

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Élaboration de VTR par inhalation pour le formaldéhyde

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

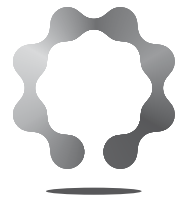
Février 2018

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Élaboration de VTR par inhalation pour le formaldéhyde

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Février 2018

Édition scientifique

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 2 février 2018

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

relatif à la révision des valeurs de référence de l'Anses pour le formaldéhyde : valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP), *derived no-effect levels* pour les professionnels (DNEL), valeurs toxicologiques de référence (VTR) et valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI)

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses s'est autosaisie fin 2015 en vue d'une éventuelle révision des valeurs de référence du formaldéhyde : valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) et *derived no-effect levels* pour les professionnels (DNEL) (autosaisine 2016-SA-0257), valeurs toxicologiques de référence (VTR) (autosaisine 2017-SA-0040) et valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI) (autosaisine 2017-SA-0041).

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

En novembre 2015, la Commission européenne (Direction Générale emploi, affaires sociales et inclusion) a mis en consultation publique des recommandations émises par le comité scientifique européen d'expertise sur les valeurs limites d'exposition professionnelle (SCOEL¹) relatives au formaldéhyde. La phase de consultation était ouverte jusqu'au 17 février 2016. L'Anses, dans le cadre de sa mission pérenne sur les VLEP, se prononce habituellement sur les recommandations émises par le SCOEL, en s'appuyant sur les contributions du comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP).

L'Anses avait déjà conduit plusieurs expertises sur les valeurs de référence pour le formaldéhyde.

- Concernant le milieu du travail
 - En 2008, une valeur limite court terme (VLCT-15 min) de 500 µg.m⁻³ (0,4 ppm) a été recommandée par le CES VLEP, basée sur l'étude de Lang *et al.* (2008) protégeant des effets irritants du formaldéhyde. Une valeur limite d'exposition professionnelle-8 heures (VLEP-8h) de 250 µg.m⁻³ (0,2 ppm) a également été recommandée. Les

¹ Scientific committee on occupational exposure limits

effets critiques retenus étaient l'irritation sensorielle et l'irritation oculaire. Pour cette valeur, les études de Paustenbach *et al.* (1997) pour l'irritation oculaire et Arts *et al.* (2006) pour l'irritation sensorielle avaient été retenues comme études clés.

- En 2014, lors de l'évaluation du formaldéhyde pour les professionnels dans le cadre du règlement REACH², le CES « Substances chimiques visées par les Règlements REACH et CLP » (CES REACH) a proposé en première approche une DNEL long terme par inhalation basée sur l'étude clé de Lang *et al.* (2008), de 123 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (0,1 ppm). Une DNEL à court terme a également été proposée à 246 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (0,2 ppm) fondée sur la même étude clé. L'Anses, qui avait la charge de l'évaluation des risques pour les travailleurs, a conclu à l'existence de risques quant à l'utilisation professionnelle du formaldéhyde dans plusieurs secteurs d'activités. Conformément aux pratiques de mise en œuvre du Règlement REACH, l'Anses a initié fin 2015 une analyse de la meilleure option de gestion des risques ou *Risk Management Option Analysis* (RMOA), visant à éclairer la gestion des risques professionnels générés par le formaldéhyde.
- Concernant la population générale
 - En 2007, l'Agence avait sélectionné des VTR pour le formaldéhyde par voie inhalée dans l'objectif d'une évaluation des risques pour la population générale. L'Agence avait alors sélectionné les VTR de l'OEHHA³ et l'ATSDR⁴, respectivement de 94 et 50 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ en exposition aiguë, et 3 et 10 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ en exposition chronique.
 - Suite à cette expertise, l'Agence avait recommandé des VGAI de 50 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour les expositions court terme et de 10 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour les expositions long terme. Cette proposition reposait sur le choix des VTR de l'ATSDR. La VTR aiguë était basée sur l'étude de Pazdrack *et al.* (1993) indiquant l'apparition de signes inflammatoires infra cliniques au niveau nasal. La VTR chronique de l'ATSDR était fondée sur l'étude de Wilhelmsson et Holmstrom (1992), indiquant des modifications histologiques au niveau nasal chez des individus exposés spécifiquement au formaldéhyde dans le cadre de leur activité professionnelle.

Dans le but de répondre à la consultation publique susmentionnée lancée par la Commission européenne fin 2015 et d'harmoniser et actualiser les valeurs de référence de l'Anses pour les professionnels (VLCT-15 min, VLEP-8h et DNEL professionnelles) (autosaisine 2016-SA-0257), l'Anses a créé un groupe d'expertise collective en urgence (GECU) « Formaldéhyde ».

Au vu des conclusions du GECU, il a été jugé pertinent de réviser les valeurs de référence pour la population générale en procédant à une revue actualisée des données toxicologiques du formaldéhyde par inhalation. En conséquence, l'Agence s'est autosaisie en 2017 pour réviser les VTR et les VGAI proposées en 2007 (autosaisines 2017-SA-0040 et 2017-SA-0041).

Le présent avis rend compte des résultats et conclusions de l'expertise sur la toxicité du formaldéhyde et l'actualisation des valeurs de référence suivantes pour le formaldéhyde : VLEP, DNEL professionnelles, VTR et VGAI. Les rapports d'expertise sur les VLEP et VGAI remplacent ainsi les rapports de l'agence publiés en 2008 et 2007 :

- Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset). 2007. Valeurs guides de qualité d'air intérieur. Le formaldéhyde.
- Afsset. 2008. Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le formaldéhyde [n°CAS : 50-00-0].

² Règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil, du 18 décembre 2006, concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH).

³ Office for Environmental Health Hazard Assessment (Etats-Unis).

⁴ Agency for Toxic Substances and Disease Registry (Etats-Unis).

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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) ».

⇒ Concernant l'autosaisine 2016-SA-0257 (VLEP)

Le rapport de synthèse sur les effets sur la santé du formaldéhyde a été réalisé avec l'appui du GECU Formaldéhyde susmentionné, réuni à cinq reprises entre le 5 janvier et le 15 février 2016. Les méthodes applicables pour la mesure des niveaux d'exposition du formaldéhyde sur le lieu de travail ont été évaluées par le groupe de travail « Métrologie ». Ces évaluations ont été soumises au CES VLEP qui les a commentées.

Le rapport « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le formaldéhyde » ainsi que les conclusions de l'expertise collective actualisée ont été adoptés par le CES VLEP le 13 mars 2017.

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 5 août au 30 septembre 2017. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES qui a adopté la version finalisée le 17 octobre 2017.

⇒ Concernant l'analyse de la meilleure option de gestion des risques (RMOA) professionnels générés par le formaldéhyde (DNEL)

L'analyse a été réalisée par le CES REACH. Les travaux du GECU Formaldéhyde ont permis de proposer de nouvelles VLEP reprises en DNEL dans le cadre du RMOA. Le ministère chargé de l'environnement a conduit une consultation publique sur ce document du 7 juillet au 31 octobre 2016. Suite à cette consultation, l'Anses a adopté le 29 mars 2017, un « Avis relatif à l'analyse de la meilleure option de gestion des risques professionnels générés par le formaldéhyde », accompagnant le RMOA final.

⇒ Concernant l'autosaisine 2017-SA-0040 (VTR)

L'expertise collective a été réalisée par le CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » (CES Substances) entre mai 2016 et mai 2017. Une mise à jour du profil toxicologique du formaldéhyde par inhalation a été réalisée avec l'appui d'experts rapporteurs du CES Substances et du CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » (CES Air). Une élaboration de VTR aiguë et chronique a été proposée par ces experts rapporteurs et validée par le CES Substances le 11 mai 2017.

⇒ Concernant l'autosaisine 2017-SA-0041 (VGAI)

L'expertise collective a été réalisée par le CES Air. Une mise à jour des VGAI existantes a été réalisée selon la méthode actualisée d'élaboration des VGAI au regard des VTR proposées par le CES Substances, amenant une actualisation du rapport d'expertise collective de 2007 recommandant des VGAI pour le formaldéhyde.

Les méthodes de mesure du formaldéhyde dans l'air intérieur ont été évaluées par le groupe de travail « Métrologie » et ont fait l'objet de recommandations selon les VGAI proposées. Les VGAI et l'évaluation des méthodes de mesures ont été validées par le CES Air le 15 juin 2017.

Les données provenant de rapports de l'Anses précédemment publiés ont été reprises *in extenso* en vue de la mise à jour du profil toxicologique du formaldéhyde. Il s'agit des rapports suivants :

- Valeurs guides de qualité d'air intérieur. Le formaldéhyde (2007) ;
- 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 (2008) ;

- Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le formaldéhyde [n°CAS : 50-00-0] (2008) ;
- *CLH report Proposal for Harmonised Classification and Labelling Based on Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2. Substance Name: FORMALDEHYDE* (2011) ;
- *Substance Evaluation Report (SeV Report) on Formaldehyde* (2014) : expertise non publiée, élaborée dans le cadre du règlement REACH ;
- Avis de l'Anses relatif à une analyse de la meilleure option de gestion des risques professionnels générés par le formaldéhyde (n°CAS 50-00-0) (2017).

Concernant le profil toxicologique ayant servi à élaborer les VLEP et DNEL professionnelles : les données bibliographiques utilisées dans les précédents rapports de l'Anses susmentionnés ont été complétées par une revue de la littérature sur Medline et Toxline entre 2008 et 2016, le rapport du CIRC⁵ (2012) et le document du SCOEL « *SCOEL/REC/125 Formaldehyde Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits* » publié en 2016.

Concernant le profil toxicologique ayant servi à élaborer les VTR et les VGAI : les données bibliographiques utilisées dans le rapport SeV susmentionné ont été complétées par les références documentaires identifiées pour l'élaboration des VLEP et DNEL professionnelles, par une recherche sur Medline et Scopus entre 2014 et 2016 et par les contributions des experts impliqués dans ces travaux.

Enfin, concernant la métrologie, l'évaluation des méthodes de mesures du formaldéhyde dans l'air intérieur a été réalisée selon la démarche harmonisée élaborée par l'Anses et détaillée dans le rapport méthodologie (Anses, 2016). L'évaluation des méthodes de mesure du formaldéhyde dans l'air des lieux de travail précédemment publiée (Anses, 2008) a été actualisée selon la même méthodologie.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DES CES

3.1. DONNEES TOXICOLOGIQUES DU FORMALDEHYDE

Les données présentées ci-dessous concernent le profil toxicologique du formaldéhyde mis à jour, qui a servi à élaborer les différentes valeurs de références. Cette partie a été adoptée par les CES Substances et VLEP et présentée aux CES Air et REACH.

3.1.1. Toxicocinétique

Le formaldéhyde est un composé endogène, formé naturellement par l'organisme par catabolisme d'acides aminés. Sa concentration physiologique sanguine est d'environ 100 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ (BfR, 2006b).

Que ce soit chez l'animal ou chez l'Homme, quelle que soit la voie d'exposition, la rétention du formaldéhyde est limitée au site de premier contact dans l'organisme, du fait de sa réactivité avec les macromolécules biologiques, ce qui limite son passage systémique (ATSDR, 1999). Plusieurs études ont montré l'absence de différences entre les niveaux sanguins de formaldéhyde avant et après exposition respiratoire au formaldéhyde, chez l'Homme et le rat (Heck *et al.*, 1985 ; Casanova *et al.*, 1988).

Le formaldéhyde est rapidement métabolisé en formiate puis en CO_2 par plusieurs enzymes, la plus importante étant l'enzyme formaldéhyde déshydrogénase NAD^+ -dépendante (FDH). Le

⁵ Centre international de recherche sur le cancer

formaldéhyde réagit rapidement avec le glutathion (GSH) pour former l'hydroxyméthylglutathion (GS-CH₂OH) 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 CO₂ éliminé surtout au niveau pulmonaire (ATSDR 1999 ; BfR, 2006b). Ce mécanisme est saturable : l'augmentation importante de la toxicité chez le rat à partir de 6 ppm serait liée à une saturation de la FDH ou une déplétion de GSH (BfR, 2006).

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, National Institute for Working Life, 2003). Cette voie est à l'origine de la formation d'adduits ADN-protéines (DPX) dans la muqueuse nasale, jouant un rôle crucial dans le mécanisme d'action cancérigène du formaldéhyde au niveau du nasopharynx. Aucune augmentation des DPX lié au formaldéhyde exogène n'a été observée au niveau de la moelle osseuse ou à distance du site d'absorption (Heck et Casanova, 2004 ; Lu *et al.*, 2010 ; Golden, 2011).

L'air expiré est la voie majeure d'élimination avec environ 40% du formaldéhyde éliminé sous forme de dioxyde de carbone. Quelle que soit la concentration en formaldéhyde à laquelle sont exposés les animaux, les taux d'élimination par les trois voies sont du même ordre (Heck *et al.*, 1983 ; CIRC, 2006).

3.1.2. Toxicité aiguë

Si des effets graves peuvent être observés au-dessus de 12 000 µg.m⁻³ (difficultés respiratoires, œdème, congestion pulmonaire...), la plupart des effets observés aux concentrations inférieures sont de type irritant (INRS, 2006).

3.1.3. Irritation

De nombreuses études ont été réalisées afin de décrire et évaluer le potentiel irritant du formaldéhyde chez l'Homme. Il s'agit d'études cas témoins et d'études d'exposition contrôlée.

Certaines études ont également étudié l'irritation sensorielle. Cette dernière est définie comme un effet chimio-sensoriel, c'est-à-dire une interaction entre la substance chimique et les terminaisons nerveuses sensorielles du nerf trijumeau. Il s'agit d'un processus extrêmement rapide qui se produit en l'espace de quelques millisecondes entre la stimulation et la réaction. Au regard des relations dose-réponse chez l'Homme et chez les animaux, cette irritation sensorielle apparaît à de plus faibles concentrations que l'irritation proprement dite induisant des dommages tissulaires. A de très faibles concentrations donc, les effets aigus tels que la gêne ou les sensations de démangeaisons ou de brûlures, piqûres sont des sensations désagréables totalement réversibles. Il apparaît cependant aujourd'hui que la stimulation nerveuse prolongée peut entraîner une réponse en cascade menant à des effets néfastes chroniques. En particulier, l'inflammation neurogénique semble jouer un rôle important : elle reflète en effet le passage d'effets purement sensoriels, réversibles, à des effets plus généraux et à des mécanismes de défenses inflammatoires, comme ceux observés dans l'irritation proprement dite ou tissulaire. A un certain niveau de réponse, l'irritation tissulaire et l'irritation sensorielle peuvent donc devenir indifférenciables l'une de l'autre. L'irritation sensorielle pouvant donc être un préalable à l'irritation tissulaire, Brüning *et al.* (2014) suggèrent de considérer les premiers effets observés de l'irritation sensorielle comme une NOAEC⁶ (Brüning *et al.*, 2014).

Pazdrack *et al.* (1993) ont conduit une étude d'exposition contrôlée chez 9 personnes présentant une hypersensibilité cutanée au formaldéhyde par exposition professionnelle (sans autres manifestations d'allergies ou de rhinites mais avec des signes d'irritations oculaires au poste de travail) et un second groupe de 11 hommes sans antécédents allergiques, tous exposés à 500

⁶ No observed adverse effect concentration (concentration maximale sans effet néfaste observé)

$\mu\text{g.m}^{-3}$ pendant 2 heures. Les auteurs ont conclu à l'apparition d'effets pro-inflammatoires au niveau de la muqueuse nasale chez les deux groupes.

Dans deux études récentes (Lang *et al.*, 2008 et Mueller *et al.*, 2013), des tests objectifs de mesure de l'irritation sensorielle tels que la fréquence de clignement oculaire, le flux et la résistance nasale ont été évalués. Ces tests permettent de s'affranchir de toute perception faussée d'irritation, due par exemple à l'odeur du formaldéhyde. De plus, ces études ont intégré des expositions avec des pics ce qui se rapproche des conditions réelles d'exposition professionnelle.

Une grille d'analyse des résultats de ces deux études est disponible en annexe 1 de cet avis.

L'étude de Lang *et al.* (2008) a été réalisée chez 21 volontaires (11 hommes et 10 femmes). Les paramètres objectivés étaient la rougeur oculaire, la fréquence de clignement oculaire, la résistance et le flux nasal, la fonction pulmonaire. Dix conditions d'exposition différentes, décrites ci-après, ont été mises en œuvre, correspondant à des niveaux de concentration en formaldéhyde différents dans l'air. L'exposition durait 4 heures et incluait ou non des pics d'une durée de 15 minutes :

- 0 ; 185 ; 369 ; 615 $\mu\text{g.m}^{-3}$;
- 369 + 4 pics de 738 ; 615 + 4 pics de 1230 $\mu\text{g.m}^{-3}$;
- Avec agent masquant (acétate d'éthyle) : 0 ; 369 ; 615 ; 615 + 4 pics 1230 $\mu\text{g.m}^{-3}$.

Tous les sujets ont été exposés à chacune des conditions d'exposition.

Aucune modification significative n'a été rapportée suite à l'exposition au formaldéhyde pour la résistance et le flux nasal, la fonction pulmonaire ainsi que le temps de réaction. Concernant la rougeur oculaire, la seule observation statistiquement significative n'est mise en évidence qu'à l'exposition la plus élevée de 615 $\mu\text{g.m}^{-3}$ + 4 pics de 1230 $\mu\text{g.m}^{-3}$. L'augmentation de fréquence de clignement oculaire devient significative à la même condition d'exposition, et ce également avec l'agent masquant. Concernant les effets subjectifs analysés (irritation oculaire, nasale, respiratoire, symptômes olfactifs, gêne), les premiers effets apparaissent généralement dès 369 $\mu\text{g.m}^{-3}$ mais ne sont pas toujours significatifs avec l'agent masquant.

L'étude de Mueller *et al.* (2013) a été réalisée chez 41 hommes volontaires. Les effets objectivés étudiés étaient la rougeur conjonctivale, la fréquence de clignement oculaire, la rupture du film lacrymal (*Tear breakup time* reflétant la sécheresse oculaire), le flux nasal. L'analyse statistique a été conduite par ANOVA sur un plan expérimental de mesures répétées en *cross-over*. Cinq conditions d'exposition différentes, décrites ci-après, ont été mises en œuvre. L'exposition durait 4 heures et incluait ou non des pics d'une durée de 15 minutes :

- 0 ; 615 ; 861 $\mu\text{g.m}^{-3}$;
- 369 + 4 pics de 615 ; 492 + 4 pics de 984 $\mu\text{g.m}^{-3}$.

Tous les sujets ont été exposés à chacune des 5 conditions d'exposition pendant 5 jours consécutifs. Il est à noter que cette étude a réparti les volontaires en « hypersensibles » et « hyposensibles » à l'aide d'un test de sensibilité au CO_2 .

Aucune modification significative n'a été observée en ce qui concerne la rougeur conjonctivale et la fréquence de clignement oculaire par rapport aux témoins. Le temps de rupture du film lacrymal a été diminué chez les personnes « hyposensibles » exposées à 369 + 4 pics de 615 $\mu\text{g.m}^{-3}$ et 861 $\mu\text{g.m}^{-3}$ par rapport aux témoins. Cependant, aucune relation dose-réponse n'est apparue et les mêmes observations n'ont pas été réalisées chez les « hypersensibles ». De façon similaire pour le flux nasal, celui-ci était augmenté uniquement à 369 + 4 pics de 615 $\mu\text{g.m}^{-3}$ chez les « hyposensibles ». Concernant les effets subjectifs, aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée pour les tests d'irritation nasale et oculaire. Pour les symptômes olfactifs et la perception d'un « air impur », une augmentation des effets, majoritairement chez les personnes « hypersensibles » a été observée.

Seules deux études transversales ont porté sur les effets irritants du formaldéhyde : Holmstrom *et al.* (1989) et Wilhelmsson et Holmstrom (1992). Il s'agit d'études épidémiologiques chez des travailleurs distinguant différents groupes d'exposition. L'effet irritant du formaldéhyde a été

analysé à partir de biopsies nasales et de tests biologiques réalisés à l'issue de la période d'exposition étudiée.

Dans l'étude d'Holmstrom, la différence par rapport au groupe témoin était considérée comme significative ($p < 0,05$). Les auteurs ont mentionné le fait que la concentration moyenne en formaldéhyde à $500 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ dans l'air ne provoque pas d'effets à long terme différents des effets à court terme.

Dans l'autre étude de la même équipe (Wilhelmsson and Holmstrom, 1992), un inconfort nasal relié au travail a été observé chez plus de la moitié des travailleurs exposés au formaldéhyde. Chez les sujets ayant manifesté ces symptômes, les individus atopiques ne représentaient pas une part plus importante que les individus non atopiques. Les symptômes irritatifs étaient d'ordre oculaire, pulmonaire et nasal (toux et rhinorrhée). Les auteurs ont conclu que le formaldéhyde pouvait induire une réaction d'hypersensibilité de type 1 (médiée par les IgE) au niveau nasal mais que, dans la plupart des cas rapportés dans cette étude, les symptômes ont été causés par une hyperréactivité induite par le formaldéhyde lui-même.

3.1.4. Sensibilisation

Concernant la sensibilisation respiratoire, les résultats des études divergent.

Certaines études ont montré un effet potentialisateur du formaldéhyde sur la réponse bronchique immédiate et tardive lors d'une exposition à des allergènes (Casset *et al.*, 2006). De plus, a également été observée une sévérité significativement plus importante de la réponse tardive et de l'asthme après inhalation du formaldéhyde (Casset *et al.*, 2006 ; Marchand, 2005).

Toutefois, plusieurs revues récentes de la littérature portant spécifiquement sur l'air intérieur de logements ou le milieu professionnel aboutissent à la conclusion qu'une sensibilisation respiratoire causée par le formaldéhyde est très peu probable, en particulier à de faibles concentrations (MAK, 2014 ; Golden, 2011 ; Schram-Bijkerk *et al.*, 2013). En effet, les associations entre formaldéhyde et symptômes respiratoires pourraient s'expliquer par l'influence de co-expositions ou résulter de facteurs de confusion tels que des facteurs psychosociaux.

Par ailleurs, au titre du règlement (CE) n°1272/2008 (dit « CLP »), le formaldéhyde dispose d'une classification harmonisée notamment en tant que sensibilisant cutané de catégorie 1, avec la mention H317 « peut causer une allergie cutanée » (ECHA, 2016).

3.1.5. Toxicité chronique

Les effets irritants liés à une exposition chronique au formaldéhyde sont similaires à ceux observés lors d'une exposition aiguë.

Chez l'Homme, des irritations des yeux, de la gorge et des voies respiratoires, une fatigue et des maux de tête ont été rapportés en milieu professionnel et en population générale, dans de nombreuses études réalisées notamment chez des habitants de « mobile homes ». Ces symptômes apparaissent dès $120 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ en population générale, de façon non significative (augmentation de l'ordre de 1 à 2 %) (IPCS, 2002 ; Ritchie *et al.*, 1987).

Parmi les études épidémiologiques récentes s'intéressant spécifiquement à la pollution de l'air intérieur, quatre études ont identifié une relation statistiquement significative entre la survenue de symptômes respiratoires et les expositions aux plus fortes concentrations en formaldéhyde ; cinq études n'ont toutefois pas retrouvé une telle relation.

Certaines études ont mis en évidence des phénomènes de sensibilisation et des pathologies asthmatiques, mais présentaient un certain nombre de biais de confusion, rendant de ce fait difficile l'interprétation des résultats. De plus, de nombreuses autres études ont échoué à mettre en évidence de telles relations.

3.1.6. Effets sur la reproduction et le développement

Duong *et al.* (2011) ont réalisé une revue systématique des données des effets du formaldéhyde sur la reproduction et le développement, ainsi qu'une méta-analyse. Les résultats de cette méta-

analyse (par ailleurs cohérents avec ceux de la méta-analyse de Collins *et al.*, 2001) montrent qu'une exposition maternelle au formaldéhyde est associée à des risques d'avortement spontané. Les auteurs précisent eux-mêmes que des facteurs de confusion (co-expositions avec d'autres composés pouvant induire des effets sur la reproduction dans les études, risque relatif (RR) non ajustés) et des biais de mémorisation peuvent être la cause d'une surestimation de ces RR, qu'ils n'estiment pas pouvoir être en mesure d'évaluer (Duong *et al.*, 2011).

3.1.7. Génotoxicité

Le formaldéhyde est génotoxique *in vitro* à des concentrations élevées dans de nombreux tests, aussi bien sur bactéries que sur cellules de mammifères (CIRC, 1997 ; Santé Canada, 2001). Le pouvoir mutagène du formaldéhyde est diminué par l'ajout d'un système exogène d'activation métabolique, ce qui indique que le formaldéhyde est probablement lui-même génotoxique (INRS, 2006). Le formaldéhyde forme également des adduits DPX dont la réparation incomplète peut alors conduire à des mutations (Barker *et al.*, 2005) ou des effets clastogènes (Anses, 2011).

Concernant les effets génotoxiques du formaldéhyde à distance du site de contact, les résultats des différentes études conduites chez l'Homme sont contradictoires et ambigus. L'agence européenne des produits chimiques (ECHA) a d'ailleurs considéré qu'il n'était pas possible de les utiliser pour évaluer le potentiel mutagène du formaldéhyde. Elle rappelle que d'un point de vue purement biologique, des effets systémiques ne sont pas attendus puisque l'exposition au formaldéhyde ne fait pas augmenter la concentration sanguine de formaldéhyde (ECHA, 2012).

En conclusion, il n'y a pas de preuves suffisantes pour conclure à la génotoxicité systémique du formaldéhyde chez l'Homme. Les résultats des tests du micronoyau sur lymphocytes circulants issus de différentes études chez des travailleurs exposés au formaldéhyde indiquent une corrélation entre le niveau et la durée d'exposition au formaldéhyde et la présence d'une instabilité génétique dans les lymphocytes circulants sous la forme de micronoyaux lorsque les lymphocytes sont mis en culture *ex-vivo*. Cependant, ce test ne permet pas de distinguer si les micronoyaux observés proviennent de l'effet du formaldéhyde sur les lymphocytes circulants lorsque ceux-ci sont dans la circulation sanguine, ce qui serait plutôt un marqueur d'exposition au formaldéhyde, ou d'un effet sur les progéniteurs lymphoïdes localisés dans la moelle osseuse, qui en accumulant des mutations généreraient des lymphocytes circulants pourvus d'une plus grande instabilité génétique. Il apparaît donc difficile de conclure avec certitude à un potentiel effet génotoxique systémique du formaldéhyde, le poids de la preuve étant considéré comme moyen ou faible.

