

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Valeurs biologiques d'exposition en milieu professionnel

Le dichlorométhane

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Janvier 2018

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Valeurs biologiques d'exposition en milieu professionnel

Le dichlorométhane

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Janvier 2018

Édition scientifique

Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 16 janvier 2018

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

relatif à la proposition de valeurs limites d'exposition
à des agents chimiques en milieu professionnel

Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation
de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence
pour le dichlorométhane (N° CAS : 75-09-2)

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

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

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

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

Ses avis sont publiés sur son site internet.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le comité scientifique d'experts européen chargé de mener l'expertise en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques (CSLEP ou SCOEL en anglais) a soumis pour consultation un rapport sur les effets sanitaires du dichlorométhane en novembre 2007 (Cf. SCOEL/SUM/130 - November 2007). Ce comité d'experts recommandait, sur la base d'une analyse des effets sanitaires, une valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) (VLEP-8 heures) de 100 ppm et une valeur limite court terme (VLCT-15min) de 200 ppm. Le SCOEL recommandait également l'attribution d'une mention « peau » ainsi qu'une valeur limite biologique de 4 % pour la carboxyhémoglobine.

La Direction générale du travail a demandé en 2007 à l'Anses de faire une lecture critique du rapport du SCOEL sur le dichlorométhane et de prendre position sur les valeurs limites d'exposition en milieu professionnel recommandées par ce comité. En cas de désaccord, l'Anses devait sur des considérations sanitaires, proposer de nouvelles valeurs d'exposition en milieu professionnel.

Cette saisine a été confiée au Comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) qui, en juin 2009, a rendu un rapport qui recommandait pour le dichlorométhane :

- de fixer une VLEP-8h de 50 ppm (soit 178 mg.m⁻³) ;
- de fixer une VLCT-15 min de 100 ppm (soit 356 mg.m⁻³) ;
- d'attribuer une « mention peau » ;

Le CES VLEP a souhaité compléter son expertise par l'évaluation des données de surveillance biologique en milieu professionnel pour le dichlorométhane afin d'évaluer la pertinence de recommander le suivi d'un ou plusieurs indicateurs biologiques en plus d'une VLEP voire l'établissement de valeurs limites biologiques pour l'(les) indicateur(s) biologique(s) retenu(s).

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP). L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail « Indicateurs biologiques d'exposition » (IBE). Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le présent avis se fonde pour les aspects scientifiques sur le rapport intitulé « Expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel - Évaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le dichlorométhane (N° CAS : 75-09-2) (mai 2017).

Le CES VLEP a validé le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective le 08 mars 2016. Le rapport et la note d'expertise collective ont fait l'objet d'une consultation publique du 19 janvier au 19 mars 2017. A l'issue de la phase de consultation et en l'absence de commentaire, le CES VLEP a adopté le rapport d'expertise collective et la note d'expertise collective le 15 mai 2017.

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

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

■ Choix des indicateurs biologiques d'exposition (IBE)

Cinq indicateurs biologiques d'exposition ont été identifiés dans la littérature. Il s'agit de la substance elle-même dans le sang, les urines et l'air expiré ainsi que deux métabolites, soient :

- le dichlorométhane dans l'air expiré
- le dichlorométhane sanguin
- le dichlorométhane urinaire
- le monoxyde de carbone dans l'air expiré
- la carboxyhémoglobémie (HbCO)¹

¹ Il est à noter que dans ce rapport l'HbCO est considérée comme un indicateur biologique d'exposition traduisant l'exposition au dichlorométhane (hormis pour les fumeurs de tabac).

Les avantages et limites de chaque indicateur biologique ont été étudiés. Le dichlorométhane urinaire et la carboxyhémoglobininémie (uniquement chez les non-fumeurs)² ont été retenus comme pertinents pour la surveillance des expositions professionnelles au dichlorométhane.

Les prélèvements urinaires doivent être effectués après la fin de poste (dans les 30 minutes après la fin de l'exposition). Les prélèvements sanguins chez les travailleurs non-fumeurs seront effectués immédiatement après la fin de poste/d'exposition et l'analyse devra être effectuée au plus tôt, dans la journée.

■ **Construction de valeurs limites biologiques (VLB) et choix de valeurs biologiques de référence (VBR)**

Lors de l'évaluation des effets, les experts du CES VLEP ont recommandé une VLEP-8h de 50 ppm (soit 178 mg.m⁻³) afin de prévenir sur les lieux de travail d'éventuels effets entraînant une production excessive de monoxyde de carbone (CO) dans l'organisme et une génotoxicité ; le dichlorométhane est un cancérogène dont la génotoxicité ne se manifeste qu'à partir d'un certain seuil d'exposition. Chez l'Homme, la voie métabolique qui produit des métabolites cancérogènes est activée entre 100 et 200 ppm.

Aucune étude de terrain chez des travailleurs exposés au dichlorométhane permettant d'établir une relation dose-réponse entre les concentrations urinaires de dichlorométhane ou l'HbCO et les effets sanitaires (notamment les effets neurologiques) n'a été identifiée dans la littérature.

En revanche, des études menées en milieu professionnel mettant en relation les concentrations atmosphériques de dichlorométhane et les concentrations des indicateurs biologiques d'exposition retenus permettent de construire une valeur limite biologique basée sur une exposition à la VLEP-8h de 50 ppm.

Pour le dichlorométhane urinaire, sur la base des résultats de 2 études de terrain (Sakai et al., 2002 ; Ukai et al., 1998) , une concentration urinaire de 0,2 mg.L⁻¹ est retenue pour la construction de la VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h.

En population générale, à défaut de données en France, une étude menée au sein d'une population italienne (120 témoins) a été retenue pour définir une valeur biologique de référence pour le dichlorométhane urinaire (Poli, 2005). En partant de l'hypothèse que les caractéristiques de la population italienne sont proches de celles de la population française, une concentration de 1,6 µg.L⁻¹ pour le dichlorométhane urinaire a été proposée comme valeur biologique de référence. Cette valeur correspond au niveau d'imprégnation élevé (95^{ème} percentile) qui a pu être calculé à partir des données de l'étude italienne pour une population générale d'adultes.

Pour l'HbCO, la valeur de 3,5 % est proposée comme VLB, étant donné qu'elle correspond à la valeur à ne pas dépasser pour éviter une altération du système nerveux et des effets cardiovasculaires. Elle correspond environ aux valeurs mesurées pour une exposition à 50 ppm de dichlorométhane pour les travailleurs non-fumeurs. Cette valeur de 3,5 % ne peut pas être utilisée pour apprécier l'exposition au dichlorométhane des fumeurs. Par ailleurs, la valeur de 1,5 % chez les non-fumeurs a été proposée comme valeur biologique de référence pour l'HbCO à partir de données chez des Finlandais non exposés (FIOH, 2015).

Les experts du CES VLEP ont également rapporté que la co-exposition au perchloroéthylène, de par un passage par la même voie métabolique que celle du dichlorométhane, peut influencer les concentrations urinaires en dichlorométhane.

² Bien que des concentrations d'HbCO au-delà de 3,5 % présentent également un risque sanitaire (altération du système nerveux et effets cardiovasculaires) pour les fumeurs, celles-ci ne peuvent pas dans ce cas être attribuées à la seule exposition professionnelle au dichlorométhane. La mesure du HbCO dans le cadre du suivi professionnel des expositions au dichlorométhane n'est pas pertinente pour les fumeurs de tabac.

Concernant l'HbCO, elle peut être générée par la présence de monoxyde de carbone, de trichloroéthylène, perchloroéthylène, triiodoéthylène, tribromoéthylène. Le tabagisme induit la formation de carboxyhémoglobine et devra de ce fait être considérée.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Conformément aux conclusions de son Comité d'experts spécialisé (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », l'Anses recommande le suivi du dichlorométhane urinaire et de la carboxyhémoglobémie comme indicateurs biologiques des expositions professionnelles au dichlorométhane.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail recommande pour le suivi biologique des travailleurs exposés au dichlorométhane de retenir :

■ **pour le dichlorométhane urinaire**

- une valeur limite biologique basée sur une exposition à la VLEP-8h (50ppm) de 0,2 mg.L⁻¹
- une valeur biologique de référence de 1,6 µg.L⁻¹ définie à partir des données issues d'une population italienne de témoins non professionnellement exposés. Cette valeur n'a pas pour objectif de protéger des effets sanitaires mais permet de mettre à disposition une aide à l'interprétation des niveaux d'exposition des travailleurs.

■ **pour la carboxyhémoglobémie**

- une valeur limite biologique de 3,5 % correspondant environ à une exposition à la VLEP-8h (50 ppm) pour les travailleurs non-fumeurs et à la valeur à ne pas dépasser pour éviter une altération du système nerveux et des effets cardiovasculaires ;
- une valeur biologique de référence de 1,5% chez les non-fumeurs définie à partir de données pour des Finlandais non exposés. Cette valeur n'a pas pour objectif de protéger des effets sanitaires mais permet de mettre à disposition une aide à l'interprétation des niveaux d'exposition des travailleurs non-fumeurs.

Par ailleurs, l'Anses souligne que :

- sur le site internet « substitution-cmr³ », 43 démarches de substitution pour le dichlorométhane sont disponibles⁴ ;
- le dichlorométhane étant classé cancérigène de catégorie 2, le principe « ALARA » (aussi bas que raisonnablement possible) doit être appliqué.

Eléments d'information complémentaires pouvant être utiles aux gestionnaires des risques :

L'inventaire CMR de 2005 a mis en évidence une consommation française annuelle de 11 000 tonnes⁵. Selon les résultats l'enquête Surveillance médicale des expositions aux risques professionnels (Sumer)⁶ de 2010, 69 700 salariés déclarent être exposés au dichlorométhane soit 0,3% de l'effectif total ayant répondu au questionnaire dont 2 600 salariés déclarant être exposés 20 heures au cours de la semaine.

³ <http://www.substitution-cmr.fr/>

⁴ A noter que l'Anses ne réalise pas d'évaluation des risques des substituts. Ces exemples de substitution ne doivent pas être lus comme des modèles de substitution directs par les substances citées mais uniquement comme une incitation à engager une démarche de substitution.

⁵ INRS. HST (hygiène et sécurité du travail)- PR 26 - 205 – 06-Inventaire des agents chimiques CMR utilisés en France en 2005. <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=PR%2026> Consulté le 10/11/2017

⁶ DARES. (2015). Les expositions aux risques professionnels – Les produits chimiques. Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques, Paris. 273 p.

Le dichlorométhane est inscrit à l'annexe XVII de REACH relative aux restrictions d'usage de certaines substances. Les décapants de peintures contenant du dichlorométhane à une concentration supérieure ou égale à 0,1% en poids ne peuvent pas être mis sur le marché en vue de la vente au grand public ou aux professionnels depuis le 06 décembre 2011 et être utilisés par les professionnels depuis le 6 juin 2012⁷.

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

Valeur limite biologique, indicateur biologique d'exposition, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, dichlorométhane, chlorure de méthylène.

Biological limit value, biological indicator of exposure, biomarker of exposure, exposure levels, occupational, chemical agents, dichloromethane, methylene chloride.

⁷ Agence Européenne des Produits chimiques (ECHA). Annex XVII to REACH – Condition of restriction. Restriction on the manufacture, placing on the market and uses of certain dangerous substances, mixtures and articles. Entry 59 Dichlorométhane. <https://echa.europa.eu/documents/10162/0ea58491-bb76-4a47-b1d2-36faa1e0f290> Consulté le 01/12/2017

Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel

**Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation
de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le
dichlorométhane (n° CAS 75-09-2)**

**Mission permanente VLEP
Saisine n°2012-SA-0261**

RAPPORT d'expertise collective

**« Comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à
des agents chimiques en milieu professionnel »**

Mai 2017

Mots clés

Valeur limite biologique, indicateur biologique d'exposition, , niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, dichlorométhane, chlorure de méthylène.

Biological limit value, biological indicator of exposure, biomarker of exposure, exposure levels, occupational, chemical agents, dichloromethane, methylene chloride.

Présentation des intervenants

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

GRUPE DE TRAVAIL « INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION » (2010 - 2013)

Président

M. Claude VIAU – Professeur (Université de Montréal) – Compétences : Toxicologie, IBE, hygiène industrielle, métrologie des polluants

Membres

Mme Michèle BERODE - Chimiste PhD (IST) – Compétences : IBE, métrologie des polluants ; a démissionné le 25/02/2013.

M. Dominique BICOUT - Chercheur (Université Joseph Fourier, Grenoble) - Compétences : modélisation PBPK, expositions polluants chimiques.

Mme Mireille CANAL-RAFFIN - Enseignant-chercheur, praticien attaché (Université Bordeaux 2) - Compétences : Praticien hospitalo-universitaire, toxicologie.

M. Christian LAURENT - Consultant indépendant (agences sanitaires publiques) – Compétences : Toxicologie génétique, biosurveillance.

Mme Bénédicte LELIEVRE - Assistante hospitalo-universitaire (CHU d'Angers) - Compétences : toxicologie, surveillance biologique.

Mme Nolwenn NOISEL - Conseillère scientifique (Agence de santé et services sociaux, Canada) - Compétences : toxicologie, surveillance biologique.

M Alain ROBERT - Chimiste analyste (INRS) - Compétences : Surveillance biologique des expositions aux substances organiques.

Mme Irène SARI-MINODIER - Médecin MCU-PH (CHU de Marseille, Aix-Marseille Université) - Compétences : Médecine du travail, toxicologie génétique, modélisation PBPK.

GROUPE DE TRAVAIL « INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION » (2014 - 2017)

Président

M. Claude VIAU – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, hygiène industrielle, métrologie des polluants.

Membres

Mme Caroline DESVERGNE – Ingénieur chercheur (CEA Grenoble) – Compétences : Santé travail, surveillance biologique, IBE, biométrie, toxicocinétique.

Mme Nancy HOPF – Cheffe du Group Sciences d'Exposition, PhD en hygiène industrielle et environnementale (IST) – Compétences : Biométrie, hygiène du travail, toxicocinétique, IBE, biomarqueurs d'effets.

Mme Bénédicte LELIEVRE – Praticien hospitalier (CHU d'Angers) – Compétences : toxicologie, surveillance biologique.

Mme Nolwenn NOISEL – Associée de recherche (CHJU Ste-Justine, Projet CARTaGENE, Canada) - Biométrie, IBE, santé publique, santé environnement, santé travail, toxicologie.

M. Jean-Paul PAYAN – Responsable du laboratoire de Toxicocinétique Expérimentale et d'Exposition Dermique – Compétences : Toxicocinétique, toxicologie, modélisation.

M. Renaud PERSOONS – Praticien Hospitalier (CHU Grenoble) – Compétences : Biométrie, IBE, santé publique, santé environnement, santé travail, toxicologie, évaluation des expositions

M. Alain ROBERT – Responsable du laboratoire Surveillance Biologique de l'exposition aux Substances Organiques (INRS) – Compétences : chimie, biométrie, IBE

Mme Irène SARI-MINODIER – Médecin MCU-PH (CHU de Marseille, Aix-Marseille Université) - Compétences : Médecine du travail, toxicologie génétique, modélisation PBPK.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

- Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel – 2014-2017

Président

M. Claude VIAU – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, hygiène industrielle, métrologie des polluants

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, chimie ; également membre du CES « caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence ».

M. Stéphane BINET – Expert toxicologue à la direction scientifique (INRS) - Compétences : toxicologie.

Mme Irina CANU – Professeur associé à l'université de Lausanne (Institut universitaire romand de santé au travail) – Compétences : Epidémiologie, toxicologie.

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée – Compétences : Epidémiologie ; également membre du CES « caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence ».

Mme Carole DUPLAINE – Toxicologue (Sud Loire santé au travail) habilitée intervenant en prévention des risques professionnels (IPRP) - Compétences : toxicologie ; a démissionné le 13/09/2016.

Mme Perrine HOET – Professeur à l'université catholique de Louvain – Compétences : médecine, toxicologie industrielle.

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste (Santé publique France, anciennement InVS) – Compétences : épidémiologie des risques professionnels, médecine.

Mme Anne MAITRE – Professeur des universités – praticien hospitalier (PU-PH) (CHU Grenoble) ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations » (faculté de médecine de Grenoble) – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle.

M. Fabrizio PARISELLI – Toxicologue (CNRS) - Compétences : toxicologie ; également membre du CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP ».

Mme Florence PILLIERE – Conseiller médical en toxicologie (INRS) – Compétences : médecine du travail, toxicologie, IBE.

M. Frank RIVIERE – Médecin du travail (Service de santé des armées) – Compétences : médecine du travail, toxicologie.

M. Davy ROUSSET : Responsable du laboratoire d'analyse inorganique et de caractérisation des aérosols (INRS) – Compétences : métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail, chimie inorganique.

