

## FICHE DEMETER

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

N° DEM 145

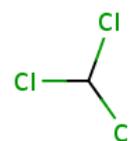
### Trichlorométhane

**Formule**  
CHCl<sub>3</sub>

**Numéro CAS**  
67-66-3

**Famille chimique**  
Hydrocarbures  
aliphatiques halogénés

**Formule éclatée**



**Synonymes**  
*Chloroforme*

**Names / Synonyms**  
*Trichloromethane,*  
*Chloroform.*

**FT INRS**  
FT 82

([www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox))

**Biotox**  
([www.inrs.fr/biotox](http://www.inrs.fr/biotox))

[Glossaire](#)

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

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Données insuffisantes	Légère augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux, lésions minimales de l'épididyme (souris uniquement)
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas d'effet
Période équivalente au 1 <sup>er</sup> trimestre chez la femme	Risque d'avortement spontané suspecté	Embryotoxicité : augmentation du nombre de résorptions en présence d'une toxicité maternelle. Non tératogène.
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : retard de croissance pondérale, anomalies du squelette en présence d'une toxicité maternelle.
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : pas d'effet
Allaitement	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible

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

### CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

<b>Classification Mutagène</b>	UE : non classée
<b>Classification Cancérogène</b>	UE : cancérogène catégorie 2 H351 IARC : 2B
<b>Classification Reproduction</b>	UE : toxique pour la reproduction catégorie 2, H361d
<b>Valeurs limites d'exposition professionnelle</b>	VLEP 8h = 2 ppm (10 mg/m <sup>3</sup> ) : valeur réglementaire contraignante MAK = 0,5 ppm (2,5 mg/m <sup>3</sup> )

## CARACTÉRISTIQUES

<b>Propriétés physicochimiques</b>	<b>Forme</b> : liquide incolore
	<b>Solubilité</b> : très peu soluble dans l'eau, miscible à la plupart des solvants organiques.
	<b>Volatilité</b> : volatil (tension de vapeur : 21,3 kPa à 20 °C)
	<b>Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poids moléculaire : 119,4</li> <li>• pKa : -</li> <li>• Liaison protéine : -</li> <li>• Coefficient de partage n-octanol/eau (<math>K_{ow}</math>) : <math>\log K_{ow} = 2</math></li> </ul>
	<b>Autre</b> : odeur étherée agréable détectable à partir d'environ 85 ppm.
	<b>Facteur de conversion</b> : 1 ppm = 4,99 mg/m <sup>3</sup>
<b>Toxicocinétique</b>	<b>Voies d'exposition</b> : essentiellement respiratoire et cutanée.
	<p><b>Métabolisme</b> : chez l'humain comme chez l'animal, le chloroforme est rapidement et intensivement absorbé par les voies respiratoires (80 %) et par voie orale (100 %). L'absorption par contact cutané est voisine de 10 %.</p> <p>Après absorption, il est largement distribué dans tout l'organisme par la circulation sanguine et atteint préférentiellement les tissus adipeux et le cerveau en raison de sa forte solubilité dans les lipides.</p> <p>Le chloroforme est métabolisé principalement dans le foie, où il subit une étape d'activation liée au cytochrome P450, que la réaction produite soit oxydante ou réductrice. La voie oxydative conduit <i>in vivo</i> principalement à la formation de dioxyde de carbone, métabolite principal. Elle génère également des métabolites intermédiaires toxiques tels que le phosgène. La voie réductrice conduit quant à elle à la formation d'un radical dichlorométhyl également très réactif. L'équilibre entre les voies oxydantes et réductrices dépend de l'espèce, du tissu, de la dose et de la pression partielle en oxygène.</p> <p>Le phosgène peut se lier de manière covalente aux composants nucléophiles des protéines tissulaires, de même qu'aux nucléophiles cellulaires ou encore aux têtes polaires des phospholipides. Le phosgène peut également réagir avec l'eau pour former du dioxyde de carbone et de l'acide chlorhydrique. Les données de la littérature attribuent la toxicité du chloroforme à ses métabolites : le phosgène serait responsable de liaisons irréversibles avec les composants nucléophiles hépatiques.</p> <p>Le chloroforme est éliminé soit sous forme inchangée, soit sous forme de dioxyde de carbone, par voie pulmonaire et, dans une moindre mesure, par voies urinaire et fécale.</p> <p>Sa demi-vie d'élimination serait de 7,9 h chez l'humain pour une exposition par inhalation. Par voie orale, la majorité du chloroforme est éliminée dans les 8 heures suivant l'exposition.</p> <p>Le passage transplacentaire du chloroforme a été démontré dans plusieurs espèces animales et chez l'humain. Il est excrété dans le lait maternel chez la femme et suspecté d'être présent dans le colostrum.</p>
<b>Indices biologiques d'exposition</b>	Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox accessible par le lien positionné en 1 <sup>ère</sup> page. Dans le cas contraire, les indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.

