

Le présent rapport exprime les vues collectives d'un groupe international d'experts et ne représente pas nécessairement les décisions ou la politique officiellement adoptées par le Programme des Nations Unies pour l'Environnement, l'Organisation internationale du Travail ou l'Organisation mondiale de la Santé.

Critères d'hygiène de l'environnement 32

CHLORURE DE MÉTHYLÈNE

Publié sous la triple égide
du Programme des Nations Unies pour l'Environnement,
de l'Organisation internationale du Travail et de
l'Organisation mondiale de la Santé.



Organisation mondiale de la Santé
Genève, 1986

Le *Programme international sur la sécurité des substances chimiques (IPCS)* est un organisme qui relève à la fois du Programme des Nations Unies pour l'Environnement, de l'Organisation internationale du Travail et de l'Organisation mondiale de la Santé. Son principal objectif est d'effectuer et de diffuser des évaluations relatives aux effets des produits chimiques sur la santé de l'homme et sur la qualité de l'environnement. Comme activités annexes, il faut citer la mise au point de méthodes épidémiologiques, de méthodes expérimentales de laboratoire et de méthodes d'évaluation des risques dont l'utilisation permettrait d'obtenir des résultats comparables au plan international, ainsi que le développement des personnels en matière de toxicologie. Par ailleurs, l'IPCS travaille à l'élaboration de méthodes pratiques permettant de faire face aux accidents associés aux produits chimiques, assure la coordination des essais de laboratoire et des études épidémiologiques et s'emploie à promouvoir les recherches sur les mécanismes de l'action biologique des produits chimiques.

ISBN 92 4 254092 7

© Organisation mondiale de la Santé, 1986

Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé bénéficient de la protection prévue par les dispositions du Protocole N° 2 de la Convention universelle pour la Protection de Droit d'Auteur. Pour toute reproduction ou traduction partielle ou intégrale, une autorisation doit être demandée au Bureau des Publications, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse. L'Organisation mondiale de la Santé sera toujours très heureuse de recevoir des demandes à cet effet.

Les appellations employées dans cette publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part du Secrétariat de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites.

La mention de firmes et de produits commerciaux n'implique pas que ces firmes et produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

TABLE DES MATIERES

	<u>Page</u>
CRITERES D'HYGIENE DE L'ENVIRONNEMENT POUR LE CHLORURE DE METHYLENE	
PREFACE.	7
1. RESUME	9
2. PROPRIETES ET METHODES D'ANALYSE.	12
2.1 Propriétés physico-chimiques du chlorure de méthylène	12
2.2 Méthodes d'analyse.	13
3. PRODUCTION, UTILISATIONS, ELIMINATION DES DECHETS; TRANSPORT ET DISTRIBUTION DANS L'ENVIRONNEMENT . . .	16
3.1 Production, utilisations, élimination des déchets.	16
3.1.1 Volume et technologie de la production	16
3.1.2 Utilisations	16
3.1.3 Elimination des déchets.	16
3.2 Transport et distribution dans l'environnement	17
4. CONCENTRATIONS ENVIRONNEMENTALES ET EXPOSITIONS CORRESPONDANTES.	19
4.1 Air	19
4.2 Eau	19
4.3 Aliments.	19
4.4 Exposition professionnelle.	20
4.5 Exposition contrôlée.	20
5. CHIMIOBIOCINETIQUE ET METABOLISME.	22
5.1 Absorption.	22
5.1.1 Expérimentation animale.	22
5.1.2 Etudes sur l'homme	22
5.2 Distribution.	23
5.2.1 Expérimentation animale.	23
5.2.2 Etudes sur l'homme	24
5.3 Métabolisation.	24
5.3.1 Expérimentation animale.	24
5.3.1.1 Voies enzymatiques.	25
5.3.2 Etudes sur l'homme	26

	<u>Page</u>
5.4 Excrétion	27
5.4.1 Expérimentation animale	27
5.4.2 Etudes sur l'homme	28
6. EFFETS SUR LES ORGANISMES PRESENTS DANS L'ENVIRONNEMENT.	29
7. EFFETS SUR LES ANIMAUX	32
7.1 Exposition de courte durée.	32
7.1.1 Exposition par inhalation.	33
7.1.2 Exposition par voie orale.	34
7.1.3 Exposition par voie intrapéritonéale	35
7.1.4 Effets sur les yeux et la peau	35
7.2 Exposition prolongée et cancérogénicité	35
7.2.1 Exposition par inhalation.	35
7.2.2 Exposition par voie orale.	36
7.3 Mutagénicité.	38
7.4 Effets sur la reproduction et tératogénicité.	39
8. EFFETS SUR L'HOMME	40
8.1 Exposition de courte durée.	40
8.1.1 Etudes contrôlées.	40
8.1.2 Exposition accidentelle	40
8.1.3 Effets sur les yeux et la peau	41
8.2 Exposition prolongée.	41
8.2.1 Exposition professionnelle	41
8.2.2 Etudes de mortalité.	43
9. EVALUATION DES DANGERS POUR LA SANTE HUMAINE	45
10. QUELQUES EXEMPLES DE REGLEMENTATION, DIRECTIVES ET NORMES EN VIGUEUR.	48
10.1 Exposition professionnelle.	48
10.2 Teneur des denrées alimentaires	48
10.3 Stockage et transport	48
BIBLIOGRAPHIE.	50

GROUPE DE TRAVAIL DES CRITERES D'HYGIENE DE L'ENVIRONNEMENT
POUR LE CHLORURE DE METHYLENE

Membres

- Dr C.M. Bishop, Health and Safety Executive, Londres,
Angleterre
- Dr. V Hristeva-Mirtcheva, Institut d'Hygiène et de Médecine du
Travail, Sofia, Bulgarie
- Dr R. Lonngren, Office national de contrôle des produits
chimiques, Solna, Suède (Président)
- Dr M. Martens, Institut d'Hygiène et d'épidémiologie,
Bruxelles, Belgique
- Dr W.O. Phoon, Département de médecine sociale et de santé
publique, Faculté de Médecine, Université de Singapour,
République nationale de Singapour
- Dr L. Rosenstein, Assessment Division, Office of Toxic
Substances, US Environmental Protection Agency, Washington
DC, Etats-Unis d'Amérique
- M.C. Satkunanathan, Consultant, Colombo, Sri Lanka
(Rapporteur)
- Dr G.O. Sofoluwe, Oyo State Institute of Occupational Health,
Ibadan, Nigéria
- Dr A. Takanaka, Division de pharmacologie, Centre de recherche
sur la sécurité des produits biologiques, Institut
national des sciences de l'hygiène, Tokyo, Japon
- Dr R.G. Tardiff, Life Systems, Inc., Arlington, VA, Etats-Unis
d'Amérique

Représentant d'autres organisations

- Dr J.P. Tassignon, Centre européen d'écologie et de toxicologie
de l'industrie chimique, Bruxelles, Belgique

Observateurs

- Dr M. Nakadate, Division de l'information sur la sécurité des
produits chimiques, Institut national des sciences de
l'hygiène, Tokyo, Japon
- Dr R. McCaughy, Carcinogen Assessment Division, US
Environmental Protection Agency, Washington, DC,
Etats-Unis d'Amérique

Secrétariat

- Dr M. Gilbert, Registre international des substances chimiques potentiellement toxiques, Programme des Nations Unies pour l'environnement, Genève, Suisse
- Dr K.W. Jager, Spécialiste scientifique, Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse
- Dr M. Mercier, Administrateur du Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse
- Dr F. Valić, Spécialiste scientifique, Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse (Secrétaire)
- Dr G.J. Van Esch, Institut national de santé publique, Bilthoven, Pays-Bas (Conseiller temporaire)
- Dr T. Vermeire, Institut national de santé publique, Bilthoven, Pays-Bas (Conseiller temporaire)

Le Groupe de travail des Critères d'hygiène de l'environnement pour le chlorure de méthylène s'est réuni à Bruxelles, du 19 au 22 septembre 1983. Le Professeur A. Lafontaine a ouvert la réunion et souhaité la bienvenue aux participants au nom du Gouvernement hôte, tandis que le Dr M. Mercier, Administrateur de l'IPCS, en faisait de même pour le compte des Directeurs des trois Organisations qui assurent conjointement le patronage de l'IPCS (OIT/OMS/PNUE). Après avoir étudié et révisé le second avant-projet du document de la série des Critères consacré au chlorure de méthylène, le Groupe de travail a procédé à l'évaluation des risques qui découlent pour la santé de l'exposition à ce produit.

Que tous ceux qui ont contribué à la préparation et à la mise au point définitive du présent document soient remerciés comme il convient, et plus particulièrement les rédacteurs de l'avant-projet, le Dr G.J. Van Esch et le Dr T. Vermeire.

* * *

La publication de ce document de la série des Critères d'hygiène de l'environnement a été financée en partie par le Department of Health and Human Services des Etats-Unis d'Amérique, au titre d'un contrat conclu avec un centre collaborateur de l'OMS pour les effets de l'environnement sur la santé, le National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park (Caroline du Nord, Etats-Unis d'Amérique).

PREFACE

Le présent numéro de la série Critères d'hygiène de l'environnement inaugure une conception légèrement différente, visant à d'avantage de concision. Bien que le document soit fondé sur un dépouillement exhaustif de la littérature scientifique originale disponible, seules les références essentielles ont été citées. On peut se procurer un profil de données détaillé ainsi qu'un fichier juridique concernant le chlorure de méthylène en s'adressant au Registre international des substances chimiques potentiellement toxiques, Palais des Nations, 1211 Genève 10, Suisse (n° de tél. : 98 84 00 ou 98 58 50).

L'accent est mis dans ce qui suit sur la description et l'évaluation des dangers que le chlorure de méthylène fait peser sur la santé humaine et sur l'environnement.

Bien que tout ait été mis en oeuvre pour que les renseignements contenus dans les documents de critères soient présentés avec le plus d'exactitude possible sans en retarder indûment la publication, il est possible que des erreurs se soient glissées dans les textes déjà publiés ou apparaissent dans des publications ultérieures. Dans l'intérêt de tous les utilisateurs des documents de critères relatifs à l'hygiène de l'environnement, les lecteurs sont priés de bien vouloir indiquer à l'Administrateur du Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse, les erreurs qu'ils ont pu relever afin qu'elles puissent faire l'objet de rectificatifs qui seront joints aux volumes ultérieurs.

1. RESUME

Le chlorure de méthylène (dichlorométhane) est très utilisé comme solvant polyvalent et pour le décapage des surfaces peintes. L'évaluation de sa toxicité peut être rendue plus délicate du fait de la présence fréquente, dans les produits commerciaux, de stabilisants et d'autres solvants. Le dosage du chlorure de méthylène peut se faire par chromatographie en phase gazeuse à partir d'une concentration minimale d'environ $0,02 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dans l'air et de $0,1 \mu\text{g}/\text{litre}$ dans l'eau. En gros, on peut estimer l'exposition au chlorure de méthylène en le dosant dans le sang ou dans l'air expiré. Cette exposition se traduit par une élévation du taux sanguin de carboxyhémoglobine, qui peut être mesuré. Cependant, ce taux donne une idée fautive de l'exposition chez un sujet qui a une activité physique ou qui est fumeur.

On a observé des concentrations élevées dans les locaux industriels et lors de l'utilisation du chlorure de méthylène pour décaper les surfaces peintes. Le grand public est beaucoup moins exposé à ce solvant que l'on rencontre dans l'air ambiant, dans l'eau de boisson et dans les aliments.

On estime à environ 80% la part de la production mondiale de chlorure de méthylène qui est rejetée dans l'atmosphère; toutefois, la vitesse de photodégradation rend improbable une accumulation dans l'atmosphère. Les produits initiaux sont le phosgène et le monoxyde de carbone qui sont transformés en dioxyde de carbone et en acide chlorhydrique. Dans les eaux de surface, la volatilisation constitue le principal mécanisme d'élimination, l'hydrolyse et la photodégradation jouent un rôle négligeable. Le solvant est facilement biodégradé par voie aérobie. Le risque de bioaccumulation dans l'environnement semble négligeable. Reste cependant à déterminer le comportement de ce composé dans le sol.

Chez l'homme, la principale voie d'exposition réside dans l'inhalation. Les vapeurs de chlorure de méthylène sont rapidement absorbées au niveau des poumons et des voies digestives, la quantité retenue étant directement proportionnelle à l'intensité de l'exposition. De plus, elle augmente avec l'activité physique et la masse grasseuse de l'organisme. Après absorption, le composé se répartit dans l'ensemble des tissus organiques et passe la barrière placentaire et la barrière hémato-encéphalique. L'absorption cutanée du chlorure de méthylène liquide est lente. Aux niveaux d'exposition habituels, le chlorure de méthylène absorbé est en majeure partie métabolisé en monoxyde de carbone et sans doute aussi en dioxyde, principalement au niveau du foie, des reins et des poumons. En cas d'exposition

intense, le système enzymatique microsomial (cytochrome P-450) se sature et il peut subsister dans les tissus grasseux du chlorure de méthylène non métabolisé. Même à un faible niveau d'exposition, le taux sanguin de carboxyhémoglobine peut conserver une valeur anormalement élevée pendant plusieurs heures, par suite du délai que nécessite la transformation du chlorure de méthylène contenu dans les graisses.

La toxicité du chlorure de méthylène peut être influencée par plusieurs facteurs, par exemple par l'exposition au monoxyde de carbone exogène, l'obésité du sujet en cause et l'accroissement de la charge de travail. Les principaux effets du chlorure de méthylène chez l'homme consistent dans l'élévation de la saturation du sang en carboxyhémoglobine et une dépression du système nerveux central. Les taux sanguins normaux de carboxyhémoglobine s'élèvent chez un sujet sédentaire et non fumeur après inhalation de chlorure de méthylène à la concentration de 400 mg/m^3 , pendant 7,5 h. Pour un sujet non fumeur et bien portant, l'exposition la plus faible à laquelle on observe des effets aigus à la suite de l'inhalation du produit correspond à une concentration d'environ 694 mg/m^3 sur 1,5 - 3 h. A ce niveau, on a observé certaines altérations neurocomportementales. On connaît deux cas de lésion définitive du système nerveux central consécutifs à une exposition professionnelle prolongée et intense (5 ans à $2290 - 12\ 500 \text{ mg/m}^3$ et 3 ans à $1735 - 3470 \text{ mg/m}^3$, respectivement). Malgré de nombreux rapports faisant état d'une dégénérescence grasseuse au niveau du foie et d'une dégénérescence des tubes rénaux chez l'animal, l'existence de lésions hépatiques ou rénales est discutée chez l'homme.

Les vapeurs sont modérément irritantes pour les yeux et les voies respiratoires tandis que, sous forme liquide, le produit est irritant pour la peau. Les cardiaques peuvent courir un risque plus élevé en cas d'exposition intense, particulièrement lors de l'utilisation comme décapant.

Les études in vitro ont montré que le chlorure de méthylène était faiblement mutagène pour les bactéries et les champignons. Certains effets mutagènes ont en outre été observés chez Drosophila melanogaster, mais la plupart des épreuves sur cellules somatiques mammaliennes, notamment des cellules humaines, ont été négatives.