M. David VERNEZ – Directeur de l'Institut universitaire romand de santé au travail (IST) ; Professeur associé à l'Université de Lausanne – Compétences : Hygiène industrielle

M. Raymond VINCENT – Retraité. Compétences : chimie, métrologie des polluants.

M. Adolf VYSKOCIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : toxicologie, IBE, hygiène industrielle.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Dominique BRUNET

Mme Marie-Laure COINTOT¹

Mme Fatoumata SISSOKO

Contribution scientifique

Mme Marie-Laure COINTOT

Mme Fatoumata SISSOKO

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PÉTRÉ

¹ *Départ de l'Anses en janvier 2015*

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions	9
Rapport d'expertise collective	20
Sigles et abréviations	21
Liste des tableaux	22
Liste des figures	22
Préambule	23
1 Résumé du profil toxicologique.....	25
2 Données de cinétique et de toxicodynamie relatives à la substance chimique	27
2.1 Absorption	27
2.1.1 Cutanée.....	27
2.1.2 Pulmonaire.....	27
2.1.3 Digestive	27
2.2 Distribution	28
2.3 Métabolisation	29
2.4 Excrétion	31
3 Identification des différents indicateurs biologiques d'exposition et indicateurs biologiques d'effets associés à la substance chimique	33
3.1 Indicateurs biologiques d'exposition disponibles	33
3.1.1 Informations générales	33
3.1.2 Avantages et limites des indicateurs biologiques d'exposition	40
3.1.3 Choix des indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour le suivi biologique des expositions professionnelles.....	40
3.2 Indicateurs biologiques d'effets disponibles	41
4 Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés.....	43
4.1 Données bibliographiques sur la corrélation entre les niveaux biologiques et les effets sur la santé pour chaque IBE identifié	43
4.2 Données bibliographiques sur la corrélation entre l'exposition (atmosphérique et cutanée) et les niveaux biologiques observés pour chaque IBE identifié	43
4.3 Facteurs pouvant influencer l'interprétation des résultats	46
4.4 Modalités de prélèvement	47
4.4.1 Moment de prélèvement	47

4.4.2	Méthodes de prélèvement	47
4.4.3	Conservation, transport des prélèvements	48
5	Biométrie	49
6	Construction des valeurs limites biologiques et choix de valeurs biologiques de référence	50
6.1	Valeurs limites biologiques et valeurs biologiques de référence retenues	50
6.1.1	Dichlorométhane urinaire	50
6.1.2	Carboxyhémoglobémie	51
6.2	Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements biologiques pour chaque IBE retenu	51
6.3	Données pouvant affecter l'interprétation des résultats	51
7	Conclusions de l'expertise collective	53
8	Références bibliographiques	54
ANNEXES		59
Annexe 1 : Consultation publique		60
Annexe 2 : Suivi des actualisations du rapport		61

Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions

Relatives à l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel

Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le dichlorométhane [CAS n°:75-09-2]

Ce document synthétise les travaux du comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) et du groupe de travail « Indicateurs biologiques d'exposition » (GT IBE).

Présentation de la question posée

L'Afsset, devenue Anses en juillet 2010, a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour le dichlorométhane.

Le comité scientifique d'experts européen chargé de mener l'expertise en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques (CSLEP ou SCOEL en anglais) a soumis pour consultation un rapport sur les effets sanitaires du dichlorométhane en novembre 2007 (Cf. SCOEL/SUM/130 de novembre 2007). Ce comité d'experts recommandait, sur la base d'une analyse des effets sanitaires, une valeur limite (8 heures) de 100 ppm et une VLCT (15min) de 200 ppm. Le SCOEL recommandait également l'attribution d'une mention « peau » ainsi qu'une valeur limite biologique de 4 % pour la carboxyhémoglobine.

La direction générale du travail a demandé à l'Afsset de faire une lecture critique du rapport du SCOEL sur le dichlorométhane et de prendre position sur les valeurs limites d'exposition en milieu professionnel recommandées par ce comité. En cas de désaccord, l'Afsset devait sur des considérations sanitaires, proposer de nouvelles valeurs d'exposition en milieu professionnel.

Cette saisine a été confiée au CES VLEP de l'Anses qui, en juin 2009, a rendu un rapport qui recommandait pour le dichlorométhane :

- de fixer une VLEP-8h de 50 ppm (soit 178 mg.m⁻³) ;
- de fixer une VLCT-15 min de 100 ppm (soit 356 mg.m⁻³) ;
- d'attribuer une « mention peau » ;

Le CES VLEP a souhaité compléter son expertise par l'évaluation des données de surveillance biologique en milieu professionnel pour le dichlorométhane afin d'évaluer la pertinence de recommander le suivi d'un ou plusieurs indicateurs biologiques en plus d'une VLEP voire l'établissement de valeurs limites biologiques pour l'(les) indicateur(s) biologique(s) retenus.

Il est à noter que suite à une phase de consultation publique, le SCOEL a publié en juin 2009 un rapport finalisé dans lequel il recommande une Valeur limite (8 heures) de 100 ppm et une VLCT (15min) de 200 ppm. En sus d'attribuer une mention « Peau », il recommande trois valeurs limites biologiques, à savoir : 4% pour la carboxyhémoglobine, 0.3 mg.L⁻¹ pour le dichlorométhane urinaire et 1 mg L⁻¹ pour le dichlorométhane sanguin.

Contexte scientifique

Le suivi biologique des expositions en milieu professionnel s'est imposé comme une méthode complémentaire à la métrologie atmosphérique pour l'évaluation des expositions à des agents chimiques. La surveillance biologique permet d'évaluer l'exposition d'un travailleur en intégrant toutes les voies de pénétration de l'agent chimique dans l'organisme (poumon, peau, tube digestif). Elle est plus particulièrement pertinente lorsque les substances ont un effet systémique et :

- lorsque d'autres voies que l'inhalation contribuent largement à l'absorption ;
- et/ou lorsque le polluant est cumulatif ;
- et/ou lorsque les conditions de travail (équipements de protection individuelle, différences interindividuelles de la ventilation respiratoire...) déterminent d'importantes différences de dose interne que la métrologie atmosphérique ne prend pas en compte.

En France, le code du travail dans le cadre de la prévention du risque chimique en milieu professionnel prévoit le recours à la surveillance biologique des expositions et aux valeurs limites biologiques.

Définitions du CES VLEP

Indicateur biologique d'exposition (IBE) : c'est la substance mère, ou un de ses métabolites, dosé(e) dans un milieu biologique, dont la variation est associée à une exposition à l'agent visé par l'IBE. Des indicateurs biologiques d'effets précoces et réversibles s'ajoutent à cette définition dans la mesure où ils peuvent être spécifiquement corrélés à l'exposition professionnelle.

Valeur limite biologique (VLB) : c'est la valeur limite des indicateurs biologiques d'exposition pertinents.

En fonction des données disponibles, les valeurs limites biologiques recommandées n'ont pas la même signification :

- si le corpus de données scientifiques est suffisant pour quantifier avec certitude une relation dose/réponse, les valeurs limites biologiques (VLB) seront construites sur la base de données sanitaires (absence d'effet pour les substances à seuil ou niveaux de risque pour les substances cancérigènes sans seuil) ;
- en l'absence de telles données, pour les substances à seuil d'effet, la VLB sera calculée sur la base de la concentration attendue de l'IBE lorsque le travailleur est exposé à la VLEP-8h. Pour les substances cancérigènes, en l'absence de données quantitatives suffisantes, c'est sur la base d'un autre effet qu'une valeur limite biologique sera calculée (VLB pragmatique). Ces dernières valeurs ne garantissent pas de l'absence d'effets sanitaires, mais visent à limiter les expositions à ces substances sur les lieux de travail.

Le CES VLEP recommande également, lorsque cela est possible, des valeurs biologiques de référence (VBR). Elles correspondent à des concentrations retrouvées dans une population générale dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française (préférentiellement pour les indicateurs biologiques d'exposition) ou dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée (préférentiellement pour les indicateurs biologiques d'effets).

Ces VBR ne peuvent être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires ; elles permettent cependant une comparaison avec les concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition mesurées chez des professionnels exposés. Ces valeurs sont particulièrement intéressantes dans les cas où il n'est pas possible d'élaborer une VLB.

Organisation de l'expertise

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » l'instruction de cette saisine. L'agence a également mandaté le groupe de travail (GT) « indicateurs biologiques d'exposition (IBE) » pour cette instruction.

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

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

Prévention des risques de conflits d'intérêts

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

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

Description de la méthode

Un rapporteur au sein de ce GT a été mandaté par l'Agence pour la réalisation d'un rapport de synthèse sur les indicateurs biologiques d'exposition et la recommandation de valeurs limites biologiques (VLB) et de valeurs biologiques de référence (VBR) pour le ou les IBE retenus comme pertinents. Deux agents de l'Anses ont également contribué à ce rapport.

Le rapport de synthèse relatif aux IBE du dichlorométhane est issu d'éléments bibliographiques prenant en compte la littérature scientifique parue sur cette substance jusqu'en 2012. La recherche bibliographique a été effectuée dans les bases de données suivantes : Medline, Toxline, HSDB, ToxNet (CCRIS, GENE-TOX, IRIS), ScienceDirect. Le rapporteur a réévalué les articles source ou les rapports cités en référence à chaque fois qu'il l'a estimé nécessaire ou que le CES lui en a fait la demande.

Le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptés par le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 08 mars 2016.

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 19/01/2017 au 19/03/2017. Aucun commentaire n'a été reçu lors de la consultation. Le CES VLEP a adopté cette version finalisée le 15 mai 2017.

Résultat de l'expertise collective

Introduction

Les articles scientifiques retenus pour l'évaluation des données de suivi biologique du dichlorométhane ont été recensés à partir des mots clés suivants : « dichlorométhane », « methylene chloride », « biomarker », « biomonitoring », « biological monitoring », « urine », « blood », « occupational », « analysis method », en limitant la recherche aux données chez l'Homme.

Données de toxicocinétique

Chez l'Homme, le dichlorométhane est absorbé par inhalation et par voie cutanée.

Chez l'Homme, une étude menée chez des volontaires exposés au dichlorométhane sous forme liquide rapporte une absorption cutanée équivalente à 10% de l'absorption pulmonaire (Stewart et Dodd, 1964). L'absorption cutanée des vapeurs de dichlorométhane aux niveaux d'exposition de l'ordre de la VLEP serait négligeable.

L'absorption du dichlorométhane par voie pulmonaire chez l'Homme est rapide et varie de 31 à 75% selon le niveau et la durée de l'exposition. L'état stationnaire entre la concentration de dichlorométhane dans l'air expiré (et donc dans le sang) et la concentration dans l'air inspiré est atteint en 2 à 4 heures (DiVincenzo et Kaplan, 1981a ; McKenna et al., 1980). Une corrélation entre les concentrations de dichlorométhane dans le sang et les concentrations dans l'air a été mise en évidence dans une étude sur volontaires (exposition à des concentrations comprises entre 50 et 200 ppm pendant 7,5 heures) (DiVincenzo et al., 1981a).

Chez l'Homme, peu de données sont disponibles sur l'absorption digestive du dichlorométhane. Chez l'animal, il est facilement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Des études chez la souris montrent que l'absorption serait pratiquement totale en solution aqueuse et réduite de 50% en présence de graisses (Angelo et al., 1986a et b ; 1987).

Le dichlorométhane est rapidement distribué dans l'ensemble des tissus et la substance mère et/ou ses métabolites ne s'accumulent pas dans les tissus. Chez l'Homme, la distribution dans les graisses (seules données quantitatives disponibles) montrent une charge totale de l'organisme plus élevée chez les personnes obèses que chez les personnes minces en relation avec la masse adipeuse (Engström et Bjurström, 1977).

Le dichlorométhane est principalement métabolisé par la voie oxydative (sous la dépendance des CYP4502E1). Elle conduit à la formation de monoxyde de carbone (CO) *via* un intermédiaire instable, le chlorure formique (HCOCl). Le CO se lie à l'hémoglobine pour former la carboxyhémoglobine (HbCO). Cette réaction conduit à une hypoxie cellulaire. La voie métabolique oxydative a une grande affinité pour le dichlorométhane mais possède une assez faible capacité. La voie métabolique oxydative est prépondérante aux faibles concentrations (<100 ppm). Elle est rapidement saturée à des concentrations variables selon les individus et les espèces. La saturation commencerait à partir de 200 ppm et serait totale à partir de 500 ppm (Bos et al., 2006 ; ACGIH, 2015b). La voie de conjugaison par les glutathion-S-transférases (GST) n'est en revanche pas saturable et conduit à la formation de composés réactifs comme le formaldéhyde. Elle est sous la dépendance de la GSTT1 qui présente un polymorphisme génétique important (20% de la population présente un gène inactif). La biotransformation du dichlorométhane est dose-dépendante (Green, 1991 ; Green 1997 ; Reitz et al., 1989 ; ATSDR, 2000). A forte exposition, une proportion relativement faible est métabolisée et une grande proportion du solvant est exhalée sous forme inchangée. Chez les non-fumeurs, le taux d'HbCO mesuré en fin d'exposition est dépendant de la concentration et de la durée de l'exposition du jour même, mais indépendant des expositions des jours précédents (IPCS, 1996 ; Amsel et al., 2001 ; Soden et al., 1996).

Plusieurs modèles PBPK ont été publiés dans la littérature dont celui de David et al., 2006. Il montre une grande variabilité interindividuelle.

Dès la fin de l'exposition, la concentration de dichlorométhane dans les différents fluides biologiques décroît rapidement. Chez l'Homme, environ 5% de la quantité totale de dichlorométhane absorbé par inhalation est exhalé sous forme inchangée. Le reste, soit 95%, est métabolisé et une fraction de 25 à 34% est exhalée pendant et après l'exposition sous forme de CO et de CO₂ (Di Vincenzo et Kaplan, 1981a). La majorité est éliminée en 5 heures (après la fin d'exposition, pour des expositions à 90, 100 ou 210 ppm) (Di Vincenzo et al., 1972, 1971). L'élimination urinaire du dichlorométhane inchangé est relativement faible (<1%) et Sakai et al., (2002) rapportent une demi-vie d'élimination urinaire de 210–400 min (déterminée chez 3 travailleurs). Chez l'Homme, suite à une exposition par inhalation, les demi-vies d'élimination estimées sont de : 5 à 40 minutes dans le sang, de 50 à 60 minutes dans les tissus richement perfusés, de 50 à 80 minutes dans les muscles et de 240 à 400 minutes dans le tissu adipeux (Riley et al., 1966 cité dans ACGIH 2015b). Dans l'étude de Astrand et al., 1975, après l'arrêt de l'exposition, la concentration sanguine diminue rapidement : l'estimation graphique de la demi-vie est de l'ordre de 15-20 min.

Choix des indicateurs biologiques d'exposition et d'effet

L'HbCO résultant de l'exposition au dichlorométhane provient de la liaison de l'hémoglobine avec le CO, lui-même issu de la biotransformation du dichlorométhane. À ce titre, elle peut donc être qualifiée de biomarqueur de l'exposition au dichlorométhane. Toutefois, la limite de 3,5 % d'HbCO est également considérée par plusieurs organismes (Afsset 2009) comme une valeur à ne pas dépasser pour éviter une altération du système nerveux et des effets cardiovasculaires. À ce titre, l'HbCO est parfois considérée comme un marqueur d'effet. Dans le présent document, l'HbCO sera considérée comme un IBE traduisant l'exposition au dichlorométhane. Toutefois, l'HbCO ne peut pas servir d'indicateur d'exposition au dichlorométhane chez les fumeurs. Dans l'étude de Di Vincenzo et al. (1981a) réalisée sur des volontaires, les niveaux d'HbCO associés à une exposition de 50 ou 100 ppm de dichlorométhane s'élèvent respectivement à 1,9 et 3,4%, ce qui est inférieur aux niveaux moyens d'HbCO habituellement retrouvés chez les fumeurs de 1 paquet/jour (environ 5-6% (moyenne), ACGIH, 2015a). La mesure d'HbCO dans le cadre du suivi professionnel des expositions au dichlorométhane n'est pas pertinente pour les fumeurs.

Le dichlorométhane est certes faiblement éliminé dans les urines (<1%), cependant, les méthodes analytiques pour déterminer sa concentration urinaire sont sensibles et spécifiques et n'impliquent pas de prélèvement invasif. Par ailleurs, plusieurs études (Ghittori et al., 1993 ; Ukai et al., 1998 et Sakai et al., 2002) rapportent une bonne corrélation entre les concentrations urinaires et atmosphériques du dichlorométhane.

Plusieurs études rapportent également des mesures de concentrations atmosphériques et sanguines de dichlorométhane (Perbellini et al., 1977 ; McCammon et al., 1991 ; Astrand et al., 1975 et Di Vincenzo *et al.* 1981a). Toutefois, parmi ces études, seule l'étude de terrain de Perbellini et al., 1977 rapporte une corrélation ($r = 0,76$). Compte tenu de sa courte demi-vie (Di Vincenzo et al., 1972 et 1981) qui semble moins longue (5 à 40 minutes) que celle du dichlorométhane urinaire (210-400 min)² et du fait qu'il soit moins bien corrélé aux concentrations atmosphériques (par rapport aux concentrations urinaires en dichlorométhane), le dosage sanguin du dichlorométhane n'est pas retenu comme IBE. De plus, outre leur caractère invasif, les analyses à partir d'échantillons sanguins n'apportent pas d'avantage spécifique par rapport aux dosages urinaires.

² Peu de données à cet effet

Le dichlorométhane étant majoritairement éliminé par voie pulmonaire (Di Vincenzo et al., 1972), le dosage dans l'air exhalé pourrait être intéressant. Cependant, en raison principalement des inconvénients liés aux difficultés de prélèvements, le dosage de dichlorométhane dans l'air expiré ne peut raisonnablement pas être proposé pour le suivi biologique des travailleurs exposés à ce solvant. De plus, une diminution rapide des taux dans les premières minutes après l'arrêt de l'exposition rend difficile l'interprétation d'une mesure en fin de poste.

Le dosage du CO dans l'air exhalé aurait pu être une alternative, mais il n'est pas spécifique et peu de données de terrain sont disponibles. L'étude de Ghittori et al. (1993) portant sur 20 ouvriers ne met en évidence aucune corrélation significative entre les concentrations dans l'air exhalé en CO et la concentration atmosphérique en dichlorométhane ($r=0,3$). Lorsque seuls les non-fumeurs sont considérés, la corrélation est forte ($r=0,87$), mais cela s'applique à un très petit nombre de travailleurs ($n=8$). La concentration en CO dans l'air exhalé est maximale après 1-2h d'exposition et cette concentration est proportionnelle au degré d'exposition au dichlorométhane (pendant et après l'exposition). Pour des fortes expositions (plus de 174 mg.m^{-3}), la relation de proportionnalité n'est plus valide. Les auteurs de cette publication rapportent une co-exposition des travailleurs au perchloroéthylène. De plus, les inconvénients liés aux difficultés de prélèvement sont également présents ici.

