

BROMOFORME – N° CAS : 75-25-2

IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE

Substance chimique	Bromoforme
Autres dénominations/synonymes	Tribromométhane
Numéro CAS	75-25-2
Formule moléculaire	CHBr ₃

VTR RETENUES

Type d'effet	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source, Année de révision
Effets à seuil	Orale (aiguë)	100	0,7 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	ATSDR, 2005
Effets à seuil	Orale (sub-chronique)	100	0,2 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	ATSDR, 2005
Effets à seuil	Orale (chronique)	1 000	0,02 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	US EPA, 1991 OMS, 2011
Effets sans seuil	Inhalation (chronique)	-	pas retenue	
Effets sans seuil	Orale (chronique)	-	7,9.10 ⁻³ (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	US EPA, 1991

PRINCIPALES ÉTUDES

Cette section rapporte les études sur lesquelles s'appuient les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR).

Effets à seuil

- **Voie orale**

(Condie et al., 1983)

Espèce étudiée : Souris CD-1.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 5 à 16 mâles/dose.

Voie d'exposition : voie orale par gavage.

Substance - forme chimique : bromoforme (pureté non précisée)

Temps et fréquence d'exposition : administration quotidienne pendant 14 jours.

Doses d'exposition / formes chimiques : 72 – 145 – 289 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

Lot témoin : oui.

Protocole : Le poids du corps est mesuré au premier et au dernier jour d'exposition. Le sang est recueilli pour une analyse biochimique à l'issue de l'exposition. Le cortex rénal est prélevé pour des mesures du transport actif de l'acide para-aminohippurique (PAH) par la méthode de Cross et Taggart et une analyse histopathologique est réalisée sur le foie et les reins.

Résultats / effets observés : Aucune altération du poids du corps n'est observée. Une diminution de la production de PAH de 30 % chez les animaux exposés à 289 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et une augmentation statistiquement significative de la glutamate-pyruvate transaminase sérique est également observée à cette dose. Des altérations mineures à modérées sont observées au niveau rénal et hépatique. Les effets hépatiques correspondent à une pâleur de la région centrolobulaire chez les animaux exposés aux doses de 145 et 289 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et une inflammation locale à 289 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Les effets rénaux sont une hyperplasie au niveau de l'épithélium pour des expositions à 289 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et une glomérulonéphrite à 145 et 289 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

Dose critique : Un LOAEL de 145 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et un NOAEL de 72 mg.kg⁻¹.j⁻¹ sont déterminés pour les effets centrolobulaires

Qualité de l'étude : 2, étude de bonne qualité présentant des limites ainsi certains éléments comme la pureté de la substance ne sont pas précisés. De plus, seuls quelques organes ont été prélevés pour examen anatomopathologique.

L'étude du (NTP, 1989) est constituée de plusieurs études : 14 jours (étude non rapportée ci-dessous), 13 semaines et 2 ans. Elles sont rapportées ci-dessous de manière indépendante pour plus de clarté :

NTP (1989) : Etude 13 semaines

Espèce étudiée : Rat F344/N et souris B6C3F1.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 10 animaux par dose et par sexe.

Voie d'exposition : voie orale par gavage.

Substance - forme chimique : bromoforme (95 à 97 % de pureté)

Temps et fréquence d'exposition : 5 j/semaine pendant 13 semaines.

Doses d'exposition / formes chimiques : 12 - 25 - 50 - 100 - 200 mg.kg⁻¹ dans l'huile de maïs pour les rats des deux sexes et 25 - 50 - 100 - 200 - 400 mg.kg⁻¹ dans l'huile de maïs pour les souris des deux sexes.

Lot témoin : oui.

Protocole : Un suivi régulier des animaux a été réalisé avec un examen général deux fois par jour et un suivi du poids corporel hebdomadaire. A l'issue de l'étude, un examen complet des animaux a été pratiqué ainsi qu'un examen histopathologique des différents organes pour les lots témoins et ceux exposés à la dose la plus élevée.