Dans deux études d'inhalation sur le rat, aucune augmentation de la fréquence des tumeurs mammaires bénignes n'a été enregistrée chez les mâles ou les femelles exposés, par rapport à des animaux témoins tandis que, chez les animaux traités, le nombre total de tumeurs mammaires augmentait proportionnellement à la dose. Dans cette étude, on a observé chez les rats mâles une augmentation des cas de sarcomes localisés dans la région salivaire. Chez des hamsters syriens

dorés, l'incidence des tumeurs n'a pas notablement augmenté. Dans une étude réalisée sur des rats et des souris, par incorporation du produit à leur eau de boisson, aucune augmentation notable n'a été constatée en ce qui concerne la fréquence des tumeurs et l'on n'a pas observé davantage de foyers ou de zones de dégénérescence au niveau des hépatocytes.

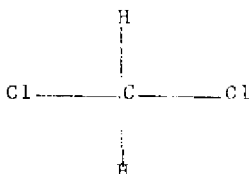
Dans deux études épidémiologiques portant sur la mortalité chez l'homme, aucune surmortalité par cancer n'a été relevée par comparaison avec des populations témoins. Les résultats des études expérimentales chez les animaux et des études épidémiologiques chez l'homme ne permettent pas de trancher sur l'éventuel pouvoir cancérigène du chlorure de méthylène chez l'animal ou chez l'homme.

Quelques observations donnent à penser que ce produit est tératogène pour l'animal.

2. PROPRIETES ET METHODES D'ANALYSE

2.1 Propriétés physico-chimiques du chlorure de méthylène

Le chlorure de méthylène (CH_2Cl_2) est un corps non inflammable et qui ne forme pas un mélange explosif avec l'air. En présence d'humidité, il s'hydrolyse très lentement. Il réagit en outre sur les radicaux hydroxyyles. A la température ambiante, le contact du composé sec avec les métaux ordinaires n'est suivi d'aucune décomposition appréciable. Au contact d'une flamme ou d'une surface de température élevée, il y a formation de phosgène et d'acide chlorhydrique.



Numéro d'enregistrement au CAS :	75-09-2
Numéro d'enregistrement au RTECS :	PA 8050000
Synonymes courants :	DCM, dichlorométhane, dichlorure de méthane, bichlorure de méthylène, dichlorure de méthylène, méthylum chloratum
Marques déposées :	Aerothème MM, Fréon 30, Narkotil, Solaesthin, Solmethine

Quelques données physiques et chimiques sur le chlorure de méthylène

état physique	liquide
couleur	incoloré
odeur	éthérée
masse moléculaire relative	84,93

point de fusion	-95°C
point d'ébullition	40°C
solubilité dans l'eau	20 g/litre à 20°C
coefficient de partage entre l'eau et l'octanol-1 (logarithme)	1,25
masse volumique	1,33 g/ml à 20°C
densité de la vapeur	2,93
tension de vapeur	46,52 kPa (349 mm Hg) à 20°C
tension superficielle	28,12 dyne/cm à 20°C
limites d'inflammabilité	0,5-2,3 g/litre dans l'oxygène 0,5-0,8 g/litre dans l'air

Facteurs de conversion pour le chlorure de méthylène et le
monoxyde de carbone

chlorure de méthylène	1 ppm = 3,47 mg/m ³ d'air
monoxyde de carbone	1 ppm = 1,14 mg/m ³ d'air

2.2 Méthodes d'analyse

Les méthodes d'échantillonnage et de dosage du chlorure de méthylène dans l'air, l'eau, les sédiments, les aliments, l'air expiré, le sang et l'urine sont récapitulées au tableau 1.

Tableau I. Échantillonnage, préparation, analyse

Milieu	Spécification	Méthode d'échantillonnage	Méthode d'analyse	Seuil de détection	Observations	Références
air	milieu professionnel	adsorption sur charbon actif en présence de sulfure de carbone	chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme	10 µg par échantillon (échantillon de 1 litre)	intervalle recommandé 350-10 400 mg/m ³ (échantillon de 1 litre)	White et al. (1970) NIOSH (1984)
air	milieu professionnel		lecture directe tube détecteur		méthode bon marché non spécifique donnant une estimation de l'exposition	Saltzman (1972)
air	milieu professionnel		spectroscopie infrarouge		surveillance continue et analyse de l'air expiré	Baretta et al. (1969)
air	milieu professionnel		photodétection	3-6 mg/m ³ (pour CO ₂)	méthode convenant pour une surveillance continue quand le chlorure de méthylène constitue le seul contaminant	Nelson & Shapiro (1971)
air	milieu ambiant		chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse	0,017 µg/m ³	analyse directe	Grimstad & Rasmussen (1975)

Tableau 1. (suite)

Milieu	Spécification	Méthode d'échantillonnage	Méthode d'analyse	Seuil de détection	Observations	Références
eau	eau potable		chromatographie gazeuse avec détection par conductivité électrolytique	0,1 µg/litre	aspersion, capture sur colonne de chromatographie gazeuse	Nicholson et al. (1977)
eau	eau potable		chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse	0,2 µg/litre	injection aqueuse directe, avec du diglycérol comme phase liquide sur pré-colonne	Fujii (1977)
sédiments		refroidissement, extraction par le pentane	chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme	0,1-1 mg/litre	sert également à l'analyse de l'eau de boisson	Dietz & Traud (1973)
aliments		extraction par l'eau et distillation sous pression réduite	chromatographie en phase gazeuse avec détection par capture d'électrons	1 mg/kg	analyse des oléorésines des épices	Page & Kennedy (1975)
sang urine air expiré			chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme	0,7 mg/m ³	analyse par la technique de l'espace de tête (sang, urine), analyse directe (air expiré)	Di Vincenzo et al. (1971)

3. PRODUCTION, UTILISATIONS, ELIMINATION DES DECHETS; TRANSPORT ET DISTRIBUTION DANS L'ENVIRONNEMENT

3.1 Production, utilisations, élimination des déchets

3.1.1 Volume et technologie de la production

En 1980, la production mondiale s'est élevée à 570 kilotonnes, dont 270 kilotonnes en Europe de l'Ouest (CEPIC, 1983). Aux Etats-Unis d'Amérique, la production est passée de 180 kilotonnes en 1971 (Gordon, 1976) à 254 kilotonnes en 1980 (RISCPT, 1984) pour atteindre 269 kilotonnes en 1981 (USITC, 1982). Au Japon, on a produit en 1980 35 kilotonnes (RISCPT, 1984).

Il existe deux principaux procédés de production : la chloration du chlorure de méthyle, obtenu par réaction du méthanol sur l'acide chlorhydrique, et la chloration directe du méthane (CIRC, 1979).

On rencontre divers additifs, notamment des stabilisants pouvant représenter 0,0001 à 1% du total : amines, crésol-4, hydroquinone, méthanol, méthyl-2 butène-2, naphthol-1, nitrométhane + dioxanne-1,4, phénol, résorcinol et thymol.

3.1.2 Utilisations

Le chlorure de méthylène est utilisé comme solvant, agent d'expansion du polyuréthane, comme constituant des décapants pour peinture, comme solvant dégraissant et comme gaz propulseur dans divers aérosols - insecticides, laques pour cheveux, shampooings et peintures. De plus en plus, il prend la place des fluorocarbures dans les aérosols. Comme solvant, il a des applications en pharmacie, en photographie dans la fabrication des fibres synthétiques et, comme solvant d'extraction, pour des substances naturelles sensibles à la chaleur, par exemple des graisses comestibles, le cacao, le beurre, la caféine et les aromatisants du houblon. Il entre également dans la constitution des produits extincteurs et sert d'insecticide pour la fumigation des céréales et d'agent de refroidissement ou de réfrigération (Gordon, 1976; CIRC, 1979).

3.1.3 Élimination des déchets

Le chlorure de méthylène peut être détruit par incinération, parfois après adsorption sur charbon actif. Les produits finaux ainsi obtenus sont le dioxyde de carbone, l'eau et l'acide chlorhydrique, lequel peut être récupéré (Gordon, 1976).

3.2 Transport et distribution dans l'environnement

Environ 80% de la production mondiale de chlorure de méthylène se retrouve dans l'atmosphère où le produit est déversé lors de son utilisation comme solvant ou comme constituant des décapants pour peinture, des aérosols, des solvants dégraisseurs et des fumigants. Des pertes minimes ont également lieu au cours de la production et du transport. Rien qu'aux Etats-Unis d'Amérique, les émissions se sont élevées en 1975 à 177 kilotonnes (Gordon, 1976). La volatilisation du produit semble également constituer un mécanisme important dans la libération de chlorure de méthylène à partir de l'eau (Dilling et al., 1975). En pratique, on a mesuré des valeurs de 33 et 38 jours pour le temps de demi-élimination dans l'eau des fleuves et rivières (Zoeteman et al., 1980).

Une fois parvenus dans la troposphère, les radicaux hydroxylés peuvent attaquer ce produit en donnant principalement du dioxyde de carbone et du chlorure d'hydrogène, à côté de petites quantités de monoxyde de carbone et de phosgène (Pearson & McConnell, 1975); Cox et al., 1976; Spence et al., 1976). Le phosgène s'hydrolyse facilement en acide chlorhydrique et en dioxyde de carbone. Cox et al. (1976) ont estimé à 0,3 an la durée de séjour du chlorure de méthylène dans la troposphère, dans l'attente de son oxydation par des radicaux hydroxylés. La photodégradation et l'hydrolyse ne semblent pas constituer des phénomènes importants (Dilling et al., 1975). Le chlorure de méthylène est absorbé par une argile sèche, la bentonite, et par la tourbe à mousse, alors qu'il ne l'est que de façon négligeable par les calcaires et le sable siliceux (Dilling et al., 1975).

Les études publiées indiquent que le chlorure de méthylène est facilement biodégradable. Il a rapidement été dégradé en aérobiose par des micro-organismes dans les eaux usées domestiques décantées contenant du chlorure de méthylène à la concentration de 5 ou de 10 mg/litre (Tabak et al., 1981). Moyennant une adaptation préalable, on a constaté que des germes contenus dans des eaux d'égout et une espèce du genre Pseudomonas dégradaient le chlorure de méthylène en aérobiose et l'utilisaient pour leur croissance à des concentrations inférieures à 425 mg/litre (Brunner et al., 1980; Rittman & McCarty, 1980). Des résultats comparables ont été obtenus par Stucki et al. (1981) avec diverses espèces de la famille des Hyphomicrobiaceae. Le chlorure de méthylène est déshalogéné par des micro-organismes aérobies contenus dans des boues municipales activées, avec formation de dioxyde de carbone et de chlorure, mais uniquement après adaptation. Le composé

s'est révélé toxique au-delà d'une concentration de 1000 mg/litre (Klečka, 1983).

4. CONCENTRATIONS ENVIRONNEMENTALES ET EXPOSITIONS CORRESPONDANTES

On voit, d'après les utilisations et les propriétés physico-chimiques du chlorure de méthylène, que l'exposition humaine se fait principalement par inhalation de vapeurs, parfois accompagnée d'un contact direct avec la peau et les yeux, tant sur les lieux de travail qu'à domicile. Une exposition beaucoup moins intense est possible chez l'homme par inhalation de chlorure de méthylène contenu dans l'air ambiant ou par ingestion du produit avec l'eau, les aliments et les boissons.

4.1 Air

La concentration de fond du chlorure de méthylène à la surface du sol se situe à 40° de latitude nord, à environ 0,12 µg/m³ selon Cox et al. (1976) et 0,17 µg/m³ selon Singh et al. (1982). Dans l'air de 7 grandes villes des Etats-Unis d'Amérique, la concentration d'échantillons recueillis sur une période de 24 h variait de 0,17 à 196,75 µg/m³, avec une moyenne de 1,35-6,76 µg/m³ (Singh et al., 1982). La plus forte concentration qu'on ait décelée dans de l'eau potable ne dépasse pas 5 µg/litre (Saunders et al., 1975; Fujii, 1977; US National Academy of Science, 1977).

4.2 Eau

Rares sont les publications qui font état de la présence de chlorure de méthylène dans les eaux naturelles. Dans une enquête effectuée aux Etats-Unis d'Amérique, 8% des eaux traitées destinées à l'approvisionnement contenaient ce composé, contre 1% seulement dans le cas des eaux brutes (US National Academy of Science, 1977). L'eau provenant d'une installation de traitement des effluents avait une teneur en chlorure de méthylène égale à 8,2 µg/litre avant son traitement, 2,9 µg/litre après traitement mais avant chloration et 3,4 µg/litre après chloration (Bellar et al., 1974). Il apparaît donc qu'il se forme du chlorure de méthylène lors de la chloration de l'eau. Des concentrations de 1-2 µg/litre (Bauer, 1978) et de 5 µg/litre (Zoeteman et al., 1980) ont été signalées au même endroit, dans le Rhin.

4.3 Aliments

Il existe un rapport qui fait état de la présence de chlorure de méthylène, utilisé comme produit d'extraction,

dans 15 oléorésines d'épices sur 17, à raison de 1-83 mg/kg de substance fraîche (Page & Kennedy, 1975).

4.4 Exposition professionnelle

L'exposition au chlorure de méthylène a été étudiée aux Etats-Unis d'Amérique dans des professions très diverses : entretien courant de moteurs Diesel, peinture de cabines au pistolet, construction de citernes en matière plastique, fabrication de skis, nettoyage des têtes de mélange et des buses dans l'industrie des plastiques expansés. Les concentrations allaient d'une valeur inférieure au seuil de détection à 257 mg/m³ d'air. Dans une usine chimique, la concentration moyenne pondérée sur une durée de 8 h s'est révélée égale à 3040 mg/m³, avec des valeurs extrêmes allant d'une valeur inférieure au seuil de détection à 19 150 mg/m³ (NIOSH, 1976). En Tchécoslovaquie et aux Etats-Unis d'Amérique, dans des unités de production de fibres d'acétate de cellulose, la concentration atmosphérique du chlorure de méthylène dans un ensemble de 335 échantillons allait de 100 à 17 000 mg/m³ (Kuzelova & Viasak, 1966; NIOSH, 1976). Aux Etats-Unis d'Amérique, dans une autre unité de production de fibres d'acétate de cellulose, la valeur médiane des concentrations moyennes pondérées sur 8 h se situait entre 280 et 1650 mg/m³ (Ott et al., 1983). Dans un salon de beauté dont les clients et le personnel étaient exposés au chlorure de méthylène par suite de l'utilisation de ce composé comme gaz propulseur dans des bombes de laque pour cheveux, la concentration moyenne de fond était inférieure à 6,9 mg/m³ tandis que la concentration de pointe atteignait 451 mg/m³, immédiatement après la pulvérisation de laque sur les coiffures (Hoffman, 1973).

4.5 Exposition contrôlée

Le chlorure de méthylène est très utilisé dans les ménages pour décaper les surfaces peintes et comme propulseur dans les bombes d'aérosol. La plupart des formulations utilisées pour décaper les peintures contiennent environ 80% (p/p) de chlorure de méthylène, souvent en association avec du méthanol. Des dosages ont été effectués au niveau de la zone de respiration de l'utilisateur au cours de l'emploi d'un décapant, dans des conditions contrôlées et en présence d'une ventilation normale (70 m³/h). La valeur maximale observée a été de 4430 mg/m³ au cours d'études durant 3 h, tandis que la moyenne relevée lors de ces diverses expériences allait de 2270 à 2730 mg/m³ (Stewart & Hake, 1976).

