

CHLOROFORME

Dernière mise à jour : 02/02/2005

RESPONSABLE DU PROGRAMME

A. PICHARD : annick.pichard@ineris.fr

EXPERTS AYANT PARTICIPE A LA REDACTION

M. BISSON - R. DIDERICH - R. DUJARDIN - G. LACROIX - M.H. LAMY - J.P. LEFEVRE - H. MAGAUD - A. PICHARD - G. PEPIN - C. VILLEY

DOCUMENTATION

L. CORNU - C. GILLET

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

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

CHLOROFORME

SOMMAIRE

1. GÉNÉRALITÉS	4
1.1 Identification/caractérisation	4
1.2 Principes de production	4
1.3 Utilisations	4
1.4 Principales sources d'exposition	4
2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION	5
2.1 Paramètres physico-chimiques	5
2.2 Comportement	7
2.3 Persistance	7
2.3.1 Dégradation abiotique	7
2.3.2 Biodégradation	7
2.4 Bio-accumulation et métabolisme	8
2.4.1 Organismes aquatiques	8
2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux	8
3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES	8
3.1 Devenir dans l'organisme	9
3.2 Toxicologie aiguë	10
3.3 Toxicologie chronique	12
3.3.1 Effets systémiques	12
3.3.2 Effets cancérigènes	14
3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement	15
3.4 Valeurs toxicologiques de référence	17
3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS	17
3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence de Santé Canada, du RIVM et de l'OEHHA	21
4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES	24
4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë	24

CHLOROFORME

4.1.1 Organismes aquatiques	24
4.1.2 Organismes terrestres	26
4.2 Paramètres d'écotoxicité chronique	27
4.2.1 Organismes aquatiques	27
4.2.2 Organismes terrestres	28
5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES	28
5.1 Étiquetage - Milieu de travail	28
5.2 Nomenclature Installations classées (IC)	29
5.3 Valeurs utilisées en milieu de travail - France	29
5.4 Valeurs utilisées pour la population générale	30
5.4.1 Qualité des eaux de consommation	30
5.4.2 Qualité de l'air	30
5.4.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques	30
5.5 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC).	31
Propositions de l'INERIS	31
5.5.1 Compartiment aquatique	31
5.5.2 Compartiment sédimentaire	31
5.5.3 Compartiment terrestre	32
5.5.4. Prédateurs	32
6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT	32
6.1 Familles de substances	32
6.2 Principes généraux	32
6.2.1 Eau	32
6.2.2 Air	33
6.2.3 Sols	34
6.3 Principales méthodes	35
6.3.1 Présentation des méthodes	35
6.3.2 Tableau de synthèse	40
7. BIBLIOGRAPHIE	41

CHLOROFORME

1. GÉNÉRALITÉS

1.1 Identification/caractérisation

Substance chimique	N° CAS	N° EINECS	Synonymes	Forme physique (*)
CHLOROFORME CHCl ₃	67-66-3		trichlorométhane chloroform	Liquide

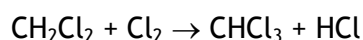
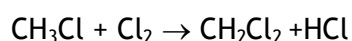
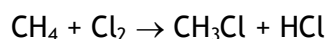
(*) dans les conditions ambiantes habituelles

Impuretés

- l'éthanol (0,75 %) utilisé comme stabilisant

1.2 Principes de production

La chloration du méthane et la chloration du chlorure de méthyle produit par réaction du méthanol avec l'acide chlorhydrique sont les deux méthodes habituelles de production du chloroforme. Elles mettent en jeu les réactions successives suivantes :



Le chloroforme (CHCl₃) est obtenu en mélange avec les composés chlorés CH₃Cl et CH₂Cl₂ résultant des réactions précédentes.

1.3 Utilisations

Le chloroforme est utilisé principalement pour la fabrication du HCFC-22 (chlorodifluorométhane) destiné à la réfrigération ou à la production de chloro-fluoropolymères. D'autres utilisations, notamment les réactifs de laboratoire et les solvants pour l'extraction de produits pharmaceutiques ne représentent qu'une faible fraction de la production.

1.4 Principales sources d'exposition

Le chloroforme présent dans l'environnement résulte de sa fabrication, de son utilisation et de sa formation lors des traitements de chloration d'eau.

CHLOROFORME

En raison de sa tension de vapeur relativement élevée, le chloroforme est principalement retrouvé dans l'atmosphère.

Aux USA, la fraction du chloroforme dispersé dans l'atmosphère a été évaluée à 97 % du total des rejets dans l'environnement, environ 2 % et 1 % étant respectivement retrouvés dans l'eau et le sol (ATSDR, 1998).

Concentrations ubiquitaires

Milieu	Concentration
Air	< 0,2 µg/m ³ ₍₁₎
Eau -de surface ou souterraine -de mer	< 0,3 µg/L ₍₁₎ < 4 ng/L ₍₂₎
Sols	Non disponible
Sédiments	Non disponible

(1) ATSDR (1998)

(2) HSDB (1999)

2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

2.1 Paramètres physico-chimiques

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
Facteur de conversion (dans l'air à 20 °C)	1 ppm = 4,96 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,20 ppm		ATSDR (1998)
Seuil olfactif (ppm)	85		ATSDR (1998)
Masse molaire (g/mol)	119,38		ATSDR (1998), Kirk-Othmer (1979), Lide (1997)
Point d'ébullition (°C) (à pression normale)	61,3 ₍₁₎	61,1 - 62	ATSDR (1998), Guide de la chimie (1999), Kirk-Othmer (1979), Lide (1997), Weiss (1986)
Pression de vapeur (Pa)	21 262 à 20 °C (2)	21 100 - 21 331	ATSDR (1998), Guide de la chimie (1999), Kirk-Othmer (1979), IUCLID (1996)

CHLOROFORME

	26 264 à 25 °C		HSDB (1999)
Densité -vapeur	4,12 (par rapport à l'air)		Guide de la chimie (1999), INRS (1992)
	d_{4}^{20} : 1,483		ATSDR (1998), HSDB (1999), Lide (1997), Prager (1995)
- liquide	d_{4}^{25} : 1,481		Kirk-Othmer (1979)
Tension superficielle (N/m)	0,0271 à 20 °C		HSDB (1999), Kirk-Othmer (1979), Prager (1995), Weiss (1986)
	0,0267 à 25 °C		Lide (1997)
Viscosité dynamique (Pa.s)	$0,563 \cdot 10^{-3}$ à 20 °C		HSDB (1999), Kirk-Othmer (1979), Prager (1995)
	$0,537 \cdot 10^{-3}$ à 25 °C		Lide (1997)
Solubilité (mg/L) dans l'eau	8 200 à 20 °C		Kirk-Othmer (1979)
Log Kow	1,97 ⁽³⁾	1,92 à 2,02	ATSDR (1998), Hempfling <i>et al.</i> (1997), IUCLID (1996), Prager (1995), US EPA (1996), Veerkamp et ten Berge (1994)
Koc (L/kg)	60 ⁽⁴⁾	28 à 650	ATSDR (1998), Hempfling <i>et al.</i> (1997), US EPA (1996)
Coefficient de partage sol-eau: Kd (L/kg)	⁽⁵⁾		
Coefficient de partage sédiments-eau : Kd (L/kg)	⁽⁵⁾		
Constante de Henry (Pa.m ³ /mol)	299 à 20 °C ⁽⁶⁾	291 à 304	ATSDR (1998), Hempfling <i>et al.</i> (1997)
	384 à 25 °C ⁽⁶⁾	322 à 441	ATSDR (1998), Hempfling <i>et al.</i> (1997)
Coefficient de diffusion dans l'air (cm ² /s)	0,104 à 25 °C		US EPA (1996)
Coefficient de diffusion	$1 \cdot 10^{-5}$ à 25 °C		US EPA (1996)

CHLOROFORME

dans l'eau (cm ² /s)			
Coefficient de diffusion à travers le PEHD (m ² /j)	1.10 ⁻⁶ à 20 °C		Veerkamp et ten Berge (1994)
Perméabilité cutanée à une solution aqueuse (cm/h)	0,1 (7)		US EPA (1992)

Choix des valeurs :

- (1) Valeur la plus fréquente parmi celles disponibles dans les différentes sources de données.
- (2) Moyenne arithmétique de 8 valeurs.
- (3) Moyenne arithmétique de 7 valeurs.
- (4) Moyenne géométrique de 10 valeurs comprises entre 28 et 251 ; d'autres valeurs citées correspondent à des limites inférieures et supérieures de séries pour lesquelles les valeurs individuelles ne sont pas précisées (cas de la valeur extrême 650).
- (5) La valeur pourra être calculée à partir de l'expression suivante : $K_d = f_{oc} \times K_{oc}$ (suivant l'hypothèse d'une adsorption sur la seule fraction organique du sol, du sédiment ou des matières en suspension, ce qui revient à négliger l'adsorption sur la fraction minérale et qui conduit à majorer le transfert du sol vers l'eau ou l'air). La valeur de f_{oc} est issue de mesure de terrain ou par défaut une valeur issue de la littérature, par exemple celle du TGD (CE, 1996), de 0,02 pour f_{oc_sol} , de 0,05 pour f_{oc_sed} , de 0,1 pour f_{oc_mes} .
- (6) Pour chaque température (20 et 25 °C), il s'agit d'une moyenne de 5 valeurs.
- (7) Il n'y a pas de donnée humaine, la valeur indiquée obtenue expérimentalement chez le cochon d'Inde ne constitue qu'une estimation.

2.2 Comportement

Le chloroforme s'évapore facilement en milieu aqueux ou à partir du sol (constante de la loi de Henry : 287-326 Pa.m³/mol). Il est soluble dans l'eau (8,2 g/L).

Le chloroforme est très mobile dans le sol et il a peu tendance à s'accumuler dans les couches supérieures du sol. Il peut atteindre l'eau souterraine par lixiviation.

2.3 Persistance

2.3.1 Dégradation abiotique

Hydrolyse :

La demi-vie (DT₅₀) du chloroforme par hydrolyse à pH 7, pH 9 et pH 11 à 25° C a été estimée respectivement de 1 850 ans, 24 ans et 3 mois par Mabey et Mill (1978) et Jeffers et al. (1989).

2.3.2 Biodégradation

Le chloroforme n'est pas biodégradable en milieu aérobie (eaux de surface, sols). Les résultats disponibles en milieu aérobie sont :

- 0 % de dégradation après 14 jours (méthode OCDE 301C) (CITI, 1992),

CHLOROFORME

- 0 % de dégradation après 175 jours (100 µg/L avec une boue de station d'épuration, à 20°C et à l'obscurité) (Bouwer *et al.*, 1981).

En milieu anaérobie, des demi-vies de 10 à 14 jours ont été mesurées (Van Beelen et Van Keulen, 1990). La dégradation en anaérobie est confirmée par les résultats suivants :

- 15 et 81 % de dégradation après 14 jours pour des concentrations de 16 et 34 µg.L⁻¹ (bactéries méthanogènes) (Bouwer *et al.*, 1981),
- 89 % de dégradation après 30 jours pour des concentrations < 1,57 mg.L⁻¹ (bactéries méthanogènes alimentées en continu) (Rhee et Speece, 1992).

Dans l'air, le chloroforme peut se décomposer par réaction photochimique avec des radicaux OH et NO₃. Une demi-vie de 105 jours peut être estimée (Atkinson, 1985).

2.4 Bio-accumulation et métabolisme

2.4.1 Organismes aquatiques

Des facteurs de bioconcentration (BCF) ont été mesurés sur plusieurs espèces de poissons :

- *Cyprinus carpio* (6 semaines : OCDE 305 C) BCF : 1,4 - 13 (CITI, 1992),
- Autres espèces de poissons (autres méthodes, durée d'exposition < 24 heures) BCF : 1,6 - 10,4 (Anderson et Lusty, 1980).

Un BCF de 13 peut être retenu mais de façon générale, la substance présente un faible potentiel de bioaccumulation (ce qui est confirmé par le faible coefficient de partage octanol-eau).

2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux

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

3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES

L'ensemble des informations et des données toxicologiques provient de diverses monographies publiées par des organismes reconnus pour la qualité scientifique de leurs documents (OMS IPCS, 1994 ; ATSDR, 1998). Les références bibliographiques aux auteurs sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont pas fait l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche.

