

FICHE DEMETER

(Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction)

N° DEM 097

Formule

CH₂Cl₂

Numéro CAS

75-09-2

Dichlorométhane

Famille chimique

Hydrocarbure aliphatique
halogéné

SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE PREUVE DE DANGER PAR PÉRIODES D'EXPOSITION

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas d'évaluation possible	Pas d'effet
Fertilité femme	Pas d'évaluation possible	Pas d'effet
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : pas d'effet
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : baisse de croissance, retard d'ossification
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : pas d'effet
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Pas d'évaluation possible

Légende Pas d'effet Pas d'évaluation possible Preuves limitées d'un effet Preuves suffisantes d'un effet



Formule éclatée

Synonymes

Chlorure de méthylène

Names / Synonyms

Dichloromethane,
Methylene dichloride,
Methylene bichloride

FT INRS

N° 34

www.inrs.fr/fichetox

Biotox

www.inrs.fr/biotox

Glossaire

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé (ATP septembre 1993).
Classification Cancérogène	UE : cancérogène cat. 3, R40 (ATP septembre 1993). IARC : 2B (1999). EPA : B2 (1995).
Classification Reproduction	UE : non classé (ATP septembre 1993).
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VME = 50 ppm (180 mg/m ³) (valeur française).

CARACTÉRISTIQUES

Caractéristiques physico-chimiques	Forme : liquide incolore, relativement stable dans les conditions normales de température et de pression (préparations commerciales stabilisées par de petites quantités de composés phénoliques, méthanol, éthanol, etc.).
	Solubilité : peu soluble dans l'eau, mais miscible avec la plupart des solvants organiques.
	Volatilité : très volatil (tension de vapeur : 46,5 kPa à 20 °C).
	Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait : <ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire • Pka • Liaison protéine • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{OW}) : $\log K_{OW} = 1,25$
	Autre : odeur étherée détectable par l'homme à partir de 50 ppm (VME).
	Facteur de conversion : 1 ppm = 3,53 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'expositions : essentiellement respiratoire, mais aussi cutanée et digestive.
	Métabolisme : absorption rapide par voie pulmonaire (35 à 70 % du produit inhalé), également efficace par voie cutanée (sous forme liquide). Le dichlorométhane se distribue dans tout l'organisme avec une tendance à l'accumulation dans le tissu adipeux. Environ 40 % sont métabolisés rapidement selon deux voies principales : l'une (saturable) cytochrome P450 dépendante avec formation de CO et CO ₂ , l'autre glutathion dépendante avec formation d'aldéhyde et d'acide formiques (demi-vie d'élimination du dichlorométhane sanguin de moins de 1 heure). Ce métabolisme est dose dépendant. Environ 25 à 35 % sont éliminés sous forme de CO. Le CO formé va se lier à l'hémoglobine pour former la carboxyhémoglobine (demi-vie de 7 à 10 heures). Plus de la moitié du produit absorbé est éliminée sous forme inchangée par voie respiratoire, ainsi que sous forme de CO ₂ et de CO (moins de 2 %) et pour une très faible part par voie urinaire. Passage transplacentaire du dichlorométhane chez le rat (ATSDR, 2000). Il a été identifié dans le lait maternel (Dichloromethane. In : HSDB. NLM, 2005 (http://toxnet.nlm.nih.gov/)).
Indices biologiques d'exposition	Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox accessible par le lien positionné en 1 ^{ère} page. Dans le cas contraire, les Indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.

