Risques sanitaires liés à la présence de formaldéhyde

dans les environnements intérieurs et extérieurs

Toxicité du formaldéhyde. État des connaissances sur la caractérisation des dangers et choix des valeurs toxicologiques de référence

- **Avis de l'Afsset**
- **Rapport d'expertise collective**

afsset

agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

Mai 2008

La Directrice générale

Maisons-Alfort, le 15 mai 2008

AVIS
de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

Relatif à l'évaluation des risques sanitaires pour la population générale liés à la présence de formaldéhyde dans les environnements intérieurs et extérieurs

Saisine Afsset n° 2004/016

L'Afsset a pour mission de contribuer à assurer la sécurité sanitaire dans le domaine de l'environnement et du travail et d'évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter. Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque.

Présentation de la question posée

Le 24 novembre 2004, l'Afsse (devenue Afsset par ordonnance du 1er septembre 2005) a été saisie par les ministères chargés de la santé et de l'écologie pour procéder à une évaluation des risques sanitaires pour la population générale liés à la présence de formaldéhyde dans les environnements intérieurs et extérieurs. La demande s'articule en cinq volets :

- Analyser les données toxicologiques ;
- Identifier précisément les produits concernés par la présence de formaldéhyde ;
- Analyser et quantifier les voies d'exposition et préciser les sources directes et indirectes de formaldéhyde ;
- Procéder à une évaluation du risque global pour la population générale tant pour les effets cancérogènes que pour les autres effets. Une attention particulière sera portée à la population sensible que constituent les enfants ;
- Indiquer l'existence de produits de substitution non ou moins dangereux, selon les types d'utilisation.

Le 30 décembre 2004, le ministère chargé du travail a sollicité l'Agence afin d'étendre le champ de la saisine aux aspects relatifs à l'exposition des travailleurs.

Contexte

Le formaldéhyde connaît de multiples applications en raison de ses propriétés physico-chimiques en tant que biocide, conservateur ou fixateur. Le formaldéhyde est présent dans de nombreux produits de construction et de consommation d'usage courant (produits de

La population peut être exposée au formaldéhyde par les voies aérienne, orale ou cutanée.

Le formaldéhyde est un polluant de l'air intérieur, l'exposition à cette substance en milieu intérieur représente environ 98% de l'exposition aérienne de la population.

En juin 2004, le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) a reclassé le formaldéhyde du groupe 2A (substance probablement cancérogène pour l'homme) au groupe 1 (substance cancérogène avérée pour l'homme) sur la base d'études épidémiologiques en milieu du travail portant sur la survenue de cancers du nasopharynx par inhalation.

Le 3 janvier 2005, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a été saisie par le ministère chargé de la santé, afin de déterminer s'il existe aujourd'hui des produits de santé (médicaments avec autorisation de mise sur le marché, préparations magistrales, officinales et hospitalières, produits cosmétiques, dispositifs médicaux et autres produits de santé) contenant du formaldéhyde ou des substances libérant du formaldéhyde, d'établir la liste des catégories de produits concernés, de quantifier leur utilisation, de procéder à une évaluation du rapport bénéfice/risque et d'indiquer la possibilité de substitution.

Le 16 septembre 2005, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie par le ministère chargé de la santé pour procéder à une expertise pour les médicaments vétérinaires et les catégories d'aliments destinés à l'homme ou à l'animal ainsi que les matériaux et objets destinés à entrer au contact des denrées susceptibles de contenir du formaldéhyde ou des substances libérant du formaldéhyde. L'Afssa doit transmettre à l'Afsset tout renseignement relevant du domaine de sa compétence susceptible d'enrichir l'évaluation des risques.

Ces deux demandes s'articulent avec l'expertise conduite par l'Afsset, notamment à travers une participation des deux Agences au groupe de travail « Formaldéhyde ».

Organisation de l'expertise collective

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

L'Afsset a confié l'instruction de cette saisine à un groupe de travail mis en place en février 2005. Ce dernier a été rattaché au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » en octobre 2005.

Le présent avis de l'Agence concerne uniquement l'analyse des données toxicologiques et l'évaluation des risques sanitaires associés à l'exposition de la population générale au formaldéhyde. L'expertise relative à l'exposition spécifique en milieu professionnel est en cours et fera l'objet d'un avis ultérieur.

L'avis se base pour les aspects scientifiques sur les rapports finaux issus d'une expertise collective et référencés ci-dessous :

<u>Concernant l'analyse des données toxicologiques</u>

- un rapport Afsset « Toxicité du formaldéhyde. Etat des connaissances sur la caractérisation des dangers et choix des valeurs toxicologiques de référence (VTR) » rédigé par le groupe de travail « Formaldéhyde ».

Le CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » a adopté ce rapport et a émis un avis lors de la séance du 1er décembre 2006. Les données de ce rapport ont été actualisées en 2008, notamment par les conclusions d'une journée internationale d'échange et de réflexion sur la relation dose-effet du formaldéhyde, organisée les 19 et 20 novembre 2007 par l'Afsset.

<u>Concernant l'évaluation des risques sanitaires pour la population générale</u>

- un rapport commandité par l'Afsset et intitulé « Evaluation des risques sanitaires liés aux expositions de la population française au formaldéhyde dans l'air » rédigé par l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris) et transmis le 4 juillet 2007. Ce rapport a été élaboré avec l'appui scientifique de l'Institut de veille sanitaire (InVS) et les contributions du groupe de travail mis en place par l'Afsset sur ce sujet.

Ce rapport a été soumis au CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » en février, mars et juin 2007 puis en février 2008. Il a également fait l'objet d'une présentation au CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » en septembre 2007 puis en janvier 2008. Ce rapport a été adopté par le CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » lors de la séance du 27 mars 2008.

Méthodologie

L'expertise a observé la démarche méthodologique suivante pour l'évaluation des risques sanitaires liés à l'exposition pour la population générale et retient les éléments ci-dessous.

1. Identification des dangers

Concernant les effets sanitaires, l'Agence considère que :

- le formaldéhyde exerce une toxicité locale au niveau des sites d'exposition directe (œil, sphère ORL, tractus gastro-intestinal, peau) ;
- par voie aérienne :
  - les effets critiques du formaldéhyde chez l'homme sont des irritations oculaires et des voies respiratoires, observés pour des expositions aiguë et chronique ;
  - le formaldéhyde est à l'origine de cancers du nasopharynx par voie aérienne chez l'homme sur la base d'études épidémiologiques en milieu du travail ;
  - en l'état actuel des connaissances, chez l'homme, un lien de causalité entre inhalation de formaldéhyde et risque de leucémie et de cancers des sinus et de la cavité nasale ne peut être formellement établi ;
  - l'analyse du mécanisme d'action indique que l'effet cancérogène survient à des concentrations induisant une prolifération associée à une cytotoxicité et que la génotoxicité du formaldéhyde est principalement observée au niveau du site de contact à des concentrations élevées ;
  - les effets irritants, qui apparaissent à des doses plus faibles que celles susceptibles d'induire de tumeurs, sont considérés comme des effets précurseurs de l'induction des tumeurs observées à de plus fortes concentrations. Ce constat soutient l'hypothèse d'un mécanisme cancérogène à seuil d'action et le choix des effets irritants comme effets critiques;
  - les actions irritante ou sensibilisante du formaldéhyde aggravant les pathologies allergiques n'ont pas été démontrées ;
  - en l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de se prononcer sur la sensibilité particulière des enfants exposés au formaldéhyde ;
- par voie orale :
  - il existe peu de données chez l'homme, hormis les cas d'intoxication pour des expositions aiguës. Les effets observés sont des lésions gastriques et intestinales (nécroses et ulcérations liées au phénomène de corrosion) ;
  - chez l'animal, pour des expositions aiguës et chroniques, les effets critiques du formaldéhyde sont des irritations gastriques ;
  - il n'y a pas de données épidémiologiques concernant l'induction de tumeurs par cette voie et les résultats des études chez l'animal sont équivoques ;
- par voie cutanée :

- les effets critiques du formaldéhyde chez l'homme sont des irritations et des sensibilisations cutanées ;
- le formaldéhyde diminuerait le délai d'apparition de tumeurs initiées par le DMBA (7,12-diméthylbenz[a]anthracène) ;

- en l'état actuel des connaissances, il n'existe pas de preuves suffisamment étayées permettant de conclure pour les voies d'exposition étudiées en faveur d'un danger concernant la reproduction et le développement embryofœtal ;

2. Caractérisation des relations dose-effet

Concernant les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR), l'Agence considère que :

- par voie aérienne :
  - il est pertinent de retenir les effets irritants locaux (oculaire, nasal) comme effets critiques précurseurs d'effets plus sévères en particulier des cancers ;
  - afin de protéger des effets cancérogènes, il convient de sélectionner les VTR à seuil pour des durées d'exposition aiguë, intermédiaire et chronique.
- par voie orale :
  - les VTR proposées s'appuient sur le seul effet considéré chez l'animal qui est l'irritation gastrique ;
- par voie cutanée :
  - les données actuellement disponibles ne permettent pas de construire une VTR pour cette voie.

Les VTR figurant en annexe de cet avis sont retenues pour la conduite de l'évaluation des risques sanitaires associés à l'exposition au formaldéhyde.

3. Quantification de l'exposition

L'évaluation de l'exposition dans les environnements intérieurs (incluant les bureaux[1]) et extérieurs pour la population générale porte sur les adultes et les enfants.

Les situations d'exposition étudiées couvrent l'utilisation ponctuelle de produits de consommation courante (par exemple, lingettes pour sols, nettoyants vitres, bougies parfumées) ou d'autres produits pour des durées courtes (de quelques minutes à quelques heures) mais incluent également des durées plus longues dans différents environnements intérieurs et extérieurs (par exemple, logements, écoles, crèches).

Des essais de caractérisation d'émission de formaldéhyde sur 32 produits sélectionnés par l'Afsset (selon des critères de prix) ont été réalisés par le Centre scientifique et technique du bâtiment (CSTB). Tous les produits sur le marché n'ont pu faire l'objet de tests expérimentaux ; aussi les conclusions issues de cette étude restent strictement limitées aux produits testés.

4. Caractérisation des risques sanitaires

La cancérogénicité du formaldéhyde au niveau du nasopharynx est établie sur la base de preuves épidémiologiques pour des expositions par inhalation. En accord avec la demande

[1] Dans les présents travaux, les bureaux sont assimilés à des logements ou établissements recevant du public en raison de similitudes en termes d'exposition. En effet, les personnes travaillant dans des bureaux ne manipulent pas de produits contenant du formaldéhyde mais ils y sont exposés à travers différents équipements et mobiliers au même titre que les personnes à leur domicile.

initiale, l'expertise s'est attachée à répondre sur les conséquences sanitaires de la seule exposition par voie respiratoire dans les environnements intérieurs et extérieurs. La caractérisation des risques sanitaires pour une exposition par voie cutanée n'a pas été conduite, faute de VTR existantes.

L'Afsset a ainsi coordonné l'évaluation quantitative des risques sanitaires incluant l'ensemble des situations d'exposition identifiées, aiguës et chroniques, pour les classes d'âge concernées. Cette évaluation a été réalisée sans cumul des situations entre elles. Les conséquences de la fréquentation de plusieurs lieux au cours d'une journée ont ensuite été analysées.

Résultats de l'expertise collective

L'Agence souligne les points suivants :

- Une exposition aiguë au formaldéhyde liée à l'utilisation de produits de consommation courante, peut conduire, dans des conditions normales d'utilisation, à des irritations oculaires et nasales, qu'il s'agisse d'expositions au formaldéhyde émis ou formé secondairement. Ces conclusions ne sont valables que pour les références des produits testés dans le cadre de cette étude et ne sauraient être extrapolées à l'ensemble des produits présents sur le marché français ;
- dans un contexte d'exposition chronique au formaldéhyde, dans les environnements intérieurs :
    - la majorité de la population française est exposée à un risque de survenue d'irritations oculaires et nasales liées à la présence de formaldéhyde dans le logement, quel que soit l'emploi du temps de la personne. Les mesures d'exposition réalisées attestent d'un dépassement des VTR chroniques protégeant de ces irritations. Toutefois, la fréquence de survenue et la sévérité des effets irritants au sein de cette population ne sont pas connues ;
    - l'exposition des enfants dans les crèches ou écoles doit être prise en compte. Même si ces lieux considérés individuellement ne conduisent pas à mettre en évidence un risque, ils contribuent à l'exposition cumulée au formaldéhyde dans une journée ;
    - pour les bureaux et les lieux de loisir, les rares données disponibles ne montrent pas un dépassement de la VTR. Toutefois, certains lieux peuvent contribuer à l'exposition au formaldéhyde de la population qui les fréquente régulièrement et ne doivent pas être exclus ;
    - concernant le risque cancérogène, malgré la méconnaissance de la relation dose-réponse, les concentrations maximales estimées restent largement inférieures aux seuils mentionnés dans la littérature considérés comme protecteurs de l'apparition du cancer du nasopharynx. Le risque pour la population générale de développer un cancer du nasopharynx suite à l'inhalation de formaldéhyde seul semble négligeable au vu des niveaux de concentration mesurés actuellement dans l'air. Toutefois, l'effet combiné du formaldéhyde à d'autres composés n'a pas été étudié.

Recommandations de l'expertise collective

Compte tenu des incertitudes et méconnaissances restantes sur la toxicité du formaldéhyde, l'Agence recommande :

1) En termes d'amélioration des connaissances sur la caractérisation du danger du formaldéhyde :

Par voie aérienne :

- étudier l'existence d'une sensibilité particulière des enfants suite à l'exposition au formaldéhyde;
- approfondir les connaissances sur un lien éventuel entre le risque de leucémie et l'exposition au formaldéhyde par des études mécanistiques et épidémiologiques ;

Par voie orale :

- effectuer une veille approfondie sur la toxicité du formaldéhyde (données d'intoxications, saisine du réseau de toxicovigilance par exemple) ;

Par voie cutanée :

- conduire des études expérimentales afin de compléter les données sur le potentiel irritant et sensibilisant du formaldéhyde, en vue d'élaborer une VTR cutanée.

Pour l'ensemble des voies :

- Inciter la conduite d'études toxicologiques et épidémiologiques afin d'évaluer les effets reprotoxiques du formaldéhyde en particulier sur le développement embryofœtal ;
- Evaluer la possible additivité des doses d'exposition provenant des diverses voies d'exposition.

2) En termes d'amélioration des connaissances sur les sources et les niveaux d'exposition au formaldéhyde pour la population générale :

- acquérir des données sur la fréquence de survenue de l'irritation nasale, oculaire et cutanée au sein de la population générale en particulier chez les enfants ;
- identifier les sources prépondérantes d'émissions de formaldéhyde dans les environnements intérieurs en hiérarchisant les contributions de chacune de ces sources (par exemple, vernis, peinture) ;
- étudier la relation entre les compositions et les émissions des produits de consommation courante et autres produits, de manière à pouvoir éventuellement prédire le profil émissif sur la base de leur composition (par exemple, présence de libérateurs de formaldéhyde dans la composition) ;
- documenter les concentrations de formaldéhyde dans l'air intérieur des bureaux ;
- acquérir des données précises sur l'emploi du temps de la population française dans les différents milieux intérieurs (par exemple, transports, gymnases) afin de mieux estimer les expositions.

3) En termes de réduction des expositions :

- limiter l'usage du formaldéhyde et définir des limites de concentration maximale dans les produits de construction et de consommation courante ; pour cela, mettre en application le protocole Afsset « Procédure de qualification des produits de construction sur la base de leurs émissions de COV, de formaldéhyde et de critères sanitaires »[2] pour les produits de construction solides et étendre cette procédure de qualification aux autres sources de COV, notamment les produits de construction liquides et le mobilier ;
- améliorer l'étiquetage des produits de consommation courante (par exemple, produits ménagers, vernis, colles) de manière à limiter l'usage des produits les plus émissifs ;
- encourager une meilleure ventilation des environnements intérieurs ;
- s'appuyer sur les valeurs guides de qualité d'air intérieur proposées pour le formaldéhyde[3] pour mettre en place des stratégies de surveillance et de gestion éventuelles.

La Directrice générale

Dr Michèle FROMENT-VEDRINE

[2] Procédure d'évaluation des risques sanitaires concernant les composés organiques volatils (COV) et le formaldéhyde émis par les produits de construction et d'aménagement intérieur. Afsset. Octobre 2006.

[3] VGAI court terme (2 heures) : 50 µg.m^{-3}; VGAI long terme : 10 µg.m^{-3} (Afsset, 2007)

afsset

agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

Evaluation des risques sanitaires liés à la présence de formaldéhyde dans les environnements intérieurs et extérieurs

Toxicité du formaldéhyde. Etat des connaissances sur la caractérisation des dangers et choix des valeurs toxicologiques de référence

Saisine n°2004/016

RAPPORT
d'expertise collective

CES « Substances chimiques »

Groupe de travail « Formaldéhyde»

Mai 2008

253 Avenue du Général Leclerc - 94701 MAISONS-ALFORT CEDEX
☎ 01 56 29 19 30 - 🖷 01 43 96 37 67 - http://www.afsset.fr

Mots clés

Formaldéhyde, toxicité, irritation, cancer, nasopharynx, valeurs toxicologiques de référence.

Présentation des intervenants

GROUPE DE TRAVAIL

Président

M. Jérôme Lavoué – Chargé de recherche, Institut universitaire romand de santé au travail (a démissionné en avril 2008)

Membres

M. Pierre-André Cabanes – médecin en charge de l'évaluation des risques sanitaires (Service des études médicales, EDF-GDF), membre du CES « Milieux aériens »

Mme Christine Cézard – Pharmacien toxicologue, CAP Lille, membre du CES « Substances chimiques »

M. Gérard Deroubaix – Directeur du pôle Environnement - Santé, Institut Technologique Forêt Cellulose Bois-construction Ameublement (FCBA, anciennement CTBA)

M. Christian Elichegaray – président du CES « Milieux aériens »

Mme Véronique Ezratty. Médecin service des Etudes Médicales EDF-GDF. Évaluation des risques sanitaires. Médecin attaché à l'Institut Gustave Roussy, membre du CES « Milieux aériens »

Mme Jocelyne Just – (a démissionné en février 2006)

M. Alain Lombard – (a démissionné en novembre 2007)

M. François-Marie Pailler – (a démissionné en novembre 2006)

M. Christophe Paris – CHU Nancy, membre du CES « Milieux aériens »

M. Guy Perrault – Expert conseil, Guy Perrault Consultation en R&D et expertise en sécurité et santé au travail

Mme Corinne Pilorget – hygiéniste industrielle, INVS

M. François Plénat – Chef de service d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU Nancy

Mme Martine Ramel – ingénieur de qualité de l'air, Ineris, membre du CES « Milieux aériens »

Organismes

AFSSA	représenté par	M. Fernando Aguilar – Docteur en Sciences, Coordinateur scientifique, Unité d'évaluation des risques physico-chimiques, Direction de l'évaluation des risques nutritionnels et sanitaires
		M. Pierre Maris – Ingénieur de recherche, Docteur en pharmacie, Directeur adjoint Laboratoire études vétérinaires sur les médicaments et les désinfectants
AFSSAPS	représenté par	M. Fabien Lavergne – Evaluateur toxicologue, Unité veille toxicologique

		M. Dominique Masset – Unité veille toxicologique
		Mme Cécile Verdier, en remplacement de Mmes Delerme et Kot - département d'évaluation des produits cosmétiques, biocides et de tatouage
CAPTV	représenté par	Mme Claudine Cabot – Centre antipoison de Toulouse
		M. Jacques Manel – Centre antipoison Nancy
Circ	représenté par	M. Yann Grosse
CSC	représenté par	M. Jacques Bédouin (a démissionné en février 2006)
CSTB	représenté par	Mme Séverine Kirchner – membre du CES « Milieux aériens », docteur en chimie de la pollution, coordinatrice scientifique de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur, Division santé et bâtiment
		M. François Maupetit – Division santé
INERIS	représenté par	Mme Corinne Mandin – ingénieur, Direction des risques chroniques, Unité évaluation des risques sanitaires
		Mme Blandine Doornaert, docteur en toxicologie (a démissionné en juillet 2007)
INRS	représenté par	M. Stéphane Binet – Toxicologue, remplaçant de Mme Annie Laudet depuis avril 2007, pharmacien toxicologue
		M. Raymond Vincent – Chef de l'unité Caractérisation du risque chimique, Département métrologie des polluants
INVS	représenté par	M. Frédéric Dor – Pharmacien, Evaluateur impact sanitaire, Unité méthodes et investigations, Département santé environnement
LNE	représenté par	Mme Béatrice Lalère, remplaçante de Mme Ramaz et M. Weber
MSA	représenté par	M. Antoine Schwoerer (a démissionné en février 2008)

RAPPORTEURS AUPRES DU CES « SUBSTANCES CHIMIQUES »

ADOPTION DU RAPPORT PAR LE COMITE D'EXPERTS SPECIALISES

- Evaluation des risques liés aux substances chimiques – 5 mai, 29 septembre, 1er décembre 2006 et 29 mai 2008

Président

M. Michel GUERBET – A compléter

Membres

M. Pierre-Marie BADOT – Chrono-Environment, CNRS, Université de Franche-Comté

Mme Claire BEAUSOLEIL – Pharmacien toxicologue responsable des évaluations des substances chimiques au BERPC

Mme Christine CEZARD – Pharmacien toxicologue, CAP Lille

M. Michel DESLAURIERS – Médecin toxicologue, pôle de toxicologie industrielle, EDF

M. Pascal EMPEREUR-BISSONNET – Evaluateur de risque en santé environnement

Mme Brigitte ENRIQUEZ – Professeur de pharmaco-toxicologie – Ecole nationale vétérinaire d'Alfort

M. Olivier FARDEL – Professeur des Universités en toxicologie

Mme Hélène FENET – Pharmacien, Maître de conférence, département sciences de l'environnement et santé publique

M. Luc FERRARI – Pharmacien toxicologue

M. Luc FONTANA – Praticien hospitalier en médecine du travail

Mme Nathalie FOUILHE SAM-LAI – Pharmacien toxicologue, centre anti-poison

Mme Barbara GOUGET – Toxicologue à l'AFSSA

Mme Dominique GUENOT – A compléter

M. Cong Khanh HUYNH – Dr ès Sciences, Ingénieur chimiste en santé au travail. Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, IST.

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, évaluation des risques liés à la femme enceinte en entreprise

Mme Béatrice LALERE – Docteur en chimie analytique et en environnement, LNE

Mme Annie LAUDET-HESBERT – Retraitée de l'INRS en toxicologie

M. Jean-Pierre LEPOITTEVIN – Professeur des universités en dermatochimie

Mme Anne-Christine MACHEREY – Docteur en toxicologie, spécialisée dans la prévention du risque chimique

Mme Florence MENETRIER – Chef de projet – Pharmacien, CEA

Mme Annie PFOHL-LESZKOWICZ – Professeur des universités en toxicologie

M. Daniel PICART – Retraité de l'enseignement et de la recherche en chimie structurale

M. Alain-Claude ROUDOT – Enseignant chercheur en statistique et analyse de risque

Mme Béatrice SECRETAN – Docteur en toxicologie au Circ spécialisée dans l'évaluation de la cancérogénicité des substances

Mme Anne STEENHOUT – Chimiste à compléter

M. Robert TARDIF – Chimiste et toxicologue, spécialisé en santé environnement et santé au travail

M. Eric THYBAUD – Ecotoxicologue

Il a également fait l'objet d'une présentation au CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » le 15 décembre 2006.

Après prise en compte des commentaires, le rapport a été approuvé par les membres du groupe de travail le 17 octobre 2006. Une version actualisée a été rédigée sur la base des dernières publications scientifiques parues entre mai 2006 et janvier 2008.

Le rapport a été adopté par le CES « Substances chimiques » le 1er décembre 2006 et le 29 mai 2008 pour sa version actualisée.

COORDINATION SCIENTIFIQUE

M. Guillaume Boulanger – Chef de projets scientifiques

M. Christophe Rousselle – Toxicologue, chef de l'unité « Toxicologie »

Mme Cécilia Solal – Toxicologue, chef de projets scientifiques

Appui scientifique

Mme Nathalie Bonvallot – Toxicologue, chef de projets scientifique

M. Hugues Modelon – Toxicologue, chef de projets scientifique

Secrétariat administratif

Mme Séverine Boix – Afsset

Mme Romy Collet - Afsset

CONTRIBUTIONS EXTERIEURES AU GROUPE DE TRAVAIL

« Résumé de la partie de la monographie du Circ sur l'exposition au formaldéhyde et les leucémies » (Mme Fatiha El Ghissassi et M. Robert Baan - Circ)

Rapport de synthèse « Effets sur la santé – Formaldéhyde » - Comité d'experts spécialisés Afsset « Valeurs limites d'exposition professionnelle ». A paraître.