CHLOROFORME

3.1 Devenir dans l'organisme

Études chez l'homme

La pénétration du chloroforme dans l'organisme se fait principalement par voie pulmonaire, et dans une moindre mesure, par voie orale et cutanée. L'absorption pulmonaire de ce composé dépend de la concentration dans l'air inhalé, de la durée d'exposition, du coefficient de partage sang/air et du taux de ventilation (ATSDR, 1998). Aucune étude, menée chez l'homme ou l'animal, ne permet à l'heure actuelle de déterminer le taux d'absorption pulmonaire du chloroforme (ATSDR, 1998). Par voie orale chez l'homme, il a été montré que quasiment 100 % du chloroforme ingéré était absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal (Fry *et al.*, 1972). L'absorption du chloroforme par voie cutanée chez l'homme a été estimée à 8,2 % lorsque ce composé est en solution dans l'eau et à 1,7 % lorsque le chloroforme est dans l'éthanol (Dick *et al.*, 1995).

Une fois absorbé, le chloroforme, de par son caractère lipophile, se retrouve préférentiellement dans les tissus à fort taux de lipides tels que la graisse, le cerveau, le foie, et, dans une moindre mesure les reins, les surrénales et le sang (ATSDR, 1998).

Environ 50 % du chloroforme est métabolisé en dioxyde de carbone chez l'homme (Fry *et al.*, 1972). Un métabolite intermédiaire toxique, le phosgène, est formé dans le foie au cours de ce processus. Une partie du phosgène formé réagit avec l'ammoniac au niveau hépatique pour être détoxiqué en urée. Le chloroforme donne aussi naissance à des radicaux libres, qui sont particulièrement toxiques au niveau des membranes des hépatocytes ou des lipides par stress oxydatif.

Le chloroforme est éliminé soit sous forme inchangée, soit sous forme de dioxyde de carbone, par voie pulmonaire et dans une moindre mesure par voie urinaire et fécale (ATSDR, 1998).

Études chez l'animal

Par voie orale, des expérimentations chez la souris, le rat ou le singe, ont montré que l'absorption était rapide et quasiment totale. Suite à l'ingestion de ¹⁴C-chloroforme dans l'huile d'olive, environ 80-96 % de la radioactivité est retrouvée dans l'air expiré, l'urine et la carcasse (Brown *et al.*, 1974 ; Taylor *et al.*, 1974).

Les coefficients de partition (tissu/air) du chloroforme chez la souris et le rat ont été estimés à respectivement 21,3 et 20,8 pour le sang, 19,1 et 21,1 pour le foie, 11 et 11 pour le rein et 242 et 203 pour la graisse (Corley *et al.*, 1990). De la radioactivité a été décelée dans le placenta et les fœtus de souris juste après exposition par inhalation à du ¹⁴C-chloroforme (Danielsson *et al.*, 1986). Par voie orale chez la souris, des taux plus élevés de radioactivité ont pu être décelés dans le cortex rénal des mâles par rapport aux femelles, apparemment corrélés à la présence de testostérone (Taylor *et al.*, 1974).

Chez l'animal, le métabolisme du chloroforme a été bien étudié (OMS IPCS, 1994). Il apparaît plus rapide que chez l'homme. Le foie et le rein sont les sites principaux du métabolisme du

CHLOROFORME

chloroforme bien que d'autres organes ou tissus puissent aussi le transformer. La biotransformation est assurée au niveau des microsomes par des réactions d'oxydation et de réduction. Dans le foie, les cytochromes P₄₅₀ oxydent le chloroforme en trichlorométhanol qui se décompose spontanément en phosgène, en hydrogène et en chlore. Le phosgène peut réagir avec l'eau et d'autres constituants cellulaires. Il se forme du CO₂, du chlore et divers adduits avec les protéines, les phospholipides polaires et très rarement avec l'ADN. La réaction du phosgène sur les protéines tissulaires entraîne des lésions cellulaires et leur mort. Le glutathion réduit ou la cystéine réagissent aussi avec le phosgène pour former des composés qui préviennent les atteintes cellulaires. La réduction enzymatique (catalysée aussi par les CYP₄₅₀) conduit à la formation d'un radical dichlorométhyl qui peut réagir avec les acides gras des phospholipides membranaires. La balance entre l'oxydation et la réduction dépend de divers facteurs comme la concentration en oxygène et en chloroforme, l'espèce animale, le niveau d'induction enzymatique, le site du métabolisme. Dans la majorité des cas, c'est la voie d'oxydation qui est prépondérante. Le pré-traitement de rats à l'éthanol a augmenté le taux de métabolisation du chloroforme d'environ 1,5 fois mais sans modifier le contenu en des microsomes hépatiques des P₄₅₀ (Wang *et al.*, 1994).

L'élimination du chloroforme et ses métabolites est rapide. Après exposition par inhalation à du chloroforme radiomarqué, 92 à 99 % de la radioactivité a été excrétée chez la souris et 58 à 98 % chez le rat (Corley *et al.*, 1990). Chez la souris, 80-85 % de la radioactivité est sous forme de CO₂, 0,4-8 % sous forme de chloroforme, 8-11% sous forme de métabolites urinaires et 0,6-1,4 % sous forme de métabolites fécaux. Chez le rat, 48-85 % de la radioactivité est sous forme de CO₂, 2-42 % sous forme de chloroforme, 8-11 % sous forme de métabolites urinaires et 0,1-0,6% sous forme de métabolites fécaux. Par voie orale, respectivement chez la souris et le rat, 49,6 et 6,5 % du chloroforme sont éliminés sous forme de CO₂, 21,1 et 64,8 % sont éliminés sous forme de chloroforme et 4,9 et 3,6 % sous forme de métabolites urinaires (Mink *et al.*, 1986). Ces résultats indiquent que la souris métabolise le chloroforme à un degré plus fort que le rat.

3.2 Toxicologie aiguë

La pénétration du chloroforme dans l'organisme peut se faire par inhalation, ingestion ou contact cutané.

Études chez l'homme

L'inhalation de fortes concentrations en chloroforme induit principalement une dépression du système nerveux central. A des niveaux d'exposition élevés (40 000 ppm), la mort peut survenir en quelques minutes. Des concentrations comprises entre 1 500 et 30 000 ppm induisent une anesthésie, et des teneurs moins élevées (< 1 500 ppm), provoquent une fatigue, des vertiges et des céphalées. Une sensation d'inconfort peut survenir dès 50 ppm (ATSDR, 1998).

Divers effets ont été notés chez 1 502 patients anesthésiés au chloroforme à des concentrations inférieures à 22 500 ppm (Whitaker et Jones, 1965).

CHLOROFORME

- Effets respiratoires : augmentation de la fréquence respiratoire lors de l'induction de l'anesthésie dans 44 % des cas puis dépression respiratoire lors de l'anesthésie profonde et prolongée.
- Effets cardiaques : bradycardie (8 % des cas), arythmie (1,5 %), hypotension (27 %).
- Effets gastro-intestinaux : nausées et vomissements.
- Effets hépatiques et rénaux.

Il convient de noter que c'est suite aux décès à court terme ou aux effets hépatiques retardés que l'utilisation du chloroforme a été arrêtée pour l'anesthésie.

Le chloroforme est un irritant des muqueuses, induisant des gastro-entérites accompagnées de nausées persistantes et de vomissements. Les symptômes observés après ingestion de chloroforme sont similaires à ceux observés après inhalation (Van der Heijden *et al.*, 1986). Il existe de grandes différences inter-individuelles. La dose létale moyenne pour un adulte est estimée à 45 g environ (643 mg/kg) (Winslow et Gerstner, 1978), sachant qu'une mortalité a pu être observée à la dose de 14,8 g (10 mL) soit 212 mg/kg (Schroeder, 1965).

Le contact cutané avec le chloroforme peut provoquer des dermatites chimiques caractérisées par des irritations, des rougeurs, des cloques et des brûlures. Le contact du produit avec les yeux induit des brûlures, des douleurs et une rougeur du tissu conjonctival. Une lésion de l'épithélium cornéen peut être observée et est réversible en quelques jours (Oettel, 1936 ; Winslow et Gerstner, 1978).

Études chez l'animal

Le chloroforme présente une toxicité aiguë faible par inhalation et modérée par ingestion.

Le foie est l'organe cible majeur chez le rat et la plupart des souches de souris. L'atteinte hépatique se caractérise par une infiltration graisseuse et une ballonnisation des cellules puis une nécrose centrolobulaire. Le rein est l'organe cible de certaines souches de souris mâles. Les lésions débutent par une dégénérescence hydropigène, évoluant vers la nécrose des tubes proximaux. Il n'est pas observé d'atteinte rénale chez les souris femelles (OMS IPCS, 1994).

Une CL₅₀ de 1 235 ppm sur 6 h a été calculée pour des souris femelles de souche OF₁ (Gradiski *et al.*, 1978) et de 4 500 ppm sur 9 h pour des femelles Swiss-Webster (Gehring, 1968). La CL₅₀ pour des mâles d'une souche sensible (C3H) est de 692 ppm pour 1-3 h d'inhalation (Deringer *et al.*, 1953).

Après 4 h d'inhalation, une infiltration graisseuse hépatique a été observée à la dose de 98 ppm (490 mg/m³) chez la souris (Kylin *et al.*, 1963) et une augmentation des activités sériques des glutamate et sorbitol dehydrogénases a été notée pour 282 ppm (1 410 mg/m³) chez le rat (Brondeau *et al.*, 1983).

Par voie orale, de grandes variations sont notées selon la souche, le sexe et le véhicule utilisé. Chez la souris, les DL₅₀ vont de 36 à 1 366 mg de chloroforme/kg, les mâles

CHLOROFORME

apparaissant plus sensibles (Pericin et Thomann, 1979). Chez le rat, les DL₅₀ sont comprises entre 450 et 2 000 mg/kg, sans différence entre les mâles et les femelles (Kimura *et al.*, 1971 ; Chu *et al.*, 1980).

Par voie cutanée, aucune mortalité n'a été observée chez des lapins exposés à des doses allant jusqu'à 3,98 g/kg de chloroforme durant 24 h (Torkelson *et al.*, 1976).

3.3 Toxicologie chronique

3.3.1 Effets systémiques

Études chez l'homme

L'exposition chronique aux vapeurs de chloroforme induit des effets sur le foie et le système nerveux central.

Des travailleurs exposés à des concentrations de 75 à 210 ppm (375 à 1 330 mg/m³) durant 3 à 10 ans avec des pics allant jusqu'à 1 160 ppm, ont présenté les symptômes suivants : lassitude, soif, douleurs gastro-intestinales, mictions fréquentes et douloureuses, manque de concentration, dépression et irritabilité (Challen *et al.*, 1958). Aucun signe d'hépatotoxicité n'a été noté mais les tests utilisés étaient peu sensibles. D'autres études ont montré des effets sur le foie, se traduisant par une hépatite ou un ictère, chez des travailleurs exposés à des concentrations de 2-20 ppm durant 1-4 ans (Bomski *et al.*, 1967), ou supérieures à 400 ppm durant moins de 6 mois (Phoon *et al.*, 1975). Des cas d'ictères ont été associés à des expositions aussi faibles que 14-32 ppm pendant moins de 4 mois (Phoon *et al.*, 1983).

Peu de données sont disponibles concernant les effets systémiques chez l'homme liés à une ingestion chronique de chloroforme. En se basant sur la toxicité aiguë de ce composé, il est vraisemblable que des effets gastro-intestinaux, hépatiques et rénaux se produisent. Aucune toxicité hépatique et rénale n'a été relevée chez des personnes ayant utilisé un dentifrice leur faisant ingérer une dose évaluée à 0,96 mg/kg/j de chloroforme durant moins de 5 ans (De Salva *et al.*, 1975).

Études chez l'animal

Quelle que soit la voie d'administration (par inhalation ou ingestion), les organes cibles majeurs du chloroforme sont le foie et les reins, ainsi que le système nerveux central.

Par inhalation, des lésions hépatiques (vacuolisation, nécrose cellulaire) et rénales ont été observées chez la souris et le rat, pour des expositions de durée courte ou subchronique. Pour des expositions de 7-10 j, les NOAEL chez le rat sont de 100-300 ppm (Baeder et Hofmann, 1988 ; Larson *et al.*, 1994a). Chez la souris, les NOAEL sont comprises entre 3 et 30 ppm, pour des durées d'exposition allant de quelques jours à 13 semaines (Larson *et al.*, 1994a ; Larson *et al.*, 1996).