DANGERS POUR LA REPRODUCTION

Principales données humaines	
Références bibliographiques	Protocole
<p>Toxicological profile for methylene chloride. Atlanta : ATSDR ; 2000 : 313 p.</p>	<p>Toxicité sur la reproduction</p> <p>Les auteurs ont étudié parmi un groupe de 34 travailleurs exposés au dichlorométhane (entre 1,4 et 2,9 années) et suivis pour des troubles du système nerveux central, 8 hommes présentant des troubles de la reproduction (Kelly M - Case reports of individuals with oligospermia and methylene chloride exposures. <i>Reprod Toxicol.</i> 1988 ; 2 (1) : 13-17). Ces 8 hommes (âgés de 20 à 47 ans) faisaient partie d'un sous-groupe de 26 personnes employées dans la bondérisation au dichlorométhane lors de l'assemblage de tôles dans l'industrie automobile ; cette manipulation réalisée à main nue a entraîné une exposition par inhalation et par voie cutanée. Des prélèvements d'air réalisés par le NIOSH sur place ont permis de mesurer des concentrations de 3,3 à 154,4 ppm de dichlorométhane (moyenne de 68 ppm), mais il est probable que les travailleurs aient été parfois exposés à de plus fortes concentrations en raison de l'évaporation du dichlorométhane présent sur leurs vêtements souillés. Une exposition concomitante de 1,5 à 10,4 ppm (moyenne de 7,2 ppm) de styrène, inférieure à la valeur réglementaire américaine, a également été mesurée (ACGIH 1999). L'exposition au dichlorométhane a été indirectement évaluée via le taux sanguin de carboxyhémoglobine compris entre 1,2 et 11 % chez les 6 non fumeurs et entre 7,3 et 17,3 % chez les deux fumeurs. Ces 8 hommes avaient tous signalé des troubles de la fertilité et se plaignaient de douleurs génitales (testiculaire, de l'épididyme et/ou prostatique); une atrophie des testicules a été constatée chez deux des 8 hommes (âgés de 27 et 47 ans). L'origine infectieuse de ces effets sur la reproduction a rapidement été écartée. Les quatre hommes qui se sont soumis aux examens ont présenté une oligospermie associée à des anomalies morphologiques comprises entre 38 et 50 %. Les résultats de cette étude restent discutables en raison du faible nombre de sujets examinés, l'exposition concomitante à plusieurs autres composés organiques, l'absence de prélèvements sanguins ou urinaires permettant de quantifier l'exposition au dichlorométhane, et enfin l'absence d'un groupe de témoins. Aucune autre étude rapportant des effets similaires consécutifs à l'exposition au dichlorométhane n'a pu être identifiée.</p> <p>À l'inverse, une autre étude n'a rapporté aucun cas d'oligospermie chez 4 hommes exposés professionnellement à des concentrations de dichlorométhane de deux fois supérieures à celles décrites dans l'étude de Kelly, sur une durée minimum de 3 mois au cours d'un procédé de décapage au dichlorométhane (Wells VE, Schrader SM, McCammon CS, Ward EM et al. - Cluster of oligospermia among four men occupationally exposed to methylene chloride (MeCl). <i>Reprod Toxicol.</i> 1989 ; 3 (4) : 281-82). Il n'est pas exclu que la durée minimum de l'exposition professionnelle (1,4 an) et la présence d'autres substances chimiques rapportées dans l'étude de Kelly puissent contribuer à la divergence des effets observés dans ces deux études.</p> <p>Une étude rétrospective a été réalisée sur la base du suivi de grossesse de femmes finlandaises employées vers la fin des années 1970 dans l'industrie pharmaceutique. Un taux d'avortement spontané supérieur à celui de la population générale a été observé dans 8 de ces usines (Taskinen H, Lindbohm ML, Hemminki K - Spontaneous abortions among women working in the pharmaceutical industry. <i>Br J Ind Med.</i> 1986 ; 43 (3) : 199-205). Erratum in: <i>Br J Ind Med.</i> 1986 ; 43 (6) : 432. Il est plus que probable que ces femmes sont exposées à de nombreux solvants, dont le dichlorométhane, aussi bien avant la conception, que pendant leur grossesse. Toujours en milieu pharmaceutique, ce même auteur rapporte les résultats d'une étude cas-contrôle qui ont mis en évidence à partir de l'examen de 44 femmes ayant avorté spontanément, un taux légèrement positif associé à l'exposition aux solvants, incluant également le dichlorométhane. L'association entre l'exposition au dichlorométhane et le taux d'avortement s'est traduit par un odds ratio de 2,2, mais ce résultat se situe à la limite de la signification ($p = 0,06$; IC = [1,0-5,7]). Sur la base d'un modèle de régression logistique, l'exposition au dichlorométhane est associée à une augmentation du taux d'avortement spontané, mais l'échantillonnage est trop petit pour donner à ce résultat une valeur statique significative. De plus, les habitudes tabagiques et la consommation d'alcool n'ont pas été prises en compte. Les auteurs de l'article précisent que les procédures d'hygiène industrielles destinées à réduire l'exposition aux vapeurs de solvants ont permis de constater une baisse générale des taux d'avortements spontanés au cours de cette période dans l'industrie pharmaceutique.</p> <p>Toxicité sur le développement</p> <p>Aucune association entre l'examen du poids de naissance et l'exposition environnementale au dichlorométhane à proximité d'une usine Kodak, dans la région de New-York a été observée à partir de</p>