AUDITION DE PERSONNALITES EXTERIEURES

Incidence des teneurs en aldéhydes mesurées dans l'air intérieur et extérieur sur des patients sujets à l'asthme (17 octobre 2006) :

- Mme Caroline Marchand – Docteur en chimie physique de l'université Louis Pasteur de Strasbourg
- M. Stéphane Le Calvé – CNRS Strasbourg, Centre de géochimie de la surface

Journées internationales d'échange (19 et 20 novembre 2007) :

- Mme Bette Meek – Santé Canada
- Mme Agnès Schulte – BfR (Institut allemand d'évaluation des risques)
- M. Klaus-Erich Appel – BfR (Institut allemand d'évaluation des risques)
- Mme Aafje Van der Burght – Health council of the Netherlands
- M. Gerard Mulder - Health council of the Netherlands

SOMMAIRE

Expertise collective : synthèse et conclusions 9

Abréviations 15

Liste des tableaux 17

Liste des figures 17

Liste des annexes 17

1 Résumé 18

2 Contexte et objectifs 19

3 Informations générales sur le formaldéhyde 23
3.1 Identification de la substance 23
3.2 Propriétés physicochimiques 23
3.3 Classifications existantes 24

4 Caractérisation des dangers 26
4.1 Toxicocinétique 26
4.2 Identification des dangers 28
4.2.1 Toxicité aiguë 28
4.2.1.1 Par voie aérienne 28
4.2.1.2 Par voie orale 32
4.2.1.3 Par voie cutanée 32
4.2.1.4 Par voie sous-cutanée 32
4.2.2 Toxicité intermédiaire et chronique, effets non cancérogènes 32
4.2.2.1 Par voie aérienne 32
4.2.2.2 Par voie orale 37
4.2.2.3 Par voie cutanée 38
4.2.3 Potentiel sensibilisant et allergisant 38
4.2.3.1 Par voie aérienne 38
4.2.3.2 Par voie cutanée 39
4.2.4 Potentiel génotoxique 40
4.2.4.1 Mutations géniques 40
4.2.4.2 Activité clastogène 40
4.2.4.3 Lésions primaires de l'ADN 41
4.2.4.4 Transformation cellulaire 41
4.2.5 Cancérogénicité 42
4.2.5.1 Par voie aérienne 42
4.2.5.2 Par voie orale 44
4.2.5.3 Par voie cutanée 45
4.2.5.4 Par voie sous-cutanée 45
4.2.6 Toxicité sur la reproduction et le développement embryofœtal 45
4.2.6.1 Par voie aérienne 45
4.2.6.2 Par voie orale 45
4.2.6.3 Par voie cutanée 46
4.2.6.4 Par voie sous-cutanée 46
4.3 Mécanisme d'action du formaldéhyde 46
4.4 Relation dose-réponse 47
4.4.1.1 Effets non cancérogènes 47
4.4.1.2 Effets cancérogènes 48

5 Identification des Valeurs Toxicologiques de Référence 50
5.1 Par voie aérienne 50
5.1.1 Effets non cancérogènes 50
5.1.2 Effets cancérogènes 52

5.2 Par voie orale 53

6 Discussion 55

6.1 Cohérence des effets 55

6.1.1 Par voie aérienne 55

6.1.1.1 Effets non cancérogènes 55

6.1.1.2 Effets cancérogènes 55

6.1.2 Par voie orale 55

6.1.3 Par voie cutanée 56

6.2 Cohérence toxicocinétique et toxicodynamique 56

7 Conclusions 57

7.1 Effets critiques retenus 57

7.1.1 Par voie aérienne 57

7.1.2 Par voie orale 57

7.1.3 Par voie cutanée 58

7.2 Valeurs Toxicologiques de Référence retenues 58

7.3 Autres effets 58

8 Bibliographie 60

ANNEXES 65

Expertise collective : synthèse et conclusions

afsset agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

AVIS du CES «Evaluation des risques liés aux substances chimiques»

Relatif à l'analyse des données toxicologiques disponibles sur le formaldéhyde

Saisine AFSSET n° 2004/016

Considérant la révision, sur la base d'études épidémiologiques en milieu du travail, de la classification du formaldéhyde par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) en juillet 2004, de la catégorie 2A (substance probablement cancérogène pour l'homme) à la catégorie 1 (substance cancérogène avérée pour l'homme) pour le cancer du nasopharynx ;

Considérant la saisine transmise en juillet 2004, à l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) par les ministères chargés de la santé et de l'emploi, en vue d'une éventuelle révision de la classification du formaldéhyde selon la directive 67/548/CEE et la proposition de l'INRS de révision de la classification du formaldéhyde en juillet 2005, de la catégorie 3 (substance préoccupante en raison d'effets cancérogènes possibles pour l'homme) à la catégorie 1 (substance cancérogène pour l'homme) pour le cancer du nasopharynx sur la base des études citées plus haut ;

Considérant les deux saisines transmises à l'Afsse, devenue Afsset par ordonnance en date du 1er septembre 2005, par les Ministères chargés de la santé, de l'écologie et de l'emploi en date du 24 novembre et du 30 décembre 2004, faisant suite à la saisine du 28 avril 2004 relative à la procédure d'évaluation des risques sanitaires concernant les composés organiques volatils (COV) émis par les produits de construction ;

Considérant l'arrêté du 13 juillet 2006 émanant de la Direction générale du travail modifiant l'arrêté du 5 janvier 1993 fixant la liste des substances, préparations et procédés cancérogènes au sens du 2ème alinéa de l'article R.231-56-1 du code du travail, visant à rendre applicable aux travaux exposant au formaldéhyde de manière anticipée, à compter du 1er janvier 2007, les règles renforcées relatives à la prévention des risques induits par les agents CMR de catégorie 1 ou 2 ;

Considérant d'une part, la mise en place en date du 24 février 2005, d'un groupe de travail « Formaldéhyde » coordonné par l'Afsset, sous l'égide du Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Evaluation des risques liés aux milieux aériens », et, d'autre part, le rattachement de ce groupe au CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » pour l'analyse des données toxicologiques disponibles relatives au formaldéhyde ;

Considérant les discussions intervenues sur la base du rapport présenté au CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » lors des séances du 5 mai 2006, du 29 septembre 2006 et du 1er décembre 2006 ;

Considérant les discussions intervenues sur la base du rapport présenté au CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » lors des séances du 23 juin 2006 et du 6 octobre 2006 ;

Et sur le fond :

Considérant le danger lié au formaldéhyde en tant que tel et excluant celui des molécules potentiellement libératrices de formaldéhyde ;

Considérant que les effets toxiques du formaldéhyde sont essentiellement établis sur la base d'études toxicologiques et épidémiologiques par voie aérienne ;

Considérant le rapport « Toxicité du formaldéhyde. Etat des connaissances sur la caractérisation des dangers et choix des valeurs toxicologiques de référence » transmis par le groupe de travail « Formaldéhyde » en novembre 2006 et dans l'attente de données plus complètes et actualisées sur les produits contenant du formaldéhyde, sur les expositions de la population générale et professionnelle, sur les risques associés à ces expositions et sur les moyens de substitution existants ;

le CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » conclut que :

1. Concernant les effets sanitaires :

- le formaldéhyde exerce une toxicité locale au niveau des sites d'exposition directe (œil, sphère ORL, tractus gastro-intestinal, peau) ;
- pour l'exposition par voie aérienne :

- les effets critiques du formaldéhyde chez l'homme sont des irritations oculaires et des voies respiratoires ;
- le formaldéhyde est à l'origine de cancers du nasopharynx par voie aérienne chez l'homme ;
- le formaldéhyde est à l'origine de cancers des fosses nasales (carcinomes des cellules squameuses) chez le rat dans de nombreuses études ;
- en l'état actuel des connaissances, un lien de causalité ne peut être établi formellement chez l'homme, entre inhalation de formaldéhyde et risque de leucémie et de cancers des sinus et de la cavité nasale ;
- l'analyse du mécanisme d'action indique que l'effet cancérogène survient à des concentrations induisant une prolifération associée à une cytotoxicité et que la génotoxicité du formaldéhyde est principalement observée au niveau du site de contact à des concentrations élevées ;
- les effets irritants, apparaissant à des doses plus faibles sans induire de tumeurs, seraient des effets précurseurs de l'induction des tumeurs observées à de plus fortes concentrations, ce qui soutient l'hypothèse d'effets critiques à seuil pouvant conduire à l'apparition de cancer du nasopharynx ;
- les actions irritante ou sensibilisante du formaldéhyde aggravant les pathologies consécutives à des phénomènes allergiques n'ont pas été démontrées ;
- en l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de se prononcer sur la sensibilité particulière des enfants exposés au formaldéhyde ;

• pour la voie d'exposition orale :
  - les effets critiques du formaldéhyde chez l'animal sont des irritations gastriques ;
  - des lésions œsogastriques (de type corrosif) ont été mises en évidence chez l'homme, mais la cohérence entre les données animales et humaines est difficile à évaluer ;
  - il n'y a pas de données épidémiologiques sur l'induction de tumeurs par cette voie et les résultats des études chez l'animal sont équivoques ;
• pour la voie d'exposition cutanée :
  - les effets critiques du formaldéhyde chez l'homme sont des irritations et des sensibilisations cutanées ;
  - le formaldéhyde diminuerait le délai d'apparition de tumeurs initiées par le DMBA (7,12-diméthylbenz[a]anthracène) ;
• concernant la reproduction et le développement embryofœtal, il n'existe pas, en l'état actuel des connaissances, de preuves suffisamment étayées permettant de conclure pour les voies d'exposition étudiées ;

2. concernant les VTR :

- pour la voie d'exposition aérienne :
  - il semble plus pertinent de retenir les effets irritants locaux comme effets critiques précurseurs d'effets plus sévères en particulier des cancers ;
  - cela revient à sélectionner les VTR à seuil pour une durée d'exposition aiguë, intermédiaire et chronique ;
  - les VTR ainsi construites protègent des effets cancérogènes du formaldéhyde au niveau du nasopharynx ; les VTR sans seuil ne seront donc pas retenues dans le cadre de ce travail ;
- pour la voie d'exposition orale :
  - les seuls effets considérés sont des irritations gastriques chez l'animal retenues pour la construction des VTR proposées ;
- pour la voie d'exposition cutanée :
  - les données actuellement disponibles ne permettent pas de construire une VTR pour cette voie ;
- les VTR figurant en annexe de cet avis sont retenues pour la conduite de l'évaluation des risques sanitaires associés à l'exposition au formaldéhyde.

Compte tenu des incertitudes et méconnaissances restantes sur la toxicité du formaldéhyde, le CES recommande :

- pour la voie d'exposition aérienne :
  - d'étudier l'existence d'une sensibilité particulière des enfants suite à l'exposition au formaldéhyde notamment par le suivi des résultats de l'étude épidémiologique allemande en cours (GerES IV 2003-2006) ;
  - d'approfondir la connaissance d'un lien éventuel entre le risque de leucémie et l'exposition au formaldéhyde :
    i. par des études mécanistiques ;
    ii. par des études épidémiologiques ;
- pour la voie d'exposition orale :
  - d'effectuer une veille approfondie sur la toxicité du formaldéhyde (données d'intoxications, saisine du réseau de toxicovigilance par exemple) ;
- pour la voie d'exposition cutanée :
  - de compléter les données actuellement disponibles sur le potentiel irritant et sensibilisant du formaldéhyde en vue d'élaborer une VTR cutanée ;
- d'inciter la conduite d'études toxicologiques et épidémiologiques afin d'évaluer les effets reprotoxiques du formaldéhyde en particulier sur le développement embryofœtal.

Fait à Maisons-Alfort, le 01/12/2006,

Vincent Danel,

Président du CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques »

ANNEXE

Tableau récapitulatif des Valeurs toxicologiques de référence (VTR) retenues par le groupe de travail pour la caractérisation des risques liés au formaldéhyde

Organisme (année)	Valeur VTR	Effet critique
Voie aérienne		
aiguë		
ATSDR (1999)	50 $\mu g.m^{-3}$	Irritation des yeux et du nez (homme)
OEHHA (1999)	94 $\mu g.m^{-3}$	Irritation des yeux et du nez (homme)
intermédiaire*		
ATSDR (1999)	30 $\mu g.m^{-3}$	Irritation nasopharyngée et lésions de l'épithélium nasal (singe Cynomolgus)
chronique		
OEHHA (1999)	3 $\mu g.m^{-3}$	Irritation oculaire et nasale, lésions histopathologiques de l'épithélium nasal (homme)
ATSDR (1999)	10 $\mu g.m^{-3}$	Lésions histopathologiques de l'épithélium nasal (homme)
Voie orale		
intermédiaire*		
ATSDR (1999)	0,3 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$	Changements histologiques pré-estomac, inflammation (rat)
chronique		
OMS (2005)	0,15 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$	Irritation tractus gastro-intestinal (rat)

* d'après l'ATSDR, de 14 jours à 1 an

Abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

Afssa : Agence française de sécurité sanitaire des aliments

Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

ATSDR : Agency for toxic substances and disease registry

BAF : Bioaccumulation factor (facteur de bioaccumulation)

BCF : Bioconcentration factor (facteur de bioconcentration)

BFR : Bundesinstitut für Risikobewertung (Institut fédéral allemand d'évaluation des risques)

BMD : Benchmark dose

CAS : Chemical abstracts service

CHL : Chinese hamster lung

CHO : Chinese hamster ovary

CICAD : Concise international chemical assessment documents

CIIT : Chemical industry institute of technology

Circ : Centre international de recherche sur le cancer

CA : Concentration admissible

CT : Concentration tolérable

CT0,05 : Concentration tumorigène 5%

DECOS : Dutch expert committee on occupational standards

DEP : Débit expiratoire de pointe

DMBA : 7,12-diméthylbenz[a]anthracène

ERU : Excès de risque unitaire

FTE : Fumée de tabac environnementale

HSDB : Hazardous substances data bank

HRIPT : Human Repeated Insult Patch Test

INRS : Institut national de recherche et de sécurité

IUR : Inhalation unit risk

LLNA : Local Lymph Node Assay

LMS : Linearized multistage

LOAEL : Lowest observed adverse effect level (Dose/Concentration minimale avec effet nocif observé – D/CMENO)

MRL : Minimal risk level

MVK : Moolgavkar Knudson

NCI: National cancer institute

NOAEL : No observed adverse effect level (Dose/Concentration sans effet nocif observé – D/CSENO)

OEHHA : Office of environmental health hazard assessment

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Otorhinolaryngé

Pa : Pascal (unité)

REL : Reference exposure level

RfC/D : Reference concentration/dose

RIVM : Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Institut national hollandais pour la santé publique et l'environnement)

SHE : Syrian hamster embryo

UDS : Unscheduled DNA synthesis

UF : Facteur d'incertitude (*Uncertainty factor*)

US EPA : United States Environmental protection agency

VTR : Valeur toxicologique de référence

Liste des tableaux

Tableau 1 : documents de référence retenus en première intentin pour l'évaluation toxicologique du formaldéhyde 21

Tableau 3 : Références bibliographiques retenues issues de l'interrogation de Medline 2000-2005 concernant les voies orales et cutanées 21

Tableau 4 : Références bibliographiques suggérées par le groupe de travail 22

Tableau 5 : Identification du formaldéhyde 23

Tableau 6 : Propriétés physico chimiques 23

Tableau 7 : Caractéristiques de dégradation 24

Tableau 8 : Relations dose-effet pour le formaldéhyde chez l'homme par voie aérienne (toxicité aiguë) 28

Tableau 9 : Synthèse des NOAEL et LOAEL (ou assimilés) identifiés dans la littérature pour des expositions aiguës chez l'homme au formaldéhyde 30

Tableau 10 : Synthèse des NOAEL et LOAEL (ou assimilés) identifiés dans la littérature pour des expositions chroniques chez l'homme au formaldéhyde (études professionnelles et environnementales) 34

Tableau 11 : VTR du formaldéhyde pour des expositions par voie aérienne 52

Tableau 12 : VTR du formaldéhyde pour des expositions par voie orale 54

Tableau 13 : VTR retenues pour la caractérisation des risques 58

Liste des figures

Figure 1 : Métabolisme du formaldéhyde (FDH : formaldéhyde déshydrogénase ; GSH : glutathion ; THF : tétrahydrofolate) 27

Figure 2 : Mécanisme global de l'action du formaldéhyde dans l'organisme 46

Liste des annexes

Annexe 1 : Lettres des saisines 66

Annexe 2 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine 69

Annexe 3 : Liste des références bibliographiques issues de l'interrogation de Medline (2000-2005) .. 76

1 Résumé

La présente étude est réalisée dans le cadre de la saisine adressée à l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) par les Ministères en charge de l'écologie, de la santé et du travail en date du 24 novembre et 30 décembre 2004. Cette saisine demande notamment une analyse des données toxicologiques disponibles relatives au formaldéhyde (pour tout type d'effet et toute voie d'exposition). Le contexte de classification du formaldéhyde par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) comme « cancérogène avéré chez l'homme » (groupe 1) a motivé la recherche d'éléments de compréhension du mécanisme d'action cancérogène de cette substance.

L'analyse des dangers du formaldéhyde a mis en exergue les irritations oculaires et respiratoires, que ce soit pour des doses élevées pendant une courte durée, ou pour des doses plus faibles dans un contexte d'exposition chronique, ainsi que les effets cancérogènes au niveau du nasopharynx dans le cas d'expositions chroniques chez l'homme. Les résultats des tests de génotoxicité et les données sur le mécanisme d'action cancérogène du formaldéhyde permettent de conclure à l'existence d'un seuil pour les effets cancérogènes au niveau du nasopharynx (cytotoxicité associée à une prolifération régénérative, génotoxicité aux doses cytotoxiques). Par voie orale, les données chez l'homme sont lacunaires. Seules des données chez l'animal mettent en évidence des effets irritants au niveau du tractus gastro-intestinal. Enfin, par voie cutanée, le formaldéhyde est une substance irritante sensibilisant

Une recherche des valeurs toxicologiques de référence (VTR) proposées par des organismes reconnus a également été menée, dans le cadre de la saisine (caractérisation du risque global). Après analyse critique des études clés retenues et de la méthode de construction des VTR proposées, des VTR ont été retenues dès lors que leur qualité scientifique est apparue suffisamment robuste. Pour la voie aérienne, il s'agit des VTR aiguës et chroniques pour des effets à seuil de type irritation oculaire et nasale, proposées par l'ATSDR et l'OEHHA. Les VTR aiguës sont égales à 50 et 94 $\mu g.m^{-3}$, les VTR chroniques égales à 3 et 10 $\mu g.m^{-3}$. Le groupe de travail « Formaldéhyde », constitué par l'Afsset en réponse à la saisine, ayant conclu à un effet à seuil pour les effets cancérogènes du formaldéhyde, aucune VTR sans seuil n'a été retenue. Pour la voie orale, il s'agit des VTR intermédiaire de l'ATSDR et chronique de l'OMS, égales respectivement à 0,3 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ et 0,15 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$. Enfin, aucune VTR n'est proposée pour la voie cutanée.

Ce travail révèle la caractérisation de la courbe dose-réponse qui mérite la poursuite d'un travail d'expertise approfondi. Il est recommandé que des travaux soient menés à moyen terme pour pallier ces lacunes. Des incertitudes existent toujours sur la possible relation entre exposition au formaldéhyde et survenue d'asthme, notamment chez les enfants.

2 Contexte et objectifs

Le formaldéhyde est un composé normalement présent dans l'organisme et retrouvé à l'état naturel dans l'environnement, résultant de processus tels que la combustion de masse. Ce composé organique volatil est également présent dans de nombreux produits utilisés ou consommés par l'homme (matériaux de construction, médicaments et cosmétiques, colles, vernis, peintures, produits ménagers, cigarettes etc.). Il est notamment utilisé comme intermédiaire de synthèse, comme agent désinfectant ou biocide.

En juin 2004, le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) a reclassé le formaldéhyde du groupe 2A « cancérogène probable » au groupe 1 « cancérogène certain chez l'homme », sur la base d'études épidémiologiques en milieu du travail portant sur la survenue de cancers du nasopharynx par inhalation.

A la suite de ce reclassement, de nombreuses associations de consommateurs ont effectué des tests d'émissions de formaldéhyde sur des produits d'utilisation courante (de type produits ménagers), et ont interpellé les pouvoirs publics sur cette substance. Par ailleurs, les différentes études effectuées en France et en Europe ces dernières années (Clarisse *et al.* 2003, Jurvelin *et al.* 2001) ont montré que la population est exposée à cette substance principalement via l'environnement intérieur. L'exposition par la voie respiratoire est donc particulièrement bien documentée. De plus, un rapport récent du *Joint Research Center* de la Commission Européenne a montré que la voie d'exposition orale n'était pas négligeable (consommation d'eau et d'aliments) (Commission Européenne, 2005). Les études disponibles sur ce type d'exposition sont malheureusement peu nombreuses mais il semblerait que la biodisponibilité du formaldéhyde par voie orale soit faible.

Dans ce contexte, les pouvoirs publics ont souhaité que des études soient conduites afin d'évaluer les risques sanitaires encourus par la population française pour toutes les voies d'expositions pertinentes.

Dans ce cadre, l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsse devenue Afsset par ordonnance du 1er septembre 2005) a été saisie le 24 novembre 2004 par la Direction Générale de la Santé (DGS), la Direction des Etudes Economiques et de l'Evaluation Environnementale (D4E) et la Direction de la Prévention des Pollutions et des Risques (DPPR), pour évaluer les risques sanitaires liés au formaldéhyde dans les environnements intérieurs et extérieurs. Une demande complémentaire de la Direction des Relations du Travail (DRT) a été reçue le 30 décembre 2004 afin de prendre en compte également l'environnement professionnel (Annexe 1). La demande comporte cinq volets :

- analyser les **données toxicologiques** ;
- identifier les **produits concernés** par la présence de formaldéhyde ;
- analyser et quantifier les **voies d'exposition**, différenciant notamment les sources directes et indirectes (inventaires et poids relatifs) ;
- procéder à une **évaluation du risque global** pour la population générale et les professionnels (une attention particulière sera portée à la population sensible que constituent les enfants), concernant les effets cancérogènes et les autres effets ;
- indiquer des **produits de substitution** non ou moins dangereux selon les usages.

Pour répondre à cette demande, l'Afsset a constitué en février 2005 un groupe de travail, dont la composition figure au début de ce rapport (analyse des déclarations publiques d'intérêt en Annexe 2).

Par ailleurs, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) a été saisie pour évaluer les risques liés au formaldéhyde dans les produits cosmétiques, les médicaments, les préparations magistrales, officinales et hospitalières, les dispositifs médicaux et autres produits de santé. En réponse à cette saisine, l'Afssaps a mis en place un groupe de travail le 4 avril 2005 auquel l'Afsset a été associée.

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (Afssa) a également été saisie afin de conduire une évaluation des risques associés à l'exposition au formaldéhyde dans les aliments et les médicaments vétérinaires. Les résultats de ces évaluations conjointes (Afssa et Afssaps) seront intégrés dans l'évaluation du risque sanitaire global conduite par l'Afsset.

De même, l'Afsset a tenu compte des informations disponibles dans la proposition de révision de la classification européenne du formaldéhyde comme cancérogène 1 (C1) par l'Institut National de la Recherche et de la Sécurité (INRS), qui a été saisi à cette fin par la DGS et la DRT en juillet 2004. Ce dossier a été présenté pour la première fois au « Technical Meeting » européen de novembre 2005. Actuellement, les discussions sont suspendues dans l'attente de la publication d'une actualisation des données de la cohorte NCI (National Cancer Institute) qui devraient être disponibles en fin d'année 2008.

L'objet de ce rapport est de présenter une analyse des données toxicologiques existantes en fonction des voies et durées d'exposition et du type d'effet afin de poser les bases permettant de répondre au premier volet de la saisine de l'Afsset.

Dans un premier temps, pour effectuer l'analyse des informations toxicologiques sur le formaldéhyde, les données déjà synthétisées dans des documents de référence publiés par des organismes institutionnels reconnus ont été référencées (Tableau 1). En effet, le formaldéhyde fait partie des molécules pour lesquelles un grand nombre de données est disponible. Toutefois, les synthèses les plus récentes (2004, 2005 et 2006) ne tiennent compte que de la voie respiratoire. Ainsi, pour les autres voies (orale et cutanée), une recherche bibliographique supplémentaire a été effectuée sur la base de données "Medline" pour la période 2000-2005, avec les mots-clefs "formaldehyde" AND "health effects". Les publications relatives aux techniques analytiques et mesures d'exposition ainsi que celles éditées dans une autre langue que l'anglais et le français n'ont pas été retenues (Annexe 3). Ainsi, cette recherche bibliographique révèle que les études scientifiques récentes publiées sur les effets liés aux expositions orales ou cutanées au formaldéhyde sont peu nombreuses (Tableau 2).

Dans un second temps, les effets du formaldéhyde considérés par le groupe de travail comme pertinents pour être retenus dans le cadre de l'évaluation des risques ont fait l'objet d'une analyse approfondie. A cette fin, la consultation et l'analyse des publications scientifiques citées dans les synthèses générales ainsi qu'une recherche bibliographique complémentaire ont été effectuées, couvrant les données publiées jusqu'en mai 2006.

Par ailleurs, l'Afsset a invité les experts du groupe de travail, pendant la durée de leur mandat, à proposer des articles supplémentaires jugés pertinents. En fonction de ces informations, le document sera mis à jour si nécessaire (Tableau 3).