L'importance des lésions hépatiques observées après inhalation n'est pas seulement influencée par la dose, mais également par le profil d'exposition. Pour une exposition totale similaire sur

CHLOROFORME

4 semaines, des rats exposés en continu à 50 ppm de chloroforme ont présenté des lésions hépatiques plus importantes que les animaux exposés de façon répétée (6 h/j, 5 j/sem) à 285 ppm (Plummer *et al.*, 1990).

Par ailleurs, le chloroforme inhalé induit, essentiellement chez le rat, des lésions au niveau des cavités nasales, pour des doses de 10 ppm et plus durant 7 jours (Larson *et al.*, 1994a). Cet effet n'a pas été observé chez les souris exposées jusqu'à 288 ppm durant 7 jours (Larson *et al.*, 1994a ; Larson *et al.*, 1996).

Par ingestion, les effets du chloroforme varient selon le véhicule utilisé. Administré par gavage en mélange dans l'huile, le chloroforme présente une hépatotoxicité plus marquée que sous forme d'émulsion aqueuse (Bull *et al.*, 1986). Dans l'huile, la dose de 60 mg/kg/j durant 90 jours est un LOAEL alors qu'en émulsion aqueuse, aucune toxicité hépatique n'a été notée pour des concentrations allant jusqu'à 270 mg/kg/j.

En revanche, l'étude de Larson (Larson *et al.*, 1994b) a montré que le chloroforme dans l'huile, administré durant 4 jours ou 3 semaines par gavage présentait une toxicité plus importante qu'administré *ad libitum* via l'eau de boisson. Les auteurs ont conclu que les mécanismes de détoxification étaient dépassés quand le chloroforme est administré en grande quantité en une fois alors que le foie peut détoxifier la même dose journalière ingérée en petites quantités tout au long de la journée.

De nombreuses études ont permis d'établir des NOAEL sur des durées courtes, subchroniques ou chroniques pour les effets hépatiques et rénaux. Les résultats sont variables et sans relation avec la durée d'administration. Ainsi, des NOAEL de 10 à 200 mg/kg/j durant quelques jours à 3 semaines ont été établies chez le rat et la souris pour les effets sur le foie et les reins (Munson *et al.*, 1982 ; Ruddick *et al.*, 1983 ; Larson *et al.*, 1994b ; Larson *et al.*, 1995a ; Larson *et al.*, 1995b).

Pour des durées comprises entre 78 et 104 semaines, les NOAEL pour les effets rénaux sont compris, chez le rat et la souris, entre 160 et 477 mg/kg/j (NCI, 1976 ; Jorgenson *et al.*, 1985). Les effets hépatiques s'observent pour des doses plus faibles. Un NOAEL a été estimé à 100 mg/kg/j chez le rat pour une durée de 78 semaines (NCI, 1976).

L'ingestion de chloroforme peut induire également des effets gastro-intestinaux de type irritation ou érosion des muqueuses et vomissements (Thompson *et al.*, 1974 ; Heywood *et al.*, 1979).

Effets systémiques

CHLOROFORME

Substance Chimique	Voies d'exposition	Taux d'absorption		Organe cible	
		Homme	Animal	Principal	Secondaire
	Inhalation	nd*	nd*	Foie, reins, SNC**	Cavités nasales
	Ingestion	100 %	96 %	Foie, reins, SNC**	TD***
	Cutanée	1,7 - 8,2 %			

*nd : non déterminé

**SNC : système nerveux central

***TD : tube digestif

3.3.2 Effets cancérigènes

Classification

L'Union Européenne

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

CIRC - IARC

Groupe 2B : le chloroforme pourrait être cancérigène pour l'homme (examiné en 1987).

US EPA (IRIS)

Classe B2 : cancérigène probable pour l'homme (2001).

Études principales

Il n'existe pas d'études concernant les effets cancérigènes du chloroforme par inhalation chez l'homme et l'animal (ATSDR, 1998).

Par voie orale, les études épidémiologiques suggèrent une association entre la consommation d'eau de boisson chlorée et des cancers, surtout de la vessie et du tube digestif (colon, rectum) chez l'homme. Cette relation ne peut être corrélée directement à l'exposition au chloroforme car d'autres cancérigènes potentiels sont identifiés dans l'eau de boisson. Il s'agit notamment d'halométhane bromés, d'autres halométhanes chlorés et de composés organo-volatils. Il n'est cependant pas possible d'exclure le chloroforme car ce dernier est l'espèce majoritaire dans l'eau de boisson chlorée et il présente une cancérigénicité connue chez l'animal (ATSDR, 1998).

Le chloroforme administré par gavage dans l'huile de maïs induit des tumeurs bénignes et malignes au niveau du foie et des reins chez les rongeurs. Des adénomes et carcinomes rénaux ont été observés chez des rats après une exposition de 78 semaines à 90 mg/kg/j (NCI,

CHLOROFORME

1976 ; Dunnick et Melnick, 1993) et chez des souris femelles à la dose de 200 mg/kg/j (Dunnick et Melnick, 1993). Des néoplasmes hépatocellulaires ont par ailleurs été observés chez les souris mâles dès 138 mg/kg et femelles dès 238 mg/kg (NCI, 1976 ; Dunnick et Melnick, 1993). Une augmentation de l'incidence des tumeurs rénales a été observée chez des souris de souche ICI chroniquement exposées à 60 mg/kg/j mais pas à la dose de 17 mg/kg/j. Aucun effet n'a été noté chez les souris de souche C57BL, CBA et CF-1 (Roe *et al.*, 1979).

Aucun cancer n'a été observé chez des rats exposés par gavage à 60 et 165 mg/kg/j de chloroforme dans une pâte dentifrice durant respectivement 80 et 52 semaines (Palmer *et al.*, 1979), ni chez des chiens exposés à 30 mg/kg/j de chloroforme dans des capsules de dentifrice durant 7,5 ans (Heywood *et al.*, 1979).

Une augmentation de l'incidence des cancers a été notée chez des animaux exposés au chloroforme via l'eau de boisson : cancer du foie chez des rats femelles exposés chroniquement à 200 mg/kg/j (Tumasonis *et al.*, 1987), adénocarcinomes rénaux chez des rats exposés à 160 mg/kg/j mais pas à 81 mg/kg/j (Jorgenson *et al.*, 1985). En revanche, aucune augmentation de l'incidence des tumeurs n'a été observée chez des souris exposées à 263 mg/kg/j dans l'eau de boisson durant 2 ans (Jorgenson *et al.*, 1985).

Les études d'initiation/promotion mettent en évidence une action promotrice mais non initiatrice du chloroforme, ce qui laisse penser que ce composé n'est pas mutagène et que son activité cancérogène découle d'un mécanisme cytotoxique non génotoxique. Un certain nombre d'études mettent même en évidence une inhibition par le chloroforme de la croissance des cellules tumorales induites par divers toxiques initiateurs (OMS IPCS, 1994).

Caractère génotoxique :

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

Les données disponibles indiquent que ni le chloroforme ni ses métabolites apparaissent en mesure d'interagir directement avec l'ADN ou possèdent une activité génotoxique (Pereira *et al.*, 1982 ; Larson *et al.*, 1994d ; OMS IPCS, 1994).

3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement

Études chez l'homme

Le chloroforme passe la barrière placentaire.

Les études sur les liens entre exposition au chloroforme et troubles de la reproduction et du développement chez l'homme sont difficiles à interpréter. En effet, elles se rapportent à un type d'activité professionnelle ou à une consommation d'eau contenant des trihalométhanes, et non à une dose d'exposition mesurée.

La fréquence des anomalies congénitales de 492 enfants de personnels de laboratoire exposés aux solvants organiques durant le premier trimestre de la grossesse n'était pas plus élevée que le taux attendu. Une exposition au chloroforme a été rapportée par 128 femmes

CHLOROFORME

(Axelsson *et al.*, 1984). Une étude de Aschengrau n'a pas mis en évidence d'association entre la consommation d'eau de boisson chlorée et la survenue d'anomalies congénitales chez 1 039 enfants (Aschengrau *et al.*, 1993).

Il n'a pas été noté d'association entre l'exposition maternelle au chloroforme au premier trimestre de grossesse et les avortements spontanés dans une étude contrôlée portant sur 206 femmes travaillant en laboratoire (Taskinen *et al.*, 1994).

Études chez l'animal

Plusieurs études indiquent que le chloroforme induit des effets sur les fonctions de reproduction et le développement.

Des rats exposés au chloroforme par inhalation durant la gestation ont présenté une diminution de la fécondité après exposition à 300 ppm mais pas à 100 ppm (Schwetz *et al.*, 1974). Un taux plus important de résorptions fœtales a été observé dès 30 ppm (Baeder et Hofmann, 1988). De façon similaire, des souris exposées à 100 ppm de chloroforme ont présenté des difficultés au niveau de la gestation, caractérisées par un nombre accru de résorptions fœtales et par un taux de fécondité plus faible (Murray *et al.*, 1979). Par ailleurs, une augmentation du pourcentage de spermatozoïdes atypiques au niveau de l'épididyme a été observée chez des souris exposées à 400 ppm de chloroforme durant 5 jours (Land *et al.*, 1981).

Le chloroforme inhalé est toxique et induit des malformations chez le fœtus. Les effets suivants ont été observés chez la descendance de rats exposés durant l'organogénèse (6^{ème}-15^{ème} jour de gestation) : retard de croissance à 30 ppm (Baeder et Hofmann, 1988), malformations osseuses (retard d'ossification du crâne, déformation de la cage thoracique dès 30 ppm (Schwetz *et al.*, 1974), augmentation significative de l'incidence des défections des côtes, de raccourcissement ou absence de la queue, imperforations de l'anus, œdème sous cutané à 100 ppm (Schwetz *et al.*, 1974), diminution du nombre de fœtus vivants à 300 ppm (Schwetz *et al.*, 1974). Chez la descendance de souris, exposées à 100 ppm entre le 8^{ème} et le 15^{ème} jour de gestation, des malformations osseuses et une augmentation de la fréquence des fentes palatines ont également été observées. Une exposition à 100 ppm entre le 1^{er} et le 7^{ème} jour a simplement augmenté le taux de résorptions (Murray *et al.*, 1979). En revanche, aucun effet tératogène important ou d'anomalies de l'ossification n'ont été observés chez des rats femelles exposées jusqu'à 4 117 ppm de chloroforme durant 1 h/j entre le 7^{ème} et le 14^{ème} jour de gestation (Newell et Dilley, 1978).

Par voie orale, le chloroforme a induit des résorptions accrues chez le rat à 316 mg/kg/j et chez le lapin à 100 mg/kg/j (Thompson *et al.*, 1974). Des avortements ont été observés chez des lapines exposées à 63 mg/kg/j durant la gestation (Thompson *et al.*, 1974). Une atrophie des gonades a été observée chez des rats mâles et femelles exposés par gavage à 410 mg/kg/j de chloroforme dans une pâte dentifrice durant 13 semaines. Le NOAEL pour cet effet est de 150 mg/kg/j (Palmer *et al.*, 1979). En revanche, l'exposition de souris à 41 mg/kg/j n' a pas altéré la fertilité sur deux générations (Gulati *et al.*, 1988). Aucune

CHLOROFORME

altération histologique n'a été notée au niveau des organes reproducteurs de rats et souris exposés durant 78 semaines à 200 mg/kg/j (NCI, 1976) ou de chiens ayant ingéré durant 7,5 ans jusqu'à 30 mg/kg/j de chloroforme dans des capsules de dentifrice (Heywood *et al.*, 1979).

Le chloroforme ingéré n'a pas démontré de potentiel tératogène chez le rat ou le lapin (Thompson *et al.*, 1974 ; Ruddick *et al.*, 1983). Une fœtotoxicité a cependant été observée chez la descendance de rats exposés par gavage à 400 mg/kg/j durant la gestation (NOAEL : 200 mg/kg/j, Ruddick *et al.*, 1983).