l'examen de 91 302 bébés nés entre les années 1976 et 1987 (Bell BP, Franks P, Hildreth N, Melius J - Methylene chloride exposure and birthweight in Monroe County, New York. *Environ Res.* 1991 ; 55 (1) : 31-39). La plus forte concentration environnementale de dichlorométhane enregistrée a été de 0,01 ppm, soit nettement plus faible que les niveaux d'exposition observés en milieu professionnel, mais néanmoins très supérieure à la moyenne environnementale qui se situe autour de 50 partie par billion.

Synthèse des données humaines

Les effets sur la fertilité chez l'homme (atteinte spermatique) et la femme (augmentation accrue d'avortements spontanés) demandent à être confirmés en raison de la faiblesse des études.

Principales données animales

Références bibliographiques	Protocole
<p>Toxicological profile for methylene chloride. Atlanta : ATSDR ; 2000 : 313 p.</p>	<p>Toxicité sur la reproduction</p> <p>Une étude sur deux générations n'a pas permis de mettre en évidence des effets du dichlorométhane sur la reproduction sur des rats exposés par inhalation jusqu'à 1 500 ppm (Nitschke KD, Eisenbrandt DL, Lomax LG, Rao KS - Methylene chloride: two-generation inhalation reproductive study in rats. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1988 ; 11 (1) : 60-67). Dans le cadre d'une étude de dominance létale réalisée à partir de souris mâles exposés 6 semaines à 200 ppm de dichlorométhane, aucune lésion testiculaire n'a été observée (Raje R, Basso M, Tolen T, Greening M. - Evaluation of in vivo mutagenicity of low-dose methylene chloride in mice. <i>J Am Coll Toxicol.</i> 1988 ; 7 (5) : 699-703). Les atrophies de l'utérus, des ovaires et des testicules observées chez des souris mâles et femelles exposés 2 ans à 4 000 ppm par inhalation sont considérées par les auteurs comme étant secondaires aux lésions malignes hépatiques et néoplasmes alvéolaires développés par les animaux (Étude du NTP, 1986).</p> <p>D'après les données existantes, il semblerait que des effets sur la reproduction puissent survenir chez l'animal uniquement dans le cas d'exposition chronique à des concentrations élevées.</p> <p>Toxicité sur le développement</p> <p>L'exposition de femelles chez le rat et la souris à une concentration unique de 1 250 ppm (7 h/j) du 12 au 15^{ème} jour de gestation n'a pas entraîné d'anomalie des viscères sur les fœtus, mais une augmentation de l'incidence des anomalies du squelette (retard d'ossification des sternèbres) pour les deux espèces, ainsi qu'une augmentation de l'incidence des dilatations pelviennes chez le rat uniquement. Une toxicité maternelle (augmentation du poids du foie) a été décrite uniquement chez le rat (Schwetz BA, Leong BKJ, Gehring PJ - The effect of maternally inhaled trichloroethylene, perchloroethylene, methyl chloroform and methylene chloride on embryonal and fetal development in mice and rats. <i>Toxicol Appl Pharmacol.</i> 1975 ; 32 (1) : 84-96).</p> <p>L'exposition de rates à 4 500 ppm de dichlorométhane a entraîné une toxicité maternelle (augmentation du poids du foie) et une réduction du poids des fœtus. Aucun effet tératogène n'a été observé et le traitement n'a pas eu d'incidence sur la viabilité ou la croissance des petits (Bornschein RL, Hastings L, Manson JM - Behavioral toxicity in the offspring of rats following maternal exposure to dichloromethane. <i>Toxicol Appl Pharmacol.</i> 1980 ; 52 (1) : 29-37 ; Hardin BD, Manson JM - Absence of dichloromethane teratogenicity with inhalation exposure in rats. <i>Toxicol Appl Pharmacol.</i> 1980 ; 52 (1) : 22-28). Les activités motrices (roue tournante) et les fonctions d'apprentissage de jeunes rats n'ont pas été affectées par l'exposition des mères à une concentration de 4 500 ppm de dichlorométhane avant et/ou pendant leur conception.</p> <p>L'exposition jusqu'à 1 500 ppm de dichlorométhane sur le long terme (reproduction sur deux générations) n'a pas eu d'incidence sur la survie ou la croissance néonatale des rats (Nitschke KD, Eisenbrandt DL, Lomax LG, Rao KS - Methylene chloride: two-generation inhalation reproductive study in rats. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1988 ; 11 (1) : 60-67).</p> <p>À noter cependant que dans ces études (en dehors de celle de Nitschke), seule une concentration de dichlorométhane a été testée et qu'une toxicité maternelle a le plus souvent été observée.</p> <p>Néanmoins, en absence d'effet sur l'embryon (non embryolétale) ou le fœtus (absence de variations squelettiques majeures), en dehors de la baisse de poids des fœtus, le dichlorométhane ne semble pas représenter une substance préoccupante vis-à-vis des effets sur le développement <i>in utero</i> ou néonatale.</p>