Comme indiqué précédemment, il est très peu probable que le formaldéhyde puisse être distribué au niveau des cellules gonadiques après inhalation. Les quelques études disponibles sur les cellules germinales souffrent de biais méthodologiques et ne peuvent être retenues.

3.1.8. Cancérogénicité

3.1.8.1. Nasopharynx

Dans sa monographie de 2004, le CIRC conclut que le formaldéhyde est une substance cancérogène pour l'Homme (classification dans le groupe 1). En 2014, au niveau de la réglementation européenne, le formaldéhyde a été classé en cancérogène de catégorie 1B, substance dont le potentiel cancérogène pour l'être humain est supposé (ATP 06 - règlement (CE) n°1272/2008).

Les nombreuses données prouvent que le formaldéhyde provoque chez l'Homme l'apparition de cancers du nasopharynx. La génotoxicité du formaldéhyde n'est observée expérimentalement qu'à de fortes concentrations. L'effet cancérogène au niveau du nasopharynx repose sur la cytotoxicité et la génotoxicité du formaldéhyde. Une réévaluation des résultats de l'étude de Monticello *et al.* (1996) par Gaylor *et al.* (2004) a confirmé que la survenue du cancer du nasopharynx résulte de deux événements distincts répondant à une relation dose-réponse à seuil : a) la cytotoxicité du formaldéhyde, à l'origine d'une prolifération régénérative cellulaire, b) la superposition des effets génotoxiques du formaldéhyde dont la formation de DPX qui devient irréversible au-delà d'une concentration élevée en formaldéhyde (BfR, 2006).

Les études mesurant le taux de formation de DPX chez l'animal concluent à l'existence d'un seuil de 2,5 mg.m⁻³ au-delà duquel ce taux augmente de façon significative. A des concentrations inférieures, les adduits sont rapidement réparés et ne peuvent donc pas s'accumuler (OMS, 2010). Toujours chez l'animal, la prolifération régénérative cellulaire en réponse à la cytotoxicité du formaldéhyde n'est pas augmentée en dessous de 2,5 mg.m⁻³, chez des rats exposés pendant 2 ans (Monticello *et al.*, 1991 ; Connolly *et al.*, 2002).

Les études épidémiologiques en milieu professionnel indiquent que le risque relatif de cancer du nasopharynx par le formaldéhyde n'est augmenté qu'aux plus fortes concentrations d'exposition (pics > 5 mg.m⁻³). Les expositions moyennes inférieures à 1,25 mg.m⁻³ ne sont pas associées à une augmentation de ce risque.

Les effets cancérigènes du formaldéhyde au niveau du nasopharynx sont donc observés dans un contexte d'exposition répétée à des concentrations élevées, causant préalablement une cytotoxicité se traduisant par des irritations locales.

3.1.8.2. Leucémies

De nombreuses études conduites chez l'Homme ont évalué l'association entre la mortalité par leucémies et l'exposition professionnelle au formaldéhyde. Les résultats sont équivoques mais tendent à mettre en évidence une association entre leucémies et exposition au formaldéhyde à des concentrations élevées uniquement.

Des études plus récentes ont cherché à évaluer le potentiel toxique du formaldéhyde sur des cellules souches périphériques prélevées chez des travailleurs exposés au formaldéhyde. L'une des limites de ces études est liée à la difficulté d'obtenir une caractérisation fiable de l'exposition au formaldéhyde. Certaines études ne renseignent pas, ou insuffisamment, les niveaux d'exposition associés aux effets étudiés. En particulier, l'un des biais majeurs de certaines de ces études est l'absence de données sur les co-expositions à d'autres composés. L'interprétation des résultats pose donc des difficultés en ce sens qu'il n'est pas possible d'imputer de façon certaine les résultats observés au formaldéhyde seul. Enfin, certaines études se fondent sur une approche méthodologique contestable s'agissant de la constitution des groupes de référence. En effet, comme conclu par le comité d'évaluation des risques (RAC) de l'ECHA en 2012, les auteurs des études de cohorte professionnelle ont utilisé comme groupe de référence les travailleurs du groupe exposé aux faibles concentrations de formaldéhyde, alors que les études ou mises à jour suivantes ont pris comme groupe de référence des individus hors milieu du travail, non exposés spécifiquement. Considérant les différences importantes entre des travailleurs exposés au formaldéhyde et des individus hors milieu du travail, le choix méthodologique de ces groupes de référence constitue un biais influençant l'interprétation des résultats.

Les hypothèses avancées permettant de décrire le mécanisme d'action leucémogène du formaldéhyde ne sont actuellement pas vérifiées par des études expérimentales chez l'animal et/ou *in vitro*. En effet, les concentrations sanguines de formaldéhyde augmentent peu ou de façon négligeable après une exposition exogène au formaldéhyde, même à des concentrations élevées. De plus, l'hypothèse selon laquelle le formaldéhyde aurait une action cytotoxique ciblée au niveau des cellules de la moelle osseuse est discutable car le formaldéhyde est un cytotoxique, quel que soit le type de cellules.

Enfin, les études conduites chez l'animal n'apportent pas d'éléments en faveur de la survenue de leucémies aux niveaux d'exposition au formaldéhyde associés à la survenue de cancers au niveau nasal. En effet, l'incidence de leucémies ou de lymphomes chez l'animal est augmentée uniquement dans les groupes aux plus fortes concentrations testées. Les études expérimentales conduites par voie orale aboutissent à la même conclusion.

Les données publiées permettent d'indiquer que :

- aucun excès de mortalité par leucémies n'a été observé à des concentrations moyennes inférieures à $0,93 \text{ mg.m}^{-3}$ ou des pics d'exposition inférieurs à 5 mg.m^{-3} (Hauptmann *et al.*, 2003) ;
- aucun excès de mortalité par lymphome Hodgkinien n'est observé à des concentrations moyennes inférieures à $0,63 \text{ mg.m}^{-3}$ ou des pics d'exposition inférieurs à $2,5 \text{ mg.m}^{-3}$ (Marsh *et al.*, 2004) ;
- aucun excès de mortalité par leucémies myéloïdes n'a été observé à des concentrations moyennes inférieures à $1,23 \text{ mg.m}^{-3}$ et pour des pics d'exposition inférieurs à 5 mg.m^{-3} (Beane-Freeman *et al.*, 2009) ;
- aucun excès de mortalité n'est observé par lymphomes non-Hodgkiniens, myélomes multiples, leucémies et leucémies myéloïdes à des niveaux d'exposition supérieurs à $2,5 \text{ mg.m}^{-3}$ (groupe le plus exposé au formaldéhyde dans l'étude de Coggon *et al.*, 2014) ;
- des effets du formaldéhyde sur les cellules souches myéloïdes circulantes (anomalies génétiques, diminution de la croissance cellulaire) et sur les paramètres hématologiques chez des travailleurs exposés ont été mis en évidence à des concentrations moyennes de $1,6$ à $5,18 \text{ mg.m}^{-3}$ (Zhang *et al.*, 2010).

Malgré les incertitudes sur les données mécanistiques et l'absence de données consolidées chez l'animal, et considérant les résultats des études épidémiologiques chez l'Homme, l'association entre l'exposition au formaldéhyde et la survenue de leucémies chez l'Homme ne peut être écartée. Pour autant, le lien de causalité ne peut être confirmé (biais de confusion ou incertitudes sur la caractérisation de l'exposition notamment). De plus, l'association est observée à des niveaux de concentrations plus élevés que ceux associés à la survenue du cancer du nasopharynx dont le lien de causalité au formaldéhyde est certain. Les effets cancérigènes au niveau du nasopharynx constitueraient donc l'effet critique le plus sensible lors d'une exposition chronique au formaldéhyde chez l'Homme.

3.1.9. Populations sensibles

Aucune sensibilité particulière au formaldéhyde n'a été mise en évidence chez les individus asthmatiques ou atopiques (Wilhelmsson et Holmstrom, 1992 ; Pazdrack *et al.*, 1993 ; Paustenbach *et al.*, 1997 ; Krakowiak *et al.*, 1998 ; Arts, 2006 ; OMS, 2010).

Les études recherchant une relation entre la survenue d'effets respiratoires chez l'enfant et l'exposition au formaldéhyde à leur domicile ou leur école n'ont pas permis de conclure avec certitude à l'existence d'une association, en raison de co-facteurs d'exposition (allergènes animaux, moisissures, trafic routier, facteurs socio-économiques) (Paustenbach, 1997 ; IPCS, 2002 ; Afsset, 2008 ; OMS, 2010 ; Golden, 2011).

Aucune étude n'a permis de rapporter une sensibilité accrue des personnes âgées (Doty *et al.*, 2004).

Néanmoins, concernant l'irritation oculaire, plusieurs ophtalmologues contactés dans le cadre de ce travail ont indiqué l'existence d'une variabilité interindividuelle concernant l'irritation oculaire aux substances chimiques, notamment au formaldéhyde. La sécheresse oculaire est l'un des facteurs aggravants, pouvant être corrélée à l'existence de pathologies (syndrome de l'œil sec par exemple), ou d'états physiologiques spécifiques (ménopause, porteurs de lentilles par exemple). L'étude de Wolkoff *et al.* (2016) liste ainsi un certain nombre de facteurs de risque associés à la sécheresse oculaire dont l'âge.

3.2. MISE A JOUR DES VALEURS DE REFERENCE DE L'ANSES

Depuis les publications antérieures de l'Anses portant sur les valeurs de référence pour le formaldéhyde, de nouvelles données ont été identifiées. Elles portent sur la toxicocinétique, les effets irritants (études d'exposition contrôlée chez l'Homme), la sensibilisation respiratoire, l'association entre pollution de l'air intérieur et effets respiratoires (études épidémiologiques), la génotoxicité (études conduites chez l'Homme) et les effets cancérigènes du formaldéhyde (cancer

du nasopharynx et leucémies). L'analyse de ces données a permis d'actualiser les valeurs de référence suivantes : VLEP, DNEL professionnelles, VTR et VGAI adoptées par les CES VLEP, REACH, Substances et Air.

3.2.1. Choix de l'effet critique aigu

L'irritation oculaire, qu'elle soit sensorielle ou tissulaire, est un effet précoce par rapport à l'irritation nasale et respiratoire. Les résultats des études chez l'Homme indiquent que l'irritation oculaire est l'effet le plus sensible induit par une exposition au formaldéhyde. Elle est observée à des concentrations inférieures à celles associées à l'irritation nasale et respiratoire (Paustenbach *et al.*, 1997 ; Afsset, 2008 ; Doty *et al.*, 2004 ; OMS, 2010 ; Anses, 2017). Il apparaît ainsi pertinent de la retenir comme effet critique.

3.2.2. Choix de l'étude clé pour les valeurs de référence aiguës

L'actualisation de la bibliographie a permis d'examiner en détail deux nouvelles études d'exposition contrôlée permettant de déterminer une relation dose-réponse associant l'exposition au formaldéhyde et la survenue d'effets aigus chez l'Homme : Lang *et al.* (2008) et Mueller *et al.* (2013). Ces deux études, financées par des consortiums industriels (producteurs et utilisateurs de formaldéhyde), sont de bonne qualité et ont été conduites sur un nombre important de sujets. Elles présentent un plan expérimental rigoureux et détaillé (indicateurs d'exposition standardisés, questionnaires renseignés de manière rigoureuse) ainsi qu'une analyse statistique des données, de qualité. Leurs résultats sont cohérents avec ceux publiés précédemment.

Dans l'étude de Lang *et al.* (2008), les sujets ont été exposés à 10 niveaux de concentrations de formaldéhyde différents, de façon continue pendant 4 heures avec ou sans pics d'exposition de 15 minutes. Les concentrations varient de 185 à 615 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, correspondant aux concentrations les plus faiblement testées parmi les études d'exposition contrôlée disponibles.

L'étude de Mueller *et al.* (2013) complète les résultats obtenus par Lang *et al.* (2008). Elle dispose d'un nombre de sujets plus élevé (41 individus) exposés pendant 1 semaine, mais n'a été conduite que chez des sujets de sexe masculin. De plus, la répartition des sujets en deux groupes distincts « hypersensibles » et « hyposensibles » à l'irritation sensorielle nasale n'est pas jugée pertinente. En effet, le test d'irritation au CO_2 utilisé pour cette répartition est considéré comme un test à la douleur, non pertinent pour identifier des individus sensibles aux effets du formaldéhyde. Enfin, l'étude a été conduite sur 1 semaine au lieu de 2 consécutives dans l'étude de Lang *et al.* (2008).

L'étude de Lang *et al.* (2008) est donc retenue comme étude clé pour la proposition des valeurs de références aiguës pour la population professionnelle et générale.

3.2.3. Choix de l'effet critique chronique

L'effet critique retenu suite à une exposition chronique au formaldéhyde est le cancer du nasopharynx. En effet, il s'agit de l'effet cancérigène du formaldéhyde le mieux décrit, pour lequel une relation causale est établie à partir de nombreuses données humaines, animales et mécanistiques. Le développement de cancers du nasopharynx est lié à une altération répétée et prolongée de l'épithélium nasal, donc à des expositions suffisamment importantes et prolongées causant préalablement une irritation. Les données sur le mécanisme d'action permettent de déterminer une relation dose-réponse à seuil, inscrivant une succession d'événements clés conduisant à la formation de tumeurs au niveau du nasopharynx dont le premier est l'irritation oculaire et nasale.

Concernant les leucémies, le niveau de preuve est considéré suffisant par le CIRC pour l'exposition au formaldéhyde à des concentrations fortes auxquelles des cancers du nasopharynx sont également observés. Pour autant, le lien de causalité ne peut être confirmé en raison de biais de confusion ou d'incertitudes sur la caractérisation de l'exposition notamment. De plus, les

hypothèses avancées permettant de décrire le mécanisme d'action ne sont actuellement pas vérifiées par des études expérimentales chez l'animal ou *in vitro*. Les études conduites chez l'animal ne mettent pas en évidence de leucémies aux niveaux d'exposition au formaldéhyde associés à la survenue de cancers au niveau nasal. Les études expérimentales conduites par voie orale aboutissent à la même conclusion.

Les effets cancérigènes au niveau du nasopharynx constitueraient donc l'effet critique le plus sensible lors d'une exposition chronique au formaldéhyde chez l'Homme.

Comme dit précédemment, l'irritation oculaire est observée à des concentrations en formaldéhyde inférieures à celles associées à l'irritation nasale et respiratoire. Par ailleurs, ces effets sont généralement réversibles à l'arrêt de l'exposition dans les études d'exposition contrôlée chez l'Homme. L'irritation oculaire constitue donc le premier événement clé, précurseur d'effets irréversibles et plus sévères tels que les effets cancérigènes du formaldéhyde au niveau du nasopharynx. Son choix comme effet critique pour la construction d'une valeur chronique apparaît comme étant le plus protecteur pour prévenir la survenue d'effets à long terme.

Afin de protéger de la survenue des cancers du nasopharynx, l'effet retenu est donc l'irritation oculaire.

3.2.4. Choix de l'étude clé pour les valeurs de référence chroniques

Concernant les effets irritants du formaldéhyde pour une exposition chronique, seules deux études chez l'Homme ont cherché à évaluer ces effets par la réalisation de biopsies nasales et de tests biologiques, qui sont des critères objectifs (Holmstrom et al., 1989 ; Wilhelmsson et Holmstrom, 1992). Toutefois, ces études anciennes reposent sur une série de campagnes de mesures peu détaillées et dont les stratégies de prélèvements sont peu renseignées. L'effet irritant du formaldéhyde n'a pas été suivi en continu mais uniquement évalué au moment de la mise en place des études, ce qui ne permet pas d'explorer la relation dose-réponse. La description des groupes et la justification du mode de recrutement des sujets sont limitées. Hormis le tabagisme et l'exposition aux poussières de bois dans l'étude de Holmstrom et al. (1989), les auteurs n'ont pas effectué de recherche d'autres facteurs de confusion. Dans l'étude de Wilhelmsson et Holmstrom (1992), la présence de co-facteurs n'est pas prise en compte dans l'interprétation des résultats. L'analyse statistique des données est en outre limitée. Tous ces éléments constituent des biais dévaluant la qualité de ces études.

Considérant les données récentes sur les effets irritants du formaldéhyde documentés par des études d'exposition contrôlée, l'étude de Lang *et al.* (2008) est donc retenue comme étude clé pour la proposition des valeurs de références chroniques pour la population professionnelle et générale.

3.2.5. Valeurs de référence pour la population générale adoptées par les CES Substances et Air

3.2.5.1. Concentrations critiques et facteurs d'incertitude

3.2.5.1.1. Exposition aiguë

D'après le tableau joint en annexe 1, les effets irritants oculaires objectifs (augmentation de la fréquence de clignement oculaire et rougeur oculaire, donc sensoriels et tissulaires), sont observés à partir de $615 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ avec 4 pics de $1230 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Cette concentration est donc considérée comme une LOAEC⁷. Aucun effet n'a été observé à la concentration inférieure. La NOAEC est donc définie comme la concentration d'essai inférieure, soit $369 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$.

⁷ Lowest observed adverse effect concentration (concentration minimale entraînant un effet néfaste observé)

Aucun ajustement temporel et allométrique n'est appliqué, l'étude de Lang *et al.* (2008) étant conduite chez l'Homme pour des durées d'exposition aiguë de 4 heures (pics de 15 minutes).

L'étude clé ayant été conduite chez l'Homme, seul un facteur d'incertitude prenant en compte la variabilité interindividuelle (UF_H) est appliqué (Anses, 2015). En effet, en comparaison d'une population générale, un nombre limité de sujets a été inclus dans l'étude de Lang *et al.* (2008) : 21 jeunes hommes et jeunes femmes volontaires sans sensibilité spécifique à des substances chimiques. Les résultats de cette étude ne peuvent donc pas être transposés à l'ensemble de la population générale incluant des sujets d'âge, d'état de santé et de sensibilité différents. L'application d'un facteur de variabilité interindividuelle apparaît alors justifiée.

La valeur de l' UF_H peut être réduite par rapport aux préconisations par défaut de l'Anses (2015) (valeur de 10). En effet, la variabilité toxicocinétique interindividuelle est considérée comme négligeable car l'irritation oculaire est un effet local uniquement (Wolkoff, 2016). Concernant l'existence de populations sensibles, aucune sensibilité particulière au formaldéhyde n'a été mise en évidence. Néanmoins, il est considéré que des facteurs physiologiques ou exogènes peuvent provoquer une sensibilité oculaire accrue aux irritants chimiques, en particulier dans la population générale. La variabilité toxicodynamique interindividuelle (UF_{H-TD}) doit ainsi être prise en compte.

Le facteur de variabilité interindividuelle UF_H pour la construction d'une VTR aiguë est donc de 3.

3.2.5.1.2. Exposition chronique

La NOAEC à $369 \mu\text{g.m}^{-3}$, déterminée pour la construction de la VTR aiguë sur la base des effets irritants oculaires aigus objectivés, est retenue pour la construction d'une VTR chronique.

Les sujets de l'étude de Lang *et al.* (2008) ayant été exposés pendant 4 heures, la pertinence d'effectuer un ajustement temporel pour correspondre à une durée d'exposition chronique a été discutée. Plusieurs arguments peuvent être présentés en faveur d'un effet concentration-dépendant du formaldéhyde, en fonction des durées d'exposition.

Pour une exposition aiguë, l'intensité et la sévérité des irritations oculaires et nasales observées après exposition au formaldéhyde sont comparables, quelle que soit la durée d'exposition.

- Une augmentation de la sévérité de ces irritations n'est généralement observée qu'en fonction de l'augmentation des concentrations testées et non de la durée d'exposition (Afsset, 2007 ; Belkebir *et al.*, 2011 ; Wilmer *et al.*, 1987, 1989).
- Chez l'animal, une augmentation de la cytotoxicité et de la prolifération cellulaire au niveau de l'épithélium nasal est influencée par la concentration d'exposition et non par la durée. En effet, pour une même concentration appliquée selon 3 protocoles d'exposition différents ($13,5 \text{ mg.m}^{-3}$ pendant 3h ; $6,7 \text{ mg.m}^{-3}$ pendant 6h et $3,4 \text{ mg.m}^{-3}$ pendant 12h), les effets sont plus sévères chez les animaux fortement exposés (Swenberg *et al.*, 1983; Belkebir *et al.*, 2011).
- Des études d'exposition contrôlée chez l'Homme montrent une diminution voire une disparition des symptômes irritatifs après plusieurs heures d'exposition (Paustenbach *et al.*, 1997) ce qui n'exclut pas une persistance des effets histologiques.

Pour une exposition subchronique, la même conclusion peut être formulée.

- Cinq groupes de 10 rats mâles Wistar ont été exposés au formaldéhyde à 0, 5,6 et 11,2 mg.m^{-3} de formaldéhyde de façon continue 8h/j, et 11,2 et 22,4 mg.m^{-3} de formaldéhyde de façon intermittente (cycle de 30 minutes puis 30 minutes sans exposition, pendant 8h/j), 5j/7 pendant 4 semaines. La sévérité des lésions nasales (rhinites, métaplasie de l'épithélium respiratoire) était plus importante chez les animaux exposés de façon intermittente. Ces résultats ont été confortés par une étude complémentaire exposant des rats mâles Wistar à 0, 1,1 et 2,2 mg.m^{-3} de formaldéhyde de façon continue (8h/j), et 2,2 et 4,5 mg.m^{-3} de formaldéhyde de façon intermittente (cycle de 30 minutes puis 30 minutes sans exposition, pendant 8h/j, 5j/7 pendant 13 semaines). Les lésions nasales étaient plus sévères chez les animaux exposés de façon intermittente (Belkebir *et al.*, 2011).

- Plusieurs études conduites en milieu professionnel ont montré une diminution de la sensibilité des individus exposés au formaldéhyde en fonction de la durée d'exposition. L'occurrence des irritations oculaires, nasales et respiratoires tend à diminuer avec le temps ce qui n'exclut pas une persistance des effets histologiques.

Suite à une exposition chronique, le développement de cancers du nasopharynx repose sur une altération prolongée et répétée des cellules épithéliales nasales (cytotoxicité) à des concentrations élevées et répétées en formaldéhyde (génotoxicité).

- Chez l'animal
 - La prolifération régénérative cellulaire en réponse à la cytotoxicité du formaldéhyde n'est pas augmentée en dessous de $2,5 \text{ mg.m}^{-3}$, chez des rats exposés pendant 2 ans (Monticello *et al.*, 1991 ; Connolly *et al.*, 2002).
 - Un seuil identique a été déterminé à partir des résultats d'une étude exposant des rats pendant 9 jours, prouvant que la concentration associée à l'absence de prolifération cellulaire régénérative chez l'animal de $2,5 \text{ mg.m}^{-3}$ reste constante quelle que soit la durée d'exposition (Svenberg *et al.*, 1983).
 - Au niveau nasal, le formaldéhyde induit la formation de DPX chez l'animal, rapidement éliminés à des concentrations inférieures à 2 mg.m^{-3} . Il n'y a pas d'accumulation des DPX avec le temps après exposition répétée au formaldéhyde, seule la concentration impacte l'augmentation de la formation de ces adduits chez l'animal (CIRC, 2006 ; OMS, 2010).
 - Monticello *et al.* (1996) a conclu que l'effet cancérigène du formaldéhyde au niveau du nasopharynx est corrélé à la quantité de cellules exposées au formaldéhyde et non pas à la durée d'exposition. En effet, le nombre et la localisation des cellules exposées au formaldéhyde sont des paramètres déterminants dans l'augmentation de la prolifération régénérative cellulaire (BfR, 2006b).
- Chez l'Homme
 - Les résultats des études épidémiologiques indiquent tous une augmentation de la mortalité par cancer du nasopharynx chez les individus exposés par pics et non par exposition cumulée, ce qui est en faveur d'un effet lié aux concentrations élevées répétées plutôt qu'à une durée plus longue d'exposition. L'étude de Holmstrom *et al.* (1989) indique qu'aucune corrélation n'a été identifiée entre la durée d'exposition au formaldéhyde ou la variable concentration-année et les modifications histopathologiques. En effet, l'étude montre qu'une exposition cumulée plus longue au formaldéhyde n'entraîne pas de modifications histopathologiques nasales plus sévères chez les travailleurs exposés (Holmstrom *et al.*, 1989 ; Afssset, 2007).
 - Enfin, les résultats issus d'exposition contrôlée jusqu'à $2,2 \text{ mg.m}^{-3}$ de formaldéhyde chez des individus sains d'une part, et chez des techniciens de laboratoire exposés professionnellement de façon chronique au formaldéhyde d'autre part, concluent aux mêmes résultats. L'exposition répétée au formaldéhyde des techniciens de laboratoire n'augmenterait pas la sensibilité au formaldéhyde lors d'une exposition court-terme contrôlée. Au contraire, la proportion d'individus rapportant une irritation oculaire et nasale est plus faible que chez des individus sains (Paustenbach *et al.*, 1997).

Considérant l'ensemble de ces justifications, les effets irritants chroniques du formaldéhyde suivent une relation concentration-dépendante. Ainsi, l'application d'un ajustement temporel à la NOAEC déterminée préalablement n'est pas justifiée.

Comme pour la construction de la VTR aiguë, seul un facteur d'incertitude de variabilité interindividuelle (UF_H) a été appliqué. Les justifications concernant l'absence de variabilité toxicocinétique (UF_{H-TK}) sont identiques, à savoir l'absence d'une population spécifique plus sensible aux effets irritants du formaldéhyde et le caractère local de ces effets.

Pour la variabilité toxicodynamique (UF_{H-TD}), l'étude de Firestone *et al.* (2008) a modélisé le taux de formation d'adduits ADN-protéines (DPX) générés par une exposition au formaldéhyde

comparativement chez l'adulte et chez l'enfant. Ce modèle a permis de conclure que l'exposition au formaldéhyde conduit à une formation 1,5 fois plus élevée de DPX chez l'adulte que chez l'enfant, pour un même niveau d'exposition au formaldéhyde. Considérant le rôle déterminant de la génotoxicité du formaldéhyde dans la survenue du cancer du nasopharynx, reposant notamment sur la formation de DPX, les enfants ne seraient donc pas plus sensibles à l'effet cancérigène du formaldéhyde que les adultes (OMS, 2010).

Le facteur de variabilité interindividuelle UF_H pour la construction d'une VTR chronique est donc de 3.

3.2.5.2. Proposition de VTR par le CES Substances

Le CES Substances recommande une VTR aiguë par inhalation de $123 \mu\text{g.m}^{-3}$.