Tableau 1 : documents de référence retenus en première intention pour l'évaluation toxicologique du formaldéhyde

Document	Sujet	Année
OMS, UNEP, ILO : fiche IPCS	Toxicologie pour toutes les voies et durées d'expositions	1989
IRIS US EPA	Synthèse sur les effets pour toutes les voies d'exposition chroniques	1991
Données de classification Circ (ancienne version de la monographie)	Effets génotoxiques et cancérogènes	1997
OEHHA Cal EPA	Synthèse sur les effets pour toutes les durées d'exposition par voie respiratoire	1999
Profil toxicologique ATSDR	Toxicologie pour toutes les voies et durées d'expositions	1999
Evaluation LSIP2 Canada	Toxicologie et exposition pour toutes les voies et durées d'expositions	2001
OMS Air quality Guidelines	Synthèse sur les effets pour toutes les durées d'expositions par voie respiratoire	2001
OMS, UNEP, ILO : fiche CICAD 40	Toxicologie et exposition pour toutes les voies	2002
Nordic Council of Ministers	Toxicologie et évaluation du risque	2003
Données de classification Circ (résumé)	Effets génotoxiques et cancérogènes	2004
Fiche toxicologique INERIS	Synthèse, notamment sur les effets par voie respiratoire	2005
Document INDEX (European Commission)	Synthèse sur les effets pour toutes les durées d'expositions par voie respiratoire	2005
INRS, proposition de classification en cancérogène de catégorie 1	Synthèse sur les effets toxiques par voie respiratoire et orale	2005
Fiche toxicologique INRS	Synthèse sur la toxicité et les réglementations	2006

Tableau 2 : Références bibliographiques retenues issues de l'interrogation de Medline 2000-2005 concernant les voies orales et cutanées

Auteurs	Titres	Année
Ravis SM, Shaffer MP, Shaffer CL, Dehkhaghani S, Belsito DV.	Glutaraldehyde-induced and formaldehyde-induced allergic contact dermatitis among dental hygienists and assistants. *J Am Dent Assoc*. 134(8):1072-8.	2003
Templet JT, Hall S, Belsito DV.	Etiology of hand dermatitis among patients referred for patch testing. *Dermatitis*.15(1):25-32.	2004

Tableau 3 : Références bibliographiques suggérées par le groupe de travail

Auteurs	Titres	Année
Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Blair A	Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *American Journal of Epidemiology*. Juin 2004. 15;159(12):1117-30	2004
	Colloque Indoor Air 2005 : Proceedings on formaldehyde	2005
De Blay F, Casset A	Présentation aux journées scientifiques RSEIN - Effets du formaldéhyde inhalé	2005
De Blay F	Présentation au colloque PRIMEQUAL - Exposition aux aldéhydes dans l'air : rôle dans l'asthme	2006
Grimaldi F, Pareil D	Polluants de l'air intérieur. *Revue Francophone des Laboratoires*.380 :29-33.	2006
Marsh GM, Youk AO, Morfeld P	Mis-specified and non-robust mortality risk models for nasopharyngeal cancer in the National Cancer Institute formaldehyde worker cohort study. *Regulatory toxicology and pharmacology*. 2007;47 :59-67	2007

Dans le cadre de la veille scientifique et grâce à la contribution de l'INRS, une actualisation de ce rapport a été réalisée avec une recherche complémentaire bibliographique pour la période de mai 2006 à février 2008.

Finalement, les données (ou études) à rassembler concernent :

- les différents types de toxicité en fonction des durées d'exposition possibles (aiguë, subaiguë, subchronique, chronique) et des diverses voies d'exposition (aérienne, orale, cutanée) ;
- les données de toxicocinétique et de toxicodynamie (hypothèses et mécanismes proposés), permettant de juger de la cohérence entre les données animales et humaines (population générale et professionnelle) ;
- les Valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour chacune des voies et des durées d'exposition considérées comme pertinentes pour une utilisation chez l'homme, permettant de faire le lien entre les niveaux d'exposition et la survenue d'effets néfastes.

3 Informations générales sur le formaldéhyde

3.1 Identification de la substance

Les données générales nécessaires à l'identification du formaldéhyde sont rassemblées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : Identification du formaldéhyde

Nom		Formaldéhyde
Numéro CAS[1]		50-00-0
Numéro EC[2]		200-001-8
Synonymes	Français	Aldéhyde formique, méthanal, oxométhane, formaline, formol
	Anglais	Formalin, formic aldehyde, methanal, methyl aldehyde, methaldehyde, methyloxide, methylene oxide
Formule brute		CH_2O
Formule développée		$H_2C=O$

3.2 Propriétés physicochimiques

Le formaldéhyde est un gaz très volatil (pression de vapeur élevée), très soluble dans l'eau mais instable. Il est peu adsorbé sur les sédiments, très mobile dans les sols (Koc faible) et possède une faible capacité de bioaccumulation (Log de Kow faible) (Tableau 5).

Tableau 5 : Propriétés physico chimiques

Forme physique	Gaz incolore à température ambiante, odeur « piquante »
Masse Molaire	30,03 $g.mol^{-1}$
Point d'ébullition	-19,1 °C
Point de fusion	– 92 °C
Densité	1,03 à 1,06 (air = 1)
Solubilité dans l'eau	Très soluble (400-500 $g.L^{-1}$)
Solubilité dans les solvants organiques	Soluble (éther, alcool, etc.)
Pression de vapeur	440 kPa à 20 °C ; 516-519 kPa à 25 °C
Log Kow[3]	0,35 à 25°C

[1] CAS : Chemical Abstracts Service

[2] EC : European Community

Koc[4]	11,75 $g.g^{-1}$
BCF[5]	1,07 $L.kg^{-1}$
BAF[6]	3,2 $L.kg^{-1}$
Constante de Henry	$2,65.10^{-2}$ $Pa.m^3.mol^{-1}$
Point d'éclair	85°C
Température d'auto-inflammation	424-430°C
Limites d'inflammabilité (% en volume dans l'air)	Inférieure : 7 % ; Supérieure : 73 %
Facteur de conversion	1 ppm = 1,23 $mg.m^{-3}$ à 25°C = 1230 $\mu g.m^{-3}$

Sources : CRC Handbook of Chemistry and Physics 86ème édition 2005-2006, HSDB (interrogation 2005), INERIS 2005, INRS 2006

Les données sur la dégradation du formaldéhyde (Tableau 6) montrent que ce n'est pas une molécule persistante dans l'environnement. Sa dégradation est rapide. Toutefois, le formaldéhyde est retrouvé dans l'environnement du fait de son caractère ubiquitaire.

Tableau 6 : Caractéristiques de dégradation

Dans l'air	Photolyse	Demi-vie 1 à 19 heures
	Oxydation par les radicaux hydroxyles	Demi-vie 7h à 3 jours
	Réaction avec les oxydes d'azote etc.	Demi-vie 12 jours
Dans l'eau	Oxydation	Demi-vie jusqu'à 72 heures
	Biodégradation aérobie et anaérobie	Demi-vie inférieure à 48 heures
Dans les sols	Biodégradation, mobilité importante	Demi-vie 1 à 7 jours
Produits de dégradation : essentiellement acide formique, polyoxyméthylène, H_2O et CO_2		

Sources: INERIS 2005, IPCS 2002, Santé Canada 2001

3.3 Classifications existantes

En juin 2004, le Circ a modifié la classification du formaldéhyde du groupe 2A « probablement cancérogène pour l'homme » au groupe 1 "cancérogène certain pour l'homme" sur la base de nouvelles données épidémiologiques.

Au titre de l'actuel classement harmonisé européen, le formaldéhyde est classé dans la catégorie 3 « cancérogène possible chez l'homme » (R40 = effets cancérogènes suspectés, preuves insuffisantes) mais une nouvelle proposition pour une classification en catégorie 1 par inhalation est actuellement en cours de discussion depuis la publication des conclusions de la monographie du Circ.

---

[3] LogKow : logarithme du coefficient de partage octanol-eau.

[4] Koc : coefficient d'adsorption sur la matière organique.

[5] Bioconcentration factor : facteur de bioconcentration.

[6] Bioaccumulation factor : facteur de bioaccumulation.

En 1991, l'US EPA a classé le formaldéhyde dans le groupe B1 « probablement cancérogène pour l'homme », fondé sur des données limitées chez l'homme.

En 1996, l'Union européenne a également classé le formaldéhyde comme substance Toxique par inhalation, par contact avec la peau, et par ingestion (R23/24/25), Corrosif (R34 « provoque des brûlures » et Sensibilisant (R43 « pouvant entraîner une sensibilisation par contact avec la peau »).

4 Caractérisation des dangers

4.1 Toxicocinétique

Le formaldéhyde est présent dans l'organisme soit par apport exogène, soit par formation endogène au cours du métabolisme des acides aminés et des xénobiotiques. La source majeure de production endogène provient de la dégradation de la glycine et de la sérine.

Sa concentration sanguine habituelle est d'environ 2,5 mg/L chez plusieurs espèces (rat, singe, homme) et est en équilibre avec celle des autres liquides organiques (CE 2005 ; Circ 1997). Cependant, elle constitue un marqueur d'exposition de mauvaise qualité. Elle varie peu lors d'une ingestion ou d'une inhalation de formaldéhyde pour l'ensemble des espèces. Des expositions de formaldéhyde chez l'homme, le singe et le rat, à des concentrations respectives de 2,3 $mg.m^{-3}$, 7,4 $mg.m^{-3}$ ou 17,7 $mg.m^{-3}$ n'ont pas conduit à une augmentation significative des concentrations sanguines de formaldéhyde. Cette constance peut s'expliquer par la forte réactivité du formaldéhyde (*in vivo*, liaison covalente aux macromolécules), par sa rétention au site de contact et par son métabolisme rapide (transformation pratiquement instantanée en formiate et en dioxyde de carbone) (ATSDR 1999 ; Nordic Council of Ministers 2003 ; IPCS 2002).

Après administration **par voie orale**, 90 % du formaldéhyde est retrouvé dans le tube digestif d'après des études de toxicocinétique conduites chez le rat et la souris (Ineris 2005). **Par voie respiratoire**, la rétention pulmonaire a été estimée à 93 % de la concentration atmosphérique à laquelle des rats étaient exposés (Nordic Council of Ministers 2003). Chez les rongeurs (respiration exclusivement nasale), la rétention du formaldéhyde se fait principalement au niveau de la cavité nasale. Chez les primates et l'homme (respiration oro-nasale), la rétention se fait au niveau de la cavité nasale, des muqueuses orales, de la trachée et des bronches proximales. Ces différences respiratoires entre espèces conduisent à des différences de localisation des lésions du tractus respiratoire supérieur engendrées par le formaldéhyde. **Par voie cutanée**, l'absorption est faible et variable selon les espèces animales (319 µg/cm²/h *in vitro*, après application d'une solution à 37 % sur la peau humaine) (INRS 2006). Dans tous les cas, la rétention semble être limitée au site de premier contact du formaldéhyde dans l'organisme du fait de sa réactivité avec les macromolécules biologiques, ce qui limite son passage systémique [ATSDR 1999].

Après inhalation de formaldéhyde radiomarqué au carbone 14 chez des rats (18 $mg.m^{-3}$ pendant 6 heures), la radioactivité est localisée principalement dans l'œsophage, les reins, le foie, les intestins et les poumons. En réalité ce sont les métabolites et les produits de réaction du formaldéhyde qui sont distribués dans l'organisme (INRS 2006).

En effet, au niveau des sites de contact, le formaldéhyde est rapidement métabolisé en formiate puis en CO_2 par plusieurs enzymes cellulaires hydrosolubles, la plus importante étant la formaldéhyde déshydrogénase NAD^+-dépendante (FDH). Le formaldéhyde réagit rapidement avec le glutathion (GSH) pour former dans une première étape l'hydroxyméthylglutathion ($GS\text{-}CH_2OH$) qui est ultérieurement oxydé en présence de la FDH en S-formylglutathion (G-S-CHO). L'hydrolyse de ce composé libère du glutathion et un ion formiate ($HCOO^-$) qui est soit éliminé dans les urines, soit oxydé en CO_2 éliminé surtout au niveau pulmonaire ou intégré dans le pool des composés en C1 via la voie dépendante du tétrahydrofolate (THF) (ATSDR 1999, BFR 2006a). Ce mécanisme est saturable. D'autres enzymes proches (autres aldéhydes déshydrogénases) ayant une forte affinité avec le formaldéhyde libre peuvent contribuer à son métabolisme à plus forte concentration. Quand

il n'est pas métabolisé, le formaldéhyde peut, en raison de sa forte réactivité avec les groupements fonctionnels des molécules, se lier de manière covalente avec les sites nucléophiles des protéines, des petites et moyennes molécules et de l'ADN (ATSDR 1999, Nordic Council of Ministers 2003).

La Figure 1 présente une proposition de métabolisme du formaldéhyde chez les mammifères.

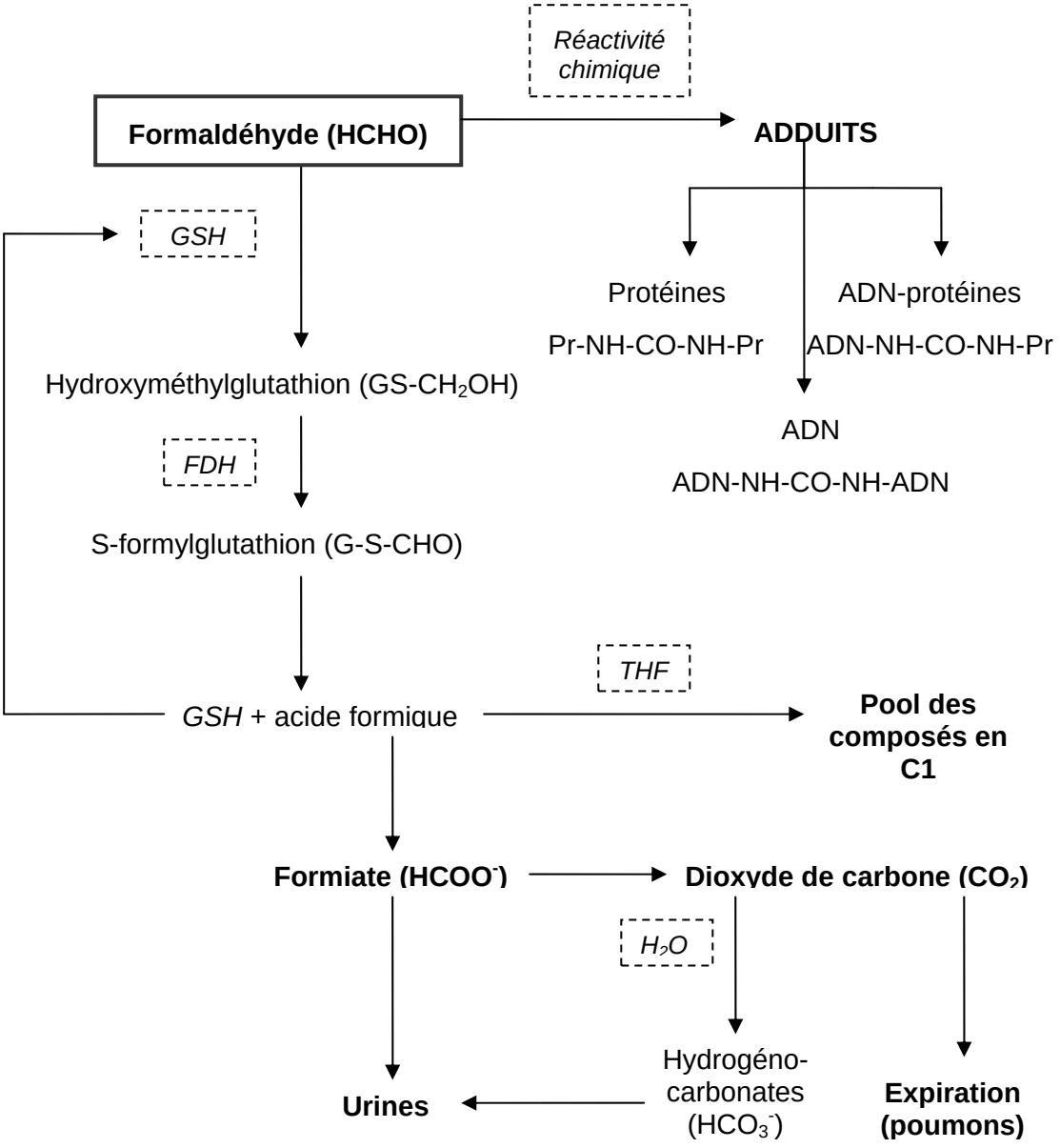

Figure 1 : Métabolisme du formaldéhyde (FDH : formaldéhyde déshydrogénase ; GSH : glutathion ; THF : tétrahydrofolate)

La demi-vie du formaldéhyde dans le sang excède rarement 2 minutes chez l'homme. Il est éliminé par voie respiratoire sous forme de dioxyde de carbone par un mécanisme de clairance mucociliaire et par voie urinaire sous forme de formiate après métabolisation. Les concentrations moyennes d'acide formique urinaire dans une population non exposée professionnellement se situent aux alentours de 12 mg/L et sont extrêmement variables d'un individu à l'autre (Nordic Council of Ministers 2003).

4.2 Identification des dangers

4.2.1 Toxicité aiguë

4.2.1.1 Par voie aérienne

Chez l'homme, une exposition au formaldéhyde de quelques minutes à 5 heures entraîne des irritations des yeux, du nez et de la gorge accompagnées de larmoiements et d'une sécheresse buccale. La toxicité du formaldéhyde est principalement locale. Du fait de l'existence de nombreuses études chez différentes catégories d'individus (travailleurs, volontaires sains, asthmatiques, etc.), des relations dose-effet pour la toxicité aiguë ont été définies précisément. Les valeurs sont rassemblées dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Relations dose-effet pour le formaldéhyde chez l'homme par voie aérienne (toxicité aiguë)

Seuil d'odeur	30 – 600 µg.m^{-3} (10ème au 90ème percentile)
Inconfort, larmoiements, toux	100 – 3000 µg.m^{-3}
Irritation oculaire	600 – 1200 µg.m^{-3}
Seuil de tolérance	Environ 6000 µg.m^{-3}

Les concentrations les plus faibles rencontrées dans la littérature, pour lesquelles des effets ont été mis en évidence chez l'homme, sont de 100 à 375 µg.m^{-3}. La variabilité au sein de la population humaine est large (CE 2005).

Des études complémentaires effectuées chez des sujets sensibles (sujets asthmatiques ou individus ayant une dermatite allergique de contact) ont confirmé l'apparition de ces symptômes d'irritation pour des concentrations de l'ordre de 500 µg.m^{-3} pendant 2 heures (Ineris 2005).

Les LOAEL[7] varient de 300 µg.m^{-3} pour des effets irritants légers à 1000 à 1250 µg.m^{-3} pour des effets graves (difficultés respiratoires, œdème, congestion pulmonaire…) (Bender, 2002 ; INRS, 2006). Les proportions d'individus atteints sont variables pour ces concentrations (19 % pour la plus faible, de 26 à 93 % pour les plus fortes). La mesure des effets a été objectivée dans une seule étude, où les irritations sont mises en évidence par la mesure du larmoiement à 2125 µg.m^{-3} (IPCS 2002). Une diminution de la clairance mucociliaire dans la partie antérieure de la cavité nasale après des expositions de 300 µg.m^{-3} a également été mise en évidence (IPCS 2002). Des données disponibles obtenues grâce aux études d'expositions contrôlées chez l'homme en milieu professionnel indiquent un seuil d'irritation respiratoire à à 1230 µg.m^{-3} à partir duquel les réponses sont significatives (LOAEL). Certains sujets ressentent une irritation à partir de 600 µg.m^{-3} mais ce résultat est proche des effets ressentis par les sujets des groupes témoins (Bender, 2002).

L'exposition aiguë au formaldéhyde entraîne également une congestion nasale, des éternuements, des démangeaisons accompagnés d'une augmentation du taux des protéines sériques (notamment l'albumine) et des éosinophiles dans le liquide de lavage nasal. Les données chez l'homme suggèrent que le formaldéhyde inhalé induit ces modifications inflammatoires non spécifiques à des concentrations de 500 µg.m^{-3} (Pazdrack *et al.*, 1993).

[7] Lowest observed adverse effect level (Dose minimale avec effet nocif observé)

Dans tous les cas, ces résultats issus d'études cliniques contrôlées concernent rarement plus de 20 individus par étude.

Concernant les effets sur la fonction respiratoire, mesurés notamment par une diminution du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), les résultats sont moins clairs. Cet effet considéré comme équivoque n'a été observé qu'en milieu professionnel (où la population était également exposée à des particules fines), pour des concentrations de 2400 à 6400 $\mu g.m^{-3}$ pendant 20 à 30 minutes (Ineris 2005).

Certains auteurs suggèrent que la toxicité du formaldéhyde sur l'épithélium nasal serait davantage corrélée aux pics de concentrations qu'aux doses totales (toxicité concentration-dépendante plutôt que dose-dépendante) (Wilmer *et al.*, 1989).

Le Tableau 8 regroupe l'ensemble des NOAEL[8] et LOAEL, ou valeurs assimilées (en épidémiologie, les termes NOAEL et LOAEL ne sont habituellement pas utilisés) identifiés pour les effets liés aux expositions aiguës chez l'homme au formaldéhyde.

[8] No observed adverse effect level (Dose sans effet nocif observé)

Tableau 8 : Synthèse des NOAEL et LOAEL (ou assimilés) identifiés dans la littérature pour des expositions aiguës chez l'homme au formaldéhyde

Référence	Durée de l'exposition	Effet pris en compte et mesure	Nombre et type d'individus exposés	Concentration (µg.m^{-3}) et réponse (%)	NOAEL (µg.m^{-3})	LOAEL (µg.m^{-3})
Andersen et Molhave, 1983	4 à 5 heures	Irritations oculaires et sécheresse nasale « non gênantes » (symptômes ressentis)	16 sujets sains adultes (dont 5 fumeurs)	300 (19%, 3/16) – 500 (31%, 5/16) – 1000 (93%, 15/16) – 2000 (93%, 15/16) Pas d'analyse stat.	- à 2h d'expo 500 à 1h d'expo	300 (19% des sujets) à 2h d'expo 1000 à 1h d'expo
Andersen et Molhave, 1983	5 heures	Diminution de la clairance mucociliaire	16 sujets sains adultes (dont 5 fumeurs)	300 – 500 – 1000 – 2000	-	300 ? (non décrit dans le résumé de l'étude)
Bender *et al.*, 1983	6 minutes	Irritations oculaires (symptômes ressentis)	5 à 28 sujets sains adultes par groupe (sélectionnés à partir d'un groupe plus large montrant une réponse à 1,625 et 2,5 mg.m^{-3})	0 (39%) – 430 (41%) – 700 (54%, 14/26) – 875 (57%, 4/7) – 1125 – 1250*(74%, 20/27)	430** (41%, 5/12)	1125* (60%, 3/5)
Day *et al.*, 1984	90 minutes	Irritation oculaire (symptômes ressentis)	18 sujets (dont 9 s'étaient déjà plaint des inconforts liés aux mousses urée-formol dans leur résidence)	1250	-	1250 (83%)
Green *et al.*, 1987	1 heure	Irritations oculaires (symptômes ressentis)	22 adultes sains et 16 adultes asthmatiques, non fumeurs.	0 – 3690 (27%) Pas de différence entre asthm. et non asthm.	-	3690
Sauder *et al.*, 1986, 1987	3 heures	Irritations oculaires (symptômes ressentis)	9 adultes sains et 9 adultes asthmatiques, non fumeurs.	0 – 3690 (67%, 6/9)	-	3690
Schachter *et al.*, 1986	40 minutes	Irritations oculaires (symptômes ressentis)	15 non fumeurs sains adultes	0 (0%, 0/15) – 2460	-	2460 (53%, 8/15)
Witek *et*	Entre 30 min	Irritations oculaires (symptômes	15 asthmatiques adultes	0 – 2460	-	2460

al., 1987	et 1 heure ?	ressentis)				
Kulle *et al.*, 1987, 1993	3 heures	Irritation oculaire (symptômes ressentis)	9 à 19 adultes sains par groupe (les individus sont leur propre contrôle)	0 (5%, 1/19) – 625 (0%, 0/10) – 1230 (26%, 5/19) – 2460 (53%, 10/19) – 2690 (100%, 9/9)	625 (0%, 0/10)	1250** (26%, 5/19)
Pazdrack *et al.*, 1993	2 heures	Nb d'éosinophiles et conc. en albumine et protéines totales dans le liquide de lavage nasal (réponse inflammatoire infra clinique)	11 sujets sains et 9 patients exposés professionnellement au formaldéhyde et présentant une hypersensibilité cutanée	0 (air pur) - 500	-	500 (non décrit)
Lang *et al.,* 2008	10 sessions de 4h	Scores subjectifs pour l'irritation oculaire, nasale et la perception olfactive Scores objectifs (rougeur et clignement des yeux, fonction pulmonaire, résistance nasale…)	21 volontaires	370 en exposition continue et 740 en pic pour des irritations oculaires objectivées		620 en exposition continue et 1240 en pic pour des irritations oculaires objectivées 370 pour les mesures subjectives

** les auteurs précisent que la mesure subjective de l'irritation oculaire peut être affectée par un grand nombre de facteurs physiologiques ou psychologiques. Ils concluent sur le fait que le seuil d'irritation se situe entre 430 et 1125 µg.m^{-3} et précisent qu'au-delà de 1125 µg.m^{-3}, les symptômes sont significatifs, plus sévères et généralisables. Dans l'étude, les symptômes observés en deçà de 1250 µg.m^{-3} étaient tous « légers »*

*** non significatif, mais les auteurs considèrent que si l'échantillon avait été plus grand, les résultats auraient été significatifs. Ils considèrent donc que le seuil se situe entre 625 et 1250 µg.m^{-3}.*

.