Résultats / effets observés :

Rat :

Aucun rat n'est mort avant la fin des 13 semaines d'exposition. Les poids corporel des rats exposés et témoins sont comparables. Les rats mâles exposés aux doses de 100 - 200 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et les rats femelles exposés à la dose la plus élevée sont tous léthargiques. Une légère diminution de l'incidence de la vacuolisation des hépatocytes est observée chez les rats mâles exposés quelle que soit la dose (3/10, 6/10, 5/10, 8/10, 8/10, 10/10 respectivement pour les doses de 0 - 12 - 25 - 50 - 100 - 200 mg.kg⁻¹.j⁻¹). L'effet est statistiquement significatif à partir de 50 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et la sévérité de cette lésion est augmentée à 200 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

Souris :

Une des 10 souris femelles exposées à 100 mg.kg⁻¹.j⁻¹ est morte avant la fin de l'exposition. Le poids corporel moyen des souris exposées à 400 mg.kg⁻¹.j⁻¹ est diminué de 8 % par rapport aux témoins pour les mâles. Une vacuolisation des hépatocytes est observée chez 5/10 et 8/10 des souris mâles respectivement aux doses de 200 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et de 400 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

Dose critique : Un NOAEL de 25 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et un LOAEL de 50 mg.kg⁻¹.j⁻¹ sont établis pour les lésions hépatiques chez le rat.

Qualité de l'étude : 1, étude de bonne qualité menée sous bonnes pratiques de laboratoire.

NTP (1989) : Etude 2 ans

Espèce étudiée : Rat F344/N et souris B6C3F1.

Sexe et nombre d'animaux par lot : 50 animaux par dose et par sexe.

Voie d'exposition : voie orale par gavage.

Substance - forme chimique : bromoforme (95 à 97 % de pureté)

Temps et fréquence d'exposition : 5 j/semaine pendant 103 semaines.

Doses d'exposition / formes chimiques : 100 - 200 mg.kg⁻¹ dans l'huile de maïs pour les rats des deux sexes et les souris femelles et 50 - 100 mg.kg⁻¹ dans l'huile de maïs pour les souris mâles.

Lot témoin : oui.

Protocole : Un suivi régulier des animaux a été réalisé : un examen général deux fois par jour et un suivi du poids corporel hebdomadaire. A l'issue de l'étude un examen complet des animaux a été pratiqué ainsi qu'un examen histopathologique des différents organes pour les lots témoins et ceux exposés à la dose la plus élevée.

Résultats / effets observés :Poids corporel et survie :

Les poids corporels moyens des rats mâles et femelles exposés à la dose la plus élevée sont diminués de 10 à 28 % par rapport aux témoins au cours de la deuxième année d'exposition. La survie chez les mâles exposés à la dose la plus élevée est significativement diminuée par rapport aux témoins après 91 semaines. Aucune différence significative n'est retrouvée chez les différents lots de rats femelles. Chez les souris, les poids moyen des souris femelles sont diminués de 5 à 16 % par rapport aux témoins. Il n'y a pas de différence de survie chez les souris mâles mais une diminution de la survie chez les souris femelles par rapport aux témoins est rapportée après 77 semaines. Une diminution de la survie de 50 % des souris femelles à toutes les doses après 92 semaines est en partie due à une infection utéro-ovarienne.

Rats :

Des polypes adénomateux ou des adénocarcinomes rares (en combinaison) du gros intestin (colon ou rectum) sont induits chez trois rats mâles à la dose la plus élevée et chez 9 rats femelles (8 à la dose la plus élevée et 1 à la dose faible).

Des modifications localisées et diffuses des graisses dans le foie (caractérisées par une vacuolisation hépatique) sont observées chez les rats avec une incidence de 23/50, 49/50, 50/50 chez les mâles et 19/50, 39/49, 46/50 chez les femelles respectivement pour les lots exposés à 0 – 100 – 200 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Une inflammation chronique hépatique est rapportée chez les rats mâles exposés et chez les rats femelles à la dose la plus élevée. L'incidence des nécroses hépatiques est augmentée chez les rats mâles à la dose la plus élevée et est diminuée chez les femelles exposées.

Chez les rats, une augmentation de l'incidence de l'inflammation chronique et des métaplasies squameuses des canaux des glandes salivaires (mâles et femelles), métaplasies squameuses de la prostate (mâles), des ulcères du pré-estomac (mâles) et une inflammation chronique des poumons (mâles) est rapportée. Une augmentation de l'incidence de la pigmentation de la rate est observée chez les rats femelles exposés à la plus forte dose. Les lésions des glandes salivaires et des poumons sont caractéristiques d'une infection au coronavirus chez les rats.

Les lésions néoplasiques surviennent chez les animaux exposés avec une incidence plus basse par rapport à celle des témoins pour des néoplasmes préputiaux chez les rats mâles, pour les polypes du stroma utérin chez les rats femelles, pour les adénomes de la glande pituitaire antérieure chez les rats mâles et femelles, pour les fibroadénomes mammaires chez les rats femelles.