Par conséquent, la concentration urinaire en dichlorométhane et l'HbCO (uniquement chez les non-fumeurs) sont retenues comme IBE pour le suivi des expositions professionnelles au dichlorométhane. Bien que des concentrations d'HbCO au-delà de 3,5 % présentent également un risque sanitaire pour les fumeurs, celles-ci ne peuvent pas dans ce cas être attribuées à la seule exposition professionnelle au dichlorométhane.

Les études menées chez l'Homme ou l'animal montrent que le système nerveux central est l'une des principales cibles du dichlorométhane. Par ailleurs, une exposition au dichlorométhane induit la formation d' HbCO (forme non fonctionnelle vis-à-vis du transport en oxygène résultant du métabolisme de cette substance) conduisant à une hypoxie.

Les effets décrits et étudiés ne permettent pas de proposer pour la surveillance biologique un ou des indicateur(s) biologique(s) d'effet pertinent (s).

Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés

Nom	DICHLOROMETHANE (DCM) URINAIRE	
Autres substances produisant cet IBE	Aucune	
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	<p><u>Etudes de terrain :</u></p> <p>Ghittori et al. 1993 Exposition (4h) : de 3,4 à 200,8 mg.m⁻³ (1 à 57 ppm), moyenne : 50,3 mg.m⁻³, SD : 55,8 mg.m⁻³ (n=20) DCM urine : 0,0042 à 0,788 mg.L⁻¹ (4 h après le début de l'exposition) DCM urine estimé pour une exposition à 50 ppm : 0,60 mg.L⁻¹ (coexposition au perchloroéthylène, moyenne : 114,9 mg.m⁻³ [13,9 - 315,3] SD=89,9) r=0,90</p> <p>Ukai et al. 1998 Exposition de 1 à 180 ppm (n=61) DCM urine : 0,01 à 0,821 mg.L⁻¹ (fin de poste, FP) DCM urine estimé pour une exposition à 50 ppm : 0,17 mg.L⁻¹ r=0,911</p> <p>Sakai et al. 2002 Exposition de 5 à 270 ppm (n=95) DCM urine : 0,01 à 1,12 mg.L⁻¹ (après 4h d'exposition) DCM urine estimé pour une exposition à 50 ppm : 0,24 mg.L⁻¹ r=0,924</p> <p><u>Etudes sur volontaires :</u></p> <p>Di Vincenzo et al. 1972 Exposition : 100 ppm pendant 120 min au repos (n=4) Moyenne des quantités de DCM recueilli dans les urines : 0,0226 mg En considérant la quantité urinaire de DCM et le volume d'urines recueillies pour chaque ouvrier, la concentration urinaire moyenne en DCM est de 0,091 ± 0,024 mg.L⁻¹ (FP) r : non renseigné dans l'article</p> <p>Exposition : 200 ppm pendant 120 min au repos (n=7) Moyenne des quantités de DCM recueilli dans les urines : 0,0815 mg en 24 heures En considérant la quantité urinaire de DCM et le volume d'urines recueillies pour chaque ouvrier, la concentration urinaire moyenne en DCM est de 0,210 ± 0,066 mg.L⁻¹ (FP)</p>	
Facteur de conversion	PM : 84,93 1 mg.L ⁻¹ = 0,0118 mmol.L ⁻¹ 1 mmol.L ⁻¹ = 84,93 mg.L ⁻¹	
Concentrations dans la population générale ³	Poli et al., 2005, moyenne : 0,78 µg.L ⁻¹ , SD de 0,44 (médiane de 0,64 µg.L ⁻¹) (n=120 témoins non professionnellement exposés)	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	0,3 mg.L ⁻¹ (FP) (ACGIH, 2015b)
	Allemagne – DFG (BAT)	NR
	Québec - IRSST (IBE)	NR
	Finlande - FIOH (BAL)	NR

³ ou à défaut dans une population de témoins non professionnellement exposés ; 95ème percentile ou à défaut la médiane ou la moyenne (nombre de personnes dans l'étude si l'information est disponible)

	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	NR
* SD : Standard Deviation ; FP : Fin de poste ; PM : poids moléculaire ; NR : non renseigné		
Nom	CARBOXYHEMOGLOBINE (HbCO)	
Autres substances produisant cet IBE	Monoxyde de carbone, trichloroéthylène, perchloroéthylène, triiodoéthylène, tribromoéthylène	
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	<p>- <u>Etudes de terrain</u> :</p> <p>Ghittori et al. 1993 Exposition de 174 mg.m⁻³ (48 ppm), non-fumeurs (n=20) HbCO : 1,9 % (FP) Exposition de 348 mg.m⁻³ (96,7 ppm), non-fumeurs (n=20) HbCO : 3,25 % (FP) r : non renseigné dans l'article</p> <p>Soden et al. 1996 Exposition 25-500 ppm=> exposition moyenne de 99 ppm, 8h (nombre de sujets non renseigné) Non-fumeurs, HbCO : 1,77%-4,0% (FP) Fumeurs, HbCO : 4,95-6,35% (FP) r=0,99</p> <p>- <u>Etudes sur volontaires</u> :</p> <p>Di Vincenzo et al. 1981a Exposition : 50 ppm pendant 7h30 au repos, non-fumeurs (n=14) HbCO : 1,9 % (FP) Exposition : 100 ppm pendant 7h30 au repos, non-fumeurs (n=14) HbCO : 3,4 % (FP) Exposition : 150 ppm pendant 7h30 au repos, non-fumeurs (n=14) HbCO : 5,3 % (FP) Exposition : 200 ppm pendant 7h30 au repos, non-fumeurs (n=14) HbCO : 6,8 % (FP) r : non renseigné dans l'article</p>	
Facteur de conversion	PM : 64 kDa	
Concentrations dans la population générale	<p>1,5 % chez les non-exposés (FIOH, 2015)</p> <p>ACGIH (2001) mentionne :</p> <p>1 à 2% (sans précision sur moyenne ou 95^{ème} percentile) pour les non-fumeurs (population urbaine) (ACGIH 2015a)</p> <p>5 à 6 % (moyenne) pour les fumeurs (1 paquet/jour) (ACGIH 2015a)</p>	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (INRS, 2012)	USA - ACGIH (BEI)	NR
	Allemagne - DFG (BAT)	NR
	Québec - IRSST (IBE)	NR
	Finlande - FIOH (BAL)	HbCO : 4% immédiatement en fin de poste (dernière modification en 2013)
	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	Valeur Suisse : HbCO : 5% en fin de poste (dernière modification avant 2007)

Etude de la relation entre les concentrations d'IBE et les effets sanitaires

Peterson (1978) (cité dans ATSDR, 2000) a montré qu'en cas d'exposition à des concentrations de dichlorométhane de 50 à 500 ppm pendant 5 semaines, l'HbCO peut être prédite en fonction des

paramètres d'exposition. Cependant, les corrélations des concentrations atmosphériques de dichlorométhane sont meilleures avec les concentrations en dichlorométhane dans l'air exhalé qu'avec l'HbCO. Pour des expositions à 50 ppm de dichlorométhane, les principaux effets sont neurologiques.

Etude des corrélations entre les concentrations d'IBE et les concentrations atmosphériques de dichlorométhane

Dichlorométhane urinaire

Les données de la littérature rapportent des corrélations entre les concentrations atmosphériques et les concentrations urinaires de dichlorométhane.

n	Concentration atmosphérique	Concentration urinaire		Concentration de DCM urinaire pour 50 ppm ou 178 mg.m ⁻³	Référence
20	Moyenne : 50,3 mg.m ⁻³ [3,4-200,8] (1 à 57 ppm)	0,0042 à 0,788 mg.L ⁻¹ (4h après début de l'exposition, fin ½ journée de travail)	[DCMu] (µg.L ⁻¹) = 3,266 [DCMa] (mg.m ⁻³) + 26,8 soit [DCMu] (mg.L ⁻¹) = 0,01108[DCMa] (ppm) + 0,0268. r = 0,9 Coexposition au perchloroéthylène	0,608 mg.L ^{-1 a}	Ghittori et al., (1993)
61	[1– 180] ppm	[0,01 à 0,821 mg.L ⁻¹] FP (fin journée 8h)	FP : [DCMu] (mg.L ⁻¹) = 0,00322[DCMa] (ppm) + 0,0077 r = 0,911	0,17 mg.L ^{-1 a}	Ukai et al. (1998)
95	[5– 270] ppm	[0,01 à 1,12] mg.L ⁻¹ (après 4h d'exposition)	[DCMu] (mg.L ⁻¹) = 0,0037 [DCMa] (ppm) + 0,0545 r = 0,924	0,240 mg.L ^{-1 a}	Sakai et al. (2002)

[DCMu] : concentration urinaire de dichlorométhane ; [DCMa] : concentration atmosphérique de dichlorométhane; FP : fin de poste ; a valeur déterminée à partir de l'équation de régression rapportée dans la publication

Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence

Le rapport d'expertise collective du CES VLEP sur le dichlorométhane recommande une VLEP-8h de 50 ppm soit 178 mg.m⁻³. Cette recommandation a pour objectif de prévenir sur les lieux de travail d'éventuels effets entraînant une production excessive de monoxyde de carbone (CO) dans l'organisme et une génotoxicité ; le dichlorométhane est un cancérogène dont la génotoxicité ne se manifeste qu'à partir d'un certain seuil d'exposition. Chez l'Homme, la voie métabolique qui produit des métabolites cancérogènes est activée entre 100 et 200 ppm.

En ce qui concerne les relations entre les effets biologiques et les concentrations des IBE du dichlorométhane, aucune étude de terrain chez des travailleurs exposés au dichlorométhane permettant de relier les concentrations urinaires de dichlorométhane ou l'HbCO et les effets sanitaires (notamment les effets neurologiques) n'a été identifiée dans la littérature.

Dichlorométhane urinaire

Trois études de terrain rapportent une forte corrélation entre les concentrations atmosphériques et les concentrations urinaires de dichlorométhane (r>0,86) (Sakai et al., 2002 ; Ghittori et al., 1993 et Ukai et al., 1998). Seules les études d'Ukai et al., (1998) et de Sakai et al., (2002) sont retenues pour l'élaboration de la VLB. L'étude de Ghittori et al., (1993) n'est pas retenue en raison d'une co-exposition avec le perchloroéthylène pouvant induire potentiellement des modifications du métabolisme du dichlorométhane.

Sur la base des résultats de ces études, la concentration urinaire de dichlorométhane en fin de poste pour une exposition à la VLEP-8h (50 ppm) tend vers 0,2 mg.L⁻¹. Cette concentration est retenue pour la construction de la VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h.

Dans la population générale, la concentration de dichlorométhane urinaire est généralement inférieure à la limite de quantification des techniques utilisées. Seule l'étude de Poli et al. (2005) menée au sein d'une population italienne rapporte des concentrations urinaires de dichlorométhane chez 120 témoins non professionnellement exposés. La moyenne des concentrations urinaires en dichlorométhane chez ces sujets s'élève à 0,78 µg.L⁻¹ avec un écart-type de 0,44 (médiane de 0,64 µg.L⁻¹). L'auteur rapporte une limite de détection très faible (0,005 µg.L⁻¹), très inférieure aux valeurs publiées par d'autres auteurs. Le 95^{ème} percentile peut être calculé à partir de la moyenne de 0,78 µg.L⁻¹ + 2 fois l'écart type de 0,44 soit 1,64 µg.L⁻¹ arrondi à 1,6 µg.L⁻¹. Cette concentration de 1,6 µg.L⁻¹ est retenue comme valeur biologique de référence.

Carboxyhémoglobinémie

La valeur de 3,5 % pour l'HbCO est proposée comme VLB, étant donné qu'elle correspond à la valeur à ne pas dépasser pour éviter une altération du système nerveux et les effets cardiovasculaires.

Cette VLB de 3,5% correspond environ aux valeurs mesurées pour une exposition à 50 ppm de dichlorométhane pour les travailleurs non-fumeurs. Cette valeur de 3,5 % ne peut être utilisée pour apprécier l'exposition au dichlorométhane des fumeurs. Contrairement au dichlorométhane urinaire, la concentration de l'HbCO est influencée par des co-expositions à d'autres polluants dont le monoxyde de carbone.

La valeur biologique de référence retenue pour l'HbCO est de 1,5% chez les non-fumeurs (FIOH, 2015).

Conclusions de l'expertise collective

Les valeurs biologiques proposées pour le suivi de l'exposition au dichlorométhane sont :

Dichlorométhane urinaire :

Valeur limite biologique basée sur une exposition à la VLEP-8h (50 ppm) : 0,2 mg.L⁻¹ (prélèvement après la fin de poste ou la fin d'exposition)

Valeur biologique de référence : 1,6 µg.L⁻¹

Carboxyhémoglobinémie

Valeur limite biologique : 3,5 % chez les non-fumeurs (prélèvement immédiatement après la fin de poste/d'exposition)

Valeur biologique de référence : 1,5% chez les non-fumeurs

Modalité de prélèvement et facteurs pouvant affecter l'interprétation des résultats

Les prélèvements urinaires doivent être effectués après la fin de poste (dans les 30 minutes après la fin de l'exposition). Des précautions particulières doivent être prises pour éviter la perte de dichlorométhane par évaporation en raison de la volatilité élevée de cette substance. Les prélèvements urinaires doivent être réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche, un changement de vêtement et au minimum après lavage des mains de manière à limiter

le risque de contamination externe des échantillons lors du prélèvement. Il est recommandé d'utiliser des flacons en verre pour analyse « head space » (espace de tête) qui seront immédiatement scellés. Les flacons seront conservés entre +2 et +8°C pendant deux semaines. En l'absence d'étude de stabilité pendant le transport, il est recommandé de transporter les échantillons entre 2 et 8 °C.

Chez les travailleurs non-fumeurs, un suivi de l'HbCO est également possible. Le prélèvement sanguin sera effectué immédiatement après la fin de poste/d'exposition. Le prélèvement sera conservé entre +2 et +8°C et l'analyse doit être réalisée au plus tôt. Le transport de l'échantillon peut être réalisé à +2-+8°C et l'analyse sera effectuée dans la journée.

La co-exposition au perchloroéthylène, de par un passage par la même voie métabolique que celle du dichlorométhane, peut influencer les concentrations urinaires en dichlorométhane.

Concernant la carboxyhémoglobémie, elle peut être générée par la présence de monoxyde de carbone, de trichloroéthylène, perchloroéthylène, triiodoéthylène, tribromoéthylène. Le tabagisme induit la formation de carboxyhémoglobine et devra de ce fait être considéré.

Biométrie

Dichlorométhane urinaire			
Contrôle qualité interlaboratoire	NR		
	Méthode 1	Méthode 2	
Technique d'analyse	Chromatographie gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme (GC-FID)	Chromatographie gazeuse couplée à la Micro extraction en phase solide (SMPE-GC) : GC-MS (Poli et al.), GC-ECD (Hoffer et al.)	
Limite détection	0,01 µg.L ⁻¹	0,005 µg.L ⁻¹	0,01 µg.L ⁻¹
Limite de quantification	NR	0,01 µg.L ⁻¹	NR
Fidélité	CV 3,7%	Reproductibilité 3,8%	Reproductibilité (CV%) : 10
Justesse	NR		
Etalon de référence	Standard : 2 mg.L ⁻¹ dans de l'eau distillée	NR	Standard interne : chloroforme
Références	Sakai et al., 2002 ;	Poli et al., 2005	Hoffer et al., 2005
Carboxyhémoglobine			
Contrôle qualité interlaboratoire	NR		
	Méthode 1	Méthode 2	Méthode 3
Technique d'analyse	Chromatographie gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme ((GC-FID)	Spectrophotométrie	Colorimétrie
Limite détection	0,002 volumes/100 ml	NR	NR
Limite de quantification	NR	0,1 %	0,1 %
Fidélité	CV = 1,08%	CV=9%	CV=3%
Justesse	NR		
Etalon de référence	NR		
Références	Collison et al. (1968)	Luchini et al. (2009)	Trinder et al. (1962)

Rapport d'expertise collective

Sigles et abréviations

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

ADN : Acide désoxyribonucléique

ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry

CES : Comité d'Experts Spécialisés

CLP : désigne le règlement (CE) n° 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges

CO : monoxyde de carbone

COCT : Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT)

CSLEP : Comité Scientifique en matière de Limites d'Exposition Professionnelle à des agents chimiques ou SCOEL en anglais

CV : coefficient de variation

CYP : cytochrome P450

DCM : dichlorométhane

DFG : Deutsche Forschungsgemeinschaft

FIOH : Finnish Institute of Occupational Health

FP : fin de poste

GC/FID : Chromatographie en Phase Gazeuse avec Détection par Ionisation de Flamme

GST : glutathion-S-transférase

GT : groupe de travail

HbCO : carboxyhémoglobine

IARC : International Agency for research on Cancer (ou CIRC en français)

IBE : indicateurs biologiques d'exposition

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité (France)

IPCS : International Programme on Chemical Safety

IRSST : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail

IUCLID : International Uniform Chemical Information Database

LOD : Limit Of Detection (limite de détection)

LOQ : Limit Of Quantification (limite de quantification)

NIOSH : National Institut for Occupational Safety and Health (USA)

NOEC : Non observed Effect Level

PM : poids moléculaire

ppm : parties par million

PST : Plan Santé au Travail

SCOEL : Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (ou CSLEP en français)

SMPE-GC : chromatographie gazeuse couplée à la micro extraction en phase solide

VBR : valeur biologique de référence

VLB : valeur limite biologique

VLCT : valeur limite court terme

VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle

VME : valeur moyenne d'exposition

Liste des tableaux

Tableau 1 : Synthèse des concentrations urinaires en dichlorométhane calculées à partir des données permettant de relier les concentrations biologiques aux concentrations atmosphériques de dichlorométhane	45
Tableau 2 : Synthèse des facteurs pouvant influencer les concentrations d'IBE.....	46

Liste des figures

Figure 1 : Métabolisme du dichlorométhane (Gargas et al., 1986)	29
Figure 2 : Modèle humain PBPK proposé par David et al., 2006.....	31

Préambule

Le dispositif français d'établissement des VLEP comporte trois phases clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'agence) ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT). L'objectif de cette phase étant de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, fonction de problèmes de faisabilité technico-économique.