Chez l'animal, et notamment le rongeur, les CL_{50} (concentrations létales 50 %) varient de 497 $mg.m^{-3}$ (chez la souris exposée pendant 4 heures) à 984 $mg.m^{-3}$ (chez le rat exposé pendant 30 minutes) (Nagorny *et al*., 1979). Les effets comprennent une dyspnée, des vomissements, une hypersialorrhée, des spasmes musculaires, et la mort. Des lésions histopathologiques de la cavité nasale, de la trachée et de la bifurcation bronchique ont été observées à partir de 7,2 $mg.m^{-3}$ chez le singe Rhésus (Monticello *et al.*, 1989). Toutes les études d'inhalation aiguë chez l'animal confirment, à partir de 2,5 $mg.m^{-3}$, les effets irritants du formaldéhyde au niveau des voies aériennes supérieures, qui se traduisent localement par des lésions de l'épithélium nasal et des altérations de la clairance mucociliaire (IPCS 2002). Les NOAEL sont de l'ordre de 1 $mg.m^{-3}$ (Nordic Council of Ministers 2003). C'est seulement à partir de fortes expositions de 187,5 $mg.m^{-3}$ pendant 6 heures chez le rat que le formaldéhyde atteint les poumons et entraîne des lésions sévères (œdèmes pulmonaires, épaississement de la paroi alvéolaire) (Ineris 2005).

4.2.1.2 Par voie orale

Chez l'homme, par ingestion, les effets rapportés dans la littérature ne concernent que des cas d'intoxications volontaires. Quatre cas détaillés dans le profil toxicologique de l'ATSDR montrent des troubles respiratoires importants : cyanose, syndrome de détresse respiratoire aiguë et apnée. Ces symptômes sont accompagnés d'une hypotension et d'une léthargie, de lésions stomacales (nécrose et ulcération liées au phénomène de corrosion), intestinales et rénales importantes, d'un collapsus puis d'une acidose métabolique, avec une évolution vers la mort (ATSDR 1999). L'Afssaps rapporte des TDL_0 (dose correspondant à une absence de mortalité) de 108 à 646 $mg.kg^{-1}$ pour l'homme (Afssaps 2005).

Chez l'animal, les DL_{50} (doses létales 50 %) chez les souris, les cobayes et les rats ont été établies et correspondent respectivement à 42, 100 et 260 $mg.kg^{-1}$ (Afssaps 2005 ; IPCS 2002). Aucune information sur la symptomatologie aiguë observée par voie orale chez l'animal n'a été identifiée dans le fond documentaire analysé. Les seules études dont il est fait référence concernent des expositions à plus long terme (au moins 4 semaines) (IPCS 2002).

4.2.1.3 Par voie cutanée

Chez l'homme, une irritation de la peau consécutive à une exposition topique à des solutions de formaldéhyde de concentration supérieure à 2 % peut se produire chez des individus ne présentant pas de problème allergique. L'application cutanée d'une solution à 1% de formaldéhyde est faiblement irritante (INRS 2006).

Chez l'animal, les effets mis en évidence sont également une irritation chez le lapin et le cobaye (IPCS 1989). La DL_{50} est de 270 $mg.kg^{-1}$ chez le lapin par voie cutanée.

4.2.1.4 Par voie sous-cutanée

En injection sous-cutanée, la DL_{50} est de 300 $mg.kg^{-1}$ chez la souris et 420 $mg.kg^{-1}$ chez le rat (Afssaps 2005).

4.2.2 Toxicité intermédiaire et chronique, effets non cancérogènes

La toxicité « intermédiaire » est un terme générique correspondant aux effets observés pour une exposition subaiguë à subchronique.

4.2.2.1 Par voie aérienne

Les effets locaux liés à une exposition au formaldéhyde de longue durée (quelques semaines à plusieurs années) sont similaires à ceux observés lors d'une exposition aiguë.

Toutefois, ils sont observés pour des concentrations plus faibles, chez l'animal comme chez l'homme.

Chez l'homme, ont été rapportés des irritations des yeux, de la gorge et des voies respiratoires, une fatigue et des maux de tête en population professionnelle comme en population générale, dans de nombreuses études réalisées notamment chez des habitants de « *mobile homes* » (présence de matériaux de construction susceptibles d'émettre des quantités importantes de formaldéhyde). Ces symptômes apparaissent dès 120 µg.m^{-3} en population générale (augmentation non significative inférieure à 10 %, de l'ordre de 1 à 2 %) (IPCS 2002, Ritchie *et al.* 1987). Pour ces effets, un NOAEL et un LOAEL ont été proposés respectivement à 90 µg.m^{-3} et 260 µg.m^{-3} à partir d'une étude chez les travailleurs (OEHHA 1999).

La méta-analyse de Noisel (2007) qui n'incluait que des études d'expositions contrôlées a retenu quant à elle, un NOAEL de 93 µg.m^{-3} protégeant pratiquement tous les salariés exposés. Cette étude présente les limitations des analyses regroupant des études dont les protocoles sont différents et elle est critiquable sur deux points : d'une part, sont inclus dans une même analyse quantitative des sujets exposés 6 min et des études avec des expositions variant de 35 min à 5 h ; d'autre part et d'un point de vue statistique, la synthèse de ces publications n'est pas satisfaisante car elle ne prend pas en compte le nombre de sujets de chaque étude. Cependant et sous réserve de vérification des calculs, le résultat global paraît néanmoins défendable en ce sens qu'il n'est pas éloigné du NOAEL de 62 µg.m^{-3} défendu par des équipes telles que Lang *et al.* (2008). Des lésions histopathologiques au niveau de l'épithélium nasal ont été observées en population professionnelle pour des concentrations de l'ordre de 300 µg.m^{-3} (Holmström *et al.* 1989).

Chez les enfants, une étude comparative a mis en évidence une diminution de 10 % du débit expiratoire de pointe pour une exposition à des concentrations moyennes dans les logements aussi faibles que 37 µg.m^{-3} de formaldéhyde, sans effet sur celui des adultes. Cependant, l'étude comportait de nombreux biais et il n'est pas possible d'exclure la possibilité de facteurs confondants liés à la présence de plusieurs polluants dans l'air intérieur pouvant engendrer le même type d'effet (les auteurs ont pris en compte le NO_2 ainsi que la fumée de tabac environnementale). Par ailleurs, des sifflements chez des enfants de 6 mois à 3 ans exposés à 40 µg.m^{-3} de formaldéhyde via l'habitat ont été mis en évidence (Santé Canada 2005).

Le Tableau 9 présente l'ensemble des NOAEL, LOAEL ou valeurs assimilées identifiés pour les effets liés aux expositions chroniques chez l'homme au formaldéhyde.

Tableau 9 : Synthèse des NOAEL et LOAEL (ou assimilés) identifiés dans la littérature pour des expositions chroniques chez l'homme au formaldéhyde (études professionnelles et environnementales)

Référence	Durée de l'exposition	Effet pris en compte et mesure	Nombre et type d'individus exposés	Conc. ($\mu g.m^{-3}$) et réponse (%)	NOAEL ($\mu g.m^{-3}$)	LOAEL ($\mu g.m^{-3}$)
Expositions professionnelles						
Horvath *et al.*, 1988	10 ans (moy)	Symptômes d'irritation respiratoire	109 travailleurs (panneaux de particules et plastiques moulés) Contrôles : 264 travailleurs alimentaires	Exposés : 200 à 3600 moy = 860 non exposés : ?	-	860 (pour tous les effets : 20-40% des individus *vs* 3-14%)
Elding, 1988	10 ans (moy)	Irritations oculaires et nasales, lésions histopathologiques	75 travailleurs (panneaux de particules et usines de laminés) Contrôle : 25 personnes (aucune info)	Exposés = 100 à 1125 (point central : 600)	-	600 (60-75% pour irritation, 70-96% pour lésions histo)*
Holmström *et al.* 1989	9 ans (moy)	Lésions histopathologiques (scores)	70 travailleurs industrie chimique 100 travailleurs usines de meubles Contrôle : 36 travailleurs de bureaux	Exposés industrie chimie = 300 Exposés usines de meubles = 250 Contrôle = 90	250	300 (scores lésions : 2,16 vs 2,07** et 1,46)
Wilhelmsson et Holmstrom, 1992	10 ans (moy)	Irritations de l'appareil respiratoire (symptômes ressentis) et lésions histopathologiques	66 travailleurs industrie chimique Contrôle : 36 employés de bureaux	Exposés = 260 Controle = 90	90 (3%)	260 (53%)
Paustenbach *et al.*, 1997	Méta-analyse, 18 études retenues	Irritations oculaires	150 articles étudiés	Controle = 370 (15-20%)	370	

Population générale						
Olsen and Dossing, 1982	Pas d'indication sur la durée	Irritations du nez et de la gorge, maux de tête, fatigue inhabituelle (symptômes ressentis)	70 employés de garderies comportant des panneaux agglomérés urée-formol 34 employés de garderies « standard »	Garderies mobiles : 250 à 550 (médiane 400) Autres : 50 à 110 (médiane 80)	« 80 »	« 400 »
Ritchie and Lehnen, 1987	Pas d'indication sur la durée de résidence	Irritations nasales et oculaires, maux de tête, éruptions cutanées (symptômes ressentis, questionnaires)	2000 résidents (397 *mobile homes* et 494 maisons conventionnelles) Echantillonnage formaldéhyde sur 30 minutes (2 fois)	Classes : < 120 (1-2%) 120 – 360 (20%) > 360 (80%) (relation dose-réponse +)	120 (↗ mais non significative : < 10%)	360*** Pour tous les effets (70-99%)
Hanrahan *et al.*, 1984	Pas d'indication sur la durée	Irritations oculaires (symptômes ressentis)	61 adultes et adolescents vivant dans des *mobile homes*	123 à 984 (moy = 197)		197 Relation dose-réponse positive et significative (prévalence non indiquée)
Broder *et al.*, 1988	Mesure sur 2 jours, 2 fois à 12 mois d'intervalle	Irritations oculaires (questionnaires)	1726 occupants de maisons contenant des mousses urée-formol 720 résidents de maison		-	140

			« témoins »			
Krzyzanowski *et al.*, 1990	Mesures sur une semaine deux fois	Bronchite chronique et asthme diagnostiqué par le médecin	298 enfants de 6 à 15 ans (+ 613 adultes)	Classes : < 49 ; 49 à 74 et > 74. Prévalence significativement plus élevées chez les enfants > 74 + FTE[9] que FTE seule Aucune association chez les enfants > 74 sans FTE		
Krzyzanowski *et al.*, 1990	Mesure sur une semaine deux fois	Diminution du débit expiratoire de pointe (altération fonction pulmonaire)	298 enfants de 6 à 15 ans.	Classes : < 49 ; 49 à 74 et > 74	Pas de NOAEL	-10% du DEP[10] à 37 -22% du DEP à 74.
Smedje and Norbak, 2001	Echantillon non précisé. Mesure deux fois à 4 ans d'intervalle	Apparition de nouveaux cas d'asthme	1347 enfants dans différentes écoles (mesures dans les salles de classes)	5 à 72 (moy 8) Le rapport de cote des nouveaux cas d'asthme associés à la présence de formaldéhyde = 1,7		
Franklin *et al.*, 2000	Non indiqué	Augmentation de l'oxyde d'azote expiré (diagnostic asthme, réponse inflammatoire)	224 enfants de 6 à 13 ans en bonne santé	Significativité pour les enfants vivant dans les maisons > 61,5	-	61,5
Rumchev *et al.*, 2002	Mesure sur 8 heures 2 fois sur une année (hiver, été)	Diagnostic d'asthme aux urgences	88 enfants de 6 mois à 3 ans recrutés aux urgences pour diagnostic d'asthme 104 contrôles	> 60 : risque accru de 39% de développer un asthme		

[9] Fumée de tabac environnementale

[10] Débit expiratoire de pointe

Rumchev *et al.*, 2002	Mesure sur 8 heure 2 fois sur une année (hiver, été)	Symptômes respiratoires (sifflements)	88 enfants de 6 mois à 3 ans recrutés aux urgences pour diagnostic d'asthme 104 contrôles n'ayant pas d'asthme	Les enfants avec sifflements étaient plus exposés au formaldéhyde que ceux n'en présentant pas	26,7	40,5

** absence d'analyse statistique par rapport au contrôle ** non significatif *** statistiquement significatif*

Compte tenu des effets observés après exposition par voie aérienne au formaldéhyde notamment les phénomènes d'irritations oculaires et nasales, il paraît nécessaire de préciser **qu'il existe une variabilité importante entre les niveaux de réponse des individus, d'une étude à l'autre, et d'un individu à l'autre.** Ceci est lié à plusieurs facteurs :

- la mesure de la réponse, qui varie de la simple symptomatologie ressentie par les individus (auto questionnaire avec des « classes de sévérité » pour l'inconfort oculaire et nasal), à un diagnostic objectivé (mesure du larmoiement, histopathologie…). Il faut noter que l'irritation ressentie par les individus a un caractère subjectif non négligeable. Une étude récente précise d'ailleurs que les individus non exposés au formaldéhyde (groupes témoins généralement exposés à un *nocebo* : air pur) peuvent répondre positivement aux irritations des yeux, du nez et de la gorge, dans une proportion de l'ordre de 20 % (Arts *et al.,* 2006) ;
- les conditions d'exposition, qui varient d'une étude à l'autre en terme de température, d'humidité et de durée (dans les études contrôlées, la durée d'exposition varie de quelques minutes à 5 heures) ;
- la présence possible dans certaines études d'autres substances présentant un caractère irritant et qui n'auraient pas été prises en compte ;
- enfin, l'existence d'une variabilité inter-individuelle, mais qui ne semble pas très importante (effets mis en évidence similaires chez les individus adultes non fumeurs, fumeurs, asthmatiques ou hypersensibilisés). Il subsiste toutefois une inconnue quant à la nature des effets développés chez les enfants en bas âge et la possibilité de développer des sensibilisations allergiques.

Concernant les autres types d'effets, des troubles neurologiques (perte de mémoire, trouble de la concentration) ont été décrits dans plusieurs études où la présence de formaldéhyde était concomitante à celle d'autres solvants neurotoxiques. Néanmoins, il semblerait y avoir une corrélation entre l'exposition au formaldéhyde et la baisse de performance évaluée par une batterie de tests alliant dextérité, mémoire et coordination (Ineris 2005). En dépit de ces résultats, on peut considérer que les effets du formaldéhyde sur le système nerveux central et sur le comportement cognitif des personnes exposées n'ont pas fait l'objet de recherches suffisantes et que les quelques publications disponibles en milieu professionnel ne permettent pas de conclure à des effets avérés (INVS, 2007).

Chez le rongeur, pour des expositions de 90 jours, des modifications histopathologiques ont également été observées dans la cavité nasale, le larynx, la trachée et les bronches (rhinites, métaplasie et hyperplasie de l'épithélium respiratoire, inflammation) pour des concentrations supérieures à 2,4 $mg.m^{-3}$. Les NOAEL sont habituellement compris entre 1,2 et 2,4 $mg.m^{-3}$. Toutefois, un LOAEL pour le même type d'effets de 0,36 $mg.m^{-3}$ a été rapporté dans une étude 90 jours chez le rat mâle et a été imputé à l'exposition au formaldéhyde (effet non statistiquement significatif par rapport au témoin mais relation dose-réponse clairement établie) (Nordic Council of Ministers 2003). D'autres synthèses bibliographiques rapportent une irritation des voies aériennes supérieures (Nicnas, 2006).

Au cours d'une étude chez la souris, les fonctions immunologiques impliquant les lymphocytes B et T n'ont pas été altérées après une exposition de 3 semaines (IPCS 1989 ; IPCS 2002).

4.2.2.2 Par voie orale

Chez l'homme, les effets de durée intermédiaire et chronique liés à une exposition par voie orale de formaldéhyde ne sont pas renseignés, les seules données disponibles étant celles relatives aux cas d'intoxications volontaires (expositions aiguës).

Chez le rat, les principaux effets décrits dans la littérature sont une modification histopathologique du pré-estomac et de l'estomac glandulaire (hyperplasie et hyperkératose) ainsi qu'une diminution du taux des protéines plasmatiques (traduisant une atteinte hépatique) observées dans une étude

sur 28 jours. Les LOAEL sont de l'ordre de 82 à 125 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ avec un NOAEL à 25 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ (IPCS 1989 ; IPCS 2002). Une diminution de la consommation alimentaire et du gain pondéral a également été observée pour des doses de 100 et de 150 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ chez le chien (Beagle) et le rat dans des études de 90 jours, avec un NOAEL à 50 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ (Afssaps 2005).

4.2.2.3 Par voie cutanée

Chez l'homme, des réactions urticaires ont été observées chez le personnel funéraire et hospitalier. Cette catégorie de population professionnelle utilise du formaldéhyde en solution (formol) (Ineris 2005).

Chez l'animal, des signes d'érythèmes et une augmentation de l'épaisseur de la peau ont été observés chez le cobaye albinos lors d'exposition cutanée. Les effets observés chez la souris, pour des expositions chroniques (60 semaines), sont des ulcères cutanés et des hyperplasies de la peau, confirmant le caractère irritant du formaldéhyde pouvant induire une réponse inflammatoire (Afssaps 2005, ATSDR 1999).

4.2.3 Potentiel sensibilisant et allergisant

Le formaldéhyde est une substance classée par l'Europe pour ses effets sensibilisants par voie cutanée. Néanmoins au niveau respiratoire, les effets observés à ce jour n'ont pu être reliés de façon formelle à un phénomène allergique. Il est possible qu'ils résultent d'un effet irritant du formaldéhyde sur l'appareil respiratoire.

4.2.3.1 Par voie aérienne

Chez l'homme, le formaldéhyde et ses polymères sont responsables de maladies professionnelles classées dans le tableau 43 des maladies professionnelles notamment des asthmes professionnels objectivés par des tests d'explorations fonctionnelles respiratoires récidivant en cas de nouvelle exposition ou confirmé par test.

Une étude cas/témoin conduite chez des patients asthmatiques dans 162 logements du Bas-Rhin constate que les concentrations en formaldéhyde sont similaires chez les asthmatiques et les témoins (respectivement 32,6 et 31,7 $\mu g\ m^{-3}$) mais qu'il existe un lien entre des concentrations plus élevées de formaldéhyde et une sévérité plus importante de l'asthme (Marchand 2005). Une étude expérimentale réalisée chez 19 sujets asthmatiques a pu démontrer l'effet potentialisateur d'une pré-exposition au formaldéhyde sur la réponse bronchique immédiate et tardive lors d'une exposition à des allergènes. En effet, après inhalation de formaldéhyde, la dose d'allergènes d'acariens déclenchant la réponse bronchique immédiate est diminuée de façon significative de 25% par rapport à celle nécessaire pour obtenir une même réponse lors de l'exposition au *nocebo*. De plus, une sévérité significativement plus importante de la réponse tardive a été observée après inhalation du formaldéhyde (Casset *et al.* 2006). Par ailleurs, quelques données montrent que le formaldéhyde peut provoquer des effets respiratoires à partir de 3 $mg.m^{-3}$ chez certains sujets très sensibles présentant ue hyperactivité respiratoire (BFR 2006a ; Decos, 2003 ; Nicnas, 2006). Une étude récente de sensibilisation par le formaldéhyde, conduite chez 12 sujets asthmatiques et allergiques au pollen exposés au formaldéhyde ne corrobore pas ces conclusions. Dans cette étude, l'exposition à 500 $\mu g.m^{-3}$ de formaldéhyde n'aggrave pas de façon significative la réponse allergique des sujets asthmatiques, une tendance opposée étant même observée (Ezratty, 2007). **Il est donc difficile de conclure sur le potentiel sensibilisant et allergisant par voie aérienne car les résultats des études sont contradictoires.**

Chez l'enfant, il a été suggéré une association entre l'exposition au formaldéhyde et la survenue de symptômes respiratoires. En effet, en milieu scolaire, une relation entre les concentrations de formaldéhyde dans les classes et l'incidence du diagnostic d'asthme a été mise en évidence (Marchand 2005). Des expositions de 60 $\mu g.m^{-3}$ et plus entraîneraient un risque accru d'hospitalisations pour asthme de 39 % chez les enfants de 6 mois à 3 ans (Santé Canada 2005). Une réponse inflammatoire ou un risque d'atopie ont été montrés significativement plus importants

chez les enfants vivant dans des maisons où les expositions étaient respectivement supérieures à 62 µg.m^{-3} et 38 µg.m^{-3}. Une étude a conclu que les concentrations maximales de formaldéhyde dans les maisons d'enfants atopiques (38 µg.m^{-3}) étaient significativement plus élevées d'après les auteurs que celles dans les maisons d'enfants n'ayant pas d'atopie (29 µg.m^{-3}) sans qu'aucune autre association n'ait été trouvée (asthme, symptômes respiratoires…) (Garrett *et al.* 1999). Les résultats d'une étude allemande de grande ampleur sur 1790 enfants de 3 à 14 ans (GerES IV, 2003-2006[11]) permettront peut-être de renseigner plus précisément les types d'effets observés chez les enfants et de confirmer leur sensibilité exacerbée (CE 2005 ; Kolossa-Gehring, 2007). **Cependant, il n'est pas encore possible de conclure de manière définitive sur l'existence d'une sensibilité particulière chez les enfants.**

4.2.3.2 Par voie cutanée

Chez l'homme, le formaldéhyde en solution est un sensibilisant cutané induisant, lors d'exposition répétées, une dermatite allergique ou un urticaire de contact. 1 à 4 % des individus sensibles (présentant une dermatite de contact) présente une réponse allergique positive à la suite d'une exposition cutanée au formaldéhyde pour des expositions de 0,025 à 0,5% de formaldéhyde. Une augmentation de la fréquence de ces dermatites allergiques a été observée chez le personnel funéraire et hospitalier (Ineris 2005). Une étude clinique multi-site réalisée entre 1991 et 2000 dans 11 pays d'Europe chez des patients consultant pour un eczéma de contact présumé indique que la prévalence de sensibilisation au formaldéhyde est comprise entre 1,8 et 2,4% (Wilkinson *et al.* 2002).

Les seuils de sensibilisation chez l'homme sont difficiles à déterminer. Ces valeurs peuvent être obtenues à partir d'études de type HRIPT[12] lorsqu'elles ont été conduites dans de bonnes conditions. Dans une publication récente, les auteurs ont comparé les seuils de sensibilisation déterminés chez l'homme par HRIPT et chez la souris par LLNA[13] après validation de la qualité des données. Pour le formaldéhyde, un seuil de sensibilisation de 37 µg/cm^2 a été rapporté chez l'homme et de 162,5 µg/cm^2 chez la souris. Une relation dose-réponse a par ailleurs été mise en évidence chez l'homme ce qui valide le seuil de sensibilisation proposé (Basketter *et al.* 2005).

Il est à noter que le formaldéhyde est un puissant allergène pouvant être responsable de chocs anaphylactiques observés lors d'accidents d'hémodialyse (INRS 2006).

Chez l'animal, un test de maximisation (sensibilisation) conduit chez le cobaye a mis en évidence un phénomène de sensibilisation cutanée après application de solutions de formaldéhyde à 0,34% et 0,65% (Andersen *et al.* 1985 cité dans IPCS 1989). Une autre étude de Lee *et al.* (1984) chez le cobaye a évalué les sensibilisations cutanée (mesure d'anticorps) et respiratoire après exposition à 7,2 mg.m^{-3} pendant 6 heures ou 12 mg.m^{-3} pendant 8 heures durant 5 jours consécutifs. Les auteurs ont conclu au potentiel sensibilisant cutané du formaldéhyde sans observation de phénomènes sensibilisants au niveau pulmonaire (IPCS 1989). Chez la souris, un seuil de sensibilisation de 162,5 µg/cm² a été rapporté (Basketter *et al.* 2005).

---

[11] German national environment and health action programme :

http://www.umweltbundesamt.de/survey-e/us03/uprog.htm

[12] HRIPT : Human Repeated Insult Patch Test: application répétée 2-3 fois/j d'un produit au niveau du pli du coude ou de l'avant bras, et ce, pendant au moins une semaine si aucune réaction ne se produit avant.

[13] LLNA : Local Lymph Node Assay : essai de sensibilisation cutanée chez la souris par stimulation locale des ganglions lymphatiques. Il étudie la phase d'induction de la sensibilisation cutanée et fournit des données quantitatives permettant d'évaluer l'effet en fonction de la dose.

4.2.4 Potentiel génotoxique

Les différents types de tests de génotoxicité, les doses employées ainsi que leurs résultats sont présentés dans les tableaux récapitulatifs ci-dessous (Afssaps 2005).