Le niveau de confiance global a été attribué à cette VTR en se basant sur les critères suivants :

- Niveau de confiance dans la nature et la qualité des données : **fort** : nombreuses monographies, publications et rapports d'expertise étayant les hypothèses de construction de la VTR aiguë ;
- Niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action : **fort** : données étayées de la littérature, choix de l'effet irritant oculaire comme effet critique le plus sensible à l'exposition au formaldéhyde, permettant de protéger des effets irritants au niveau nasal et respiratoire ;
- Niveau de confiance dans choix de l'étude clé : **fort** : étude clé de bonne qualité, bien renseignée, protocole expérimental solide, nombre de concentrations testées élevées, analyse statistique poussée, justifications nombreuses apportées permettant de conforter les conclusions des auteurs. Toutefois, financement par consortium industriel.
- Niveau de confiance dans le choix de la concentration critique : **moyen** : concentration critique déterminée sur un effet critique sensible déterminé de façon objective. Toutefois, difficultés d'interprétation des résultats notamment pour les effets subjectifs avec les conditions d'exposition avec et sans agent masquant. De même, la concentration critique correspond à la condition avec pics d'exposition.

Le niveau de confiance global pour cette VTR est donc **fort**.

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR aiguë
Irritation oculaire (Lang <i>et al.</i> , 2008)	NOAEC = $369 \mu\text{g.m}^{-3}$	3	VTR = $123 \mu\text{g.m}^{-3}$
		$UF_H = 3$	Niveau de confiance Fort

Une VTR chronique est également proposée, fondée sur le même effet et la même concentration critiques que la VTR aiguë, mais protégeant des effets cancérigènes au niveau du nasopharynx considérés comme un effet à seuil.

Le CES Substances recommande une VTR chronique par inhalation de $123 \mu\text{g.m}^{-3}$.

Le niveau de confiance global a été attribué à cette VTR en se basant sur les critères suivants :

- Niveau de confiance dans la nature et la qualité des données : **moyen** : nombreuses monographies, publications et rapports d'expertise étayant les hypothèses de construction de la VTR chronique. Seules 2 études portent sur les effets irritants chroniques du formaldéhyde et ne sont pas retenues en raison de limites méthodologiques ;
- Niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action : **fort** : données étayées de la littérature, choix d'un événement clé précurseur pour protéger d'un effet cancérigène à seuil ;

- Niveau de confiance dans choix de l'étude clé : **moyen** : manque d'une étude de qualité, au protocole expérimental permettant d'évaluer les effets irritants du formaldéhyde suivis de façon chronique chez l'Homme. A défaut, étude clé retenue de bonne qualité, bien renseignée, protocole expérimental solide, nombre de concentrations testées élevées, analyse statistique poussée, justifications nombreuses apportées permettant de conforter les conclusions des auteurs. Toutefois, financement par consortium industriel.
- Niveau de confiance dans le choix de la concentration critique : **moyen** : concentration critique déterminée sur un effet critique sensible et précurseur, déterminé de façon objective. Toutefois, difficultés d'interprétation des résultats notamment pour les effets subjectifs avec les conditions d'exposition avec et sans agent masquant.

Le niveau de confiance global pour cette VTR est donc **moyen**.

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR chronique
Irritation oculaire (Lang <i>et al.</i> , 2008)	NOAEC = 369 µg.m ⁻³	3 UF _H = 3	VTR = 123 µg.m ⁻³
			Niveau de confiance Moyen

La VTR aiguë étant identique à la VTR chronique, le respect de cette valeur quel que soit le pas de temps d'exposition permet seul de garantir l'absence d'effet.

Les données épidémiologiques ne mettent pas en évidence de risque de cancer du nasopharynx en deçà de concentrations moyennes en formaldéhyde 10 fois supérieures à la VTR chronique.

3.2.5.3. Proposition de VGAI par le CES Air

Le CES Air rappelle que :

- les sources de formaldéhyde dans l'air intérieur sont très nombreuses du fait de sa présence dans des produits manufacturés. Le formaldéhyde est par ailleurs émis par combustion (cuisson, feux de cheminée, combustion d'encens, de bougies, de cigarettes) et formé par réaction chimique à partir d'autres polluants ;
- le formaldéhyde est fréquemment mesuré dans l'air intérieur principalement sur plusieurs jours afin de caractériser une exposition de longue durée. Les niveaux de concentration en formaldéhyde habituellement mesurés dans l'air intérieur sont de l'ordre de quelques dizaines de µg.m⁻³ : médiane à 19,6 µg.m⁻³ et percentile 75 à 28,3 µg.m⁻³ lors de la campagne nationale « Logements », réalisée par l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI) entre 2003 et 2005. Des niveaux de concentration plus élevés d'environ 200 µg.m⁻³ ont été rapportés notamment en lien avec la fumée de tabac. Très peu de mesures du formaldéhyde sur de courtes durées ressortent des données de la littérature scientifique ;
- l'exposition au formaldéhyde dans l'air intérieur est souvent simultanée à celles d'autres substances chimiques, en particulier d'autres aldéhydes dont l'acétaldéhyde ou l'acroléine qui sont également des irritants des voies aériennes. Leurs effets pourraient s'additionner voire se potentialiser. Le CES Air concourt actuellement aux travaux d'expertise de l'Anses visant à l'élaboration de VGAI pour un mélange de polluants. Dans un premier temps, un état des lieux des méthodes existantes pour prendre en compte les mélanges dans le domaine de l'évaluation des risques sur la santé sera réalisé. En fonction des résultats obtenus, suivront alors la construction de valeurs de référence et la mise en application pour la proposition de VGAI pour un mélange de substances.

Sur la base des résultats d'expertise, le CES Air conclut :

- concernant la mise à jour des VGAI du formaldéhyde, une VGAI unique pour une exposition à court terme est proposée pour la protection de la population générale pour des effets aigus et chroniques.

Les raisons justifiant cette proposition sont les suivantes. L'irritation oculaire a été retenue pour la construction des VTR aiguë et chronique. Cet effet constitue le premier événement clé précurseur d'effets irréversibles et plus sévères tels que les effets cancérigènes du formaldéhyde au niveau du nasopharynx. Considérant le mode d'action à seuil de dose pour le développement du cancer du nasopharynx, le respect de la valeur aiguë, caractérisée par un niveau de confiance fort, protégera donc de la survenue d'effets à long terme. Pour ce faire, et comme souligné par l'OMS en 2010, la valeur proposée est à respecter pour une exposition à court terme et ce, de manière répétée et continue pour toute la journée.

Du fait des VTR à $123 \mu\text{g.m}^{-3}$ et par cohérence avec la valeur guide pour l'air intérieur proposée par l'OMS en 2010 de $100 \mu\text{g.m}^{-3}$, le CES Air propose une VGAI court terme égale à $100 \mu\text{g.m}^{-3}$.

- concernant les méthodes de mesure du formaldéhyde dans l'air intérieur, leur évaluation a été réalisée au regard de durées de prélèvement de 30 minutes, 1 heure et 4 heures en considérant un domaine de concentration de 0,1 à 2 fois la VGAI nouvellement proposée⁸ :
 - trente minutes considérant la durée d'application de la valeur proposée par l'OMS qui précise qu'elle s'applique toutes les 30 minutes d'une journée, mais sans justification particulière cependant ;
 - une heure afin d'être pragmatique et assurer une certaine logique vis-à-vis de la durée de prélèvement habituellement retenue pour une exposition de courte durée dans le cadre d'investigations ou de campagnes réalisées dans les environnements intérieurs ;
 - quatre heures correspondant aux conditions d'exposition contrôlée de l'étude de Lang *et al.* (2008) sur laquelle se base la proposition de VGAI court terme.

Parmi les neuf méthodes de mesure du formaldéhyde dans l'air recensées (cf. annexe 2), trois concernent plus particulièrement la mesure dans l'air intérieur :

- deux méthodes de mesure sur les trois recensées, relatives à l'air intérieur, sont recommandées pour la comparaison avec la VGAI du formaldéhyde de $100 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour des prélèvements d'une durée comprise entre 1 et 4 heures (cf. annexe 2) : prélèvement actif ou passif sur tube adsorbant imprégné de 2,4 DNPH, désorption solvant et analyse en chromatographie liquide et détection UV. Elles ont été classées en catégorie 1B correspondant à la qualification « méthode partiellement validée ». Ces méthodes ne sont en revanche pas recommandées pour un prélèvement d'une durée de 30 minutes du fait de limites de quantification supérieures au dixième de la VGAI court terme ;
- la troisième méthode n'est pas recommandée car aucune donnée de validation spécifique au formaldéhyde n'est disponible.

Il est à noter que cette évaluation des méthodes de mesure s'applique uniquement à des mesures de courte durée dont les résultats seraient comparés à la VGAI court terme de $100 \mu\text{g.m}^{-3}$.

Au cours de ces dernières années, plusieurs dispositifs de mesure en continu et à lecture directe ont été développés. Certains ont été commercialisés. Cependant, les caractéristiques techniques et performances de ces instruments restent insuffisamment documentées à ce jour pour conduire une évaluation des méthodes de mesure associées.

⁸ Pour le suivi de la VGAI Court terme : $10 - 200 \mu\text{g.m}^{-3}$ (0,1 à 2 x VGAI-CT).

- Recommandations

Au regard de la mise à jour réalisée, le CES Air recommande une VGAI unique de $100 \mu\text{g.m}^{-3}$ à respecter pour une exposition à court terme et ce de manière répétée et continue pour toute la journée.

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VGAI	Durée d'application
Irritation oculaire (Lang <i>et al.</i> , 2008)	NOAEC = $369 \mu\text{g.m}^{-3}$	3 $UF_H = 3$	$100 \mu\text{g.m}^{-3}$ (valeur arrondie en cohérence avec la VGAI de l'OMS (2010))	1h à 4h

Par ailleurs, le CES Air recommande :

- de réaliser la mesure du formaldéhyde dans l'air intérieur préférentiellement sur des durées de prélèvement comprises entre 1 heure et 4 heures par prélèvement actif ou passif sur tube adsorbant imprégné de 2,4 DNPH suivie d'une désorption solvant et d'une analyse par chromatographie liquide et détection UV ;
- de définir une stratégie d'échantillonnage qui permette d'identifier les pics d'exposition au formaldéhyde dans les espaces clos étant donné que les sources de formaldéhyde en air intérieur peuvent conduire à des variations de concentration ;
- de documenter les variations des concentrations en formaldéhyde dont les pics et leurs déterminants dans les espaces clos ;
- de valider expérimentalement, notamment en termes de spécificité, les instruments de mesure en continu et à lecture directe qui sont particulièrement utiles pour aider à l'identification des sources.

3.2.6. Valeurs de référence en milieu de travail adoptées par les CES VLEP et REACH

3.2.6.1. Concentrations critiques et facteurs d'incertitude

3.2.6.1.1. Exposition chronique

Une NOAEC de $369 \mu\text{g.m}^{-3}$ (0,3 ppm) pour les effets chroniques, basée sur l'exposition en formaldéhyde de $369 \mu\text{g.m}^{-3} + 4 \times 738 \mu\text{g.m}^{-3}$ (0,3 + 4 x 0,6 ppm) de l'étude de Lang *et al.* (2008), a été retenue.

Comme indiqué précédemment (cf. 3.1.9.), les données indiquent qu'aucune sensibilité particulière au formaldéhyde n'est notée. De plus, l'effet critique retenu (irritation sensorielle) apparaît à des concentrations inférieures à celles produisant une irritation tissulaire. Considérant le mécanisme d'action cancérigène du formaldéhyde, cette irritation tissulaire est précurseur des événements pouvant conduire à l'apparition d'un cancer du nasopharynx.

Au regard de cet effet précoce, de la faible variabilité interindividuelle et de la concordance des nombreuses études disponibles sur la substance, il n'a pas été jugé nécessaire d'appliquer de facteur d'ajustement.

La durée des expositions dans l'étude clé étant de 4 heures, la pertinence d'effectuer un ajustement temporel pour correspondre à la durée d'une journée de travail (8 heures) a été discutée. Cependant, comme indiqué précédemment, les phénomènes irritatifs sont des effets plus dépendants de la concentration que de la durée d'exposition (Belkebir *et al.*, 2011). Cela est d'ailleurs confirmé par les études avec des durées d'expositions plus longues dans lesquelles les effets sont observés à des doses comparables. Un ajustement temporel n'a donc pas été jugé nécessaire.

3.2.6.1.2. Exposition aiguë

Une NOAEC de $738 \mu\text{g.m}^{-3}$ (0,6 ppm) pour les effets aigus, basée sur l'exposition en formaldéhyde de $369 \mu\text{g.m}^{-3} + 4 \times 738 \mu\text{g.m}^{-3}$ (0,3 + 4 x 0,6 ppm), a été retenue pour des effets d'irritations oculaires objectivables.

L'application d'un facteur d'ajustement a été discutée pour cette valeur considérant l'existence très probable d'une variabilité interindividuelle de l'irritation oculaire, et plus particulièrement, la sécheresse oculaire. Néanmoins, en milieu de travail, celle-ci était déjà prise en compte par les nombreuses études disponibles sur le formaldéhyde (nombre total de sujets exposés dans les deux études clés et les études épidémiologiques). Aucun autre facteur d'ajustement n'étant jugé pertinent, le choix a donc été fait de ne pas appliquer de facteur d'ajustement.

3.2.6.2. Proposition de VLEP par le CES VLEP

○ VLEP-8h

Le CES VLEP recommande une VLEP-8h de $369 \mu\text{g.m}^{-3}$ arrondie à $350 \mu\text{g.m}^{-3}$.

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VLEP-8h
Irritation sensorielle (Lang <i>et al.</i> , 2008)	NOAEC = 0,3 ppm ($369 \mu\text{g.m}^{-3}$)	/	VLEP-8h = $350 \mu\text{g.m}^{-3}$ (arrondi)

○ VLCT-15 min

Le CES VLEP recommande une VLCT-15 min de $738 \mu\text{g.m}^{-3}$ arrondie à $700 \mu\text{g.m}^{-3}$.

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VLCT-15 min
Irritation oculaire (Lang <i>et al.</i> , 2008)	NOAEC = 0,6 ppm ($738 \mu\text{g.m}^{-3}$)	/	VLCT-15 min = $700 \mu\text{g.m}^{-3}$ (arrondi)

○ Mention « peau »

En raison de la très forte réactivité du formaldéhyde au site de contact, la pénétration par voie cutanée apparaît comme très faible et la contribution de cette voie à un éventuel effet systémique (non démontré pour le formaldéhyde actuellement) apparaît comme négligeable. La mention « peau » n'est donc pas retenue pour le formaldéhyde.

○ Mention « bruit »

Aucune étude disponible ne suggère d'effet ototoxique du formaldéhyde. En conséquence, la mention « bruit » n'est pas attribuée.

○ Accompagnement métrologique des VLEP

Parmi les neuf méthodes de mesures de formaldéhyde dans l'air recensées, huit concernent l'air des lieux de travail et ont été évaluées au regard des VLEP (cf. annexe 2). Le CES recommande pour le suivi de la VLEP-8h, pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min ou pour le suivi des expositions court terme la mise en œuvre des deux méthodes classées en catégorie 1B suivantes :

- La méthode, décrite dans de nombreux protocoles, qui consiste à effectuer un prélèvement actif sur tube de gel de silice imprégné de 2,4-DNPH, une désorption acétonitrile puis un dosage par chromatographie en phase liquide (détecteur UV/visible). Par contre, la mise en œuvre de cette méthode avec un filtre de verre imprégné de 2,4-DNPH comme support de prélèvement n'est pas recommandée.

- La méthode qui consiste à effectuer un prélèvement passif sur badge imprégné de 2,4-DNPH/H₃PO₄, une désorption acétonitrile, puis un dosage par chromatographie en phase liquide (détecteur UV/visible). Pour la mise en œuvre de cette méthode pour le contrôle de la VLCT-15min, le CES recommande de mettre en œuvre les badges ChemDisk et DSD-DNPH ou de valider une limite de quantification plus basse pour le badge UMEX 100.

A noter que ces deux méthodes sont également celles recommandées pour le suivi de la VGAI court terme.

Parmi les six autres méthodes :

- 5 méthodes de mesures ne sont pas recommandées pour le suivi de la VLEP-8h, le suivi des expositions court terme et le contrôle technique de la VLCT-15min car elles ont une limite de quantification trop élevée, ou bien elles ne disposent pas de données de validation, ou bien ne permettent pas la mesure individuelle du formaldéhyde dans l'air.
- Une méthode est classée en catégorie 2, c'est-à-dire considérée comme indicative, pour le suivi de la VLEP-8h et le suivi des expositions court terme, mais classée en catégorie 3 pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min et n'est donc pas recommandée à cette fin.

3.2.6.3. Proposition de DNEL professionnelles par le CES REACH

- o DNEL long terme

Le CES REACH recommande une DNEL long terme de 369 µg.m⁻³. Cette valeur permet d'éviter la survenue de symptômes d'irritation chez les personnes exposées en milieu de travail, mais pourrait ne pas être suffisamment protectrice contre les nuisances causées par des symptômes subjectifs d'irritation liés à l'odeur du formaldéhyde comme le confirment les données de Lang *et al.* (2008) et Mueller *et al.* (2013).

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	DNEL long terme
Irritation sensorielle (Lang <i>et al.</i> , 2008)	NOAEC = 0,3 ppm (369 µg.m ⁻³)	/	DNEL long terme = 0,3 ppm (369 µg.m ⁻³)

- o DNEL court terme

Le CES REACH recommande une DNEL court terme de 738 µg.m⁻³.

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	DNEL court terme
Irritation oculaire (Lang <i>et al.</i> , 2008)	NOAEC = 0,6 ppm (738 µg.m ⁻³)	/	DNEL court terme = 0,6 ppm (738 µg.m ⁻³)

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions des CES VLEP, REACH, Substances et Air concernant la révision des valeurs de référence pour le formaldéhyde. Ces valeurs sont présentées dans le tableau de synthèse en annexe 3 de cet avis.

En complément, l'Anses souligne les points suivants.

◆ Concernant les Valeurs toxicologiques de référence (VTR)

En cas de mise en œuvre d'une évaluation quantitative des risques liés à une exposition au formaldéhyde, l'Anses recommande d'accorder une attention particulière à l'analyse de la

représentativité des niveaux d'exposition chronique à cette substance. En effet, les données d'exposition correspondent en général à des concentrations moyennées. Il convient dans ce cas de discuter leur représentativité et notamment de s'interroger sur les sources d'émission en formaldéhyde, afin d'évaluer l'éventualité de survenue de pics d'exposition. Différentes configurations sont possibles :

1. Les sources de formaldéhyde sont clairement identifiées et conduisent à des émissions continues : la comparaison des concentrations moyennées à la VTR chronique est appropriée ;
2. Les sources de formaldéhyde sont clairement identifiées et certaines peuvent conduire à des émissions intermittentes pouvant générer des concentrations variables dans le temps et par exemple des pics de concentration : la comparaison des concentrations moyennées à la VTR chronique devra être accompagnée d'une discussion ;
3. Les sources de formaldéhyde ne sont pas connues : la comparaison des concentrations moyennées à la VTR chronique devra être accompagnée d'une discussion en particulier liée à cette incertitude.

◆ **Concernant la Valeur guide de qualité d'air intérieur (VGAI)**

L'actualisation des connaissances sur les effets sur la santé du formaldéhyde conduit l'Anses à recommander une VGAI unique court terme de $100 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour la protection de la population générale vis-à-vis des effets aigus et chroniques. Cette valeur est à respecter pour une exposition à court terme et ce de manière répétée et continue pour toute la journée.

L'Anses insiste sur la nécessité de développer des méthodes de mesures adaptées pour la comparaison à la VGAI unique court terme de $100 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ à respecter de manière répétée et continue pour toute la journée.

La réglementation française actuelle relative à la surveillance de la qualité de l'air intérieur dans certains établissements recevant du public repose d'une part, sur des valeurs guides pour l'air intérieur fixées par la réglementation, et d'autre part sur une stratégie d'échantillonnage visant à caractériser une exposition à long terme avec des prélèvements réalisés sur plusieurs jours répétés sur deux périodes de l'année différentes⁹. Ces modalités de surveillance, et notamment les durées de prélèvement requises, ne permettent pas d'évaluer la variabilité horaire des concentrations au cours du temps, particulièrement l'existence de pics d'exposition, et par conséquent de s'assurer du respect de la VGAI pour le formaldéhyde établie à $100 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ avec une durée d'application entre 1 et 4 heures.

En attendant la définition éventuelle de nouvelles modalités de surveillance au regard de la proposition d'une VGAI unique court terme, une option pragmatique pourrait être considérée afin d'interpréter les résultats de mesure de concentration obtenus sur plusieurs jours et visant à caractériser une exposition à long terme tel que cela est préconisé actuellement dans la réglementation. Pour cela, l'application d'un facteur de sécurité supplémentaire par le gestionnaire à la VGAI unique court terme pourrait être envisagée. Cela permettrait une comparaison avec des mesures obtenues sur plusieurs jours en réduisant le risque lié à de potentiels dépassements de la VGAI unique de $100 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ sur de courtes durées (pics de concentration).

◆ **Concernant les Valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP)**

L'Anses rappelle qu'au niveau européen, le formaldéhyde est classé cancérigène de catégorie 1B c'est-à-dire dont le potentiel cancérigène pour l'être humain est supposé (ATP 06 - règlement (CE) n°1272/2008). A cet égard, la substitution des substances cancérigènes par des substances ou des procédés moins nocifs est une démarche prioritaire pour la prévention du risque chimique

⁹ Décret n° 2012-14 du 5 janvier 2012 relatif à l'évaluation des moyens d'aération et à la mesure des polluants effectuées au titre de la surveillance de la qualité de l'air intérieur de certains établissements recevant du public

sur les lieux de travail qui s'applique au formaldéhyde. Lorsque la substitution est impossible, l'exposition doit être réduite à un niveau aussi bas que techniquement possible.

L'Anses a été saisie le 9 octobre 2014 sur l'intérêt de substituts au formaldéhyde dans différents secteurs d'activités : l'anatomie et cytologie pathologiques, la thanatopraxie, la production et utilisation de produits alimentaires en alimentation animale et humaine. En complément, l'Anses, via l'Agence du médicament vétérinaire (ANMV) s'est autosaisie le 8 février 2016 pour inclure dans le champ de la saisine l'usage du formaldéhyde dans les activités de piscicultures. L'expertise, consistant à comparer les alternatives entre elles et avec le formaldéhyde, a été confiée au groupe de travail « Formaldéhyde et substituts ». Ces travaux devraient être finalisés en 2018.

Par ailleurs, sur le site de l'Anses www.substitution-cmr.fr, quelques entreprises ont accepté de faire part des démarches de substitution qu'elles ont mises en place : onze témoignages¹⁰ de substitution figurent pour le formaldéhyde.

Dr Roger Genet

MOTS-CLÉS

Valeur toxicologique de référence, valeur guide de qualité d'air intérieur, valeur limite d'exposition professionnelle, formaldéhyde, inhalation, irritation, cancer, métrologie, méthodes de mesure, lieux de travail, air intérieur

Toxicity reference value, air quality guideline, occupational exposure limit value, formaldehyde, inhalation, irritation, cancer, metrology, measurement methods, workplaces, indoor air

¹⁰ L'Anses ne réalise pas d'évaluation des risques des substituts identifiés sur ce site internet. Ces exemples de substitution ne doivent pas être considérés comme des modèles de substitution directe par les substances citées mais uniquement comme une incitation à engager une démarche de substitution.

Avis de l'Anses
Saisines 2016-SA-0257, 2017-SA-0040, 2017-SA-0041

ANNEXE 1

Grille d'analyse des résultats des études de Lang *et al.* (2008) et Mueller *et al.* (2013)

Etude	Conc. (µg.m ⁻³)	Nombre d'individus	Effets oculaires								Effets nasaux								Effets respiratoires				Gène											
			Rougeur conjonctivale		Irritation oculaire		Fréquence clignement		Temps de rupture du film lacrymal		Irritation nasale		Marqueurs lavage nasal		Mesure du flux nasal		Résistance flux nasal		Sympt. olfactifs		Questionnaire SPES - sympt. olfactifs		Sympt. respiratoires		EFR		Test méthacholine		Gène		Questionnaire SPES - plaintes		Questionnaire SPES - "perception air impur"	
			Objectif		Subjective		Objectif		Subjective		Subjectif		Objectif		Objectif		Objectif		Subjectif		Subjectif		Subjectif		Objectif		Objectif		Subjectif		Subjectif		Subjectif	
			- EA	+ EA	- EA	+ EA	- EA	+ EA	hypo	hyper	- EA	+ EA			hypo	hyper			- EA	+ EA	hypo	hyper	- EA	+ EA			- EA	+ EA	hypo	hyper	hypo	hyper	hypo	hyper
Lang et al. 2008	0	21																																
Lang et al. 2008	185	21																																
Lang et al. 2008	369	21			*											*				*	*						**							
Mueller et al., 2012	369 + 738	41					hypo	hyper	*				*																*					
Lang et al. 2008	369 + 738	21			*											*										**								
Mueller et al., 2012	492 + 984	41					hypo	hyper									*											**		***				
Lang et al. 2008	615 + 1230	21	*		**	**	*	*			**	**				**	**			*	**			**	**		**	**						
Lang et al. 2008	615	21			*										*						**				*									
Mueller et al., 2012	615	41					hypo	hyper																										
Mueller et al., 2012	861	41					hypo	hyper	*																									
	Pas de données																																	
	Absence de significativité																																	
	*	Faible significativité (significatif avec p entre 0,05 et 0,01)																																
	**	Forte significativité (significatif avec p inférieur à 0,01)																																

* EA : acétate d'éthyle ; hypo/hyper : populations hypo ou hypersensibles au test du CO₂.

