube. Le rendement d'absorption est déterminé par étalonnage dans une atmosphère de référence. Les composés volatils migrent sur le support de prélèvement par diffusion. La durée du prélèvement conseillée est de 8 heures.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Extraction

Prélèvement dynamique par pompage : récupérer les deux zones du tube de charbon actif séparément dans un flacon à fermeture hermétique.

Extraction du dichlorométhane par l'ajout de disulfure de carbone dans chaque flacon et possibilité d'ajouter un étalon interne tel que l'éthylbenzène, l'octane etc.

Mise sous agitation pendant environ 30 minutes

Prélèvement statique : le charbon actif est récupéré dans un flacon, le dichlorométhane est désorbé par l'ajout de disulfure de carbone.

Mise sous agitation pendant environ 30 minutes.

Dosage

Quelle que soit la matrice, le dosage se fait dans un premier temps par séparation des composés par un système chromatographique en phase gazeuse et dans un deuxième temps détection et dosage par un détecteur spécifique (ECD/PID/FID ou SM). Pour le système chromatographique, différents types de colonnes peuvent être utilisés en fonction du gaz injecté.

6.2.3 Sols

Prélèvement

Prélèvement *in situ* des gaz : Les gaz du sol sont prélevés par aspiration à partir d'une canne enfoncée dans le sol pour être analysés sur le site ou au laboratoire. Le débit ne doit pas être trop élevé pour éviter l'aspiration de l'air atmosphérique. Il est généralement de l'ordre de 300 mL/min à 500 mL/min pour les mesures faites à l'aide d'analyseurs portables et ne devra pas dépasser 2 L/min pour les tubes d'adsorption.

Prélèvement d'un échantillon de sol : Il est conseillé d'éviter au maximum tout remaniement des échantillons. 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 plus brefs délais (48 h max.). La conservation maximale de l'échantillon est de 4 jours.

Extraction

Concentrations inférieures à 1 mg/kg :

Une aliquote de l'échantillon de sol est introduit dans de l'eau contenant des étalons internes (exemple : 10 g de sol pour 100 mL d'eau) ; l'ensemble est chauffé à 40 °C. Un gaz inerte balaye la solution et entraîne les composés volatils qui sont ensuite piégés sur un support adsorbant solide (par exemple Tenax®, ou Carbotrap® à base de carbone graphitisé). Les COV

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

(dont le dichlorométhane) sont ensuite désorbés du tube chauffé grâce à un gaz inerte qui va directement dans le chromatographe.

Concentrations supérieures à 1 mg/kg :

L'échantillon de sol est extrait par un solvant polaire (du méthanol par exemple). Une fraction de l'extrait est ajoutée à une solution aqueuse, cette fraction dépendant de la concentration de COV attendue. On considère ensuite cette solution aqueuse en headspace, en purge and trap ou en SPME.

Dosage

Quelle que soit la matrice, le dosage se fait dans un premier temps par séparation des composés par un système chromatographique en phase gazeuse et dans un deuxième temps détection et dosage par un détecteur spécifique (ECD/PID/FID ou SM). Pour le système chromatographique, différents types de colonnes peuvent être utilisés en fonction du gaz injecté.

6.3 Principales méthodes

6.3.1 Présentation des méthodes

A / ISO/DIS 16200-2 (juin 2000). - 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.

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 de noix de coco, 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/m³ à 1 000 mg/m³ 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 calibrage dans une atmosphère de référence. Les composés volatils migrent sur le support de prélèvement par diffusion.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Le dichlorométhane ainsi piégé est désorbé à l'aide d'un solvant compatible avec la suite du processus analytique, généralement le disulfure de carbone, et la solution est analysée par chromatographie en phase gazeuse à l'aide d'un appareillage équipé d'un détecteur à ionisation de flamme, d'un détecteur à capture d'électrons ou d'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.

B / ISO/DIS 16200-1 (avril 2000). - Air des lieux de travail - Prélèvement et analyse des composés organo-volatils par désorption par solvant et chromatographie gazeuse - Première partie : Prélèvement par pompage.

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 de noix de coco, 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/m³ à 1 000 mg/m³ pour un composé et pour 10 litres d'air prélevé.