## DANGERS POUR LA REPRODUCTION

<b>Principales données humaines</b>		
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
Wennborg H, Bodin L, Vainio H, Axelsson G – Pregnancy outcome of personnel in Swedish biomedical research laboratories. <i>J Occup Environ Med.</i> 2000 ; 42 (4) : 438-46.	<i>Étude</i> : rétrospective	<i>Choix de l'effet analysé</i> : avortements, poids de naissance, malformations
	<i>Population</i> : femmes enceintes travaillant en laboratoire de recherche biomédicale dans un certain nombre d'universités	<i>Puissance</i> : -
	<i>Groupes de comparaison</i> : femmes travaillant dans les mêmes universités	<i>Biais, facteurs de confusion ou d'interaction</i> : pas de mesure des expositions, étude rétrospective (biais de mémorisation), tabagisme paternel non pris en compte.
	<b>Résultats</b>	
	L'équipe de Wennborg a publié en 2000 une enquête par questionnaire réalisée sur 622 femmes (856 grossesses) travaillant ou non en laboratoire de recherche biomédicale et donc potentiellement exposées à de nombreux agents dont certains solvants. L'étude a mis en évidence une augmentation non significative du risque d'avortement spontané associée à la manipulation de chloroforme (OR = 2,3 [0,9-5,9]).	
<b>Synthèse des données humaines</b>		
Les données ne permettent pas d'examiner les effets du chloroforme sur la reproduction ou le développement. Seule une étude rétrospective réalisée en milieu professionnel évoque un effet possible sur le risque d'avortement spontané.		
En juin 2011, le RAC a précisé dans ses conclusions se rapportant aux effets sur le développement, que les études épidémiologiques suggéraient une association entre l'exposition au chloroforme <i>via</i> l'eau de boisson et une baisse de poids des fœtus, le risque de mort néonatale, des anomalies chromosomiques et des malformations du palais. Néanmoins, la plupart des études épidémiologiques présentent des limites, telles que la concentration dans l'eau comme unique mesure de l'exposition, ou encore l'exposition concomitante possible à d'autres trihalométhanes ou d'autres sous-produits de désinfection.		

<b>Principales données animales</b>		
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>	
European Chemicals Bureau – European Union Risk Assessment Report. Chloroform. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities ; 2008 : 355 p.	<i>Étude</i> : -	<i>Doses</i> : -
	<i>Voie d'exposition</i> : -	<i>Modalité de traitement</i> : -
	<i>Animal</i> : -	<i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -
	<i>Sexe</i> : -	<i>BPL</i> : -
	<i>Substance</i> : -	<i>Méthode OCDE</i> : -
		<i>Cotation Klimisch</i> : -
	<b>Description des principaux effets observés</b>	
	-	
<b>Synthèse de l'évaluation des risques</b>		
<b>Toxicité sur la fertilité</b>		
En ce qui concerne la fertilité, seul un auteur rapporte chez les souris exposées par inhalation à des concentrations de 400 ou 800 ppm de chloroforme, une augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux (LOAEC estimée à 400 ppm ; Land et al., 1979-1981). Cette étude a été retenue dans la caractérisation du risque. Les autres données animales mentionnent par ailleurs la présence de lésions minimales de l'épididyme (Chapin et al., 1997).		
Les études de toxicité à doses répétées de 90 jours chez l'animal n'ont mis en évidence aucun autre effet sur la reproduction.		
Selon l'ECB, sur la base des données existantes, les effets sur la fertilité n'ont pas été jugés comme étant suffisamment sévères pour justifier une classification.		

## Toxicité sur le développement

Par inhalation, les études réalisées chez plusieurs espèces animales ont mis en évidence des effets sur le taux de gestation, le taux de résorption, la taille des portées et la viabilité des fœtus. Ces effets sont observés à des concentrations entraînant chez les mères une baisse de poids et de consommation d'aliments. D'autres effets, tels qu'une diminution du poids fœtal et de la longueur vertex-coccyx, de même que des anomalies macroscopiques ou des variations squelettiques ont été mentionnées.