Avis de l'Anses
Saisines 2016-SA-0257, 2017-SA-0040, 2017-SA-0041

ANNEXE 2

Classement des méthodes de mesure du formaldéhyde dans l'air intérieur et des lieux de travail pour comparaison à la VGAI CT et aux VLEP

N°	Méthode	Protocole		VLEP			VGAI CT		
	support	Air des lieux de travail	Air intérieur	VLEP-8h	VLCT-15min	Expositions court terme	Sur 30 min d'exposition	Sur 1 h d'exposition	Sur 4 h d'exposition
1	Prélèvement actif sur tube de gel de silice imprégné de DNPH – Dosage par HPLC/UV/visible	INRS M- 4 (2011), INSHT-MTA/MA-062/A08 (2008), DFG aldehyde méthode 2 (1995), NIOSH 2016 (2003), Norme NF X 43-264 (2011), HSE MDHS 102 (2010), DFG aldehyde méthode 1 (1989), BGIA 6045 (2007), BGIA 7520 (2007)	NF ISO 16000-3 (2011) US EPA IP-6A (1990) US EPA 0100/8315A (1996) US EPA TO11A (1999)	1B			2	1B	1B
	Prélèvement actif filtre imprégné de DNPH- Dosage par HPLC/ UV/visible	DFG –aldehyde méthode 1 HSE MDHS 102 BGIA 7520	/	2	3	2	/		
2	Prélèvement actif sur résine XAD2- imprégnée de 2 HMP- dosage par GC/FID- NPD ou MS	NIOSH 2541 (1994) OSHA 52 (1989) IRSST 295-1	/	2	3	2	/		
3	Prélèvement actif dans une solution d'hydroxyde de lithium- dosage par polarographie à impulsion différentielle (électrode Hg)	DFG méthode 3 (1989)	/	3 (* - méthode non évaluable classée en catégorie 3 du fait d'une absence de données de validation)			/		
4	Prélèvement actif sur un ensemble filtre + solution de bisulfite de sodium- dosage par spectrophotométrie	NIOSH 3500,2 (1994) INSHT- MTA/MA-018/A89 (1989)	/	3			/		
5	Prélèvement actif sur filtre – dosage par HPLC/UV	NIOSH 5700 – dust (1994)	/	3			/		
6	Prélèvement actif sur gel de silice	DFG –formaldéhyde –méthode 2 (1977)	/	3 (*)			/		
7	Prélèvement passif sur badge imprégné de bisulfite de sodium- dosage par spectrophotométrie	OSHA ID 205 (1990)	/	3			/		
8	Prélèvement passif sur badge imprégné de DNPH/H3PO4 (DSD – DNPH, UMEX 100, ChemDisk, Radiello 165) – dosage par HPLC/UV ou HPLC/DAD	OSHA 1007 (2005) IRSST 357-1	NF ISO 16000-4 (2012) OSHA 1007 US EPA IP-6C (1990) – air intérieur	1B (Le classement de cette méthode en catégorie 1B pour le contrôle technique de la VLCT-15min n'est valable qu'en utilisant le badge de type ChemDisk ou DSD-DNPH).			3	1B	1B
				3 si utilisation des badges de type ChemDisk, Umex 100 et Radiello 165					
9	Barbotage dans l'eau et dosage par DNPH et détection par spectrophotométrie ou HPLC/UV	/	US EPA – TO-5 (1984) – air ambiant abandonnée au profit de la TO-11A	/			3 (*)		

Avis de l'Anses
Saisines 2016-SA-0257, 2017-SA-0040, 2017-SA-0041

ANNEXE 3

Synthèse des valeurs de référence construites par l'Anses

	Type de valeur	Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	Valeur	Durée d'application	Observations et/ou recommandations complémentaires	Commentaires	
VLEP	VLEP-8h	Irritation oculaire (Lang <i>et al.</i> , 2008)	NOAEC = 369 $\mu\text{g.m}^{-3}$	/	350 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (valeur arrondie)	8 heures	<u>Méthodes de mesure (catégorie 1) recommandées</u> Prélèvement actif sur tube de gel de silice imprégné de DNPH – Dosage par chromatographie en phase liquide détecteur UV/visible ou		
	VLCT-15 min		NOAEC = 738 $\mu\text{g.m}^{-3}$		700 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (valeur arrondie)	15 min			Prélèvement passif sur badge imprégné de DNPH/H ₃ PO ₄ – dosage par chromatographie en phase liquide avec détecteur UV/visible**
DNEL professionnelles*	DNEL long terme		NOAEC = 369 $\mu\text{g.m}^{-3}$		0,3 ppm				
	DNEL court terme		NOAEC = 738 $\mu\text{g.m}^{-3}$		0,6 ppm				
VTR	VTR chronique		NOAEC = 369 $\mu\text{g.m}^{-3}$	3 UF _H = 3	VTR aigue = VTR chronique : 123 $\mu\text{g.m}^{-3}$			Attention particulière à porter à la caractérisation de l'exposition chronique au formaldéhyde notamment pour évaluer les pics d'exposition	Niveau de confiance : Moyen
	VTR aigue								Niveau de confiance : Fort
VGAI					100 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (valeur arrondie)	1 à 4 heures	<u>Méthodes de mesure (catégorie 1) recommandées</u> Prélèvement actif sur tube de gel de silice imprégné de DNPH – Dosage par chromatographie en phase liquide détecteur UV/visible ou Prélèvement passif sur badge imprégné de DNPH/H ₃ PO ₄ (cartouche DSD-DNPH) – dosage par chromatographie en phase liquide avec détecteur UV/visible	A respecter de manière répétée et continue pour toute la journée	

*Les DNEL exprimées en ppm correspondent à des valeurs identiques à celles des VLEP exprimées en $\mu\text{g.m}^{-3}$.

** Cette méthode n'est recommandée pour le contrôle technique de la VLCT-15min qu'en utilisant le badge de type ChemDisk ou DSD-DNPH.

Valeurs toxicologiques de référence (VTR)

Elaboration de VTR par inhalation pour le formaldéhyde (CAS n°50-00-0)

Mission permanente « Valeurs toxicologiques de référence »

Autosaisine 2017-SA-0040

Saisines liées 2015-SA-0247 et 2017-SA-0041

RAPPORT d'expertise collective

Comité d'experts spécialisé

« Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence »

Mai 2017

Mots clés

Valeur toxicologique de référence, formaldéhyde, inhalation, irritation, cancer

Key words

Toxicity reference value, formaldehyde, inhalation, irritation, cancer

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » – 12 mai 2016, 20 octobre 2016, 8 décembre 2016, 12 janvier 2017, 23 février 2017, 30 mars 2017, 11 mai 2017

Président

M. Michel GUERBET – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue

Vice-président

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue chez Nexter Group – Médecine du travail, toxicologie, reprotoxicité

Membres

M. Marc BARIL - Professeur associé à l'Université de Montréal – Chimiste toxicologue, VLEP

M. Sylvain BILLET – Enseignant chercheur / maître de conférences en toxicologie à l'Université du Littoral Côte d'Opale – Toxicologie respiratoire, nanomatériaux

Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Pharmacien toxicologue, toxicologie générale - VTR

Mme Anne CHEVALIER – Epidémiologiste retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire

M. François CLINARD – Epidémiologiste à l'Institut de Veille Sanitaire – Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Section des Monographies (IMO). Centre International de Recherche sur le Cancer - Docteur ès science en biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à l'Institut de Veille sanitaire – Docteur es science en biochimie, toxicologie, VLEP

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Guillaume GARCON – Professeur de toxicologie à l'Université de Lille 2 – Toxicologie générale, cancérologie, modèles expérimentaux, toxicologie respiratoire, pollution atmosphérique

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants - Anses – Laboratoire de Fougères- Toxicologie, génotoxicité, nanomatériaux

Mme Véronique MALARD – Ingénieur chercheur en toxicologie au CEA, Centre de Cadarache. Docteur es science – Toxicologie *in vitro*, biologie cellulaire, nanotoxicologie, protéomique

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la Santé au Travail 19

M. Jean-Paul PAYAN – Chef du laboratoire Pénétration Cutanée, Cinétique et Métabolisme à l'INRS, Nancy – Pharmacien toxicologue, toxicocinétique

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur à l'URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Université de Lorraine - Pharmacien biologiste - Neurotoxicité, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Alain SIMONNARD – Pharmacien toxicologue, ERT, retraité de l'INRS

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève – Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

Mme Lydie SPARFEL – Professeur à l'Université de Rennes 1 / IRSET 'Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail' UMR INSERM 1085– Pharmacien Toxicologue, immunotoxicologie, toxicogénomique, cancérologie, biologie cellulaire et moléculaire

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS – Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

RAPPORTEURS

M. Marc BARIL - Professeur associé à l'Université de Montréal – Chimiste toxicologue, VLEP

M. Sylvain BILLET – Enseignant chercheur / maître de conférences en toxicologie à l'Université du Littoral Côte d'Opale – Toxicologie respiratoire, nanomatériaux

M. François CLINARD – Epidémiologiste à l'Institut de Veille Sanitaire – Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants - Anses – Laboratoire de Fougères- Toxicologie, génotoxicité, nanomatériaux

RAPPORTEUR DU COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ « EVALUATION DES RISQUES LIÉS AUX MILIEUX AÉRIENS »

Mme Nathalie BONVALLOT – Enseignant chercheur (Ecole des hautes études en santé publique) – Spécialités : toxicologie, évaluation des risques sanitaires

PARTICIPATION ANSES

Coordination et contribution scientifique

Mme Marion KEIRSBULCK

Mme Cécilia SOLAL

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PETRE

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations.....	8
Liste des tableaux	10
Liste des figures.....	10
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	11
1.1 Contexte	11
1.2 Objet de l'autosaisine.....	12
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation	12
1.4 Prévention des risques de conflit d'intérêt.....	13
2 Informations générales.....	14
2.1 Identification de la substance.....	14
2.2 Propriétés physico-chimiques.....	14
2.3 Réglementation européenne.....	14
2.4 Sources et utilisations.....	15
3 Données toxicologiques du formaldéhyde par inhalation	17
3.1 Toxicocinétique	17
3.1.1 Absorption.....	17
3.1.2 Distribution.....	18
3.1.3 Métabolisme.....	18
3.1.4 Elimination	19
3.2 Toxicité aiguë.....	20
3.2.1 Effets aigus	20
3.2.1.1 Chez l'Homme	20
3.2.1.2 Chez l'animal	20
3.2.2 Irritation aiguë	20
3.2.2.1 Chez l'Homme	20
3.2.2.1.1 <i>Etudes d'exposition contrôlée.....</i>	<i>20</i>
3.2.2.1.2 <i>Etudes cas-témoin et transversales.....</i>	<i>26</i>
3.2.2.2 Chez l'animal	27
3.3 Sensibilisation respiratoire.....	27
3.3.1 Chez l'Homme	27
3.3.2 Chez l'animal	28
3.4 Toxicité chronique.....	29
3.4.1 Chez l'Homme	29
3.4.2 Chez l'animal	42
3.5 Effets sur la reproduction et le développement	42
3.5.1 Chez l'Homme	42
3.5.2 Chez l'animal	42
3.6 Génotoxicité.....	43

3.6.1 Tests <i>in vitro</i>	43
3.6.2 Tests <i>in vivo</i>	43
3.6.3 Données chez l'Homme.....	43
3.6.4 Conclusion	44
3.7 Cancérogénicité.....	45
3.7.1 Nasopharynx.....	45
3.7.1.1 Chez l'Homme	45
3.7.1.2 Chez l'animal	46
3.7.1.3 Mécanisme d'action.....	47
3.7.1.4 Conclusion.....	47
3.7.2 Leucémies.....	48
3.7.2.1 Chez l'Homme	48
3.7.2.1.1 <i>Etudes expérimentales</i>	48
3.7.2.1.2 <i>Etudes de cohorte et cas-témoins</i>	48
3.7.2.1.3 <i>Méta-analyses</i>	51
3.7.2.2 Chez l'animal	52
3.7.2.3 Mécanisme d'action.....	52
3.7.2.4 Conclusion.....	53
3.8 Populations sensibles.....	54
4 Recueil des valeurs toxicologiques de référence par inhalation.....	56
4.1 Valeurs de référence aiguës	56
4.2 Valeurs de référence chroniques	57
5 Proposition de VTR aiguë par inhalation	60
5.1 Choix de l'effet critique	60
5.2 Analyse des VTR aiguës existantes	60
5.3 Construction d'une VTR aiguë.....	61
5.3.1 Choix de l'étude clé	61
5.3.2 Choix de la concentration critique	66
5.3.3 Ajustements	66
5.3.4 Choix des facteurs d'incertitude	66
5.3.5 Proposition de VTR aiguë par inhalation	66
5.3.6 Niveau de confiance	67
6 Proposition de VTR chronique par inhalation.....	68
6.1 Choix de l'effet critique	68
6.2 Analyse des VTR chroniques existantes	68
6.3 Construction d'une VTR chronique.....	69
6.3.1 Choix de l'étude clé	69
6.3.2 Choix de la concentration critique	70
6.3.3 Ajustement temporel.....	70
6.3.4 Choix des facteurs d'incertitude	71
6.3.5 Proposition de VTR chronique par inhalation	72
6.3.6 Niveau de confiance	72
7 Conclusions	73

8	Bibliographie.....	74
8.1	Publications scientifiques.....	74
8.2	Rapports.....	82
8.3	Thèses.....	83
	ANNEXES.....	84
	Annexe 1 : Tests de génotoxicité du formaldéhyde.....	85
	Annexe 2 : Etudes de cancérogénicité du formaldéhyde chez l'animal.....	95

Sigles et abréviations

ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BMC	Benchmark Concentration
BMCL	Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark concentration
BMR	Benchmark Response
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
BTEX	Benzène Toluène Ethylbenzène Xylènes
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CL ₅₀	Concentration létale 50%
CLH	Classification and Labelling Harmonisation (classification et étiquetage harmonisés)
COV	Composé organique volatil
CVF	Capacité vitale forcée
DECOS	Dutch Expert Committee on Occupational Safety
DEP	Débit expiratoire de pointe
DPX	DNA-Protein Crosslinks (adduits ADN-protéines)
EA	Ethylacetate (acétate d'éthyle)
EBC	Exhaled Breath Condensate (condensats de l'air exhalé)
ECHA	European Chemicals Agency
EFR	Exploration fonctionnelle respiratoire
FDH	Formaldéhyde déshydrogénase
FENO	Fraction expirée du monoxyde d'azote
FTE	Fumée de tabac environnementale
GECU	Groupe d'expertise collective en urgence
GSH	Glutathion
IC _{95%}	Intervalle de confiance à 95%
IgE	Immunoglobuline de type E
IMC	Indice de masse corporelle
IPCS	International Programme on Chemical Safety
LOAEC	Lowest Observed Adverse Effect Concentration (concentration minimale entraînant un effet néfaste observé)
LOEC	Lowest Observed Effect Concentration (concentration minimale entraînant un effet observé)
MAK	Maximale arbeitsplatz-konzentration (concentration maximale des lieux de travail)
MRL	Minimal Risk Level
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
NRC	National Research Council
NOAEC	No Observed Adverse Effect Concentration (concentration maximale sans effet néfaste observé)
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment
OMS	Organisation Mondiale de la Santé

OQAI	Observatoire de la qualité d'air intérieur
OR	Odds ratio
PM	Particulate Matter (particules en suspension)
RAC	Risk Assessment Committee de l'ECHA
RD _{10/50}	Concentration associée à une diminution de 10/50% du rythme respiratoire
REL	Reference Exposure Level
RR	Risque relatif
SCOEL	Scientific Committee on Occupational Exposure Levels
SMR	Standardised Mortality Ratio
SPES	Swedish Performance Evaluation System
TCEQ	Texas Commission on Environmental Quality
THF	Tétrahydrofolate
UF	Uncertainty Factor (facteur d'incertitude)
UF _A	Facteur d'incertitude inter-espèces
UF _D	Facteur d'incertitude concernant la qualité des données
UF _H	Facteur d'incertitude interindividuelle
UF _{H-TK}	Composante toxicocinétique du facteur d'incertitude interindividuelle
UF _{H-TD}	Composante toxicodynamique du facteur d'incertitude interindividuelle
UF _L	Facteur d'incertitude liée à l'utilisation d'une LOAEC
UF _S	Facteur d'incertitude concernant la transposition d'effets subchroniques à chroniques
US EPA	United States Environmental Protection Agency (États-Unis)
VEF	Volume expiratoire forcé
VLEP	Valeur limite d'exposition professionnelle
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

Liste des tableaux

Tableau 1 : Identification de la substance (Afsset, 2008)	14
Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques (Afsset, 2008).....	14
Tableau 3 : Classification CLP du formaldéhyde	15
Tableau 4 : Concentrations repères issues de la littérature pour les effets irritants chez l'Homme	22
Tableau 5 : Résultats d'études épidémiologiques d'exposition chronique au formaldéhyde.....	30
Tableau 6 : Synthèse des études épidémiologiques sur la pollution de l'air intérieur ayant mis en relation les données de concentration en formaldéhyde avec la survenue d'effets respiratoires	34
Tableau 7 : Valeurs de références aiguës du formaldéhyde.....	58
Tableau 8 : Valeurs de référence chroniques du formaldéhyde	58
Tableau 9 : Relation dose-réponse des effets irritants aigus oculaires du formaldéhyde chez l'Homme	62
Tableau 10 : Relation dose-réponse des effets irritants oculaires aigus du formaldéhyde chez l'Homme.....	65
Tableau 11 : VTR aiguë par inhalation pour le formaldéhyde.....	73
Tableau 12 : VTR chronique par inhalation pour le formaldéhyde.....	73

Liste des figures

Figure 1 : Métabolisme du formaldéhyde (adapté de Inserm, 2001 ; ATSDR, 1999 ; IPCS, 1989)	19
--------------------------------------------------------------------------------------------------	----

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

En novembre 2015, la Commission européenne (Direction Générale emploi, affaires sociales et inclusion) a mis en consultation publique des recommandations émises par le comité scientifique européen d'expertise sur les valeurs limites d'exposition professionnelle (SCOEL¹) relatives au formaldéhyde. La phase de consultation était ouverte jusqu'au 17 février 2016. L'Anses, dans le cadre de sa mission pérenne sur les VLEP, se prononce habituellement sur les recommandations émises par le SCOEL, en s'appuyant sur les contributions du comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP).

L'Anses avait déjà conduit plusieurs expertises sur les valeurs de référence pour le formaldéhyde.

- Concernant le milieu du travail
 - En 2008, une valeur limite court terme (VLCT-15 min) de 500 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (0,4 ppm) a été recommandée par le CES VLEP, basée sur l'étude de Lang *et al.* (2008) protégeant des effets irritants du formaldéhyde. Une valeur limite d'exposition professionnelle-8 heures (VLEP-8h) de 250 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (0,2 ppm) a également été recommandée. Les effets critiques retenus étaient l'irritation sensorielle et l'irritation oculaire. Pour cette valeur, les études de Paustenbach *et al.* (1997) pour l'irritation oculaire et Arts *et al.* (2006) pour l'irritation sensorielle avaient été retenues comme études clés.
 - En 2014, lors de l'évaluation du formaldéhyde pour les professionnels dans le cadre du règlement REACH², le CES « Substances chimiques visées par les Règlements REACH et CLP » (CES Reach-CLP) a considéré en première approche une DNEL long terme par inhalation basée sur l'étude clé de Lang *et al.* (2008), de 123 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (0,1 ppm). Une DNEL à court terme avait également été proposée à 246 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (0,2 ppm) fondée sur la même étude clé. L'Anses, qui avait la charge de l'évaluation des risques pour les travailleurs, a conclu à l'existence de risques quant à l'utilisation professionnelle du formaldéhyde dans plusieurs secteurs d'activités. Conformément aux pratiques de mise en œuvre du Règlement REACH, l'Anses a initié fin 2015 une analyse de la meilleure option de gestion des risques ou *Risk Management Option Analysis* (RMOA), visant à éclairer la gestion des risques professionnels générés par le formaldéhyde.
- Concernant la population générale
 - En 2007, l'Agence avait sélectionné des VTR pour le formaldéhyde par voie inhalée dans l'objectif d'une évaluation des risques pour la population

¹ Scientific committee on occupational exposure limits

² Règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil, du 18 décembre 2006, concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (Reach).

générale. L'Agence avait alors sélectionné les VTR de l'OEHHA³ et l'ATSDR⁴, respectivement de 94 et 50 µg.m⁻³ en exposition aiguë, et 3 et 10 µg.m⁻³ en exposition chronique.

- Suite à cette expertise, l'Agence avait recommandé des VGAI de 50 µg.m⁻³ pour les expositions court terme et de 10 µg.m⁻³ pour les expositions long terme. Cette proposition reposait sur le choix des VTR de l'ATSDR. La VTR aiguë était basée sur l'étude de Pazdrack *et al.* (1993) indiquant l'apparition de signes inflammatoires infra cliniques au niveau nasal. La VTR chronique de l'ATSDR était fondée sur l'étude de Wilhelmsson et Holmstrom (1992), indiquant des modifications histologiques au niveau nasal chez des individus exposés spécifiquement au formaldéhyde dans le cadre de leur activité professionnelle.

Suite à la consultation publique du SCOEL, lancée par la Commission européenne fin 2015, l'Anses a créé un groupe d'expertise collective en urgence (GECU) « Formaldéhyde » afin de répondre à cette consultation publique et d'harmoniser et actualiser les valeurs de référence de l'Anses pour les professionnels (VLCT-15 min, VLEP-8h et DNEL professionnelles) (autosaisine 2016-SA-0257).

Au vu des conclusions du GECU concernant les valeurs en milieu professionnel, il a été jugé pertinent de réviser les valeurs de référence pour la population générale en procédant à une revue actualisée des données toxicologiques du formaldéhyde par inhalation.

1.2 Objet de l'autosaisine

L'autosaisine 2017-SA-0040 a eu pour objet la révision des valeurs toxicologiques de référence (VTR) proposées par l'Anses en 2008 dans le cadre de l'évaluation des risques pour la population générale.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié au CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » l'instruction de cette saisine entre mai 2016 et mai 2017. Les travaux des rapporteurs ont été soumis régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport produit par les rapporteurs tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Le rapport a été régulièrement présenté pour information au CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » en lien avec les travaux d'expertise valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI).

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. 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) ».

Les données provenant de rapports de l'Anses précédemment publiés ont été reprises *in extenso* en vue de la mise à jour du profil toxicologique du formaldéhyde. Il s'agit des rapports suivants :

- Valeurs guides de qualité d'air intérieur. Le formaldéhyde (2007) ;

³ Office for Environmental Health Hazard Assessment

⁴ Agency for Toxic Substances and Disease Registry

- 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 (2008) ;
- Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le formaldéhyde [n°CAS : 50-00-0] (2008) ;
- *CLH report Proposal for Harmonised Classification and Labelling Based on Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2. Substance Name: FORMALDEHYDE* (2011) ;
- *Substance Evaluation Report (SeV Report) on Formaldehyde* (2014) : expertise non publiée, élaborée dans le cadre du règlement REACH ;
- Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à une analyse de la meilleure option de gestion des risques professionnels générés par le formaldéhyde (n°CAS 50-00-0) (2017).

Concernant le profil toxicologique, les données bibliographiques utilisées dans le rapport SeV susmentionné ont été complétées par les références documentaires identifiées pour l'élaboration des VLEP et DNEL professionnelles, par une recherche sur Medline et Scopus entre 2014 et 2016 et par les contributions des experts impliqués dans ces travaux.

1.4 Prévention des risques de conflit d'intérêt

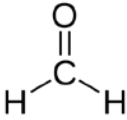
L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

2 Informations générales

2.1 Identification de la substance

Tableau 1 : Identification de la substance (Afsset, 2008)

Nom	Formaldéhyde
Numéro CAS	50-00-0
Numéro EINECS	200-001-8
Synonymes	Formaline, méthanal, aldéhyde formique, formol
Formule	CH ₂ O
Formule développée	

2.2 Propriétés physico-chimiques

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques (Afsset, 2008)




Forme physique	Gaz incolore à température ambiante, odeur piquante
Poids moléculaire	30,026 g.mol ⁻¹
Point d'ébullition	-19,1°C
Point de fusion	-92°C
Limite d'explosivité	Inférieure : 7% ; Supérieure : 73%
Pression de vapeur	440 kPa à 20 °C ; 516-519 kPa à 25 °C
Densité	1,03 à 1,06
Facteurs de conversion	1 ppm = 1,23 mg.m ⁻³ à 25°C
Solubilité	Très soluble dans l'eau (400-500 g.L ⁻¹) ; Soluble dans les solvants organiques : éther, alcool, etc.
LogKow	0,35 à 25°C
Koc	11,75 g.g ⁻¹
Bioconcentration factor (BCF)	1,07 L.kg ⁻¹
Bioaccumulation factor (BAF)	3,2 L.kg ⁻¹
Produits de dégradation environnementale	Essentiellement acide formique, méthylène glycol, H ₂ O et CO ₂ .
Impuretés principales	Non applicable

2.3 Réglementation européenne

Le formaldéhyde est enregistré dans le règlement (CE) n°1907/2006 (REACH) et n'est soumis à aucune restriction. Cette substance est produite ou importée dans l'Union Européenne entre 1 million et 10 millions de tonnes par an.

Au titre du règlement (CE) n°1272/2008 (CLP), le formaldéhyde dispose d'une classification harmonisée (ECHA, 2016).

Tableau 3 : Classification CLP du formaldéhyde

Numéro INDEX du formaldéhyde : 605 001 00 5			
ATP du CLP	Classes et catégories de danger	Mentions de danger	Pictogrammes
CLP100	Toxicité aiguë par contact avec la peau cat. 3	H311 – toxique par contact avec la peau	
	Toxicité aiguë par ingestion cat 3	H301 – toxique en cas d'ingestion	
	Toxicité cutanée cat 1B	H 314 – cause de sévères brûlures et des dommages à l'œil	GHS05
	Sensibilité cutanée cat 1	H317 – peut causer une allergie cutanée	
	Toxicité par inhalation de catégorie 3	H331 – toxique par inhalation	GHS08
	Mutagène cat 2	H341 – peut causer des effets génétiques	
Cancérogène cat 1B	H350 – peut causer le cancer	GHS06	

2.4 Sources et utilisations

Dans les environnements intérieurs, les sources d'exposition au formaldéhyde sont nombreuses. Le formaldéhyde est présent dans des produits de construction et de consommation d'usage courant (produits de bricolage, meubles, produits d'entretien, cosmétiques...). Il résulte également de phénomènes de combustion incomplète (fumée de tabac, bougie, feux de cheminée...).

Au niveau industriel et professionnel, le formaldéhyde est utilisé dans différents secteurs (Anses, 2017a ; Anses, 2017b ; ECHA, 2016) :

- Intermédiaire dans la synthèse de résines, l'industrie du bois étant la plus grande consommatrice des résines formolées (fabrication de panneaux, contreplaqués, charpentes...),
- Fonderie,
- Fixateur dans l'industrie textile,
- Industrie du papier,
- Fabrication du caoutchouc et plastique,
- Production de colles et produits de scellement,
- Intermédiaire de synthèse de polymères ou de substances chimiques,
- Production de composés de revêtements pour le bâtiment,
- Production de cosmétiques, de produits de soins pour l'hygiène de la personne,
- Ingrédient de fertilisants dans l'agriculture.