Principe

Un volume connu d'air est prélevé à l'aide d'une pompe au travers d'un tube rempli d'adsorbant adapté. Le dichlorométhane ainsi piégé est désorbé à l'aide d'un solvant compatible avec la suite du processus analytique, généralement le disulfure de carbone, et la solution est analysée par chromatographie en phase gazeuse à l'aide d'un appareillage équipé d'un détecteur à ionisation de flamme, d'un détecteur à capture d'électrons ou d'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.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

C / ISO/DIS 15009 (1999): 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.

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 dichlorométhane est de 0,01 mg/kg.

Principe

Les échantillons pour essai sont prélevés sur un échantillon de sol brut provenant du terrain, sans traitement préalable.

L'échantillon pour essai est extrait par du méthanol, une partie de l'extrait méthanolique est placée dans un récipient de purge rempli d'eau. Les composés volatils dont le dichlorométhane 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 dirigés vers le CG par le gaz vecteur. Les différents composés sont ensuite séparés à l'aide d'une colonne capillaire de faible polarité. Le dichlorométhane sera dosé à l'aide d'un détecteur à ionisation de flamme (FID).

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 dichlorométhane dans ce local.

D / PR NF ISO 14507 (projet de norme déc. 1996) : Qualité du sol - Pré-traitement des échantillons pour la détermination des contaminants organiques.

Domaine d'application

La norme définit une méthode de pré-traitement des échantillons de sol en laboratoire avant détermination des contaminants organiques. Le 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.

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

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

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.

E / XP X 31- 612 (1997) : Qualité du sol - Méthodes de détection et de caractérisation des pollutions - Mesures *in situ* des COV dans les gaz du sol et du sous-sol d'un site

Domaine d'application

Le document décrit deux méthodes de dosage des COV (dont le dichlorométhane) prélevés en direct dans les gaz du sol et du sous-sol d'un site. La détermination d'un indice global COV peut-être effectué à l'aide de deux types de détecteurs : le détecteur à ionisation de flamme (FID) ou le détecteur à photo- ionisation (PID). Ces méthodes semi-quantitatives ont pour but de fournir une évaluation de la répartition spatiale des COV dans la zone non saturée du sol et du sous-sol.

Principe

Détecteur FID : Les gaz prélevés *in situ* à l'aide d'une pompe sont acheminés vers une cellule où ils s'ionisent sous l'action d'un brûleur alimenté par de l'hydrogène ou un mélange H₂/He en présence d'O₂ ou d'air. Pour un échantillon donné, l'intensité du courant d'ionisation produit est proportionnelle à la quantité d'ions formés.

Détecteur PID : Les gaz prélevés *in situ* à l'aide d'une pompe sont acheminés vers une chambre de mesure où ils sont ionisés par le flux d'énergie d'une lampe (10 eV). Les ions produits génèrent un courant électrique mesurable.

Interférences

Un certain nombre de facteurs peuvent perturber les mesures effectuées avec l'un ou l'autre des détecteurs. Les principaux sont :

Pour le PID : l'humidité du gaz qui entraîne une diminution du signal, et les poussières qui affectent la réponse en absorbant la lumière UV et en réduisant l'énergie émise.

Pour le FID : le taux d'oxygène du gaz, dont la baisse entraîne une diminution du signal, voire une extinction de la flamme (O₂ < 15 %)

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Pour les deux détecteurs : les ondes électromagnétiques, les fortes concentrations, les variations de débit du gaz prélevé qui entraînent une instabilité de la réponse, le taux d'humidité du sol qui influence la teneur en phase gazeuse des COV.

F / XP X 31- 613 (1997) : Qualité des sols - Méthodes de détection et de caractérisation des pollutions - Prélèvement dynamique des gaz dans les sols en vue d'un criblage de terrain.

Domaine d'application

Cette norme présente les différentes méthodes de prélèvement de gaz qui peuvent être mises en œuvre lors d'un criblage de terrain. Les méthodes permettent de détecter et de délimiter une zone polluée par une analyse de la phase gazeuse interstitielle de la zone non saturée. Les mesures réalisées n'ont qu'un caractère semi-quantitatif. Les échantillons peuvent être traités sur place en ligne ou prélevés pour analyse en laboratoire. Les méthodes ne concernent que les mesures de gaz à faible profondeur (< 3 mètres), dans des sols à perméabilité moyenne (10^{-5} m/s) et en zone non-saturée. Elles sont également limitées par la résistance du milieu à l'enfoncement de la canne de prélèvement.

Principe

Une fois la canne enfoncée à la profondeur désirée, elle est reliée à un système de pompage par l'intermédiaire d'un tube inerte.