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST), puis à l'Anses suite à la fusion de l'Afsset et de l'Afssa en 2010.

La recommandation d'un suivi biologique de certaines substances en milieu professionnel et des valeurs biologiques associées à des indicateurs biologiques d'exposition (IBE) fait partie de cette mission. En fonction de l'agent chimique considéré et des données scientifiques disponibles les valeurs biologiques recommandées n'ont pas la même portée.

Une **valeur limite biologique** (VLB) correspond à la valeur limite pour les indicateurs biologiques jugés pertinents. Tout comme la VLEP-8h, elle vise à protéger des effets néfastes liés à l'exposition à moyen et long termes, les travailleurs exposés à l'agent chimique considéré, régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail.

Pour les substances à seuil d'effet, la VLB sera déterminée au mieux à partir d'une relation avec un effet jugé critique (VLB basée sur un effet sanitaire). L'effet sanitaire sera le plus souvent celui à partir duquel la VLEP-8h a été établie. A défaut, la valeur sera donnée par la concentration moyenne correspondant à une exposition à la VLEP-8h dans l'examen de la corrélation directe entre la concentration de l'IBE et la concentration atmosphérique de la substance étudiée (VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h).

Dans le cas des substances considérées comme cancérogènes sans seuil d'effet, lorsque l'information scientifique disponible permet de faire une évaluation quantitative de risque, les VLB seront exprimées sous forme d'une échelle de 3 concentrations correspondant aux excès de risque individuel (ERI) 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} (VLB basées sur des niveaux de risque). Pour les substances cancérogènes, en l'absence de données quantitatives suffisantes, c'est sur la base d'un autre effet qu'une valeur limite biologique sera calculée (VLB pragmatique). Elles n'auront pas pour objectif de fixer une valeur en dessous de laquelle il n'y a pas d'effet sanitaire, mais permettront aux préventeurs de disposer d'outils afin de limiter les expositions à ces substances sur les lieux de travail.

Les **valeurs biologiques de référence** (VBR) peuvent être définies sur la base de valeurs retrouvées dans une population générale dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française ou dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée. Ces valeurs ne peuvent être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires ; elles permettent une comparaison avec les concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition et/ou d'effet mesurés chez des professionnels exposés. Les VBR, pour les indicateurs biologiques d'exposition sont construites préférentiellement à partir de données de population générale (imprégnation hors de toute exposition professionnelle à l'agent chimique considéré). D'autre part, les VBR, pour les indicateurs biologiques d'effet sont construites préférentiellement à partir de données de professionnels non exposés au polluant considéré (caractéristiques physiologiques similaires à la population cible).

Les méthodes analytiques décrites dans la littérature pour le dosage des IBE retenus sont également renseignées. L'objectif n'est pas de recommander une méthode pour le dosage mais de renseigner succinctement certains paramètres métrologiques spécifiques aux méthodes

analytiques (limite de détection, limite de quantification et coefficient de variation sur les résultats...).

1 Résumé du profil toxicologique

Les données décrites ci-dessous proviennent essentiellement du document SCOEL de 2009 et du rapport d'expertise collective de l'Afsset de 2009. Chez l'Homme et l'animal, le système nerveux central est l'une des principales cibles du dichlorométhane.

Toxicité aiguë

Chez l'Homme, les principaux effets observés suite à une exposition aiguë au dichlorométhane sont une dépression du système nerveux central et la formation de carboxyhémoglobine (HbCO, forme non fonctionnelle vis-à-vis du transport en oxygène résultant du métabolisme de cette substance) conduisant à une hypoxie. Parmi les symptômes décrits chez l'Homme figurent : maux de tête, vertiges, perte de mémoire. L'exposition à de fortes concentrations peut induire une perte de conscience et dans certains cas la mort (Manno et al., 1992).

Par ailleurs, le dichlorométhane est un irritant pour la peau, les yeux et le tractus respiratoire ; des œdèmes pulmonaires sont également rapportés. Des effets aigus au niveau du cœur, du foie et des reins ont également été décrits dans la littérature.

Toxicité chronique

Les études réalisées chez les travailleurs lors d'exposition subaiguë et chronique présentent des limites (faible nombre de sujets exposés et absence de groupe témoin dans certaines d'entre-elles). Il semble qu'une concentration de 100 ppm (356 mg.m⁻³) ne provoque pas d'effet.

Chez l'animal, l'exposition prolongée au dichlorométhane est associée à des effets sur le système nerveux central, le foie et le rein. Lors d'études par inhalation chez la souris, le rat, le singe et le chien, des effets hépatiques (vacuolisation cytoplasmique) et rénaux (dégénérescence tubulaire) sont notés chez le rat à 25 et 100 ppm (en continu pendant 100 j), un effet hépatique est noté chez la souris à 100 ppm et aucun effet chez le singe et le chien. Les auteurs concluent que les deux concentrations étudiées sont suffisamment faibles pour éviter tout effet toxique notable chez les animaux exposés. Des effets réversibles sur le cerveau sont obtenus pour de plus fortes expositions avec un NOEC à environ 2000 ppm (7100 mg.m⁻³) 6 h/j pendant 13 semaines.

Génotoxicité

Les résultats de génotoxicité mentionnés dans IUCLID⁴ sont positifs pour les essais *in vitro* (mutation génique et aberration chromosomique) et négatifs pour ceux réalisés *in vivo* sauf en cas de forte exposition. Cette différence serait expliquée par la formation de métabolites réactifs seulement à partir d'un certain niveau d'exposition.

L'étude de la génotoxicité montre que le dichlorométhane est mutagène sur les microorganismes, qu'il donne des réactions positives inconstantes sur les cellules de mammifères selon les essais et la voie d'administration. Les essais *in vivo* donnent des résultats variables puisque le dichlorométhane n'induit pas de synthèse non programmée de l'ADN mais qu'il est génotoxique sur les levures mais pas chez la drosophile dans un essai de létalité récessive liée au sexe.

⁴ Présent sur le site de l'European Chemical Bureau (ECB) en février 2000 (Afsset, 2009)

Cancérogénicité

Les effets cancérogènes du dichlorométhane ont été réévalués récemment par le CIRC⁵ (Benbrahim-Tallaa et al., 2014). Le dichlorométhane est désormais classé dans le groupe 2A (probablement cancérogène chez l'Homme) sur la base de preuves limitées de cancer au niveau des voies biliaires et de lymphomes non-Hodgkiniens chez l'Homme et de preuves suffisantes chez l'animal.

Reprotoxicité

Peu d'études se sont intéressées à la toxicité du dichlorométhane sur la fonction reproductive. Les études sur la reproduction (fertilité et développement) ne mettent pas en évidence d'effet probant que ce soit chez l'Homme ou l'animal.

Des études menées chez des rats ont montré que le dichlorométhane traverse la barrière placentaire et que le métabolisme du dichlorométhane dans le foie maternel était associé à une augmentation du taux d'HbCO dans le sang du fœtus (Anders et Sunram, 1982).

⁵ Center International de Recherche sur le Cancer (IARC en anglais); Perfluoro-octanoic acid, tetrafluoroethylene, dichloromethane, 1,2-dichloropropane, 1,3-propane sultone. IARC Working Group; Lyon, June 3–10, 2014. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum (in press)

2 Données de cinétique et de toxicodynamie relatives à la substance chimique

Les données sont essentiellement des données humaines ; lorsqu'elles ne le sont pas, ceci est précisé dans le texte.

2.1 Absorption

Chez l'Homme, le dichlorométhane est absorbé par inhalation et par voie cutanée.

2.1.1 Cutanée

Une étude fournit des données sur l'absorption cutanée du dichlorométhane chez l'Homme (Stewart et Dodd, 1964). Il s'agit d'une expérimentation pratiquée sur des volontaires qui ont plongé le pouce pendant 30 minutes dans du dichlorométhane liquide. L'estimation de la dose absorbée faite par la mesure de la concentration dans l'air expiré, correspond approximativement à 10% des niveaux obtenus après une exposition par inhalation à 100 ppm pendant la même durée.

Des expériences réalisées *in vitro* sur peau humaine (Ursin et al., 1995) ou sur peau de rat (Tsuruta, 1977) indiquent une absorption élevée du dichlorométhane liquide avec des valeurs de flux transdermiques de 2,7 à 6,6 mg.cm⁻².h⁻¹ (SCOEL, 2009).

Une absorption percutanée de dichlorométhane en phase vapeur a été rapportée chez des rats exposés à de très fortes concentrations (30000 ppm et plus) mais aux niveaux d'exposition de l'ordre de la VLEP, l'absorption des vapeurs par la peau est négligeable (McDougal et al., 1986).

2.1.2 Pulmonaire

Chez l'Homme, l'absorption du dichlorométhane par voie pulmonaire est rapide et varie de 31 à 75% selon le niveau et la durée de l'exposition. L'état stationnaire entre la concentration de dichlorométhane dans l'air expiré (et donc dans le sang) et la concentration dans l'air inspiré est atteint en 2 à 4 heures (DiVincenzo et Kaplan, 1981a ; McKenna et al., 1980). Dans une étude portant sur des volontaires exposés pendant 7,5 heures à des concentrations constantes de dichlorométhane de 50, 100, 150 et 200 ppm, les auteurs notent une corrélation directe entre les concentrations de dichlorométhane dans le sang et les concentrations dans l'air ; la constante de proportionnalité est de 0,008 ppm dans le sang par ppm dans l'air (DiVincenzo et Kaplan, 1981a).

2.1.3 Digestive

Chez l'Homme, il existe peu de données sur l'absorption du dichlorométhane par ingestion. Lors d'une tentative de suicide, l'absorption digestive d'un liquide décapant contenant du dichlorométhane (75-80%) a entraîné des lésions du système digestif et des effets systémiques sur le système nerveux (Roberts et Marshall, 1976).

Chez l'animal, le dichlorométhane est facilement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Deux expérimentations réalisées sur des souris ont montré que le dichlorométhane est particulièrement bien absorbé par ingestion lorsqu'il est en solution aqueuse. Dans le premier protocole (Angelo et

al., 1986a), des souris ont reçu par ingestion une dose de dichlorométhane en solution aqueuse correspondant à 50 mg.kg^{-1} de poids corporel. Après 10 minutes, 24% de la dose sont retrouvés dans le tractus gastro-intestinal supérieur. Il n'en reste plus que 2,2% après 20 minutes et moins de 1% après 40 minutes. Dans le second protocole (Angelo et al., 1986a et b ; 1987) le dichlorométhane administré par ingestion (50 ou 200 mg.kg^{-1}) est en solution dans l'huile de maïs. Après 20 minutes, 55% de la dose sont retrouvés dans l'estomac et l'intestin grêle et ce pourcentage reste identique après 2 heures. Dans le tractus inférieur (gros intestin et caecum), 5 à 8% de la dose sont retrouvés après 10 minutes et il en reste 1 à 2% après 2 heures. Dans les deux heures d'observation, il est intéressant de noter que l'absorption de dichlorométhane par ingestion qui est pratiquement totale en solution aqueuse, est réduite de 50% en présence de graisses.

Starr et al. (1991) ont développé un modèle bi-compartimental d'absorption par voie orale, tenant compte du véhicule utilisé (eau ou huile) et du caractère lipophile des composés ingérés. L'absorption intestinale augmente dans le premier compartiment (estomac) quand il s'agit de composés liposolubles administrés dans une solution aqueuse et décroît s'ils sont administrés dans une solution huileuse. En outre, selon le modèle, le passage d'un composé du premier compartiment (estomac) vers le deuxième compartiment (intestin) est généralement lent pour tous les composés liposolubles, quel que soit le véhicule utilisé. Ce modèle n'a été expérimenté que pour le trichloroéthylène. Les données expérimentales observées pour le dichlorométhane semblent cependant cohérentes avec celles que fourniraient ce modèle (Angelo et al., 1986a).

2.2 Distribution

Le dichlorométhane et/ou ses métabolites ne s'accumulent pas dans les tissus.

Chez l'Homme, le dichlorométhane absorbé par voie pulmonaire est dissous dans les graisses du sang et passe dans tous les organes. Les seules données quantitatives chez l'Homme concernent la distribution dans les graisses. Elles indiquent que la charge totale de l'organisme est plus élevée chez les personnes obèses que chez les personnes minces en relation avec la masse adipeuse (Engström et Bjurstrom, 1977).

Des études chez le rat ont montré qu'après une exposition par inhalation, le dichlorométhane et/ou ses métabolites sont présents dans le foie, les reins, les poumons, le cerveau et les tissus adipeux (Carlsson et Hultengren, 1975 ; McKenna et al., 1982) ; les concentrations les plus élevées étant retrouvées dans les graisses et le foie. Pendant les 2 heures qui suivent l'exposition, la diminution de la concentration en dichlorométhane est rapide dans les graisses et plus lente dans les autres tissus (Carlsson et Hultengren, 1975).

Chez des rats ayant reçu par ingestion une dose unique de dichlorométhane marqué (de 1 à 50 mg.kg^{-1}), la radioactivité est retrouvée dans pratiquement tous les organes (McKenna et al., 1982). Pour les deux doses d'exposition, la plus forte radioactivité est retrouvée après 2 heures dans le foie et les reins et la plus faible dans les graisses. Des résultats similaires sont obtenus chez des rats auxquels on a administré pendant 14 jours des doses de 50 à 1000 mg.kg^{-1} (Angelo et al., 1986 b).

Les résultats d'études effectuées sur des rats exposés pendant 6 heures à des concentrations de 50, 500 et 1500 ppm semblent indiquer que le rapport entre la concentration dans le sang à l'état stationnaire (steady state) et la concentration d'exposition augmente de 0,001 à 0,005 et 0,007 (McKenna et al., 1982; ATSDR, 2000). Ces auteurs émettent l'hypothèse que cette augmentation est liée à la saturation des voies métaboliques plutôt qu'à l'augmentation des coefficients d'absorption.

2.3 Métabolisation

Comme indiqué dans la figure suivante, le processus métabolique comprend deux grandes voies : l'une de type oxydatif, l'autre liée à un processus de conjugaison.

La voie oxydative sous la dépendance des cytochromes P450E1 (Guengerich et al., 1991) aboutit à la formation de monoxyde de carbone (CO) *via* un intermédiaire instable, le chlorure formique (HCOCl). Le CO se lie à l'hémoglobine pour former la carboxyhémoglobine. La voie métabolique oxydative a une grande affinité pour le dichlorométhane mais possède une assez faible capacité. La voie métabolique oxydative est prépondérante aux faibles concentrations (<100 ppm). Ainsi cette voie oxydative est assez rapidement saturée à des concentrations variables selon les individus et les espèces (souris < rat, hamster et Homme). La saturation commencerait à partir de 200 ppm et serait totale à partir de 500 ppm (Bos et al., 2006 ; ACGIH, 2015b).

La voie de conjugaison par les glutathion-S-transférases (GST) produit des conjugués au glutathion instables transformés en formaldéhyde et en acide formique (Ahmed et Anders, 1976 ; Anders et al., 1977) éliminés dans les urines ou transformés en dioxyde de carbone (Rodkey et al., 1977, McKenna et al., 1982). Cette seconde voie de conjugaison ne semble pas saturable (Gargas et al., 1986) mais est sous la dépendance de la GSTT1 qui présente un polymorphisme génétique important : 20% de la population possède un gène GSTT1 inactif.

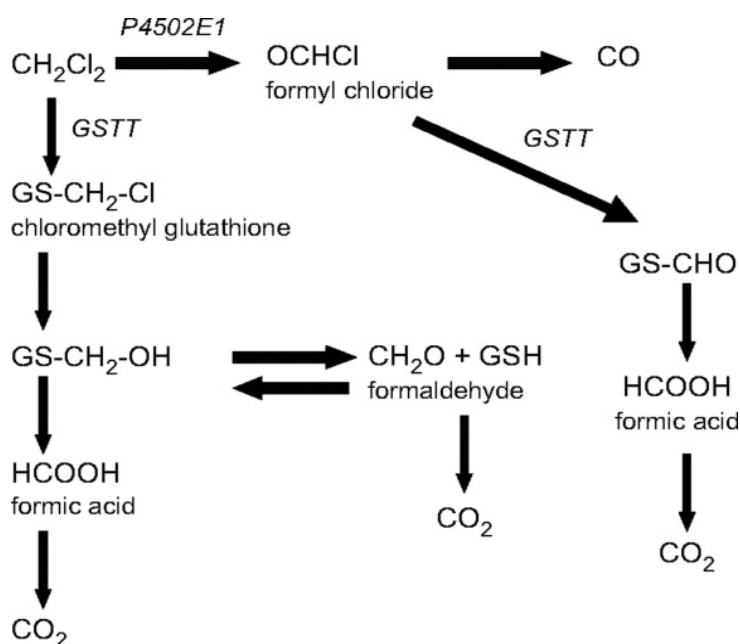


Figure 1 : Métabolisme du dichlorométhane (Gargas et al., 1986)

Le rapport du SCOEL (2009) rapporte une étude menée par Kuzelova et Vlasak (1966) concernant 33 ouvriers exposés au dichlorométhane pour lesquels les excrétions de formaldéhyde et de formiate (acide formique) dans l'urine ont été suivies. Les auteurs n'ont pas mis en évidence d'augmentation significative chez les personnes exposées par rapport à des contrôles non exposés au dichlorométhane. Cette même conclusion est indiquée par Di Vincenzo et al. (1981b) mais ces auteurs n'ont pas donné le détail des résultats des mesures de ces concentrations dans l'article. Ces biomarqueurs potentiels théoriquement ne seront pas retenus par la suite.