Les propriétés bactéricides du formaldéhyde conduisent à son utilisation comme désinfectant et conservateur :

- en industrie agroalimentaire,
- dans le domaine de la santé, en tant que désinfectant des locaux ou conservateur dans les vaccins,
- en anatomopathologie pour la conservation de pièces anatomiques ou de tissus cellulaires dans les laboratoires d'anatomie et de cytologie pathologiques,
- en thanatopraxie, pour la conservation des personnes décédées,
- en industrie sucrière, lors de l'extraction du sucre issu des betteraves.

3 Données toxicologiques du formaldéhyde par inhalation

Les données présentées dans ce chapitre sont reprises des rapports existants de l'Anses de 2007, 2008, 2011 et 2017. Les chapitres suivants ont été mis à jour des nouvelles données de la littérature :

- chapitre 3.1. relatif aux études de toxicocinétique ;
- chapitre 3.2.2 relatif aux études d'exposition contrôlée chez l'Homme sur l'irritation ;
- chapitre 3.3.1 relatif aux nouvelles études sur la sensibilisation respiratoire ;
- chapitre 3.4.1. relatif aux données épidémiologiques évaluant l'association entre pollution de l'air intérieur et effets respiratoires ;
- chapitre 3.6 relatif aux études de génotoxicité conduites chez l'Homme ;
- chapitre 3.7.1 relatif au cancer du nasopharynx (mise à jour des données) ;
- chapitre 3.7.2 relatif aux leucémies.

3.1 Toxicocinétique

Le formaldéhyde est un composé endogène formé naturellement par l'organisme, par catabolisme de la glycine et de la sérine (acides aminés). Il est ensuite utilisé pour la synthèse des bases puriques. Sa concentration physiologique sanguine est d'environ $100 \mu\text{mol.L}^{-1}$, soit $3 \mu\text{g.g}^{-1}$ (BfR, 2006b).

3.1.1 Absorption

Chez les rongeurs (respiration exclusivement nasale), la rétention du formaldéhyde se fait principalement au niveau de la cavité nasale (Chang *et al.*, 1983 ; ATSDR, 1999). Chez les primates et l'Homme (respiration oronasale), la rétention se fait au niveau de la cavité nasale, mais également des muqueuses orales, de la trachée et des bronches proximales (Monticello *et al.*, 1989 ; Casanova *et al.*, 1991). Ces différences entre espèces conduisent à des différences de localisation des lésions du tractus respiratoire supérieur engendrées par le formaldéhyde.

Six volontaires ont été exposés à $2,3 \text{ mg.m}^{-3}$ de formaldéhyde pendant 40 minutes. Il n'a pas été observé de différences entre les niveaux sanguins de formaldéhyde avant et après exposition respiratoire ($2,61 \pm 0,14 \mu\text{g.g}^{-1}$ et $2,77 \pm 0,28 \mu\text{g.g}^{-1}$). La même observation a été faite chez des rats Fischer 344 : les niveaux sanguins en formaldéhyde étaient de $2,24 \pm 0,07 \mu\text{g.g}^{-1}$ chez les non exposés, et $2,25 \pm 0,07 \mu\text{g.g}^{-1}$ chez les rats exposés à $17,7 \text{ mg.m}^{-3}$ pendant 2 heures (Heck *et al.*, 1985). Enfin, une exposition à $7,4 \text{ mg.m}^{-3}$ pendant 6 heures chez le singe n'a pas non plus montré d'augmentation des concentrations sanguines en formaldéhyde (Casanova *et al.*, 1988).

Patterson *et al.* (1986) ont observé une rétention pulmonaire supérieure à 93%, indépendante de la concentration reçue, chez des rats exposés à 2,5 ; 7,5 ; 18,5 ou $61,5 \text{ mg.m}^{-3}$ de formaldéhyde pendant 30 minutes.

Dans tous les cas, la rétention semble être limitée au site de premier contact du fait de la réactivité du formaldéhyde avec les macromolécules biologiques, ce qui limite son passage systémique (ATSDR, 1999). Ceci est également observé lors d'une exposition par voie orale et cutanée.

3.1.2 Distribution

Après inhalation de formaldéhyde radiomarqué au carbone 14 chez des rats (18 mg.m⁻³ pendant 6 heures), la radioactivité est retrouvée principalement dans l'œsophage et la trachée, et à un moindre degré dans les reins, le foie, les intestins et les poumons (ATSDR, 1999).

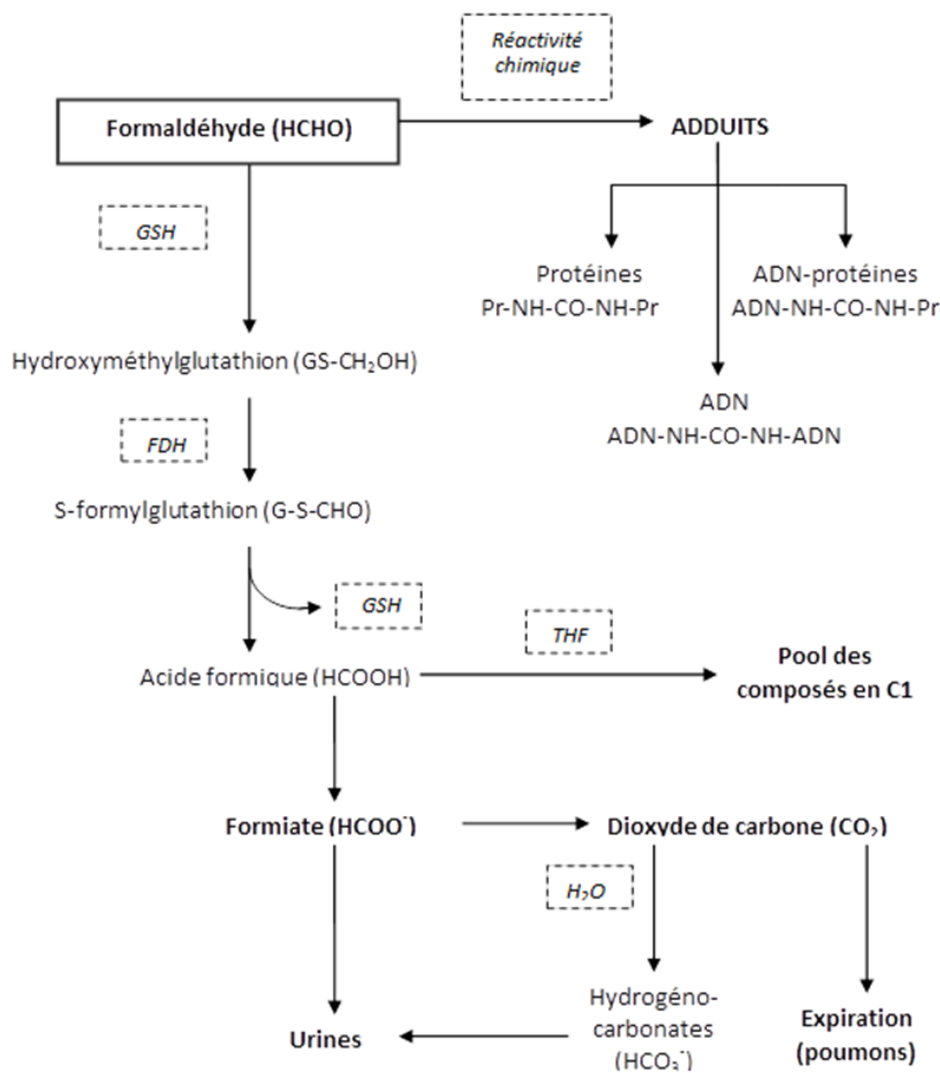
3.1.3 Métabolisme

Le formaldéhyde est rapidement métabolisé en formiate puis en CO₂ 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-CH₂OH) 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 CO₂ éliminé surtout au niveau pulmonaire ou intégré dans le pool des composés en C1 *via* la voie dépendante du tétrahydrofolate (THF) (ATSDR 1999, BfR, 2006b). 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. Les enzymes impliquées dans le métabolisme du formaldéhyde sont bien conservées entre les espèces animales et l'Homme (BfR, 2006b).

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, National Institute for Working Life, 2003). Cette voie est à l'origine de la formation d'adduits ADN-protéines (DPX) dans la muqueuse nasale, jouant un rôle crucial dans le mécanisme d'action cancérigène du formaldéhyde au niveau du nasopharynx. Par inhalation, le formaldéhyde n'induirait la formation de ces adduits qu'au site de contact. Aucune augmentation des DPX au niveau de la moelle osseuse n'a été observée chez des rats exposés jusqu'à 18,5 mg.m⁻³ ou des singes Rhésus exposés jusqu'à 7,4 mg.m⁻³ (Heck et Casanova, 2004).

Golden (2011) rapporte les résultats de l'étude de Lu *et al.* (2010) confirmant la formation d'adduits à l'ADN chez des rats F344 à 10 ppm d'isotopes ¹³CD₂-formaldéhyde. Les auteurs ont comparé les adduits formés avec le formaldéhyde ¹³C et le formaldéhyde endogène ¹²C. Les deux types d'adduits ont été détectés dans l'épithélium nasal, seuls les adduits endogènes ont été détectés à distance (poumon, rate, foie, thymus, moelle osseuse, lymphocytes). Ces résultats ont été confirmés chez le primate (macaques) par Moeller *et al.* (2010).

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



(FDH : formaldéhyde déshydrogénase ; GSH : glutathion ; THF : tétrahydrofolate)

Figure 1 : Métabolisme du formaldéhyde (adapté de Inserm, 2001 ; ATSDR, 1999 ; IPCS, 1989)

3.1.4 Elimination

La demi-vie du formaldéhyde dans le plasma après injection intraveineuse est d'environ 1 minute chez l'Homme (Rietbrock, 1969).

Selon l'ATSDR (1999), Heck *et al.* (1983) ont étudié l'élimination du ^{14}C -formaldéhyde. Des rats ont été exposés à 0,8 et 16,1 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ pendant 6 heures puis placés dans des cages métaboliques. La radioactivité dans les urines était d'environ 17,6% et 17,3% de la radioactivité totale mesurée, respectivement ; dans les fèces 4,2 et 5,3%. L'air expiré est la voie majeure d'élimination avec respectivement 39,4% et 41,9% du formaldéhyde éliminé sous forme de dioxyde de carbone. Enfin, la quantité de ^{14}C restant dans la carcasse après 70 heures était respectivement de 39,9 et 35,2% de la radioactivité initiale. Cette étude indique que quelle que soit la concentration en formaldéhyde exposant les animaux, les taux d'élimination par les 3 voies restent du même ordre. Une exposition au formaldéhyde à des concentrations élevées n'augmente pas en conséquence les quantités éliminées par l'organisme, indiquant un métabolisme efficace de la substance au niveau cellulaire.

D'après une étude conduite chez des étudiants en médecine vétérinaire, exposés au formaldéhyde pendant 3 semaines, les concentrations moyennes d'acide formique urinaire

mesurées étaient de 12,5 mg.L⁻¹. Une forte variabilité intra et interindividuelle a été mise en évidence (2,4 – 28,4 mg.L⁻¹) (CIRC, 2006). Toutefois, ce marqueur est peu spécifique à une exposition au formaldéhyde, comme l'attestent de nombreuses études réalisées chez l'Homme (cf. chapitre 3.6.3).

3.2 Toxicité aiguë

3.2.1 Effets aigus

3.2.1.1 Chez l'Homme

Suite à une exposition aiguë par inhalation, aucun décès n'a été constaté chez l'Homme. Si des effets graves peuvent être observés au-dessus de 12 mg.m⁻³ (difficultés respiratoires, œdème, congestion pulmonaire...), la plupart des effets observés aux concentrations inférieures sont de type irritant (INRS, 2006).

3.2.1.2 Chez l'animal

Chez le rat, la CL₅₀ est inférieure à 570 mg.m⁻³/4 h (ECHA, 2016) et 1 003 mg.m⁻³/30 min (mortalité par œdème pulmonaire) (Skog, 1950). La souris semble être légèrement plus sensible aux effets aigus du formaldéhyde que le rat avec une CL₅₀ de 443 mg.m⁻³/4 h (INERIS, 2004).

La RD₅₀ (concentration correspondant à une réduction de 50% du rythme respiratoire après une exposition court terme) est comprise entre 3,7 et 6,2 mg.m⁻³ chez la souris (Kuwabara *et al.*, 2007) et entre 12,3 et 36,9 mg.m⁻³ chez le rat (Chang *et al.*, 1981; Schaper, 1993). Une NOAEC pour l'irritation nasale basée sur la RD₁₀ (concentration diminuant de 10% la fréquence respiratoire) a été identifiée chez la souris à 0,37 mg.m⁻³ (Nielsen *et al.*, 1999).

3.2.2 Irritation aiguë

3.2.2.1 Chez l'Homme

3.2.2.1.1 *Etudes d'exposition contrôlée*

Les études sur volontaires permettent de recueillir de manière prospective des informations précises sur l'exposition comme sur les effets sanitaires dans un environnement très contrôlé. Elles peuvent être donc considérées comme plus fiables que les enquêtes d'observation. Les données issues de ces études chez différentes catégories d'individus (travailleurs, volontaires sains ou asthmatiques) confirment le caractère irritant du formaldéhyde. Dans les études disponibles, nombreuses mais de qualité inégale avec des schémas d'exposition variés, les auteurs définissent des concentrations critiques pour l'irritation chez l'Homme, allant de 295 à 1230 µg.m⁻³ (

Tableau 4).

Tableau 4 : Concentrations repères issues de la littérature pour les effets irritants chez l'Homme

Références	Population d'étude	Effet critique	Concentration critique		Financements
(Pazdrack <i>et al.</i> , 1993)	Etude contrôlée chez 9 sujets allergiques au formaldéhyde 11 sujets témoins	Irritation sensorielle oculaire et nasale	500 µg.m ⁻³	LOAEC**	Non précisé
(Kulle <i>et al.</i> , 1987)	Etude contrôlée chez 19 sujets sains		615 µg.m ⁻³	LOAEC	Contrat avec l'Université de Maryland, Etats-Unis
(Bender, 2002)	Revue d'études contrôlées, épidémiologiques en population générale et professionnelle		1230 µg.m ⁻³	LOAEC	Cabinet de conseil - Etats-Unis
(Arts <i>et al.</i> , 2006)	Revue d'études contrôlées sur les effets irritants et épidémiologiques sur les effets cancérogènes		295 µg.m ⁻³	BMC _{10%} L _{95%} *	Dutch Chemical Industry Association
(Lang <i>et al.</i> , 2008)	Etude contrôlée chez 21 volontaires non-fumeurs sans allergie sévère		369 µg.m ⁻³ + pics 738 µg.m ⁻³ 615 µg.m ⁻³ + pics 1230 µg.m ⁻³	NOAEC LOEC	FormaCare sector group of CEFIC, Bruxelles, Belgique
(Mueller <i>et al.</i> , 2013)	Etude contrôlée chez 41 hommes volontaires non-fumeurs sans allergie ou maladie de peau		492 µg.m ⁻³ + pics 984 µg.m ⁻³ 569 µg.m ⁻³	NOAEC	FormaCare, CEFIC Sector Group European Panel Federation Verband der Deutschen, Holzwerkstoffindustrie e.V., Allemagne
(Paustenbach <i>et al.</i> , 1997)	Revue sur 18 études (animales, contrôlées chez l'Homme, épidémiologiques chez les travailleurs ou en population générale)	Irritation oculaire	< 369 µg.m ⁻³ 369 µg.m ⁻³	LOEC*** NOAEC****	Chemrisk, société de conseil
(Arts <i>et al.</i> , 2006)	Revue d'études contrôlées sur les effets irritants et épidémiologiques sur les effets cancérogènes		689 µg.m ⁻³	BMC _{10%} L _{95%}	Dutch Chemical Industry Association

* Limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la concentration (BMC) associée à un taux de réponse de 10%

** Lowest Observed Adverse Effect Concentration ; *** Lowest Observed Effect Concentration ; **** No Observed Adverse Effect Concentration

Un panel d'experts de l'*Industrial Health Foundation (IHF panel)* a réalisé une méta-analyse de 150 articles scientifiques dans le but d'établir une VLEP basée sur l'irritation (Paustenbach *et al.*, 1997). Parmi les 150 articles analysés (études animales, études contrôlées chez l'Homme, études épidémiologiques chez les travailleurs ou en population générale), 18 ont été considérés utiles par les auteurs pour la construction d'une VLEP basée sur l'irritation. Les experts de l'IHF concluent que l'effet délétère le plus sensible est l'irritation oculaire. Pour la plupart des personnes, cet effet est observé à des concentrations plus faibles que l'irritation nasale ou de la gorge. Il est également ressorti de leur analyse que les asthmatiques n'étaient pas particulièrement plus sensibles aux effets du formaldéhyde que la population générale. Cela est notamment démontré dans les publications de Green *et al.* (1987), et Sauder *et al.* (1986, 1987) qui ont étudié les réponses au formaldéhyde chez des sujets sains et asthmatiques. Enfin, les auteurs de cette méta-analyse ont conclu que les observations d'irritation oculaire à des concentrations inférieures à 369-615 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (selon les études clés) n'étaient pas suffisamment robustes pour être attribuées uniquement au formaldéhyde.

Bender et son équipe ont également mené une revue bibliographique pour l'irritation sensorielle (les effets irritants étant pris au sens large sans distinction oculaire ou respiratoire). Ils ont conclu, de façon similaire à Arts *et al.*, que les irritations sensorielles sont difficiles à distinguer des effets observés chez les individus non exposés en dessous de 1,23 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ (Bender *et al.*, 2002).

Une étude d'exposition contrôlée a été conduite par Pazdrack *et al.* (1993) chez 9 personnes présentant une hypersensibilité cutanée au formaldéhyde par exposition professionnelle (pas d'autres allergies d'après prick-tests, pas de rhinites mais des irritations oculaires au poste de travail) et un second groupe correspondant à 11 hommes sans antécédents allergiques (tests épicutanés négatifs). Les deux groupes ont été exposés à 500 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pendant 2 heures en chambre d'exposition contrôlée. Les symptômes, les modifications morphologiques et biochimiques ont été comparés à l'aide de tests statistiques non paramétriques (Wilcoxon, Mann-Whitney). Des démangeaisons, des éternuements et une congestion nasale ont été observés dans les 2 groupes exposés. Une augmentation des taux sanguins d'éosinophiles, d'albumine, des protéines totales et des cellules épithéliales dans le liquide de lavage nasal a également été indiquée. Aucun marqueur de dégranulation des mastocytes et aucune augmentation des basophiles n'ont été notés. Les auteurs ont conclu à l'apparition d'effets pro-inflammatoires au niveau de la muqueuse nasale pour une exposition au formaldéhyde à 500 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Le mécanisme d'action impliqué ne semble pas reposer sur un processus allergique.

Arts *et al.* (2006) ont également réalisé une revue de la littérature. En plus de discuter des effets observés dans les études retenues, les auteurs ont élaboré des benchmark concentrations à partir des études d'exposition contrôlée chez l'Homme :

- concernant l'irritation sensorielle, les données d'Andersen et Molhave (1983) ont été utilisées. En prenant une BMR de 10% pour un léger inconfort suite à une exposition de 2h30 au formaldéhyde, la BMCL se situe à 295 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (pour un intervalle de confiance à 95%) ;
- en comparaison, cette même approche appliquée aux données de Kulle *et al.* (1987) donne une BMCL à 689 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une irritation oculaire « légère » (les irritations étant classées dans les catégories « aucune, légère, modérée et sévère »). Dans cette étude, 19 individus non-fumeurs, non asthmatiques et sans antécédents allergiques, ont inhalé plusieurs concentrations de formaldéhyde (0 ; 625 ; 1250 ; 2500 ; 3750 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) administrées aléatoirement pendant 3 heures, dans une chambre à environnement contrôlé. Un score de symptômes a été calculé grâce à un questionnaire, un examen de la résistance nasale et une EFR ont été réalisés. Les auteurs précisent que les niveaux de formaldéhyde inférieurs à 1,23 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ semblent suffisants pour protéger les travailleurs de dommages cellulaires nasaux.

Une étude en condition d'exposition contrôlée a été réalisée chez 21 volontaires (11 hommes et 10 femmes) afin d'étudier les effets irritants du formaldéhyde, et plus particulièrement l'irritation sensorielle (Lang *et al.*, 2008). Les volontaires, non-fumeurs, âgés de 18 à 40 ans (moyenne d'âge : 26 ans \pm 6), ne présentaient aucune allergie sévère, ne consommaient pas plus de 50 g d'alcool par jour, ne portaient pas de lentilles de contact, n'étaient pas exposés au formaldéhyde sur leur lieu de travail ou chez eux, et ne présentaient pas de pathologie des voies aériennes supérieures, des poumons, du cœur ou de la peau. Dix conditions d'exposition différentes ont été mises en œuvre. L'exposition durait 4 heures et incluait ou non des pics d'une durée de 15 minutes :

- 0 ; 185 ; 369 ; 615 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$;
- 369 + 4 pics de 738 ; 615 + 4 pics de 1230 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$;
- Avec agent masquant (acétate d'éthyle) : 0 ; 369 ; 615 ; 615 + 4 pics 1230 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$.

Tous les sujets ont été exposés à chacune des conditions d'exposition, programmée de façon aléatoire, sur deux semaines consécutives (lundi au vendredi).

Les paramètres objectivés analysés dans cette étude étaient la rougeur oculaire, la fréquence de clignement des yeux, la résistance et le flux nasal, la fonction pulmonaire. Les symptômes ressentis ont été recueillis par le questionnaire SPES (*Swedish Performance Evaluation System*) standardisé et validé par la communauté scientifique. L'analyse statistique des résultats a été conduite par ANOVA et tests *post-hoc* (*a posteriori*).

Aucune modification significative n'a été rapportée suite à l'exposition au formaldéhyde pour la résistance et le flux nasal, la fonction pulmonaire ainsi que le temps de réaction. Concernant la rougeur oculaire, la seule observation statistiquement significative n'est mise en évidence qu'à l'exposition la plus élevée de 615 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ + 4 pics de 1,23 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$. L'augmentation de fréquence de clignement des yeux devient significative à la même condition d'exposition, et également avec l'agent masquant. Concernant les effets subjectifs analysés (irritation oculaire, nasale, respiratoire, symptômes olfactifs, gêne), les premiers effets apparaissent généralement dès 369 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ mais ne sont pas toujours significatifs avec l'agent masquant.

L'étude de Mueller *et al.* (2013) a complété ces résultats en réalisant une étude dans la même chambre d'exposition et dans des conditions d'expositions contrôlées similaires afin d'étudier sur 41 hommes volontaires, les effets irritants du formaldéhyde et plus particulièrement l'irritation sensorielle. Les volontaires étaient non-fumeurs, de moyenne d'âge 32 ans (\pm 10 ans), ne présentaient aucune allergie ou maladie de peau, ne consommaient pas plus de 50 g d'alcool par jour, n'avaient pas de troubles de la vue, n'étaient pas exposés au formaldéhyde sur leur lieu de travail ou chez eux, ne présentaient pas de clignements oculaires supérieurs à 20/min et ne présentaient pas de pathologie cardiaque, métabolique ou respiratoire. Cinq conditions d'exposition différentes ont été mises en œuvre de façon aléatoire sur 5 jours consécutifs (lundi au vendredi) avec un maximum de 4 sujets par semaine séparés en 2 groupes. L'exposition durait 4 heures et incluait ou non des pics d'une durée de 15 minutes toutes les heures :

- 0 ; 615 ; 861 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$;
- 369 + 4 pics de 615 ; 492 + 4 pics de 984 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$.

Il est à noter que cette étude a réparti les sujets en « hypersensibles » et « hyposensibles » à l'aide d'un test de sensibilité au CO₂. Cela a permis aux auteurs d'analyser les résultats en fonction de la sensibilité aux produits chimiques de chaque volontaire.

Les effets objectivés étudiés dans cette publication étaient la rougeur conjonctivale, la fréquence de clignement des yeux, la rupture du film lacrymal (*Tear breakup time* reflétant la sécheresse oculaire), le flux nasal. Les symptômes ressentis ont été recueillis par un questionnaire SPES validé. L'analyse statistique a été conduite par ANOVA sur un plan expérimental de mesures répétées en *cross-over*.

Aucune modification significative n'a été observée pour la rougeur conjonctivale et la fréquence de clignement des yeux par rapport aux témoins. Le temps de rupture du film lacrymal a été diminué chez les personnes « hyposensibles » exposées à 369 + 4 pics de 615 $\mu\text{g.m}^{-3}$ et 861 $\mu\text{g.m}^{-3}$ par rapport aux témoins. Cependant, aucune relation dose-réponse n'apparaît et les mêmes observations n'ont pas été réalisées chez les « hypersensibles ». De façon similaire pour le flux nasal, celui-ci était augmenté uniquement à 369 + 4 pics de 615 $\mu\text{g.m}^{-3}$ chez les « hyposensibles ».

Concernant les effets subjectifs, aucune différence statistiquement significative n'était rapportée pour les tests d'irritation nasale et oculaire. Pour les symptômes olfactifs et la perception d'un « air impur », il a été observé une augmentation des effets, majoritairement chez les personnes « hypersensibles ».

L'irritation sensorielle est définie comme un effet chimio-sensoriel, c'est-à-dire une interaction entre la substance chimique et les terminaisons nerveuses sensorielles du nerf trijumeau (Afsset, 2007 ; Nielsen, 2017). Il s'agit d'un processus extrêmement rapide qui se produit en l'espace de quelques millisecondes entre la stimulation et la réaction. Au regard des effets dose-réponse chez l'Homme et chez les animaux, cette irritation sensorielle apparaît à de plus faibles concentrations que l'irritation proprement dite induisant des dommages tissulaires. A de très faibles concentrations, les effets aigus tels que la gêne ou les sensations de démangeaisons ou de brûlures, piqûres sont des sensations désagréables totalement réversibles. Il apparaît cependant aujourd'hui que la stimulation nerveuse prolongée peut entraîner une réponse en cascade menant à des effets néfastes chroniques. En particulier, l'inflammation neurogénique semble jouer un rôle important : elle reflète en effet le passage d'effets purement sensoriels, réversibles, à des effets plus généraux et de mécanismes de défenses inflammatoires, comme ceux observés dans l'irritation proprement dite ou tissulaire. Par exemple, lors de la sensation de douleur, le système nerveux va sécréter des médiateurs chimiques comme la substance P, qui va stimuler les cellules du système immunitaire. A un certain niveau de réponse, l'irritation tissulaire et l'irritation sensorielle peuvent donc devenir indifférenciables l'une de l'autre. L'irritation sensorielle pouvant être un préalable à l'irritation tissulaire, Brüning *et al.* (2014)⁵ suggèrent de considérer les premiers effets observés de l'irritation sensorielle comme une NOAEC (Brüning *et al.*, 2014).