### Études de toxicité sur le développement dans plusieurs espèces

Référence	Protocole	Doses	Toxicité maternelle	Effets sur le développement
Schwetz et al., 1974	Rats SD Inhalation 0, 30, 100, 300 ppm 7 h/j, J6-J15	30 ppm	↘ alimentation (J6-J7) LOAEC = 30 ppm (baisse poids maternel)	↗ anomalies du squelette LOAEC = 30 ppm
		100 ppm	↘ poids, ↘ alimentation, ↗ poids relatif du foie	↗ anomalies macroscopiques
		300 ppm	↘ alimentation, ↗ poids relatif du foie	↘ taux de gestation, ↘ taille des portées, ↗ résorptions, modification sex ratio, ↘ poids fœtus et longueur vertex-coccyx
Baeder et Hoffman, 1988	Rats Wistar Inhalation 0, 30, 100, 300 ppm 7 h/j, J7-J16 (gestation)	Toutes les concentrations	↘ alimentation, ↘ poids du corps	↗ du nombre de portées avec des résorptions totales de tous les embryons, ↘ longueur vertex-coccyx
			LOAEC = 30 ppm	LOAEC = 30 ppm
			-	↘ poids fœtus (300 ppm uniquement)
Baeder et Hoffman, 1991	Rats Wistar Inhalation 0, 3, 10, 30 ppm 7 h/j, J7-J16 (gestation)	3 ppm	↘ alimentation	↗ retard d'ossification
		10 ppm	↘ poids du corps LOAEC = 10 ppm	NOAEC = 10 ppm
		30 ppm		↘ poids des fœtus et longueur vertex-coccyx
Thompson et al., 1974	Rats SD Gavage 0, 20, 50, 126 mg/kg/j J6-J15 (gestation)	50 mg/kg/j	↘ alimentation et poids du corps	-
		126 mg/kg/j	-	↗ nombre d'implantations et ↘ poids des fœtus
Ruddick et al., 1983	Rats SD Intubation 0, 100, 200 et 400 mg/kg/j	Toutes les doses	↘ poids du corps, ↗ poids du foie, ↘ hématocrite, hémoglobine et GR	-
		400 ppm	↗ poids relatif des reins	↘ poids des fœtus, ↗ aberrations des sternèbres et nombre d'avortons
Murray et al., 1979	Souris CF-1 SD Inhalation 0, 100 ppm 7 h/j, J6-J15 / J1-J7 ou J8-J15 (gestation)	-	↘ poids du corps entre J1-J7 ou J8-J15, ↗ poids relatif du foie entre J6-J15 ou J8-J15, ↗ poids relatif des reins	↘ taux de gestation (J1-J7 ou J8-J15), ↗ résorptions (J1-J7), ↘ poids fœtus et longueur vertex-coccyx (J1-J7 ou J8-J15), ↗ fentes palatines (J8-J15), ↗ retard d'ossification des sternèbres (J1-J7 ou J8-J15)
Thompson et al., 1974	Lapins Gavage 0, 20, 35, 50 mg/kg/j J6-J18 (gestation)	Toutes les doses	-	Avortements complets (à toutes les doses)
		20 mg/kg/j	-	↘ poids fœtus (LOAEL)
		50 mg/kg/j	Mortalité, ↘ croissance pondérale	-

Burkhalter et Balster, 1979	Souris ICR 0, 31.1 mg/kg/j Traitement 3 semaines avant et pendant l'accouplement, la gestation et l'allaitement, aux petits directement	-	Non mentionnée	↘ croissance post-natale Faible score au test d'agrippement 5 et 7 jours après la naissance
Chapin et al., 1997	Souris Exposition continue sur 1 génération 0, 6.6, 15.9 et 41.2 mg/kg/j	-	↘ poids maternel à la mise bas (1 portée) et à J14 postnatal (1 portée) à la dose de 41.2 mg/kg/j	Pas d'effet significatif sur le nombre de portées par couple, la taille des portées, le nombre de petits vivants par portée, le sex ratio et le poids des petits à la naissance

Dans son analyse de 2011, le RAC conclu, à partir de l'analyse des mêmes données, que les études par inhalation avaient mis en évidence dans plusieurs espèces non seulement des effets sur le taux de gestation, le taux de résorption, la taille des portées et le nombre de fœtus vivants, le poids des fœtus et la longueur vertex-coccyx, mais avaient également permis d'observer des anomalies macroscopiques ou des variations squelettiques. Cependant, les effets sur le développement ont été observés dans ces études en présence d'une toxicité maternelle.