Souris :

Une augmentation de l'incidence de l'hyperplasie des cellules folliculaires de la thyroïde chez les souris femelles à la dose la plus élevée et une augmentation des modifications des graisses hépatiques chez les souris femelles exposées. Ces effets ne sont pas retrouvés chez les souris mâles.

Les lésions néoplasiques surviennent chez les animaux exposés avec une incidence plus basse par rapport à celle des témoins pour les néoplasmes alvéolaires et bronchiolaires chez les souris mâles.

Dose critique :

Pour les effets non cancérogènes : vacuolisation des hépatocytes chez le rat : LOAEL de 100 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

Pour les effets cancérogènes : augmentation de l'incidence des tumeurs rares du gros intestin avec une relation dose effet chez les rats mâles et femelles .

Qualité de l'étude : 2 les doses utilisées sont trop élevées et la mortalité est trop importante chez les femelles probablement par infection.

Effets sans seuil

- **Voie orale**

Etude 2 ans du NTP rapportée ci-dessus.

CLASSIFICATION

Les classifications du CLP, de l'IARC et l'US EPA sont rapportées.

	Classement Cancérogène Mutagène Reprotoxique	Source
Cancérogène	Évalué mais pas classé ¹	(EU, 2009)
	Groupe 3 ²	(IARC, 1999)
	B2 : cancérogène probable pour l'homme ³	(US EPA, 1991)
Mutagenèse	Évalué mais pas classé	(EU, 2009)
Toxicité pour la reproduction	Évalué mais pas classé	(EU, 2009)

Les résultats aux différents tests de génotoxicité menés *in vitro* sur bactéries ou cellules de mammifères ou *in vivo* ne permettent pas de conclure quant au caractère génotoxique du bromoforme. De plus, le mécanisme de développement des tumeurs de l'intestin n'est pas connu.

¹ Pas d'accès au dossier de classification

² Classification basée sur l'absence de données épidémiologiques pertinentes et des données limitées chez l'animal sur la base de l'étude du NTP, 1988 et de l'étude de Theiss et al., 1977.

³ Classification basée sur l'insuffisance des données humaines et une évidence suffisante des données chez l'animal sur la base des études du NTP (1988) et de Theiss et al., 1977.

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE RÉFÉRENCE ET CHOIX DE VTR

Substances chimiques (n°CAS)	Valeur de référence	Source, Année de révision
EFFETS A SEUIL		
<i>Orale (aiguë)</i>		
Bromoforme (75-25-2)	0,7 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	ATSDR, 2005
<i>Orale (sub-chronique)</i>		
Bromoforme (75-25-2)	0,2 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	ATSDR, 2005
<i>Orale (chronique)</i>		
Bromoforme (75-25-2)	0,02 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	US EPA, 1991
	0,02 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	ATSDR, 2005
	0,018 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	OMS, 2011
EFFETS SANS SEUIL		
<i>Inhalation (chronique)</i>		
Bromoforme (75-25-2)	1.10 ⁻⁶ (µg.m ⁻³) ⁻¹	US EPA, 1991
<i>Orale (chronique)</i>		
Bromoforme (75-25-2)	7,9.10 ⁻³ (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	US EPA, 1991
	11.10 ⁻³ (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	OEHHA, 2003

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence**VTR à seuil**

- Inhalation**

Pas de valeur disponible.

- Voie orale**

Exposition aiguë

ATSDR

L'ATSDR propose un MRL de 0,7 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition aiguë au bromoforme par voie orale (ATSDR, 2005)

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale chez la souris pour une exposition à 0 – 72 – 145 – 289 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de bromoforme pendant 14 jours (Condie *et al.*, 1983). Une pâleur centrolobulaire est observée pour une exposition à 145 mg.kg⁻¹.j⁻¹, cet effet n'est pas retrouvé pour

des niveaux d'exposition plus bas. Un NOAEL de $72 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et un LOAEL de $145 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ sont donc retenus.

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude global de 100 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour prendre en compte l'extrapolation de l'animal à l'homme et d'un facteur 10 pour prendre en compte la variabilité au sein de l'espèce humaine.

Calcul : $72 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/100 = 0,72 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ arrondi à $0,7 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Indice de confiance : pas d'indice

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir pour une exposition aiguë au bromoforme par voie orale la VTR de $0,7 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de l'ATSDR.