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 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 objectif (mesure du larmoiement, histopathologie...). Il faut noter que l'irritation ressentie par les individus a un caractère subjectif non négligeable. L'étude d'Arts *et al.* (2006) précise d'ailleurs que les individus non exposés au formaldéhyde (groupes témoins généralement exposés à un placebo : air pur) peuvent répondre positivement aux irritations des yeux, du nez et de la gorge, dans une proportion de l'ordre de 20% ;

⁵ Affiliations des auteurs : IPA, MAK, BfR, BASF, Bayer Pharma.

- les conditions d'exposition, qui varient d'une étude à l'autre en termes 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 interindividuelle, bien que celle-ci semble faible (effets mis en évidence similaires chez les individus adultes non-fumeurs, fumeurs, asthmatiques ou hypersensibles au formaldéhyde d'après les études d'exposition contrôlée).

3.2.2.1.2 Etudes cas-témoin et transversales

Plusieurs équipes ont mené des études cas-témoin en milieu professionnel pour étayer les effets du formaldéhyde (Ballarin *et al.*, 1992; Berke, 1987 ; Boysen *et al.*, 1990 ; Edling *et al.*, 1988). Ces études, excepté celle de Berke, ont mis en évidence, pour des expositions moyennes comprises entre 0,25 et 1,23 mg.m⁻³, des modifications histologiques de l'épithélium nasal telles que des métaplasies, des dysplasies ou des pertes de cils de cellules épithéliales.

Deux études transversales ont été reprises pour l'élaboration de VTR par plusieurs organismes (cf. chapitre 4.2). Holmstrom *et al.* (1989) ont évalué les modifications histologiques de la muqueuse nasale chez des travailleurs exposés au formaldéhyde avec ou sans présence de poussières de bois. Trois groupes de sujets ont été déterminés, pour lesquels les années-concentration ont été calculées :

- 1) 70 salariés exposés au formaldéhyde (résines) : exposés en moyenne 10 ans de 50 à 500 µg.m⁻³ (médiane = 300 µg.m⁻³). Des dosimètres individuels (1 à 2 h) ont été utilisés pour chaque zone de travail en 1985. Les mesures entre 1979 et 1984 ont été réalisés en air ambiant. Une exposition moyenne annuelle a ensuite été déterminée ;
- 2) 100 salariés de 5 usines exposés au formaldéhyde et aux poussières de bois : exposés au formaldéhyde en moyenne 7 ans de 200 à 300 µg.m⁻³ ; exposition moyenne aux poussières de bois de 1 à 2 mg.m⁻³. Les mesures ont été réalisées en air ambiant. Une moyenne annuelle a été déterminée sur les mesures de l'année 1985 ;
- 3) 36 salariés considérés comme non exposés correspondant à des agents administratifs du gouvernement travaillant dans la même ville : exposés en moyenne 11 ans de 90 à 170 µg.m⁻³ (moyenne = 90 µg.m⁻³). Les mesures ont été réalisées en air ambiant. Une moyenne annuelle a été déterminée à partir de 4 mesures effectuées à chaque saison.

Des biopsies nasales ont été pratiquées chez les sujets et ont été évaluées en aveugle. Une graduation de 0 (état normal) à 8 (carcinome) a été appliquée. L'analyse statistique des scores histologiques moyens entre groupes a été réalisée suivant des tests non paramétriques bivariés. Les scores étaient respectivement de 2,16, 2,07 et 1,56. La différence par rapport au groupe témoin était considérée comme significative ($p < 0,05$) pour les deux groupes exposés (score moyen de 2,11) et pour le groupe exposé au formaldéhyde seul. La différence entre le groupe 2 et le groupe témoin n'a pas été considérée comme significative. Parmi les sujets de l'étude, ont été détectés deux cas de dysplasie mais aucun cas de cancer. L'influence du tabagisme a été prise en compte (plus de fumeurs dans les groupes exposés) et ne met pas en évidence de relation avec les scores biopsiques. Enfin, les auteurs indiquent que la concentration moyenne en formaldéhyde à 500 µg.m⁻³ ne provoque pas d'effets à long terme différents des effets à court terme.

La même équipe a évalué en 1992 les effets irritants chroniques du formaldéhyde et le mode d'action associé (hyperréactivité chez des individus atopiques, hyperréactivité induite par le

formaldéhyde chez des individus non atopiques, réaction d'hypersensibilité de type I induite par le formaldéhyde) (Wilhelmsson and Holmstrom, 1992). L'étude concerne :

- 1) 66 travailleurs exposés (production de formaldéhyde) : âge moyen de 38 ans ; 24 travailleurs fumeurs (36%) ; exposés en moyenne pendant 10 ans de 50 à 600 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (moyenne = 260 $\mu\text{g.m}^{-3}$) ; les mesures ont été réalisées en air ambiant ;
- 2) 36 employés de bureau non exposés : âge moyen de 39,9 ans ; exposés en moyenne à 90 $\mu\text{g.m}^{-3}$; les mesures ont été réalisées en air ambiant. Ce groupe témoin est identique à celui retenu dans l'étude de Holmstrom *et al.* (1989).

Un questionnaire a été renseigné sur les symptômes ressentis au niveau oculaire, nasal pulmonaire et allergique et des tests biologiques d'allergie ont été réalisés (tests cutanés, recherche d'IgE spécifiques et totaux). Les résultats ont été analysés par un test du Chi2. Un inconfort nasal a été retrouvé chez plus de la moitié des 66 travailleurs (67% vs 25% ; $p < 0,001$). Un inconfort nasal relié au travail a été déterminé à 53% vs 3% ($p < 0,001$). Les individus atopiques ne représentaient pas une part plus importante chez les sujets ayant manifesté ces symptômes (11% vs 33%, confirmé par une analyse en sous-groupe chez les non atopiques). Les symptômes irritatifs étaient d'ordre oculaire (24% vs 6%), pulmonaire et nasal (toux et rhinorrhée : 44% vs 14%). Les symptômes d'inconfort au niveau des sinus et de la gorge n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes. Deux travailleurs souffrant d'inconfort nasal ont été testés positifs à un test d'allergénicité au formaldéhyde. Les auteurs ont conclu que le formaldéhyde peut induire une réaction d'hypersensibilité de type 1 (médiée par les IgE) au niveau nasal mais que, dans la plupart des cas rapportés dans cette étude, les symptômes ont été causés par une hyperréactivité induite par le formaldéhyde lui-même.

3.2.2.2 Chez l'animal

L'irritation sensorielle a été étudiée chez les animaux dans de nombreuses études, par l'analyse de la diminution de la fréquence respiratoire.

Des rats et des souris ont été exposés 4 jours, 6h/j à 2,5, 7,4 18,5 mg.m^{-3} de formaldéhyde. Les RD_{50} étaient de 6 mg.m^{-3} pour les souris et 39 mg.m^{-3} pour les rats. Une autre étude a montré qu'à la RD_{50} (établie à 3,8 mg.m^{-3} par les auteurs), les souris exposées 5 jours, 6h/j présentaient des lésions histopathologiques moyennes dans la partie antérieure de la cavité nasale (Buckley *et al.*, 1984).

Toutes les études disponibles ont montré que la souris est bien plus sensible que le rat aux effets du formaldéhyde (CIRC, 2006).

3.3 Sensibilisation respiratoire

3.3.1 Chez l'Homme

Une étude cas/témoin conduite chez des patients asthmatiques dans 162 logements du Bas-Rhin a montré que les concentrations en formaldéhyde sont similaires dans les logements des personnes asthmatiques et dans les logements des individus témoins (respectivement 32,6 et 31,7 $\mu\text{g m}^{-3}$). Il existe toutefois une relation 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 démontré 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 concentration 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 placebo. 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 une hyperréactivité respiratoire (BfR, 2006b ; DECOS, 2003 ; NICNAS, 2006).

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 µg.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).

Pour autant, la relation entre la survenue d'asthme et l'exposition au formaldéhyde n'est pas avérée. Il peut être la résultante de facteurs de confusion tels que des facteurs psychosociaux ou s'expliquer par l'influence d'autres composés organiques volatils (COV).

Dans une étude d'exposition contrôlée où ces facteurs de confusion sont peu probables, Krakowiak *et al.* (1998) n'ont pas trouvé de différence entre sujets sains et asthmatiques. Dix salariés asthmatiques, exposés professionnellement au formaldéhyde (dont 5 fumeurs) et 10 sujets sains témoins ont été exposés à 500 µg.m⁻³ de formaldéhyde pendant 2 heures. Des lavements au niveau nasal ont été réalisés à 30 minutes, 4h et 24h. Un score des symptômes perçus, une EFR et un comptage des cellules épithéliales nasales (à la recherche d'une inflammation avec hyperéosinophilie associée) ont permis d'évaluer les effets du formaldéhyde. Les résultats indiquent qu'aucune différence n'est notée entre les sujets sains et asthmatiques au niveau nasal. Aucune réaction n'est observée au niveau des voies respiratoires supérieures et inférieures. Les scores de symptômes perçus (éternuements, démangeaisons, rhinorrhée) étaient plus élevés immédiatement après l'exposition et diminuaient 4 heures après l'exposition.

La revue de Paustenbach *et al.* (1997) confirme que les sujets asthmatiques n'ont pas plus de risque de développer une crise d'asthme ou une irritation des voies respiratoires que les sujets sains, suite à une exposition au formaldéhyde.

Une étude de sensibilisation par le formaldéhyde, conduite chez 12 sujets asthmatiques et allergiques au pollen, corrobore ces conclusions. Dans cette étude, l'exposition à 500 µg.m⁻³ de formaldéhyde n'aggrave pas de façon significative la réponse allergique des sujets asthmatiques, une tendance opposée étant même observée (Ezratty, 2007).

Plusieurs revues récentes de la littérature évaluant spécifiquement l'air intérieur de logements ou le milieu professionnel concluent toutes qu'une origine immunologique des réactions respiratoires causées par le formaldéhyde est très peu probable, en particulier aux faibles concentrations (OMS, 2010 ; Golden, 2011 ; Schram-Bijkerk *et al.*, 2013 ; MAK, 2014).

Par ailleurs, 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 (EFR) récidivant en cas de nouvelle exposition ou confirmés par test.

3.3.2 Chez l'animal

L'étude de Lee *et al.* (1984) chez le cobaye a évalué la sensibilisation 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 n'ont pas observé de phénomènes sensibilisants au niveau pulmonaire.

3.4 Toxicité chronique

3.4.1 Chez l'Homme

Les effets irritants liés à une exposition chronique au formaldéhyde sont similaires à ceux observés lors d'une exposition aiguë.

Chez l'Homme, des irritations des yeux, de la gorge et des voies respiratoires, une fatigue et des maux de tête ont été rapportés en population professionnelle et générale, dans de nombreuses études réalisées notamment chez des habitants de « mobile homes ». Ces symptômes apparaissent dès $120 \mu\text{g.m}^{-3}$ en population générale de façon non significative (augmentation de l'ordre de 1 à 2 %) (IPCS, 2002 ; Ritchie *et al.*, 1987).

Des lésions histopathologiques au niveau de l'épithélium nasal ont été observées en population professionnelle pour des concentrations de l'ordre de $300 \mu\text{g.m}^{-3}$ (IPCS, 2002).

Enfin, des effets sur la capacité respiratoire, des phénomènes de sensibilisation (atopie) et de pathologies asthmatiques ont été mis en évidence dans plusieurs études épidémiologiques mais subsiste un certain nombre de biais de confusion rendant difficile l'interprétation des résultats (Santé Canada, 2005). En effet, dans les études évaluant la relation entre la qualité de l'air intérieur et la survenue d'effets chez les personnes exposées, d'autres polluants de l'air intérieur peuvent également être responsables d'un risque accru de pathologies allergiques ou asthmatiques (cf. chapitres 3.2.2.1.1 et 3.3.1).

Les effets liés aux expositions considérées comme chroniques au formaldéhyde sont regroupés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Résultats d'études épidémiologiques d'exposition chronique au formaldéhyde

Référence	Durée de l'exposition	Effet pris en compte et mesure	Nombre et type d'individus exposés	Concentration ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) et réponse (%)
Expositions professionnelles				
Horvath <i>et al.</i> , 1988	10 ans (moy)	Symptômes d'irritation respiratoire	109 travailleurs (panneaux de particules et plastiques moulés) Contrôle : 264 travailleurs alimentaires	Exposés : 200 à 3600 moy = 860 non exposés : ? 20-40% vs 3-14%
Edling, 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) 60-75% pour irritation, 70-96% pour lésions histo
Holmstrom <i>et al.</i> 1989	9 ans (moy)	Lésions histopathologiques (scores)	70 travailleurs industrie chimique 100 travailleurs usines de fournitures Contrôle : 36 travailleurs de bureaux	Exposés chimie = 300 Exposés fournitures = 250 Contrôle = 90 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 (53%) Contrôle = 90 (3%)
Olsen et 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)
Population générale				
Ritchie et 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 <i>mobile homes</i> et 494 maisons conventionnelles) Echantillonnage formaldéhyde sur 30 minutes (2 fois)	Classes : < 120 (1-2%) 120 – 360 (20%) > 360 (80%) (relation dose-réponse + : 70-99% pour

Référence	Durée de l'exposition	Effet pris en compte et mesure	Nombre et type d'individus exposés	Concentration ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) et réponse (%)
				tous les effets)
Hanrahan <i>et al.</i> , 1984	Pas d'indication sur la durée	Irritations oculaires (symptômes ressentis)	61 adultes et adolescents vivant dans des <i>mobile homes</i>	123 à 984 (moy = 197)
Broder <i>et al.</i> , 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 « témoins »	
Krzyzanowski <i>et al.</i> , 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 élevée chez les enfants > 74 + fumée de tabac environnementale (FTE) que FTE seule Aucune association chez les enfants > 74 sans FTE
Krzyzanowski <i>et al.</i> , 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 -10 % du DEP 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)	Le rapport de cote des nouveaux cas d'asthme associés à la présence de formaldéhyde = 1,7
Franklin <i>et al.</i> , 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

Référence	Durée de l'exposition	Effet pris en compte et mesure	Nombre et type d'individus exposés	Concentration ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) et réponse (%)
Rumchev <i>et al.</i> , 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
Rumchev <i>et al.</i> , 2002	Mesure sur 8 heures 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.
Garrett <i>et al.</i> , 1999	Mesure 96h 4 fois sur une année	Présence d'atopie	148 enfants dans 80 logements, atopiques et non atopiques	Pour les enfants atopiques = 19 (max 38,3) Pour les enfants non atopiques = 16,4 (max 28,6). Association significative pour les maximales

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

De nouvelles études épidémiologiques s'intéressant à la pollution de l'air intérieur ont mis en relation les données de concentration en formaldéhyde avec la survenue d'effets respiratoires. Elles sont synthétisées dans le Tableau 6.

La plupart sont des études transversales hormis 4 cas-témoins et 2 études de cohorte. Ces travaux ont mis en relation les concentrations en formaldéhyde mesurées dans des lieux de vie (école, domicile, maison de retraite) avec deux effets sanitaires : d'une part des symptômes respiratoires généralement recueillis par auto-questionnaire ou parfois objectivés par des tests fonctionnels ou biologiques, et d'autre part la survenue ou l'exacerbation d'asthme.

Concernant les symptômes respiratoires, 4 études identifient une relation statistiquement significative entre la présence de ces symptômes et les plus fortes concentrations en formaldéhyde et 5 n'en retrouvent pas.

Aucune des 7 études explorant l'asthme ne met en évidence de relation avec le formaldéhyde.

Enfin, McGwin *et al.* (2010) a fait une revue systématique de 7 études sur la relation entre l'exposition au formaldéhyde et l'asthme de l'enfant entre 1990 et 2008. Elle repose sur des études principalement transversales considérant différents environnements intérieurs (écoles, logement) dont Mi *et al.* (2006) et Zhao *et al.* (2008) présentées dans le tableau 6. Seules les études les plus anciennes présentaient individuellement des résultats significatifs.

Prises globalement, la méta-analyse de McGwin *et al.* (2010) conclut à l'existence d'une relation significative (OR = 1,17, IC_{95%} = 1,01 – 1,36) pour une augmentation de 10 µg.m⁻³ de formaldéhyde, dans un modèle à effet aléatoire.

Tableau 6 : Synthèse des études épidémiologiques sur la pollution de l'air intérieur ayant mis en relation les données de concentration en formaldéhyde avec la survenue d'effets respiratoires

Références	Type d'étude	Population	Effectif	Objectif de l'étude	Mesures Formaldéhyde	Effets recherchés et durée d'observation	Analyse et relation doses- réponses	Autres facteurs
Venn <i>et al.</i> (2003)	Etude cas-témoins	Angleterre Enfants scolarisés en 1 ^{ère} ou 2 ^{ème} année (6 à 8 ans)	383/243, soit n = 626	Etude sur l'exposition à la pollution issue du trafic chez des enfants scolarisés en 1 ^{ère} ou 2 ^{ème} année (6 à 8 ans)	Prélèvements passifs sur 3 jours dans la chambre de l'enfant Analyse des données pour 4 catégories d'exposition : 0-16 µg.m ⁻³ 16,1 – 22 µg.m ⁻³ 22,1- 32 µg.m ⁻³ >32 µg.m ⁻³	Auto-questionnaire sur la consommation médicamenteuse, le débit de pointe et un score sur les symptômes respiratoires matin et soir.	Association significative entre symptômes respiratoires nocturnes et exposition au formaldéhyde (augmentation de quartile : OR = 1,45, IC35% =1,06 -1,98) qui est retrouvé pour les symptômes diurnes pour les participants allergiques définis par rapport aux résultats de test cutané. Des analyses de sensibilité sont réalisées et montrent des résultats stables.	âge, sexe, et statut socio-économique Etude portant aussi sur l'exposition au COV totaux, NO ₂ , humidité
Mi <i>et al.</i> (2006)	Etude transversale	Chine Enfants scolarisés au secondaire (13 ans en moyenne ; 5 écoles ; 30 classes investiguées)	1414	Relation entre la qualité de l'air de classe d'écoles et les symptômes respiratoires	Prélèvement actif sur 4 h – analyse LC Analyse pour une augmentation d'exposition de 10 µg.m ⁻³	Auto-questionnaire standardisé sur les symptômes les 12 derniers mois	Aucune association significative entre les symptômes respiratoires et l'exposition au formaldéhyde, après ajustement : Asthme : OR = 1,43 ; IC _{95%} = 0,8 -2,4 ; Rhinite : OR = 1,14 ; IC _{95%} = 0,7 -1,6	âge, sexe, tabagisme, dégât des eaux visibles et moisissures intérieures dans une école Etude portant aussi sur l'exposition au CO ₂ , NO ₂ , à O ₃ : corrélation entre les différents paramètres intérieurs étudiés

Références	Type d'étude	Population	Effectif	Objectif de l'étude	Mesures Formaldéhyde	Effets recherchés et durée d'observation	Analyse et relation doses- réponses	Autres facteurs
Zhao <i>et al.</i> (2008)	Etude transversale	Chine - Taiyuan Enfants scolarisés au secondaire (13 ans en moyenne ; 10 écoles ; 31 classes investiguées)	1993	Relation entre la pollution élevée de l'air de classes d'écoles dans une ville industrielle et les symptômes respiratoires des élèves	Prélèvement passif (SKC-UME*100) 7 jours Concentration moyenne = $2,3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ($1 - 5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) Analyse pour une augmentation d'exposition de $1 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	Auto-questionnaire standardisé sur les symptômes les 12 derniers mois	Modèle conventionnel puis hiérarchique Association significative entre des épisodes nocturnes d'essoufflement et l'exposition au formaldéhyde : OR = 1,92 (1,24–2,97) ; $p < 0,01$	âge, sexe, asthme ou allergie parental, tabagisme passif, travaux dans les 12 derniers mois au domicile (peintures, sol, ameublement) Etude portant aussi sur l'exposition au SO_2 , NO_2 , O_3
Hulin <i>et al.</i> (2010)	Etude cas-témoins FERMA et des 6 villes françaises	France Enfants vivant en ville ou en zone rurale avoisinant	56 asthmatiques / 58 non asthmatiques	Etude transversale sur la prévalence et la sévérité de l'asthme et allergies dans l'enfance et l'identification des facteurs de risque	Prélèvement passif sur 7 jours Comparaison des intervalles de concentration Analyse des données pour deux catégories d'exposition : faible vs élevée selon la médiane et en tant que variable continue	Réponse à 3 questions sur l'asthme	Différence significative ($p < 0,05$) entre urbain et rural et entre les cas et contrôle pour le formaldéhyde : $19,8 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ vs $17,2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ Relation non significative pour les 2 catégories d'exposition : ORa = 1,7 (0,7 – 4,4)	âge, sexe, rhinite allergique, allergie parentale, tabagisme passif, zone d'habitation et saison Etude portant aussi sur l'exposition au NO_2 , aux $\text{PM}_{2,5}$, à l'acétaldéhyde et BTEX
Raaschou-Nielsen <i>et al.</i> (2010)	Etude de cohorte COPSAC	Danemark Enfants de moins de 18 mois de mères asthmatiques	378	Etude de la relation entre l'exposition à long terme à différents polluants de l'air intérieur et les symptômes respiratoires de jeunes enfants	Tubes passifs (Radiello) (pose du matériel et renvoi par les parents) jusqu'à 3 campagnes de mesure sur 10 semaines à 6-12-18 mois dans la chambre Concentrations : Moyenne = $20,3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	Symptôme respiratoires recueillis chaque jour sur 18 mois : respiration sifflante, essoufflement, toux gênante	Associations non significatives Q4 : OR = 0,67 (0,29 – 1,54) pour au moins un symptôme par jour Q4 : RR = 0,87 (0,57 – 1,32) pour une augmentation en % du nombre de symptômes par jour	sexe, lieux d'habitation, niveau d'éducation maternelle, $\text{VEF}_{0,5}$ à 1 mois Etude portant aussi sur NO_x , $\text{PM}_{2,5}$ et fumée noire

Références	Type d'étude	Population	Effectif	Objectif de l'étude	Mesures Formaldéhyde	Effets recherchés et durée d'observation	Analyse et relation doses- réponses	Autres facteurs
					Q5 = 7,9 $\mu\text{g.m}^{-3}$ Q50 = 17,7 $\mu\text{g.m}^{-3}$ Q95 = 36,7 $\mu\text{g.m}^{-3}$ Normalisation des données par rapport au mois de mesure Analyse des données par quintile : Q1 : < 12,4 $\mu\text{g.m}^{-3}$ Q2 : 12,4 – 16,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ Q3 : 16,3 – 20,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ Q4 : 20,3 – 25,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$ Q5 : > 25,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$			
Billionnet <i>et al.</i> (2011)	Etude transversale	France individus de plus de 15 ans, 490 foyers	1012	Etude des liens entre la pollution intérieure et les pathologies allergiques et respiratoires	Première campagne nationale de l'OQAI sur la qualité de l'air dans les logements (2003-2005). Tubes passifs (radiello) Analyse des données pour deux catégories d'exposition basées sur le 3 ^{ème} quartile d'exposition de 28,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour le formaldéhyde : faible vs élevé.	Auto-questionnaires standardisés	Aucune association significative entre l'asthme ni la rhinite et l'exposition au formaldéhyde, après ajustement : Asthme : OR = 1,43 ; IC _{95%} = 0,8 -2,4 ; Rhinite : OR = 1,14 ; IC _{95%} = 0,7 -1,6	sexe, âge, tabagisme, humidité, période de l'étude, présence d'animaux domestiques, présence de moisissures, niveau d'éducation le plus élevé parmi les personnes logeant dans un même domicile et sources de pollution extérieure dans un rayon de 500 m (autoroute, train, aéroport, installations industrielles, usine de traitement des eaux).