3.4 Valeurs toxicologiques de référence

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

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

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

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
ATSDR	Inhalation (aiguë)	30	MRL = 0,488 mg/m ³	1998
	Inhalation (subchronique)	300	MRL = 0,244 mg/m ³	1998
	Inhalation (chronique)	100	MRL = 0,098 mg/m ³	1998
ATSDR	Orale (aiguë)	100	MRL = 0,3 mg/kg/j	1998
	Orale (subchronique)	100	MRL = 0,1 mg/kg/j	1998
	Orale (chronique)	1 000	MRL = 0,01 mg/kg/j	1998
US EPA	Orale (chronique)	1 000	RfD = 0,01 mg/kg/j	2001
OMS	Orale	1 000	DJA = 13 µg/kg pc	2004

CHLOROFORME

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Source	Voie d'exposition	Valeur de référence	Année de révision
US EPA	Inhalation	ERUi = $2,3 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	2001
	Orale	ERUo : La valeur proposée en 1991 n'est plus applicable	2001
	Orale	ERUeau : La valeur proposée en 1991 n'est plus applicable	2001

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

L'ATSDR propose un MRL de 0,1 ppm (0,488 mg/m³) pour une exposition aiguë par inhalation (1998).

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez des souris et des rats, exposés jusqu'à 300 ppm de chloroforme durant 7 jours (Larson *et al.*, 1994a). Un NOAEL de 3 ppm pour les effets hépatiques a été déterminé chez les souris et a servi à calculer un MRL de 0,1 ppm pour les expositions aiguës par inhalation.

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

Calcul : 3 ppm x 1/30 = 0,1 ppm

L'ATSDR propose un MRL de 0,05 ppm (0,244 mg/m³) pour une exposition intermédiaire par inhalation (1998).

Cette valeur a été établie en prenant en compte les effets hépatiques (hépatite et ictère) observés chez des femmes exposées au chloroforme, dans deux entreprises différentes, à une concentration allant jusqu'à 400 ppm durant moins de 6 mois (Phoon *et al.*, 1983). Dès 14 ppm, des vomissements et des hépatites toxiques ont été observées. Ce LOAEL a servi à calculer un MRL égal à 0,05 ppm pour les expositions intermédiaires par inhalation.

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

Un facteur supplémentaire de 3 a été appliqué car l'évaluation de la gravité des effets observés a été insuffisante.

Calcul : 14 ppm x 1/300 ≈ 0,05 ppm

CHLOROFORME

L'ATSDR propose un MRL de 0,02 ppm (0,098 mg/m³) pour une exposition chronique par inhalation (1998).

Cette valeur a été établie en prenant en compte les symptômes observés chez des travailleurs exposés au chloroforme à une concentration allant de 2 à 205 ppm durant 1 à 4 ans (Bomski *et al.*, 1967). Des effets sur le foie ont été observés dès 2 ppm dans 25 % des cas. Ce LOAEL a servi à calculer un MRL égal à 0,02 ppm pour les expositions intermédiaires par inhalation.

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

Calcul : 2 ppm x 1/100 = 0,02 ppm

L'ATSDR propose un MRL de 0,3 mg/kg/j pour une exposition aiguë par voie orale (1998).

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez des souris, exposées au chloroforme via l'eau de boisson à des doses allant jusqu'à 105 mg/kg/j (Larson *et al.*, 1994b). Un NOAEL de 26 mg/kg/j a été établi pour les effets hépatiques et a servi à calculer un MRL de 0,3 mg/kg/j pour les courtes durées.

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

Calcul : 26 mg/kg/j x 1/100 ≈ 0,3 mg/kg/j

L'ATSDR propose un MRL de 0,1 mg/kg/j pour une exposition intermédiaire par voie orale (1998).

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez des chiens, exposés au chloroforme via des capsules de dentifrice à des doses de 0, 15 ou 30 mg/kg/j durant 6 semaines (6 j/sem) (Heywood *et al.*, 1979). Aucun effet hépatique n'a été observé à la dose de 15 mg/kg/j. Ce NOAEL a servi à calculer un MRL de 0,1 mg/kg/j pour les durées intermédiaires.

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

Calcul : 15 mg/kg/j x 6/7 jours x 1/100 ≈ 0,1 mg/kg/j

L'ATSDR propose un MRL de 0,01 mg/kg/j pour une exposition chronique par voie orale (1998).

Cette valeur a été établie à partir d'une étude expérimentale réalisée chez des chiens, exposés au chloroforme via des capsules de dentifrice à des doses de 0, 15 ou 30 mg/kg/j

CHLOROFORME

durant 7,5 ans (Heywood *et al.*, 1979). De légers effets sur le foie ont été observés à la dose de 15 mg/kg/j. Ce LOAEL a servi à établir un MRL de 0,01 mg/kg/j pour les durées intermédiaires.

Facteurs d'incertitude : un facteur 10 est appliqué car la valeur utilisée est un LOAEL, un facteur 10 pour l'extrapolation de données animales vers l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : $15 \text{ mg/kg/j} \times 6/7 \text{ jours} \times 1/1000 \approx 0,01 \text{ mg/kg/j}$

L'US EPA (IRIS) propose un RfD de 0,01 mg/kg/j pour une exposition chronique par voie orale (2001).

La démarche utilisée pour l'établissement de cette valeur est similaire à celle suivie par l'ATSDR pour évaluer le MRL concernant les effets chroniques par voie orale.

L'OMS propose un DJA de 13 µg/kg (2004).

Cette valeur est obtenue à partir d'une étude expérimentale chez le chien beagle ayant ingéré 15 mg/kg/j de chloroforme introduit dans la pâte dentifrice pendant 7,5 ans. Les effets observés sont une hépatotoxicité légère.

Facteurs d'incertitude : un facteur 10 est appliqué car la valeur utilisée est un LOAEL, un facteur 10 pour l'extrapolation de données animales vers l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : $15 \text{ mg/kg/j} \times 6/7 \text{ jours} \times 1/1000 \approx 0,013 \text{ mg/kg/j}$

L'US EPA (IRIS) propose un excès de risque unitaire par inhalation (ERU_i) de $2,3 \cdot 10^{-5}$ par (µg/m³) (2001).

Comme aucune étude de cancérogénèse par inhalation n'est disponible, cette valeur a été calculée à partir de l'étude du NCI (1976), qui a estimé l'incidence de carcinomes hépatocellulaires chez des souris B₆C₃F₁ mâles et femelles après gavage au chloroforme. Les valeurs d'incidence des tumeurs, détaillées ci-dessous, ont été utilisées pour établir des risques de $3,3 \cdot 10^{-2}$ (mg/kg)/j pour les mâles et $2,0 \cdot 10^{-1}$ (mg/kg)/j pour les femelles. Le risque unitaire a été calculé en considérant la moyenne géométrique de ces valeurs.

CHLOROFORME

Dose		Incidence des tumeurs
Administrée (mg/kg/j)	Equivalent chez l'homme (mg/kg/j)	
Femelles		
0	0	0/20
238	9,9	36/45
477	19,9	39/41
Mâles		
0	0	1/18
138	6,2	18/50
277	12,5	44/45

Méthode d'extrapolation : modèle multistage linéarisé.

Selon les recommandations de l'US EPA, le risque unitaire ne devrait pas être utilisé si la concentration dans l'air dépasse $400 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (non approprié).

L'US EPA avertit dans sa monographie de 2001 qu'une réévaluation de l'ERU_i est en cours.

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

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
RIVM	Inhalation	ND	TCA = $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$	2001
	Orale	ND	TDI = $3 \cdot 10^{-2} \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$	2001
OEHHA	Inhalation	300	REL = $0,3 \text{ mg}/\text{m}^3$	2002

ND : Non disponibles

CHLOROFORME

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Source	Voie d'exposition	Valeur de référence	Année de révision
OEHHA	Inhalation	ERUi = $5,3 \cdot 10^{-6}$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) ⁻¹	2002

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

Le RIVM propose une TCA de $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$ pour une exposition chronique par inhalation (Baars *et al.*, 2001).

Cette valeur est basée sur un NOAEL de $110 \text{ mg}/\text{m}^3$, qui a été établi lors d'une étude expérimentale chez le rat exposé durant 6 mois au chloroforme par inhalation (Torkelson *et al.*, 1976).

Facteurs d'incertitude : non précisés.

Le RIVM propose une TDI de $3 \cdot 10^{-2} \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$ pour une exposition chronique par voie orale (Baars *et al.*, 2001).

Cette valeur est basée sur une étude expérimentale chez la souris exposée chroniquement au chloroforme par l'eau de boisson (Jorgenson *et al.*, 1985). Un LOAEL de $30 \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$ a été établi pour les effets hépatiques.

Facteurs d'incertitude : non précisés.

L'OEHHA propose un REL de $0,3 \text{ mg}/\text{m}^3$ pour une exposition chronique par inhalation (2002).

Cette valeur est basée sur une étude expérimentale chez le rat exposé durant 6 mois (7 h/j, 5 jours/sem) à 0, 25, 50 ou 85 ppm de chloroforme par inhalation (Torkelson *et al.*, 1976). Un LOAEL de 25 ppm a été établi pour les effets hépatiques et rénaux, ce qui équivaut à 5,2 ppm pour une exposition continue ($25 \times 7/24 \times 5/7$). Une concentration équivalente chez l'homme de 15,9 ppm a été calculée (méthode non détaillée).

Facteurs d'incertitude : un facteur 10 est appliqué car la valeur utilisée est un LOAEL, un facteur 3 pour l'extrapolation de données animales vers l'homme et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : $15,9 \text{ ppm} \times 1/300 = 50 \text{ ppb} = 0,3 \text{ mg}/\text{m}^3$

CHLOROFORME

L'OEHHA propose un ERU_i de $5,3 \cdot 10^{-6}$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹ pour une exposition par inhalation (2002).

Cette valeur a été estimée à partir des données de cancérogénèse issues de 4 études par gavage chez le rat et la souris (NCI, 1976 ; Roe *et al.*, 1979 ; Jorgensen *et al.*, 1985 ; Tumasonis *et al.*, 1985), ainsi que d'une révision des données du NCI (Reuber, 1979). Les doses administrées ont été transformées en doses "vie entière" en ajustant au nombre de jours d'exposition par semaine et au rapport de la durée de l'exposition sur la durée totale de l'expérimentation.

Espèce/Sexe/ Souche	Type de tumeur	Concentration journalière (mg/kg/j)	Incidence des tumeurs	Référence
Souris mâles B6C3F ₁	Carcinome hépatocellulaire	0	1 / 18	NCI, 1976
		83	18 / 50	
		167	44 / 45	
Souris femelles B6C3F1	Carcinome hépatocellulaire	0	0 / 20	
		143	36 / 45	
		287	39 / 41	
Rats mâles Osborne-Mendel	Adénocarcinome ou adénome du tubule rénal	0	0 / 19	
		45	4 / 38	
		90	12 / 27	
Souris mâles ICI	Adénocarcinome ou adénome du tubule rénal	0	0 / 72	Roe <i>et al.</i> , 1979
		12	0 / 37	
		43	8 / 37	
		0	6 / 237	
		40	9 / 49	
		0	1 / 49	
Rats mâles Osborne-Mendel	Adénocarcinome ou adénome du tubule rénal	42	5 / 47	
		0	1 / 50	
		42	12 / 48	
		0	4 / 301	
Rats mâles Osborne-Mendel	Adénocarcinome ou adénome du tubule rénal	18	4 / 313	Jorgensen <i>et al.</i> , 1985
		38	4 / 148	
		79	3 / 48	
		155	7 / 50	

CHLOROFORME

Rats mâles Wistar	Cholangiocarcinome	0	0 / 18	Tumasonis <i>et al.</i> , 1985
Rats femelles Wistar		220	34 / 40	
		0	0 / 22	
		160	17 / 28	
Rats femelles Osborne-Mendel	Cholangiocarcinome	0	0 / 20	Reuber <i>et al.</i> , 1979, utilisant NCI, 1976
		50	3 / 39	
		100	11 / 39	

La méthodologie suivie est disponible dans le document du "California Department of Health Services" (CDHS, 1990).

4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES

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

Le chloroforme est en cours d'évaluation dans le cadre du règlement (CEE) n° 793/93 du Conseil concernant l'évaluation et le contrôle des risques présentés par les substances existantes¹. (INERIS, 2002).