Les conclusions relatives à la classification sont similaires à celles de l'ECB en 2008.

Committee for Risk Assessment, RAC, Annex 1. Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at Community level of Chloroform; ECHA/RAC/DOC No CLH-O-0000001739-64-01/A1. ECHA, 2011 ([http://echa.europa.eu/documents/10162/13641/adopted\\_annex\\_1\\_bd\\_chloroform\\_en.pdf](http://echa.europa.eu/documents/10162/13641/adopted_annex_1_bd_chloroform_en.pdf)).

#### Synthèse des données animales

Le chloroforme n'a pas d'effet sur la fonction reproductrice des mâles ou des femelles. Par inhalation, une discrète atteinte de l'appareil reproducteur des mâles a été mise en évidence (légère augmentation du % de spermatozoïdes anormaux et lésions minimales de l'épididyme). Il est sans effet sur l'appareil reproducteur des femelles.

Le chloroforme est embryotoxique et fœtotoxique uniquement aux doses entraînant une toxicité maternelle chez le rat et la souris. Il n'est pas tératogène.

#### Autres données pertinentes

Les effets mutagènes n'ont pas été testés sur cellules germinales.

Par ailleurs, la testostérone jouerait un rôle dans l'induction de l'isoenzyme du Cyt P450 (CYP2E1) et pourrait ainsi justifier que les mâles soient plus sensibles que les femelles à la toxicité, par exemple rénale, du chloroforme (Toxicological review of chloroform. In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). US Environmental Protection Agency (EPA), 2001 [http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris\\_documents/documents/toxreviews/0025tr.pdf](http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0025tr.pdf)).

- Les effets du chloroforme sur la reproduction ou le développement ont été peu étudiés en milieu professionnel. Toutefois, une étude suédoise a mis en évidence un risque accru mais non statistiquement significatif d'avortements spontanés chez les femmes travaillant en milieu médical et manipulant du chloroforme. Ce résultat demande à être confirmé dans d'autres études.
- Dans les études de reproduction sur 1 génération (par voie orale ou par inhalation), aucun effet sur la fonction reproductive des mâles ou des femelles n'a été observé chez la souris. Seule une discrète atteinte épидидymaire a été décrite chez les mâles à la plus forte dose de 41 mg/kg/j dans une étude par inhalation chez la souris (Chapin et al., 1997). Par ailleurs, des effets sur la spermatogenèse (% de spermatozoïdes anormaux) ont été observés chez la souris uniquement au cours d'une exposition par inhalation (4 h/j, 5 jours). Les taux de spermatozoïdes anormaux étaient respectivement de 2,76 et 1,88 % aux doses de 800 et 400 ppm, *versus* 1,42 % chez les témoins.
- (Land et al., 1981). Les études de toxicité à doses répétées par voie orale chez le rat (0, 200, 400, 600, 900 ou 1 800 ppm pendant 90 jours) ou le chien (15 ou 30 mg/kg/j dans des capsules de gélatine, 6 jours/semaine pendant 7,5 ans) ont été sans effet sur l'appareil reproducteur des mâles ou des femelles.
- Les effets sur le développement ont été étudiés chez le rat, la souris et le lapin, aussi bien par voie orale que par inhalation. La plupart de ces études sur le développement ou sur plusieurs générations n'ont pas mis en évidence d'effet en absence de toxicité maternelle. La toxicité embryonnaire et/ou fœtale s'est manifestée le plus souvent par une baisse de poids des fœtus, associée ou non à la présence d'anomalies du squelette ou d'un retard d'ossification. Aucune étude n'a mis en évidence d'effet tératogène. Ces études ont conduit à une classification parmi les substances toxiques pour le développement.

## CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

### Fertilité

Les effets du chloroforme ont été testés dans des études sur une génération chez le rongeur, dans les deux sexes, et aucun effet sur la reproduction n'a été observé. Chez la souris, un effet sur la production de spermatozoïdes ainsi que des lésions de l'épididyme ont été mis en évidence. Ces effets sont cependant minimes, à la limite de la significativité et retrouvés de manière inconstante. Les règles actuellement considérées comme adéquates afin de détecter des signaux d'alerte de risque d'atteinte de la fertilité exigent que le produit soit testé sur deux générations.