Dans une étude détaillée portant sur l'exposition associée à l'emploi comme décapant, les concentrations moyennes

pondérées par rapport au temps se sont situées, au cours des 6 premières heures suivant l'utilisation du produit, et dans une pièce non ventilée, entre 460 et 2980 mg/m³. Dans des échantillons uniques prélevés 30 min après l'emploi du produit, on a trouvé des concentrations allant jusqu'à 3410 mg/m³. Quand la porte de la pièce était ouverte, les valeurs observées allaient de 60 à 490 mg/m³ (Otson et al., 1981).

5. CHIMIOBIOCINETIQUE ET METABOLISME

5.1 Absorption

5.1.1 Expérimentation animale

A partir de l'instant de l'application, l'absorption dermique du chlorure de méthylène liquide chez la souris augmente linéairement avec le temps, à raison de 0,1 mg/cm² par minute, comme l'a montré Tsuruta (1975). Une résorption rapide a été observée chez des rats après absorption de chlorure de méthylène, aussi bien par voie orale que par inhalation. A l'équilibre, 2 h après exposition à des vapeurs, la concentration plasmatique n'était pas proportionnelle à l'intensité de l'exposition en cas de concentration faible (McKenna & al., 1982). C'est presque aussitôt après administration par voie orale qu'ont été relevés les pics de concentration de chlorure de méthylène dans l'air expiré (McKenna & Zempel, 1981). Chez des rats, le chlorure de méthylène a facilement passé la barrière placentaire (Anders & Sunram, 1982) et la barrière hémato-encéphalique (par exemple Fodor & Winneke, 1971).

5.1.2 Etudes sur l'homme

Après exposition de volontaires au chlorure de méthylène liquide, par voie cutanée, ce produit a atteint sa concentration maximale dans l'air expiré 30 min plus tard (Steward & Dodd, 1964). Après exposition par inhalation, pendant 0,5-8 h, à des concentrations allant de 173 à 1740 mg/m³, on a constaté que la concentration du chlorure de méthylène dans le sang et dans l'air expiré et, par conséquent, la fixation totale, étaient directement proportionnels à l'intensité de l'exposition, chez les sujets sédentaires. La concentration sanguine augmentait progressivement pour atteindre lentement un plateau au bout de 8 h. Dans les poumons, la fixation était rapide et demeurait pratiquement constante au bout de 1 h d'exposition. Dans l'air expiré, en fin de cycle respiratoire, la concentration était 2,3-2,8 fois plus faible que dans l'air inspiré. Une exposition répétée n'a pas fait augmenter les concentrations dans l'air expiré ni dans le sang. Chez les sujets sédentaires, la fixation était comprise entre 55 et 75% de l'exposition globale. La fixation absolue augmentait en cas d'effort, tandis que la fixation relative, par comparaison à l'exposition globale, diminuait (DiVincenzo et al., 1972; Astrand et al., 1975; DiVincenzo & Kaplan, 1981a,b). Dans une autre étude portant sur des volontaires, on a apparemment

observé à partir de 690-870 mg/m³ une divergence par rapport à la relation linéaire qui lie, à l'équilibre, la fixation du chlorure de méthylène et la concentration dans l'air expiré au cours des 2,5-3 premières heures d'une exposition de 6 h (McKenna et al., 1980). Lors d'une exposition pendant 1 h à 2600 mg/m³, la fixation absolue était proportionnelle au poids corporel et à la masse graisseuse. Le rapport entre l'exposition globale et la quantité fixée était pratiquement le même chez des sujets minces ou pléthoriques, ce qui témoigne une augmentation du volume respiratoire avec le poids (Engström & Bjurström, 1977). On a constaté que le chlorure de méthylène franchissait la barrière placentaire (Vosovaja et al., 1974) ainsi que la barrière hémato-encéphalique (voir par exemple, Putz et al., 1976).

5.2 Distribution

5.2.1 Expérimentation animale

Quarante-huit heures après une seule ingestion de chlorure de méthylène marqué, à raison de 1 mg/kg de poids corporel, ou par inhalation pendant 6 h à raison de 170 mg/m³, le pourcentage de radioactivité mesuré au niveau de la peau et de la carcasse des rats exposés était respectivement de 7,5% et 30% de la charge corporelle.

En cas d'exposition plus intense, la rétention était plus faible, on n'a pas décelé de chlorure de méthylène non métabolisé. Chez des rats et des souris, la radioactivité était concentrée au niveau du foie, des reins et des poumons (Bergman, 1979; McKenna & Zempel, 1981; McKenna et al., 1982). En outre, une autoradiographie du corps entier a révélé chez la souris la présence de métabolites dans les tissus à forte capacité de synthèse protéique, par exemple le pancréas, le thymus et les glandes salivaires (Bergman, 1979). Immédiatement après une brève exposition à des vapeurs, la plus forte quantité de radioactivité associée aux éléments volatils, qui représentait probablement du chlorure de méthylène non métabolisé et se situait au niveau des tissus adipeux, du cerveau et du sang, a rapidement diminué dans les 2 h (Carlsson & Hultengren, 1975; Bergman, 1979). Après exposition répétée de rats à du chlorure de méthylène, à la concentration atmosphérique de 1735 ou de 3470 mg/m³, sur une durée de 2 semaines, la concentration du produit a augmenté dans la graisse périnéale tandis qu'elle diminuait dans le cerveau. L'exposition à une concentration moyenne (pondérée par rapport au temps) de 3470 mg/m³, ce qui implique de courtes expositions à des concentrations très élevées, a été suivie d'une accumulation plus importante qu'en cas d'exposition à une concentration uniforme de même valeur

(Savolainen et al., 1981).

Dans les microsomes hépatiques du rat, on a constaté que le chlorure de méthylène était lié aux lipides et aux protéines, mais seulement après activation métabolique en présence d'oxygène et de NADPH. Un traitement préliminaire par le phénobarbital a renforcé ces liaisons chez le rat (Anders et al., 1977). Dans les hépatocytes entiers, la liaison était renforcée par l'oxygène et affaiblie par un traitement préalable par le phénobarbital ou par une déplétion du glutathion. Les acides nucléiques n'étaient pas alkylés (Cunningham et al., 1981). La liaison de métabolites marqués n'a pas été observée in vivo dans le foie, chez le rat. La radioactivité était principalement concentrée dans les fractions protéiques et les fractions solubles dans les acides et, dans une moindre mesure, dans les lipides et les acides nucléiques. La distribution du produit marqué était analogue à celle du formaldéhyde (Reynolds & Yee, 1967).

5.2.2. Etudes sur l'homme

On a constaté, chez des sujets pléthoriques, que la concentration moyenne du chlorure de méthylène dans les tissus adipeux tombait de 10,2 mg/kg 1 h après exposition pendant 1 h à 2600 mg/m³ à 1,6 mg/kg au bout de 22 h. La concentration n'a pas été mesurée immédiatement après l'exposition. Bien que la teneur du tissu adipeux en chlorure de méthylène soit plus faible chez ces sujets pléthoriques que chez des sujets minces, la proportion du composé fixé dans ce tissu est plus élevée dans le premier cas (Engström & Bjurström, 1977).

5.3 Métabolisation

5.3.1 Expérimentation animale

On a montré que la métabolisation du chlorure de méthylène arrive à saturation au bout d'un certain temps. Quarante-huit heures après inhalation, 55% de la quantité administrée était expirée telle quelle à 4920 mg/m³, ce pourcentage tombant à 30% à 1700 mg/m³ et à 7% à 170 mg/m³ (McKenna et al., 1982).

Dans ces études, les principaux métabolites trouvés dans l'air expiré étaient le monoxyde et le dioxyde de carbone. La même observation a été faite par ailleurs chez des rats, des souris et des lapins (par exemple, Kubic et al., 1974; Roth et al., 1975; McKenna & Zempel, 1981). McKenna et al. (1982) ont indiqué qu'après exposition par inhalation, 60% environ de la totalité des métabolites correspondaient à ces deux mêmes composés, sans prédominance marquée de l'un ou l'autre d'entre eux, et cela, indépendamment du niveau d'exposition.

Après administration orale, le pourcentage correspondant se situait aux alentours de 80% (McKenna & Zempel, 1981). Le pourcentage restant correspondait principalement à des métabolites non identifiés, présents dans la carcasse et dans la peau, tandis que de petites quantités de métabolites également non identifiés ont été récupérées dans les urines et les matières.

Chez des rats respirant en circuit fermé, la petite dose de chlorure de méthylène marqué inhalée s'est retrouvée dans la proportion de 47% sous forme de monoxyde de carbone et dans celle de 29% sous forme de dioxyde de carbone. Aucune trace de radioactivité n'a été trouvée dans la carcasse. A tous les niveaux d'exposition, la vitesse initiale de production de monoxyde de carbone était constante, ce qui témoigne également d'un mécanisme saturable de transformation enzymatique (Rodkey & Collison, 1977a,b).

Après exposition au chlorure de méthylène, la production endogène de monoxyde de carbone entraîne une accumulation de carboxyhémoglobine dans le sang. Dans une étude portant sur des rats, McKenna et al. (1982) ont mesuré le taux de carboxyhémoglobine à l'équilibre et ont trouvé, par rapport au taux correspondant à la saturation, des pourcentages respectivement égaux à 3 et à 10-13% après exposition pendant 1 h à 173 mg/m³ et pendant 2,5-3 h à 1730 ou 5200 mg/m³. Le taux sanguin de carboxyhémoglobine chez le rat augmente avec le degré d'exposition jusqu'à atteindre un plateau représentant 12% du taux de saturation (Fodor et al., 1973). La même observation a été faite lors d'exposition prolongée (Burek et al., 1984).

5.3.1.1 Voies enzymatiques

Deux voies enzymatiques ont été suggérées, sur la base d'expériences in vitro :

a) La transformation du chlorure de méthylène en monoxyde de carbone par le système cytochrome P-450 des microsomes hépatiques plus oxydases l-dépendantes à fonction mixte (Kubic & Anders, 1975, 1978; Jongen et al., 1982). Le métabolisme débiterait par une insertion d'oxygène, qui constitue l'étape limitante, suivie d'un réarrangement en chlorure de formyle, lequel se décompose en monoxyde de carbone. Le chlorure de formyle intervient peut-être dans la liaison avec les macromolécules. Un traitement préalable par le phénobarbital augmente la fixation au cytochrome P-450 et la vitesse de conversion in vitro, mais non in vivo (Haun et al., 1972; Kubic et al., 1974; Roth et al., 1975).

b) La transformation du chlorure de méthylène en

formaldéhyde, en acide formique et en chlorure par la fraction hyaloplasmique hépatique (Ahmed & Anders, 1976, 1978; Jongen et al., 1982). Dans cette transformation, la liaison du glutathion sur le chlorure de méthylène serait suivie d'une hydrolyse par l'intermédiaire de la glutathion-transférase (EC 2.5.1.18). Le dioxyde de carbone est le principal produit de cette réaction. Le S-hydroxyméthylglutathion ainsi obtenu peut donner du formaldéhyde ou de l'acide formique. Ce dernier peut inhiber la cytochrome c oxydase (EC 1.9.3.1.) (Nicholis, 1975).

5.3.2 Etudes sur l'homme

DiVincenzo & Kaplan (1981a,b) ont exposé des volontaires pendant 7,5 h au chlorure de méthylène, à des concentrations pouvant atteindre 694 mg/m³. Moins de 5% de la dose fixée a été excrétée telle quelle au niveau des poumons tandis que 30% du chlorure de méthylène métabolisé était transformé en monoxyde de carbone. Les auteurs ont émis l'idée que le pourcentage restant était transformé en dioxyde de carbone. En cas d'effort, il y avait intensification de la biotransformation en monoxyde de carbone et élévation de la carboxyhémoglobine sanguine. L'accroissement de la charge de travail n'entraînait pas d'augmentation supplémentaire du taux de carboxyhémoglobine par suite de l'augmentation parallèle de l'excrétion de monoxyde de carbone. Le tabagisme avait un effet additif sur le taux de carboxyhémoglobine, comme l'ont constaté Fodor et al. dans des expériences d'exposition au monoxyde de carbone (1973).

Le taux sanguin de carboxyhémoglobine augmentait proportionnellement à l'intensité et à la durée de l'exposition, jusqu'à 694 mg/m³. Au-delà, un palier semblait atteint. La saturation en carboxyhémoglobine était atteinte soit en fin d'exposition, soit un peu plus tard, en cas de dose élevée. Chez les non-fumeurs, les valeurs de référence allaient de 0,4 à 2,0% de la saturation tandis que, chez les fumeurs, les valeurs de base étaient généralement comprises entre 2 et 8%. Apparemment, il y avait équivalence entre l'exposition de non-fumeurs au chlorure de méthylène à la concentration de 350 mg/m³ pendant 8 h et exposition au monoxyde de carbone à la concentration de 43 mg/m³ pendant la même durée, le taux de carboxyhémoglobine atteignant dans les deux cas 5% de la valeur de saturation (Stewart et al., 1972; Fodor & Roscavanu, 1976; Stewart & Hake, 1976; DiVincenzo & Kaplan, 1981a). En cas d'expositions répétées au chlorure de méthylène réparties sur 5 jours de travail, le taux de carboxyhémoglobine n'augmentait tout au plus que légèrement par rapport à la valeur observée à la suite d'une exposition unique et il retombait à sa valeur précédent

l'exposition au cours du week-end. L'exposition professionnelle de non-fumeurs à une concentration moyenne (pondérée par rapport au temps) de 114 mg/m^3 s'est traduite par un taux de carboxyhémoglobine compris entre 0,8 et 2,5% de la saturation (DiVincenzo & Kaplan, 1981a; Fodor & Roscavanu, 1976). Une élévation résiduelle du taux de carboxyhémoglobine proportionnelle à l'intensité de l'exposition au chlorure de méthylène le jour précédent a été observée chez des ouvriers de l'industrie, de façon comparable chez les fumeurs et les non-fumeurs. Dans cette étude épidémiologique, le taux de carboxyhémoglobine et la concentration alvéolaire du monoxyde de carbone augmentaient de façon proportionnée à la dose et corrélée à la baisse de la tension d'oxygène à mi-saturation. Le sexe, la race et l'âge des sujets étaient sans grande influence sur le taux de carboxyhémoglobine; en revanche, l'usage du tabac et le moment de la ponction veineuse influaient sur ce taux (Ott et al., 1983). Chez des ouvriers exposés au chlorure de méthylène à des concentrations allant de 552 à 760 mg/m^3 , en l'absence de monoxyde de carbone, on a observé une élévation du taux sanguin de carboxyhémoglobine qui a atteint 8,3% au bout de 8 h avant de retomber à sa valeur de référence (soit environ 4,5%) au début de la journée de travail suivante (Ratney et al., 1974). Kuzelova & Vlasak (1966) ont trouvé de l'acide formique dans les urines de travailleurs qui étaient exposés depuis longtemps au chlorure de méthylène.