Synthèse des données animales

Le dichlorométhane est non tératogène chez l'animal, mais l'interprétation pour l'Homme doit être prudente du fait de différence de métabolisme. Il entraîne un retard de croissance fœtale uniquement à fortes doses.

Autres données pertinentes

La biotransformation du dichlorométhane en formaldéhyde permet logiquement d'expliquer les résultats positifs obtenus aux tests d'Ames, ainsi que l'augmentation des aberrations chromosomiques sur cellules ovariennes de hamsters (Graves RJ, Green T - Mouse liver glutathione S-transferase mediated metabolism of methylene chloride to a mutagen in the CHO/HPRT assay. *Mutat Res.* 367 (3) : 143-50).

Chez la femme enceinte, l'exposition au monoxyde de carbone (l'un des métabolites du dichlorométhane) est associée à une mortalité intra-utérine, ainsi qu'à un déficit neurologique chez les enfants ayant survécu. Néanmoins, ces effets surviennent qu'en cas de graves intoxications capables d'entraîner un état comateux chez la mère (Koren G (Ed.) (1990) Maternal-fetal toxicology. A clinician's guide. Marcel Dekker, Inc, New York, New York, 436pp. In: Temple AW - Methylene chloride. Poison Information Monographs PIMs 343. Dunedin : National Toxicology Group ; 1997 : 30 p.).

- Il semblerait que les nouvelles mesures en hygiène industriel, destinées à réduire l'exposition aux solvants, et en particulier au dichlorométhane, limitent le risque possible d'effet sur la reproduction. En effet, les effets observés chez l'animal surviennent à des concentrations élevées qui sont certainement très éloignées des niveaux d'exposition rencontrés en milieu professionnel.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

L'effet du dichlorométhane sur la fertilité des deux sexes a été testé dans une étude, chez l'animal, adéquate de bonne qualité. Aucun signal d'alerte n'a été détecté. En cas de difficultés à procréer, il n'y aurait pas d'élément permettant de soupçonner ce produit. Cependant il a été rapporté chez l'Homme des oligospermies et des anomalies morphologiques testiculaires, dans des études présentant toutefois de fortes lacunes méthodologiques. De ce fait, des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. Si de telles difficultés existent, le rôle de l'exposition professionnelle sera évalué. Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Exposition durant la grossesse

Un retard de croissance fœtale a été observé à de fortes doses chez le rat et la souris. Néanmoins, la qualité méthodologique de cette étude est insuffisante et les effets rapportés peuvent être considérés comme des signaux d'alerte douteux.

Du fait de l'existence de signaux d'alerte, bien que douteux, et de l'absence d'études considérées comme nécessaires pour tester les effets vis-à-vis du développement, nous proposons de prendre une marge de sécurité supplémentaire et de considérer que la valeur moyenne d'exposition atmosphérique ou l'indice biologique d'exposition à ne pas dépasser est égale au dixième de la valeur officielle (VLEP et/ou VLB).