Dans les deux sexes, des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. Si de telles difficultés existent, le rôle de l'exposition professionnelle sera évalué. Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

### Exposition durant la grossesse

Les effets du chloroforme sur le développement *in utero* ont été testés dans des études de bonne qualité, chez le rongeur et le non rongeur. La plupart des études ne trouvent aucun effet en absence de toxicité maternelle. Des signes de toxicité embryonnaire ou fœtale ont cependant été observés (baisse de poids, anomalies du squelette ou retards d'ossification). Dans l'Union Européenne le chloroforme est classé dans la catégorie 2 des substances suspectées d'être toxique pour la reproduction humaine (selon les critères du règlement CLP).

Une recherche de substitution de cette substance est recommandée. Si la substitution est impossible, il faudra évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme. Dans le cas où le produit est susceptible de pénétrer dans l'organisme, on évaluera le niveau d'exposition

selon les règles de l'art. En l'absence de VTR, la concentration à ne pas dépasser devra être inférieure à la NOAEL/100, soit 0,1 ppm. Les contacts cutanés seront également évités. Les conditions de travail devront être suffisamment sûres pour éviter tout risque accidentel susceptible de dépasser ces doses, même sur un temps court (quelques heures).

De plus, le chloroforme est un solvant organique et l'effet « famille » des solvants organiques doit être considéré. Les études épidémiologiques ont montré, pour des expositions à de fortes concentrations, une augmentation des avortements et des petits poids à la naissance. Testés individuellement sur l'animal, ces solvants ne montrent parfois pas d'effet. Nous considérons que pour les solvants organiques, il est conseillé d'exposer le moins possible les femmes enceintes. La Société Française de médecine du travail recommande une exposition inférieure à 10 % de la VME ou de l'IBE\*. Cette valeur serait proche de celle proposée ci-dessus (0,05 ppm en considérant la valeur MAK). En cas d'exposition concomitante à plusieurs solvants, la règle d'additivité des risques devra être utilisée  $C = C1/VMEX1 + C2/VMEX2 + \dots + Cx/VMEXx$  devra être inférieur à 0,1. Si une exposition par voie cutanée est possible, cette voie d'exposition sera également prise en compte et la mesure des marqueurs biologiques d'exposition sera privilégiée.

En l'absence de mesures précises d'exposition, il est conseillé de ne pas exposer une femme enceinte à ce produit et ce durant toute la grossesse.

Si malgré tout, une exposition au-delà des valeurs tolérées se produisait durant la grossesse, il serait nécessaire d'informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse.

Toutes les données concernant les conditions d'exposition lui seront fournies ainsi que les données toxicologiques. Les signaux d'alerte précédemment cités lui seront signalés. La conduite à tenir sera discutée entre ce spécialiste et le médecin du travail.

#### **Exposition durant l'allaitement**

Nous n'avons trouvé aucune étude publiée chez l'homme ou chez l'animal sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Dans le doute, on évitera d'exposer au chloroforme une femme allaitant à des niveaux supérieurs à ceux autorisés durant la grossesse. Cette position est renforcée par le fait qu'il s'agit d'un solvant organique excrété dans le lait maternel. En cas de signes cliniques chez l'enfant, une consultation pédiatrique est conseillée.

Les règles générales de prévention du risque chimique s'appliquent. Notamment l'employeur doit, pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition, procéder à l'évaluation des risques encourus pour la santé (Art. R. 231-54-2 du Code du travail CT). Il prend en compte entre autres « la nature, le degré et la durée d'exposition, les conditions dans lesquelles se déroulent les activités ».

L'employeur définit et applique les mesures de prévention visant à supprimer ou à réduire au minimum le risque d'exposition à des agents chimiques dangereux. Si les résultats de l'évaluation révèlent un risque pour la santé, ce risque doit être supprimé (Art. R. 231-54-6 du CT). En cas d'impossibilité, la substitution par un autre agent chimique moins dangereux est préconisée. Si elle n'est pas possible, l'émission de polluants doit être réduite au maximum, les polluants captés à la source et, en dernier lieu, des mesures de protection individuelle doivent être proposées.

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