L'opération comprendra les trois étapes suivantes :

- Purger le système pour éliminer l'air ambiant du système de prélèvement. Le pompage de cinq fois son volume est recommandé avant la mesure ou le prélèvement.
- Prélèvement des gaz :
 - par connexion à la canne d'un tube inerte (ce qui permet une mesure immédiate en continu),
 - par une seringue volumétrique étanche au gaz à travers un septum ou un tube inerte placé sur le circuit (ce qui permet une analyse sur site à l'aide d'un chromatographe en phase gazeuse),
 - par aspiration d'un volume connu de gaz à travers un tube d'adsorption (ce qui permet une analyse immédiate ou ultérieure),
 - par collecte des gaz du sol dans des conteneurs souples et rigides (ce qui permet une analyse ultérieure de contrôle),
- Nettoyage du système à chaque fois que la canne est retirée du sol.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Interférences

Les conditions climatiques et météorologiques ont une grande influence sur les gaz des sols. En effet, les mesures ne sont pas recommandées dans certaines conditions climatiques comme par exemple les périodes de gel ou de fortes pluies.

G / NF EN ISO 10301 (1997) - Qualité de l'eau - Dosage des hydrocarbures halogénés hautement volatils - Méthodes par chromatographie en phase gazeuse

Domaine d'application

La norme prescrit deux méthodes pour le dosage des hydrocarbures halogénés hautement volatils (dont le dichlorométhane) par chromatographie en phase gazeuse :

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 dichlorométhane est de 5-10 µg/L.

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 dichlorométhane est de 100 µg/L environ.

Principe

- Méthode par extraction liquide/liquide

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

- Méthode par 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 dichlorométhane, représentative de la teneur du prélèvement, est ensuite déterminée par chromatographie en phase gazeuse, avec détection ECD. Deux approches d'étalonnage sont détaillées, étalonnage interne ou étalonnage externe.

Interférences

- Méthode par extraction liquide/liquide

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Les interférences peuvent être dues à la procédure d'échantillonnage, aux flacons et 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 essais à blanc.

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

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

H / EPA 5030A (1992): Purge and Trap.

Domaine d'application

La méthode permet de déterminer les composés organiques volatils (dont le dichlorométhane) dans une variété de matrices. Elle est applicable aux échantillons d'eau, d'eau de surface, aux déchets, aux solvants usés, aux huiles usées, aux sols, aux sédiments. La méthode EPA 5030A peut être utilisée pour la plupart des composés organo-volatils qui ont un point d'ébullition au-dessous de 200°C et sont insolubles ou légèrement solubles dans l'eau. Les composés volatils solubles dans l'eau peuvent être inclus dans cette technique analytique, toutefois, les limites de quantification (par GC ou GC/MS) sont approximativement 10 fois plus élevées.

La méthode décrit la préparation de l'échantillon (matrice liquide ou solide) et l'extraction pour l'analyse des organo-halogénés volatils (dont le dichlorométhane) par purge and trap. La détection peut être effectuée selon les diverses méthodes US EPA suivantes : **EPA 8021A (1994)** « *Dosage des composés volatils halogénés par chromatographie gaz avec colonne capillaire, utilisation des détecteurs PID et ECD en série* », **EPA 8260A (1994)** « *Dosage des composés organiques volatils par chromatographie gaz couplée à la spectrométrie de masse avec colonne capillaire* ».

La méthode de dosage **EPA 8021A** permet de doser les composés volatils halogénés à des concentrations de l'ordre de 0,1 µg/L à 200 µg/L. La limite de quantification pour le dichlorométhane est de 1 µg/L dans les échantillons d'eau de surface.

La limite estimée de quantification par la méthode **EPA 8260A** pour le dichlorométhane est de 5 µg/L dans les échantillons d'eau de surface, de 0,5 mg/kg de produit sec pour les déchets et de 5 µg/kg de produit sec pour les sols et les sédiments.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Principe

- Échantillon d'eau : un gaz inerte balaye le flacon contenant l'échantillon d'eau à température ambiante. Il se crée un équilibre entre la phase liquide et la phase gazeuse. Piégeage de la phase gazeuse sur colonne et désorption thermique
- Échantillon de sol ou de sédiments :

1. Concentrations inférieures à 1 mg/kg :

L'échantillon de sol est mis en suspension dans de l'eau contenant des étalons internes ; l'ensemble est chauffé à 40°C. Un gaz inerte bulle dans la solution et entraîne les composés volatils qui sont ensuite piégés par un support adsorbant solide. Les COV (dont le dichlorométhane) sont ensuite désorbés thermiquement sous flux gazeux et entraînés vers le chromatographe.