4.2.4.1 Mutations géniques

Types de test	Système de test	Doses	Résultats
Mutation génique (*in vitro*)	*Salmonella typhimurium*	100 µmol.l^{-1} +/- S9	Positif
	Nématode (*Caenorhabditis elegans*)	0,07 à 0,1 %	Positif
	Cellules de lymphomes de souris (L5178)	0,3 à 0,5 µl.ml^{-1} – S9	Positif
	Lymphoblastes humains (TK6)	130 µM pendant 2h	Positif

4.2.4.2 Activité clastogène

	Types de test	Système de test	Doses	Résultats
In vitro	Aberrations chromosomiques	Fibroblastes pulmonaires de hamster chinois (CHL)	7,5 µg.ml^{-1}	Positif
	Aberrations chromosomiques	Lymphocytes humains	0,5 à 1 mM	Positif avec relation dose-effet (clastogenèse réduite en présence de S9)
	Aberrations chromosomiques	Cellules embryonnaires de hamster (SHE)	33 à 99 µM	Positif avec « saut » de 66 à 99 µM
	Aberrations chromosomiques, échanges de chromatides sœurs	Cellules ovariennes de hamster chinois (CHO)	0,1 à 0,5 µl.ml^{-1}	Positif
	Aberrations chromosomiques, échanges de chromatides sœurs	Fibroblastes humains de peau	0,05 à 300 µg.ml^{-1}	Positif
In vivo	Micronoyau (moelle osseuse)	Souris, voie orale	100 mg.kg^{-1}	Positif
	Micronoyau (rate)	Souris, voie orale	6,25 – 12,5 et 25 mg.kg^{-1}	Négatif
	Aberrations chromosomiques	Souris, voie orale (lait)	0,3 ml.l^{-1} (17 mg.kg^{-1}/2 mois)	Positif (translocations, anneaux, présence de chaînes dans les spermatocytes)
	Aberrations chromosomiques, échanges de chromatides sœurs	Rat, voie respiratoire	0,5 – 6 – 12 ppm	Négatif (lymphocytes circulants)

4.2.4.3 Lésions primaires de l'ADN

	Types de test	Système de test	Doses	Résultats
In vitro	Dommages à l'ADN (taux de survie)	*Escherichia coli* CM871 (LexA-, RecA-, uvrA-)	7,8 µl.ml^{-1}	Positif
	Dommages à l'ADN (taux de survie)	*Escherichia coli* K12	10^{-2} à $1,25.10^{-3}$ M	Positif
	Dommages à l'ADN (cassures simple brin)	*Saccharomyces cerevisiae* N123, rad_{1-3}, rad_{3-5}	33-66 mM	Positif
	Dommages à l'ADN (cassure / pontages)	Cellules de souris C3H	50 mM/2h	Positif
	Dommages à l'ADN	CHO	5,6 µg.kg^{-1}	Positif
	Synthèse non programmée de l'ADN (UDS test)	Cellules SHE	0 – 3 – 10 – 30 µM	Positif
	Dommages à l'ADN et réparation (*nick translation*)	Fibroblastes humains	1 à 100 µM	Positif
	Cassure de brins, pontage ADN-protéines, inhibition de la réparation d'ADN	Fibroblastes humains, cellules humaines de l'épithélium bronchique	100 à 400 µM	Positif
	Synthèse non programmée de l'ADN (UDS test)	Cellules HeLa	10^{-8} à 10^{-6} M	Positif
	Synthèse non programmée de l'ADN (UDS test)	Epithélium trachéal de rat	100 µM	Négatif (mais cytotoxique)

4.2.4.4 Transformation cellulaire

Types de test	Système de test	Doses	Résultats
Transformation cellulaire (*in vitro*)	Fibroblastes de souris (lignée C3H/T101/2) Association au TPA comme promoteur	0,5 à 2,5 µg.ml^{-1}	Positif
	Cellules de rein de rat (lignée HRRT). Association au TPA comme promoteur	10^{-6} M	Positif
	Cellules SHE	2,2 µg.ml^{-1}	Positif
	Cellules BHK-21/cl-13	0,8 à 20 µg.ml^{-1}	Positif

Les résultats des études de génotoxicité montrent que le formaldéhyde est génotoxique à des concentrations élevées dans de nombreux tests, aussi bien sur bactéries que sur cellules de mammifères *in vitro* (Circ 1997 ; Santé Canada 2001). Le pouvoir mutagène du formaldéhyde est diminué par l'adjonction aux préparations d'un système activateur enzymatique, ce qui indique que c'est probablement le formaldéhyde lui-même qui est génotoxique (INRS 2006). L'ensemble des tests *in vitro* ont également permis de montrer la capacité du formaldéhyde à induire des lésions primaires de l'ADN.

Sul *et al.* (2007) ont exposé des rats à 0, 5 et 10 ppm (10 rats/groupe), 6h/j, 5j/semaine pendant 2 semaines. Des résultats positifs significatifs ont été observés dans le tissu pulmonaire pour la génotoxicité à 6,2 $mg.m^{-3}$ (test des comètes).

Le formaldéhyde forme également des adduits ADN-protéines ou DPX (DNA-protein crosslinks) dont la réparation incomplète peut alors conduire à des mutations (Barker *et al.*, 2005). Des DPX ont été caractérisés dans la muqueuse nasale chez le rat à partir de 0,4 $mg.m^{-3}$/6h et chez le singe Rhésus à partir de 0.9 $mg.m^{-3}$/6h (Casanova *et al.*, 1989 ; Casanova *et al.*, 1991). Chez le rat F344, la formation linéaire de DPX en dessous de 2,5 $mg.m^{-3}$ est compensée par des systèmes de réparation. Au dessus de cette valeur, on observe une saturation des capacités cellulaires de détoxification par le glutathion, une augmentation de la formation des DPX avec une relation dose-réponse non linéaire (BFR, 2006a). Des résultats similaires ont été retrouvés chez le singe Rhésus bien que la relation soit moins marquée pour cette espèce.

In vivo chez l'homme, une augmentation des micronoyaux dans les cellules des muqueuses nasale et buccale de sujets exposés a été observée mais les résultats de ces études ont été contestées (Speit et Schmid, 2006). Dans une étude d'exposition contrôlée, l'exposition au formaldéhyde n'a pas induit la formation de micronoyaux dans les cellules de muqueuse buccale (Speit *et al.*, 2007).

L'ensemble des études *in vitro* et *in vivo* montre que le formaldéhyde est un composé génotoxique direct pour lequel les effets sont principalement observés au niveau du site de contact pour des concentrations élevées (Afssaps 2005). Aucune étude fiable ne montre un effet génotoxique ou des liaisons covalentes du formaldéhyde à l'ADN à distance du point de contact chez les mammifères. D'ailleurs, le formaldéhyde n'a pas été proposé pour un classement comme composé mutagène (INRS 2005).

4.2.5 Cancérogénicité

4.2.5.1 Par voie aérienne

4.2.5.1.1 Cancers du nasopharynx

Chez l'homme, un lien a été établi entre l'exposition au formaldéhyde en milieu professionnel et l'excès de mortalité par cancer du nasopharynx (site de contact respiratoire du formaldéhyde). La cohorte la plus informative est une cohorte de travailleurs de l'industrie exposés au formaldéhyde, aux Etats-Unis, conduite par le NCI (Hauptmann *et al.*, 2004). Le risque relatif de cancer du nasopharynx est augmenté avec des preuves en faveur d'une relation dose-réponse pour les pics d'exposition et pour l'exposition cumulée. La publication de la mise à jour des résultats de cette cohorte par la même équipe est attendue pour la fin d'année 2008 mais ne devrait pas modifier ces conclusions, un cas supplémentaire de cancer du nasopharynx semblant plutôt les consolider (Hauptman, 2007).

Le Circ a considéré que l'ensemble des résultats positifs mis en évidence pour le cancer du nasopharynx ne peut s'expliquer par des biais ou des facteurs de confusion. Ainsi, les résultats de cette étude ont été jugés concluants et confortés par ceux de nombreuses autres études positives (cas-témoins et de cohortes), apportant des preuves épidémiologiques suffisantes permettant d'affirmer que le formaldéhyde entraîne des cancers du nasopharynx chez l'homme (Circ 2004).

A partir de l'analyse des études épidémiologiques existantes montrant un risque accru d'induction de tumeurs du nasopharynx et de l'analyse de la plausibilité des mécanismes biologiques issue des études expérimentales, l'INRS a proposé en 2005 à la Commission Européenne de classer le formaldéhyde "composé cancérogène de catégorie 1" sur la base des cancers du nasopharynx (INRS 2005). Les discussions à ce sujet sont toujours en cours.

En 2006, le BFR[14] indiquait, sur la base d'études épidémiologiques, que le risque relatif de cancers du nasopharynx peut être augmenté de manière statistiquement significative pour une exposition répétée à des valeurs supérieures ou égales à 5 $mg.m^{-3}$ (BFR 2006a ; BFR 2006b). A partir des hypothèses sur le mécanisme d'action du formaldéhyde, notamment le fait que les irritations sont des effets précurseurs de la cytotoxicité, elle-même responsable à long terme des effets cancérogènes locaux, et que la relation dose-réponse présente un seuil de toxicité, le BFR a proposé un niveau de sécurité acceptable de 124 $\mu g.m^{-3}$ (0,1 ppm) pour protéger des effets irritants. Cette valeur est établie sur la base des études en population générale qui montrent qu'une très faible proportion de la population présente des irritations pour des expositions de l'ordre de 124 $\mu g.m^{-3}$. Aucun facteur de sécurité n'a été ajouté à cette valeur compte tenu de l'existence d'études humaines pour des populations considérées *a priori* comme sensibles (BFR 2006a ; BFR 2006b). Ainsi, un risque accru de développer un cancer du nasopharynx n'est pas attendu si la population est exposée à des concentrations inférieures à ce niveau.

Deux réanalyses critiques des résultats de l'étude de mortalité du NCI ont été publiées par l'équipe de Marsh (Marsh *et al.*, 2007a ; Marsh *et al.*, 2007b). Leurs méthodologies sont contestables et ne semblent pas apporter d'éléments décisifs permettant d'infirmer les résultats du NCI (INVS, 2007). Une autre équipe a considéré que les études chez l'homme ont échoué à établir une conclusion convaincante concernant la cancérogénicité du formaldéhyde et que l'évidence épidémiologique est faible (Bosetti *et al.*, 2008 ; Duhayon *et al.*, 2008).

Chez l'animal, une incidence accrue des tumeurs des fosses nasales (carcinomes épidermoïdes) a été observée dans cinq études chez le rat pour des expositions respiratoires toujours supérieures à 7,2 mg.m-3. L'incidence des carcinomes des fosses nasales augmente généralement pour les groupes d'animaux exposés à de fortes concentrations par rapport aux groupes témoins. Une étude chez le hamster et une autre chez la souris n'ont pas montré d'effet significatif (Circ 2004 ; INRS 2006 ; IPCS 2002).

4.2.5.1.2 Leucémies

Chez l'homme, le Circ a considéré qu'il y avait de fortes présomptions (« *strong but no sufficient evidence* ») que le formaldéhyde provoque des leucémies en particulier de type myéloïde. Cette considération est fondée sur des excès de mortalité homogènes dans les cohortes professionnelles. Un excès de mortalité par leucémie, principalement de type myéloïde, a été montré chez des embaumeurs, des employés de morgues et des anatomopathologistes. Une méta-analyse récente a montré que le risque relatif de leucémie chez ces travailleurs est augmenté et ne présente pas de variation significative d'une étude à l'autre. Une hypothèse explicative est proposée : la cause de cet excès serait d'origine virale. Cependant, il existe peu de preuves d'une plus grande incidence d'infections virales dans ces milieux professionnels ou de virus comme étiologie des leucémies myéloïdes. Quelques preuves d'une association entre exposition au formaldéhyde et leucémie ont été établies dans de récentes mises à jour de cohortes professionnelles américaines majeures. En revanche, la mise à jour d'une étude sur les travailleurs de l'industrie au Royaume-Uni n'a pas montré d'excès de mortalité par leucémie (Circ, 2006). L'INRS précise d'ailleurs qu'il n'est pas possible d'identifier le formaldéhyde comme facteur étiologique de ces leucémies (INRS, 2005). Bien qu'une augmentation de risque ait été mise en évidence chez certaines professions, il n'est pas possible d'identifier le ou les mécanismes possibles de l'induction de leucémies myéloïdes par le formaldéhyde chez l'homme (Circ, 2006 ; INVS, 2007).

Ces éléments sont par ailleurs confortés par le fait que les concentrations de formaldéhyde sanguines ne sont pas accrues après une exposition chez l'homme ou l'animal, rendant peu probable la possibilité d'un passage du formaldéhyde au niveau de la moelle osseuse. De plus, le

[14] Bundesinstitut für Risikobewertung

formaldéhyde inhalé n'augmenterait pas la formation d'adduits à l'ADN et ADN-protéines dans la moelle osseuse de rats ou de singe (BFR, 2006b).

Chez l'animal, l'augmentation des incidences de leucémies a également été étudiée mais les preuves de cancérogénicité sont faibles.

Les données disponibles animales et humaines sont insuffisantes pour établir une association entre exposition au formaldéhyde et leucémies malgré les résultats dans l'ensemble plutôt positifs des études épidémiologiques. Mais l'absence d'excès de leucémies dans une étude informative et le manque d'éléments de plausibilité biologique amènent à considérer qu'une relation causale entre exposition au formaldéhyde et leucémie n'est pas établie avec suffisamment de certitude (INVS, 2007).

4.2.5.1.3 Cancers des sinus et de la cavité nasale

Chez l'homme, les résultats sont actuellement limités. L'analyse d'études regroupées a montré une association entre exposition au formaldéhyde et adénocarcinomes des sinus et de la cavité nasale. Une étude cas-témoins a également montré un lien avec les carcinomes épidermoïdes. Toutefois, aucun excès de cancers des sinus et de la cavité nasale n'a été mis en évidence dans trois cohortes récentes chez des ouvriers de l'industrie et de la confection de vêtements. Les études cas-témoins ont été considérées comme limitées car les cas exposés au formaldéhyde étaient la plupart du temps également exposés aux poussières de bois, historiquement impliquées dans l'augmentation des adénocarcinomes, même si ces études étaient ajustées pour cette exposition. Il n'est donc pas possible de conclure à une association causale entre exposition au formaldéhyde et cancer naso-sinusien en raison de la discordance entre les résultats des études de cohorte et des études cas-témoin, et de l'impossibilité d'exclure l'existence d'un biais de confusion lié à l'exposition aux poussières de bois dans les études positives (Circ, 2004 ; INVS, 2007).

4.2.5.2 Par voie orale

Chez l'homme, il n'y a pas de données concernant les effets cancérogènes liés à une exposition au formaldéhyde par ingestion.

Chez l'animal, des études chez le rat n'ont pas mis en évidence d'augmentation de l'incidence de tumeurs lors d'expositions par ingestion d'eau contaminée pendant 2 ans à 125 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$, voire 300 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ de formaldéhyde. Les effets mis en évidence à 15 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ pour les mâles et 21 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ pour les femelles sont une diminution de la consommation alimentaire et hydrique, une augmentation du poids relatif du cerveau et des reins, une nécrose papillaire rénale, une hyperplasie épithéliale papillaire au niveau du pré-estomac avec hyperkératose et ulcération, et une hyperplasie de l'estomac glandulaire (Afssaps 2005). Une étude de Soffritti *et al.* (1989) a mis en évidence une augmentation des tumeurs hématopoïétiques chez la même espèce pour des doses de 200 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ mais cette étude a été très discutée par la communauté scientifique (manque d'analyse statistique, examen incomplet des paramètres non néoplasiques, etc.) (BFR 2006a ; Circ 2004 ; IPCS 2002). Dans cette même étude, des rats exposés pendant 104 semaines (à partir du 12ème jour de vie) par l'eau de boisson ont développé une leucémie dose-dépendante à partir de 50 mg/L et des leiomyosarcomes gastro-intestinaux à 1500 mg/L ainsi que des adénomes des cellules interstitielles testiculaires. Une autre étude a montré une augmentation de l'incidence des papillomes du pré-estomac chez le rat mâle (BFR 2006a). Chez le rat, une administration concomitante de formaldéhyde et de N-méthyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine dans l'eau de boisson augmente l'incidence des adénocarcinomes de l'estomac glandulaire (Circ 2004).

Pour autant, les résultats chez l'animal sont globalement assez équivoques. Il n'y a donc pas de preuve solide quant aux effets cancérogènes du formaldéhyde par voie orale. Les principaux effets rapportés chez le rat par voie orale concernent le site de contact et sont de type hyperplasie et hyperkératose du pré-estomac et estomac glandulaire. Sur la base de ces effets, l'Afssaps a défini un NOAEL de 10 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ pour la voie orale (Afssaps 2005).

4.2.5.3 Par voie cutanée

Chez l'homme, il n'y a pas d'étude montrant une relation causale entre une exposition cutanée au formaldéhyde et une augmentation de l'incidence de tumeurs.

Chez la souris, des études ont été conduites par application de formaldéhyde en solution sur la peau mais les résultats n'ont pas été jugés concluants en raison de biais. L'Afssaps a déterminé un NOAEL non tumorigène de 143 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ à partir d'une étude de Iversen (1986) de 60 semaines (application de solution de formaldéhyde à 10 % 2 fois par semaine). Aucune tumeur n'a été rapportée lorsque le formaldéhyde a été administré seul. Le délai d'apparition des tumeurs initiées par le DMBA[15] est diminué en présence de formaldéhyde (Afssaps 2005 ; Circ 2004 ; IPCS 1989).

4.2.5.4 Par voie sous-cutanée

Chez l'animal, dans 2 études de 65 et 78 semaines référencées dans le rapport de l'Afssaps, l'administration de formaldéhyde par voie sous-cutanée chez le rat a engendré des tumeurs au niveau du site d'application. L'Afssaps a défini des LOAEL de 2,6 et 0,64 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ respectivement pour ces 2 études (Afssaps 2005).

4.2.6 Toxicité sur la reproduction et le développement embryofœtal

4.2.6.1 Par voie aérienne

Chez l'homme, seule la voie respiratoire a été étudiée. Deux études ont montré l'absence de différence de qualité du sperme de 11 hommes exposés professionnellement au formaldéhyde (Ward *et al.* 1984, Garry *et al.* 1980 référencées dans le rapport Ineris 2005). Toutefois, tenant compte de la variabilité des caractéristiques du sperme et des effectifs réduits, de tels résultats ne permettent pas de conclure à la présence d'effet. Récemment, des effets sur la reproduction ont été observés chez des femmes professionnellement exposées à des concentrations supérieures à 3,5 $mg.m^{-3}$ (cycles menstruels perturbés et diminution du poids des bébés à la naissance) (Ineris 2005). Une méta-analyse de onze études épidémiologiques conduites en milieu professionnel a évalué les effets toxiques sur la reproduction chez des femmes enceintes. Certaines de ces études ont mis en évidence des avortements spontanés et une diminution du poids des bébés à la naissance ce qui n'a pas été démontré dans d'autres études. Les conclusions restent contradictoires (Circ 2004).

Chez l'animal, aucune altération morphologique des testicules ou des ovaires liée à des expositions au formaldéhyde n'a été observée. Des lésions ovariennes ont été observées chez la souris exposée pendant 13 semaines à 50 $mg.m^{-3}$ mais elles seraient, d'après les auteurs, une conséquence d'un affaiblissement général des souris (sans explications plus précises) (Ineris 2005). Par ailleurs, les effets observés chez les femelles gestantes et sur le développement embryofœtal ont été attribués à une toxicité maternelle : ils n'ont pas été clairement observés à des doses non toxiques pour la mère (Circ 2004).

4.2.6.2 Par voie orale

Chez le chien, un NOAEL de 9,4 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ a été déterminé chez des femelles exposées du 4ème au 56ème jour de gestation (comprenant la période d'organogenèse) sans plus de précisions sur les effets observés aux doses supérieures (Ineris 2005). Chez le rat, des anomalies du développement fœtal ont été mises en évidence pour une exposition du 1er au 21ème jour de gestation (atteinte du système hépatobiliaire, altérations biochimiques chez les fœtus) avec un LOAEL de 8 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$. Des effets non précisés sur la spermatogenèse ont également été mis en

[15] 7,12 diméthylbenz[a]anthracène

évidence chez le rat pour une exposition de 200 mg.kg^{-1} pendant un jour dans une étude de qualité incertaine (Afssaps 2005).

4.2.6.3 Par voie cutanée

Chez le hamster, une augmentation de la résorption des portées a été mise en évidence après application de 0,5 ml de formaldéhyde à 37% considéré comme un LOAEL. Un NOAEL de la même valeur a été déterminé reflétant l'absence d'effets sur le développement embryofœtal. Cependant, ces effets semblent être davantage liés au stress inhérent à l'application cutanée du traitement plutôt qu'au formaldéhyde (Ineris 2005).

4.2.6.4 Par voie sous-cutanée

Chez le rat mâle, une étude référencée dans le rapport Afssaps (2005), de qualité incertaine, par voie sous cutanée pendant 20 jours a mis en évidence une atteinte des testicules et de l'épididyme pour une dose de 2310 mg.kg^{-1}.j^{-1} (Afssaps 2005).

4.3 Mécanisme d'action du formaldéhyde

Le formaldéhyde est un composé fortement électrophile (propriété liée au groupement carbonyle). Il peut ainsi réagir avec les groupements amines, thiols et hydroxyles des macromolécules de l'organisme (sites nucléophiles des protéines, des petites et moyennes molécules (cystéine, glutathion) et de l'ADN) (Figure 2).

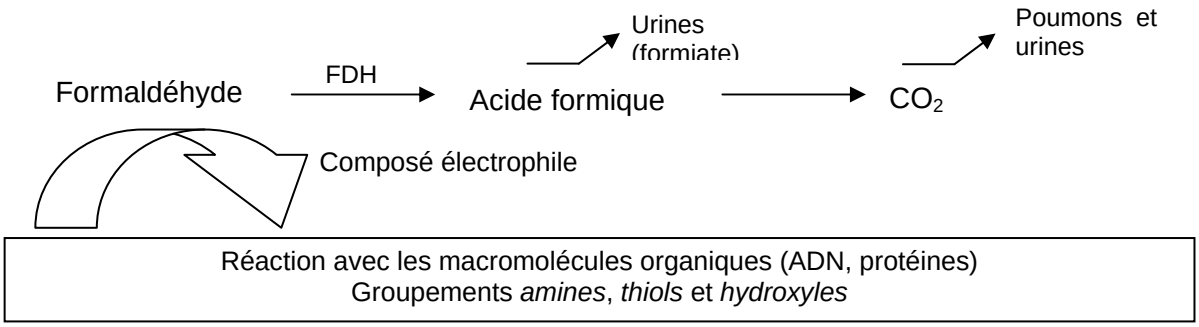

Figure 2 : Mécanisme global de l'action du formaldéhyde dans l'organisme

Par ailleurs, les ions formiates inactivent la cytochrome-oxydase conduisant à des perturbations de l'intégrité des membranes, des systèmes enzymatiques et du métabolisme énergétique cellulaire (cytotoxicité). Cette cytotoxicité entraîne un épuisement des réserves en glutathion (saturation de la détoxification par le glutathion chez le rat au-delà de 5 mg.m^{-3}), une modification de l'homéostasie (concentration intracellulaire du Ca^{2+} augmentée après quelques minutes de contact), une augmentation de l'acidité sanguine (acidose) et une inhibition de la fonction respiratoire mitochondriale (ATSDR 1999).

Le mécanisme génotoxique du formaldéhyde n'est pas encore complètement élucidé. Il forme des adduits à l'ADN et ADN-protéines dans les cellules avec lesquelles il est en contact, réponse qui serait dose-dépendante et non linéaire. Chez le rat, il a été mis en évidence une augmentation de la formation d'adduits à l'ADN et ADN-protéines au-delà de 5 mg.m^{-3}. L'hypothèse admise actuellement au sein de la communauté scientifique est une augmentation de la prolifération régénératrice des cellules épithéliales de la muqueuse nasale résultant de la cytotoxicité, étape clé de l'induction du cancer par le formaldéhyde (DECOS, 2003 ; CIRC, 2006 ; McGregor *et al.*, 2006). Cette prolifération induit une augmentation du nombre de réplications de l'ADN, donc de la probabilité de formation d'adduits à l'ADN et ADN-protéines. Cette réaction en chaîne conduit à des erreurs plus fréquentes de réplication, puis de mutation. Des mutations ponctuelles au niveau des paires de bases GC de plusieurs codons (le codon 271 inclus) de la région conservée du gène

p53 de tumeurs nasales de rats ont été montrées (Santé Canada 2001). Le dinucléotide CpG du codon 273 de p53 (codon 271 chez le rat) est un point de fréquence élevée de mutations dans de nombreux cancers humains. Cette hypothèse a été confirmée par la mise en évidence d'une génotoxicité locale *in vitro* et *in vivo* uniquement aux doses fortes entrainant une cytotoxicité.