4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë

4.1.1 Organismes aquatiques

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (mg/L)	Référence
Algues	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	CE ₅₀ (48 h)	560	Kühn et Pattard, 1990
	<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	CE ₅₀ (72 h)	13,3	Brack et Rottler, 1994
Invertébrés	<i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀ (48 h)	29	LeBlanc, 1980
	<i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀ (48 h)	79	Abernethy <i>et al.</i> , 1986

¹ JOCE N° L84 du 5.4.93

CHLOROFORME

	<i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀ (24 h)	79	Kühn <i>et al.</i> , 1989
	<i>Crassostrea virginica</i>	CE ₅₀ (48 h)	0,385	Stewart <i>et al.</i> , 1979
	<i>Artemia salina</i>	CE ₅₀ (24 h)	31,1	Foster et Tullis, 1985
Poissons	<i>Ictalurus punctatus</i>	CL ₅₀ (96 h)	75	Anderson et Lusty, 1980
	<i>Micropterus salmoides</i>	CL ₅₀ (96 h)	51	Anderson et Lusty, 1980
	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	CL ₅₀ (96 h)	18	Anderson et Lusty, 1980
	<i>Pimephales promelas</i>	CL ₅₀ (96 h)	103	Mayes <i>et al.</i> , 1983
	<i>Cyprinius carpio</i>	CL ₅₀ (3-5 j)	97	Mattice <i>et al.</i> , 1981
	<i>Pimephales promelas</i>	CL ₅₀ (96 h)	71	Geiger <i>et al.</i> , 1990
	<i>Poecilia reticulata</i>	CL ₅₀ (14 j)	102	Könemann, 1981
Compartment sédimentaire	bactéries méthanogènes	CE ₅₀ (11 j)	6,9 mg/kg	van Vlaardingen et van Beelen, 1992

Tous les essais présentés dans le tableau ci dessus sont considérés comme valides. Les commentaires suivants peuvent être formulés sur les données présentées dans ce tableau.

Algues :

Dans l'étude de Kühn et Pattard (1990), les récipients d'essai sont fermés mais aucun dosage analytique n'a été mis en œuvre. En revanche, Brack et Rottler (1994) ont non seulement dosé la substance d'essai mais ils ont également adapté le dispositif d'essai pour limiter la volatilisation tout en maintenant un pH et des concentrations en dioxyde de carbone favorables à la croissance des algues.

Invertébrés :

Aucun dosage n'a été effectué au cours des essais sur *Daphnia magna* mais les essais ont été réalisés en récipients fermés pour limiter la volatilité de la substance (Le Blanc, 1980 ; Abernethy *et al.*, 1986 et Kühn *et al.*, 1989). Les résultats des 3 études sont tout à fait cohérents. De même, la sensibilité de l'espèce marine *Artemia salina* semble être comparable avec celle des organismes d'eau douce (daphnies). En revanche, les larves d'huîtres *Crassostrea virginica* semblent plus sensibles que le microcrustacé *Daphnia magna*. Bien que le résultat soit estimé à partir d'un graphe, l'étude est validée dans la mesure où les résultats sont reproductibles. La CL₅₀ (en concentration théorique) obtenue est de 1 mg/L. Une concentration d'exposition réelle moyenne de 385 µg/L correspondant à la concentration théorique de 1 mg/L a été estimée en prenant en compte les concentrations mesurées après 5 et 48 heures d'essai pour la concentration théorique de 100 µg/L et en considérant que les pertes de la substances sont équivalentes à 100 et 1000 µg/L.

Poissons :

CHLOROFORME

Les essais poissons retenus ont été validés car prenant en compte la volatilité de la substance, soit par des dosages réguliers (Anderson et Lusty, 1980 ; Mattice *et al.*, 1981, Geiger *et al.*, 1990), soit par la mise en œuvre d'un renouvellement continu ou semi-statique du milieu (Anderson et Lusty, 1980 , Mattice *et al.*, 1981 ; Könemann, 1981), ou encore par l'utilisation de récipients fermés (Mayes *et al.*, 1983).

Sédiments :

Van Vlaardingen et van Beelen (1992) ont étudié la toxicité du chloroforme sur la production de méthane par les microorganismes d'un sédiment prélevé sur l'estuaire du Rhin. L'étude est valide et pourrait être considérée pour évaluer la toxicité du chloroforme sur le compartiment sédimentaire.

4.1.2 Organismes terrestres

La germination et la croissance de graines de maïs et de blé trempées pendant 12 à 24 heures dans du chloroforme ont été significativement inférieures à celle des témoins (Devlin *et al.*, 1979).

Il n'existe pas de données valides concernant l'effet du chloroforme sur les organismes terrestres.

CHLOROFORME

4.2 Paramètres d'écotoxicité chronique

4.2.1 Organismes aquatiques

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (mg/L)	CV*	Référence
Algues	<i>Scenedesmus quadricauda</i>	NOEC	1 100	V	Bringmann et Kühn, 1978 a et b Bringmann et Kühn, 1980
	<i>Microcystis aeruginosa</i>	NOEC	185	V	
	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	CE ₁₀ (48 h)	225	V	Kühn et Pattard, 1990
	<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	CE ₁₀ (72 h)	3,61	V	Brack et Rottler, 1994
Micro-crustacés	<i>Daphnia magna</i>	NOEC	15	V	Hermens <i>et al.</i> , 1985
	<i>Daphnia magna</i>	NOEC	6,3	V	Kühn <i>et al.</i> , 1989
Poissons	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	CL ₀₁ (27 j)	0,0049	N	Birge <i>et al.</i> , 1979
	<i>Pimephales promelas</i>	CL ₅₀ (9 j)	> 58	N	Black <i>et al.</i> , 1982
	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	LOEC	20	N	Slooff, 1979
	<i>Oryzias latipes</i>	NOEC(6/9 m)	>1,46	V	Toussaint <i>et al.</i> , 2001
Vertébrés	<i>Hyla crucifer</i>	CL ₁₀ (7 j)	0,0177	N	Birge <i>et al.</i> , 1980
	<i>Rana pipiens</i>	CL ₁₀ (7 j)	0,383	N	
	<i>Rana palustris</i>	CL ₅₀ (8 j)	20,6	N	
	<i>Bufo fowleri</i>	CL ₅₀ (7 j)	35,1	N	
Compartiment sédimentaire	Bactéries méthanogènes	CE ₁₀ (11 j)	5,5 mg/kg	V	Van Vlaardingen et van Beelen, 1992

*CV: critère de validité; V: valide; N: non valide

Les commentaires suivants peuvent être formulés sur les données présentées dans ce tableau.

Algues :

Parmi les 4 références valides sur les algues, l'étude de Brack et Rottler (1994) est celle qui présente le plus de garanties sur le maintien des concentrations d'essai (cf. précisions partie toxicité aiguë). C'est aussi celle qui donne la plus faible valeur en comparaison aux autres résultats basés sur des concentrations théoriques.

Invertébrés :

La NOEC déterminée par Hermens et co-auteurs (1985) est relative à une inhibition de la croissance des daphnies tandis que la NOEC définie par Kühn et co-auteurs (1989) sur un essai de reproduction est définie à la fois sur un critère de mortalité des mères, inhibition de la

CHLOROFORME

reproduction et temps de latence pour les naissances des premières portées. Par ailleurs, la substance a fait l'objet d'un suivi analytique.

Poissons :

Les essais de Birge et co-auteurs (1979) et Black et co-auteurs (1982) n'ont pu être validés pour plusieurs raisons : des critères de validité non respectés (mortalité dans les témoins), un manque de relation dose-réponse qui ne permet pas de déterminer avec précision les paramètres souhaités, des données brutes « corrigées » en fonction de la mortalité dans les témoins et des paramètres de toxicité inutilisables (CL_{01}). Les résultats de l'essai de Slooff (1979) ne peuvent pas être validés car la substance n'a pas été dosée dans le milieu d'essai et le critère d'effet est difficilement interprétable. Par conséquent, aucun résultat de toxicité chronique sur poissons n'est disponible pour l'évaluation des risques.

Les essais menés par Birge et co-auteurs (1980) sur les amphibiens ne sont pas utilisables non plus pour des raisons identiques à celles évoquées pour les essais poissons.

La seule valeur chronique valide provient d'une étude de Toussaint et co-auteurs (2001). Des poissons de 14 jours ont été exposés pendant 6 et 9 mois dans un système d'exposition en continu à du chloroforme. Les concentrations d'exposition ont été mesurées et ont varié de 0,017 à 1,463 mg/L. Aucun effet sur la survie et la croissance n'a été observé à la plus forte concentration d'exposition. En revanche, des effets histopathologiques ont été observés à de plus faibles concentrations. Par conséquent, la NOEC prise en compte dans l'évaluation des risques européenne (INERIS, 2002) est de 1,46 mg/L.

Sédiments :

Les résultats de Van Vlaardingen et van Beelen (1992) pourraient être considérés pour évaluer la toxicité du chloroforme sur le compartiment sédimentaire.

4.2.2 Organismes terrestres

Il n'existe pas de données valides concernant l'effet du chloroforme sur les organismes terrestres.

5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES

5.1 Étiquetage - Milieu de travail

France : Arrêté du 20 avril 1994 relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances chimiques complété jusqu'à la directive 2004/73/CE de la commission du 29 avril 2004 portant la 29^e adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE.

CHLOROFORME

Chloroforme :

Classification : Xn, R22-48/20/22, Xi; R38, Carc. Cat. 3; R40,

Phrase risque : R 22 - 38 - 40 - 48/20/22

Conseil de prudence : 2 - 36/37

Indication(s) de danger Xn

C \geq 20 % Xn; R22-38-40-48/20/22

5 % \leq C < 20 % Xn; R22-40-48/20/22

1 % \leq C < 5 % Xn; R40

5.2 Nomenclature Installations classées (IC)

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

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

Rubriques :: 1174 - 1175

5.3 Valeurs utilisées en milieu de travail - France

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

- **Air** :
 - VME : 5 ppm (25 mg/m³)
 - VLE : 50 ppm (250 mg/m³)
- **Indices biologiques d'exposition** : non concerné

CHLOROFORME

5.4 Valeurs utilisées pour la population générale

5.4.1 Qualité des eaux de consommation

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

Teneur en trihalométhanes (THM) :

- Jusqu'au 25/12/08 : 150 µg/L,
- Après le 25/12/08 : 100 µg/L

Composés concernés (THM) : chloroforme, bromoforme, dibromochlorométhane et bromodichlorométhane

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

Teneur en trihalométhanes (THM) :

- Nov 2003 à nov 2008 : 150 µg/L
- Après 2008 : 100 µg/L

Composés concernés (THM) : chloroforme, bromoforme, dibromochlorométhane et bromodichlorométhane.

OMS : Directives de qualité pour l'eau de boisson (2004)

Teneur de 0,2 mg/L.

5.4.2 Qualité de l'air

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

Non concerné.

5.4.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques

Outre les cas d'exposition professionnelle au chloroforme, on estime que la population générale est en contact avec cette substance par la nourriture, l'eau de boisson et l'air intérieur dans des proportions similaires. L'exposition via l'air extérieur semble considérablement moins élevée. L'absorption journalière moyenne est évaluée à 2 µg/kg/j (OMS IPCS, 1994).

En raison de la présence de chloroforme, notamment dans l'eau (chlorée) et l'air intérieur, des augmentations transitoires des teneurs en chloroforme dans les milieux biologiques

CHLOROFORME

peuvent se produire suite à la fréquentation de piscines, voire dans certains cas, simplement après avoir pris une douche.

Milieux Biologiques	Valeurs moyennes	Références
Plasma	< 0,1 µg/L	(Aggazzotti <i>et al.</i> , 1990)
Air exhalé	0,1-3 µg/L (après piscine : 16,9-47 µg/L dans l'eau) < 0,86 µg/m ³ 6-21 µg/m ³ (après douche : 5-36 µg/L dans l'eau)	(Jo <i>et al.</i> , 1990)

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

5.5.1 Compartiment aquatique

Des résultats d'essais long terme sont disponibles sur des espèces de trois niveaux trophiques différents. On applique alors un facteur d'extrapolation de 10 à la plus faible NOEC (1,46 mg/L sur *Oryzias latipes*).