Références	Type d'étude	Population	Effectif	Objectif de l'étude	Mesures Formaldéhyde	Effets recherchés et durée d'observation	Analyse et relation doses- réponses	Autres facteurs
								Etude portant sur 30 polluants mesurés dans l'air intérieur : corrélation entre les polluants a été analysée (Test de rang Spearman). Un score global sur les COV a été proposé pour étudier la multi-exposition considérant 5 scores spécifiques dont un pour les aldéhydes.
Kim <i>et al.</i> (2011)	Etude transversale	Corée – 3 villes urbaines Enfants scolarisés en écoles primaires (4 ^{ème} année, 10 ans en moyenne ; 12 écoles, 34 classes investiguées)	1028	Associations entre l'environnement intérieur et extérieur et la santé respiratoire chez les écoliers de 3 villes coréennes	Prélèvement passif (SKC-UME*100) 7 jours Concentration moyenne = 27,7 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (16 – 47 $\mu\text{g.m}^{-3}$) Analyse pour une augmentation d'exposition de 10 $\mu\text{g.m}^{-3}$	Auto-questionnaires standardisés sur les symptômes les 12 derniers mois	Aucune association significative entre les sifflements, l'asthme diagnostiqué ou l'asthme actuel et l'exposition au formaldéhyde, après ajustement : Sifflements OR = 1,15 ; IC _{95%} = 0,88 -1,50; p=0,30 ; Asthme diagnostiqué : OR = 0,92 ; IC _{95%} = 0,67 - 1,26 ; p = 0,59 asthme actuel : OR = 1,04 ; IC _{95%} = 0,78 - 1,40 ; p = 0,78	âge, sexe, animaux à fourrure, allergie aux pollens et environnement du domicile (rénovation, âge du bâtiment, tabagisme passif, humidité) Etude portant aussi sur O ₃ , NO ₂ , particules ultrafines
Martins <i>et al.</i> (2011)	Etude de panel Saud'Ar	Portugal - Viseu Enfants scolarisés en écoles primaires ayant des sifflements	51	Relation entre l'exposition totale à différents polluants de l'air et les effets respiratoires sur un groupe d'enfants ayant des sifflements	Tubes passifs Ecoles et Domicile 4 visites Evaluation de l'exposition : BET + concentration pour une semaine d'étude de 5 jours	Visite médicale à l'hôpital avec consigne d'arrêt des traitements médicamenteux 3 semaines avant l'étude Test de la fonction	Aucune association significative entre les paramètres de la fonction et l'inflammation pulmonaire et l'exposition au formaldéhyde	âge, sexe, tabagisme parental, niveau d'éducation parental, atopie, température et humidité le jour de visite médicale, Etude portant sur

Références	Type d'étude	Population	Effectif	Objectif de l'étude	Mesures Formaldéhyde	Effets recherchés et durée d'observation	Analyse et relation doses- réponses	Autres facteurs
					Analyse pour une augmentation d'exposition de 10 $\mu\text{g.m}^{-3}$ par semaine	pulmonaire et l'inflammation pulmonaire – spirométrie : VEF1, FEF25-75%, FeNO, EBC		les polluants de l'air : Ambiant : O ₃ , NO, NO ₂ , CO et BTEX Intérieur : COV, O ₃ et NO ₂ : corrélation entre les polluants étudiée
Hwang <i>et al.</i> (2011)	Etude cas-témoins	Corée Enfants scolarisés en écoles élémentaires - Séoul	33 asthmatiques vs 40 témoins	Etude de la relation entre l'asthme dans l'enfance et la pollution de l'air (personnelle, intérieure, extérieure) en investiguant les facteurs environnementaux sur le lieu de résidence	Tubes passifs Comparaison des concentrations	Prévalence de l'asthme déterminée en considérant l'asthme rapporté par questionnaire standardisé rempli par les parents et l'asthme diagnostiqué par un médecin	Aucune association entre l'asthme et les facteurs de risque environnementaux, après ajustement, n'a été mise en évidence (formaldéhyde : OR = 1,0; IC _{95%} = 1,0 – 1,1 ; p = 0,492).	âge, sexe, revenu familial, niveaux d'études parental, tabagisme passif Etude portant sur les polluants de l'air intérieur – analyse des COV
Annesi-Maesano <i>et al.</i> (2012)	Etude ISAAC – volet français	France Enfants scolarisés en écoles (9-10 ans, 108 écoles 401 classes de CM1 et CM2)	6 590	Etude des liens entre la pollution intérieure et les pathologies allergiques et respiratoires	3 groupes (exposition faible, moyenne, élevée) selon les tertiles des concentrations mesurées sur 5 jours. faible $\leq 19,1 \mu\text{g.m}^{-3}$; moyen $> 19,1$ à $28,4 \mu\text{g.m}^{-3}$; élevé $> 28,4 \mu\text{g.m}^{-3}$.	Visite médicale - des tests cutanés pour 10 allergènes courants et un test de course pour détecter un éventuel asthme à l'effort. Questionnaire de santé standardisé rempli par les parents, sur les symptômes durant les 12 derniers mois.	Prévalence de rhinoconjonctivites dans les 12 derniers mois était plus élevée chez les enfants des salles de classe avec les niveaux les plus élevés en formaldéhyde ($> 28,4 \mu\text{g.m}^{-3}$) : OR = 1,19 ; IC _{95%} = 1,05-1,35) Association non significatifs pour les indicateurs d'asthme même en stratifiant les populations sur l'atopie.	sexe, âge, tabagisme, humidité, période de l'étude, présence d'animaux domestiques, présence de moisissures, niveau d'éducation le plus élevé parmi les personnes logeant dans un même domicile et les sources de pollution extérieure dans un rayon de 500 m (autoroute, train, aéroport, installations

Références	Type d'étude	Population	Effectif	Objectif de l'étude	Mesures Formaldéhyde	Effets recherchés et durée d'observation	Analyse et relation doses- réponses	Autres facteurs
								industrielles, usine de traitement des eaux).
Hsu <i>et al.</i> (2012)	Etude cas-témoins	Taiwan Enfants recrutés entre 2 et 6 ans (crèches et écoles maternelles)	59 cas / 42 témoins Enfants âgés de 3 à 9 ans	Etude sur l'association entre l'exposition aux phtalates et l'asthme dans l'enfance et les allergies en considérant en même temps les autres polluants de l'air intérieur	Questionnaire sur les conditions environnementales (étude DBH) Mesure sur 2 h : prélèvement actif (ASTM 5197-3 – analyse HPLC-UV)	Questionnaire sur les symptômes d'asthmes et d'allergie (ISAAC) pour la sélection des cas-témoins. Visite médicale pour confirmation le statut de santé	Différence significative entre les cas et contrôle pour l'asthme et la rhinite ($p=0,03$ et $0,02$) : $4,3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ vs $13,8 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	sexe, âge, fièvre, prise de médicaments, tabagisme parental, allergie parentale, niveau d'éducation parentale, le mois du prélèvement
Yeatts <i>et al.</i> (2012)	Etude transversale	Emirats Arabe Unis Population générale (628 logements)	1590 6 à 50 ans	Etude de la pollution de l'air intérieur et la santé dans un pays ayant un développement économique rapide	Prélèvement passif sur 7 jours Analyse des données en variable dichotomique pour le formaldéhyde : $7,37-168,2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ < $7,37 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	Interview en face à face – questionnaire sur la santé (NHANES) et les symptômes respiratoires (ISAAC)	Association significative pour certains symptômes respiratoires et l'exposition au formaldéhyde : dyspnée, oppression thoracique et toux.	sexe, zone urbaine/rurale, âge, tabagisme passif, niveau d'éducation, moisissures dans le logement, animaux de compagnie, allergies et asthme parentales. Etude portant aussi sur le dioxyde de soufre (SO_2), dioxyde d'azote (NO_2), sulfure d'hydrogène (H_2S), le monoxyde de carbone (CO), et les particules
Roda <i>et al.</i> (2013)	Cohorte de naissance PARIS (Pollution and Asthma Risk : an Infant Study)	Enfants suivis dès l'enfance Recrutement à la maternité	2 898	Etude sur le suivi à 1 an de la santé des enfants, de son environnement et mode de vie	Exposition au formaldéhyde à la fin de la première année de vie Mesure dans un échantillon aléatoire de logements	Auto-questionnaires rempli par les parents, sur les symptômes aux âges suivants : 1, 3, 6, 9 et 12 mois.	Association pour la toux sèche nocturne pour une augmentation de $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ de formaldéhyde : OR = $1,45$ ($\text{IC}_{95\%} = 1,08 - 1,96$)	sexe, catégorie socio-économique, trois niveaux d'éducation, allergie parentale (asthme et/ou eczéma et/ou rhinite), infections respiratoires,

Références	Type d'étude	Population	Effectif	Objectif de l'étude	Mesures Formaldéhyde	Effets recherchés et durée d'observation	Analyse et relation doses- réponses	Autres facteurs
					représentatifs de ceux de la cohorte. Tubes passifs (Radiello) Analyse des données pour 2 catégories d'exposition basées sur médiane d'exposition de 19,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour le formaldéhyde : faible vs élevé		Analyse de sensibilité prenant en compte l'incertitude sur les mesures de formaldéhyde : OR = 1,12 (IC _{95%} = 0,91–1,36)	tabagisme passif, humidité, chauffage, présence d'animaux, blattes visibles, âge du matelas, facteurs psychosociaux (maladie, mort ou séparation des parents)
Bentayeb <i>et al.</i> (2015)	Etude européenne (GERIE ⁶)	Belgique, Danemark, France, Grèce, Italie, Pologne et Suède personnes âgées (moyenne d'âge de 82 ans, 9 maisons de retraite)	600	Etude sur la pollution de l'air de maison de repos et la santé respiratoire de personnes âgées.	Tubes passifs + analyse LC Analyse des données pour deux catégories d'exposition basées sur la concentration médiane d'environ 6 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour le formaldéhyde : faible vs élevée	Examen médical et tests cliniques : obstruction des voies respiratoires VEF ₁ /CVF <70%; fonction pulmonaire, inflammation des voies respiratoires (eNO) Entretien en face à face pour documenter les facteurs sociodémographiques et de risques - questionnaires standardisés (asthme, BPCO,	Aucune association significative entre l'asthme et l'exposition au formaldéhyde : OR = 0,44 (IC _{95%} = 0,12 – 1,56) Association significative entre la BPCO rapportée par questionnaire et l'exposition au formaldéhyde : OR = 3,49 (IC _{95%} = 1,17 – 10,3) Association significative pour certaines mesures de l'obstruction et l'inflammation des voies	sexe, l'âge, le pays, le niveau d'éducation le plus élevé, le tabagisme, la saison et la ventilation Etude portant aussi sur les particules PM ₁₀ et PM _{0,1} , NO ₂ et ozone (O ₃)

⁶ Geriatric study on health effects of air quality in nursing homes in Europe

Références	Type d'étude	Population	Effectif	Objectif de l'étude	Mesures Formaldéhyde	Effets recherchés et durée d'observation	Analyse et relation doses- réponses	Autres facteurs
						difficultés respiratoires, toux, mucosités, sifflements, troubles fonctionnels respiratoires).	respiratoires : CVF : OR = 1,16 (IC _{95%} = 1,06–1,28, p=0.001) ; eCO : OR = 1.25 ; IC _{95%} = 1,02–1,55, p = 0.031	
Madureira <i>et al.</i> (2015)	Etude transversale	Portugal Enfants scolarisés en écoles (8-10 ans, 20 écoles publiques primaires de Porto, 73 classes)	978 enfants	Relation entre la pollution de l'air intérieur à l'école et la santé respiratoire des enfants	<p><u>Méthode de mesure :</u> Tubes passifs (Radiello) + analyse HPLC-UV 5 jours d'occupation</p> <p><u>Concentrations :</u> Q25 = 13,8 µg.m⁻³ Q50 = 17,5 µg.m⁻³ Q75 = 23,1 µg.m⁻³</p> <p>Analyse des données par tertile – 3 catégories d'exposition : <14,92 µg.m⁻³ 14,92-20,13 µg.m⁻³ ≥ 20,14 µg.m⁻³</p>	Questionnaire sur la santé respiratoire et allergique rempli par le tuteur légal : symptômes sur les 12 derniers mois (sifflements, allergies, toux, sécrétions) Examen clinique à l'école comprenant un test sur la fonction pulmonaire (CVF, VEF ₁ , FEF _{25-75%} , eNO)	Pas d'association entre les symptômes respiratoires et paramètres spirométriques et l'exposition au formaldéhyde : Sifflements : T2 : aOR=2,11 ; IC _{95%} = 1,20-3,68, p<0,05 T3 : aOR=1.12 ; IC _{95%} = 0,56 –2,24	âge, sexe, niveau d'éducation maternelle, IMC, humidité et température Etude portant la pollution de l'air intérieur – analyse COV, aldéhydes, PM _{2.5} , PM ₁₀ , agents biologiques (bactérie, champignons)

Des troubles neurologiques (perte de mémoire, trouble de la concentration) ont été décrits dans quelques études où la présence de formaldéhyde était concomitante à celle d'autres solvants neurotoxiques. Il semblerait y avoir une corrélation entre l'exposition au formaldéhyde et la baisse de performance évaluée par une batterie de tests explorant dextérité, mémoire et coordination, sans preuve de causalité (INVS, 2007 ; Kilburn *et al.*, 1985 ; Kilburn, 1994).

3.4.2 Chez l'animal

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 NOAEC sont habituellement comprises entre 1,2 et 2,4 mg.m⁻³. Toutefois, une LOAEC pour le même type d'effets de 0,36 mg.m⁻³ a été rapportée dans une étude de 2 ans chez le rat mâle et a été imputée à l'exposition au formaldéhyde (effet non statistiquement significatif par rapport au témoin mais relation dose-réponse clairement établie) (Kamata *et al.*, 1997). 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 (Dean *et al.*, 1984).

3.5 Effets sur la reproduction et le développement

3.5.1 Chez l'Homme

Duong *et al.* (2011) ont réalisé une revue systématique des études portant sur les effets reprotoxiques du formaldéhyde. Ils ont retenu 18 études pertinentes traitant des effets sur la reproduction du formaldéhyde chez l'Homme. Au-delà de l'évaluation de ces 18 études et de la méta-analyse de Collins *et al.* (2001), les auteurs ont également réalisé eux même une méta-analyse. Parmi les 18 études identifiées, 5 ont été exclues de la méta-analyse (RR non fourni, pas de groupe contrôle indépendant, exposition au formaldéhyde non indiquée). La méta-analyse a été réalisée sur 2 catégories d'effets : les avortements spontanés et tous les effets sur la reproduction et le développement combinés. Les résultats montrent qu'une exposition maternelle au formaldéhyde est associée à un risque d'avortement spontané (RR = 1,76) et à des effets sur la reproduction (RR = 1,54). Le fait que plus de 70% des RR des études individuelles soient supérieurs à 1 indique que les résultats obtenus sont consistants entre les études. Les résultats obtenus sont cohérents avec ceux de Collins *et al.* (2001) mais les auteurs précisent eux même que des facteurs confondants (co-expositions avec d'autres composés pouvant induire des effets sur la reproduction dans les études, et RR non ajustés) et des biais de mémorisation (« souvenirs différentiels ») peuvent être la cause d'une surestimation de ces RR. Cependant, les auteurs estiment ne pas être en mesure de les évaluer (Duong *et al.*, 2011).

3.5.2 Chez l'animal

Chez l'animal, deux études de 13 et 52 semaines chez des rats Wistar (Woutersen *et al.*, 1987 ; Appelman *et al.*, 1988) n'ont montré aucune altération morphologique des testicules ou des ovaires liée à des expositions au formaldéhyde. Cependant, une étude a mis en évidence des lésions ovariennes chez la souris exposée pendant 13 semaines à 50 mg.m⁻³. Elles seraient cependant, d'après les auteurs, une conséquence d'un affaiblissement général des souris (sans explications plus précises) (Maronpot *et al.*, 1986).

Le CIRC a attribué les effets observés chez les femelles gestantes et sur le développement embryofœtal à une toxicité maternelle : ils n'ont pas été clairement observés à des concentrations non toxiques pour la mère (CIRC, 2006). De son côté, suite à sa revue systématique, Duong *et al.* (2011) ont considéré que les données des études animales ont montré une forte association entre les effets sur la reproduction et le développement et l'exposition au formaldéhyde.

3.6 Génotoxicité

Le formaldéhyde est classé comme génotoxique de catégorie 2 (Muta. 2, H341 : Susceptible d'induire des anomalies génétiques) d'après la classification européenne CLP. Cette classification repose sur des effets génotoxiques *in vivo* sur les cellules somatiques au site de contact (ECHA, 2012).

Les données disponibles concernant la génotoxicité du formaldéhyde ont récemment été analysées par le Risk Assessment Committee (RAC) de l'ECHA (ECHA, 2012). Du fait du très grand nombre d'études sur le formaldéhyde et de ses propriétés toxicocinétiques (absorption très faible voire nulle), le RAC a présenté séparément les données de génotoxicité « locale » et « à distance » du site de contact, estimant que cela permettait une meilleure lisibilité des résultats. Les tableaux tirés du rapport de classification harmonisée au titre du règlement CLP résumant les études de génotoxicité sont disponibles en Annexe 1 de ce rapport (Anses, 2011).

Des études mesurant des marqueurs de génotoxicité chez des sujets exposés au formaldéhyde sont également présentées ci-dessous, en particulier la revue systématique de Fenech *et al.* (2016) portant sur les résultats de test du micronoyau sur lymphocytes circulants.

3.6.1 Tests *in vitro*

Les études disponibles montrent que le formaldéhyde induit des effets génotoxiques et mutagènes sur les cellules directement exposées. Il peut donc être considéré comme un mutagène *in vitro* avec un mode d'action clastogénique (Speit *et al.*, 2011).

3.6.2 Tests *in vivo*

In vivo, le formaldéhyde est génotoxique sur les cellules somatiques au site de contact. En particulier, des pontages ADN-protéine ont été induits dans la muqueuse nasale des rats et dans les cornets nasaux des singes exposés par inhalation. Cependant, les études *in vivo* n'ont pas montré de potentiel génotoxique du formaldéhyde sur les cellules somatiques à distance du site de contact (ECHA, 2012).

3.6.3 Données chez l'Homme

De nombreuses études, publiées depuis une vingtaine d'années, ont été conduites afin d'évaluer la relation entre l'exposition au formaldéhyde et la fréquence de marqueurs de génotoxicité, notamment en milieu professionnel.

Wang *et al.* (2009) ont mesuré la formation d'adduits DPX après extraction de l'ADN de lymphocytes circulants, chez 32 sujets fumeurs (> 10 cigarettes par jour) et 30 sujets non-fumeurs. Des adduits ont été détectés chez 29 sujets fumeurs et seulement 7 sujets non-fumeurs. D'après les auteurs, la formation de ces adduits n'est pas uniquement imputable au formaldéhyde inhalé *via* la fumée de cigarette mais à d'autres composés comme le 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone ou la nicotine (CIRC, 2006).

Une revue systématique des études évaluant l'exposition professionnelle au formaldéhyde et l'instabilité génétique au niveau des lymphocytes circulants par le test du micronoyau a été publiée par Fenech *et al.* en 2016. Les auteurs ont une parfaite connaissance de ce test car ils sont entre autres à l'origine de l'utilisation de ce test comme biomarqueur d'effets de cancérogènes génotoxiques. Dix-sept études correspondant à 21 explorations ont été retenues et classées selon la taille des groupes, l'homogénéité des sujets, les durées d'exposition, le fait d'avoir réalisé des mesures d'exposition au formaldéhyde et le nombre de cellules comptées. Les sujets exposés travaillaient soit dans des laboratoires notamment en anatomopathologie, soit dans des usines de fabrication de panneaux de contreplaqué, de résines et de colles. Les expositions variaient entre 61 et 3 149 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Les auteurs ont conclu que 13 explorations sur 21 ont montré des différences significatives dans les proportions de micronoyaux observés chez les exposés par rapport aux groupes témoins, même pour de faibles expositions (< 492 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$). Ces résultats ont été corrélés avec la durée d'exposition au formaldéhyde mais pas avec les niveaux de concentration. Ceci pourrait s'expliquer par la faible fiabilité des données de concentration : mesures d'ambiance et

non individuelles, pas de connaissance de pics d'exposition, hétérogénéité dans les méthodes de mesures entre les études, pas de données sur la présence d'autres contaminants potentiellement génotoxiques. Les auteurs précisent qu'un autre biais à prendre en compte est le statut nutritionnel qui peut influencer les résultats du test du micronoyau. Ils indiquent également qu'un manque d'expérience dans la lecture des lames de micronoyaux peut biaiser les résultats et donner des résultats faussement positifs. Enfin, les auteurs concluent à l'absence de micronoyaux chez les individus exposés à moins de $100 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$.

Petteffi *et al.* (2016) ont cherché à évaluer la relation entre l'exposition professionnelle au formaldéhyde, le taux d'acide formique urinaire et la génotoxicité. Cette étude brésilienne a été conduite chez 46 travailleurs d'une fabrique de meubles exposés au formaldéhyde (moyenne par prélèvements pendant 8 heures sur 7 sites : 37 à $111 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) vs 45 sujets non exposés recrutés sur un campus universitaire (moyenne sur 5 lieux du campus : $15 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$). La moyenne d'âge était de 35 ans ; 66% et 43% respectivement étaient des femmes. Un seul individu était fumeur (dans le groupe exposé). La génotoxicité a été évaluée à l'aide du test du micronoyau sur cellules de muqueuse buccale et du test des comètes sur cellules de sang périphérique. Les résultats du test des comètes ont montré un index et une fréquence de dommages de l'ADN plus élevés chez les sujets exposés, ainsi qu'une fréquence augmentée de cellules binucléées micronucléées par le test du micronoyau. Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre les marqueurs de génotoxicité et le taux d'acide formique urinaire, ce dernier étant considéré comme trop peu spécifique. Cette étude apporte des éléments de preuve faible de génotoxicité du formaldéhyde à des niveaux compris entre 40 et $100 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ en moyenne, sans connaissance d'éventuels pics ou de co-expositions liés à l'exposition professionnelle notamment les poussières de bois. Le relargage métallique des appareils dentaires n'a pas non plus été pris en compte dans les biais possibles. Enfin, la relation dose-réponse n'a pas été déterminée car les coefficients de corrélation (test de Spearman) ont été calculés pour l'ensemble du groupe exposé. Enfin, le groupe témoin dispose de caractéristiques très différentes du groupe exposé, aucune information n'est donnée sur les critères de sélection des sujets.

3.6.4 Conclusion

Le formaldéhyde est génotoxique *in vitro* à des concentrations élevées dans de nombreux tests, aussi bien sur bactéries que sur cellules de mammifères (CIRC, 1997 ; Santé Canada, 2001). Le pouvoir mutagène du formaldéhyde est diminué par l'ajout d'un système exogène d'activation métabolique, ce qui indique que le formaldéhyde est probablement lui-même génotoxique (INRS, 2006). Le formaldéhyde forme également des adduits DPX dont la réparation incomplète peut alors conduire à des mutations (Barker *et al.*, 2005) ou des effets clastogènes (Anses, 2011).

Concernant les effets génotoxiques du formaldéhyde à distance du site de contact, les résultats des différentes études conduites chez l'Homme sont contradictoires et ambigus. L'ECHA a d'ailleurs considéré qu'il n'était pas possible de les utiliser pour évaluer le potentiel mutagène du formaldéhyde. Elle rappelle que d'un point de vue purement biologique, des effets systémiques ne sont pas attendus puisque l'exposition au formaldéhyde ne fait pas augmenter le niveau sanguin de formaldéhyde (ECHA, 2012).

Les résultats de ces études concluent à l'existence d'effets génotoxiques du formaldéhyde chez des travailleurs exposés, sans pouvoir expliquer le mécanisme d'action. Certaines études ont observé une corrélation entre les résultats obtenus par le test du micronoyau et celui des comètes or la formation d'adduits à l'ADN par le formaldéhyde devrait entraîner un effet retard dans le test des comètes, compromettant alors la corrélation des résultats observés.

Par ailleurs, ce type d'études ne permet pas de disposer de données d'exposition précises, ni de caractériser de relation dose-réponse. Idéalement, ce type d'études devrait être réalisé avec des dosimètres individuels, en tenant compte de l'exposition domestique et des co-expositions professionnelles.

En conclusion, il n'y a pas de preuves suffisantes pour conclure à la génotoxicité systémique du formaldéhyde chez l'Homme. Les résultats des tests du micronoyau sur lymphocytes circulants issus de différentes études chez des travailleurs exposés au formaldéhyde indiquent une

corrélation entre le niveau et la durée d'exposition au formaldéhyde et la présence d'une instabilité génétique dans les lymphocytes circulants sous la forme de micronoyaux lorsque les lymphocytes sont mis en culture *ex-vivo*. Cependant, ce test ne permet pas de distinguer si les micronoyaux observés proviennent de l'effet du formaldéhyde sur les lymphocytes circulants lorsque ceux-ci sont dans la circulation sanguine, ce qui serait plutôt un marqueur d'exposition au formaldéhyde, ou d'un effet sur les progéniteurs lymphoïdes localisés dans la moelle osseuse, qui en accumulant des mutations généreraient des lymphocytes circulants pourvus d'une plus grande instabilité génétique. Il apparaît donc difficile de conclure avec certitude à un potentiel effet génotoxique systémique du formaldéhyde, le poids de la preuve étant considéré comme moyen ou faible.

Comme indiqué précédemment, il est très peu probable que le formaldéhyde soit disponible au niveau des gonades après inhalation. Les quelques études disponibles sur les cellules germinales souffrent de biais méthodologiques et ne peuvent être retenues.

3.7 Cancérogénicité

3.7.1 Nasopharynx

3.7.1.1 Chez l'Homme

Chez l'Homme, une relation a été établie entre l'exposition au formaldéhyde en milieu professionnel et l'excès de mortalité par cancer du nasopharynx (site de contact du formaldéhyde par inhalation).

La cohorte la plus informative (en termes de taille et de suivi) est une cohorte conduite chez 25 619 travailleurs de l'industrie exposés au formaldéhyde, aux Etats-Unis, conduite par le NCI (Hauptmann *et al.*, 2004). La durée moyenne du suivi dans cette étude est de 35 ans. Les âges médians à l'entrée et à la sortie de l'étude étaient respectivement de 26 et 64 ans. Parmi les travailleurs de la cohorte, 17,5% n'avaient jamais été exposés au formaldéhyde, 4,7% avaient toujours été exposés professionnellement au formaldéhyde à une intensité de 2,5 mg.m⁻³ ou supérieure, et 22,6% ont toujours été exposés professionnellement à des pics d'exposition au formaldéhyde de 5 mg.m⁻³ ou plus. Pour les expositions moyennes, 3 groupes d'exposition ont été déterminés : 0 - 0,63 mg.m⁻³ ; 0,63 - < 1,25 mg.m⁻³ et > 1,25 mg.m⁻³. Le risque relatif était uniquement augmenté aux plus fortes concentrations (> 1,25 mg.m⁻³), de façon non significative. Pour les expositions en pics, l'augmentation n'était associée significativement qu'aux expositions supérieures à 5 mg.m⁻³. L'augmentation du risque de cancer du nasopharynx a ainsi été associée aux pics d'exposition et à l'exposition cumulée. Ces résultats sont confirmés lors de la comparaison des cancers du nasopharynx avec les taux de mortalité locaux pour prendre en compte les facteurs environnementaux régionaux.

Un suivi de 10 ans de cette cohorte a été réalisé par Beane Freeman *et al.* (2013). Un cas de décès par cancer du nasopharynx a été observé pendant cette période, contre 1,2 attendu, pour les catégories d'exposition les plus faibles (pics, moyennée et cumulée). Ce suivi confirme l'augmentation du risque relatif de mortalité par cancer du nasopharynx pour les catégories d'exposition les plus élevées.

Deux autres études de cohorte ont évalué les effets cancérogènes du formaldéhyde en milieu professionnel. Une étude industrielle britannique comprenant 14 014 hommes répartis en 5 catégories d'exposition (exposition de fond < 0,123 mg.m⁻³ ; faible : 0,123-0,615 mg.m⁻³ ; modérée : 0,615-2,46 mg.m⁻³ ; forte > 2,46 mg.m⁻³ ; exposition inconnue) a trouvé une faible augmentation, non statistiquement significative, du risque de développer une tumeur du nasopharynx (Coggon *et al.*, 2003). Un suivi de l'étude de cohorte britannique a été réalisé jusqu'en décembre 2012. Des études cas-témoins nichées confirment qu'il n'y a pas d'augmentation du risque pour le cancer du nasopharynx (Coggon *et al.*, 2014).

Une étude américaine réalisée par le NIOSH s'est limitée à comparer l'incidence de tumeurs chez les 11 039 travailleurs de l'étude avec l'incidence de la population générale. L'exposition moyenne au formaldéhyde était de 185 µg.m⁻³, sans pics substantiels. Les durées d'exposition allaient de

quelques mois à plus de 10 ans, avec 48% des travailleurs de la cohorte qui ont été exposés moins de 3 ans. L'apparition de tumeurs du nasopharynx était plus faible qu'attendu (Pinkerton *et al.*, 2004).