Un seul organisme propose une valeur. Cette valeur est construite à partir d'une étude chez la souris dont la durée d'exposition et la voie d'exposition sont compatibles avec la VTR à élaborer. L'étude est de qualité recevable, l'effet critique et la dose critique sont cohérents avec le profil toxicologique de la substance. L'INERIS retient cette valeur.

Indice de confiance : moyen du fait des limites de l'étude clé et de l'effet critique.

Exposition sub-chronique

ATSDR

L'ATSDR propose un MRL de $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition sub-chronique au bromoforme par voie orale (ATSDR, 2005)

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale chez le rat et la souris exposés au bromoforme pendant 13 semaines (NTP, 1989). Une vacuolisation des hépatocytes est observée chez les rats mâles. Un NOAEL de $25 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et un LOAEL de $50 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ sont établis pour les lésions hépatiques chez le rat.

Un ajustement au temps a été pratiqué pour tenir compte du caractère discontinu de l'exposition de l'étude source : $\text{NOAEL}_{\text{ADJ}} = \text{NOAEL} \times 5 \text{ j}/7 \text{ j} = 17,85 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude global de 100 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour prendre en compte l'extrapolation de l'animal à l'homme et d'un facteur 10 pour prendre en compte la variabilité au sein de l'espèce humaine.

Calcul : $18 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/100 = 0,18 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ arrondi à $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Indice de confiance : pas d'indice

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir pour une exposition sub-chronique au bromoforme par voie orale la VTR de $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de l'ATSDR.

L'ATSDR (2005) propose une VTR, l'étude source sur laquelle elle repose est de bonne qualité, la construction de la VTR est clairement rapportée et cohérente, le choix des facteurs d'incertitude est adapté. L'INERIS retient cette valeur.

Indice de confiance : élevé en raison de la qualité de l'étude source et de la pertinence de l'effet critique.

*Exposition chronique***US EPA**

L'US EPA propose une RfD de 0,02 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique au bromoforme par voie orale (US EPA, 1991)

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale chez le rat et la souris exposés au bromoforme pendant 13 semaines (NTP, 1989). Une vacuolisation des hépatocytes est observée chez les rats mâles. Un NOAEL de 25 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et un LOAEL de 50 mg.kg⁻¹.j⁻¹ sont établis pour les lésions hépatiques chez le rat.

Un ajustement au temps a été pratiqué pour tenir du caractère discontinu de l'exposition de l'étude source : $NOAEL_{ADJ} = NOAEL \times 5 / 7 \text{ j} = 17,85 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude global de 1 000 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour prendre en compte l'extrapolation de l'animal à l'homme, d'un facteur 10 pour prendre en compte la variabilité au sein de l'espèce humaine et d'un facteur 10 du fait de l'utilisation d'une étude avec une exposition sub-chronique.

Calcul : $18 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/1\ 000 = 0,018 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ arrondi à 0,02 mg.kg⁻¹.j⁻¹

Indice de confiance : L'US EPA attribue un indice de confiance élevé à l'étude clé, moyen à la base de données et moyen dans la RfD développée.

ATSDR

L'ATSDR propose un MRL de 0,02 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique au bromoforme par voie orale (ATSDR, 2005)

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale chez le rat et la souris exposés au bromoforme pendant 103 semaines (NTP, 1989). Une vacuolisation des hépatocytes est observée chez les rats mâles. Un LOAEL de 100 mg.kg⁻¹.j⁻¹ est établi pour les lésions hépatiques chez le rat.

Un ajustement au temps a été pratiqué pour tenir du caractère discontinu de l'exposition de l'étude source : $LOAEL_{ADJ} = LOAEL \times 5/7 = 71,43 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude global de 3 000 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour prendre en compte l'extrapolation de l'animal à l'homme et d'un facteur 10 pour prendre en compte la variabilité au sein de l'espèce humaine et d'un facteur 3 du fait de l'utilisation d'un LOAEL. Un facteur supplémentaire 10 a été pris pour prendre en compte un LOAEL plus bas pour une durée d'exposition de 13 semaines dans l'étude du NTP (1989).

Calcul : $71 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/3\ 000 = 0,024 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ arrondi à 0,02 mg.kg⁻¹.j⁻¹

Indice de confiance : pas d'indice

OMS

L'OMS propose une TDI de 0,018 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique au bromoforme par voie orale (OMS, 2011)

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale chez le rat et la souris exposés au bromoforme pendant 13 semaines (NTP, 1989). Une vacuolisation des hépatocytes est observée chez les rats mâles. Un NOAEL de 25 mg.kg⁻¹.j⁻¹ est établi pour les lésions hépatiques chez le rat.