La biotransformation du dichlorométhane est dose-dépendante (Green, 1991 ; Green 1997 ; Reitz et al., 1989 ; ATSDR, 2000). A forte exposition, une proportion relativement faible est métabolisée et une grande proportion du solvant est exhalée sous forme inchangée.

Après exposition au dichlorométhane chez le rat, l'élimination du dichlorométhane des tissus est observée en moins de 2 heures (ATSDR, 2000).

Chez les non-fumeurs, le taux d'HbCO mesuré en fin d'exposition est dépendant de la concentration et de la durée de l'exposition du jour même, mais indépendant des expositions des jours précédents (IPCS, 1996 ; Amsel et al., 2001 ; Soden et al., 1996). Une exposition au dichlorométhane à une concentration de 100 ppm pendant 7,5 heures ou 200 ppm pendant 4 heures est associée à un taux d'HbCO proche de 5% chez les non-fumeurs (Putz et al., 1979 ; Stewart et al., 1972).

Des travailleurs exposés à une concentration moyenne de dichlorométhane de 32 ppm présentent des taux d'HbCO compris entre 1,77 et 4,0% en fin de poste chez les non-fumeurs. Chez les fumeurs, les carboxyhémoglobinémies sont comprises entre 4,95 et 6,35% mais aucune corrélation ne peut être établie entre le taux d'HbCO et le niveau ou la durée d'exposition au dichlorométhane (Soden et al., 1996).

En outre, chez l'Homme, Peterson (1978) n'observe pas d'induction du métabolisme en CO pendant les 5 semaines d'exposition de l'étude et pour des expositions s'étendant de 100 à 500 ppm de dichlorométhane.

Gargas et al. (1986) ont proposé le premier modèle PBPK construit sur la base de 4 compartiments (graisses, foie, tissus richement vascularisés et tissus faiblement vascularisés) et de données recueillies chez le rat. Le métabolisme considéré est uniquement hépatique et fait intervenir les enzymes GST (cinétique linéaire, ordre 1) et les cytochromes P450 (CYP) (cinétique saturable, de type Michaelis-Menten). Ce modèle a montré une implication de chacune de ces enzymes du métabolisme en fonction des expositions au dichlorométhane, ainsi que l'effet de l'inhibition des CYP sur la production d'HbCO.

David et al. (2006) se sont basés sur les modèles d'Andersen et al. (1987, 1991), de Marino et al. (2006) et sur les perspectives d'amélioration proposées par Sweeney et al. (2004). Ils ont donc inclus un deuxième compartiment extra-hépatique/extra-pulmonaire pour considérer le fort métabolisme du dichlorométhane à faible concentration. Pour l'étude, les auteurs ont utilisé un V_{maxC} moyen de 9,2 mg/h/kg.

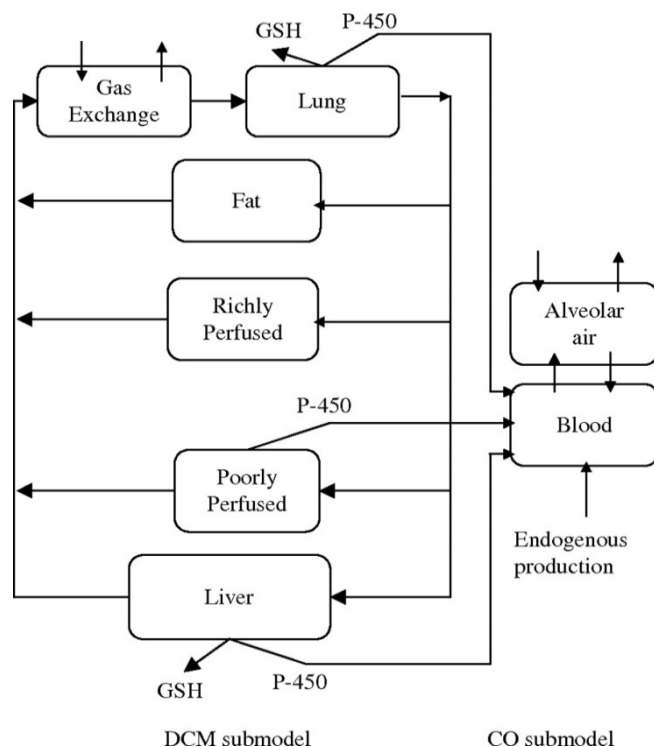


Figure 2 : Modèle PBPK humain proposé par David et al., 2006

Ce dernier modèle intègre un certain nombre de covariables et a été établi à partir de données humaines.

2.4 Excrétion

Dès la fin de l'exposition, la concentration de dichlorométhane dans les différents fluides biologiques décroît rapidement.

Chez l'Homme, environ 5% de la quantité totale de dichlorométhane absorbée par inhalation est exhalé sous forme inchangée. Le reste, soit 95%, est métabolisé et une fraction de 25 à 34% est exhalée pendant et après l'exposition sous forme de CO et de dioxyde de carbone (CO₂) (Di Vincenzo et Kaplan, 1981a). La majorité est éliminée en 5 heures (après la fin d'exposition, pour des expositions à 90, 100 ou 210 ppm) (Di Vincenzo et al., 1972, 1971).

L'élimination urinaire du dichlorométhane inchangé est relativement faible avec des niveaux de 20-25 ou 65-100 µg en 24 heures après une exposition par inhalation à 100 ou 200 ppm pendant 2 h (Di Vincenzo et al., 1972). Sakai et al., (2002) rapportent que la demi-vie d'élimination urinaire est de 210–400 min (déterminée chez 3 travailleurs).

Chez l'Homme, une faible partie du dichlorométhane passe dans le lait maternel (ATSDR, 2000 ; SCOEL, 2009)

Chez l'Homme, par inhalation, les demi-vies d'élimination estimées sont de : 5 à 40 minutes dans le sang, de 50 à 60 minutes dans les tissus richement perfusés, de 50 à 80 minutes dans les muscles et de 240 à 400 minutes dans le tissu adipeux (Riley et al., 1966 cité dans ACGIH 2015b). Dans l'étude de Astrand et al., (1975) après l'arrêt de l'exposition, la concentration sanguine diminue rapidement : l'estimation graphique de la demi-vie est de l'ordre de 15-20 min.

Jonsson et Johanson (2001) ont proposé un modèle PBPK populationnel obtenu selon une approche Bayésienne et tenant compte de l'activité GSTT1. Ce modèle a été construit à partir de données obtenues chez 8 sujets (5 hommes, 3 femmes) exposés à 10 ppm de dichlorométhane pendant 2 heures et ayant une activité physique faible (vélo, 50W) (données de Löf et al., 2000). Les données prédites (concentrations de dichlorométhane dans l'air exhalé et dans le sang mesurées jusqu'à 4 heures après la fin de l'exposition) présentent un bon recouvrement avec les données observées. La cinétique sanguine peut être divisée en trois phases : un plateau puis une décroissance avec une première demi-vie d'élimination rapide et une deuxième plus lente. Le modèle prédit l'atteinte plus rapide du plateau et une décroissance finale moins rapide. Un des problèmes soulevés est la mauvaise connaissance du rapport des concentrations sang/air exhalé et de la variabilité intra-individuelle.

3 Identification des différents indicateurs biologiques d'exposition et indicateurs biologiques d'effets associés à la substance chimique

3.1 Indicateurs biologiques d'exposition disponibles

Nom de l'indicateur biologique d'exposition	Matrice de prélèvement
Dichlorométhane	Air expiré
Dichlorométhane	Sang
Dichlorométhane	Urine
Monoxyde de carbone	Air expiré
Carboxyhémoglobine	Sang

Pour cette substance, la VLEP-8h a été élaborée sur la base du maintien du taux d'HbCO à des valeurs inférieures à 3,5% afin de prévenir une production excessive de CO dans l'organisme. Toutefois, il est à noter que la mesure de l'HbCO est un IBE. En effet, le CO est un métabolite du dichlorométhane qui forme un complexe réversible avec l'hémoglobine. Par conséquent, la mesure de l'HbCO est une mesure de l'exposition au dichlorométhane.

3.1.1 Informations générales

Nom	Dichlorométhane (DCM) dans l'air expiré
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Aucune
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	<p><u>Etudes de terrain :</u></p> <p>-Perbellini et al., 1977 Exposition de 39 à 730 mg.m⁻³ (11-207 ppm) (n=14). Prélèvement et mesure après 4h d'exposition. DCM air expiré : 26-421 mg.m⁻³ (7,4 -119 ppm) (4 h après le début de l'exposition) DCM air expiré estimé pour une exposition à 50 ppm (après 4h d'exposition) : 33 ppm</p> <p>-McCammon et al., 1991 Exposition de 15 à 366 ppm (53-1292 mg.m⁻³) (n=14) DCM air expiré : 2,3 à 167 ppm (8,1-590 mg.m⁻³) (fin de poste, FP) DCM air expiré estimé pour une exposition à 50 ppm : 8 ppm</p> <p><u>Etudes sur volontaires</u></p> <p>- Riley et al., 1966 Exposition : 100 ppm (353 mg.m⁻³) pendant 135 min au repos (n=1) DCM air expiré : 69 ppm (244 mg.m⁻³) (FP) DCM air expiré estimé pour une exposition à 50 ppm : 35 ppm</p>

	<p>-Di Vincenzo et al., 1972 Exposition : 100 ppm pendant 120 min au repos (n=5) DCM air expiré : 47 ppm (166 mg.m⁻³) (FP) Exposition : 200 ppm pendant 120 min au repos (n=5) DCM air expiré : 88 ppm (311 mg.m⁻³) (FP) DCM air expiré estimé pour une exposition à 50 ppm : 24 ppm</p> <p>-Astrand et al., 1975 Exposition : 500 ppm (1740 mg.m⁻³) pendant 30 min au repos (n=1) DCM air expiré : 625 mg.m⁻³ (FP) DCM air expiré estimé pour une exposition à 50 ppm : 18 ppm</p> <p>-Stewart et al., 1976 Exposition : 50 ppm (176.5 mg.m⁻³) pendant 7h30 au repos (n=16) DCM air expiré : 15 ± 3 ppm (53 mg.m⁻³) (FP) Exposition : 100 ppm (353 mg.m⁻³) pendant 7h30 au repos (n=20) DCM air expiré : 33 ± 8 ppm (116 mg.m⁻³) (FP)</p> <p>-Di Vincenzo et al., 1981a Exposition : 50 ppm (176.5 mg.m⁻³) pendant 7h30 au repos (n=5) DCM air expiré : 16 ± 2 ppm (56 mg.m⁻³) (FP) Exposition : 100 ppm (353 mg.m⁻³) pendant 7h30 au repos (n=5) DCM air expiré : 40 ± 3 ppm (141 mg.m⁻³) (FP) Exposition : 150 ppm (529.5 mg.m⁻³) pendant 7h30 au repos (n=4) DCM air expiré : 55 ± 6 ppm (194 mg.m⁻³) (FP)</p> <p>-Di Vincenzo et al., 1981b Exposition : 100 ppm (353 mg.m⁻³) pendant 7h30 au repos (n=3) DCM air expiré : 50 ± 10 ppm (176.5 mg.m⁻³) (FP) Exposition : 50 ppm pendant 7h30 avec exercice correspondant à 25 à 75% de la consommation maximale d'oxygène (n=3) DCM air expiré : 25 ppm (88 mg.m⁻³) (FP)</p> <p>-Andersen et al., 1991 Exposition : 100 ppm pendant 6h00 au repos (n=6) DCM air expiré : 43,3 ± 3,6 ppm (153 mg.m⁻³) (5 h après le début de l'exposition) DCM air expiré estimé pour une exposition à 50 ppm : 21 ppm</p> <p><u>Modèles PBPK</u></p> <p>-Andersen et al., 1991 Exposition : 100 ppm pendant 6h au repos DCM air expiré : 43,3 ppm (5 h après le début de l'exposition) DCM air expiré estimé pour une exposition à 50 ppm : 22 ppm</p> <p>-Jonsson et al., 2001 Exposition : 500 ppm pendant 2h30 avec exercice (de léger à fort) DCM air expiré : 430 ppm (FP) DCM air expiré estimé pour TWA à 50 ppm : 43 ppm</p>
Facteur de conversion	<p>PM : 84,93 1 ppm = 3,5 mg.m⁻³ 1 mg.m⁻³ = 0,29 ppm 1 mg.m⁻³ = 0,0118 mmol.m⁻³ 1 mmol.m⁻³ = 84,93 mg.m⁻³</p>

Concentrations dans la population générale ⁶	Non déterminée	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (INRS, 2014)	USA - ACGIH (BEI)	Non renseigné (NR)
	Allemagne - DFG (BAT)	NR
	Québec - IRSST (IBE)	NR
	Finlande - FIOH (BAL)	NR
	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	NR

Nom	Dichlorométhane dans le sang
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Aucune
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement)	<p><u>Etudes de terrain :</u></p> <p>-Perbellini et al., 1977 Exposition de 39 à 730 mg.m⁻³ (11-207 ppm) (n=14). Prélèvement et mesure après 4h d'exposition. DCM sang : 0,25-5,61 mg L⁻¹ (4 h après le début de l'exposition) DCM sang estimé pour une exposition à 50 ppm: 1,45 mg L⁻¹ r=0,76</p> <p>-McCammon et al., 1991 Exposition de 15 à 366 ppm (53-1292 mg.m⁻³) (n=14) DCM sang : 0,3-5,6 mg L⁻¹ (FP) DCM air expiré estimé pour une exposition à 50 ppm : 0,80 mg L⁻¹ r=0,87</p> <p><u>Etudes sur volontaires :</u></p> <p>Di Vincenzo et al., 1972 Exposition : 200 ppm pendant 120 min, au repos (n=5) DCM sang : 2±0,5 mg.L⁻¹ (fin d'exposition) DCM sanguine estimée pour une exposition à 50 ppm : 0,5 mg.L⁻¹ r : non renseigné dans l'article</p> <p>Astrand et al., 1975 Exposition : 500 ppm pendant 30 min, au repos (n=1) DCM sang : 3 mg.L⁻¹ (fin d'exposition) DCM sang estimée pour une exposition à 50 ppm : 0,3 mg.L⁻¹ (mais N=1) r : non renseigné dans l'article</p> <p>Di Vincenzo et al., 1981 a Mesures des concentrations sanguines avant, pendant et après exposition au dichlorométhane Exposition : 50 ppm pendant 7,5h au repos (n=5) DCM sang : 0,35±0,2 mg.L⁻¹</p> <p>Exposition : 100 ppm pendant 7,5h, au repos (n=5) DCM sang : 0,81±0,2 mg.L⁻¹</p> <p>Exposition : 150 ppm pendant 7,5h, au repos (n=5)</p>

⁶ ou à défaut dans une population de témoins non professionnellement exposés ; 95^{ème} percentile ou à défaut la médiane ou la moyenne (nombre de personnes dans l'étude si l'information est disponible)

	<p>DCM sang : 1,2±0,3 mg.L⁻¹ r : non renseigné dans l'article</p> <p>Di Vincenzo et al., 1981 b Mesures des concentrations sanguines avant, pendant et après exposition au dichlorométhane</p> <p>Exposition : 100 ppm pendant 7,5h, exercice avec 25-75% de la consommation maximale en O₂ (n=5) DCM sang : 1,3±0,1 mg.L⁻¹ DCM sang estimée pour une exposition à 50 ppm avec effort : 0,65 mg.L⁻¹ r : non renseigné dans l'article</p> <p>Andersen et al., 1991 Exposition : 100 ppm pendant 6h, au repos (n=6) DCM sang (5h) : 1,05 ±1 mg.L⁻¹ DCM sang estimée pour une exposition à 50 ppm : 0,53 mg.L⁻¹ r : non renseigné</p> <p><u>Modèles PBPK</u> Andersen et al., 1991 Exposition : 100 ppm pendant 6h, au repos (n=6) DCM sang (5h) : 1,05 ±1 mg.L⁻¹ DCM sang estimée pour une exposition à 50 ppm : 0,53 mg.L⁻¹</p> <p>Dankovic et al., 1994 Exposition : 25 ppm pendant 6h, au repos DCM sang : 0,23 mg.L⁻¹ Exposition : 25 ppm pendant 8h, au repos DCM sang : 0,425 mg.L⁻¹ DCM sang estimée pour une exposition à 50 ppm : 0,85 mg.L⁻¹</p> <p>Jonsson et al., 2001 (données d'Astrand et al., 1975) Exposition : 500 ppm pendant 2,5h, repos ou exercice d'intensité variable DCM sang : 17 mg.L⁻¹ DCM sang estimée pour une exposition à 50 ppm : 1,7 mg.L⁻¹</p>	
Facteur de conversion	<p>PM : 84,93 1 mg.L⁻¹ = 0,0118 mmol.L⁻¹ 1 mmol.L⁻¹ = 84,93 mg.L⁻¹</p>	
Concentrations dans la population générale ⁷		
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (INRS, 2014)	USA - ACGIH (BEI)	NR
	Allemagne - DFG (BAT)	Valeur EKA : 0,5 mg.L ⁻¹
	Québec - IRSST (IBE)	NR
	Finlande - FIOH (BAL)	NR
	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	Valeur Suisse : 0,5 mg.L ⁻¹ (fin de poste)

⁷ ou à défaut dans une population de témoins non professionnellement exposés ; 95^{ème} percentile ou à défaut la médiane ou la moyenne (nombre de personnes dans l'étude si l'information est disponible)