5.4 Excrétion

5.4.1 Expérimentation animale

Chez des rats et des chiens exposés au chlorure de méthylène, on a constaté que la concentration de ce composé, dans le sang et dans l'air expiré, diminuait selon une loi exponentielle et qu'elle était directement proportionnelle à l'intensité de l'exposition (DiVincenzo et al., 1972; McKenna & Zempel, 1981; McKenna et al., 1982). Chez des rats, l'excrétion à partir du sang, après inhalation, est un phénomène biphasique à cinétique du premier ordre, avec une phase rapide et une phase lente, l'hémikrèse étant égale à 2 et à 15 min, respectivement. Après ingestion orale, l'excrétion du produit dans l'air expiré est également biphasique, avec une hémikrèse de 13 et de 46 min. Après administration par voie orale d'une dose élevée, de 50 mg/kg de poids corporel, la concentration du chlorure de méthylène dans l'air expiré est restée constante pendant 1 h avant de diminuer. Après administration par voie orale et par inhalation, l'excrétion du monoxyde et du dioxyde de carbone peut également s'analyser en deux phases de l'hémikrèse

respective égale à 1,4 et 2,7 h pendant les premières 24 h suivant l'exposition et 6,7 et 17,3 h au-delà.

L'élimination du sang de la carboxyhémoglobine suit une loi exponentielle, caractérisée par une hémikrèse de 23-35 min. En cas d'exposition intense, le taux sanguin de carboxyhémoglobine est resté à une valeur élevée pendant 60-90 min après l'exposition (McKenna & Zempel, 1981; McKenna et al., 1982).

5.4.2 Etudes sur l'homme

A la suite d'une exposition, on a constaté que la concentration du chlorure de méthylène dans l'air expiré et dans le sang était directement proportionnelle à la concentration de la vapeur. Le chlorure de méthylène s'est rapidement éliminé, principalement par expiration. L'hémikrèse correspondant à la phase initiale rapide était inférieure à 1 min. L'élimination du monoxyde de carbone dans l'air expiré et celle de la carboxyhémoglobine du sang étaient plus progressives, avec retour aux valeurs de départ environ 24 h à la suite d'une exposition pendant 7,5 h à une concentration pouvant atteindre 694 mg/m³. L'hémikrèse correspondant aux deux phases d'élimination était respectivement égale à 1,5 h et 8-15 h (McKenna et al., 1980; DiVincenzo & Kaplan, 1981b). Quand l'exposition se poursuivait chez un sujet ayant une activité physique, l'excrétion pulmonaire de monoxyde de carbone augmentait. L'excrétion de chlorure de méthylène dans les urines était négligeable (DiVincenzo & Kaplan, 1981b). En revanche, selon Stewart et al. (1976), la demi-vie biologique après exposition à du monoxyde de carbone exogène ne serait que de 5 h. En outre, à la suite d'une brève exposition à 1740 mg/m³, le taux sanguin de carboxyhémoglobine a continué d'augmenter pendant plusieurs heures (Åstrand et al., 1975). Ces observations semblent indiquer qu'il y a transformation tardive de chlorure de méthylène à partir des lipides (Engström & Bjurström, 1977). On a trouvé du chlorure de méthylène dans le lait maternel (Vosovaja et al., 1974).

6. EFFETS SUR LES ORGANISMES PRESENTS DANS L'ENVIRONNEMENT

Les études sur la toxicité aiguë du chlorure de méthylène vis-à-vis des organismes aquatiques sont récapitulées au tableau 2.

Aucune mesure du facteur de bioconcentration n'a été effectuée; pourtant, la faible valeur du coefficient (sous forme logarithmique) de partage n-octanol-eau, à savoir 1,25 (Hansch et al., 1975), ainsi que la valeur relativement élevée de la solubilité dans l'eau donnent à penser que la bioaccumulation est très limitée. Le calcul du facteur de bioconcentration chez les poissons, par la méthode de Veith et al. (1980), a donné une valeur de 5.

Tableau 2. Toxicité aiguë pour les biotes aquatiques

Organisme	Description	T (°C)	pH	Oxygène dissous (mg/lit-CaCO ₃ /litre)	Dureté (mg de CaCO ₃ /litre)	Méthode en continu ou statique ¹	Paramètre	Concentration (mg/litre)	Références
algues	<u>Chlorella vulgaris</u> , <u>Chlamydomonas angulosa</u>	19	6,5				CE50 sur 3 h	27 000 et 17 400 respectivement	Hutchinson et al. (1978) ²
crustacés	poce d'eau (<u>Daphnia magna</u>)	22	7,4-9,4	6,5-9,1	173	stat.	CL50 sur 48 h niveau sans effet nocif apparent	220 68	Le Blanc (1980) ³
poissons	vaïton d'Amérique (Pimephales promelas)	12	7,8-8,0	> 5,0		stat	CL50 sur 96 h	310	Alexander et al., (1978) ⁴
poissons	vaïton d'Amérique (Pimephales promelas)	12	7,8-8,0	> 5,0		continue	CL50 sur 96 h CE50 sur 96 h	193 99	Alexander et al., (1978) ⁴

Tableau 2. (suite)

Organisme	Description	T (°C)	pH	Oxygène dissous (mg/lit- CaCO ₃ /litre)	Durée (mg de CaCO ₃ /litre)	Méthode en con- tinu ou statique ¹	Paramètre	Concentra- tion (mg/ litre)	Références
poissons	perche d' Amérique (<u>Lepomis macro-</u> <u>chirus</u>)	21-23	7,9-6,5	9,7-3,0	32-68	stat.	CL ₅₀ sur 96 h	220	Buccafusco et al. (1981) ⁵
poissons	cyprinodon (<u>Cyprinodon</u> <u>variegatus</u>)	25-31				stat.	CL ₅₀ sur 96 h niveau sans effet nocif apparent	330 130	Heitmüller et al. (1981) ⁶

Remarques

- Méthode en continu ou méthode statique.
- CL₅₀ pour l'inhibition de la croissance, par détermination de la fixation de ¹⁴CO₂, aucune indication sur le dosage du chlorure de méthylène.
- 15 puces d'eau par concentration, âgées de moins de 24 h; aucune indication sur le dosage du chlorure de méthylène.
- Eau de lac stérilisée et déchlorée, dosage du chlorure de méthylène par chromatographie en phase gazeuse.
- Dix poissons juvéniles par concentration, eau désionisée reconstituée; pas d'aération, aucune indication sur le dosage du chlorure de méthylène.
- Dix poissons juvéniles par concentration, eau de mer de degré de salinité égal à 1,0-3,1‰, pas d'aération, aucune indication sur le dosage du chlorure de méthylène.

7. EFFETS SUR LES ANIMAUX

7.1 Exposition de courte durée

Après exposition de courte durée, par inhalation, les principaux effets du chlorure de méthylène s'exercent au niveau du foie, des reins et du coeur, mais on observe aussi une dépression du système nerveux central. Les données sont insuffisantes pour qu'on puisse indiquer avec certitude les effets consécutifs à une exposition par voie orale ou cutanée. Les données relatives à la mortalité aiguë figurent au tableau 3.

Tableau 3. Mortalité aiguë après ingestion ou inhalation de chlorure de méthylène

Espèce	Voie	Véhicule	Paramètre étudié	Valeur	Références
rat	orale	aucun	DL ₅₀	3000 mg/kg de poids corporel	Kimura et al. (1971)
rat	inhalation	-	CL ₅₀ sur 2 h	79 000 mg/m ³	Kashin et al. (1980)
rat	inhalation	-	CL ₅₀ sur 6 h	52 000 mg/m ³	Bonnet et al. (1980)
souris	inhalation	-	CL ₅₀ sur 7 h	56 230 mg/m ³	Svirbel'y et al. (1947)
souris	inhalation	-	CL ₅₀ sur 6 h	49 100 mg/m ³	Gradiski et al. (1978)
souris	inhalation	-	CL ₅₀ sur 2 h	51 500 mg/m ³	Kashin et al. (1980)
chien	orale	mucilage d'acacia	DL ₅₀	3000 mg/kg de poids corporel	Barsour & Saad (1934)
cobaye	inhalation	-	CL ₅₀ sur 6 h	40 200 mg/m ³	Balmer et al. (1976)

La droite de régression qui donne, sur papier gaussio-logarithmique, les variations du pourcentage de mortalité en fonction de la concentration est relativement inclinée, tant chez le rat que chez la souris, puisque la différence entre la CL₁₀ et la CL₉₀ est inférieure à 14 000 mg/m³ (Gradiski et al., 1978; Bonnet et al., 1980).

7.1.1 Exposition par inhalation

Aucune lésion macroscopique n'a été observée chez des rats après exposition pendant 6 h à la CL₅₀ correspondante, soit 52 000 mg/m³ (Bonnet et al., 1980). Au bout de 6 h d'exposition à 17 350 mg/m³, la concentration des triglycérides chez le cobaye était augmentée dans le foie et diminuée dans le sérum (Balmer et al., 1976; Morris et al., 1979). Des altérations histopathologiques au niveau du foie, sous forme de gouttelettes lipidiques, sont apparues chez le cobaye à partir d'une concentration de 18 000 mg/m³ (Morris et al., 1979). Au bout de 6 h à 38 520 mg/m³, on a noté une vacuolisation légère à modérée. En outre, on a constaté une congestion et des hémorragies pulmonaires, parallèlement à des modifications du comportement (Balmer et al., 1976). Heppel et al. (1944) n'ont pas observé de lésion organique à la suite d'une exposition à 17 350 mg/m³ lors d'études portant sur le chien, le singe, le rat, lapin et le cobaye, à l'exception d'une dégénérescence grasseuse centrilobulaire modérée au niveau du foie et une pneumonie chez 3 cobayes sur 14. A 34 700 mg/m³, une dégénérescence grasseuse est également apparue chez les chiens.

Après exposition ininterrompue pendant 100 jours au chlorure de méthylène, à des concentrations de 87 ou de 347 mg/m³, on a observé chez des rats une légère vacuolisation cytoplasmique avec inclusions lipidiques à coloration positive au niveau du foie ainsi qu'une dégénérescence tubulaire au niveau des reins. Des altérations similaires ont été notées au niveau du foie chez des souris exposées à 347 mg/m³, ainsi qu'une diminution de la teneur des microsomes en cytochrome P-450 (Haun et al., 1972).

Des altérations hépatiques analogues ont été observées chez des chiens et des singes exposés en permanence au chlorure de méthylène à la concentration de 3470 mg/m³. Sur les chiens, on a de plus noté des altérations vacuolaires dans les tubes rénaux. Au bout de 4 semaines, les animaux présentaient des anomalies hématologiques, une élévation de l'activité de l'alamine amino-transférase (ALAT) (EC 2.6.1.2), de la déshydrogénase isocitrique (EC 1.1.1.41) ainsi qu'une rétention de la bromosulfonephtaléine. A une concentration de 17 350 mg/m³, des effets supplémentaires ont été observés, à savoir un oedème cérébral chez les chiens et une encéphalomalacie chez les singes (Haun et al., 1972).

Les effets exercés chez la souris au niveau du foie ont été étudiés au microscope par Weinstein & Diamond (1972) ainsi que par Weinstein et al. (1972) au cours d'une exposition ininterrompue. A 347 mg/m³, une infiltration grasseuse, une vacuolisation et une hypertrophie nucléaire ont persisté jusqu'au bout des 10 semaines d'exposition, tandis que

l'élévation de la concentration des triglycérides était réversible. A 17 350 mg/m³, le poids corporel a diminué tandis que le poids relatif du foie augmentait, jusqu'au bout des 168 h d'exposition. L'infiltration graisseuse et l'élévation de la concentration des triglycérides ont disparu progressivement, de même que la dégénérescence hydropique du réticulum endoplasmique. La synthèse des protéines était déprimée. Une nécrose a été observée dans quelques hépatocytes.

Aucune augmentation systématique de la concentration globale du cytochrome P-450 dans les microsomes hépatiques n'a été observée après exposition répétée de rats tandis que l'activité métabolique des enzymes microsomiales hépatiques augmentait in vitro et in vivo (Norpoth et al., 1974; Toftgard et al., 1982; Kurppa & Vainio, 1981).

Divers effets cardiaques, par exemple une arythmie, une tachycardie et une hypotension ont été relevés chez les singes et les lapins exposés pendant 1-5 min à des concentrations de chlorure de méthylène dépassant 60 000 mg/m³ (Belej et al., 1974; Taylor et al., 1976).

Une dépression centrale a été observée chez des chiens, des singes, des rats, des lapins et des cobayes au cours de chaque séance quotidienne d'exposition au chlorure de méthylène, à la concentration de 34 700 mg/m³; les animaux ont été exposés à cette concentration pendant 6 mois, à raison de 5 jours par semaine et 7 h par jour. Après une période initiale d'excitation, tous les animaux devenaient inactifs (Heppel et al., 1944). Chez les souris exposées en permanence à 17 350 mg/m³, on a observé une baisse d'activité, une diminution de la consommation d'eau et de nourriture et un changement d'aspect, tous phénomènes qui ont disparu au bout de 168 h (Weinstein & Diamond, 1972).

Une dépression du système nerveux central aboutissant à une narcose réversible s'est produite chez des chiens, des souris et des cobayes après 2-6 h d'exposition au chlorure de méthylène, à des concentrations comprises entre 13 900 et 20 800 mg/m³ (Flury & Zernick, 1931). Au cours d'une exposition de 1,5 h à 17 350 mg/m³, des rats ont manifesté une perte d'activité motrice (Heppel & Neal, 1944). A partir d'une concentration de 3470 mg/m³, le cycle sommeil-veille a été perturbé chez des rats, principalement sous forme d'une diminution de la durée du sommeil paradoxal (Fodor & Winneke, 1971).

7.1.2 Exposition par voie orale

L'administration d'une seule dose orale, de 1000 mg/kg de poids corporel, s'est traduite chez des rats par une baisse

de la concentration du cytochrome P-450 dans les microsomes hépatiques (Moody et al., 1981).

Chez des rats à qui l'on a administré pendant 13 semaines du chlorure de méthylène, par addition à leur eau de boisson, à la concentration de 125 mg/litre, on n'a observé aucune influence sur le comportement, le poids corporel, les paramètres hématologiques, les résultats des analyses d'urine, le glucose sanguin, les acides gras libres plasmatiques et le cycle estral (Bornmann & Loeser, 1967).

7.1.3 Exposition par voie intrapéritonéale

Une seule injection intrapéritonéale de chlorure de méthylène à des rats, à la dose de 510 mg/kg de poids corporel, a ralenti de 11% la vitesse de conduction motrice dans le nerf sciatique et entraîné une augmentation du taux de carboxyhémoglobine jusqu'à 6,8% de la valeur de saturation (Pankow et al., 1979).

7.1.4 Effets sur les yeux et la peau

Duprat et al. (1976), ainsi que Ballantyne et al. (1976) ont pratiqué chez des lapins une instillation unique de chlorure de méthylène, de 0,5 ml. Des altérations modérées à sévères ont été constatées au niveau de la conjonctive, ainsi qu'un épaissement de la cornée et une élévation de la tension intra-oculaire. L'exposition des yeux à des vapeurs a entraîné un léger épaissement de la cornée et une légère augmentation de la tension intra-oculaire.

Chez des lapins, l'application de chlorure de méthylène sur la peau a déterminé un érythème et un oedème intenses, accompagnés de nécrose et d'acanthose (Duprat et al., 1976).