Un ajustement au temps a été pratiqué pour tenir du caractère discontinu de l'exposition de l'étude source : $NOAEL_{ADJ} = NOAEL \times 5/7 = 17,85 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude global de 1 000 a été appliqué correspondant à un facteur 10 pour prendre en compte l'extrapolation de l'animal à l'homme, d'un facteur 10 pour prendre en compte la variabilité au sein de l'espèce humaine et d'un facteur 10 du fait de l'utilisation d'une étude avec une exposition sub-chronique.

Calcul : $18 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/1\ 000 = 0,018 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ arrondi à 0,02 mg.kg⁻¹.j⁻¹

Indice de confiance : pas d'indice.

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique au bromoforme par voie orale la VTR chronique de $0,02 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de l'OMS et l'US EPA.

Trois organismes ont développé des valeurs pour des expositions chroniques au bromoforme l'US EPA (1991), l'ATSDR (2005) et l'OMS (2011). Les valeurs de l'US EPA et de l'OMS sont construites de manière identique. Les trois organismes ont retenu la même étude du NTP (1989) cependant l'US EPA et l'OMS ont basé leur valeur sur les résultats de l'exposition sub-chronique (étude de 13 semaines) alors que l'ATSDR a retenu les résultats de l'étude sur 2 ans. L'étude sur 2 ans présente des limites importantes tant sur le choix des doses et que de l'existence d'un fort taux de mortalité chez les femelles. Dans ces conditions, l'utilisation de l'étude sur 13 semaines est préférée. La valeur de l'ATSDR n'est pas retenue.

Le même effet critique est retenu dans les deux cas mais la dose critique est le NOAEL de $25 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour les effets sub-chroniques retenus par l'US EPA et l'OMS. L'utilisation des facteurs d'incertitude tient compte des différences des doses critiques : les deux organismes prennent un facteur 10 pour tenir de l'extrapolation à partir de l'animal et facteur 10 pour prendre en compte la variabilité au sein de l'espèce humaine. L'US EPA et l'OMS prennent un facteur supplémentaire pour tenir compte de la courte durée de l'étude source.

Les deux organismes, OMS et US EPA, aboutissent à la même valeur, elle sera donc retenue.

Indice de confiance : moyen du fait de l'utilisation d'une étude sub-chronique pour une exposition chronique.

VTR sans seuil

Le mécanisme d'action génotoxique ou non génotoxique n'est pas élucidé. Pour d'autres hydrocarbures halogénés, il a été montré que le mécanisme de génotoxicité était à seuil d'action.

- **Inhalation**

Exposition chronique

US EPA

L'US EPA propose un ERUi de $1,1.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ pour une exposition chronique au bromoforme par inhalation (US EPA, 1991)

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale chez le rat et la souris exposés au bromoforme pendant 103 semaines par gavage (NTP, 1989). Une extrapolation voie à voie a été menée à partir de la valeur obtenue pour une exposition par voie orale. Les données pharmacocinétiques suggèrent que l'absorption par voie orale est rapide et qu'il existe un mécanisme de métabolisation. La valeur par défaut correspondant à une absorption de 50 % a été utilisée en l'absence de données spécifiques pour une absorption par inhalation. En l'absence de données de cinétique suffisantes pour évaluer l'absorption par inhalation du bromoforme, le calcul de l'excès de risque pour une exposition par inhalation est basée sur la dose interne estimée pour une exposition par voie orale. Une concentration de $0,9 \mu\text{g.m}^{-3}$ a été déterminée pour un risque de 10^{-6} , de $9 \mu\text{g.m}^{-3}$ a été déterminée pour un risque de 10^{-5} et de $90 \mu\text{g.m}^{-3}$ a été déterminée pour un risque de 10^{-4} .

➤ CHOIX DE L'INERIS

L'INERIS propose de ne pas retenir de VTR pour une exposition chronique au bromoforme par inhalation.

Un seul organisme propose une valeur l'US EPA (1991), cette valeur est établie par extrapolation voie à voie en l'absence d'étude pour des expositions par inhalation. Cette valeur n'est pas jugée pertinente du fait de la voie d'administration utilisée, de la qualité de l'étude et de l'extrapolation menée à partir de tumeurs locales digestives.