A ces fortes doses, le formaldéhyde inhibe également la fonction de clairance mucociliaire. Ainsi, le développement de cancers du nasopharynx serait lié à une altération répétée et prolongée de l'épithélium nasal, donc à des expositions suffisamment importantes et prolongées causant préalablement une irritation.

Ces mécanismes ont également été observés chez le singe. L'augmentation de la prolifération cellulaire et de la formation d'adduits à l'ADN et ADN-protéines a été observée au niveau de l'épithélium des voies aériennes supérieures chez le singe exposé à des vapeurs de formaldéhyde. La possibilité d'un mécanisme d'action similaire chez l'homme est confortée par l'observation d'une augmentation de la prolifération cellulaire dans une expérimentation *in situ* où des cellules épithéliales trachéo-bronchiques ont été transplantées dans un modèle de souris athymiques et par la faible variabilité toxicodynamique d'une espèce à l'autre (IPCS 2002). Les mécanismes protecteurs tels que la clairance mucociliaire et la détoxification enzymatique en présence de glutathion sont également présents chez l'homme.

Concernant la toxicité systémique du formaldéhyde, elle est peu probable en raison de sa faible demi-vie dans l'organisme. De plus, il existe peu de données évaluant ces aspects.

4.4 Relation dose-effet / dose-réponse

4.4.1.1 Effets non cancérogènes

Les études épidémiologiques disponibles, conduites en population générale ou en milieu professionnel, pour des durées d'exposition courtes ou longues, montrent des effets irritants oculaires et respiratoires du formaldéhyde. Pour autant, l'identification des niveaux de réponse associés à un effet critique précis reste problématique, en raison de la subjectivité de la perception d'une irritation, de la variabilité individuelle, des protocoles expérimentaux différents d'une étude à l'autre.

L'un des critères expliquant les larges gammes de concentrations associées à l'observation d'un même type d'effet *a priori* est celui du type d'irritation recherchée. La recherche de signes objectivés d'une irritation oculaire et nasale est conduite dans certaines études par l'analyse du liquide de lavage nasal, la mesure du clignement des yeux… Au contraire, certains auteurs privilégient la recherche d'une irritation ressentie sur la base de questionnaires comme méthode de recueil de réponses. Bien que discutable, la perception d'une nuisance quelle qu'elle soit peut être considérée, d'après l'OMS, comme une atteinte sanitaire à prendre en compte[16]. Par ailleurs, dans le contexte de la saisine adressée à l'Afsset, une évaluation des risques sanitaires est à conduire pour la population générale avec une attention particulière pour les enfants, et pour la population professionnelle. Par définition, la population générale représente une plus large variabilité individuelle que la population professionnelle, incluant notamment des personnes souffrant de pathologies respiratoires et allergiques. Il n'apparaît donc pas pertinent de rejeter les observations recueillies sur la base d'effets ressentis dans les études disponibles. Ceci conduit à retenir les plus faibles concentrations d'exposition au formaldéhyde associées à tout type d'effet irritant, ressenti ou non.

[16] "La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité.", préambule à la constitution de l'OMS (1946).

Une autre difficulté repose sur l'absence de consensus actuel sur la définition du terme d' « irritation sensorielle », traduit de l'anglais *sensory irritation*. Elle est définie comme un effet chimio-sensoriel c'est-à-dire une interaction entre la substance chimique et les terminaisons nerveuses du nerf trijumeaux (Arts *et al.*, 2006). Cette irritation sensorielle pourrait être une composante de l'irritation oculaire et respiratoire, la stimulation du nerf trijumeau conduisant alors à des phénomènes de protection pour l'individu (réduction de la fréquence respiratoire par exemple) et n'induisant pas nécessairement un dommage des tissus ou des cellules. Ces effets seraient à distinguer de la perception olfactive (Cain *et al.*, 1983 ; Cain and Cometto-Muniz, 1995). Ainsi, l'irritation sensorielle ne provoquerait pas de réponse de type rougeurs, démangeaisons ou douleurs, ces signes étant davantage liés à l'irritation proprement dite du formaldéhyde. L'irritation sensorielle pourrait par contre être responsable d'autres effets observés (inconfort décrit par les sujets par exemple) à des concentrations égales ou inférieures à celles associées aux effets irritants. Il est difficile de savoir exactement ce que désigne cette irritation sensorielle, certains auteurs pouvant l'employer de façon assez large pour définir des doses critiques.

En conclusion, la relation dose-réponse pour les effets irritants locaux du formaldéhyde reste mal décrite, notamment en raison de la variabilité de leur perception, du manque de consensus sur leur définition scientifique et du choix de l'effet critique à retenir par les évaluateurs. Même s'il existe un nombre conséquent de données chez l'homme, il convient de retenir les plus faibles concentrations associées à l'apparition d'effets irritants au sein de la population générale.

4.4.1.2 Effets cancérogènes

Le formaldéhyde est un composé cancérogène chez l'homme à l'origine de cancers du nasopharynx. Il est génotoxique local à fortes doses et agit directement sur l'ADN avec formation de DPX chez l'animal et chez l'homme. L'analyse et la compréhension du mécanisme d'action indiquent que le formaldéhyde est cancérogène à des concentrations induisant d'abord des réponses proliférative associées à une cytotoxicité. En effet, les niveaux d'exposition qui induisent des tumeurs nasales chez le rat sont également responsables de rhinites, nécroses ou encore hyperplasie de la muqueuse nasale. Ces effets, apparaissant à des doses plus faibles, seraient des effets précurseurs des tumeurs apparaissant à de plus fortes doses. Ces analyses convergent vers l'hypothèse d'effets critiques précurseurs à seuil pour le cancer du nasopharynx. Pour les modifications histologiques du tractus nasal, un LOAEL de 2,4 $mg.m^{-3}$ peut être déterminé à partir de deux études long terme chez le rat de 18 mois (Swenberg *et al.*, 1980) et 24 mois (Kerns *et al.*, 1983) et un NOAEL de 1,24 $mg.m^{-3}$ identifié à partir de l'étude long terme de 28 mois chez le rat de Woutersen *et al.* (1989).

Pour autant, les données disponibles décrivant la relation dose-réponse pour les effets cancérogènes sont peu nombreuses. Afin d'enrichir les connaissances, des représentants du BfR, du Decos[17] et de Santé Canada ont été invités à venir présenter les résultats de leur expertise lors de journées d'échange sur la caractérisation de la relation dose-réponse pour le cancer du nasopharynx organisées par l'Afsset les 19 et 20 novembre 2007. Cette rencontre a permis de conforter les conclusions de la présente évaluation et d'apporter des éléments de réflexion supplémentaires sur la caractérisation de la relation dose-réponse.

Santé Canada a retenu un modèle de croissance clonale à deux étapes proposé par le *Chemical Industry Institute of Technology* (CIIT) sur l'hypothèse d'une absence de seuil, considérant la seule formation des DPX dans un premier temps puis la cytotoxicité dans un second temps (Conolly *et al.*, 2002, 2004). Bien qu'intéressante, cette approche n'est pas retenue dans le cadre de cette évaluation, l'hypothèse d'absence de seuil ayant été rejetée.

[17] Dutch expert committee on ocupational standards

Les expertises menées en 2003 conjointement par le Decos et le Nordic Council of Ministers concluent à l'absence d'excès de risque de cancer du nasopharynx à des concentrations dans l'air inférieures à 300 µg.m^{-3} (Decos, 2003 ; Nordic Council of Ministers, 2003). Il s'agit de la plus faible concentration associée à l'absence d'observation de survenue de cancer en milieu professionnel.

L'expertise toxicologique menée par le BFR aboutit aux conclusions suivantes :

- une relation dose-réponse peut être évaluée entre 1 et 5 ppm, soit 1,24 et 6,20 mg.m^{-3} ;
- une augmentation du risque relatif de cancer du nasopharynx est observée pour des expositions répétées à partir de 4 ppm, soit 5 mg.m^{-3} ;
- il n'existe pas de données au-delà de 6 ppm, soit 7,5 mg.m^{-3} ;
- l'extrapolation aux concentrations inférieures à 1,24 mg.m^{-3} est délicate, car le nombre de cancers observés est faible et la modélisation est entachée de fortes incertitudes.

Le seuil de concentration ainsi proposé par le BfR, pour protéger des effets irritants, première étape du processus cancérogène, est fixé à 124 µg.m^{-3} (BfR, 2006a ; Appel, 2006). Cette valeur n'est pas un repère lié à l'observation de la survenue de cancer et ne prend pas en compte la variabilité individuelle.

5 Identification des Valeurs Toxicologiques de Référence

Les Valeurs Toxicologiques de Références (VTR), qui permettent de faire un lien entre l'exposition à une substance toxique et la survenue d'un effet néfaste, sont généralement construites à partir des relations dose-réponse. Elles sont définies pour une voie et une durée d'exposition précises. Elles ont été recherchées dans les bases de données habituellement consultées : ATSDR, US EPA, OEHHA, Santé Canada, RIVM et OMS.

5.1 Par voie aérienne

Les VTR par voie aérienne du formaldéhyde sont construites pour des expositions aiguës, intermédiaires et chroniques. Elles sont récapitulées dans le Tableau 10.

5.1.1 Effets non cancérogènes

Pour les effets non cancérogènes liés à des expositions aiguës, l'**OEHHA** a proposé en **1999** un **RELa** (*acute Reference Exposure Level*) de **94 µg.m^{-3}** (**1999**), pour une exposition d'une heure, provenant de l'analyse de données humaines contrôlées chez des sujets sains et non fumeurs exposés dans une chambre expérimentale pendant 3 heures **sur la base d'une irritation ressentie** (OEHHA 1999). Kulle *et al.* (1987, 1993) ont mis en évidence une irritation chez 19 volontaires sains pour une exposition de 1250 µg.m^{-3} pendant trois heures. Les individus ont été exposés de manière aléatoire à 0 – 1250 – 2500 µg.m^{-3} (19 sujets) ou 0 - 625 – 3750 µg.m^{-3} (9 sujets). Les irritations ont été décrites à partir de questionnaires (items relatifs à la sensation d'odeur, aux irritations du nez, des yeux ou de la gorge…) et classées selon la sévérité (absence, moyenne, modérée et sévère). Aucune irritation oculaire sévère n'a été mise en évidence. Les individus n'ont pas présenté d'irritation à la concentration de 625 µg.m^{-3}. 50% des sujets (10 sur 19) et 100% des sujets (9 sur 9) ont présenté des irritations modérées ou légères respectivement pour les concentrations de 2500 et 3750 µg.m^{-3} (augmentation statistiquement significative). A 1250 µg.m^{-3}, 5 sujets sur 19, soit 26% de l'échantillon, a présenté une irritation modérée ou légère. Cette augmentation n'était pas significative mais les auteurs concluent que le seuil pour l'irritation oculaire se situe entre 625 et 1250 µg.m^{-3}. La fonction pulmonaire n'est pas altérée. Si l'irritation oculaire déclarée par les individus est prise en compte, sans s'attacher à la significativité des tests statistiques, un LOAEL peut être proposé à 1250 µg.m^{-3} (incidence de 26% sur 19 sujets) et un NOAEL à 625 µg.m^{-3} pour cette étude. A partir de ces résultats, l'OEHHA a construit une $BMC_{05}L_{95}$ (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la concentration correspondant à une augmentation du taux de réponse de 5 %) utilisant une analyse log-probit et ajustée à une durée d'exposition d'une heure de 920 µg.m^{-3}. Un facteur de 10 a été ajouté pour tenir compte de la variabilité individuelle.

L'**ATSDR** propose un **MRLa** (*acute Minimal Risk Level*) de **50 µg.m^{-3}** (**1999**), pour une exposition inférieure à 14 jours, provenant de l'analyse de données humaines contrôlées chez des volontaires non fumeurs **sur la base d'une irritation ressentie et objectivée**. Pazdrack *et al.* (1993) ont étudié la proportion d'éosinophiles et la concentration d'albumine et de protéines totales dans le liquide de lavage nasal de 9 volontaires ayant une hypersensibilité cutanée et de 11 volontaires sains sans allergie, et exposés au formaldéhyde pendant 2 heures à environ 500 µg.m^{-3} (ATSDR 1999). Les symptômes d'irritation ont été relevés jusqu'à 18 heures après la période d'exposition. Les résultats ont confirmé une augmentation statistiquement significative du score calculé à partir des symptômes ressentis (symptômes comprenant une toux, des reniflements, une congestion nasale, des irritations) et de paramètres biologiques (augmentation du nombre d'éosinophiles et de

la concentration d'albumine dans le liquide de lavage nasal) par rapport à une exposition *nocebo* (score 4 *versus* score < 0,5). Les incidences ne sont pas décrites. La même équipe avait précédemment montré qu'une exposition à 500 µg.m^{-3} entrainait une irritation oculaire et nasale pour 23 % des sujets ayant une hypersensibilité cutanée (3/13) et 20 % des sujets non sensibles (1/5). La seule concentration testée de 500 µg.m^{-3} a été considérée comme un LOAEL par l'ATSDR qui a appliqué un facteur d'incertitude de 3 pour l'utilisation d'un LOAEL et de 3 pour la variabilité individuelle (les auteurs indiquent que l'étude a été réalisée sur des individus relativement sensibles).

L'**ATSDR** a également produit un **MRLi** (*intermediate Minimal Risk Level*) pour des expositions intermédiaires de **40 µg.m^{-3}** (**1999**). Cette VTR provient de l'analyse d'une expérimentation chez des singes *Cynomolgus*. Des groupes de 6 mâles ont été exposés respectivement à 0 – 0,24 – 1,22 – 3,69 mg.m^{-3} pendant 22h par jour, 5 jours par semaine pendant 26 semaines. Des signes cliniques d'irritation nasopharyngée et des lésions de l'épithélium (hyperplasie et métaplasie) ont été mis en évidence à 3,69 mg.m^{-3}. Aucun effet n'a été observé à 1,22 mg.m^{-3}, dose identifiée comme NOAEL. Un facteur de 3 a été appliqué pour tenir compte de la transposition du singe à l'homme et un facteur de 10 pour la variabilité individuelle (ASTDR 1999). Le facteur d'incertitude inter-espèces est seulement de 3 car les auteurs ont considéré que les différences étaient peu importantes (effets similaires sur la cavité nasale, à des concentrations semblables, pour de nombreuses espèces, et peu de différences toxicodynamiques rapportées dans la littérature).

Pour des expositions chroniques, l'**OEHHA** propose un **RELc** (*chronic Reference Exposure Level*) de **3 µg.m^{-3}** (**1999**), construit par exploitation de données épidémiologiques humaines en milieu professionnel **sur la base d'une irritation ressentie**. Wilhelmsson et Holmstrom (1992) ont étudié 66 travailleurs de l'industrie chimique (dont 24 fumeurs). Les individus étaient exposés à une concentration de 260 µg.m^{-3} (moyenne retrouvée dans les locaux professionnels) pendant en moyenne 10 ans. Un groupe d'individus considéré comme non exposé était constitué de 36 employés de bureaux (dont 10 fumeurs) exposés au formaldéhyde à 90 µg.m^{-3} (valeur basée sur plusieurs mesures pendant l'année). Les irritations de l'appareil respiratoire ont été qualifiées à partir de questionnaires (symptômes ressentis). Des tests cutanés ont été réalisés en parallèle pour identifier d'éventuelles atopies. A 260 µg.m^{-3}, 53 % des individus ont déclaré avoir un inconfort oculaire et nasal (irritations oculaires : analyse significative) alors qu'ils n'étaient que 3 % pour le groupe exposé à 90 µg.m^{-3}. L'ensemble des effets rapportés dans l'étude était une irritation des yeux et du nez, une obstruction nasale, des lésions histopathologiques au niveau du nez incluant une rhinite, une métaplasie et une dysplasie. Les sujets atopiques n'étaient pas plus touchés que les autres. Les auteurs ont donc considéré que le LOAEL correspondait à la concentration de 260 µg.m^{-3} (incidence = 53 %) et le NOAEL de 90 µg.m^{-3} (incidence = 3 %). L'OEHHA a effectué un ajustement au temps du NOAEL tenant compte de l'exposition intermittente en milieu professionnel pour obtenir une valeur de NOAEL à 30 µg.m^{-3} (exposition 8h par jour correspondant à une inhalation de 10 m^3 d'air pour un travailleur, ramenée à une inhalation de 20 m^3 d'air sur 24 heures, 5 jours par semaine soit « 5j/7j * 10m^3/20m^3 »). Un facteur de 10 a été ajouté pour tenir compte de la variabilité individuelle (OEHHA 1999).

L'**ATSDR** propose un **MRLc** (*chronic Minimal Risk Level*) de **10 µg.m^{-3}** (**1999**), construit à partir de l'exploitation antérieure des données épidémiologiques de Wilhelmsson et Holmstrom en 1992 **sur la base d'une irritation objectivée**. Holmstrom *et al.* (1989) ont mis en évidence des modifications histologiques au niveau nasal chez 70 travailleurs de l'industrie chimique exposés en moyenne à 300 µg.m^{-3} (destruction de cellules ciliées, prolifération de foyers de cellules hyperplasiques ou plus rarement dysplasiques). La population d'étude était composée d'un groupe de 70 travailleurs dans une industrie chimique produisant du formaldéhyde, d'un groupe de 100 travailleurs dans une usine de fournitures en contact avec des panneaux de particules et des composants de colles, et d'un groupe témoins de 36 travailleurs de bureaux. Les durées d'exposition étaient en moyenne de 9 ans. Les médianes des expositions estimées étaient de 300 µg.m^{-3} pour les travailleurs de l'industrie chimique, 250 µg.m^{-3} pour les travailleurs de l'usine de fournitures et 90 µg.m^{-3} pour les employés de bureaux. Les concentrations en poussière de bois dans l'usine de fournitures étaient de 1000 à 2000 µg.m^{-3}. La moyenne des scores pour l'histologie

nasale (scores calculés en fonction de la sévérité des lésions) était significativement plus élevée pour les travailleurs de l'industrie chimique que pour les autres (2,16 et 2,07 *versus* 1,46 respectivement). L'ATSDR a utilisé la valeur de 300 µg.m^{-3} comme LOAEL sans ajustement au temps et a appliqué un facteur d'incertitude global de 3 pour l'utilisation d'un LOAEL et de 10 pour la variabilité individuelle (ATSDR 1999).

5.1.2 Effets cancérogènes

L'**US EPA** propose une VTR pour les effets cancérogènes liés à une exposition chronique au formaldéhyde chronique par inhalation. Il propose un **IUR** (*inhalation unit risk*) de **1,3.10^{-5} (µg.m^{-3})$^{-1}$** (**1991**) pour le cancer du nasopharynx, fondé sur l'hypothèse mécaniste de linéarité de la relation dose-réponse. La pente a été calculée par ajustement de données chez le rat F344 par un modèle LMS (*Linearized Multistage*). 120 rats par sexe ont été exposés à 0 – 2 – 5,6 et 14,3 ppm 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 24 mois. Des carcinomes épidermoïdes ont été observés chez 51/117 rats et 52/115 rates exposés à 14,3 ppm (US EPA 1991). Les VTR proposées par l'US EPA sont actuellement en cours de révision (publication finale prévue pour septembre 2009).

L'**OEHHA** a construit un **ERU** (excès de risque unitaire) en 2002, confirmé en **2005**, à partir d'une étude de cancérogenèse par voie inhalée chez le rat F344 et la souris B6C3F1, mâle et femelle (Kerns *et al.* 1983). La construction de cet ERU est fondée sur l'exploitation des données sources par l'US EPA en 1987 et la mise en évidence de carcinomes épidermoïdes de la cavité nasale chez le rat. L'OEHHA a utilisé les modèles LMS et MVK (*Moolgavkar Vendson Knudson*) et appliqué une interpolation toxicocinétique des données d'incidence tumorale, conduisant à un ERU de **6.10^{-6} (µg.m^{-3})$^{-1}$**.

Santé Canada propose deux VTR, un excès de risque unitaire et une $CT_{0,05}$ (concentration tumorigène correspondant à une augmentation de 5 % de l'incidence de cancers par rapport à la normale). L'excès de risque unitaire construit à l'aide d'un modèle biologique d'expansion clonale à deux étapes (type MVK) a été proposé à 2.10^{-10} (µg.m^{-3})$^{-1}$ (2001) correspondant à des excès de risque pour des expositions ambiantes typiques de formaldéhyde rencontrées en population générale (1,2 à 120 µg.m^{-3}) pendant 80 ans respectivement de **2,3.10^{-10} à 2,7.10^{-8}** (**2001**). La **$CT_{0,05}$** (**2001**) a été construite à partir de l'exploitation d'une étude où des rats ont présentés des tumeurs pavimenteuses nasales. Le modèle LMS ajustés aux données expérimentales a conduit à une $CT_{0,05}$ (augmentation de 5% de l'incidence des cancers par rapport au groupe témoin) de **9,5 mg.m^{-3}** (Santé Canada 2001).

Tableau 10 : VTR du formaldéhyde pour des expositions par voie aérienne

Organisme	VTR	Effet critique / Etude source	Méthode de construction
Exposition aiguë			
OEHHA (1999)	94 µg.m^{-3} (1h)	Irritation oculaire, symptômes ressentis (volontaire sain non fumeur) – exposition contrôlée pendant 3h Kulle *et al.* (1987)	$BMC_{05}L_{95}$ = 940 µg.m^{-3} (analyse log-probit, ajustement sur 1h) UF[18] = 10
ATSDR (1999)	50 µg.m^{-3} (<14 jours)	Irritation et réponse inflammatoire infra-clinique (volontaires ayant une hypersensibilité cutanée) Pazdrack *et al.* (1993)	LOAEL = 500 µg.m^{-3} UF = 10

[18] Facteurs d'incertitude (*Uncertainty factor*)

Exposition intermédiaire			
ATSDR (1999)	40 µg.m^{-3} (15-365 jours)	Irritation nasopharyngée et lésions de l'épithélium nasal (singe *Cynomolgus*) – 26 semaines, 22h/j, 5j/7 Rusch *et al.* (1983)	NOAEL = 1220 µg.m^{-3} UF = 30
Exposition chronique – Effets non cancérogènes			
OEHHA (1999)	3 µg.m^{-3}	Irritation oculaire et nasale, lésions histopathologiques de l'épithélium nasal (homme) – exposition moyenne de 10 ans (de 1 à 36 ans) Wilhelmsson et Holmstrom (1992)	NOAEL ajusté = 30 µg.m^{-3} UF = 10
ATSDR (1999)	10 µg.m^{-3} (>1an)	Lésions histopathologiques de l'épithélium nasal (homme) - exposition moyenne de 10 ans (de 1 à 36 ans) Holmstrom *et al.* (1989)	LOAEL = 300 µg.m^{-3} UF = 30
Exposition chronique – Effets cancérogènes			
US EPA (1991)	1,3.10^{-5} (µg.m^{-3})$^{-1}$*	Carcinome épidermoïdes des cavités nasales (Rats F344) – 2 ans Kerns *et al.* (1983)	Modèle LMS (risque additionnel
Santé Canada (2001)	2.10^{-10} (µg.m^{-3})$^{-1}$**	Cancers des voies respiratoires supérieures – 2 ans Santé Canada (2001), CIIT (1999)	Modèle biologique de croissance clonale à deux étapes
Santé Canada (2001)	Concentration tumorigène 5% = 9,5 mg.m^{-3}	Tumeurs pavimenteuses nasales (rats) – 2 ans Monticello *et al.* (1996)	Modèle LMS, modélisation par défaut
OEHHA (2005)	6.10^{-6} (µg.m^{-3})$^{-1}$***	Carcinomes épidermoïdes de la cavité nasale (rat) – 2 ans Kerns *et al.* (1983)	Modèles LMS et MVK, interpolation toxicocinétique des données d'incidence tumorale

**Une exposition de la population à 0,77 µg.m^{-3} toute la vie correspond à un risque de 1 sur 100 000 (10^{-5}).*

***Une exposition de la population à 1,2 à 120 µg.m^{-3} pendant 80 ans correspond à des risques additionnels respectifs de 2,3.10^{-10} et 2,7.10^{-8}.*

****Une exposition de la population à 0,17 µg.m^{-3} toute la vie correspond à un risque de 1 sur 1 000 000 (10^{-6}).*

5.2 Par voie orale

Les VTR par voie orale recensées ont été construites uniquement pour des expositions intermédiaires et chroniques à partir de données animales. Elles sont rassemblées dans le Tableau 11.

L'**ATSDR** propose un **MRLi** de **0,3 mg.kg^{-1}.j^{-1}** (**1999**) fondé sur l'analyse d'une étude chez le rat : 4 groupes de 10 mâles et 10 femelles sevrés ont reçu 0 – 5 – 25 et 125 mg.kg^{-1}.j^{-1} de formaldéhyde via l'eau de boisson pendant 4 semaines. A 125 mg.kg^{-1}.j^{-1}, ont été observées une hyperkératose du pré-estomac, une inflammation de l'estomac glandulaire, une gastrite et une infiltration de

cellules mono-nucléées. Un NOAEL a été identifié à 25 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$. Un facteur de 10 pour la variabilité inter-espèces et de 10 pour la variabilité individuelle ont été appliqués (ATSDR 1999).