7.2 Exposition prolongée et cancérogénicité

7.2.1 Exposition par inhalation

Des groupes de 129 rats ou rattes Sprague Dawley ou de 107-109 mâles ou femelles de hamsters syriens dorés ont été exposés pendant 2 ans, à raison de 5 jours et 6 h par jour, à du chlorure de méthylène (degré de pureté : 99%) à la concentration de 0, 1730, 5200 ou 12 100 mg/m³ (Burek et al., 1984). Le taux de survie a été abaissé chez les rattes soumises à une exposition intense. De légers effets consécutifs à l'exposition ont été constatés au niveau du foie, chez les deux sexes et à toutes les concentrations, pouvant témoigner d'une infiltration graisseuse. Dans tous les groupes d'exposition, on a observé une élévation du volume globulaire moyen, de la teneur corpusculaire moyenne en

hémoglobine et du taux de carboxyhémoglobine. Aux deux concentrations d'exposition les plus élevées, on a constaté chez les mâles un accroissement, fonction de la dose, des sarcomes de la région des glandes salivaires (phénomène dont les auteurs ont cherché l'explication dans l'association d'une infection virale et de l'exposition au chlorure de méthylène). Chez des rats, le nombre total de tumeurs mammaires bénignes a augmenté, de façon proportionnée à la dose, chez les deux sexes, mais de façon plus nette chez les femelles. A noter que, chez les rats Sprague Dawley utilisés dans cette étude, l'incidence des tumeurs mammaires spontanées est très élevée. Cette incidence n'a pas été augmentée chez les rats exposés par comparaison aux témoins.

Chez les hamsters des deux sexes, on a noté une élévation de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine (fonction de la dose dans les deux cas), ainsi que du volume globulaire moyen, de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine et du taux de carboxyhémoglobine. L'incidence des tumeurs n'a pas été sensiblement accrue.

Des groupes de 90 rats ou rattes de race Sprague Dawley ont été exposés à du chlorure de méthylène pur à 99,5% à la concentration de 0, 173, 694 ou 1730 mg/m³ pendant 20 mois (mâles) ou 24 mois (femelles), 6 h par jour et 5 jours par semaine. Deux autres groupes constitués de 30 rattes ont été exposés à 1730 mg/m³ pendant 6 mois, précédés ou suivis de 6 mois sans exposition.

On a observé un nombre accru de foyers d'hépatocytes altérés après exposition à 1730 mg/m³ chez les femelles survivantes et à 694 ou 1730 mg/m³ chez les mâles survivants. En revanche, aucune augmentation n'a été constatée chez l'ensemble des animaux sacrifiés, à une période intermédiaire ou en fin d'étude. Chez les animaux exposés à de fortes doses, on a constaté une vacuolisation hépatocellulaire chez les mâles et les femelles et l'apparition d'hépatocytes polynucléaires chez les femelles. Le nombre de rattes porteuses de tumeurs mammaires bénignes n'a pas augmenté tandis que le nombre global de tumeurs mammaires était accru chez les femelles à 1730 mg/m³ (Nitschke et al., 1983).

7.2.2 Exposition par voie orale

Des groupes de 85 rats mâles Fischer 344 ont eu à boire pendant 24 mois une eau de boisson contenant du chlorure de méthylène à 99% à raison de 6, 52, 125 et 235 mg/kg de poids corporel par jour. Des groupes de 85 rattes recevaient une dose quotidienne de 6, 58, 136 ou 263 mg/kg de poids corporel. Les groupes témoins étudiés en parallèle comprenaient au total 135 rats ou rattes. Le traitement à

forte dose n'a été poursuivi que 18 mois chez un groupe d'animaux qui ont ainsi pu se rétablir.

Aux deux doses les plus élevées, on a noté une légère diminution de la prise de poids, de la consommation d'eau et de nourriture. La survie n'a pas été modifiée. Une augmentation fonction de la dose a été notée en ce qui concerne l'hématocrite moyen, le taux d'hémoglobine et le nombre d'érythrocytes aux trois doses les plus élevées. La baisse d'activité de la phosphatase alcaline sérique (EC 3.1.3.1) chez les mâles et, chez les deux sexes, de la créatinine, de l'azote uréique sanguin, des protéines sériques et du cholestérol était également fonction de la dose.

Aux deux doses les plus fortes, l'accroissement, proportionné à la dose, de l'incidence des gros foies était réversible. A toutes les doses, sauf à la plus faible, la fréquence des foyers ou zones d'altérations hépatocytaires a augmenté de façon proportionnée à la dose.

Dans le foie des femelles, on a observé 0, 1, 2, 1 et 4 nodules néoplasiques aux doses respectives de 0, 6, 58, 136 et 263 mg/kg tandis qu'on observait aussi bien à 58 qu'à 263 mg/kg deux carcinomes hépatocellulaires, en l'absence de tous cas chez les groupes témoins. Cette incidence des carcinomes ne sortait pas des valeurs observées sur la longue période chez des animaux témoins. Chez les mâles exposés, l'incidence était comparable aux chiffres observés chez les témoins. Aucune apparition plus précocée des nodules ou carcinomes n'a été observée (NCA, 1982).

Dans le même projet, des groupes de 100-200 souris mâles et de 50-100 souris femelles de rattes B6C3F1 ont eu à boire pendant 24 mois une eau contenant du chlorure de méthylène de qualité alimentaire à raison d'environ 60, 125, 175 ou 235 mg/kg de poids corporel par jour. Les groupes témoins constitués parallèlement comptaient au total 125 mâles et 100 femelles.

La survie a été meilleure chez les femelles exposées que chez les témoins. A la plus forte dose, chez les deux sexes, le nombre de leucocytes était accru à la 52^e semaine, mais de nouveau normal en fin d'étude.

Une très légère augmentation de l'incidence des adénomes et carcinomes hépatocellulaires, pris isolément ou globalement, a été constatée chez les mâles exposés. Ces tumeurs étaient sans rapport avec la dose. La seule augmentation significative a été observée dans le cas des carcinomes chez les mâles exposés à la dose de 235 mg/kg, sans toutefois que le chiffre observé s'éloigne notablement de l'incidence moyenne observée sur la longue période pour les souris B6C3F1 dans le laboratoire en cause. Une légère augmentation de l'incidence des tumeurs de la glande lacrymale accessoire a été notée chez les mâles, aux doses de 125 et

235 mg/kg. L'interprétation de cette observation est douteuse (NCA, 1983).

A l'époque où cette publication a été évaluée, les résultats d'inhalation en cours aux États-Unis d'Amérique, au National Institute of Environmental Health Sciences, n'étaient pas disponibles (NTP, 1984).

7.3 Mutagénicité

Le nombre de mutants réverses observés chez des Salmonella typhimurium TA98, TA100 ou TA1535 a été multiplié par 3 à 7, selon une proportion en rapport avec la dose, après exposition des plaques à des vapeurs de chlorure de méthylène (de pureté non indiquée) à des concentrations allant jusqu'à 200 g/m³ d'air. Une activation métabolique par la fraction hépatique S9 du rat, après induction, par la fraction hyaloplasmique ou par la fraction microsomiale, a accentué l'action mutagène du composé (Simmon et al., 1977; Jongen et al., 1978, 1982; Nestmann et al., 1980, 1981; Gocke et al., 1981). On a pu montrer que l'action mutagène directe du chlorure de méthylène pouvait être attribuée, chez la bactérie, à des voies métaboliques analogues aux voies observées chez le rat (Green, 1983).

Un accroissement, proportionné à la dose, de la fréquence des conversions géniques, des recombinaisons mitotiques et des réversions a été observé dans les cultures de la souche D7 de Saccharomyces cerevisiae, contrairement au cas des souches D4 et D3, après exposition à du chlorure de méthylène de pureté non précisée. La souche D7 contient davantage de cytochrome P-450 que la souche D4 et il se pourrait que ce cytochrome active le chlorure de méthylène (Simmon et al., 1977; Callen et al., 1980).

Aucune action mutagène n'a été observée dans une épreuve de létalité récessive effectuée sur Drosophila melanogaster à qui l'on administrait, par incorporation à la nourriture ou par injection, 1-2% de chlorure de méthylène (Abrahamson & Valencia, 1980). En revanche, le nombre de spécimens porteurs d'un gène létal récessif a doublé après administration, dans la nourriture, de chlorure de méthylène à 1-5% dans le diméthylsulfoxyde à 2% (Gocke et al., 1981).

Le chlorure de méthylène ne s'est pas révélé mutagène dans diverses épreuves portant sur des cellules somatiques mammaliennes, notamment des cellules humaines (Gocke et al., 1981; Jongen et al., 1981; Perocco & Prodi, 1981; Andrae & Wolff, 1983; Burek et al., 1984). Un léger effet positif a été constaté sur des cellules V79 de hamsters chinois exposées à la vapeur (Jongen et al., 1981). La même épreuve a donné des résultats négatifs, avec ou sans activation métabolique sur des cellules ovariennes de hamster chinois en suspension,

mais on a observé des retards de la mitose et des aberrations chromosomiques (Thilagar & Kumaroo, 1983). La transformation, par l'adénovirus SA7, de cellules embryonnaires de hamster syrien exposées à la vapeur a été accentuée, de façon proportionnée à la dose (Hatch et al., 1983).

7.4 Effets sur la reproduction et tératogénicité

Des rats ont été exposés au chlorure de méthylène, par incorporation du produit dans leur eau de boisson à raison de 125 mg/litre pendant 13 semaines avant l'accouplement. Aucun effet n'a été constaté en ce qui concerne l'indice de fécondité des femelles, la taille des portées, la survie des jeunes à 4 semaines et le nombre des résorptions (Bornmann & Loeser, 1967). Chez des foetus de 19 rattes exposées au chlorure de méthylène du 6^e au 15^e jour de la gestation, à raison de 7 h par jour, à la concentration de 4340 mg/m³ d'air, on a noté une incidence plus forte des cas de dilatation du bassin. Chez les foetus de 12 souris soumises au même type d'exposition, on a relevé la présence plus fréquente de sternèbres supplémentaires. Le poids des femelles exposées avait augmenté. Chez les rattes comme chez les souris, le taux de carboxyhémoglobine s'est élevé jusqu'à 12,5% au cours de l'exposition (Schwetz et al., 1975). Des groupes de 18 rats ont été exposés avant et pendant la gestation, ou 17 jours seulement pendant la gestation, à du chlorure de méthylène à la concentration atmosphérique de 15 600 mg/m³, à raison de 6 h par jour. Le taux de carboxyhémoglobine allait de 7,2 à 10,1% de la valeur de saturation. Le poids du foie a augmenté, en valeur absolue comme en valeur relative. Le poids corporel des foetus a baissé (Hardin & Manson, 1980). Dans la même étude, on a soumis 4 groupes de 10 rattes chacun aux mêmes conditions d'exposition et attendu la mise bas pour effectuer des études neurocomportementales sur les jeunes. Une modification de l'activité générale de ces derniers a été observée, chez les deux sexes, à partir de l'âge de 10 jours et, uniquement chez les mâles, jusqu'à l'âge de 150 jours (Bornschein et al., 1980).

Il se peut que l'exposition au chlorure de méthylène de rattes gestantes se traduise par une exposition du foetus à la fois à ce composé et au monoxyde de carbone (Anders & Sunram, 1982).

8. EFFETS SUR L'HOMME

8.1 Exposition de courte durée

8.1.1 Etudes contrôlées

Des altérations neurocomportementales ont été observées à la suite d'expositions peu intenses. Après 1,5-3 h d'exposition à 694 mg/m³, on a noté des troubles de la vigilance et une altération des performances globales dans des épreuves de surveillance/poursuite (Putz et al., 1976). La fréquence critique de fusion qui est un paramètre de la fonction sensorielle était réduite après 95 min d'exposition à 1040 mg/m³ (Fodor & Winneke, 1971). Au bout de 4 h d'exposition à 2610 mg/m³, les performances psychomotrices ont été altérées (Winneke, 1974). Des altérations de la "réponse visuelle évoquée", qui constitue une autre mesure de la fonction sensorielle, ont été relevées après 1 h d'exposition à 2400 mg/m³ tandis que les sujets en cause ressentiaient des étourdissements. A l'exception du taux de carboxyhémoglobine, les paramètres urinaires et sanguins ont présenté une valeur normale dans cette étude après 1-2 h d'exposition à des concentrations de chlorure de méthylène allant de 739 à 3420 mg/m³. Aucune irritation oculaire nasale ou laryngée n'a été constatée (Stewart et al., 1972). La plupart des effets neurocomportementaux notés étaient moins prononcés, voire absents, en cas d'exposition au monoxyde de carbone dans des conditions aboutissant à un taux de carboxyhémoglobine comparable (Winneke, 1974; Putz et al., 1976). Le seuil olfactif du chlorure de méthylène est de 743 mg/m³ (Leonardos et al., 1969).

8.1.2 Exposition accidentelle

L'accroissement de la saturation du sang en carboxyhémoglobine après exposition au chlorure de méthylène a déjà été examiné plus haut. L'effet le plus visible de l'exposition au chlorure de méthylène consiste dans une dépression réversible du système nerveux central aboutissant finalement à une narcose, par exemple après 30 min d'exposition à 69 000 mg/m³ (Moskowitz & Shapiro, 1952). Chez les sujets inconscients, on a trouvé des valeurs très élevées du taux de carboxyhémoglobine (jusqu'à 50%) (Fagin et al., 1980).

Des signes de dépression centrale, une narcose, une irritation oculaire et respiratoire, un oedème pulmonaire et, dans certains cas, la mort, ont été notés après exposition accidentelle au chlorure de méthylène ou à un décapant pour

peinture contenant ce composé (Moskowitz & Shapiro, 1952; Hughes, 1954; Bonventre et al., 1977; Fagin et al., 1980). A la suite de trois expositions à un décapan de ce type, réparties sur environ 8 mois, on a observé chez un sujet trois infarctus du myocarde. L'intéressé avait été exposé dans une pièce mal ventilée, de sorte que la concentration avait peut-être atteint des valeurs très élevées (Stewart & Hake, 1976). Des altérations de l'EEG analogues à celles qui suivent une intoxication par le monoxyde de carbone ont été relevées chez un homme exposé dont les antécédents évoquaient une cardiopathie ischémique (Benzon et al., 1978). Trois cas probables d'intoxication par le phosgène se sont produits après utilisation de décapan pour peinture à base de chlorure de méthylène, à proximité d'une source de chaleur (Gerritsen & Buschmann, 1960; English, 1964).

8.1.3 Effets sur les yeux et la peau

Il ressort de plusieurs rapports déjà examinés plus haut que le chlorure de méthylène a une action irritante sur les yeux et la peau.

Un léger érythème a été observé chez 75 hommes et femmes qui avaient utilisé 2 fois par jour pendant 12 semaines un déodorant en bombe aérosol contenant du chlorure de méthylène (Meltzer et al., 1977). En cas de contact direct, le chlorure de méthylène détermine une sensation de brûlure douloureuse (Stewart & Dodd, 1964).