• Voie orale

Exposition chronique

US EPA

L'US EPA propose un ERUo de $7,9 \cdot 10^{-3} \text{ (mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$ pour une exposition chronique au bromoforme par voie orale (US EPA, 1991)

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale chez le rat et la souris exposés au bromoforme pendant 103 semaines par gavage (NTP, 1989). Cette valeur repose sur l'augmentation de l'incidence des lésions rares du gros intestin chez les rats femelles : 0/50, 1/50, 8/50 respectivement pour les doses de 0, 100 et 200 $\text{mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$. Une dose équivalente humaine a été calculée elle est de 0 – 10,6 – 20,5 $\text{mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ respectivement pour les doses de 0, 100 et 200 $\text{mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ chez les rats femelles. L'extrapolation a été menée au moyen d'un modèle multiétapes linéarisé.

Une concentration de $1,3 \cdot 10^{-4} \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ a été déterminée pour un risque de 10^{-6} , $1,3 \cdot 10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ a été déterminée pour un risque de 10^{-5} et de $1,3 \cdot 10^{-2} \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ a été déterminée pour un risque de 10^{-4} .

OEHHA

OEHHA propose un ERUo de $11 \cdot 10^{-3} \text{ (mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$ pour une exposition chronique au bromoforme par voie orale (OEHHA, 2003)

Cette valeur est construite à partir de la même étude expérimentale du NTP (1989) et retient le même effet critique. A partir des doses estimées pour l'animal de 0 – 71,4 -142,8 $\text{mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$, un excès de risque a été calculé de $0,0016 \text{ (mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$ puis un équivalent pour l'homme de $0,011 \text{ (mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$ a été déterminé soit une concentration de $0,9 \cdot 10^{-4} \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ pour un risque de 10^{-6} et de $0,9 \cdot 10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ pour un risque de 10^{-5} .

➤ CHOIX DE L'INERIS

L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique au bromoforme par ingestion la VTR de $7,9 \cdot 10^{-3} \text{ (mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$ de l'US EPA.

Deux organismes proposent des valeurs l'US EPA (1991) et l'OEHHA (2003). Les deux valeurs sont construites à partir de la même étude. Le même critère d'effet est retenu : tumeurs rares du gros intestin. La différence réside dans la modélisation utilisée qui est peu détaillée. Le résultat des deux approches n'est pas très différent. En l'absence de certitude concernant le mécanisme d'action, l'INERIS propose de retenir la valeur établie par l'US EPA qui est celle la mieux décrite. Cette valeur correspond à une concentration de $1,3 \cdot 10^{-4} \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ pour un risque de 10^{-6} , de $1,3 \cdot 10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ pour un risque de 10^{-5} et de $1,3 \cdot 10^{-2} \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ pour un risque de 10^{-4} .

BIBLIOGRAPHIE

ATSDR (2005) - Toxicological Profile for Bromoform and Chlorodibromomethane. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=713&tid=128>.

Condie L.W., Smallwood C.L. and Laurie R.D. (1983) - Comparative Renal and Hepatotoxicity of Halomethanes: Bromodichloromethane, Bromoform, Chloroform, Dibromochloromethane and Methylene Chloride. *Drug and Chemical Toxicology*, **6**, 6, 563-578.

EU (2009) - RÈGLEMENT (CE) No 790/2009 de la Commission du 10 août 2009 modifiant, aux fins de son adaptation au progrès technique et scientifique, le règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges.

IARC (1999) - Bromoform. World health Organization, International Agency for Research on Cancer. Lyon. <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol71/069-bromoform.html>. p.1309-1316

NTP (1989) - Toxicology and Carcinogenesis Studies of Tribromomethane (Bromoform) (Cas N° 75-25-2) in F344/N Rats and B6C3F1 mice (Gavage Studies). Technical report N° 350. National Toxicology Program.

OEHHA (2003) - NO SIGNIFICANT RISK LEVEL (NSRL) FOR THE PROPOSITION 65 CARCINOGEN BROMOFORM. Office of Environmental Health Hazard Assessment. http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCMQFjAA&url=http%3A%2F%2Foehha.ca.gov%2Fprop65%2Fflaw%2Fpdf_zip%2FBromoformNSRL061303.pdf&ei=8Tx8VLLYM4bVaomJgrgC&usq=AFQjCNHteiu9hy35O7hldRatmUNf3usWg&bvm=bv.80642063,d.d2s.

OMS (2011) - Guidelines for drinking-water quality, fourth edition. World Health Organization. http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/dwg_guidelines/en/.

US EPA (1991) - Bromoform - Oral RfD Inhalation RfC and Carcinogenicity Assessment. <http://www.epa.gov/iris/subst/0214.htm>.