2. Concentrations supérieures à 1 mg/kg :

L'échantillon de sol est extrait par du méthanol. Une fraction de l'extrait est ajoutée à une solution aqueuse, cette fraction dépendant de la concentration de COV attendue. La suite du protocole est exactement la même que ci-dessus.

Interférences

Les échantillons peuvent être contaminés par diffusion de composés organiques volatils (en particulier les chlorofluorocarbures) au niveau du système d'injection. Les sources majeures de contaminations sont les matériaux volatils présents dans le laboratoire et les impuretés présentes dans le gaz inerte et dans la chambre d'ions. L'utilisation de tubes plastiques, ou le contrôle de débit avec des appareils comportant des pièces en caoutchouc doivent être évités.

La prise d'essai de l'extrait méthanolique pour les concentrations supérieures à 1 mg/kg doit être minimale, ce pour éviter de saturer le support solide.

I / NF X 43-252 (1991). Qualité de l'air - Échantillonnage et analyse des polluants gazeux sur charbon actif - Prélèvement par pompage.

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 complexes, de niveaux très faibles de concentration, de substances particulièrement volatiles (par exemples à l'état gazeux à la température ordinaire), d'hygrométrie élevée, ou de la mise en œuvre de quantité réduite de charbon.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

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 la durée de prélèvement.

Principe

Le charbon actif possède la propriété de fixer les vapeurs de nombreux produits organiques. Dans certaines conditions, la quantité fixée sur un tube correspondant à un volume d'air déterminé, aspiré à l'aide d'une pompe, permet de calculer la concentration moyenne des vapeurs de dichlorométhane dans l'air prélevé pendant la durée de pompage.

Le dichlorométhane est ensuite désorbé du charbon par du disulfure de carbone et dosé en chromatographie gazeuse avec détection par ionisation de flamme, mais toute autre méthode de détection de performance au moins équivalente peut être employée.

Interférences

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

J / EPA 3810 (1986) Espace de tête statique

Domaine d'application

Cette méthode permet de déterminer les composés organiques volatils (dont le dichlorométhane) dans une variété de matrices. Elle est applicable aux échantillons d'eau, d'eau de surface, aux déchets, aux solvants usés, aux huiles usées, aux sols, aux sédiments. Cette technique est moins fiable que la technique purge and trap et ne doit être utilisée que pour avoir une première évaluation de la contamination de l'échantillon. D'autre part, la technique n'est efficace que pour les composés organo-halogénés volatils dont le point d'ébullition est inférieur à 125°C.

La méthode est une technique espace de tête statique pour l'extraction des composés organo-volatils. C'est une méthode simple qui permet de faire un balayage rapide des échantillons à analyser. La détection des organo-halogénés volatils (dont le dichlorométhane) peut être effectuée selon les diverses méthodes US EPA suivantes : **EPA 8010B (1994)** « *Dosage des composés organo-halogénés volatils* » et **EPA 8240B (1994)** « *Dosage des composés organiques volatils par chromatographie gaz couplée à la spectrométrie de masse* ». La sensibilité de la méthode dépend de l'équilibre des différents composés entre la phase gazeuse et la phase dissoute.

La méthode de dosage **EPA 8010B** annonce une limite de détection de 0,003 µg/L pour le dichlorométhane.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Le limite de quantification du dichlorométhane selon la méthode **EPA 8240B** est de 5 µg/kg de produit sec dans les sols et les sédiments, 0,5 mg/kg pour les déchets et de 5 µg/L pour les eaux de surface.

Principe

L'échantillon est placé dans un flacon scellé à 90°C jusqu'à l'obtention d'un équilibre thermodynamique. Une seringue prélève alors une fraction de la phase gazeuse et l'injecte directement dans le chromatographe.

Interférences

Les échantillons peuvent être contaminés par diffusion de composés organiques volatils (en particulier les chlorofluorocarbures) au niveau du système d'injection.

L'étalonnage et les blancs de manipulation fournissent l'information sur la présence de contaminants.

Éviter de passer des échantillons peu pollués en composés après des échantillons fortement pollués car il y a risque d'effet mémoire. Pour pallier ce problème, laver la seringue avec un détergent, la rincer avec de l'eau distillée et la sécher au four à 105° C.