Ces recommandations s'accordent avec celles formulées pour l'exposition aux solvants organiques en général. L'effet « famille » des solvants organiques doit être considéré. Les études épidémiologiques ont montré, pour des expositions à de fortes concentrations, une augmentation des avortements ou des risques de petits poids à la naissance. Testés individuellement sur l'animal, ces solvants ne montrent parfois pas d'effet. Nous considérons que pour les solvants organiques, il est conseillé d'exposer le moins possible les femmes enceintes. La Société française de médecine du travail recommande une exposition inférieure à 10 % de la VME ou de l'IBE*.

En cas d'exposition concomitante à plusieurs solvants, la règle d'additivité des risques devra être utilisée $C = C1/VME1 + C2/VME2 + \dots + Cx/VMEX$ devra être inférieur à 0,1. Si une exposition par voie cutanée est possible, cette voie d'exposition sera également prise en compte et la mesure des marqueurs biologiques d'exposition sera privilégiée.

Exposition durant l'allaitement

Nous n'avons retrouvé aucune étude publiée chez l'homme sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Dans le doute, on évitera d'exposer une femme allaitant à des niveaux supérieurs à ceux autorisés durant la grossesse. Cette position est renforcée par le fait qu'il s'agit d'un solvant, produit susceptible de passer dans le lait. En cas de signes cliniques chez l'enfant (sommolence, troubles digestifs...), une consultation pédiatrique est conseillée.

Les règles générales de prévention du risque chimique s'appliquent. Notamment l'employeur doit pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition procéder à l'évaluation des risques encourus pour la santé (art. R. 4412-5 du Code du Travail). Il prend en compte entre autre « la nature, le degré et la durée d'exposition, les conditions dans lesquelles se déroulent les activités ».

L'employeur définit et applique les mesures de prévention visant à supprimer ou à réduire au minimum le risque d'exposition à des agents chimiques dangereux. Si les résultats de l'évaluation révèlent un risque pour la santé, ce risque doit être supprimé (art. R. 4412-15 du Code du Travail).

En cas d'impossibilité la substitution par un autre agent chimique moins dangereux est préconisée. Si elle n'est pas possible, l'émission de polluants doit être réduite au maximum, les polluants captés à la source, et en dernier lieu des mesures de protection individuelle doivent être proposées.

* Conso F, Contassot JC, Falcy M, Faupin F et al. - Salariées enceintes exposées à des substances toxiques pour le développement fœtal. Surveillance médicale. Recommandations de la Société française de médecine du travail, novembre 2004. Pratiques et déontologie TM 3. *Doc Méd Trav.* 2005 ; 101, 1^{er} trimestre 2005 : 9-20.

RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 2) Dichlorométhane (2008, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
ECB Risk assessment Summary risk assessment report	Pas sur LP
IUCLID	19/02/2000
Étiquetage	Aucun
NTP CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts	
NTP TER	Aucun
NTP RDGT	Aucun
NTP RACB	Aucun
CSST	
ATSDR	2000
EPA / OPPT	08/1994
IRSST	Aucun
Arbete och Hälsa	Aucun
TOXNET	
HSDB	24/06/2005
CCRIS	04/05/2006
GENE-TOX	08/04/1998
IRIS	30/07/2003
Bases de données bibliographiques	Février 2009
INRS-Biblio	
Toxline	
DART	
Medline	
Reprotox	
CISME (CD docis)	
INCHEM	
ICSC	04/2000
EHC	1996
CICADS	Aucun
HSG	1987
PIM	02/1992
SIDS	Aucun
NIOSH	
HEALTH GUIDELINES	Aucun
POCKET GUIDE	09/2005
RTECS (par pocket guide)	02/2008
Ouvrages spécifiques reproduction	
Shepard et Thomas	2001
Lewis	1991
Frazier et Hage	1998
Ouvrages de toxicologie	
Patty's toxicology	2001
Lauwerys	1999
SAX'S	2004

Les recherches dans les bases de données bibliographiques (INRS-Biblio, Dart, Toxline, Medline) et dans les dossiers d'expertise (ECB, CERHR, NTP, ATSDR, Dossier étiquetage européen) ont été réactualisées en février 2009 et les articles apportant des informations nouvelles pris en compte dans la rédaction de la fiche.