L'**ATSDR** propose également un **MRLc** de **0,2 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$** (**1999**), fondé sur l'analyse d'une étude où des rats ont été exposés pendant 2 ans au formaldéhyde via l'eau de boisson. Les mâles ont été exposés à 0 – 1,2 – 15 et 82 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ et les femelles à 0 – 1,8 – 21 et 109 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$. A 82 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ pour les mâles, des modifications histologiques au niveau du pré-estomac (hyperplasie, hyperkératose, ulcération, gastrite chronique) et une nécrose rénale ont été mis en évidence. Le NOAEL a donc été identifié à 15 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$. Un facteur de 10 pour la variabilité inter-espèces et de 10 pour la variabilité individuelle ont été appliqués (ASTDR 1999).

L'**US EPA** propose une **RfD** de **0,2 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$** (**1999**) fondée sur les mêmes données que l'ATSDR (US EPA 1991).

Santé Canada a proposé en **2001** une **CA** (Concentration Admissible) dans l'eau potable pour le formaldéhyde de **2,6 mg/L**, fondée sur la même étude que l'ATSDR et l'US EPA. Aucun effet particulier sur le système gastro-intestinal (pas de modification histopathologique) n'a été observé à la concentration de 260 mg/L d'eau de boisson (équivalent à 15 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$). Un facteur d'incertitude global de 100 a été appliqué. La valeur n'a pas été exprimée en $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ car les auteurs considèrent que les effets observés sont plutôt liés à la concentration de formaldéhyde consommé via l'eau de boisson plutôt qu'à un effet cumulatif (Ineris 2005).

Enfin, l'**OMS** propose une **CT** (Concentration Tolérable) de 2,6 mg/L fondée sur la même étude que l'ATSDR, l'US EPA et Santé Canada. Une VTR de **0,15 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$** est issue d'un NOAEL de 15 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ déterminé à partir d'irritations de l'estomac et une néphrotoxicité. Un facteur d'incertitude de 10 a été appliqué pour tenir compte des différences inter-espèces et de 10 pour la variabilité individuelle (OMS 2005 ; OMS 2006).

Tableau 11 : VTR du formaldéhyde pour des expositions par voie orale

Organisme	**VTR**	**Effet critique / Etude source**	**Méthode de construction**
Exposition intermédiaire			
ATSDR (1999)	0,3 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$	Modifications histologiques pré-estomac, inflammation (rat) – 28 jours Til *et al.* 1988	NOAEL = 25 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ UF = 100
Exposition chronique			
US EPA (1990)	0,2 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$	Modification histologiques pré-estomac, hyperkératose (rat) – 2 ans Til *et al.* 1989	NOAEL = 15 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ UF = 100
ATSDR (1999)	0,2 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$	Modification histologiques pré-estomac, hyperkératose (rat) – 2 ans Til *et al.* 1989	NOAEL = 15 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ UF = 100
Santé Canada (2001)	2,6 $mg.L^{-1}$*	Absence de modification histopathologique de l'appareil gastro-intestinal (rat) – 2 ans Til *et al.* 1989	NOAEL = 260 $mg.L^{-1}$ UF = 100
OMS (2005)	0,15 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$	Irritations de l'estomac et néphrotoxicité (rat) – 2 ans Til *et al.* 1989	NOAEL = 15 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ UF = 100

** Unité en $mg.L^{-1}$ d'eau de boisson*

6 Discussion

L'objectif de ce chapitre est de mettre en relation les résultats des études toxicologiques et ceux des études épidémiologiques afin de s'assurer de la cohérence inter-espèces entre les effets, la toxicocinétique et la toxicodynamie. Cette étape permet de mieux appréhender les transpositions inter-espèces lorsqu'elles sont nécessaires et par conséquent, de mieux utiliser les VTR dans un objectif de santé publique chez l'homme.

6.1 Cohérence des effets

La cohérence des effets est évaluée par voie d'exposition car le formaldéhyde est principalement toxique aux points d'entrée de l'organisme (sphère ORL, tractus gastro-intestinal et peau).

6.1.1 Par voie aérienne

6.1.1.1 Effets non cancérogènes

Par voie aérienne et pour toutes les espèces, le formaldéhyde est une substance irritante au niveau des yeux et des voies aériennes supérieures (nez, gorge). En raison de la réactivité de la substance, des différences de formes anatomiques des voies ORL et du rythme respiratoire entre les rongeurs et les primates, les effets résultant de l'exposition par inhalation sont généralement limités aux fosses nasales chez les rongeurs, tandis que chez les primates, ils peuvent être observés plus en profondeur dans les voies respiratoires (Santé Canada 2001).

Malgré ces différences anatomiques et physiologiques, les effets sont dans l'ensemble cohérents, et particulièrement pour les effets non cancérogènes. Par ailleurs, il existe suffisamment d'études chez l'homme (études chez des volontaires sains ou sensibilisés, études épidémiologiques en population générale et en milieu professionnel) pour construire un argumentaire fondé sur des données humaines.

6.1.1.2 Effets cancérogènes

Il existe une importante variabilité inter-espèces des effets cancérogènes observés. Chez l'homme, des études conduites en milieu professionnel tendent à prouver que le formaldéhyde par voie aérienne induit des cancers du nasopharynx. Plusieurs études ont montré que, par cette voie, le formaldéhyde est cytotoxique et génotoxique et qu'il induit des carcinomes nasaux chez le rat, et probablement dans une moindre mesure chez la souris, alors qu'aucun effet n'a été observé chez le hamster. De plus, il a été observé que la relation entre le flux de formaldéhyde et la prolifération cellulaire est similaire chez le rat et le singe rhésus (Kimbell et al., 2001), suggérant que les différences de susceptibilité aux effets cytotoxiques du formaldéhyde sont faibles entre les primates et les rongeurs et permettant ainsi d'utiliser les données rat pour modéliser une relation dose réponse chez l'homme. L'argumentaire apparaît donc comme solidement fondé pour admettre la cohérence de ces effets cancérogènes observés chez le rat et chez l'homme.

L'augmentation des incidences de leucémies a également été étudiée chez l'animal et chez l'homme, mais les preuves de cancérogénicité sont moindres et les hypothèses sur le mécanisme d'action ne l'expliquent pas.

6.1.2 Par voie orale

Chez le rongeur, le formaldéhyde entraîne des altérations histopathologiques du pré-estomac et de l'estomac évoluant en papillomes. Des tumeurs du tractus gastro-intestinal et des leucémies ont

également été mises en évidence. Toutefois, les résultats sont équivoques. De plus, la relative rapidité avec laquelle le formaldéhyde est métabolisé par les érythrocytes circulants laisse supposer que seule une faible quantité puisse atteindre d'autres tissus que ceux de l'appareil digestif. Par ailleurs le formaldéhyde étant instable en solution, l'exposition après ingestion reste difficile à établir. Chez l'homme, des nécroses gastriques et intestinales ont été observées.

Bien que des effets sur l'appareil digestif aient été mis en évidence chez l'homme et le rongeur, les études chez l'homme sont parcellaires et les données d'exposition animale limitées. Ainsi, la cohérence entre les données animales et humaines est difficile à évaluer.

6.1.3 Par voie cutanée

Le formaldéhyde est irritant chez l'homme et l'animal. Quelques études effectuées chez l'animal ont permis d'observer des érythèmes et une augmentation de l'épaisseur de la peau. Par ailleurs, en solution aqueuse (formaline) et en exposition chronique, le formaldéhyde est sensibilisant chez le cobaye et la souris.

Ce type d'effets a également été mis en évidence chez l'homme. Ainsi, on observe une bonne cohérence entre les données animales et humaines.

6.2 Cohérence toxicocinétique et toxicodynamique

Les différences inter-espèces liées aux sites d'absorption du formaldéhyde sont essentiellement dues aux différences d'anatomie des voies nasales et respiratoires entre rongeurs et primates. Ceci explique la rétention du formaldéhyde au niveau de la trachée et des bronches proximales chez l'homme en plus du nasopharynx alors qu'il ne touche que la muqueuse nasale chez le rongeur. Le rat semble être l'espèce la plus sensible, probablement en raison de sa faible capacité à réduire son débit ventilatoire en réponse aux effets irritants.

Les organes cibles et les voies métaboliques et de dégradation chimique du formaldéhyde sont en général similaires d'une espèce à l'autre.

Les données sur les mécanismes d'action montrent que la variabilité toxicodynamique semble faible d'une espèce à l'autre.

La cohérence toxicocinétique et toxicodynamique semble donc solide entre les données animales et les données humaines.

7 Conclusions

7.1 Effets critiques retenus

7.1.1 Par voie aérienne

Les informations disponibles chez l'homme pour caractériser les effets irritants du formaldéhyde sont suffisamment robustes pour être utilisées directement. Dans tous les cas, la majorité des études met en évidence des symptômes **d'irritations oculaires ressentis pour des concentrations de 120 µg.m^{-3} et au-delà**. **Néanmoins, une faible proportion de la population développe des symptômes irritants pour des expositions inférieures à cette concentration**. Néanmoins, il existe une grande variabilité dans les concentrations pour lesquelles ces effets sont observés, notamment due aux différents protocoles expérimentaux utilisés pour la mesure de ces irritations et aux conditions d'exposition différentes en terme de durée, de température, etc. De plus, il existe une variabilité interindividuelle et une subjectivité certaine associées aux sensations d'irritations. D'après les études réalisées, il semblerait que l'irritation oculaire soit l'effet le plus sensible (apparaissant aux plus faibles concentrations). Par ailleurs, **des incertitudes existent toujours sur le lien entre l'exposition au formaldéhyde et la survenue d'asthme.**

Concernant les effets observés chez les enfants, pour des expositions inférieures à 70 µg.m^{-3}, des informations supplémentaires s'avèrent nécessaires afin de confirmer ou non la **plus grande sensibilité des enfants qui n'est pas avérée actuellement.**

Enfin, l'analyse et la compréhension du mécanisme d'action indiquent que le formaldéhyde est cancérogène à des concentrations induisant d'abord des réponses proliférative associées à une cytotoxicité. En effet, les niveaux d'exposition qui induisent des tumeurs nasales chez le rat sont également responsables de rhinites, nécroses ou encore hyperplasie de la muqueuse nasale. Ces effets, apparaissant à des doses plus faibles, seraient des effets précurseurs des tumeurs apparaissant à de plus fortes doses. Ces analyses convergent vers l'hypothèse d'effets cancérogènes à seuil.

Pour le choix des VTR par voie aérienne, il semble plus pertinent de **retenir les effets locaux comme effets critiques précurseurs d'effets plus sévères en particulier des cancers. Cela revient à sélectionner les VTR à seuil pour une durée d'exposition aiguë et chronique.** Ainsi, les excès de risque unitaire élaborés par l'OEHHA, Santé Canada et l'US EPA ne sont pas retenus pour ce travail. Les VTR à seuil proposées sont toutes pertinentes et du même ordre de grandeur pour chacune des durées d'exposition. Aussi, il est décidé de conserver les deux VTR aiguës et les deux VTR chroniques de l'ATSDR et de l'OEHHA pour conduire l'évaluation des risques.

7.1.2 Par voie orale

Pour la voie orale, les résultats des études expérimentales sont assez équivoques. Les seuls effets considérés sont essentiellement des irritations gastriques chez l'animal retenues pour la construction des VTR proposées.

Concernant les VTR, celle de Santé Canada n'est pas suffisamment détaillée et n'est pas adaptée à l'ensemble de la population générale (non rapportée au poids corporel, mais à la consommation d'eau). La VTR de l'OMS est du même ordre de grandeur que celles de l'US EPA et de l'ATSDR. De plus, elle est cohérente avec les données recueillies par l'Afssaps qui a identifié un NOAEL à 10 mg.kg^{-1}.j^{-1} à partir d'une étude de cancérogenèse chez le rat, proche du NOAEL retenu par l'OMS pour la construction de la VTR (15 mg.kg^{-1}.j^{-1}). En retenant ce NOAEL proposé par

l'Afssaps, la VTR calculée est donc du même ordre de grandeur que celle proposée par l'OMS (0,15 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$).

7.1.3 Par voie cutanée

L'analyse de la toxicité du formaldéhyde par voie cutanée aussi bien chez l'homme que chez l'animal met en évidence des irritations, des dermatites de contact et également une hypersensibilité lorsque le formaldéhyde est utilisé en solution aqueuse (le formaldéhyde est d'ailleurs classé au niveau européen sensibilisant par contact avec la peau).

Il n'existe pas de VTR spécifique à cette voie et il est difficile d'envisager une transposition de voie à partir d'une VTR orale ou respiratoire pour des effets locaux (irritation). Cette constatation fait partie de l'un des critères d'exclusion pour la transposition de voies (InVS 2002). Il serait donc pertinent d'envisager l'élaboration d'une VTR spécifique à la voie cutanée.

7.2 Valeurs Toxicologiques de Référence retenues

Le Tableau 12 récapitule les VTR retenues par le groupe de travail qui protègent également des effets cancérogènes par voie aérienne.

Tableau 12 : VTR retenues pour la caractérisation des risques

Organisme (année)	Valeur VTR	Effet critique
Voie aérienne aiguë		
ATSDR (1999)	50 $\mu g.m^{-3}$	Irritation des yeux et du nez (homme)
OEHHA (1999)	94 $\mu g.m^{-3}$	Irritation des yeux et du nez (homme)
Voie aérienne intermédiaire		
ATSDR (1999)	40 $\mu g.m^{-3}$	Irritation nasopharyngée et lésions de l'épithélium nasal (singe *Cynomolgus*)
Voie aérienne chronique		
OEHHA (1999)	3 $\mu g.m^{-3}$	Irritation oculaire et nasale, lésions histopathologiques de l'épithélium nasal (homme)
ATSDR (1999)	10 $\mu g.m^{-3}$	Lésions histopathologiques de l'épithélium nasal (homme)
Voie orale intermédiaire		
ATSDR (1999)	0,3 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$	Modifications histologiques pré-estomac, inflammation (rat)
Voie orale chronique		
OMS (2005)	0,15 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$	Irritation tractus gastro-intestinal (rat)

7.3 Autres effets

D'après les études épidémiologiques, l'association entre exposition au formaldéhyde et leucémies est forte mais non suffisante pour conclure formellement, en l'absence de connaissances complètes d'un mécanisme d'action plausible du formaldéhyde sur les cellules souches de la moelle osseuse.

D'après l'analyse effectuée, il n'existe pas, en l'état actuel des connaissances, de preuves suffisamment étayées permettant de conclure sur la toxicité du formaldéhyde sur la reproduction et le développement embryofœtal. En effet, les résultats des études sont encore équivoques et les hypothèses sur les mécanismes d'action convergent actuellement vers une toxicité essentiellement locale. La reprotoxicité du formaldéhyde ne peut être néanmoins exclue pour les raisons suivantes : chez l'homme, une diminution du poids à la naissance en l'absence de toxicité maternelle devrait attirer une certaine vigilance ; chez l'animal, les valeurs de NOAEL et LOAEL chez le chien et le rat par voie orale pour des effets sur le développement sont suffisamment faibles pour y prêter attention. En conclusion, ces effets devraient être approfondis en particulier l'incidence sur le développement embryofœtal.

La toxicité systémique du formaldéhyde est peu probable du fait de sa forte réactivité aux sites de contact mais des études complémentaires seraient néanmoins nécessaires pour conclure sur ce point.

8 Bibliographie

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps). Sécurité d'utilisation du formaldéhyde dans les produits de santé. Unité de veille toxicologique et d'évaluation non clinique. Mai 2005.

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for formaldehyde. U.S. Department of Health Service. Juillet 1999.

Appel K-E., Bernauer U., Herbst U. *et al.* Kann für Formaldehyd eine "sichere" Konzentration abgeleitet werden? Analyse der Daten zur krebserzeugenden Wirkung, Umweltmed Forsh Prax, 11(6), 347-361 (2006)

Arts JHE, Rennen MAJ, De Heer C. Inhaled formaldehyde: Evaluation of sensory irritation in relation to carcinogenicity. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*;44:144-160 (2006).

Barker S, Weinfeld M, Murray D. DNA protein crosslinks: their induction, repair and biological consequences. *Mutat Res*;589(2):111-135 (2005).

Basketter DA, Clapp C, Jefferies D, Safford B, Ryan CA, Gerberick F, Dearman RJ, Kimber I. Predictive identification of human skin sensitization thresholds. *Contact Dermatitis*;53:260-267 (2005).

Bender J. The use of noncancer endpoints as a basis for establishing a reference concentration for formaldehyde. *Regul Toxicol Pharmacol* Fév; 35(1): 23-31 (2002).

Bosetti C, McLaughlin JK, Tarone RE, Pira E, La VC. Formaldehyde and cancer risk : a quantitative revieux of cohort studies through 2006. *Ann Oncol*;19(1):29-43 (2008).

Bundesinstitut für Risikobewertung (BFR). Assessment of the Carcinogenicity of Formaldehyde. 2006a.

Bundesinstitut für Risikobewertung (BFR). Toxicological Assessment of Formaldehyde (Opinion of BFR No. 023/2006 of 2006-03-30). 2006b.

Cain WS, Cometto-Muniz JE. Irritation and odor as indicators of indoor pollution. *Occup Med*;10(1):133-145 (1995).

Cain WS, Gent J, Catalanotto FA, Goodspeed RB. Clinical evaluation of olfaction. *Am J Otolaryngol*;4(4):252-256 (1983).

Casanova M, Deyo DF, Heck HD. Covalent binding of inhaled formaldehyde to DNA in the nasal mucosa of Fischer 344 rats: analysis of formaldehyde and DNA by high-performance liquid chromatography and provisional pharmacokinetic interpretation. *Fundam Appl Toxicol;*12(3):379-417 (1989).

Casanova M, Morgan KT, Steinhagen WH, Everitt JI, Popp JA, Heck HD. Covalent binding of inhaled formaldehyde to DNA in the respiratory tract of rhesus monkeys: pharmacokinetics, rat-to-monkey interspecies scaling, and extrapolation to man. *Fundam Appl Toxicol*;17(2):409-428 (1991).

Casset A, Marchand C, Purohit A, Le Calvé S, Donnay C, Uring-Lambert B, Chenard MP, Kopferschmitt-Kubler MC, Meyer P, Pauli G, De Blay F. Inhaled formaldehyde exposure : effect on bronchial response to mite allergen in sensitized asthma patients. *Allergy*;61:1344-1350(2006).

Centre International de Recherche sur le Cancer (Circ). Monographs on the evaluation on carcinogenic risks to humans. Formaldehyde. Volume 88 in preparation. 2005.

Centre International de Recherche sur le Cancer (Circ). Monographs on the evaluation on carcinogenic risks to humans. Summary of data reported and evaluation. Formaldehyde. Août 1997.

Centre International de Recherche sur le Cancer (Circ). Monographs on the evaluation on carcinogenic risks to humans. Summary of data reported and evaluation. Formaldehyde. Septembre 2004.

Centre International de Recherche sur le Cancer (Circ). Résumé de la partie de la monographie sur l'exposition au formaldéhyde et les leucémies. Contribution écrite. Octobre 2006.

Clarisse B, Laurent AM, Seta N, Le Moullec Y, El Hasnaoui A, Momas I. Indoor aldehydes: measurements of contamination levels and identification of their determinants in Paris dwellings. *Environ Res*;92(3):245-253 (2003).

Commission Européenne. Joint Research Centre (JRC). HEXPOC: Human Exposure Characterisation of Chemical substances, quantification of exposure routes. EU 21501 EN. 2005.

Conolly RB, Kimbell JS, Janszen DB, Miller FJ. Dose response for formaldehyde-induced cytotoxicity in the human respiratory tract. *Regul Toxicol Pharmacol* 35 (1) : 32-43 (2002).

Connolly RB, Kimbell JS, Janszen D, Schlosser PM, Kalisak D, Preston J, Miller FJ. Human respiratory tract cancer risks of inhaled formaldehyde: dose-response predictions derived from biologically-motivated computational modelling of a combined rodent and human dataset. *Toxicol Sci*;82(1):279-296 (2004).

CRC Handbook of Chemistry and Physics. 86ème édition. David R. Lide. 2005-2006.

Dutch expert committee on occupational standards (Decos). Formaldehyde. Health-based recommended occupational exposure limits. 2003/02OSH. The Hague, Health council of the Netherlands. 2003.

Duhayon S, Hoet P, Van Maele-Fabry G, Lison D. Carcinogenic potentiel of formaldehyde in occupational settings: a critical assessment and possible impact on occupational exposure levels. *Int Arch Occup Environ Health*;81(6):695-710 (2008).

Ezratty V, Bonay M, Neukirch C, Orset-Guillossou G, Dehoux M, Koscielny S, Cabanes PA, Lambrozo J, Aubier M. Effect of formaldehyde on asthmatic response to inhaled allergen challenge. *Environ Health Perspectives*;115 (2) (Février 2007).

Hauptman M; Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Blair A. Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industriels. *Am J Epidemiol*;159(12):1117-1130 (2004).

Hauptman M. Updates of two NCI studies: the formaldehyde cohort and a case-control study of embalmers. Description and comparison. International Formaldehyde Science Conference. FormaCare. 20-21 septembre 2007. Barcelone.

Holmström M, Wilhelmsson B, Hellquist H, Rosén G. Histological changes in the nasal mucosa in persons occupationally exposed to formaldehyde alone and in combination with wood dust. *Acta Otolaryngol.* 107(1-2):120-9 (1989).

Institut de Veille Sanitaire (InVS). Valeurs toxicologiques de référence : méthodes d'élaboration. pp 58. Janvier 2002.

Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (Ineris). Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. Formaldéhyde. Version n°2-1. Mai 2005.

Institut National de la Recherche et de la Sécurité (INRS). Fiche toxicologique. Aldéhyde formique et solutions aqueuses. 2006.

Institut National de la Recherche et de la Sécurité (INRS). Proposition de classification du formaldéhyde en Cancérogène de catégorie 1. 2005.

Institut National de la Recherche et de la Sécurité (INRS). Valeurs limites d'exposition professionnelle aux substances dangereuses. Cahier de notes documentaires n°176. Hygiène et sécurité du travail. 3ème trimestre 1999.

Institut national de veille sanitaire (INVS). Exposition professionnelle au formaldéhyde et effets sur la santé. Rapport d'expertise. 2007.

International Program on Chemical Safety (IPCS). Concise International Chemical Assessment Documents CICAD n°40. Formaldehyde. OMS, UNEP, ILO. 2002.

International Program on Chemical Safety (IPCS). Environmental Health Criteria EHC n°89. Formaldehyde. OMS, UNEP, ILO. 1989.

Jurvelin J, Vartiainen M, Jantunen M, Pasanen P. Personal exposure levels and microenvironmental concentrations of formaldehyde and acetaldehyde in the Helsinki metropolitan area, Finland. *J Air Waste Manag Assoc*;51-(1):17-24 (2001).

Kerns WD, Pavkov KL, Donofrio DJ, Gralla EJ, Swenberg JA. Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Research*;43(9):4382-4392. Septembre 1983.

Kimbell JS, Subramaniam RP, Gross EA, Schlosser PM, Morgan KT. Dosimetry modeling of inhaled formaldehyde: comparisons of local flux predictions in the rat, monkey, and human nasal passages. *Toxicol Sci* Nov; 64(1): 100-110 (2001).

Kolossa-Gehring M, Becker K, Conrad A, Lüdecke A, Riedel S, Seiwert M, Schulz C, Szewzyk R. German Environmental Survey for Children (GerES IV) – First results. *Int J Hyg Environ Health.* 210 (2007): 535–540.

Kulle JT. Acute odor and irritation response in healthy nonsmokers with formaldehyde exposure. *Toxicol. Ind. Health*;5:323–332 (1993).

Kulle JT, Sauder LR, Hebel JR, Green D, Chatham MD. Formaldehyde dose-response in healthy nonsmokers. *J Air Pollution Control Assoc*;37:919-924 (1987).

Lang I, Bruckner T, Triebig G. Formaldehyde and chemosensory irritation in humans: a controlled human exposure study. *Regul Toxicol Pharmacol*;50(1):23-36 (2008).

McGregor D, Bolt H, Cogliano V, Richter-Reichhelm HB. Formaldehyde and glutaraldehyde and nasal cytotoxicity: case study within the context of the 2006 IPCS Human Framework for the Analysis of a cancer mode of action for humans. *Crit Rev Toxicol* Nov-Dec; 36(10): 821-835 (2006).

Marchand C. Incidence des teneurs en aldéhydes mesurées dans l'air intérieur et extérieur sur des patients sujets à l'asthme. Thèse de doctorat de l'université Louis Pasteur de Strasbourg. Décembre 2005.

Marsh GM, Youk AO, Buchanich JM, Erdal S, Esmen NA. Work in the metal industry and nasopharyngeal cancer mortality among formaldehyde-exposed workers. *Regul Toxicol Pharmacol*;48(3):308-319 (2007a).

Marsh GM, Youk AO, Morfeld P. Mis-specified and non-robust mortality risk models for nasopharyngeal cancer in then National Cancer Institute formaldehyde worker cohort study. *Regul Toxico Pharmacol*;47(1):59-67 (2007b).

Monticello TM, Morgan KT, Everitt JI, & Popp JA. Effects of formaldehyde gas on the respiratory tract of rhesus monkeys. Pathology and cell proliferation. *Am J Pathol* 134: 515-527 (1989).