8.2 Exposition prolongée

8.2.1 Exposition professionnelle

Les quelques rapports disponibles concernent de petits groupes de sujets exposés de par leur profession. Des ouvriers professionnellement exposés à une concentration moyenne (pondérée par rapport au temps) de 114 mg/m^3 avaient un taux de carboxyhémoglobine compris entre 0,8 et 2,5%. Aucune influence n'a été constatée au niveau des paramètres chimiques, de l'hématologie ou de l'électrocardiogramme (DiVincenzo & Kaplan, 1981a). Cherry et al. (1981) n'ont pas observé de lésion à long terme par rapport à l'exposition chez 29 sujets, à en juger par les symptômes subjectifs, les épreuves neurocomportementales, la vitesse de conduction nerveuse motrice, l'électrocardiogramme et l'examen clinique. Les hommes en question avaient été exposés plusieurs années au chlorure de méthylène à des concentrations allant de 260 à 347 mg/m^3 . L'étude comportait des témoins appariés pour l'âge. Dans une autre étude ne comportant pas de groupe témoin, 33 ouvriers exposés depuis 2 ans en moyenne ont

manifesté des troubles neurasthéniques et une irritation des yeux et des voies respiratoires. Un tiers d'entre eux ont en outre mentionné des troubles digestifs. De l'acide formique a été retrouvé dans les urines. Aucune autre anomalie n'a été découverte lors de l'examen des viscères, du système nerveux, des yeux, ni lors d'examens complémentaires. Le dosage du chlorure de méthylène a fourni des concentrations allant de 100 à 17 000 mg/m³ (Kuzelova & Vlasak, 1966). Des lésions irréversibles du système nerveux central accompagnées d'acouphènes, de phosphènes et d'hallucinations, ont été diagnostiquées chez un homme exposé pendant 5 ans au chlorure de méthylène à des concentrations comprises entre 2290 et 12 500 mg/m³ (Weiss, 1966). Un autre homme, exposé pendant 3 ans à des concentrations allant de 1735 à 3470 mg/m³ s'est révélé porteur d'une dégénérescence lobaire temporale bilatérale (Barrowcliff & Knell, 1979). Un cas de délirium et de crises épileptiques a été rapporté chez un homme exposé au chlorure de méthylène pendant 4 ans. Depuis 12 mois, il souffrait de céphalées intermittentes, de nausées, de vision floue, de dyspnée et de troubles transitoires de la mémoire. L'examen neuropsychologique et l'EEG ont révélé un dysfonctionnement de l'hémisphère droit. Tous les signes et symptômes ont régressé après le changement d'emploi (Tariot, 1983). Chez 46 sujets exposés à des concentrations de 6-34 mg/m³ depuis plusieurs années, on a trouvé, par rapport aux sujets témoins, une fréquence accrue (sans que l'écart soit significatif) des troubles digestifs et des cas d'hypotonie, tandis que les symptômes d'une atteinte de la vésicule biliaire et d'une hypertrophie hépatique étaient fréquents. Aucune précision n'a été fournie sur les habitudes des sujets en matière de boisson ou de tabagisme (Kashin et al., 1980).

Des analyses de laboratoire pratiquées sur 266 ouvriers volontaires exposés et 251 volontaires témoins travaillant dans deux unités de fabrication de diacétate et de triacétate de cellulose, aux Etats-Unis d'Amérique, et compte tenu du tabagisme, de la race, du sexe, de l'âge, de l'intensité de l'exposition et du moment de la ponction veineuse, ont révélé une augmentation du nombre de globules rouges, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite chez des femmes de race blanche exposées au chlorure de méthylène à une concentration d'environ 1650 mg/m³. Le taux de carboxyhémoglobine était augmenté chez tous les groupes exposés et à tous les niveaux d'exposition (section 5.3). Chez des sujets exposés des deux sexes, on a relevé une élévation de la bilirubine sérique, fonction de la dose. Vingt-quatre hommes volontaires exposés et 26 hommes volontaires témoins travaillant dans les deux unités ci-dessus ont en outre été soumis à une surveillance électrocardiographique pendant 24 h. Trois des ouvriers

exposés et 8 des ouvriers témoins avaient des antécédents de cardiopathie. On a constaté que l'exposition au chlorure de méthylène n'accroissait pas la fréquence des extrasystoles ventriculaires ou supraventriculaires ni des épisodes de sous-décalage du segment ST (Ott et al., 1983).

Chez des femmes professionnellement exposées au chlorure de méthylène à la concentration moyenne de 86 mg/m³, on a découvert le composé dans le placenta, chez le fœtus et dans le lait maternel (0,07 mg/litre de lait en moyenne) (Vosovaja et al., 1974).

8.2.2 Etudes de mortalité

La comparaison de la mortalité, d'une part chez 334 ouvriers de l'industrie qui avaient été exposés au chlorure de méthylène à des concentrations pouvant atteindre 1210 mg/m³ et, d'autre part, chez des ouvriers non exposés à ce produit et dans l'ensemble de la population masculine de l'Etat de New York, n'a révélé aucune surmortalité, ni par âge, ni par cause. Une autre étude de mortalité a été effectuée sur 751 ouvriers qui avaient été exposés pendant une durée allant jusqu'à 30 ans qui ont été suivis pendant 13 ans. Aucune surmortalité n'a été trouvée par comparaison avec deux groupes témoins internes et deux autres groupes témoins externes (Friedlander et al., 1978). Les données relatives à cette cohorte ont été mises à jour pour 4 années supplémentaires. La mortalité s'est révélée analogue à celle qu'on observait chez les témoins choisis dans l'industrie et inférieure à la mortalité attendue chez les témoins de l'Etat de New York (Hearne & Friedlander, 1981).

On a comparé la mortalité de 1271 travailleurs des deux sexes employés dans une unité de fabrication de diacétate et de triacétate de cellulose où ils avaient été exposés pendant une durée variable, allant jusqu'à 23 ans, à une concentration moyenne (pondérée par rapport au temps) de chlorure de méthylène comprise entre 486 et 1648 mg/m³ à celle de groupes comparables choisis dans l'ensemble de la population et d'une cohorte de référence constituée de 948 ouvriers d'une usine de diacétate de cellulose où l'on n'utilisait pas de chlorure de méthylène. La mortalité par cause (l'accent étant mis sur les cardiopathies ischémiques), sexe, race et, pour chaque cause, en fonction de la durée d'exposition, de la durée de suivi et de la situation de l'emploi, était comparable avec la mortalité observée dans l'ensemble de la population américaine. Le taux de mortalité chez les hommes de race blanche était plus élevé que dans la cohorte de référence pour les catégories suivantes : ensemble des causes, affections cardio-vasculaires, cardiopathies ischémiques et ensemble des causes externes. Pour chacune de ces catégories,

Le nombre de décès observés dans le groupe de référence a été bien moins élevé que dans l'ensemble de la population. D'après les auteurs, les tendances observées en matière de mortalité par maladies cardiovasculaires sont conformes à ce qu'on pouvait attendre compte tenu des différences géographiques (Ott et al., 1983).

9. EVALUATION DES DANGERS POUR LA SANTE HUMAINE

L'exposition humaine se fait principalement par inhalation. L'absorption cutanée est lente. Le chlorure de méthylène est rapidement absorbé au niveau des voies digestives et il traverse le placenta et la barrière hémato-encéphalique.

Effets aigus

Le seuil olfactif pour le chlorure de méthylène est de 743 mg/m^3 (Leonardos et al., 1969). Les effets principaux exercés chez l'homme par ce composé sont une dépression du système nerveux central et l'élévation du taux sanguin de carboxyhémoglobine. Ces effets sont réversibles. De légers troubles du comportement (par exemple un affaiblissement de la vigilance) ont été signalés après exposition pendant 1,5-3 h à une concentration atmosphérique de 694 mg/m^3 (Putz et al., 1976), ainsi qu'une altération des performances psychomotrices après 4 h d'exposition à 2610 mg/m^3 (Winneke, 1974). Une narcose s'est produite chez des sujets exposés pendant 30 min à $69\,000 \text{ mg/m}^3$ (Moskowitz & Shapiro, 1952). Les cardiaques sont peut-être spécialement en danger quand ils sont exposés au chlorure de méthylène par suite de l'hypoxie qui en résulte.

En cas d'exposition brève par inhalation, le seuil d'apparition des effets se situe aux alentours de 690 mg/m^3 (Putz et al., 1976).

Effets chroniques

Les principaux effets chroniques chez l'homme sont une dépression du système nerveux et une élévation de la saturation sanguine en carboxyhémoglobine. Cependant, par comparaison avec des témoins appariés pour l'âge, on n'a observé chez les ouvriers exposés au chlorure de méthylène à une concentration de 260 à 347 mg/m^3 aucune influence sur les points suivants : symptômes subjectifs, troubles neurocomportementaux, vitesse de conduction nerveuse motrice, électrocardiogramme ou effets cliniques (Cherry et al., 1981).

On a montré que le chlorure de méthylène traverse le placenta et s'accumule dans les tissus foetaux et dans le lait maternel (Vosovaja et al., 1974). Dans une étude conçue en vue d'étudier le pouvoir tératogène de ce composé (Schwetz et al., 1975), on a exposé des rattees et des souris, du 6^e au 15^e jour de la gestation, en leur faisant respirer de l'air contenant 4340 mg de chlorure de méthylène par mètre cube. L'étude a révélé une fréquence accrue de sternèbres surnuméraires chez les souris ainsi que des cas plus fréquents

de dilatation du bassinot chez les rattes. Dans une autre étude (Hardin & Manson, 1980), on a exposé des rattes avant la gestation et/ou au cours de celle-ci, sur une durée de 17 jours, à raison de 6 h par jour en leur faisant respirer du chlorure de méthylène à la concentration de 15 600 mg/m³. Le but de l'étude était de voir si l'exposition avant et pendant la gestation exerce un effet plus intense sur le produit de conception qu'une exposition intervenant uniquement avant la gestation. Aucun effet notable n'a été signalé, si ce n'est que les petits de rattes exposées pendant la gestation avaient un poids foetal plus faible. Dans la même étude, on a soumis des groupes complémentaires de rattes à une exposition analogue et attendu la mise bas pour évaluer les éventuelles anomalies comportementales (Bornschein et al., 1980). Dès l'âge de 10 jours, les jeunes des deux sexes ont présenté des effets en rapport avec le traitement subi dans des épreuves d'activité générale. Une modification de l'activité générale était encore visible chez les mâles 150 jours après la naissance. S'il semble découler d'études antérieures (Schwetz et al., 1975; Hardin & Manson, 1980) que le risque tératogène est minime, l'étude neurocomportementale de Bornschein et al. (1980) semble indiquer la possibilité d'effets tardifs à ce niveau.

On dispose d'une seule étude sur la reproduction de sorte qu'il n'est pas possible d'évaluer les risques associés à cet égard au chlorure de méthylène. Dans l'étude en question (Bornmann & Loeser, 1967), aucune altération de la reproduction n'a été observée chez des rattes qu'on a fait s'accoupler après consommation de chlorure de méthylène dans leur eau de boisson pendant 13 semaines, à la concentration de 125 mg/litre.

Les études in vitro ont montré que le chlorure de méthylène est mutagène vis-à-vis des bactéries et des champignons. En revanche, la plupart des épreuves en cellules somatiques mammaliennes, y compris les cellules humaines, ont donné des résultats négatifs.

Dans deux études par inhalation chez le rat, l'incidence des tumeurs mammaires bénignes n'a été accrue ni chez les mâles ni chez les femelles tandis que le nombre total de tumeurs mammaires augmentait, de façon proportionnée à la dose (Nitschke et al., 1983; Burek et al., 1984). Dans l'étude de Burek et al. (1984), on a observé chez des rats mâles une fréquence accrue des sarcomes dans la région des glandes salivaires. Chez des hamsters syriens dorés, aucune augmentation notable de l'incidence tumorale n'a été constatée. Dans une étude conduite sur des rats et des souris par incorporation du composé à leur eau de boisson, on n'a relevé aucune augmentation significative de l'incidence des tumeurs tandis qu'on observait une fréquence accrue des foyers

ou zones d'altération hépatocytaires (NCA, 1982, 1983). Dans deux études épidémiologiques sur la mortalité, aucune surmortalité par cancer n'a été découverte par rapport à des populations témoins (Friedlander et al., 1978; Ott et al., 1983). Les données sont insuffisantes pour qu'on puisse se prononcer sur le caractère cancérigène du chlorure de méthylène chez les animaux ou chez l'homme. D'après une réévaluation antérieure de toutes les données publiées (études épidémiologiques, études expérimentales et épreuves rapides), un groupe de travail du CIRC est arrivé à la conclusion que le chlorure de méthylène ne pouvait pas être rattaché à une catégorie précise quant à sa cancérigénicité pour l'homme (CIRC, 1982).

La concentration sans effet nocif décelable en cas d'exposition prolongée par inhalation se situe aux alentours de 260-350 mg/m³ (Cherry et al., 1981). Les résultats disponibles au sujet de l'homme n'ont pas permis d'établir la concentration la plus faible n'entraînant aucun effet décelable.

10. QUELQUES EXEMPLES DE REGLEMENTATION, DIRECTIVES ET NORMES EN VIGUEUR

10.1 Exposition professionnelle

Les concentrations maximales admissibles fixées par la Loi^a sont de 49 mg/m³ (14 ppm, valeur plafond) en URSS, 250 mg/m³ (70 ppm, CMP) en Suède, 360 mg/m³ (100 ppm, CMP) en République fédérale d'Allemagne, 700 mg/m³ (200 ppm, CMP) aux Pays-Bas et 360 mg/m³ (100 ppm, CMP) aux Etats-Unis d'Amérique.

10.2 Teneur des denrées alimentaires

Le Conseil de l'Europe (1978) recommande qu'on fixe la concentration du chlorure de méthylène dans les denrées alimentaires à 5 mg/kg de substance fraîche au maximum. Aux Etats-Unis d'Amérique, la Food and Drug Administration tolère des quantités maximales de 30 mg/kg de substance fraîche dans les oléorésines d'épices, 2,2% dans le houblon et 10 mg/kg de substance fraîche dans le café.

10.3 Stockage et transport

Dans son rapport de 1984, un organe des Nations Unies, le Comité d'experts en matière de transport des marchandises dangereuses, considère que le chlorure de méthylène est une substance toxique (de classe 6.1) comportant un risque minime sur le plan de l'emballage (groupe d'emballage II^c). Il préconise certaines méthodes d'emballage et l'utilisation d'une étiquette. L'Organisation inter-gouvernementale consultative de la navigation maritime^b (1981) qualifie également le chlorure de méthylène de substance toxique (classe 6.1) et préconise des méthodes d'emballage, d'arrimage et d'étiquetage aux fins du transport maritime en bouteilles de verre, bidons et fûts. Elle insiste sur le fait qu'il y a formation de vapeurs de phosgène quand du chlorure de méthylène est présent sur les lieux d'un incendie et que le produit doit être stocké à bord à l'abri de tout rayonnement thermique.

L'étiquette préconisée par les deux organisations est la suivante :



a Valeurs indiquées dans les listes nationales.

b Rebaptisée depuis Organisation maritime internationale (OMI).