6.3.2 Autres méthodes

K / Méthode OSHA N°7 (1979, révisée en 2000) Vapeurs organiques

L / Méthode NIOSH 1003 (1984) - Hydrocarbures halogénés

6.3.3 Tableau de synthèse

| | Air | Eaux | Sols |
|-------------------------------|------------------|---------|------------------|
| Prélèvement et pré-traitement | A, B, G, I, K, L | | D, E, F |
| Extraction | A, B, G, I, K, L | G, H, J | C, E, F, G, H, J |
| Dosage | A, B, G, I, K, L | G, H, J | C, E, F, G, H, J |

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.

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.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

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. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.

Baars A.J., Theelen R.M.C., Janssen P.J.C.M., Hesse J.M., van Apeldoorn M.E., Meijerink M.C.M., Verdam L. and Zeilmaker M.J. (2001) - Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels RIVM, Rijnsinstituut voor volksgezondheid en milieu. report 711 701 025.

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.

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.

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.

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.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

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.

Buccafusco R.J., Ells 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.

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.

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.

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

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.

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

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

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.

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

EPRI (1988) - Chemical data for predicting the fate of organic compounds in water. Electric Power Research Institute - Database. In: Anonymous California: Tetra Techn.Inc. volume 2.

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.

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.

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.

Green T., Proven W.M. and Nash J.A. (1986) - Methylene chloride (dichloromethane): 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.

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.

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 Aerospace Medical research Laboratory, 199-208.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

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.

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. (1989) - Handbook of Environmental Fate and Exposure Data for Organic Chemicals. Boca, Raton, Boston, London, New-York, Washington, Lewis, vol 1.

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 (2002) - Dichloromethane. Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <http://www.toxnet.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. IARC Monographs on the Evaluation on Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France. World Health Organization - International Agency for Research on Cancer, vol 71 (part 1), pp. 251-315

INRS (1997) - Fiche toxicologique n° 34 - Dichlorométhane. Institut National de Recherche et de Sécurité. <http://www.inrs.fr/index fla.html>.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

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

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

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

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, vol 5, p 686, 3rd Ed.

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. *Teratog Carcinog Mutagen*, **9**, 1, 61-69.

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.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

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.

Mennear 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. S. Budavari, M. J. O'Neil, A. Smith, P. E. Heckelman and J. F. Kinneary, p 6142, 12th Ed.

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. Handbook of toxicology III: insecticides, a compendium. London, Saunders, pp. 485-486.l

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 *Esenia foetida*. *J Environ Qual*, **14**, 3 S, 383-388.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

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.

OMS (1996) - Guidelines for drinking-water quality. World Health Organization. Geneva. 2nd Ed.

OMS (2000) - Air Quality Guidelines for Europe. World Health Organization. Copenhagen. 2nd Ed.

OMS (2004) - Guidelines for drinking-water quality. World Health Organization. Geneva. 3rd Ed.

OMS IPCS (1984) - Environmental Health Criteria 32 - Methylene Chloride. World Health Organisation, International Programme on chemical Safety. <http://www.inchem.org>.

OMS IPCS (1996) - Environmental Health Criteria 164 - Methylene chloride (second edition). World Health Organisation, International Programme on chemical Safety. <http://www.inchem.org>.

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. Environmental contaminant Reference Databook, Van Nostrand Reinhold, vol 1, p 820.

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.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

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.

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 Wassergefährdender Stoffe als Grundlage für Wasserqualitätsstandards Testbericht: Wassergefährdende 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.

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.

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.

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.

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

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.

STF (1991). Soil Transport and Fate Database and Model Management System - Environmental Systems and Technologies. Blacksburg (USA), Version 2.0.

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.

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. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, VCH. B. Elvers, S. Hawkins and G. Schulz, pp. 235-237, 5th Ed.

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 (1992). Dermal exposure assessment: principles and applications. U.S. Environmental Protection Agency. Interim report. EPA/600/8-91/011B. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

US EPA (1996) - Soil Screening Guidance: technical background document. U.S. Environmental Protection Agency. Washington. <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

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Assessment. Washington DC. EPA/600/8-82/004F.
<http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

US EPA (IRIS) (1988) - Dichloromethane - Reference dose for chronic oral exposure (RfD).
<http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.

US EPA (IRIS) (1995) - Dichloromethane: Reference dose for chronic oral exposure ERU_i, ERU_o. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.

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, p 676, 2nd Ed.

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. *Behavioral Toxicology: Early Detection of Occupational Hazards*. 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.