Nom	Dichlorométhane dans l'urine	
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Aucune	
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement)	<p><u>Etudes de terrain :</u></p> <p>Ghittori et al., 1993 Exposition (4h) : de 3,4 à 200,8 mg.m⁻³ (1 à 57 ppm), moyenne : 50,3 mg.m⁻³, SD : 55,8 mg.m⁻³ (n=20) DCM urine : 0,0042 à 0,788 mg.L⁻¹ (4 h après le début de l'exposition) DCM urine estimé pour une exposition à 50 ppm : 0,60 mg.L⁻¹ (co-exposition au perchloroéthylène, moyenne : 114,9 mg.m⁻³ [13,9 -315,3] SD=89,9 r=0,90</p> <p>Ukai et al., 1998 Exposition de 1 à 180 ppm (n=61) DCM urine : 0,01 à 0,821 mg.L⁻¹ (FP) DCM urine estimé pour une exposition à 50 ppm : 0,17 mg.L⁻¹ r=0,911</p> <p>Sakai et al., 2002 Exposition de 5 à 270 ppm (n=95) DCM urine : 0,01 à 1,12 mg.L⁻¹ (après 4h d'exposition) DCM urine estimé pour une exposition à 50 ppm : 0,24 mg.L⁻¹ r=0,924</p> <p><u>Etudes sur volontaires :</u></p> <p>Di Vincenzo et al., 1972 Exposition : 100 ppm pendant 120 min au repos (n=4) Moyenne des quantités de DCM recueilli dans les urines : 0,0226 mg En considérant la quantité urinaire de DCM et le volume d'urines recueillies pour chaque ouvrier, la concentration urinaire moyenne en DCM est de 0,091 ± 0,024 mg.L⁻¹ (FP) r : non renseigné dans l'article</p> <p>Exposition : 200 ppm pendant 120 min au repos (n=7) Moyenne des quantités de DCM recueilli dans les urines : 0,0815 mg en 24 heures En considérant la quantité urinaire de DCM et le volume d'urines recueillies pour chaque ouvrier, la concentration urinaire moyenne en DCM est de 0,210 ± 0,066 mg.L⁻¹ (FP) DCM urine estimé pour une exposition à 50 ppm : 0,050 mg.L⁻¹</p>	
Facteur de conversion	PM : 84,93 1 mg.L ⁻¹ = 0,0118 mmol.L ⁻¹ 1 mmol.L ⁻¹ = 84,93 mg.L ⁻¹	
Concentrations dans la population générale ⁸	Poli et al., 2005, moyenne : 0,78 µg.L ⁻¹ , SD de 0,44 (médiane de 0,64 µg.L ⁻¹) (n=120 témoins non professionnellement exposés)	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (INRS, 2014)	USA - ACGIH (BEI)	0,3 mg.L ⁻¹ (fin de poste)
	Allemagne - DFG (BAT)	NR
	Québec - IRSST (IBE)	NR
	Finlande - FIOH (BAL)	NR

⁸ ou à défaut dans une population de témoins non professionnellement exposés ; 95ème percentile ou à défaut la médiane ou la moyenne (nombre de personnes dans l'étude si l'information est disponible)

	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	NR
Nom	Monoxyde de carbone (CO) dans l'air expiré	
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Monoxyde de carbone	
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement)	<p><u>Etudes de terrain :</u> Ghittori et al., 1993 Exposition de 3,4 à 200,8 mg.m⁻³ (1 à 57 ppm), moyenne : 50,3 mg.m⁻³, SD : 55,8 mg.m⁻³ (n=20) (CO) air exhalé : 3 à 22 ppm (FP) (n=20) (CO) air exhalé (non-fumeurs) : 3-13 ppm (FP) (n=8) r=0,3 (fumeurs et non-fumeurs) r=0,87 (uniquement non-fumeurs)</p> <p><u>Etudes sur volontaires :</u> -Di Vincenzo et al., 1981a Exposition : 100 ppm (353 mg.m⁻³) pendant 7h30 au repos (n=4) Quantité totale de CO exhalé pendant et après exposition : 2,66-14,34 mmol r : non renseigné dans l'article</p>	
Facteur de conversion	PM : 84,93 1 mg.L ⁻¹ = 0,0118 mmol.L ⁻¹ 1 mmol.L ⁻¹ = 84,93 mg.L ⁻¹	
Concentrations dans la population générale ⁹	Valeur de CO dans l'air de fin d'expiration : <10 ppm pour les non-fumeurs, 30-50 ppm pour les fumeurs (1-3 paquets par jour)	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	NR
	Allemagne - DFG (BAT)	NR
	Québec - IRSST (IBE)	NR
	Finlande - FIOH (BAL)	NR
	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	NR
Nom	Carboxyhémoglobémie	

⁹ ou à défaut dans une population de témoins non professionnellement exposés ; 95^{ème} percentile ou à défaut la médiane ou la moyenne (nombre de personnes dans l'étude si l'information est disponible)

Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Monoxyde de carbone, trichloroéthylène, perchloroéthylène, triiodoéthylène, tribromoéthylène	
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement)	<p><u>Etudes de terrain :</u></p> <p>Ghittori et al., 1993 Exposition de 174 mg.m⁻³ (48 ppm), non-fumeurs (n=20) HbCO : 1,9 % (FP) Exposition de 348 mg.m⁻³ (96,7 ppm), non-fumeurs (n=20) HbCO : 3,25 % (FP) r : non renseigné dans l'article</p> <p>Soden et al., 1996 Exposition 25-500 ppm=> exposition moyenne de 99 ppm, 8h (nombre de sujets non renseigné) Non-fumeurs, HbCO : 1,77%-4,0% (FP) Fumeurs, HbCO : 4,95-6,35% (FP) r=0,99</p> <p><u>Etudes sur volontaires :</u></p> <p>Di Vincenzo et al., 1981a Exposition : 50 ppm pendant 7h30 au repos, non-fumeurs (n=14) HbCO : 1,9 % (FP) Exposition : 100 ppm pendant 7h30 au repos, non-fumeurs (n=14) HbCO : 3,4 % (FP) Exposition : 150 ppm pendant 7h30 au repos, non-fumeurs (n=14) HbCO : 5,3 % (FP) Exposition : 200 ppm pendant 7h30 au repos, non-fumeurs (n=14) HbCO : 6,8 % (FP) r : non renseigné dans l'article</p>	
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	<p>PM :</p> <p>1 µg.L⁻¹ = µmol.L⁻¹ 1 µmol.L⁻¹ = µg.L⁻¹</p>	
Concentrations dans la population générale	<p>1,5 % chez les non-exposés (FIOH, 2015)</p> <p>ACGIH (2001) mentionne :</p> <p>1 à 2% (sans précision sur moyenne ou 95^{ème} percentile) pour les non-fumeurs (population urbaine) (ACGIH 2015a)</p> <p>5 à 6 % (moyenne) pour les fumeurs (1 paquet/jour) (ACGIH 2015a)</p>	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	NR
	Allemagne - DFG (BAT)	NR
	Québec - IRSST (IBE)	NR
	Finlande - FIOH (BAL)	HbCO : 4% immédiatement en fin de poste (dernière modification en 2013)
	Autre(s) valeur(s) (Suisse, ...)	Valeur Suisse : HbCO : 5% en fin de poste (dernière modification avant 2007)

3.1.2 Avantages et limites des indicateurs biologiques d'exposition

Analyte	Matrice	Avantages	Inconvénients
Dichlorométhane	sang	Spécificité Méthode d'analyse validée	Demi-vie courte dans le sang Prélèvements invasifs Moins bonne corrélation avec les concentrations atmosphériques (par rapport aux concentrations urinaires) Pas de données disponibles sur la relation avec l'effet décrit
Dichlorométhane	Air exhalé	Spécificité Prélèvement non invasif Bonne corrélation avec les concentrations atmosphériques	Difficultés de prélèvement Baisse très rapide du taux en fin d'exposition (dès les premières minutes)
Dichlorométhane	Urine	Spécificité Sensibilité Prélèvement non invasif Bonne corrélation avec les concentrations atmosphériques Méthode d'analyse validée	Risque de contamination du prélèvement Pas de relation avec l'effet décrit Diminution rapide des concentrations après la fin de l'exposition.
Monoxyde de carbone	Air expiré	Sensibilité Bonne corrélation avec les concentrations atmosphériques Méthode d'analyse validée	Non-spécifique Baisse rapide du taux en fin d'exposition (retour à la valeur de base avant exposition à la 2 ^{ème} heure après arrêt de l'exposition Non applicable aux fumeurs
Carboxyhémoglobémie	Sang	Méthode d'analyse validée VLEP-8h basée sur HbCO	Non-spécifique Non applicable aux fumeurs

3.1.3 Choix des indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour le suivi biologique des expositions professionnelles

L'HbCO résultant de l'exposition au dichlorométhane provient de la liaison de l'hémoglobine avec le CO, lui-même issu de la biotransformation du dichlorométhane. À ce titre, elle peut donc être qualifiée de biomarqueur de l'exposition au dichlorométhane. Toutefois, la limite de 3,5 % d'HbCO a aussi été considérée par divers organismes (Afsset 2009) comme une valeur à ne pas dépasser pour éviter une altération du système nerveux et des effets cardiovasculaires. À ce titre, l'HbCO est parfois considérée comme un marqueur d'effet. Dans le présent document, l'HbCO sera considérée comme un IBE traduisant l'exposition au dichlorométhane. Toutefois, comme mentionné précédemment, l'HbCO ne peut servir d'indicateur d'exposition au DCM chez les fumeurs. Dans l'étude de Di Vincenzo et al., (1981a) réalisée sur des volontaires, les niveaux d'HbCO associés à une exposition de 50 ou 100 ppm de dichlorométhane s'élèvent respectivement à 1,9 et 3,4%, ce qui est inférieur aux niveaux moyens d'HbCO habituellement retrouvés chez les fumeurs de 1 paquet/jour (environ 5-6 % (moyenne), ACGIH, 2015a). La mesure d'HbCO dans le cadre du suivi professionnel des expositions au dichlorométhane n'est pas pertinente pour les fumeurs cependant elle pourrait présenter un intérêt chez le non-fumeur.

Le dichlorométhane est certes faiblement éliminé dans les urines (<1%), cependant, les méthodes analytiques pour déterminer sa concentration urinaire sont sensibles et spécifiques (la présence de dichlorométhane dans les urines ne résulte que de l'exposition au dichlorométhane) et n'impliquent pas de prélèvement invasif. Par ailleurs, trois études (Ghittori et al., 1993 ; Ukai et al., 1998 et Sakai et al., 2002) rapportent une bonne corrélation entre les concentrations urinaires et atmosphériques du dichlorométhane.

Plusieurs études rapportent également des mesures de concentrations atmosphériques et sanguines de dichlorométhane (Perbellini et al., 1977, McCammon et al., 1991, Astrand et al., 1975 et Di Vincenzo et al. 1981a). Toutefois, seule l'étude de terrain de Perbellini et al., 1977 rapporte une corrélation ($r = 0,76$) entre les concentrations atmosphériques et sanguines de dichlorométhane. D'après les données bibliographiques (Di Vincenzo et al., 1972 et 1981), la demi-vie du dichlorométhane sanguin semble plus courte (5 à 40 minutes) que celle du dichlorométhane urinaire (210-400 min)¹⁰. De plus, le dichlorométhane sanguin est moins bien corrélé aux concentrations atmosphériques (par rapport aux concentrations urinaires en dichlorométhane). Ces deux aspects ont conduit à ne pas retenir le dosage sanguin du dichlorométhane comme IBE. De plus, outre leur caractère invasif, les analyses à partir d'échantillons sanguins n'apportent pas d'avantages spécifiques par rapport aux dosages urinaires.

Le dichlorométhane étant majoritairement éliminé par voie pulmonaire (Di Vincenzo et al., 1972), le dosage dans l'air exhalé pourrait être intéressant. Cependant, en raison principalement des inconvénients liés aux difficultés de prélèvements, le dosage du dichlorométhane dans l'air expiré ne peut raisonnablement pas être proposé pour le suivi biologique des travailleurs exposés à ce solvant. De plus, une diminution rapide des taux dans les premières minutes après l'arrêt de l'exposition rend difficile l'interprétation d'une mesure en fin de poste.

Le dosage du CO dans l'air exhalé aurait pu être une alternative, mais il n'est pas spécifique et peu de données de terrain sont disponibles. L'étude de Ghittori et al., (1993) portant sur 20 ouvriers ne met en évidence aucune corrélation significative entre les concentrations dans l'air exhalé en CO et la concentration atmosphérique en dichlorométhane ($r=0,3$). Lorsque seuls les non-fumeurs sont considérés, la corrélation est forte ($r=0,87$), mais cela s'applique à un très petit nombre de travailleurs ($n=8$). La concentration en CO dans l'air exhalé est maximale après 1-2h d'exposition et cette concentration est proportionnelle au degré d'exposition au dichlorométhane (pendant et après l'exposition). Pour des fortes expositions (plus de 174 mg.m⁻³), la relation de proportionnalité n'est plus valide. De plus, les inconvénients liés aux difficultés de prélèvement sont également présents ici.

Par conséquent, la concentration urinaire en dichlorométhane et l'HbCO (uniquement chez les non-fumeurs) sont retenues comme IBE pour le suivi des expositions professionnelles au dichlorométhane. Bien que des concentrations d'HbCO au-delà de 3,5 % présentent également un risque sanitaire pour les fumeurs, celles-ci ne peuvent pas dans ce cas être attribuées à la seule exposition professionnelle au dichlorométhane.

3.2 Indicateurs biologiques d'effets disponibles

Comme indiqué dans le chapitre « résumé du profil toxicologique », les études menées chez l'Homme ou l'animal ont montré que le système nerveux central était l'une des principales cibles

¹⁰ Peu de données à cet effet

du dichlorométhane. Par ailleurs, une exposition au dichlorométhane induit la formation de HbCO (forme non fonctionnelle vis-à-vis du transport en oxygène résultant du métabolisme de cette substance) conduisant à une hypoxie.

Les effets décrits et étudiés ne permettent pas de proposer pour la surveillance biologique un ou des indicateur(s) biologique(s) d'effet.

4 Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés

4.1 Données bibliographiques sur la corrélation entre les niveaux biologiques et les effets sur la santé pour chaque IBE identifié

Peterson (1978) (cité dans ATSDR, 2000) a montré qu'en cas d'exposition à des concentrations de dichlorométhane de 50 à 500 ppm pendant 5 semaines, l'HbCO peut être prédite en fonction des paramètres d'exposition. Cependant, les corrélations des concentrations atmosphériques de dichlorométhane sont meilleures avec les concentrations en dichlorométhane dans l'air exhalé qu'avec l'HbCO. Pour des expositions au-delà de 50 ppm de dichlorométhane, les principaux effets sont neurologiques.

Les études menées chez l'Homme ou l'animal ont montré que le système nerveux central était l'une des principales cibles du dichlorométhane.

Les effets neurologiques observés chez l'Homme sont maux de tête, vertiges, confusion, perte de mémoire, intoxication, incoordination, paresthésies voire dans les cas sévères, des convulsions (Bakinson et Jones, 1985 ; Hall et Rumack, 1990; Kelly, 1988). Cherry et al., (1981) ont montré qu'aucun trouble neurologique ou comportemental n'avait été observé chez des ouvriers exposés à 75-100 ppm.

En conclusion, les données citées ci-dessus ne permettent pas de relier les effets neurologiques aux concentrations d'IBE.

4.2 Données bibliographiques sur la corrélation entre l'exposition (atmosphérique et cutanée) et les niveaux biologiques observés pour chaque IBE identifié

La VLEP-8h recommandée par le CES est de 50 ppm. Elle a été élaborée en considérant une valeur seuil d'HbCO de 3,5 %.

Carboxyhémoglobinémie

L'HbCO n'est pas spécifique d'une exposition au dichlorométhane. En effet, une exposition à d'autres substances comme le trichloroéthylène ou le CO peuvent induire la formation d'HbCO. Plusieurs études se sont intéressées aux relations entre les concentrations atmosphériques en dichlorométhane et l'HbCO.

Etudes de terrain

D'après l'étude de Soden et al., (1996), pour une exposition atmosphérique de 99 ppm, la concentration d'HbCO mesurée en fin de poste chez les travailleurs non-fumeurs est comprise entre 1,77 et 4%. Pour une exposition à 32 ppm de dichlorométhane, l'HbCO est comprise entre 0,8 et 3,2%. Pour des expositions à 100 ppm ou 150 ppm pendant 7,5 h, les pics d'HbCO sont respectivement de 3,4 et 5,3%. Les données obtenues lors de l'étude de Soden et al., (1996)

montrent une forte corrélation entre la concentration dans l'air ambiant et le taux d'HbCO ($r^2=0.9857$).

Amsel et al. (2001) se sont intéressés à la concentration en HbCO chez des ouvriers non-fumeurs exposés au dichlorométhane dans une fabrique de fibres de triacétate de cellulose (même cohorte que celle décrite par Soden et al., 1996). L'HbCO a été mesurée à la fin d'une journée de travail (8h). Une relation dose-réponse entre l'HbCO et les concentrations atmosphériques de dichlorométhane est observée, le coefficient de corrélation est faible (0,58). Selon les auteurs, ce coefficient de corrélation suggère qu'environ un tiers de la variabilité est expliqué par la régression. Pour les non-fumeurs, les taux d'HbCO mesurés dépendent à la fois de la dose, de la durée et de l'exposition au dichlorométhane pour un même jour mais sont indépendants des expositions des jours précédents (Amsel et al., 2001 ; Soden et al., 1996). Les taux d'HbCO mesurés chez les fumeurs sont supérieurs à ceux observés chez les non-fumeurs et sont indépendants de la dose d'exposition (Soden et al., 1996).