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAHAMSON, S. & VALENCIA, R. (1980) Evaluation of substances of interest for genetic damage using Drosophila melanogaster. In: Mutagenicity of methylene chloride, Oakridge, Tennessee, National Toxicology Program, Cellular and Genetic Toxicology Science Applications Inc.
- AHMED, A.E. & ANDERS, M.W. (1976) Metabolism of dihalomethanes to formaldehyde and inorganic halide I. In vitro studies. Drug Metab. Dispos., 4: 357-361.
- AHMED, A.E. & ANDERS, M.W. (1978) Metabolism of dihalomethanes to formaldehyde and inorganic halide II. Studies on the mechanism of the reaction. Biochem. Pharmacol., 27: 2021-2025.
- ALEXANDER, H.C., MCCARTY, W.M., & BARTLETT, E.A. (1978) Toxicity of perchloroethylene, trichloroethylene, 1,1,1-trichloroethane, and methylene chloride to fathead minnows. Bull. environ. Contam. Toxicol., 20: 344-352.
- ANDERS, M.W. & SUNRAM, J.M. (1982) Transplacental passage of dichloromethane and carbon monoxide. Toxicol. Lett., 12: 231-244.
- ANDERS, M.W., KUBIC, V.L., & AHMED, A.E. (1977) Metabolism of halogenated methanes and macromolecular binding. J. environ. Toxicol., 1: 117-124.
- ANDRAE, U. & WOLFF, T. (1983) Dichloromethane is not genotoxic in isolated rat hepatocytes. Arch. Toxicol., 52: 287-290.
- ASTRAND, I., OVRUM, P., & 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: 78-94.
- BALLANTYNE, B., GAZZARD, M.F., & SWANSTON, D.W. (1976) The ophtalmic toxicology of dichloromethane. Toxicology, 6: 173-187.
- BALMER, M.F., SMITH, F.A., LEACH, L.J., & YUILE, C.L. (1976) Effects in the liver of methylene chloride inhaled alone and with ethyl alcohol. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 37: 345-352.

BARETTA, E.D., STEWART, R.D., & MUTCHLER, J.E. (1969) Monitoring exposures to vinyl chloride vapor: breath analysis and continuous air sampling. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 30: 537-544.

BARROWCLIFF, D.F. & KNELL, A.J. (1979) Cerebral damage due to endogenous chronic carbon monoxide poisoning caused by exposure to methylene chloride. J. Soc. Occup. Med., 29: 12-14.

BARSOUM, G.S. & SAAD, K. (1934) Relative toxicity of certain chlorine derivatives of the aliphatic series. Q. J. Pharm. Pharmacol., 7: 205-214.

BAUER, U. (1978) [Glucides halogénés dans l'eau de boisson et l'eau de surface - résultat de mesures effectuées en 1976/77 en République fédérale d'Allemagne (eau de boisson de 100 villes, eau de surface de la Ruhr, de la Lippe, du Main et du Rhin).] WaBoLu-Berichte, 3: 64-74 (en allemand).

BELEJ, M.A., SMITH, G.A., & AVIADO, D.M. (1974) Toxicity of aerosol propellants in the respiratory and circulatory system. IV. Cardiotoxicity in the monkey. Toxicology, 2: 381-395.

BELLAR, T.A., LICHTENBERG, J.J., & KRONER, R.C. (1974) The occurrence of organohalides in chlorinated drinking water. J. Am. Water Works Assoc., 66: 703-706.

BENZON, H.T., CLAYBON, L., & BRUNNER, E.A. (1978) Elevated carbon monoxide levels from exposure to methylene chloride. J. Am. Med. Assoc., 239: 2341.

BERGMAN, K. (1979) Whole-body autoradiography and allied tracer techniques in distribution and elimination studies of some organic solvents: benzene, toluene, xylene, styrene, methylene chloride, chloroform, carbon tetrachloride and trichloroethylene. Scand. J. Work Environ. Health, 5(Suppl. 1): 1-263.

BONNET, P., FRANCIN, J.M., GRADISKI, D., RAOULT, G., & ZISSU, D. (1980) Détermination de la concentration létale 50 des principaux hydrocarbures aliphatiques chlorés chez le rat. Arch. Nat. prof. Méd. Trav. Sécur. soc., 41: 317-321.

BONVENTRE, J., BRENNAN, O., JASON, D., HENDERSON, A., & BASTOS, M.L. (1977) Two deaths following accidental inhalation of dichloromethane and 1,1,1-trichloroethane. J. anal. Toxicol., 1: 158-160.

- BORNMANN, G. & LOESER, A. (1967) [Le problème de l'action toxique chronique du dichlorométhane.] Z. Lebensm. Unters. Forsch., 136: 14-18 (en allemand).
- BORNSCHEIN, R.L., HASTINGS, L., & MANSON, J.M. (1980) Behavioral toxicity in the offspring of rats following maternal exposure to dichloromethane. Toxicol. appl. Pharmacol., 52: 29-37.
- BRUNNER, W., STAUB, D., & LEISINGER, T. (1980) Bacterial degradation of dichloromethane. Appl. environ. Microbiol., 40: 950-958.
- BUCCAFUSCO, R.J., ELLS, S.J., & LE BLANC, G.A. (1981) Acute toxicity of priority pollutants to bluegill (Lepomis macrochirus). Bull. environ. Contam. Toxicol., 26: 446-452.
- BUREK, J.D., NITSCHKE, K.D., BELL, T.J., WACKERLE, D.L., CHILDS, R.C., BEYER, J.E., DITENBER, D.A., RAMPY, L.W., & MCKENNA, M.J. (1984) Methylene chloride: A two-year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats and hamsters. Fundam. appl. Toxicol., 4: 30-47.
- CALLEN, D.F., WOLF, C.R., & PHILPOT, R.M. (1980) Cytochrome P-450 mediated genetic activity and cytotoxicity of seven halogenated aliphatic hydrocarbons in Saccharomyces cerevisiae. Mutat. Res., 77: 55-63.
- CARLSSON, A. & HULTENGREN, M. (1975) Exposure to methylene chloride. III. Metabolism of ¹⁴C-labelled methylene chloride in rat. Scand. J. Work Environ. Health, 1: 104-108.
- CEFIC (1983) Statement on methylene chloride. Joint assessment of commodity chemicals, Bruxelles, Conseil Européen de la Fédération de l'Industrie Chimique (JACC, Rapport No. 4).
- CHERRY, N., VENABLES, H., WALDRON, H.A., & WELLS, G.G. (1981) Some observations on workers exposed to methylene chloride. Br. J. ind. Med., 38: 351-355.
- CIRC (1979) Some halogenated hydrocarbons, Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 454-465 (Monographies sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des produits chimiques, Vol. 20).
- CIRC (1982) Chemicals, industrial processes and industries associated with cancer in humans, Lyon, Centre international

de recherche sur le cancer, p. 111 (Monographies sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des produits chimiques, Supplément 4).

COMITE D'EXPERTS DES NATIONS UNIES EN MATIERE DE TRANSPORT DES MARCHANDISES DANGEREUSES (1984) Transport des marchandises dangereuses, 3^e éd. rév., New York, Nations Unies.

CONSEIL DE L'EUROPE (1978) Substances used in plastic materials coming into contact with food, Strasbourg, Conseil de l'Europe (P-SG(78)26).

COX, R.A., DERWENT, R.G., EGGLETON, A.E.J., & LOVELOCK, J.E. (1976) Photochemical oxidation of halocarbons in the troposphere. Atmos. Environ., 10: 305-308.

CUNNINGHAM, M.L., GANDOLFI, A.J., BRENDDEL, K., & SIPES, I.G. (1981) Covalent binding of halogenated volatile solvents to subcellular macromolecules in hepatocytes. Life Sci., 29: 1207-1212.

DIETZ, F. & TRAUD, J. (1973) [Dosage des hydrocarbures halogénés de faible masse moléculaire dans l'eau et les boues, par chromatographie en phase gazeuse.] Vom Wasser, 41: 137-155 (en allemand).

DILLING, W.L., TEFERTILLER, N.B., & KALLOS, G.J. (1975) Evaporation rates and reactivities of methylene chloride, chloroform, 1,1,1-trichloroethane, trichloroethylene, tetrachloroethylene, and other chlorinated compounds in dilute aqueous solutions. Environ. Sci. Technol., 9: 833-838.

DI VINCENZO, G.D. & KAPLAN, C.J. (1981a) Uptake, metabolism, and elimination of methylene chloride vapor by humans. Toxicol. appl. Pharmacol., 59: 130-140.

DI VINCENZO, G.D. & KAPLAN, C.J. (1981b) Effect of exercise or smoking on the uptake, metabolism, and excretion of methylene chloride vapor. Toxicol. appl. Pharmacol., 59: 141-148.

DI VINCENZO, G.D., YANNO, F.J., & ASTILL, B.D. (1971) The gas chromatography analysis of methylene chloride in breath, blood, and urine. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 32: 387-391.

DI VINCENZO, G.D., YANNO, F.J., & ASTILL, B.D. (1972) Human and canine exposures to methylene chloride vapor. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 33: 125-135.

DUPRAT, P., DELSAUT, L., & GRADISKI, D. (1976) Pouvoir irritant des principaux solvants chlorés aliphatiques sur la peau et les muqueuses oculaires du lapin. J. Eur. Toxicol., 9: 171-177.

ENGLISH, J.M. (1964) A case of probable phosgene poisoning. Br. med. J., 1: 38.

ENGSTROM, J. & BJURSTROM, R. (1977) Exposure to methylene chloride; content in subcutaneous adipose tissue. Scand. J. Work Environ. Health, 3: 215-224.

FAGIN, J., BRADLEY, J., & WILLIAMS, D. (1980) Carbon monoxide poisoning secondary to inhaling methylene chloride. Br. med. J., 281: 1461.

FLURY, F. & ZERNIK, F. (1931) [Gaz, vapeurs, brumes, fumées et poussières nocifs.] Berlin, Julius Springer, pp. 311-312 (en allemand).

FODOR, G.G. & ROSCOVANU, A. (1976) Increased blood-CO-content in humans and animals by incorporated halogenated hydrocarbons. Zentralbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. B., 162: 34-40.

FODOR, G.G. & WINNEKE, H. (1971) Nervous system disturbances in men and animals experimentally exposed to industrial solvent vapors. In: Englund, H.M., réd. Proceedings of the 2nd International Clean Air Congress, New York, Academic Press, pp. 238-243.

FODOR, G.G., PRAJSNAR, D., & SCHLIPKOTER, H.W. (1973) [Formation endogène de CO résultant de l'incorporation d'hydrocarbures halogénés de la série aliphatique.] Luft, 33: 258-259 (en allemand).

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (1977) US Code. In: Federal Register, Title 21, parts 173.255, 175.105, 177.1580, pp. 430, 438, 443, 527.

FRIEDLANDER, B.R., HEARNE, T., & HALL, S. (1978) Epidemiologic investigation of employees chronically exposed to methylene chloride. J. occup. Med., 20: 657-666.

FUJII, T. (1977) Direct aqueous injection gas chromatography-mass spectrometry for analysis of organohalides in water at concentrations below the parts per billion level. J. Chromatogr., 139: 297-302.

GERRITSEN, W.B. & BUSCHMANN, C.H. (1960) Phosgene poisoning caused by the use of chemical paint removers containing methylene chloride in ill-ventilated rooms heated by kerosene stoves. Br. J. ind. Med., 17: 187-189.

GOCKE, E., KING, M.-T., ECKHARDT, K., & WILD, D. (1981) Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities. Mutat. Res., 90: 91-109.

GORDON, J. (1976) Air pollution assessment of methylene chloride, Maclean, Virginia, Mitre Corporation (Mitre Technical Report MTR-7334).

GRADISKI, D., BONNET, P., RAOULT, G., MAGADUR, J.L., & FRANCOIN, J.M. (1978) Toxicité aiguë comparée par inhalation des principaux solvants aliphatiques chlorés. Arch. Mal. prof. Méd. Trav. Sécur. soc., 39: 249-257.

GREEN, T. (1983) The metabolic activation of dichloromethane in a bacterial assay using Salmonella typhimurium. Mutat. Res., 118: 277-288.

GRIMSRUD, E.P. & RASMUSSEN, R.A. (1975) Survey and analysis of halocarbons in the atmosphere by gas chromatography-mass spectrometry. Atmos. Environ., 9: 1014-1017.

HANSCH, C., VITTORIA, A., SILLIPPO, C., & JOW, P.Y.C. (1975) Partition coefficients and the structure-activity relationship of the anaesthetic gases. J. Med. Chem., 18: 546-548.

HARDIN, B.D. & MANSON, J.M. (1980) Absence of dichloromethane teratogenicity with inhalation exposure in rats. Toxicol. appl. Pharmacol., 52: 22-28.

HATCH, G.G., MAMAY, P.D., AYER, M.L., CASTO, B.C., & NESNORO, S. (1983) Chemical enhancement of viral transformation in Syrian hamster embryo cells by gaseous volatile chlorinated methanes and ethanes. Cancer Res., 43: 1945-1950.

HAUN, C.C., VERNOT, E.H., DARMER, K.I., & DIAMOND, S.S. (1972) Continuous animal exposure to low levels of dichloromethane. In: Proceedings of the 3rd Annual Conference on Environmental Toxicology, Ohio, Wright-Patterson Air Force Base, Aerospace Medical Research Laboratory, pp. 199-208 (AMRL-TR-130, Paper No. 12).

HEARNE, T. & FRIEDLANDER, B.R. (1981) Follow-up of methylene chloride study. J. occup. Med., 23: 660.

HEITMULLER, P.T., HOLLISTER, T.A., & PARRISH, P.R. (1981) Acute toxicity of 54 industrial chemicals to sheepshead minnows (Cyprinodon variegatus). Bull. environ. Contam. Toxicol., 27: 596-604.

HEPPEL, L.A. & NEAL, P.A. (1944) Toxicology of dichloromethane (methylene chloride). II. Its effect upon running activity in the male rat. J. ind. Hyg. Toxicol., 26: 17-21.

HEPPEL, L.A., NEAL, P.A., PERRIN, T.L., ORR, M.L., & PORTERFIELD, V.T. (1944) Toxicology of dichloromethane (methylene chloride). I. Studies on effects of daily inhalation. J. ind. Hyg. Toxicol., 26: 8-16.

HOFFMAN, C.S. (1973) Beauty salon air quality measurements. CTFA Cosmet. J., 5: 16-21.

HUGHES, J.P. (1954) Hazardous exposure to some so-called safe solvents. J. Am. Med. Assoc., 156: 234-237.

HUTCHINSON, T.C., HELLEBUST, J.A., TAM, D., MACKAY, D., MASCARENHAS, R.A., & SHIU, W.Y. (1978) The correlation of the toxicity to algae of hydrocarbons and halogenated hydrocarbons with their physical-chemical properties. Environ. Sci. Res., 16: 577-586.

JONGEN, W.M.F., ALINK, G.M., & KOEMAN, J.H. (1978) Mutagenic effect of dichloromethane on Salmonella typhimurium. Mutat. Res., 56: 245-248.

JONGEN, W.M.F., LOHMAN, P.H.M., KOTTENHAGEN, M.J., ALINK, G.M., BERENDS, F., & KOEMAN, J.H. (1981) Mutagenicity testing of dichloromethane in short-term mammalian test systems. Mutat. Res., 81: 203-213.

JONGEN, W.M.F., HARMSSEN, E.G.M., ALINK, G.M., & KOEMAN, J.H. (1982) The effect of glutathione conjugation and microsomal oxidation on the mutagenicity of dichloromethane in Salmonella typhimurium. Mutat. Res., 95: 183-189.

KASHIN, L.M., MAKOTCHENKO, V.M., MALININA-PUTSENKO, V.P., MIKHAILOVSKAJA, L.F., & SHMUTER, L.M. (1980) [Etudes expérimentales et clinico-hygiéniques sur la toxicité du chlorure de méthylène.] Vrach. Delo., 1: 100-103 (en russe).