Nagorny PA, Sudakova ZhA, Schablenko SM. [On the general toxic and allergic action of formaldehyde] Gig. Tr. Prof. Zabol. 1979, 7: 27-30 ; cité dans IPCS Environ. Health Crit. 1989, vol. 89.

NICNAS. Formaldehyde. Priority existing chemical assessment report n°28. 2006. Australian government, Department of health and ageing.

Noisel N, Bouchard M, Carrier G. Evaluation of the health impact of lowering the formaldehyde occupational exposure limit for Quebec workers. *Regul Toxicol Pharmacol* Jul ; 48 (2):118-127 (2007).

Nordic Council of Ministers. The Nordic Experts Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and the Dutch Expert Committee on Occupational Standards. Formaldehyde. NR 2003:II. 2003.

Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA). EPA California. Determination of acute reference exposure levels for airborne toxicants. Acute Toxicity Summary. Formaldehyde. Mars 1999.

Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA). EPA California. Determination of chronic reference exposure levels for airborne toxicants. Chronic Toxicity Summary. Formaldehyde. Mars 1999.

Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Guidelines for Drinking-water Quality. First addendum to third edition. Volume 1. Recommendations. 2006.

Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Formaldehyde in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. 2005.

Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Regional Office for Europe. Air Quality Guidelines for Europe. Copenhagen. Second Edition. WHO Regional Publications, European Series n°91. 2000.

Paustenbach D, Alarie Y, Kulle T, Schachter N, Smith R, Swenberg J, Witschi H, Horowitz SB. A recommended occupational exposure limit for formaldehyde based on irritation. *J Toxico Environ Health*;50(3):217-263 (1997).

Pazdrak K, Gorski P, Krakowiak A, Ruta U. Changes in nasal lavage fluid due to formaldehyde inhalation. *Int Arch Occup Environ Health* 64:515-519. 1993.

Ritchie IM, Lehnen RG. Formaldehyde-related health complaints of residents living in mobile and conventional homes. *American journal of public health*;77(3):323–328 (1987).

Santé Canada & Environnement Canada. Loi Canadienne sur la protection de l'environnement. Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation. Formaldéhyde. Février 2001.

Santé Canada. Proposition de valeurs guides pour le formaldéhyde dans l'air intérieur. Août 2005.

Speit G, Schmid O. Local Genotoxic effects of formaldehyde in humans measured bt the micronucleus test with exfoliated epithelial cells. *Mutat Res/Rev in Mutat Res*;613(1):1-9 (2006).

Speit G, Schmid O, Frohler-Keller M, Lang I, Triebig G. Assessment of local genotoxic effects of formaldehyde in humans measured by the micronucleus test with exfoliated buccal mucosa cells. *Mutat Res/Genetic Toxicol and Environ Mutagenesis*;627(2):129-135 (2007).

Sul D *et al.* Gene expression profiling in lung tissues from rats exposed to formaldehyde. *Arch Toxicol*:81(8):589-597 (2007).

Swenberg JA, Kerns WD, Mitchell RI, Gralla EJ, Pavkov KL. Induction of squamous cell carcinomas of the rat nasal cavity by inhalation exposure to formaldehyde vapor. *Cancer Research*; 40: 3398-3402 (1980).

Templet JT, Hall S, Belsito D. Etiology of hand Dermatitis among Patients Referred for Patch Testing. *Dermatitis*. Vol.15, n°1: 25-32. Mars 2004.

US Environmental Protection Agency Integrated Risk Information System (EPA IRIS). Formaldehyde. Oral RfD Assessment I.A., Carcinogenicity Assessment II. 1990-1991.

Wilhelmsson B, Holmstrom M. Possible mechanisms of formaldehyde-induced discomfort in the upper airway. *Scand. J Work Environ Health*. 18(6):403-407. 1992.

Wilkinson JD, Shaw S, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M, Camarasa JM, Diepgen TL, Ducombs G, Frosch PJ, Goossens A, Lachapelle JM, Lahti A, Menne T, Seidenari S, Tosti A, Wahlberg JE. Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe. A 10-year overview (1991-2000). *Contact Dermatitis*;46(4):189-90. Avril 2002.

Wilmer JW, Woutersen RA, Appelman LM, Leeman WR, Feron VJ. Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats : 8-hour intermittent versus 8-hour continuous exposures. *Toxicol Lett.* 47(3): 287-293 (1989).

Woutersen RA, van Garderen-Hoeter A, Bruijntjes TP, Zwart A, Feron VJ. Nasal tumours in rats after severe nasal injury to the mucosa and prolonged exposure to 10 ppm formaldehyde. *J Appl Toxicol*; 9: 39-46 (1989).

ANNEXES

Annexe 1 : Lettres des saisines

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

COURRIER REÇU LE
30 NOV. 2004
8294

MINISTERE DE L'ECOLOGIE ET DU DEVELOPPEMENT DURABLE
Direction des études économiques et de l'évaluation environnementale
Direction de la prévention des pollutions et des risques

001058

MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA PROTECTION SOCIALE
Direction générale de la santé
DGS/SD7C/723

Le directeur général de la santé
Le directeur des études économiques et de l'évaluation environnementale
Le directeur de la prévention des pollutions et des risques

à

Madame la directrice
Agence Française de Sécurité Sanitaire Environnementale
27-31 Avenue du Général Leclerc
94701 MAISONS ALFORT

Paris, le 24 NOV. 2004

OBJET : Evaluation des risques sanitaires liés à la présence de formaldéhyde dans les environnements intérieurs et extérieurs

REF : Saisine du 28 avril 2004 (Procédure d'évaluation des risques sanitaires concernant les composés organiques volatils (COV) émis par les produits de construction)

Madame la directrice générale,

Par courrier du 28 avril 2004 cité en référence, nous vous avons sollicitée pour la mise en place d'une procédure d'évaluation des risques sanitaires concernant les composés organiques volatils (COV) émis par les produits de construction.

Le 15 juin 2004, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a annoncé que le formaldéhyde est cancérogène pour l'homme. Nous avons donc saisi l'INRS en juillet 2004, afin qu'il travaille à la révision de la classification européenne du formaldéhyde.

Dans ce contexte, nous sollicitons à nouveau l'expertise de votre agence sur cette substance afin de procéder en particulier à une évaluation des risques sanitaires engendrés par son exposition dans les environnements intérieurs en France – qu'il soit émis par les produits de construction ou par toute autre source – ainsi que dans les environnements extérieurs. Cette évaluation des risques suivra, pour ce qui concerne les matériaux de construction, la méthodologie élaborée dans le cadre de la saisine du 28 avril 2004.

A cette fin, nous vous demandons notamment de :

- analyser les données toxicologiques disponibles relatives au formaldéhyde. S'agissant des données sur l'effet cancérigène, vous voudrez bien vous rapprocher de l'INRS ;
- identifier précisément les produits concernés par la présence de formaldéhyde ;
- analyser et quantifier les voies d'exposition et préciser (inventaire et poids relatif) les sources directes et indirectes de formaldéhyde ;
- procéder à une évaluation du risque global pour la population générale tant pour les effets cancérigènes que pour les autres effets (irritant, sensibilisant…). Une attention particulière sera portée à la population sensible que constituent les enfants. Les conclusions de l'évaluation des risques devront être comparées aux éventuelles études épidémiologiques existantes ;
- indiquer l'existence de produits de substitution non dangereux ou moins dangereux, selon les types d'utilisation.

En vue de l'identification des produits contenant du formaldéhyde, vous voudrez bien tenir compte en particulier des usages biocides (notamment à des fins domestiques, en tant qu'insecticide et désinfectant). Ces usages, pour lesquels nous vous précisons que le formaldéhyde sera évalué au niveau communautaire entre 2006 et 2010, sont listés à l'annexe 2 du règlement 2032-2003.

Plus généralement, vous voudrez bien vous rapprocher de l'INRS à qui il a été d'ores et déjà demandé d'interroger sa base de données SEPIA / ORFILA. Il sera nécessaire de compléter ces informations par des données concernant d'autres produits destinés au consommateur. A cette fin, vous vous rapprocherez également des centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV), qui pourront interroger leurs banques de données (banque des produits et compositions et banque des cas d'intoxication, constituant le système informatique des CAP : SICAP). Ceci vous permettra, d'une part, de recueillir les informations relatives aux produits et compositions contenant du formaldéhyde, saisis dans les banques nationale et locales des produits et compositions (nombre de produits en contenant, catégories de produits concernés…) et, d'autre part, d'obtenir des données relatives aux cas d'intoxication imputés au formaldéhyde déclarés auprès des 13 CAPTV et enregistrés dans les banques nationale et locales des cas d'intoxication.

Nous vous saurions gré de nous faire parvenir une note d'étape sur l'organisation de vos travaux en réponse à cette saisine pour le mois de janvier 2005 et un rapport final pour juin 2005.

Nos services se tiennent à votre disposition pour de plus amples renseignements.

Nous vous prions d'agréer, Madame la directrice générale, l'assurance de notre considération distinguée.

Le directeur général de la santé,	Le directeur des études économiques et de l'évaluation environnementale,	Le directeur de la prévention des pollutions et des risques,
	Le directeur des études économiques et de l'évaluation environnementale	Thierry TROUVE
Professeur William DAB	Dominique BUREAU	

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère de l'emploi, du travail et de la cohésion sociale

COURRIER REÇU LE
- 5 JAN. 2005
8872

Direction
des relations du travail

Sous-direction des conditions de travail et de la protection contre les risques du travail

Bureau de la protection de la santé en milieu de travail – CT 2
39-43, quai André Citroën
75902 Paris cedex 15

Téléphone : 01 44 38 26 73
01 44 38 24 69

Télécopie : 01 44 38 26 48

Le directeur des relations du travail

à

Madame FROMENT VEDRINE,
directrice générale de l'Agence française de sécurité sanitaire environnementale
27-31 Avenue du Général Leclerc
94701 MAISONS ALFORT

Copie :
M. William DAB (DGS), M. Thierry TROUVE (DPPR), M. Dominique BUREAU (D4E)

Paris, le 30 décembre 2004

Affaire suivie par : Marielle FAYOL / Céline POUJOULAS
Tél : 01 44 38 31 33 / 01 44 38 27 89
Mél : marielle.fayol@drt.travail.gouv.fr / celine.poujoulas@drt.travail.gouv.fr
Objet : **évaluation des risques sanitaires engendrés par l'exposition de la population générale et des travailleurs au formaldéhyde et aux éthers de glycol.**
Réf. : saisines conjointes des ministères chargés de la santé et de l'environnement en date du 24 novembre 2004 sur le formaldéhyde et du 14 octobre 2003 sur les éthers de glycol.

Le 24 novembre 2004 et le 14 octobre 2003, l'AFSSE a été saisie par la direction générale de la santé (DGS), la direction de la prévention des pollutions et des risques (DPPR) et la direction de des études économiques et de l'évaluation environnementale (D4E) afin d'évaluer les risques sanitaires engendrés par l'exposition de la population au formaldéhyde et aux éthers de glycol.

En accord avec mes collègues et, plus particulièrement, le directeur général de la santé, je souhaite qu'à l'avenir les questions relatives aux dangers et aux risques des substances chimiques en milieu professionnel soient - de manière générale - prises en compte dans le cadre des expertises et avis qui vous sont demandés en la matière, conformément à la logique commune qui a conduit à l'élaboration du PNSE.

C'est pourquoi, je vous demande de bien vouloir étendre les investigations que vous avez d'ores et déjà engagées pour répondre aux saisines précitées concernant le formaldéhyde et les éthers de glycol aux aspects relatifs à l'exposition des travailleurs.

Je vous serais obligé, en conséquence, de bien vouloir me rendre destinataire des notes d'étape et des rapports définitifs sur ces sujets, en y incluant les données relatives à l'exposition en milieu de travail.

Le directeur des relations du travail

Jean-Denis COMBREXELLE

G:\-CT2\CHIMIE\Formaldéhyde\Notes\saisine afsse 2.doc

Annexe 2 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

IP-A	Interventions ponctuelles : autres
IP-AC	Interventions ponctuelles : activités de conseil
IP-CC	Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation
IP-RE	Interventions ponctuelles : rapports d'expertise
IP-SC	Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, etc.
LD	Liens durables ou permanents (Contrat de travail, rémunération régulière …)
PF	Participation financière dans le capital d'une entreprise
SR	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Parents salariés dans des entreprises visées précédemment)
SR-A	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Participation à conseils d'administration, scientifiques d'une firme, société ou organisme professionnel)
VB	Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme

SYNTHESE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DES MEMBRES DU CES PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE

BADOT	**Pierre-Marie** Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	29/11/2007
BEAUSOLEIL	**Claire** Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	20/09/2007
BELZUNCES	**Luc** Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	18/12/2006 08/01/2007
CÉZARD	**Christine** Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	19/12/2006 22/11/2006
DESLAURIERS	**Michel** Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	13/12/2006 26/06/2007
EMPEREUR-BISSONNET	**Pascal** Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	26/06/2007
ENRIQUEZ	**Brigitte**	20/09/2007

	Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	
FARDEL	**Olivier** Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	26/06/2007
FENET	**Hélène** Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	20/09/2007
FERRARI	**Luc** Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	26/06/2007 11/10/2007
FONTANA	**Luc** Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	26/06/2007
FOUILHÉ SAM-LAÏ	**Nathalie** Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	26/06/2007 20/09/2007
GOUGET	**Barbara** Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	20/12/2006 20/09/2007 08/02/2008
GUENOT	**Dominique** Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	20/09/2007
GUERBET	**Michel** Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	26/06/2007
HUYNH	**Cong Khanh** Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	20/09/2007
LAFON	**Dominique** ***LD*** Médecin du travail (coordinateur médical) groupe Dassault Aviation	24/11/2006 26/06/2007
Analyse Afsset :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
LALÈRE	**Béatrice** Responsable de l'unité technique Chimie organique au Laboratoire National de métrologie et d'Essais (LNE)	26/06/2007
Analyse Afsset :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
LAUDET	**Annie** Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	20/09/2007
LEPOITTEVIN	**Jean-Pierre**	26/06/2007

	IP-SC Financement de thèses par L'Oréal jusqu'en 2006, par le COLIPA (The European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association) jusqu'en 2007 et par Firmenich au bénéfice de l'organisme d'appartenance (Université de Strasbourg I) ***IP-AC*** Conseil Sécurité produits chez L'Oréal donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (Université de Strasbourg I)	
Analyse Afsset :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
MACHEREY	**Anne-Christine** Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	26/06/2007
MÉNÉTRIER	**Florence** Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	26/06/2007
PFOHL-LESZKOWICZ	**Annie** Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	26/06/2007
PICART	**Daniel** Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	26/06/2007 26/09/2007
ROUDOT	**Alain-Claude** Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	26/06/2007
SECRETAN	**Béatrice** Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	20/09/2007
STEENHOUT	**Anne**	12/10/2006 24/01/2008 20/02/2008
	VB Participation à un programme de recherche « Méthodologie générale » financé par le CEFIC (European Chemical Industry Council) sur l'exposition des consommateurs, donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (Université Libre de Bruxelles - ULB) ***IP-CC*** Évaluation de projets pour Ecetoc (2002) donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (Université Libre de Bruxelles - ULB)	
Analyse Afsset :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
TARDIF	**Robert**	26/06/2007 23/01/2008

	Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	
THYBAUD	**Éric** Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	20/09/2007

SYNTHESE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DES MEMBRES DU GT PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE

CABANES	**Pierre-André** (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens ») ***LD*** Rédacteur en chef de la revue « Environnement, Risques et Santé » aux Éditions John Libbey (emploi complémentaire)	29 juin 2004 23 janvier 2006 09 février 2007 23 janvier 2008 27 mars 2008
Analyse Afsset :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
CÉZARD	**Christine** Aucun lien déclaré	16 septembre 2003 19 décembre 2006 22 novembre 2006
Analyse Afsset :	/	
DEROUBAIX	**Gérard** ***LD*** Directeur pôle Environnement - Santé au FCBA, Institut technologique (Institut technologique : Forêt, Cellulose, Bois-Construction, Ameublement) ***IP-AC*** Étude pilote dossier « Formulation protection du bois » pour une société du domaine, donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (FCBA) en 2006	05 février 2003 19 juin 2003 27 septembre 2004 11 octobre 2006 28 novembre 2006 19 juin 2007
Analyse Afsset :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
ELICHEGARAY	**Christian** (président du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens »)	06 février 2003 19 juin 2006

		21 mars 2007 05 février 2008
	Aucun lien déclaré	
Analyse Afsset :	/	
EZRATTY	**Véronique** (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » depuis le 15 juin 2007)	10 octobre 2007
	Aucun lien déclaré	
Analyse Afsset :	/	
JUST	**Jocelyne**	20 mai 2004 26 octobre 2005
	Démission le 24 février 2006	
	N'a pas participé aux travaux	
Analyse Afsset :	/	
LAVOUÉ	**Jérôme**	14 février 2007
	Démission le 30 avril 2008	
	Aucun lien déclaré	
Analyse Afsset :	/	
LOMBARD	**Alain**	08 décembre 2006 03 janvier 2007 27 septembre 2007
	Démission le 20 novembre 2007	
	LD	
	Retraité d'ORKEM/ELF ATOCHEM/ATOFINA/ARKEMA depuis 2005	
	Président, fondateur et membre unique de « Alain Lombard Toxicology consulting EURL ALLOTOXCONSULTING » depuis 2007	
	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
Analyse Afsset :		
PAILLER	**François-Marie**	11 juin 2003 16 septembre 2003 25 octobre 2005
	Intuitu Personae depuis le 1er janvier 2006	
	Démission le 02 novembre 2006	
	Aucun lien déclaré	
Analyse Afsset :	/	
PARIS	**Christophe** (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens »)	20 juin 2003 15 décembre 2005

		09 janvier 2006 27 mars 2008
	Aucun lien déclaré	
Analyse Afsset :	/	
PERRAULT	**Guy** ***LD*** Expert Conseil au Québec, « Guy Perrault, Consultation en R&D et expertise en sécurité et santé au travail » Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	31octobre 2006
Analyse Afsset :		
PILORGET	**Corinne**	16 février 2007
	Aucun lien déclaré	
Analyse Afsset :	/	
PLENAT	**François**	12 janvier 2007
	Aucun lien déclaré	
Analyse Afsset :	/	
RAMEL	**Martine** (membre du CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens ») ***LD*** Responsable du Programme Laboratoire Central de la Surveillance de la Qualité de l'Air (LCSQA) de l'Institut National de l'Environnement industriel et des Risques (INERIS) ***SR-A*** Membre du Conseil Scientifique de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI)	24 juin 2003 05 février 2008
Analyse Afsset :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	

ORGANISME-EXPERT PARTICIPANT

L'**Ineris** est représenté par Mme Blandine DOORNAERT qui a démissionné en juillet 2007 et par Mme Corinne MANDIN.

L'**INVS** est représenté par M. Frédéric DOR.

Le **CSTB** est représenté par Mme Séverine KIRCHNER et M. François MAUPETIT.

L'**INRS** est représenté par M. Raymond VINCENT et par Mme Annie LAUDET qui a démissionné en avril 2007. Elle a été remplacée par M. Stéphane BINET.

L'**Afssaps** est représentée par MM. Fabien LAVERGNE et Dominique MASSET pour les aspects relatifs à la veille toxicologique et, pour les aspects relatifs aux cosmétiques, par Mme Céline DELERME, remplacée par Mme Estelle KOT, elle-même remplacée par Mme Cécile VERDIER. L'Afssaps a également été représentée par M. François-Marie PAILLER qui a quitté l'Agence le 1er janvier 2006 mais a continué de participer au GT à titre *Intuitu Personae* jusqu'à sa démission le 02 novembre 2006.

L'**Afssa** est représentée par MM. Fernando AGUILAR et Pierre MARIS.

Le **LNE** est représenté par Mme Marianne RAMAZ et M. Jacques WEBER qui ont démissionné le 12 octobre 2006. Ils ont été remplacés par Mme Béatrice LALÈRE.

Le **Circ** est représenté par Yann GROSSE.

La **CSC** a été représentée par M. Jacques BÉDOUIN qui a démissionné le 21 février 2006.

Les **Centres Antipoison** sont représentés par Mme Claudine CABOT (CAP Toulouse) et M. Jacques MANEL (CAP Nancy).

La **MSA**, représentée par M. Antoine SCHWOERER qui a démissionné en février 2008, a signé une attestation, le 21 mai 2007, garantissant l'absence de liens de nature à présenter un conflit d'intérêt avec le champ de la saisine.

Annexe 3 : Liste des références bibliographiques issues de l'interrogation de Medline (2000-2005)

Mots clés : « formaldehyde » AND « health effects », recherche mars 2005).

Auteurs	Titres	Année
Kriebel D, Myers D, Cheng M, Woskie S, Cocanour B.	Short-term effects of formaldehyde on peak expiratory flow and irritant symptoms. Arch Environ Health. 56(1):11-8.	2001
No authors listed	Controlling formaldehyde exposures during embalming. National Institute for Occupational Safety and Health. Appl Occup Environ Hyg. 16(4):438.	2001
Feron VJ, Arts JH, Kuper CF, Slootweg PJ, Woutersen RA	Health risks associated with inhaled nasal toxicants. Crit Rev Toxicol. 31(3):313-47.	2001
Kim CW, Song JS, Ahn YS, Park SH, Park JW, Noh JH, Hong CS	Occupational asthma due to formaldehyde. Yonsei Med J. 42(4):440-5.	2001
Yang X, Zhang YP, Chen D, Chen WG, Wang R	Eye irritation caused by formaldehyde as an indoor air pollution--a controlled human exposure experiment. Biomed Environ Sci. 14(3):229-36.	2001
Oyama Y, Sakai H, Arata T, Okano Y, Akaike N, Sakai K, Noda K.	Cytotoxic effects of methanol, formaldehyde, and formiate on dissociated rat thymocytes: a possibility of aspartame toxicity. Cell Biol Toxicol. 18(1):43-50.	2002
Rumchev KB, Spickett JT, Bulsara MK, Phillips MR, Stick SM.	Domestic exposure to formaldehyde significantly increases the risk of asthma in young children. Eur Respir J. 20(2):403-8.	2002
Liteplo RG, Meek ME	Inhaled formaldehyde: exposure estimation, hazard characterization, and exposure-response analysis. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 6(1):85-114.	2003
Sagripanti JL, Bonifacino A	Cytotoxicity of liquid disinfectants. Surg Infect (Larchmt). 1(1):3-14.	2000
Daisey JM, Angell WJ, Apte MG	Indoor air quality, ventilation and health symptoms in schools: an analysis of existing information. Indoor Air. 13(1):53-64.	2003
Schlosser PM, Lilly PD, Conolly RB, Janszen DB, Kimbell JS.	Benchmark dose risk assessment for formaldehyde using airflow modelling and a single-compartment, DNA-protein cross-link dosimetry model to estimate human equivalent doses. Risk Anal. 23(3):473-87.	2003
Conolly RB, Kimbell JS, Janszen D, Schlosser PM, Kalisak D, Preston J, Miller FJ.	Biologically motivated computational modelling of formaldehyde carcinogenicity in the F344 rat. Toxicol Sci. 75(2):432-47. Epub 2003 Jul 11.	2003
Patel KG, Bhatt HV, Choudhury AR	Alteration in thyroid after formaldehyde (HCHO) treatment in rats. Ind Health. 41(3):295-7.	2003
Venn AJ, Cooper M, Antoniak M, Laughlin C, Britton J, Lewis SA.	Effects of volatile organic compounds, damp, and other environmental exposures in the home on wheezing illness in children. Thorax. 58(11):955-60.	2003
Wu PC, Li YY, Lee CC, Chiang CM, Su HJ.	Risk assessment of formaldehyde in typical office buildings in Taiwan. Indoor Air. 13(4):359-63.	2003
Collins JF, Alexeeff GV, Lewis DC, Dodge DE, Marty MA, Parker TR, Budroe JD, Lam RH, Lipsett MJ, Fowles JR, Das R.	Development of acute inhalation reference exposure levels (RELs) to protect the public from predictable excursions of airborne toxicants. J Appl Toxicol. 24(2):155-66.	2004
Harris C, Dixon M, Hansen JM	Glutathione depletion modulates methanol, formaldehyde and formiate toxicity in cultured rat conceptuses. Cell Biol Toxicol.	2004

	20(3):133-45.	
Slikker W Jr, Andersen ME, Bogdanffy MS, Bus JS, Cohen SD, Conolly RB, David RM, Doerrer NG, Dorman DC, Gaylor DW, Hattis D, Rogers JM, Woodrow Setzer R, Swenberg JA, Wallace K	Dose-dependent transitions in mechanisms of toxicity. Toxicol Appl Pharmacol. 201(3):203-25. Review	2004
Kovacic P, Cooksy AL	Unifying mechanism for toxicity and addiction by abused drugs: electron transfer and reactive oxygen species. Med Hypotheses. 64(2):357-66.	2005

afsset

agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
253, avenue du Général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
Tél. +33 1 56 29 19 30
afsset@afsset.fr

www.afsset.fr

ISBN 978-2-11-097829-5

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

© Afsset - DECID juin 2008
Création : www.yin.fr Crédit photos : Getty Images