Etudes sur volontaires

L'étude de Di Vincenzo et al. (1981a) porte sur 14 volontaires (11 hommes et 3 femmes, 21-42 ans) non-fumeurs exposés soit pendant 7,5h à 50, 100, 150 ou 200 ppm, soit pendant 7,5h chaque jour à 100, 150 ou 200 ppm pendant 5 jours consécutifs. Pour une exposition à 50 ppm de dichlorométhane pendant 7,5 h le pic d'HbCO est de 1,9%. Il s'élève à 3,4%, 5,3% et 6,8% pour des expositions respectives à 100, 150 ou 200 ppm.

Pour une exposition de 50 ppm pendant 7,5 h, la concentration maximale d'HbCO mesurée est de 2% puis inférieure à 1% 24 h après l'arrêt de l'exposition. A l'arrêt de l'exposition, la diminution de la concentration sanguine en dichlorométhane est plus rapide que celle de l'HbCO.

Ghittori et al. (1993) rapportent les résultats de plusieurs études réalisées chez des volontaires non-fumeurs exposés au dichlorométhane pendant 7,5 h. Ainsi, la concentration d'HbCO mesurée est de 1,9% pour une exposition à 174 mg.m⁻³ de dichlorométhane, et de 3,25% pour une exposition à 348 mg.m⁻³ (soit environ 50 et 100 ppm).

Dichlorométhane urinaire

Une étude de Sakai et al., (2002) porte sur 95 travailleurs (50 hommes et 45 femmes) d'une imprimerie. Des prélèvements urinaires sont effectués à la fin du poste de travail (fin d'après-midi). Des prélèvements atmosphériques sont réalisés individuellement pendant une demi-journée de travail (après-midi) (analyse par GC-FID).

Les auteurs rapportent une forte corrélation entre les concentrations urinaires et les concentrations atmosphériques de dichlorométhane ($r=0,924$) avec l'équation suivante :

$$[\text{DCMu}] (\text{mg.L}^{-1}) = 0,0037[\text{DCMa}] (\text{ppm}) + 0,0545.$$

Ukai et al., (1998) ont effectué une étude similaire chez 61 ouvriers (46 hommes, 15 femmes). Ils ont mesuré les concentrations urinaires (prélèvement en fin de poste) après 4h et 8h d'exposition et les concentrations atmosphériques (équipement individuel). Pour l'étude de l'exposition pendant 8h, l'équipement est enlevé pendant 1h le midi puis replacé en début d'après-midi.

Les auteurs rapportent un coefficient de corrélation entre les concentrations urinaires (prélevées après le poste de l'après-midi) et atmosphériques en dichlorométhane de $r=0,865$.

L'équation est la suivante : $[\text{DCMu}] (\text{mg.L}^{-1}) = 0,00372[\text{DCMa}] (\text{ppm}) + 0,0173$.

Si une exposition de 8h est considérée ($r = 0,911$), l'équation est :

$$[\text{DCMu}] (\text{mg.L}^{-1}) = 0,00322[\text{DCMa}] (\text{ppm}) + 0,0077.$$

Ghittori et al., (1993) se sont intéressés à une petite cohorte de 20 ouvriers (12 fumeurs, 8 non-fumeurs) travaillant dans une usine pharmaceutique et qui utilisaient du dichlorométhane pour laver les capsules gélatineuses. Afin d'éviter tout contact avec un liquide, les travailleurs portaient des gants au poste de travail. Ils étaient également exposés au perchloroéthylène (moyenne 114,9 [13,9-315,3] mg.m⁻³ ; SD : 89.9). Des prélèvements atmosphériques de dichlorométhane sont réalisés individuellement pendant 4 heures (le matin, avec des dosimètres passifs) ainsi que des prélèvements de CO dans l'air expiré à la fin d'une demi-journée de travail (12h00). Des prélèvements urinaires sont également réalisés à la fin d'une demi-journée de travail. L'exposition au dichlorométhane est comprise entre 3,4 et 200,8 mg.m⁻³. La moyenne des concentrations atmosphériques de dichlorométhane (pour une période de 4h) est égale à 50,3 mg.m⁻³ et la moyenne des concentrations urinaires est égale à 190 µg.L⁻¹. La moyenne des concentrations de CO dans l'air expiré est égale à 10,5 ppm (4 à 22). Une forte corrélation est rapportée entre les concentrations atmosphériques en dichlorométhane et les concentrations urinaires avec un coefficient de corrélation de 0,9. L'équation rapportée est :

$$[\text{DCMu}] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 3,266[\text{DCMa}] (\text{mg.m}^{-3}) + 26,8.$$

$$\text{soit } [\text{DCMu}] (\text{mg.L}^{-1}) = 0,01108[\text{DCMa}] (\text{ppm}) + 0,0268.$$

Tableau 1 : Synthèse des concentrations urinaires en dichlorométhane calculées à partir des données permettant de relier les concentrations biologiques aux concentrations atmosphériques de dichlorométhane

Equation reliant l'exposition aux concentrations urinaires de dichlorométhane	[DCMu] (mg.L ⁻¹) pour 50 ppm ou 178 mg.m ⁻³ (VLEP-8h)	Référence
Etudes de terrain		
$[\text{DCMu}] (\mu\text{g.L}^{-1}) = 3,266[\text{DCMa}] (\text{mg.m}^{-3}) + 26,8$ soit $[\text{DCMu}] (\text{mg.L}^{-1}) = 0,01108[\text{DCMa}] (\text{ppm}) + 0,0268.$ r=0,90 n=20 Co-exposition avec du tétrachloroéthylène.	0,608	Ghittori et al., 1993
$[\text{DCMu}] (\text{mg.L}^{-1}) = 0,00322[\text{DCMa}] (\text{ppm}) + 0,0077$ r=0,911 n=61	0,17	Ukai et al., 1998
$[\text{DCMu}] (\text{mg.L}^{-1}) = 0,0037[\text{DCMa}] (\text{ppm}) + 0,0545.$ r=0,924 n=95	0,240	Sakai et al., 2002

4.3 Facteurs pouvant influencer l'interprétation des résultats

Différentes études se sont intéressées à l'influence du sexe, du tabagisme et de l'intensité de l'exercice physique sur les concentrations urinaires en dichlorométhane.

L'étude d'Ukai et al., (1998) a porté sur 46 hommes et 15 femmes. La moyenne géométrique des concentrations urinaires en dichlorométhane est de $54,0 \mu\text{g.L}^{-1}$ ($\text{SD}_g : 3,01$) chez les hommes et $32,6 \mu\text{g.L}^{-1}$ ($\text{SD}_g : 3,29$) chez les femmes. L'étude montre que les concentrations urinaires en dichlorométhane exprimées en $\mu\text{g/g}$ de créatinine ne diffèrent pas significativement entre les hommes et les femmes. Compte tenu du mécanisme d'élimination urinaire du dichlorométhane (diffusion passive), l'ajustement des concentrations urinaires à la créatinine est inapproprié.

Dans une étude réalisée par Di Vincenzo et al., (1981b), 8 volontaires (dont 5 sédentaires inclus dans l'étude précédente) ont été inclus. Trois volontaires (23-27 ans) ont donc été soumis à des exercices d'intensités différentes (50, 100 et 150 W) comme dans l'étude d'Astrand et al., (1975). La concentration en HbCO dans le sang augmente avec l'intensité de l'exercice. La quantité de dichlorométhane excrété dans les urines est faible ($142\text{-}318 \mu\text{g.j}^{-1}$) et ne semble pas liée à l'intensité de l'exercice. Plus l'intensité de l'exercice est importante, plus le débit ventilatoire est augmenté et plus la concentration de CO dans l'air exhalé est augmentée. Bien que la concentration en HbCO dans le sang augmente avec l'intensité de l'exercice, cette augmentation n'est pas strictement proportionnelle à la ventilation pulmonaire.

Tableau 2 : Synthèse des facteurs pouvant influencer les concentrations d'IBE

Dichlorométhane urinaire	
Traitement médicamenteux	/
Prise alimentaire	/
Tabac	/
Facteurs individuels physiologiques ou pathologiques	Polymorphisme GST, CYP2E1
Co-exposition à une ou plusieurs substance(s)	Perchloroéthylène
Voie(s) d'exposition(s), description de la tâche	
Activité physique, effort, ...	
Fréquence et durée de l'exposition	
Carboxyhémoglobinémie	
Traitement médicamenteux	/
Prise alimentaire	/
Tabac	Oui
Facteurs individuels physiologiques ou pathologiques	
Co-exposition à une ou plusieurs substance(s)	Perchloroéthylène, trichloroéthylène, monoxyde de carbone...
Voie(s) d'exposition(s), description de la tâche	
Activité physique, effort, ...	
Fréquence et durée de l'exposition	

Les études d'Ukai et al., (1998) et de Sakai et al., (2002) ont porté sur des populations japonaises soulevant la question de l'existence ou non d'une variation génétique en termes d'expression et d'activité du CYP2E1 entre les populations asiatique et caucasienne. Par ailleurs, dans leur étude, Ghittori et al., (1993) rapportent une co-exposition des travailleurs au perchloroéthylène or celui-ci est également métabolisé par le CYP2E1. Par conséquent, se pose la question d'une éventuelle compétition entre le dichlorométhane et le perchloroéthylène pour leur métabolisme.

Il existe une large variation inter-individuelle de l'expression du CYP2E1 en termes de protéines et d'activité catalytique (Lucas et al., 1999; Kim et O'Shea, 1995; Shimada et al., 1994). Le gène CYP2E1 présente des différences considérables en ce qui concerne la distribution allélique au sein des populations humaines (Bolt et al., 2003 ; Pohl et al., 2011).

D'après le rapport de l'US EPA (2011), l'étude de Shimada et al., (1994) a porté sur des hépatocytes humains provenant de 30 Japonais et de 30 Caucasiens. Au niveau protéique, l'expression de la protéine CYP2E1 varie de 2-3 fois alors que l'activité catalytique varie de façon plus importante (environ 25 fois).

Selon Bos et al., (2006) la variabilité de la biotransformation serait due davantage au polymorphisme des enzymes de conjugaison (GST) plutôt que de celui des enzymes de la voie d'oxydation (CYP450).

Reitz et al., (1989) ont calculé les Km et Vmax chez l'Homme pour le dichlorométhane : le Km est compris entre 0,92 et 2,82 mM et le Vmax est compris entre 1,53 et 13,00 nmol/min/mg protéines. Le rapport de l'ATSDR (2014) rapporte les données de l'étude de Hattis et al., (1990) : le Vmax du perchloroéthylène est de 1,2-193 µM et le Vmax/poids corporel varie de 5 à 6,1 nmol/(min/kg).

En somme, Il est difficile d'établir une valeur d'IBE pour la population caucasienne en fonction du génotypage du CYP2E1. Concernant les co-expositions, le Km du dichlorométhane est de l'ordre du mM alors que les Km du trichloroéthylène et du perchloroéthylène sont de l'ordre du µM. La voie oxydative pour le dichlorométhane est saturable vers 200 ppm. La valeur du dichlorométhane urinaire pour une exposition à 50 ppm est 3 fois plus élevée dans l'étude Italienne de Ghittori et al., (1993) que dans les études Japonaises de Ukai et al., (1998) et Sakai et al., (2002). Par conséquent, une co-exposition avec le perchloroéthylène pourrait induire potentiellement des modifications du métabolisme du dichlorométhane.

4.4 Modalités de prélèvement

4.4.1 Moment de prélèvement

Dichlorométhane urinaire

Les études de terrain rapportent des mesures de dichlorométhane en fin de poste de travail. Il est recommandé d'effectuer les prélèvements en fin de poste de travail.

Carboxyhémoglobémie

Il est recommandé d'effectuer le dosage de l'HbCO en fin de poste de travail.

4.4.2 Méthodes de prélèvement

Dichlorométhane urinaire

Des précautions particulières doivent être prises pour éviter la perte de dichlorométhane par évaporation en raison de la volatilité élevée de cette substance. Les prélèvements urinaires

doivent être réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche, un changement de vêtement et au minimum après lavage des mains de manière à limiter le risque de contamination externe des échantillons lors du prélèvement.

Il est recommandé d'utiliser des flacons en verre pour analyse head space (espace de tête) qui seront immédiatement scellés.

Carboxyhémoglobémie

Le prélèvement sanguin doit être réalisé dans les 15 minutes après la fin de l'exposition sur tube héparinate de lithium (ou fluorure de sodium pour minimiser la production *in vitro* de CO en cas de contamination bactérienne).

4.4.3 Conservation, transport des prélèvements

Dichlorométhane urinaire

Hoffer et al., (2005) ont étudié en laboratoire la stabilité des prélèvements urinaires en dichlorométhane, conservés à 2-8°C pendant 2 semaines. Une baisse de la concentration (<15%) est observée après 48h mais elle reste stable pendant 2 semaines. Les prélèvements urinaires peuvent être conservés dans un réfrigérateur (2-8°C) au plus deux semaines.

En l'absence d'étude de stabilité pendant le transport, il est recommandé de transporter les échantillons entre 2 et 8 °C.

Carboxyhémoglobémie

L'analyse doit être réalisée au plus tôt. Le transport de l'échantillon peut être réalisé à +2-+8°C et l'analyse sera effectuée dans la journée.

5 Biométrie

Dichlorométhane urinaire			
Contrôle qualité interlaboratoire		NR	
	Méthode 1	Méthode 2	
Technique d'analyse	Chromatographie gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme (GC-FID)	Chromatographie gazeuse couplée à la Micro extraction en phase solide (SMPE-GC) : GC-MS (Poli et al), GC-ECD (Hoffer et al)	
Limite détection	0,01 µg.L ⁻¹	0,005 µg.L ⁻¹	0,01 µg.L ⁻¹
Limite de quantification	NR	0,01 µg.L ⁻¹	NR
Fidélité	CV 3,7%	Reproductibilité 3,8%	Reproductibilité (CV%) : 10
Justesse		NR	
Etalon de référence	Standard : 2 mg.L ⁻¹ dans de l'eau distillée	NR	Standard interne : chloroforme
Références	Sakai et al., 2002 ;	Poli et al., 2005	Hoffer et al., 2005

6 Construction des valeurs limites biologiques et choix de valeurs biologiques de référence

Recommandation du CES VLEP (Afsset, 2009)

Le CES recommande de fixer **une valeur limite d'exposition professionnelle-8h** pour le dichlorométhane à **50 ppm (soit 178 mg.m⁻³)**. Cette recommandation a pour objectif de prévenir sur les lieux de travail d'éventuels effets entraînant :

- Une production excessive de monoxyde de carbone (CO) dans l'organisme. Cette valeur a été élaborée à partir de l'étude réalisée sur des volontaires ¹¹(Soden et al., 1996), indiquant que la carboxyhémoglobine reste dans les valeurs normales ($\leq 3,5\%$) tant que la concentration d'exposition au dichlorométhane est comprise entre 50 et 70 ppm.
- une génotoxicité ; le dichlorométhane est un cancérigène dont la génotoxicité ne se manifeste qu'à partir d'un certain seuil d'exposition. Chez l'Homme, la voie métabolique qui produit des métabolites cancérigènes, est activée entre 100 et 200 ppm.

Le CES recommande par ailleurs de fixer **une valeur limite court terme : VLCT à 100 ppm (soit 356 mg.m⁻³)**. Cette valeur est proposée pour éviter les pics d'exposition susceptibles d'induire des effets neurocomportementaux de courtes durées ; une étude chez l'homme (IPCS, 1996) ayant mis en évidence des manifestations narcotiques à partir de 250 ppm (694 mg.m⁻³).

Le CES recommande d'attribuer « **la mention peau** » car il existe des situations professionnelles au cours desquelles un contact prolongé avec le dichlorométhane peut participer de façon substantielle à la charge corporelle.

6.1 Valeurs limites biologiques et valeurs biologiques de référence retenues

Aucune étude de terrain chez des travailleurs exposés au dichlorométhane permettant d'établir une relation dose-réponse entre les concentrations urinaires de dichlorométhane ou l'HbCO et les effets sanitaires n'a été identifiée dans la littérature.

Par conséquent, Il est pertinent de prendre en compte les études mettant en relation les concentrations atmosphériques de dichlorométhane et les concentrations urinaires des IBE retenus et de construire des VLB basées sur une exposition à la VLEP-8h.

6.1.1 Dichlorométhane urinaire

Cinq études ont été identifiées dans la littérature : celles de Di Vincenzo et al., (1972, 1981b), de Ghittori et al., (1993), d'Ukai et al., (1998) et de Sakai et al., (2002).

Trois études de terrain rapportent une forte corrélation entre les concentrations atmosphériques et les concentrations urinaires de dichlorométhane ($r > 0,86$) (Sakai et al., 2002 ; Ghittori et al., 1993 et Ukai et al., 1998). Ces études ont été préférées aux études sur volontaires de Di Vincenzo et al., (1972, 1981b) pour la construction de la VLB.

¹¹ Chez des non-fumeurs

L'étude de Ghittori et al., (1993) n'est pas retenue pour l'élaboration de la VLB en raison d'une co-exposition avec le perchloroéthylène pouvant induire potentiellement des modifications du métabolisme du dichlorométhane. Les études d'Ukai et al., (1998) et de Sakai et al., (2002) sont retenues pour l'élaboration de la VLB. Sur la base des résultats de ces études, la concentration urinaire de dichlorométhane en fin de poste pour une exposition à la VLEP-8h (50 ppm) tend vers 0,2 mg.L⁻¹. Ainsi, une concentration urinaire de dichlorométhane de 0,2 mg.L⁻¹ dans des échantillons de fin de poste peut être retenue pour la construction d'une VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h. En outre, cette valeur est comparable à la valeur seuil proposée par l'ACGIH (0,3 mg.L⁻¹). Cependant, l'ACGIH ne considère cette valeur que comme étant « semi-quantitative », en raison d'une base de données jugée faible.