D'où :

$$\text{PNEC}_{\text{EAU}} = 146 \mu\text{g/L}$$

Les agences françaises de l'eau ont fixé un seuil de qualité de l'eau de 12 µg/L (Agences de l'eau, 1999). Pour cela, l'étude de Birge et co-auteurs (1979) avec *Oncorhynchus mykiss* sur 27 jours a été utilisée. La CL₅₀ de 1,24 mg/L, divisée par un facteur d'incertitude de 100 a donné un seuil de 12 µg/L.

De même, le programme d'action Rhin (CIPR, 1992) a fixé un objectif de référence de 0,6 µg/L pour cette substance. A nouveau, les résultats de Birge *et al.* (1979) avec *Oncorhynchus mykiss* sur 27 jours ont été utilisés. Une CL₀₁ de 6,2 µg/L, divisée par un facteur d'incertitude de 10 a donné un seuil de 0,6 µg/L.

Les études embryo-larvaires de Birge et Black n'ont jusqu'à présent pas été retenues pour les évaluations des risques dans le cadre du règlement (CEE) 793/93 pour les raisons évoquées paragraphe 4.2.1, mais aussi parce que les résultats n'ont jamais pu être répétés.

5.5.2 Compartiment sédimentaire

Pour les sédiments, il est possible de déterminer un PNEC d'après les résultats d'essais présentés précédemment. Un facteur d'extrapolation de 100 peut être appliqué à la CE₁₀

CHLOROFORME

obtenue sur l'inhibition de la production de méthane par des bactéries présentes dans les sédiments. On obtient alors :

$$PNEC_{SED} = 55 \mu\text{g/kg sédiment sec} = 21,15 \mu\text{g/kg sédiment humide}$$

5.5.3 Compartiment terrestre

Il n'existe pas de résultats d'essais vis à vis des organismes terrestres. En conséquence, pour extrapoler une PNEC terrestre, la méthode du coefficient de partage peut être utilisée :

$$PNEC_{SOL} = K_{SOL-EAU} / RHO_{SOL} \times PNEC_{EAU} \times 1000$$

$K_{SOL-EAU}$: coefficient de partage entre le sol et l'eau ($5,77 \text{ m}^3 \cdot \text{m}^{-3}$)

RHO_{SOL} : densité du sol (humide) (valeur par défaut : 1700 kg/m^3)

D'où :

$$PNEC_{SOL} = 496 \mu\text{g/kg sol humide} = 560 \mu\text{g/kg sol sec}$$

5.5.4. Prédateurs

Étant donné le faible potentiel d'accumulation du chloroforme ($BCF = 13$), il n'est pas nécessaire d'estimer une PNEC pour les prédateurs.

6. METHODES DE DETECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT

6.1 Familles de substances

Composés Organo-Halogénés Volatils (COHV)

6.2 Principes généraux

6.2.1 Eau

Prélèvement :

Prélèvement en flacon scellé :

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

CHLOROFORME

Extraction :

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

- par headspace : l'échantillon est chauffé à une température constante pendant environ une heure. Il se crée un équilibre entre la phase aqueuse et la phase vapeur.
- par purge and trap : l'échantillon d'eau est transféré efficacement de la phase aqueuse à la phase vapeur par barbotage avec un gaz inerte puis la vapeur est entraînée à travers un piège absorbant servant à collecter les composés organiques. Le piège est ensuite chauffé et parcouru avec le même gaz inerte pour désorber les composés.
- par extraction liquide/liquide : l'échantillon d'eau est extrait par un solvant organique, en général le pentane.
- par SPME (Solid Phase Micro Extraction) : Cette méthode offre une sensibilité intermédiaire entre la méthode headspace et la méthode purge and trap. Le principe consiste à introduire une fibre de silice (diamètre 0,5 mm) dans la phase gazeuse de l'échantillon mis à chauffer en flacon serti. La fibre va ainsi concentrer par un transfert de matière (dû à la polarité de la fibre) les polluants présents en phase gazeuse vers la phase solide de la fibre. Dans un deuxième temps, la fibre est désorbée thermiquement dans l'injecteur du chromatographe. Le processus analytique est ensuite identique à celui de la méthode headspace (CG/ECD, CG/MS). Les cinétiques d'adsorption/désorption étant délicates à maîtriser, il y a lieu à chaque fois (changement de matrice de l'échantillon) de bien optimiser ces paramètres. C'est cependant une méthode qui est de plus en plus utilisée dans les laboratoires (méthode intéressante pour faire un balayage rapide des échantillons à analyser).

Dosage :

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

6.2.2 Air

Prélèvement :

Prélèvement sur tube de charbon actif :

Avant l'échantillonnage, étalonnage du débit de chaque pompe de prélèvement avec un tube de charbon actif représentatif en ligne. Enlever les extrémités du tube de charbon actif et fixer le tube de charbon actif à la pompe de prélèvement avec un flexible. Le tube de charbon actif est constitué de deux zones de charbon actif de 20/40 mesh (première zone :

CHLOROFORME

100 mg, deuxième zone : 50 mg). Le débit est fixé entre 0,01 et 0,2 L/min pour l'obtention d'un volume d'échantillon de 1 à 30 litres.

Extraction :

Récupérer les deux zones du tube de charbon actif séparément dans les flacons destinés à l'analyse.

Extraire le chloroforme par ajout de disulfure de carbone dans chaque flacon ; possibilité d'ajouter un étalon interne tel que l'éthylbenzène, l'octane, etc.

Mise sous agitation pendant environ 30 minutes.

Dosage :

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

6.2.3 Sols

Prélèvement :

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

Prélèvement d'un échantillon de sol : Il est conseillé d'éviter au maximum tout remaniement des échantillons. Il est impossible d'obtenir des échantillons composites sans pertes sévères en produits volatils. Les échantillons de sols doivent être transportés et conservés en bocaux hermétiques en verre, à l'obscurité et au froid à $4 \pm 2^\circ\text{C}$. L'analyse de l'échantillon doit se faire dans les plus brefs délais (48 h max.). La conservation maximale de l'échantillon est de 4 jours.

Extraction :

Concentrations inférieures à 1 mg/kg :

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

CHLOROFORME

Concentrations supérieures à 1 mg/kg :

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

Dosage :

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

6.3 Principales méthodes

6.3.1 Présentation des méthodes

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

Domaine d'application

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

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

Cette méthode est adaptée pour la mesure de COV dans une gamme allant de 1 mg/m³ à 1 000 mg/m³ pour un composé et pour 10 litres d'air prélevé.

Interférences

Tout composé ayant le même temps de rétention que le composé dosé peut interférer.

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

B / ISO/Dis 14507 (projet de norme déc. 1998) : Qualité du sol - Prétraitement des échantillons pour la détermination des contaminants organiques

CHLOROFORME

Domaine d'application

La norme définit une méthode de prétraitement des échantillons de sol en laboratoire avant détermination des contaminants organiques. Le prétraitement décrit dans la norme a pour but de préparer un échantillon pour essai dans lequel la concentration de contaminant est aussi proche que possible de celle du sol d'origine. Pour la détermination des composés volatils (composés ayant un point d'ébullition inférieur à 300°C, pour une pression de 101 kPa), les sous-échantillons pour essai sont prélevés sur l'échantillon initial et extraits selon la procédure analytique spécifique. S'il faut des échantillons composites, des extraits d'échantillons individuels sont mélangés. Il est impossible d'obtenir des échantillons composites sans pertes sévères en produits volatils.

Interférences

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

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

Domaine d'application

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

Interférences

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

- Pour le PID : l'humidité du gaz qui entraîne une diminution du signal, et les poussières qui affectent la réponse en absorbant la lumière UV et en réduisant l'énergie émise,
- Pour le FID : le taux d'oxygène du gaz dont la baisse entraîne une diminution du signal, voire une extinction de la flamme ($O_2 < 15\%$),
- Pour les deux détecteurs : les ondes électromagnétiques, les fortes concentrations, les variations de débit du gaz prélevé qui entraînent une instabilité de la réponse, le taux d'humidité du sol qui influence la teneur en phase gazeuse des COV.

CHLOROFORME

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

Domaine d'application

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

Interférences

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

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

Domaine d'application

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

La première méthode permet le dosage des hydrocarbures halogénés hautement volatils par extraction liquide/liquide dans les eaux potables, les eaux souterraines, les eaux de piscine, la plupart des eaux de rivières et de lac, de nombreuses eaux usées et de nombreux effluents industriels. La valeur limite de quantification pour le chloroforme est de 0,05 à 0,3 µg/L.

La deuxième méthode permet le dosage des hydrocarbures halogénés hautement volatils dans les eaux potables, les eaux de surface et les eaux souterraines, par une méthode d'espace de tête statique. La valeur limite de quantification pour le chloroforme est de 0,3 µg/L.

Interférences

- Méthode par extraction liquide/liquide

CHLOROFORME

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

- Méthode par espace de tête :

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

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

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

F / Niosh 1003 - Hydrocarbures halogénés (août 1994)

Domaine d'application

Cette méthode permet de doser plusieurs hydrocarbures halogénés présents dans l'air en les piégeant sur du charbon actif. L'analyse se fait en CG/FID.

Cette méthode permet de quantifier le chloroforme dans une gamme de 100 à 416 mg/m³ pour un volume d'air piégé de 15 L.

Interférences

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

G / EPA 5030A (1992) : Purge and Trap

Domaine d'application

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

La méthode décrit la préparation de l'échantillon (matrice liquide ou solide) et l'extraction pour l'analyse des organo-halogénés volatils (dont le chloroforme) par purge and trap. La détection peut être effectuée selon les diverses méthodes US EPA suivantes : EPA 8021A

CHLOROFORME

(1994) « Dosage des composés volatils halogénés par chromatographie gaz avec colonne capillaire, utilisation des détecteurs PID et ECD en série », EPA 8260A (1994) « Dosage des composés organiques volatils par chromatographie en phase gazeuse avec colonne capillaire couplée à la spectrométrie de masse ».

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

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

Interférences

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

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

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

Domaine d'application

Cette méthode peut être utilisée pour la vérification du respect des VLE et VME recommandées par le ministère chargé du travail. Etablie pour des substances de pureté analytique usuelle pour chromatographie, la méthode devra faire l'objet de vérifications et d'adaptation pour l'étude d'expositions réelles, en particulier dans les cas d'atmosphères complexes, de niveaux très faibles de concentration, de substances particulièrement volatiles (par exemples gazeuses à la température ordinaire), d'hygrométrie élevée, ou de la mise en œuvre de quantité réduite de charbon.

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

Interférences

La capacité globale de fixation du charbon actif décroît avec la concentration du polluant et la présence d'autres composés, et est également diminuée par une forte humidité relative.

CHLOROFORME

I / EPA 3810 (1986) Espace de tête statique

Domaine d'application

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

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

La méthode de dosage **EPA 8010B** annonce une limite de détection de 0,002 µg/L pour le chloroforme.

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

Interférences

Les échantillons peuvent être contaminés par diffusion de composés organiques volatils (en particulier les hydrocarbures chlorofluorocarbonés et le chlorure de méthylène) au niveau du système d'injection.

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

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

6.3.2 Tableau de synthèse

	Air	Eaux	Sols
--	-----	------	------

CHLOROFORME

Prélèvement et pré-traitement	A, F, M		B, C, D
Extraction	A, F, M	E, G, I	C, D, G, I
Dosage	A, F, M	E, G, I	C, D, G, I

7. BIBLIOGRAPHIE

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

Agences de l'Eau (1999) - Système d'évaluation de la qualité de l'eau des cours d'eau. SEQ-Eau (version 1) Annexe A. Grilles de seuils par altération avec justifications. ISSN1161-0425.

Aggazzotti G., Fantuzzi G., Tartoni P.L. and Predieri G. (1990) - Plasma chloroform concentrations in swimmers using indoor swimming pools. *Arch Environ Health*, **45**, 3, 175-179.

Anderson J.W., Neff J.M., Cox B.A., Tatem H.E. and High tower G.M. (1974) - The effects of oil on estuarine animals: Toxicity, uptake and depuration, respiration. Pollution and physiology of marine organisms. New York, Academic Press. F. J. Vernberg and W. B. Vernberg, pp. 285-310.