KIMURA, E.T., EBERT, D.M., & DODGE, P.W. (1971) Acute toxicity and limits of solvent residue for sixteen organic solvents. Toxicol. appl. Pharmacol., 19: 699-704.

KLECHKA, G.M. (1982) Fate and effects of methylene chloride in activated sludge. Appl. environ. Microbiol., 44: 701-707.

KUBIC, V.L. & ANDERS, M.W. (1975) Metabolism of dihalomethanes to carbon monoxide. II. In vitro studies. Drug Metab. Dispos., 3: 104-112.

KUBIC, V.L. & ANDERS, M.W. (1978) Metabolism of dihalomethanes to carbon monoxide. III. Studies on the mechanism of the reaction. Biochem. Pharmacol., 27: 2349-2355.

KUBIC, V.L., ANDERS, M.W., ENGEL, R.R., BARLOW, C.H., & CAUGHEY, W.S. (1974) Metabolism of dihalomethanes to carbon monoxide. I. In vivo studies. Drug Metab. Dispos., 2: 53-57.

KURPPA, K. & VAINIO, H. (1981) Effects of intermittent dichloromethane inhalation on blood carboxy-haemoglobin concentration and drug metabolizing enzymes in rat. Res. Commun. chem. Pathol. Pharmacol., 32: 535-544.

KUZELOVA, M. & VLASAK, R. (1966) [Effet du chlorure de méthylène sur la santé des travailleurs employés à la production de feuillets, et étude de l'acide formique en tant que métabolite du dichlorure de méthylène.] Prac. Lek., 18: 167-170 (en tchèque).

LE BLANC, G.A. (1980) Acute toxicity of priority pollutants to water flea (Daphnia magna). Bull. environ. Contam. Toxicol., 24: 684-691.

LEONARDOS, G., KENDALL, D., & BARNARD, N. (1969) Odor threshold determination of 53 odorant chemicals. J. Air Pollut. Control Assoc., 19: 91-95.

MCEWEN, J.D., VERNOT, E.H., & HAUN, C.C. (1972) Continuous animal exposure to dichloromethane, Ohio, Wright-Patterson Air Force Base, Aerospace Medical Research Laboratory (AMRL-TR-72-28, Systemed Corporation Report No. W 71005).

MCKENNA, M.J. & ZEMPEL, J.A. (1981) The dose-dependent metabolism of ¹⁴C-methylene chloride following oral administration to rats. Food Cosmet. Toxicol., 19: 73-78.

MCKENNA, M.J., SAUNDERS, J.H., BOECKLER, W.H., KARBOWSKI, R.J., NITSCHKE, K.D., & CHENOWETH, M.B. (1980) The pharmacokinetics of inhaled methylene chloride in human volunteers. In: The 19th Annual Meeting of the Society of Toxicology, Washington DC, 9-13 March (Paper No. 176).

MCKENNA, M.J., ZEMPEL, J.A., & BRAUN, W.H. (1982) The pharmacokinetics of inhaled methylene chloride in rats. Toxicol. appl. Pharmacol., 65: 1-10.

MELTZER, N., RAMPY, L., BIELINSKI, P., GAROFALO, M., & SAYAD, R. (1977) Skin irritation, inhalation toxicity studies of aerosols using methylene chloride. Drug Cosmet. Ind., 120: 38-40.

MOODY, D.E., JAMES, J.L., CLAWSON, G.A., & SMUCKLER, E.A. (1981) Correlations among the changes in hepatic microsomal components after intoxication with alkyl halides and other hepatotoxins. Mol. Pharmacol., 20: 685-693.

MORRIS, J.B., SMITH, F.A., & GARMAN, R.H. (1979) Studies on methylene chloride-induced fatty liver. Exp. mol. Pathol., 30: 386-393.

MOSKOWITZ, S. & SHAPIRO, H. (1952) Fatal exposure to methylene chloride vapor. Am. J. ind. Hyg. occup. Med., 5: 116-123.

NCA (1982) Methylene chloride, Final Report, 24-month chronic toxicity and oncogenicity study in rats, Hazleton Laboratories America Inc., National Coffee Association (Project No. 2112-101).

NCA (1983) 24-Month oncogenicity study of methylene chloride in mice. Final Report, Hazleton Laboratories America Inc., National Coffee Association (Project No. 2112-101).

NELSON, G.O. & SHAPIRO, E.G. (1971) A field instrument for detecting airborne halogen compounds. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 32: 757-765.

NESTMANN, E.R., LEE, E.G.-H., MATULA, T.I., DOUGLAS, G.R., & MUELLER, J.C. (1980) Mutagenicity of constituents identified in pulp and paper mill effluents using the Salmonella/mammalian-microsome assay. Mutat. Res., 79: 203-212.

NESTMANN, E.R., OTSON, R., WILLIAMS, D.T., & KOWBEL, D.J. (1981) Mutagenicity of paint removers containing dichloromethane. Cancer Lett., 11: 295-302.

NICHOLLS, P. (1975) Formate as an inhibitor of cytochrome-C oxidase. Biochem. Biophys. Res. Commun., 67: 610-616.

NICHOLSON, A.A., MERESZ, O., & LEMYK, B. (1977) Determination of free and total potential haloforms in drinking water. Anal. Chem., 49: 814-819.

NIOSH (1976) Criteria for a recommended standard: occupational exposure to methylene chloride, Washington DC, US Department of Health, Education and Welfare (DHEW Publication No. (NIOSH) 76-138).

NIOSH (1984) In: Eller, P.M., ed. Manual of analytical methods, 3^e éd., Cincinnati, Ohio, US Department of Health and Human Services, Vol. 1.

NITSCHKE, K.D., BUREK, J.D., BELL, T.J., RAMPY, L.W., & MCKENNA, M.J. (1983) Methylene chloride: a two-year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats, Midland, Michigan, Dow Chemical Company (Rapport soumis à l'US Food and Drug Administration par le Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Sciences).

NORPOTH, K., WITTING, U., & SPRINGORUM, M. (1974) Induction of microsomal enzymes in the rat liver by inhalation of hydrocarbon solvents. Int. Arch. Arbeitsmed., 33: 315-321.

NTP (1984) Review of current DHHS, DOE, and EPA research related to toxicology, Research Triangle Park, North Carolina, National Toxicology Program, US Department of Health and Human Services, Public Health Service.

ORGANISATION INTERGOUVERNEMENTALE CONSULTATIVE DE LA NAVIGATION MARITIME (1984) Code maritime international des marchandises dangereuses (IMDG), Londres, OMI.

OTSON, R., WILLIAMS, D.T., & BOTHWELL, P.D. (1981) Dichloromethane levels in air after application of paint removers. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 42: 56-60.

OTT, M.G., SKORY, L.K., HOLDER, B.B., BRONSON, J.M., & WILLIAMS, P.R. (1983) Health evaluation of employees occupationally exposed to methylene chloride. Scand. J. Work Environ. Health, 9(Suppl. 1): 1-38.

PAGE, B.D. & KENNEDY, B.P.C. (1975) Determination of methylene chloride, ethylene dichloride, and trichloroethylene as solvent residues in spice oleoresins, using vacuum distillation and electron capture gas chromatography. J. AOAC, 58: 1062-1068.

PANKOW, D., GUTEWORT, R., GLATZEL, W., & TIEZE, K. (1979) Effect of dichloromethane on the sciatic motor conduction velocity of rats. Experientia (Basel), 35: 373-374.

PEARSON, C.K. & MCCONNELL, G. (1975) Chlorinated C1 and C2 hydrocarbons in the marine environment. Proc. R. Soc. Lond. B., 189: 305-332.

PEROCCO, P. & PRODI, G. (1981) DNA damage by haloalkanes in human lymphocytes cultured in vitro. Cancer Lett., 13: 213-218.

PUTZ, V.R., JOHNSON, B.L., & SETZER, J.V. (1976) A comparative study of the effects of carbon monoxide and methylene chloride on human performance. J. environ. Pathol. Toxicol., 2: 97-112.

RATNEY, R.S., WEGMAN, D.H., & ELKINS, H.B. (1974) In vivo conversion of methylene chloride to carbon monoxide. Arch. environ. Health, 28: 223-226.

REYNOLDS, E.S. & YEE, A.G. (1967) Liver parenchymal cell injury V. Relationships between patterns of chloromethane-C14 incorporation into constituents of liver in vivo and cellular injury. Lab. Invest., 16: 591-603.

RISCT (1984) Profil de données sur le chlorure de méthylène, Genève, Registre international des substances chimiques potentiellement toxiques, Programme des Nations Unies pour l'Environnement.

RITTMAN, B.E. & MCCARTY, P.L. (1980) Utilization of dichloromethane by suspended and fixed-film bacteria. Appl. Microbiol., 39: 1225-1226.

RODKEY, F.L. & COLLISON, H.A. (1977a) Biological oxidation of ¹⁴C-methylene chloride to carbon monoxide and carbon dioxide by the rat. Toxicol. appl. Pharmacol., 40: 33-38.

RODKEY, F.L. & COLLISON, H.A. (1977b) Effect of dihalogenated methanes on the in vivo production of carbon monoxide and methane by rats. Toxicol. appl. Pharmacol., 40: 39-47.

ROTH, R.P., DREW, R.T., LO, R.J., & FOUTS, J.R. (1975) Dichloromethane inhalation, carboxyhaemoglobin concentrations, and drug metabolizing enzymes in rabbits. Toxicol. appl. Pharmacol., 33: 427-437.

SALTZMAN, B.E. (1972) Direct reading colorimetric indicators. In: Air sampling instruments for evaluation of atmospheric contamination, 4^e éd., ACGIH, Cincinnati, Ohio, 822-23.

SAUNDERS, R.A., BLACHLY, C.H., KOVACINA, T.A., LAMONTAGNE, R.A., SWINNERTON, J.W., & SAALFELD, F.E. (1975) Identification of volatile organic contaminants in Washington DC municipal water. Water Res., 9: 1143-1145.

SAVOLAINEN, H., KURPPA, K., PFAFFLI, P., & KIVISTO, H. (1981) Dose-related effects of dichloromethane on rat brain in short-term inhalation exposure. Chem.-Biol. Interactions, 34: 315-322.

SCHWETZ, B.A., LEONG, B.K.J., & 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: 84-96.

SIMMON, V.F., KAUMANEN, K., & TARDIFF, R.G. (1977) Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. Dev. Toxicol. environ. Sci., 2: 249-258.

SINGH, H.B., SALAS, L.J., & STILES, R.E. (1982) Distribution of selected gaseous organic mutagens and suspect carcinogens in ambient air. Environ. Technol., 16: 872-880.

SPENCE, J.W., HANST, P.L., & GAY, B.W. (1976) Atmospheric oxidation of methyl chloride, methylene chloride and chloroform. J. Air Pollut. Control Assoc., 26: 994-996.

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

STEWART, R.D. & HAKE, C.L. (1976) Paint-remover hazard. J. Am. Med. Assoc., 235: 398-401.

STEWART, R.D., FISHER, T.N., HOSKO, M.J., PETERSON, J.E., BARETTA, E.D., & DODD, H.C. (1972) Experimental human exposure to methylene chloride. Arch. environ. Health, 25: 342-348.

STEWART, R.D., HAKE, C.L., & WU, A. (1976) Use of breath analysis to monitor methylene chloride exposure. Scand. J. Work Environ. Health, 2: 57-70.

STUCKI, G., GALLI, R., EBERSOLD, H.-R., & LEISINGER, T. (1981) Dehalogenation of dichloromethane by cell extracts of Hyphomicrobium DM₂. Arch. Microbiol., 130: 366-371.

SVIRBELY, J.L., HIGHMAN, B., ALFORD, W.C., & OETTINGEN, W.F. VON (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.

TABAK, H.H., QUAVE, S.A., MASHNI, C.L., & BARTH, E.F. (1981) Biodegradability studies with organic priority pollutant compounds. J. Water Pollut. Control Fed., 53: 1503-1518.

TARIOT, P.N. (1983) Delirium resulting from methylene chloride exposure: case report. J. clin. Psych., 44: 340-342.

TAYLOR, G.J., DREW, R.T., LORES, E.M., & CLEMMER, T.A. (1976) Cardiac depression by haloalkane propellants, solvents, and inhalation anesthetics in rabbits. Toxicol. appl. Pharmacol., 38: 379-387.

THILAGAR, A.K. & KUMAROO, V. (1983) Induction of chromosome damage by methylene chloride in CHO cells. Mutat. Res., 116: 361-367.

TOFTGARD, R., NILSEN, O.G., & GUSTAFSSON, J.-A. (1982) Dose dependent induction of rat liver microsomal P-450 and microsomal enzymatic activities after inhalation of toluene and dichloromethane. Acta pharmacol. toxicol., 51: 108-114.

TSURUTA, H. (1975) Percutaneous absorption of organic solvents 1. Comparative study of the in vivo percutaneous absorption of chlorinated solvents in mice. Ind. Health, 13: 227-236.

US ITC (1982) Synthetic organic compounds, Washington DC, US International Trade Commission, US Production and Sales.

US NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES (1977) Drinking-water and health, Washington DC, NAS (A report of the Committee on Safe Drinking-Water).

VEITH, G.D., MACEK, K.J., PETROCELLI, S.R., & CAROLL, J. (1980) An evaluation of using partition coefficients and water solubility to estimate bioconcentration factors for organic chemicals in fish. In: Eaton, J.G., Parrish, P.R., & Hendricks, A.C., réd. Aquatic toxicology, Philadelphia,

Pennsylvania, American Society for Testing and Materials, pp. 116-129.

VOSOVAJA, M.A., MALJAROVA, L.R., & YENIKEYERA, K.M. (1974) [Concentration du chlorure de méthylène dans les liquides biologiques de femmes enceintes ou allaitantes employées dans une firme de fabrication de produits en caoutchouc.] Gig. Tr. Prof. Zabol., 4: 42-43 (en russe).

WEINSTEIN, R.S. & DIAMOND, S.S. (1972) Hepatotoxicity of dichloromethane with continuous inhalation exposure at a low dose level. In: Proceedings of the 3rd Annual Conference on Environmental Toxicology, Ohio, Wright-Patterson Air Force Base, Aerospace Medical Research Laboratory, pp. 209-222 (AMRL-72-130, Paper No. 13).

WEINSTEIN, R.S., BOYD, D., & BACK, K.C. (1972) Effects of continuous inhalation of dichloromethane in the mouse: morphologic and functional observations. Toxicol. appl. Pharmacol., 23: 660-679.

WEISS, G. VON (1969) [Encéphalose toxique résultant de contacts professionnels avec le chlorure de méthylène.] Zentralbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz, 17: 282-285 (en allemand).

WHITE, L.D., TAYLOR, D.G., MAUER, P.A., & KUPEL, R.E. (1970) A convenient optimized method for the analysis of selected vapors in the industrial atmosphere. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 31: 225-232.

WINNEKE, G. (1974) Behavioral effects of methylene chloride and carbon monoxide as assessed by sensory and psychomotor performance. In: Xintaras, C., Johnson, B., & de Groot, I., éd. Behavioral toxicology, Washington DC, US Government Printing Office, pp. 130-144.

ZOETEMAN, B.C.J., HARMSSEN, K., & LINDERS, J.B.H.J. (1980) Persistent organic pollutants in river water and groundwater of the Netherlands. Chemosphere, 9: 231-249.