Dans la population générale, la concentration de dichlorométhane urinaire est généralement inférieure à la limite de quantification des techniques utilisées. Seule l'étude de Poli et al., (2005) menée au sein d'une population italienne rapporte des concentrations urinaires de dichlorométhane chez 120 témoins non professionnellement exposés. La moyenne des concentrations urinaires en dichlorométhane chez ces sujets s'élève à 0,78 µg.L⁻¹ avec un écart-type de 0,44 (médiane de 0,64 µg.L⁻¹). Cet auteur rapporte une limite de détection très faible de 0,005 µg.L⁻¹, très inférieure aux valeurs publiées par d'autres auteurs.

Le 95^{ème} percentile peut être calculé à partir de la moyenne de 0,78 µg/L + 2 fois l'écart type de 0,44 soit 1,64 µg.L⁻¹ arrondi à 1,6 µg.L⁻¹. Cette concentration de 1,6 µg.L⁻¹ est retenue comme VBR.

6.1.2 Carboxyhémoglobinémie

La valeur de 3,5 % est proposée comme VLB pour les travailleurs non-fumeurs étant donné qu'elle correspond à la valeur à ne pas dépasser pour éviter une altération du système nerveux et les effets cardiovasculaires.

Cette VLB de 3,5 % correspond environ aux valeurs mesurées pour une exposition à 50 ppm de dichlorométhane. Elle ne peut être utilisée pour apprécier l'exposition au dichlorométhane des fumeurs. Contrairement au dichlorométhane urinaire, la concentration de l'HbCO est influencée par des co-expositions à d'autres polluants dont le monoxyde de carbone.

La valeur biologique de référence retenue pour l'HbCO est de 1,5% chez les non-fumeurs (FIOH, 2015).

6.2 Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements biologiques pour chaque IBE retenu

Les prélèvements urinaires doivent être effectués après la fin de poste (dans les 30 minutes après la fin de l'exposition). Il est recommandé d'utiliser des flacons en verre pour analyse « head space » (espace de tête) qui seront immédiatement scellés. Les flacons seront conservés entre +2 et +8°C (au maximum deux semaines).

Chez les travailleurs non-fumeurs, un suivi de l'HbCO est également possible. Le prélèvement sanguin sera effectué immédiatement après la fin de poste/d'exposition. Le prélèvement sera conservé entre +2 et +8°C et l'analyse effectuée dans la journée.

6.3 Données pouvant affecter l'interprétation des résultats

Comme expliqué au paragraphe 4.3, la co-exposition au perchloroéthylène, de par un passage par la même voie métabolique que celle du dichlorométhane, peut influencer les concentrations urinaires en dichlorométhane.

Concernant la carboxyhémoglobinémie, elle est peut-être générée par la présence de monoxyde de carbone, de trichloroéthylène, perchloroéthylène, triiodoéthylène, tribromoéthylène (cf tableau

carboxyhémoglobinémie, paragraphe 3.1.1). Le tabagisme induit la formation de carboxyhémoglobine et devra de ce fait être considéré.

7 Conclusions de l'expertise collective

Les valeurs biologiques proposées pour le suivi de l'exposition au dichlorométhane sont :

Dichlorométhane urinaire :

Valeur limite biologique basée sur une exposition à la VLEP-8h (50 ppm) : 0,2 mg.L⁻¹ (prélèvement fin de poste)

Valeur biologique de référence : 1,6 µg.L⁻¹

Carboxyhémoglobinémie

Valeur limite biologique : 3,5 % chez les non-fumeurs (prélèvement immédiatement après la fin de poste/d'exposition)

Valeur biologique de référence : 1,5% chez les non-fumeurs

Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé : le 15/05/2017

Maisons-Alfort, le

Au nom des experts du CES

« Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel »

M. Viau

Président du CES

8 Références bibliographiques

ACGIH (2015a) basé sur le document ACGIH (2001). Carbon monoxide. Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists.

ACGIH (2015b) basé sur le document ACGIH (2005) Dichloromethane. Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists

Afsset (2009). Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le dichlorométhane. (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, France).79p

Ahmed AE et Anders MW. Metabolism of dihalomethanes to formaldehyde and inorganic halide I. Studies on the mechanism of the reaction. *Drug Metab Dispo*, 1976, 4:357-361.

Amsel J, Soden KJ, Sielken RL Jr, Valdez-Flora C. Observed versus predicted carboxyhemoglobin levels in cellulose triacetate workers exposed to methylene chloride. *American Journal of Industrial Medicine*. 2001;40:180-11.

Anders MW, Kubic VL et Ahmed AE. Metabolism of halogenated methanes and macromolecular binding. *J. environ. Toxicol.*, 1977,1: 117-124.

Andersen ME, Clewell HJ, Gargas ML, Smith FA, Reitz RH. Physiologically based pharmacokinetics and the risk assessment process for methylene chloride. *Toxicol Appl Toxicol* ,1987,87:185-205.

Andersen ME, Clewell HJ, Gargas ML, MacNaughton MG, Reitz RH, Nolan RJ and McKenna MJ. Physiologically based pharmacokinetic modeling with dichloromethane, its metabolite, carbon monoxide, and blood carboxyhemoglobin in rats and humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1991,108: 14–27.

Angelo MJ, Pritchard AB, Hawkins DR, Waller AR and Roberts A.The pharmacokinetics of dichloromethane. I. Disposition in B6C3F1 mice following intravenous and oral administration. *Food Chem. Toxicol.*, 1986a, 24(9): 965–974.

Angelo MJ, Pritchard AB, Hawkins DR, Waller AR and Roberts A.The pharmacokinetics of dichloromethane. II. Disposition in Fischer 344 rats following intravenous and oral administration. *Food Chem. Toxicol.*, 1986b,24(9): 975–980.

Angelo MJ, Pritchard AB. Route to route extrapolation of dichloromethane exposure using a physiological pharmacokinetic model. Drinking water and health. *Pharmacokinetics in risk assessment*.1987 (8):254-264.

ATSDR (2000). Toxicological profile for methylene chloride. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 567 p

ATSDR (2014). Toxicological profile for tetrachloroethylene (PERC). Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 402 p

- Astrand I, Övrum P, Carlsson A. Exposure to methylene chloride. I. Its concentration in alveolar air and blood during rest and exercise and its metabolism. *Scand. J. Work Environ. Health*, 1975,1(2): 78–94.
- Bakinson MA, Jones RD. Gassings due to methylene chloride, xylene, toluene, and styrene reported to Her Majesty's factory inspectorate 1961-80. *Br J Ind Med* 1985, 42:184-190.
- Benbrahim-Tallaa L, Lauby-Secretan B, Loomis, Guyton KZ, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Guha N, Mattock H, Straif K, on behalf of the International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of perfluorooctanoic acid, tetrafluoroethylene, dichloromethane, 1,2-dichloropropane, and 1,3-propane sultone. *The Lancet Oncology*, 2014; 15:924-925.
- Bolt HM, Roos PH, Their R. The cytochrome P-450 isoenzyme CYP2E1 in the biological processing of industrial chemicals: consequences for occupational and environmental medicine. *Int Arch Occup Environ Health*, 2003; 76:174-185.
- Bos PMJ, Zeilmaker MJ, et Van Eijkeren JCH. Application of physiologically based pharmacokinetic model in setting acute exposure guideline levels for methylene chloride. *Toxicological Sciences*, 2006, 91(2), 576-585
- Carlsson A et Hultengren M. Exposure to methylene chloride, III. Metabolism of 14C-labelled methylene chloride in rat. *Scand. J. Work Environ. Health*, 1975,1: 104–108.
- Cherry N, Venables H, Waldron HA, Wells GG. Some observations on workers exposed to methylene chloride. *Br J Ind Med*, 1981. 38:351-355.
- Collison HA, Rodkey FL, O'Neal JD. Determination of carbon monoxide in blood by gas chromatography. *Clin Chem*, 1968; 14:162-171.
- Dankovic DA et Bailer AJ. The impact of exercise and intersubject variability on dose estimates for dichloromethane derived from a physiologically based pharmacokinetic model. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 1994, 22: 20–25.
- David RM, Clewell HJ, Gentry PR, Covington TR, Morgott DA, Marino DJ. Revised assessment of cancer risk to dichloromethane II. Application of probabilistic methods to cancer risk determinations. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2006,45(1): 55–65.
- DiVincenzo GD, Yanno FJ et Astill BD. The gas chromatographic analysis of methylene chloride in breath, blood and urine. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 1971, 32:387–391.
- DiVincenzo GD, Yanno FJ et Astill BD. Human and canine exposure to methylene chloride vapor. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 1972, 33:125–135.
- DiVincenzo, GD et Kaplan CJ. Uptake, metabolism, and elimination of methylene chloride vapor by humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*,1981a, 59: 130–140.
- DiVincenzo, G.D. and Kaplan, C.J. Effect of exercise or smoking on the uptake, metabolism and excretion of methylene chloride vapor. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*,1981b, 59: 141–148.
- Engström J, and Bjurström R. Exposure to methylene chloride: Content in subcutaneous adipose tissue. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 1977, 215-224.
- FIOH (2015). Biomonitoring of exposure to chemical. Guideline for specimen collection. Helsinki, Finland : Finnish Institute of Occupational Health Biomonitoring services. 44p.
- Gargas ML, Clewell HJ, Andersen ME. Metabolism of inhaled dihalomethanes in vivo: differentiation of kinetic constants for two independent pathways. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1986,82: 211–223.

- Ghittori S, Marraccini P, Franco G, Imbriani M. Methylene chloride exposure in industrial workers. *Am Ind Hyg Assoc J* 1993 54:27-31.
- Green T. Species differences in carcinogenicity: the role of metabolism and pharmacokinetics in risk assessment. *Ann Ist Super Sanita.*, 1991 27(4):595-9.
- Green T. Methylene chloride induced mouse liver and lung tumours: an overview of the role of mechanistic studies in human safety assessment. *Huma Exp Toxicol*, 1997 16(1):3-13.
- Guengerich FP, Kim DH and Iwasaki M. Role of human cytochrome P-450 IIE1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects. *Chem. Res. Toxicol.* 1991,4, 168-179.
- Hall AH, Rumack BH. Methylene chloride exposure in furniture-stripping shops: Ventilation and respirator use practices. *J Occup Med*, 199032(1):33-41
- Hoffer E, Tabak A, Shcherb I, Wiener A, Bentur Y. - Monitoring of occupational exposure to methylene chloride: sampling protocol and stability of urine samples. *J Anal Toxicol.* 2005 ; 29 (8) : 794-98.
- INRS. Biotox. Dichlorométhane – (Institut National de Recherche et de Sécurité: Paris, France). Available on website <http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/biotox.html> consulté en 2014).
- IPCS. Environmental health criteria, 1996,164 (2nd edition). Methylene chloride. World Health Organization, Geneva, Switzerland (www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc164.htm).
- Jonsson F, Johanson G. 2001. A Bayesian analysis of the influence of GSTT1 polymorphism on the cancer risk estimate for dichloromethane. *Toxicol Appl Pharmacol* 174:99–112.
- Jonsson F, Bois F, Johanson G. 2001. Physiologically based pharmacokinetic modeling of inhalation exposure of humans to dichloromethane during moderate to heavy exercise. *Toxicol Sci* 59: 209–18.
- Kelly M. Case reports of individuals with oligospermia and methylene chloride exposures. *Reprod Toxicol*, 1988 2:13-17.
- Kim RB, O'Shea D. Interindividual variability of chlorzoxazone 6-hydroxylation in men and women and its relationship to CYP2E1 genetic polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther.*1995; 57: 645-655.
- Kuzelova M et Vlasak R. 1966. The effect of methylene chloride on the health of workers in production of film-foils and investigation of formic acid as a methylene-dichloride metabolite. *Pracovni Lekarstvi*; 18: 167-170.
- Löf A, Johanson G, Rannug A, Warholm M. Glutathione transferase T1 phenotype affects the toxicokinetics of inhaled methyl chloride in human volunteers. *Pharmacogenetics*, 2000,10 :645–653.
- Lucas D, Ferrara R, Gonzalez E, Bodenez P, Albores A, Manno M, Berthou F. Chlorzoxazone, a selective probe for phenotyping CYP2E1 in humans. *Pharmacogenetics* 1999; 9:377-388.
- Luchini P, Leyton J, Stromobech M, Ponce J, Jesus M, Leyton V. Validation of spectrophotometric method for quantification of carboxyhemoglobin. *J Ana Tox* 2009.;33:540-544.
- Manno M, Ruge M, Cocheo V. Double fatal inhalation of dichloromethane. *Hum Exp Toxicol.* 1992, 11(6):540-545.
- Marino DJ, Clewell HJ III, Gentry PR, Covington TR, Hack CE, David RM, Morgott DA. Revised assessment of cancer risk to dichloromethane: part I Bayesian PBPK and dose-response modeling in mice. *Reg. Pharmacol. Toxicol.* 2006, 45(1)44-54.
- McCammon CS, Glaser RA, Wells VE, Phipps FC, Halperin WE. Exposure of workers engaged in furniture stripping to methylene chloride as determined by environmental and biological monitoring. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* , 1991,6(5), 371-379.

- McDougal JN, Jepson GW, Clewell HJ. III, MacNaughton, M.G. and Andersen, M.E. A physiological pharmacokinetic model for dermal absorption of vapors in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1986, 85 (2): 286–294.
- McKenna MJ, Saunders JH, Boeckler WH, Karbowski RJ, Nitschke KD, Chenoweth MB. The pharmacokinetics of inhaled methylene chloride in human volunteers. In: *The 19th Annual Meeting of the Society of Toxicology, Washington DC, 1980, 9-13 March (Paper No. 176)*.
- McKenna MJ, Zempel JA and Braun WH. The pharmacokinetics of inhaled methylene chloride in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1982, 65 (1): 1–10.
- Perbellini L, Brugnone F, Grigolini L, Cunegatti P, Tacconi A. Alveolar air and blood dichloromethane concentration in shoe sole factory workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 1977;40(4):241-7.
- Peterson JE. Modeling the uptake, metabolism and excretion of dichloromethane by man. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1978 39(1):41-7.
- Pohl HR, Scinicariello F. The impact of CYP2E1 genetic variability on risk assessment of VOC mixtures. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2011; 59(3):364-74.
- Poli D, Manini P, Andreoli R, Franchini I, Mutti A. Determination of dichloromethane, trichloroethylene and perchloroethylene in urine samples by headspace solid phase microextraction gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2005;820(1):95-102.
- Putz VR, Johnson BL and Setzer JV. A comparative study of the effects of carbon monoxide and methylene chloride on human performance. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, 1979, 2: 97–112.
- Reitz RH, Mendrala AL, Guengerich FP. In vitro metabolism of methylene chloride in human and animal tissues: Use in physiologically based pharmacokinetic models. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1989; 97: 230-246.
- Riley EC, Fassett DW, Sutton WL. Methylene chloride vapor in expired air of human subjects. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1966;27(4):341-8.
- Roberts CJC et Marshall FPF. Recovery after "lethal" quantity of paint remover. *Br. Med. J.*, 1976,1: 20–21.
- Rodkey FL et Collison HH. Biological oxidation of [14C] methylene chloride to carbon monoxide and carbon chloride by the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1977,40: 33–38.
- Sakai T, Morita Y, Wakui C (2002). Biological monitoring of workers exposed to dichloromethane, using head-space gas chromatography. *Journal of Chromatography. B. Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*;778:245-250.
- SCOEL (2009). SCOEL/SUM/130 Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure limites for methylene chloride (dichloromethane). European Commission. 38p
- Shimada, T; Yamazaki, H; Mimura, M; Inui, Y; Guengerich, FP. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: Studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994; 270: 414-423.
- Soden KJ, Marras G, Amsel J. Carboxyhemoglobin levels in methylene chloride-exposed employees. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 1996, 38(4), 367-371
- Starr TB, Matanoski G, Anders MW and Andersen ME. Workshop overview: Reassessment of the cancer risk of dichloromethane in humans. *Toxicological Sciences*, 2006, 91(1), 20-28.

Stewart RD et Dodd HC. Absorption of carbon tetrachloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methylene chloride, and 1,1,1-trichloroethane through the human skin. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1964;25:439-46.

Stewart RD, Fisher TN, Hosko MJ, Peterson JE, Baretta ED and Dodd HC. Carboxyhemoglobin elevation after exposure to dichloromethane. *Science*, 1972, 176, 295-296.

Sweeney LM, Kirman CR, Morgott DA and Gargas ML. Estimation of interindividual variation in oxidative metabolism of dichloromethane in human volunteers. *Toxicol. Lett.*, 2004, 154(3): 201–216.

Trinder P, Harper FE. A colorimetric method for determination of carboxyhaemoglobin over a wide range of concentrations. *J Clin Path* 1962; 15: 82-84.

Tsuruta H. Percutaneous absorption of organic solvents. (II) A method for measuring the penetration rate of chlorinated solvents through excised rat skin. *Industrial Health*, 1977,15:131-139.

Ukai H, Okamoto S, Takada S, Inui S, Kawai T, Higashikawa K, Ikeda M. (1998) Monitoring of occupational exposure to dichloromethane by diffuse vapor sampling and urinalysis. *Int Arch Occup Environ Health.* 71(6):397-404.

Ursin C, Hansen CM, Van Dyk JW, Jensen PO, Christensen IJ & Ebbehøj J (1995) Permeability of commercial solvents through living human skin. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 56(7):651-660.

US EPA. 2011. Toxicological review of dichloromethane (methylene chloride) (Cas N° 75-09-2) in Support of Summary Risk Information (IRIS). Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency. 567p.

ANNEXES

Annexe 1 : Consultation publique

Ce rapport a fait l'objet d'une consultation publique sur le site internet de l'Anses du 19/01/2017 au 19/03/2017.

Aucun commentaire n'a été reçu.

Annexe 2 : Suivi des actualisations du rapport

Date	Version	Description de la modification
08/03/ 2016	01	Version pour consultation
15/05/2017	02	Version finale (ajout pour signaler la procédure de consultation)



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr / [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)