Anderson D.R. and Lusty E.W. (1980) - Acute toxicity and bioaccumulation of chloroform to four species of fresh water fish: *Salmo gairdneri* rainbow trout, *Lepomis macrochirus*, bluegill, *Micropterus salmoides*, largemouth bass, *Ictalurus punctatus* channel catfish. Battelle Pacific North West Laboratory. Richland, WA,. NNL- 3046; NUREG/CR-0893.46pp.

Aschengrau A., Zierler S. and Cohen A. (1993) - Quality of community drinking water and the occurrence of late adverse pregnancy outcomes. *Arch Environ Health*, **48**, 2, 105-113.

Atkinson R. (1985) - Kinetics and mechanisms of the gas-phase reactions of the hydroxyl radical with organic compounds under atmospheric conditions. *Chem Rev*, **85**, 89-91.

ATSDR (1998) - Toxicological Profile for Chloroform. Agency for Toxic substances and Disease Registry. Research Triangle Institute. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.

Axelsson G., Lutz C. and Rylander R. (1984) - Exposure to solvents and outcome of pregnancy in university laboratory employees. *Br J Ind Med*, **41**, 3, 305-312.

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

Baeder C. and Hofmann T. (1988) - Inhalation embryotoxicity study of chloroform in Wistar rats Hoescht Aktiengesellschaft, Pharma Research Toxicology and Pathology. Frankfurt.

CHLOROFORME

Birge W.J., Black J.A. and Bruser D.M. (1979) - Toxicity of organic chemicals to embryo-larval stages of fish U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC, June 1979 72pp. EPA-560/11-79/007; PB80-101637.

Birge W.J., Black J.A. and Kuehne R.A. (1980) - Effects of organic compounds on amphibian reproduction Kentucky Water Resources Research Institute. Lexington, KY. 1980 50pp. RR-121, W80_03438, OWRT-A-074-KY(2) N° PB80-147523.

Black J.A., Birge W.J., McDonnell W.E., Williams E., Westerman A.G., Ramey B.A. and Bruser D.M. (1982) - The aquatic toxicity of organic compounds to embryo-larval stages of fish and amphibians Water Resources Research Institute, University Kentucky. Lexington, KY 61pp. NTIS PB-82-224601.

Bomski H., Sobolewska A. and Strakowski A. (1967) - Toxic damage of the liver by chloroform in chemical industry workers. *Int Arch Gewerbepathol Gewerbehyg*, **24**, 2, 127-134 [in German].

Bouwer E.J., Rittman B.E. and McCarthy P.L. (1981) - Anaerobic degradation of halogenated 1- and 2-Carbon organic compounds. *Environ Sci Technol*, **15**, 5, 596-599.

Brack W. and Rottler H. (1994) - Toxicity testing of highly volatile chemicals with green algae. *Environ Sci Poll Res Int*, **1**, 4, 223-228.

Bringmann G. and Kühn R. (1978a) - Grenzwerte der Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvermehrungshemmtest. *Vom Wasser*, **50**, 45-60.

Bringmann G. and Kühn R. (1978b) - Testing of substance for their toxicity threshold: Model organisme *Microcystis (Diplocystis) aeruginosa* and *Scenedesmus quadricauda*. *Mitt Internat Verein Limnol*, **21**, 275-284.

Bringmann G. and Kühn R. (1980) - Comparison of the toxicity thresholds of water pollutants to bacteria, algae and protozoa in the cell multiplication inhibition test. *Water Res*, **14**, 231-241.

Broholm K. and Feenstra S. (1995) - Laboratory measurements of the aqueous solubility of mixtures of chlorinated solvents. *Environ Toxicol*, **14**, 1, 9-15.

Brondeau M.T., Bonnet P., Guenier J.P. and De Ceaurriz J. (1983) - Short-term inhalation test for evaluating industrial hepatotoxicants in rats. *Toxicol Lett*, **19**, 139-146.

Brown D.M., Langley P.F., Smith D. and Taylor D.C. (1974) - Metabolism of chloroform. I. The metabolism of ¹⁴C-chloroform by different species. *Xenobiotica*, **4**, 151-163.

Bull R.J., Brown J.M., Meierhenry E.A., Jorgenson T.A., Robinson M. and Stober J.A. (1986) - Enhancement of the hepatotoxicity of chloroform in B6C3F1 mice by corn oil: implications for chloroform carcinogenesis. *Environ Health Perspect*, **69**, 49-58.

CDHS (1990) - Health effects of chloroforme. California Department of Health Services. Air Toxicology and Epidemiology Section. Berkeley, CA.

CHLOROFORME

CE (1996) - Technical Guidance Document in support of Commission Directive 96/67/EEC on risk assessment for new notified substances and Commission Regulation (EC) No 1488/94 on risk assessment for existing substances European Commission. Luxemburg.

CE (1998) - Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998. Communauté Européenne. Bruxelles, Belgique.

Challen P.J.R., Hickish D.E. and Bedford J. (1958) - Chronic chloroform intoxication. *Br J Ind Med*, **15**, 243-249.

Chu I., Secours V., Marino I. and Villeneuve D.C. (1980) - The acute toxicity of four trihalomethanes in male and female rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, **52**, 2, 351-353.

CIPR (1992) - Programme d'action Rhin, objectifs de références (9-7-1992).

CITI (1992) - Biodegradation and Bioaccumulation data of existing chemicals based on the CSCL Chemicals Inspection and Testing Institute. Tokyo, Japan. October 1992, 430pp.

Corley R.A., Mendrala A.L., Smith F.A., Staats D.A., Gargas M.L., Conolly R.B., Andersen M.E. and Reitz R.H. (1990) - Development of a physiologically based pharmacokinetic model for chloroform. *Toxicol Appl Pharmacol*, **103**, 3, 512-527.

Danielsson B.R.G., Ghantous H. and Dencker L. (1986) - Distribution of chloroform and methyl chloroform and their metabolites in pregnant mice. *Biol Res Pregnancy*, **7**, 77-83.

De Salva S., Volpe A., Leigh G. and Regan T. (1975) - Long-term safety studies of a chloroform-containing dentifrice and mouth-rinse in man. *Food Cosmet Toxicol*, **13**, 5, 529-532.

Deringer M.K., Dunn T.B. and Heston W.E. (1953) - Results of exposure of strain C3H mice to chloroform. *Proc Soc Exp Biol Med*, **83**, 474-479.

Devlin R.M., Kisiel M.J. and Kostusiak A.S. (1979) - Use of the organic solvents in the screening of herbicides and growth regulators. *Proc Northeast Weed Sci Soc*, **33**, 324-329.

Dick D., Ng K.M., Sauder D.N. and Chu I. (1995) - In vitro and in vivo percutaneous absorption of ¹⁴C-chloroform in humans. *Hum Exp Toxicol*, **14**, 3, 260-265.

Dunnick J.K. and Melnick R.L. (1993) - Assessment of the carcinogenic potential of chlorinated water: experimental studies of chlorine, chloramine, and trihalomethanes. *J Natl Cancer Inst*, **85**, 10, 817-822.

Foster G.D. and Tullis R.E. (1985) - Quantitative structure toxicity relationships with osmotically stressed *Artemia salina nauplii*. *Environ Poll (Series A)*, **38**, 273-281.

Fry B.J., Taylor T. and Hathway D.E. (1972) - Pulmonary elimination of chloroform and its metabolite in man. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, **196**, 1, 98-111.

Gehring P.J. (1968) - Hepatotoxic potency of various chlorinated hydrocarbon vapours relative to their narcotic and lethal potencies in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, **13**, 3, 287-298.

CHLOROFORME

Geiger D.L., Brooke L.T. and Call D.J. (1990) - Acute Toxicities of Organic Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*), Lake Superior Research Institute, vol 5, p 311.

Gradiski D., Bonnet P., Raoult G. and Magadur J.L. (1978) - Toxicité aiguë comparée par inhalation des principaux solvants aliphatiques chlorés. *Arch Mal Prof Méd Trav Secur Soc*, **39**, 249-257.

Guide de la Chimie (1999) - Chloroforme. Paris, CHIMEDIT

Gulati D.K., Hope E., Mounce R.C., Russell S. and Poonacha K.B. (1988) - Chloroform: reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered by gavage. *Environ Health Res Test*. Lexington, KY. NTP-89-018; N° PB89-148639.338pp.

Hansch C. and Anderson S. (1967) - The effect of intramolecular hydrophobic bonding on partition coefficients. *JOC*, **32**, 8, 2583-2588.

Hempfling R. and Doetsch P. (1997) - USM-System zur Atlastenbeurteilung - Instrumente für die pfadübergreifende Abschätzung und Beurteilung von altalastverdächtigen Flächen Institut Fresenius, Erlangen & focon-Ingenieurgesellschaft, Aachen.

Hermens J., Brokhuyzen E., Canton H. and Wegman R. (1985) - Quantitative structure activity relationships and mixture toxicity studies of alcohols and chlorhydrocarbons : effects on growth of *Daphnia magna*. *Aquat Toxicol*, **6**, 209-217.

Heywood R., Sortwell R.J., Noel P.R., Street A.E., Prentice D.E., Roe F.J., Wadsworth P.F., Worden A.N. and Van Abbe N.J. (1979) - Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. III. Long-term study in beagle dogs. *J Environ Pathol Toxicol*, **2**, 3, 835-851.

HSDB (1999) - Chloroform. Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>.

INERIS (2002) - Environmental Risk Assessment - Chloroform - Draft July 2002.

INRS (1992) - Fiche toxicologique n° 82 - Trichlorométhane. Institut National de Recherche et de Sécurité. <http://www.inrs.fr>

IUCLID (1996) - Chloroform, International Uniform Chemical Information Database. European Commission ISPRA. CD.

Jamison K.C., Larson J.L., Butterworth B.E., Harden R., Skinner B.L. and Wolf D.C. (1996) - A non-bile duct origin for intestinal crypt-like ducts with periductular fibrosis induced in livers of F344 rats by chloroform inhalation. *Carcinogenesis*, **17**, 4, 675-682.

Jeffers P.M., Ward L.M., Woytowitch L.M. (1989) - Homogeneous hydrolysis rate constants for selected chlorinated methanes, ethanes, ethenes and propanes. *Environ Sci Technol*, **23**, 967-969.

Jo W.K., Weisel C.P. and Lioy P.J. (1990) - Chloroform exposure and the health risk associated with multiple uses of chlorinated tap water. *Risk Anal*, **10**, 4, 581-585.

CHLOROFORME

Jo W.K., Weisel C.P. and Liroy P.J. (1990) - Routes of chloroform exposure and body burden from showering with chlorinated tap water. *Risk Anal*, **10**, 4, 575-580.

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

Jorgenson T.A., Meierhenry E.F., Rushbrook C.J., Bull R.J. and Robinson M. (1985) - Carcinogenicity of chloroform in drinking water to male Osborne-Mendel rats and female B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol*, **5**, 4, 760-769.

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

Kirk-Othmer (1979) - Chloroform. *Encyclopedia of Chemical Technology*. New York, John Wiley and Sons, vol 5, pp. 693-703, 3rd Ed.

Könemann H. (1981) - Quantitative structure activity relationships in fish toxicity studies. Part 1: Relationships for 50 industrial pollutants. *Toxicology*, **19**, 209-221.

Kühn R. and Pattard M. (1990) - Results of the harmful effects of water pollutants to green algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the cell multiplication inhibition test. *Water Res*, **1**, 31-38.

Kühn R., Pattard M., Pernak K.D. and Winter (1989) - Results of the harmful effects of water pollutants to *Daphnia magna* in the 21 day reproduction test. *Water Res*, **23**, 4, 501-510.

Kylin B., Reichard H., Sumegi I. and Yllner S. (1963) - Hepatotoxicity of inhaled trichloroethylene, tetrachloroethylene and chloroform. Single exposure. *Acta Pharmacol Toxicol*, **20**, 16-26.

Land P.C., Owen E.L. and Linde H.W. (1981) - Morphologic changes in mouse spermatozoa after exposure to inhalational anesthetics during early spermatogenesis. *Anesthesiology*, **54**, 1, 53-56.

Larson J.L., Wolf D.C., Morgan K.T., Mery S. and Butterworth B.E. (1994a) - The toxicity of 1-week exposures to inhaled chloroform in female B6C3F1 mice and male F-344 rats. *Fundam Appl Toxicol*, **22**, 3, 431-446.

Larson J.L., Wolf D.C. and Butterworth B.E. (1994b) - Induced cytotoxicity and cell proliferation in the hepatocarcinogenicity of chloroform in female B6C3F1 mice: comparison of administration by gavage in corn oil vs *ad libitum* in drinking water. *Fundam Appl Toxicol*, **22**, 1, 90-102.

Larson J.L., Wolf D.C. and Butterworth B.E. (1994c) - Induced cytolethality and regenerative cell proliferation in the livers and kidneys of male B6C3F1 mice given chloroform by gavage. *Fundam Appl Toxicol*, **23**, 4, 537-543.

CHLOROFORME

Larson J.L., Sprankle C.S. and Butterworth B.E. (1994d) - Lack of chloroform-induced DNA repair *in vitro* and *in vivo* in hepatocytes of female B6C3F1 mice. *Environ Mol Mutagen*, **23**, 2, 132-136.

Larson J.L., Wolf D.C., Mery S., Morgan K.T. and Butterworth B.E. (1995a) - Toxicity and cell proliferation in the liver, kidneys and nasal passages of female F-344 rats, induced by chloroform administered by gavage. *Food Chem Toxicol*, **33**, 6, 443-456.

Larson J.L., Wolf D.C. and Butterworth B.E. (1995b) - Induced regenerative cell proliferation in livers and kidneys of male F-344 rats given chloroform in corn oil by gavage or *ad libitum* in drinking water. *Toxicology*, **95**, 1-3, 73-86.

Larson J.L., Templin M.V., Wolf D.C., Jamison K.C., Leininger J.R., Mery S., Morgan K.T., Wong B.A., Conolly R.B. and Butterworth B.E. (1996) - A 90-day chloroform inhalation study in female and male B6C3F1 mice: implications for cancer risk assessment. *Fundam Appl Toxicol*, **30**, 1, 118-137.

Leblanc G.A. (1980) - Acute toxicity of priority pollutants to water flea (*Daphnia magna*). *Bull Environ Contam Toxicol.*, **24**, 684-691.

Lehmann K.B. and Flury F.F. (1943) - Chlorinated hydrocarbons. Toxicology and hygiene of industrial solvents. Baltimore, MD, William & Willkins Company. K. B. Lehmann and F. F. Flury, pp. 138-145 et 191-196.

Lide D.R. (1997) - Handbook of Chemistry and Physics. New York, CRC Press. 78th Ed.

Mabey W. and Mill T. (1978) - Critical review of hydrolysis of organic compounds in water under environmental conditions. *J Phys Chem Ref Data*, **7**, 383-415.

Mattice J.S., Tsai S.C. and Burch M.B. (1981) - Toxicity of trihalomethanes to common carp embryos. *Transact Am Fish Soc*, **110**, 261-269.

Mayes M.A., Alexander H.C. and Dill D.C. (1983) - A study to assess the influence of age on the response of fathead minnows in static acute toxicity tests. *Bull Environ Contam Toxicol*, **31**, 139-147.

Mery S., Larson J.L., Butterworth B.E., Wolf D.C., Harden R. and Morgan K.T. (1994) - Nasal toxicity of chloroform in male F-344 rats and female B6C3F1 mice following a 1-week inhalation exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*, **125**, 2, 214-227.

Mink F.L., Brown T.J. and Rickabaugh J. (1986) - Absorption, distribution, and excretion of 14C-trihalomethanes in mice and rats. *Bull Environ Contam Toxicol*, **37**, 5, 752-758.

Moelwyn-Hughes E.A. (1957) - Thermodynamic properties of methyl iodide + chloromethane solutions. *Transactions of the Faraday Society*, **53**, 607-615.

Munson A.E., Sain L.E., Sanders V.M., Kauffmann B.M., White K.L., Jr., Page D.G., Barnes D.W. and Borzelleca J.F. (1982) - Toxicology of organic drinking water contaminants: trichloromethane, bromodichloromethane, dibromochloromethane and tribromomethane. *Environ Health Perspect*, **46**, 117-126.

CHLOROFORME

Murray F.J., Schwetz B.A., McBride J.G. and Staples R.E. (1979) - Toxicity of inhaled chloroform in pregnant mice and their offspring. *Toxicol Appl Pharmacol*, **50**, 3, 515-522.

NCI (1976) - Report on carcinogenesis bioassay of chloroform National Cancer Institute - Carcinogenesis Program. Bethesda, MD. Technical report series PG: YR: 1976, IP: VI.

Newell G.W. and Dilley J.V. (1978) - Teratology and acute toxicology of selected chemical pesticides administered by inhalation Stanford Research Institute. Menlo Park, CA 62pp. US NTIS, PB-277077.

OEHHA (2002) - ERU_i Chloroforme. Office of Environmental Health Hazard Assessment. http://www.oehha.ca.gov/air/chronic_rels/pdf/.

OEHHA (2003) - REL Chloroforme. Office of Environmental Health Hazard Assessment. http://www.oehha.ca.gov/air/chronic_rels/pdf/.

Oettel H. (1936) - [Effects of organics fluids on the skin]. *Arch Exp Pathol Pharmacol*, **183**, 641-696. (in German)

OMS IPCS (1994) - Environmental Health Criteria 163:Chloroform World Health Organisation, International Program on Chemical Safety (IPCS). <http://www.inchem.org/fullist.htm>.

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

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

Palmer A.K., Street A.E., Roe F.J., Worden A.N. and Van Abbe N.J. (1979) - Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. II. Long term studies in rats. *J Environ Pathol Toxicol*, **2**, 3, 821-833.

Pereira M.A., Lin L.H., Lippitt J.M. and Herren S.L. (1982) - Trihalomethanes as initiators and promoters of carcinogenesis. *Environ Health Perspect*, **46**, 151-156.

Pericin C. and Thomann P. (1979) - Comparison of the acute toxicity of clioquinol, histamine, and chloroform in different strains of mice. *Arch Toxicol*, Suppl 2, 371-373.

Phoon W.H., Goh K.T., Lee L.T., Tan K.T. and Kwok S.F. (1983) - Toxic jaundice from occupational exposure to chloroform. *Med J Malaysia*, **38**, 1, 31-34.

Phoon W.H., Liang O.K. and Kee C.P. (1975) - An epidemiological study of an outbreak of jaundice in a factory. *Ann Acad Med Singap*, **4**, 396-399.

Plummer J.L., Hall P.M., Isley A.H., Jenner M.A. and Cousins M.J. (1990) - Influence of enzyme induction and exposure profile on liver injury due to chlorinated hydrocarbon inhalation. *Pharmacol Toxicol*, **67**, 4, 329-335.

Prager J.C. (1995) - Environmental contaminant Reference Databook, Van Nostrand Reinhold, vol 1, pp. 453-457.

Reuber M.D. (1979) - Carcinogenicity of chloroform. *Environ Health Perspect*, **31**, 171-182.

CHLOROFORME

Rhee E. and Speece R.E. (1992) - Microbial degradation - chloroform, trichloroethylene - maximal decomposition rates in anaerobic treatment. *Water Sci Technol*, **25**, 3, 121-130.

Roe F.J., Palmer A.K., Worden A.N. and Van Abbe N.J. (1979) - Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. I. Long-term studies in mice. *J Environ Pathol Toxicol*, **2**, 3, 799-819.

Ruddick J.A., Villeneuve D.C., Chu I. and Valli V.E. (1983) - A teratological assessment of four trihalomethanes in the rat. *J Environ Sci Health [B]*, **18**, 3, 333-349.

Schroeder H.G. (1965) - Acute and delayed chloroform poisoning. *Br J Anaesthesiol*, **37**, 972-975.

Schwetz B.A., Leong B.K. and Gehring P.J. (1974) - Embryo- and fetotoxicity of inhaled chloroform in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, **28**, 3, 442-451.

Slooff W. (1979) - Detection limits of abiological monitoring system based on fish respiration. National Institute for water supply, Chemical biological division. Leidschendam.

Stewart M.E., Blogoslawski W.J., Hsu R.Y. and Helz G.R. (1979) - By-Products of oxidative biocides : toxicity to oyster larvae. *Marine Pollut Bull*, **10**, 166-169.

Taskinen H., Kyyronen P., Hemminki K., Hoikkala M., Lajunen K. and Lindbohm M.L. (1994) - Laboratory work and pregnancy outcome. *J Occup Med*, **36**, 3, 311-319.

Taylor D.C., Brown D.M., Keeble R. and Langley P.F. (1974) - Metabolism of chloroform. II. A sex difference in the metabolism of (14C) chloroform in mice. *Xenobiotica*, **4**, 165-174.

Templin M.V., Larson J.L., Butterworth B.E., Jamison K.C., Leininger J.R., Mery S., Morgan K.T., Wong B.A. and Wolf D.C. (1996) - A 90-day chloroform inhalation study in F-344 rats: profile of toxicity and relevance to cancer studies. *Fundam Appl Toxicol*, **32**, 1, 109-125.

Thompson D.J., Warner S.D. and Robinson V.B. (1974) - Teratology studies on orally administered chloroform in the rat and rabbit. *Toxicol Appl Pharmacol*, **29**, 3, 348-357.

Torkelson T.R., Oyen F. and Rowe V.K. (1976) - The toxicity of chloroform as determined by single and repeated exposure of laboratory animals. *Am Ind Hyg Assoc J*, **37**, 12, 697-705.

Toussaint M.W., Rosencrance A.B., Brennan L.M., Beaman J.R., Wolfe M.J., Hoffmann F.J. and Gardner H.S. (2001) - Chronic toxicity of chloroform to *Japanese medaka* fish. *Environ Health Perspect*, **109**, 1, 35-40.

Tumasonis C.F., McMarti D.N. and Bush B. (1987) - Toxicity of chloroform and bromodichloromethane when administered over a lifetime in rats. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, **7**, 4, 55-63.

Uchrin C.G. and Mangels G. (1986) - Chloroform sorption to New Jersey coastal plain ground water aquifer solids. *Environ Toxicol Chem*, **5**, 339-343.

CHLOROFORME

US EPA (1992) - Dermal exposure assessment: Principles and Applications U.S. Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment. Washington, DC. 392pp. Govt reports Announcements & Index (GRA&I), issue20, 1992. NTIS/PB92-205665. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

US EPA (1996) - Soil Screening Guidance: Technical Background Document U.S. Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment. Washington. may1996 167. NTIS/PB96-963502. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

US EPA (IRIS) (2001) - Chloroform - Reference dose for chronic oral exposure assessment (RfD. Carcinogenicity Assessment for lifetime exposure (ERUi). <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.

US EPA (1996) - Soil Screening Guidance: Technical Background Document. U.S. Environmental Protection Agency. Washington. Publication 9355.4-17A -EPA/540/R-95/128-PB96-963502. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

Van Beelen P. and Van Keulen F. (1990) - The kinetics of the degradation of chloroform and benzene in anaerobic sediment from the river Rhine. *Hydrobiol Bull*, **24**, 1, 13-21.

Van der Heijden C.A., Speijers G.J.A., Ros J.P.M., Huld H.J., Besemer A.C., Lanting R.W., Maas R.J.M., Heijna-Merkus E., Bergshoeff G., Gerlofsma A., W.C. M., Van der Most P.F.J., De Vri F.L., Janssen P.C.J.M., Knaap A.G.A.C., Huijgen C., Duiser J.A. and De Jong P. (1986) - Criteria document on chloroform National Institute of Public Health and Environmental Protection. Bilthoven. The Nederland. Report n°738513004.

van Vlaardingen P.L.A. and van Beelen P. (1992) - Toxic effects of pollutants on methane production in sediments of the river Rhine. *Bull Environ Contam Toxicol*, **49**, 780-786.

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

Wang P.Y., Kaneko T., Tsukada H. and Sato A. (1994) - Dose and route dependency of metabolism and toxicity of chloroform in ethanol-treated rats. *Arch Toxicol*, **69**, 1, 18-23.

Weiss G. (1986) - Hazardous Chemicals Data Book. Park Ridge New Jersey, Noyes Data Corporation, p 261, 2nd Ed.

Whitaker J.R. and Jones C.S. (1965) - Report of 1500 chloroform anesthetics administered with a precision vaporizer. *Anesthesiol Analg*, **44**, 60-65.

Winslow S.G. and Gerstner H.B. (1978) - Health aspects of chloroform-a review. *Drug Chem Toxicol*, **1**, 3, 259-275.