De nombreuses études ont cherché à réfuter l'augmentation du risque de cancer du nasopharynx après exposition au formaldéhyde en milieu professionnel. Récemment, Marsh *et al.* (2016)⁷ ont réévalué les données issues de la cohorte NCI et n'ont pas conclu à une augmentation du risque du cancer du nasopharynx, considérant que l'analyse statistique retenue (test de régression) par Hauptmann *et al.* (2004) et Beane Freeman *et al.* (2013) n'était pas pertinente. Möhner et Wendt (2016)⁸ ont avancé l'hypothèse d'une mauvaise classification des cancers observés dans l'étude de cohorte du NCI, surestimant la mortalité par cancer du nasopharynx chez les travailleurs exposés de façon cumulée au formaldéhyde.

Le CIRC a considéré que l'ensemble des résultats positifs mis en évidence pour le cancer du nasopharynx (principalement dans l'étude du NCI) 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 cohortes), apportant des preuves épidémiologiques suffisantes permettant d'affirmer que le formaldéhyde entraîne des cancers du nasopharynx chez l'Homme (CIRC, 2012). Dans son avis sur la classification du formaldéhyde, le RAC (ECHA, 2012) confirme qu'une association positive entre l'exposition au formaldéhyde et la survenue de cancers du nasopharynx a été observée dans une étude de cohorte, pour laquelle une relation de cause à effet semble plausible.

Par ailleurs, chez l'Homme, le formaldéhyde et ses polymères sont responsables de carcinomes du nasopharynx, classés dans le tableau 43bis des maladies professionnelles concernant une liste limitative de travaux susceptibles de provoquer cette maladie notamment les expositions à l'aldéhyde formique et ses solutions (formol).

3.7.1.2 Chez l'animal

Les données de cancérogénicité chez l'animal tirées du rapport de classification harmonisée CLH (Anses, 2011) sont résumées en Annexe 2.

Chez le rat, à 2,46 mg.m⁻³, une augmentation des signes d'inflammation et des phénomènes de prolifération régénérative dans la cavité nasale est observée. Une augmentation des tumeurs bénignes (papillomes, adénomes polyplœïdes) est également observée à partir de ce seuil chez les deux sexes mais pas de tumeurs malignes. Sont également observés des adénocarcinomes, des rhabdomyosarcomes et des papillomes à cellules squameuses. Le type de tumeurs dominant est le carcinome à cellules squameuses dont l'incidence augmente à partir de 6,89 mg.m⁻³. A partir de ce seuil sont également observés une inflammation de la muqueuse nasale, une métaplasie squameuse, et une dysplasie épithéliale, qui ne semblent pas réversibles (ECHA, 2012 ; Kerns *et al.*, 1983).

L'étude réalisée chez le hamster ne montre pas d'effet significatif (ECHA, 2012).

⁷ Travail financé par l'université de Pittsburgh et la Research Foundation Health and Environmental Effects, fondation à but non lucratif affiliée à l'American Chemistry Council ; financement dédié par l' Institute for Occupational Epidemiology and Risk Assessment de Evonik Industries et RFHEE. Evonik Industries ne produit pas de formaldéhyde et n'a aucun lien économique avec la production ou l'utilisation de formaldéhyde.

⁸ Affiliation des auteurs au Federal Institute for Occupational Safety and Health, Division Work and Health, Allemagne. Aucun financement n'est déclaré.

3.7.1.3 Mécanisme d'action

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).

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. Cette cytotoxicité entraîne un épuisement des réserves en glutathion (saturation de la détoxification par le glutathion chez le rat au-delà d'un seuil d'exposition 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 (Casanova et Heck, 1987 ; ATSDR, 1999 ; Afsset, 2008).

Le formaldéhyde forme des adduits à l'ADN et des adduits ADN-protéines de façon concentration-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 régénérative des cellules épithéliales de la muqueuse nasale résultant de la saturation de la détoxification par le glutathion, à l'origine de la cytotoxicité, étape clé de l'induction du cancer par le formaldéhyde (BfR, 2006b ; DECOS, 2003 ; CIRC, 2006 ; McGregor *et al.*, 2006). Cette prolifération induit une augmentation du nombre de réplifications, qui résulte d'erreurs plus fréquentes de réplification, puis à des mutations. 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 ; BfR, 2006b). A ces fortes concentrations, 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 ont été observées 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.

A partir des données expérimentales et épidémiologiques, il est possible de conclure que le mode d'action du formaldéhyde en tant que cancérigène local chez les rongeurs et l'Homme est similaire, bien que le tissu cible ne soit pas exactement le même. Le site exact de la tumeur dépend de l'endroit où la substance se dépose, ce qui est déterminé par le flux d'air.

3.7.1.4 Conclusion

Les nombreuses données disponibles prouvent que le formaldéhyde est une substance cancérigène chez l'Homme, provoquant l'apparition de cancers du nasopharynx. La génotoxicité du formaldéhyde n'est observée expérimentalement qu'à de fortes concentrations et l'effet cancérigène au niveau du nasopharynx repose sur la cytotoxicité et la génotoxicité du formaldéhyde. Une réévaluation des résultats de Monticello *et al.* (1996) par Gaylor *et al.* (2004) a confirmé que la survenue du cancer du nasopharynx résulte de deux événements distincts répondant à une relation dose-réponse à seuil : i) la cytotoxicité du formaldéhyde à l'origine d'une prolifération régénérative cellulaire, ii) la superposition des effets génotoxiques du formaldéhyde

dont la formation de DPX qui devient irréversible au-delà d'une concentration élevée en formaldéhyde (BfR, 2006b).

Les études mesurant le taux de formation de DPX chez l'animal concluent au seuil de $2,5 \text{ mg.m}^{-3}$ au-delà duquel ce taux augmente de façon significative. A des concentrations inférieures, les adduits sont rapidement réparés et ne peuvent donc pas s'accumuler (OMS, 2010). Toujours chez l'animal, la prolifération régénérative cellulaire en réponse à la cytotoxicité du formaldéhyde n'est pas augmentée en dessous de $2,5 \text{ mg.m}^{-3}$, chez des rats exposés pendant 2 ans (Monticello *et al.*, 1991 ; Connolly *et al.*, 2002).

Les études épidémiologiques en milieu professionnel indiquent que le risque relatif de cancer du nasopharynx par le formaldéhyde n'est augmenté qu'aux plus fortes concentrations d'exposition (pics $> 5 \text{ mg.m}^{-3}$). Les expositions moyennes inférieures à $1,25 \text{ mg.m}^{-3}$ ne sont pas associées à une augmentation de ce risque. Ainsi, le risque de cancer du nasopharynx lié à l'exposition au formaldéhyde pour des concentrations inférieures à ces niveaux est négligeable.

Les effets cancérogènes du formaldéhyde au niveau du nasopharynx sont donc observés dans un contexte d'exposition répétée à des concentrations élevées, causant préalablement une cytotoxicité se manifestant par des irritations locales.

3.7.2 Leucémies

3.7.2.1 Chez l'Homme

3.7.2.1.1 *Etudes expérimentales*

Dans l'étude exposés-non exposés de Zhang *et al.* (2010), des cellules sanguines périphériques prélevées chez 43 individus exposés au formaldéhyde ($1,6 \text{ mg.m}^{-3}$; 90^{ème} percentile $3,14 \text{ mg.m}^{-3}$) vs 51 témoins ($0,03 \text{ mg.m}^{-3}$) ont été mises en culture pour former des cellules souches myéloïdes. Le nombre de cellules observées sur culture cellulaire issues des travailleurs exposés au formaldéhyde est diminué de façon non significative de 20%. Des cellules circulantes prélevées chez les témoins ont été cultivées *in vitro* afin de former des cellules souches sur lesquelles différentes concentrations de formaline ont été appliquées. Les résultats ont montré une diminution du nombre de colonies de cellules souches en présence de formaldéhyde. Enfin, des cellules souches myéloïdes périphériques ont été prélevées chez 10 travailleurs exposés (moyenne de $2,67 \text{ mg.m}^{-3}$; 90^{ème} percentile $5,18 \text{ mg.m}^{-3}$) vs 12 témoins (moyenne de $0,03 \text{ mg.m}^{-3}$; 90^{ème} percentile $0,03 \text{ mg.m}^{-3}$), montrant une augmentation de la monosomie du chromosome 7 et de la trisomie du chromosome 8 chez les exposés. Ces événements d'aneuploïdie sont observés dans le développement de leucémies myéloïdes et syndromes myélodysplasiques. Aucune information n'est donnée sur les niveaux des pics d'exposition au formaldéhyde chez les travailleurs exposés.

3.7.2.1.2 *Etudes de cohorte et cas-témoins*

L'étude de cohorte du NCI a évalué en 2003 la relation entre l'exposition au formaldéhyde et la survenue de leucémies. Pour les deux groupes exposés aux plus fortes concentrations moyennes ($0,6 - 1,1 \text{ mg.m}^{-3}$ et $> 1,25 \text{ mg.m}^{-3}$), une augmentation significative des leucémies a été observée. Parmi les groupes exposés aux pics, les risques relatifs étaient significativement plus élevés dans les groupes les plus exposés ($2,5 - 4,9 \text{ mg.m}^{-3}$ et $> 5 \text{ mg.m}^{-3}$). Aucune augmentation n'a été associée à l'exposition cumulée au formaldéhyde (Hauptmann *et al.*, 2003⁹).

La ré-analyse de ces résultats par Marsh *et al.* (2004)¹⁰ a mis en évidence que ces augmentations étaient dues à un taux de mortalité plus faible dans le groupe témoin comparé aux ratios standardisés de mortalité (SMR) locaux. Après correction, les risques relatifs calculés pour des

⁹ Financement NCI/NIH

¹⁰ Financement : Formaldehyde Council, Inc.

expositions moyennes > 0,93 mg.m⁻³ ou des pics > 5 mg.m⁻³ n'étaient pas significativement augmentés.

L'étude américaine portant sur des travailleurs exposés au formaldéhyde dans le secteur du textile (cohorte du NIOSH) (Pinkerton *et al.*, 2004¹¹) a indiqué une augmentation de la mortalité par leucémies myéloïdes chez des travailleurs exposés.

Bosetti *et al.* (2008)¹² a mis en évidence un risque relatif augmenté de leucémies uniquement chez des professionnels utilisant du formaldéhyde dans leur activité (anatomopathologistes, anatomistes, thanatopracteurs) (RR = 1,39 ; IC_{95%} = 1,15–1,68). Ce risque était significativement réduit chez les professionnels exposés au formaldéhyde travaillant en industrie.

Beane Freeman *et al.* (2009) ont mis à jour les données de la cohorte NCI en calculant des ratios de risque de mortalité par leucémies selon les conditions d'exposition au formaldéhyde (pics d'exposition, exposition moyenne, exposition cumulée). Le groupe le plus faiblement exposé était considéré comme le groupe de référence. Aucune association significative n'a été mise en évidence avec l'exposition cumulée au formaldéhyde, quel que soit le type de leucémies considéré. Le risque de leucémies myéloïdes n'était pas augmenté pour des concentrations moyennes en formaldéhyde inférieures à 1,23 mg.m⁻³ et pour des pics d'exposition inférieurs à 4,92 mg.m⁻³. Une augmentation du risque est notée pour les lymphomes hodgkiniens à des concentrations moyennes supérieures à 0,615 mg.m⁻³ et des pics d'exposition supérieurs à 2,46 mg.m⁻³.

En 2009, Hauptmann *et al.* ont publié les résultats d'une étude de mortalité chez 168 thanatopracteurs exposés au formaldéhyde (0,125-2,5 mg.m⁻³; pics 10-13mg.m⁻³) vs 265 témoins issus de la même entreprise, n'ayant jamais pratiqué de thanatopraxie. Seule une association significative a été établie entre l'exposition au formaldéhyde lors des actes de thanatopraxie et la mortalité par leucémies myéloïdes (OR = 11,2 ; IC_{95%} = 1,3-95,6). Une tendance significative a été démontrée entre l'augmentation de la mortalité par ce type de leucémies et la durée d'exercice (OR = 13,6, IC_{95%} = 1,6-119,7 pour des expositions supérieures à 34 ans vs OR = 5,0, IC_{95%} = 0,5-51,6 pour des expositions durant 20 ans). Des analyses selon différentes catégories d'exposition (pics, moyennes, exposition cumulée, moyennées sur 8 heures) ont été réalisées mais n'ont pas permis de mettre en évidence une augmentation de l'excès de mortalité avec l'augmentation de l'exposition au formaldéhyde. Il est à noter que les expositions ont été majoritairement modélisées dans cette étude et que le modèle utilisé pour les pics d'exposition n'a pas été validé par les auteurs.

La même équipe en 2010 a exploré le potentiel leucémogène du formaldéhyde chez 43 travailleurs exposés (moyenne de 1,6 mg.m⁻³ ; 90^{ème} percentile 3,14 mg.m⁻³) vs 51 témoins (moyenne de 0,03 mg.m⁻³ ; 90^{ème} percentile 0,03 mg.m⁻³). L'exposition au formaldéhyde était significativement associée à une diminution du nombre de lymphocytes, granulocytes, plaquettes et hématies. Les concentrations urinaires en benzène étant faibles dans les deux groupes, le biais d'exposition concomitante au benzène était écarté. Aucune information n'est donnée sur les niveaux des pics d'exposition au formaldéhyde chez les travailleurs exposés.

Meyers *et al.*, (2013)¹³ ont réalisé un suivi de l'étude de cohorte du NIOSH de Pinkerton *et al.* (2004), de 1960 à 2008. Les auteurs ont trouvé une mortalité par leucémie dans la cohorte similaire à celle de la population générale (leucémies, maladie de Hodgkin, lymphomes non Hodgkiniens et myélome multiple). En stratifiant les expositions des travailleurs de la cohorte,

¹¹ Affiliation NIOSH

¹² Financement : Italian Association for Cancer Research, and the Italian League Against Cancer

¹³ Affiliation NIOSH - Disclaimer: The findings and conclusions in this report are those of the author(s) and do not necessarily represent the views of the National Institute for Occupational Safety and Health. Disclosure Statement: The authors report no conflicts of interests.

aucune augmentation n'est observée selon l'année de première exposition (avant 1963, 1963-1970 et après 1971) ou selon la durée d'exposition (< 10 ans, 10-19 ans et > 20 ans). Les auteurs ont conclu à des preuves limitées d'une association entre une exposition au formaldéhyde et l'apparition d'une leucémie. Ils indiquent également que l'étude ne dispose pas d'une caractérisation appropriée de l'exposition au formaldéhyde et que le tabagisme n'a pu être pris en compte.

Pira *et al.* (2014)¹⁴ ont analysé, dans une étude de cohorte regroupant 2750 personnes (2 227 hommes et 523 femmes) travaillant dans une usine de plastique stratifié, la relation entre l'exposition au formaldéhyde et la mortalité par leucémies. Ils n'ont trouvé aucun excès de mortalité pour les cancers lymphohématopoïétiques en comparaison avec les taux de décès nationaux et régionaux.

Coggon *et al.* (2014) ont actualisé les données de leur étude de cohorte professionnelle chez 14 008 travailleurs exposés au formaldéhyde dans 6 usines au Royaume-Uni. Aucune augmentation des ratios de mortalité standardisés calculés n'a été observée pour les différents types de leucémies. Parmi le groupe le plus exposé au formaldéhyde (concentrations supérieures à 2,46 mg.m⁻³), aucune augmentation n'est observée pour les lymphomes non-Hodgkiniens (0,90 ; 0,48-1,55), les myélomes multiples (1,18 ; 0,57-2,18), les leucémies (0,82 ; 0,44-1,41) et les leucémies myéloïdes (0,93 ; 0,40-1,82). Ces résultats ont été confirmés par l'étude cas-témoin mise en place par les auteurs.

Checkoway *et al.* (2015)¹⁵ ont réanalysé les résultats de la cohorte NCI, en repartant de la dernière mise à jour des données par Beane Freeman *et al.* (2009) en se focalisant sur les cancers lymphohématopoïétiques. Aucune association statistiquement significative n'a été retrouvée entre l'exposition cumulée au formaldéhyde et les leucémies myéloïdes de tous types, malgré une légère association observée chez les travailleurs employés pendant plus d'un an. Concernant les sous types de leucémies myéloïdes, aucune association n'a été retrouvée pour les leucémies aiguës. Cependant, une association a été observée pour les leucémies chroniques. Selon les auteurs, ces observations étant basées sur un faible effectif, et aucun mécanisme pathogénique n'expliquant ces résultats, il y a des doutes quant au lien causal avec l'exposition au formaldéhyde.

Starr et Swenberg¹⁶ (2016) ont réalisé une modélisation linéaire des données brutes issues de la cohorte NCI, en se focalisant sur les risques de leucémies. Aucune association n'a été mise en évidence d'après leur réévaluation de ces données et la modélisation linéaire indique l'existence d'un risque négligeable aux niveaux d'exposition professionnelle renseignés dans la cohorte NCI. Les auteurs en concluent que les risques associés à une exposition environnementale, c'est-à-dire à des concentrations en formaldéhyde beaucoup plus faibles qu'en milieu professionnel, ne sont pas préoccupants. Les données mécanistiques proposées par Yu *et al.* (2015) sont également

¹⁴ ABET LAMINATI S.p.A partly supported the study (grant to the Department of Public Health and Pediatrics of the University of Turin). The sponsors had no role in the design, conduct, or reporting of this study, or in the decision to submit the manuscript for publication

¹⁵ Financement - Research Foundation for Health and Environmental Effects (RFHEE), a tax exempt public foundation described in Section 501(c)(3) of the Internal Revenue Code. The sponsor had no role in the design, conduct, analysis, or reporting of results. At the request of the National Research Council (NRC), HC served as a reviewer of the NRC review of the Formaldehyde Assessment, National Toxicology Program 12th Report on Carcinogens. KAM has provided consulting services to Momentive Specialty Chemicals, a producer of formaldehyde, outside the submitted work. KAM, LDD, AEG, and LC are salaried employees of ENVIRON International, a health and environmental consulting firm, that serves various commercial and government clients. No conflicts of interest are declared by PB or by PSJL.

¹⁶ Auteur principal travaillant chez TBS, consultant pour l'American Chemistry Council, et ayant servi de consultant pour la société ENVIRON International. Travaux financés par le NIEHS, l'American Chemistry Council, Formacare et la Texas Commission for Environmental Quality (TCEQ)

discutées : elles portent sur la proportion de DPX chez le singe et la comparaison entre la formation endogène et l'augmentation éventuelle par exposition exogène au formaldéhyde. Aucune augmentation n'est observée après exposition exogène au formaldéhyde, confortant d'après les auteurs, l'absence d'un mécanisme d'action systémique de la substance.

Le CIRC a considéré qu'il y avait des preuves suffisantes (« sufficient evidence ») que le formaldéhyde provoque des leucémies chez l'Homme, en particulier de type myéloïde. Il a notamment pointé le fait que dans deux des trois plus importantes études de cohorte industrielles (NCI et NIOSH), une association positive pour les leucémies a été observée, en particulier les leucémies myéloïdes. Malgré l'absence d'association positive observée dans la troisième étude de cohorte et dans les études cas témoin, il ne semble pas, selon le CIRC, y avoir d'élément permettant de penser que des biais ou des facteurs confondants puissent expliquer ces associations positives. L'Agence a donc conclu que l'exposition professionnelle au formaldéhyde pouvait être la cause de leucémies (CIRC, 2012).

Malgré l'association positive observée par les auteurs dans la cohorte NCI (Hauptmann, 2004), le RAC, après réanalyse et mise à jour des données de cette cohorte, a conclu à l'absence d'association (ECHA, 2012). Cela s'explique en partie par une différence méthodologique : les auteurs originaux avaient utilisé les travailleurs du groupe exposé aux faibles concentrations de formaldéhyde comme référence pour leurs calculs, alors que les auteurs suivants (Marsh and Youk, 2004, et Beane Freeman *et al.*, 2009), ont utilisé 2 populations générales en référence : la population américaine et une population locale.

Le NRC en 2014 a réalisé une revue des données pour le formaldéhyde afin de mettre à jour le 12^{ème} rapport sur les substances cancérigènes (NRC, 2014). Les auteurs ont conclu que les données épidémiologiques étaient suffisamment claires et convaincantes pour établir une relation causale entre l'exposition au formaldéhyde et la survenue de leucémies myéloïdes. Ce niveau de preuve suffisant (*sufficient evidence*) repose sur les résultats des études de Beane Freeman *et al.* (2009, 2013), Hauptmann *et al.* (2009) et Meyers *et al.* (2013). Ces études ont été jugées robustes : population suivie de caractéristique différente entre ces études, exposition chronique au formaldéhyde bien caractérisée, suivi suffisamment long des personnes exposés, catégories d'exposition différentes, protocole d'analyse des résultats différent. Elles montrent toutes une association entre l'exposition au formaldéhyde et les leucémies myéloïdes. Les facteurs de confusion et autres biais ont été identifiés et écartés dans la mise en cause de cette association. Le NRC ne considère pas comme nécessaire de disposer d'un mécanisme d'action démontré ni de prouver que le formaldéhyde exogène peut être distribué au niveau systémique.

3.7.2.1.3 Méta-analyses

La méta-analyse de Collins *et al.* (2004)¹⁷ sur les études de Coggon *et al.* (2003), Hauptmann *et al.* (2003) et Pinkerton *et al.* (2004), qui ont évalué la relation entre l'exposition au formaldéhyde et la survenue de leucémies, a conclu à l'absence de relation causale.

La méta-analyse de Zhang *et al.* (2009)¹⁸ a mis en évidence par contre, une augmentation des risques relatifs chez des individus exposés professionnellement au formaldéhyde pour les leucémies (RR = 1,54 ; IC_{95%} = 1,24–1,91; n = 15), pour les leucémies myéloïdes (RR = 1,90 ; IC_{95%} = 1,41–2,55; n = 6) et les myélomes multiples (RR = 1,31; IC_{95%} = 1,02–1,67; n = 9). Cette augmentation a été observée uniquement chez les individus les plus exposés au formaldéhyde : > 2,46 mg.m⁻³ avec des pics > 4,92 mg.m⁻³.

¹⁷ Affiliation Dow Chemical

¹⁸ Affiliation universitaire ou institutionnelles (OEHHA)

Bachand *et al.* (2010)¹⁹ a réalisé une méta-analyse de l'ensemble des données provenant d'études de cohorte et cas-témoin. Le risque relatif pour les études de cohorte était de 1,05 (IC_{95%} = 0,93-1,20) et l'odds ratio pour les études cas-témoin était de 0,99 (IC_{95%} = 0,71-1,37). Les auteurs ont conclu à l'absence d'augmentation des leucémies chez les individus exposés au formaldéhyde.

Le RAC indique que les méta-analyses réalisées concluent toutes à un manque d'association entre l'exposition au formaldéhyde et l'apparition de leucémies dans les cohortes industrielles. La faible association observée cependant dans les cohortes professionnelles (embaumeurs, anatomo-pathologistes) suggérerait selon eux l'existence de facteurs confondants qui mériteraient d'être investigués (ECHA, 2012).

3.7.2.2 Chez l'animal

Les données de cancérogénicité chez l'animal (tirées du rapport CLH, Anses, 2011) sont résumées en Annexe 2.

Une étude a été conduite chez des rats Fischer et des souris C57BL/6, exposés à 0, 2,5, 7 et 18 mg.m⁻³ de formaldéhyde 6h/j, 5j/7 pendant 24 mois, suivi d'une période de non exposition de 6 mois. Des lymphomes ont été observés chez les souris femelles de façon significative (17%, 16%, 9% et 29% respectivement), non retrouvés chez les souris mâles (1%, 1%, 1% et 0%). Toutefois, l'incidence de ces lymphomes chez les souris femelles est plus élevée uniquement à la plus forte concentration testée (Soffritti *et al.*, 2002).

Une autre étude a exposé vie entière, 100 rats Sprague-Dawley à 18 mg.m⁻³ de formaldéhyde 6h/j, 5j/7. Seuls 3 lymphomes ont été comptabilisés dans le groupe exposé vs 2 lymphomes dans le groupe témoin (Sellakumar *et al.*, 1985).

Dans une étude 28 mois, des rats F344 mâles ont été exposés à 0, 0,38, 2,5 et 18,8 mg.m⁻³ de formaldéhyde 6h/j, 5j/7. Seules des lésions histopathologiques ont été observées au niveau nasal, aucune pathologie hématologique n'ayant été observée.

3.7.2.3 Mécanisme d'action

Plusieurs hypothèses sont avancées afin de décrire le mécanisme d'action leucémogène du formaldéhyde.

Le formaldéhyde serait transporté par la circulation sanguine jusqu'à la moelle osseuse et pourrait entraîner une toxicité *in situ* au contact des cellules souches. Cette hypothèse a été explorée par Zhang *et al.* (2010) montrant qu'une augmentation des concentrations en formaldéhyde au contact de cellules souches hématopoïétiques, en culture cellulaire, diminue la prolifération des lignées cellulaires, prouvant le caractère cytotoxique du formaldéhyde au contact de ces cellules.

Une autre hypothèse avance que les cellules souches circulantes au niveau sanguin seraient mutées par l'effet génotoxique du formaldéhyde absorbé et distribué au niveau sanguin. Ces cellules souches circulantes mutées se multiplieraient au niveau de la moelle osseuse, à l'origine d'une inscription des mutations dans les lignées cellulaires filles.

Ces deux hypothèses supposent que les concentrations en formaldéhyde au niveau sanguin augmentent suite à une exposition exogène au formaldéhyde. Or les études évaluant l'augmentation de formaldéhyde sanguin suite à une exposition exogène concluent que l'augmentation est faible voire nulle. Aucune augmentation du taux de DPX et du taux d'aberrations chromosomiques au niveau de la moelle osseuse n'a été observée chez des rats et des singes exposés au formaldéhyde (cf. chapitres 3.1.1 et 3.1.3). L'hypothèse selon laquelle le formaldéhyde exogène serait transporté au niveau sanguin sous la forme de méthanediol n'a pas

¹⁹ Financement Formaldehyde Council, Inc.

été confirmée d'après des essais expérimentaux chez le rat F344. En effet, Lu *et al.* (2010) ont conclu à l'absence de méthanediol marqué au ^{13}C à distance du site d'absorption (Golden, 2011).

Une autre hypothèse repose sur la possibilité d'une mutation des cellules souches circulantes au niveau de la muqueuse nasale, par action locale du formaldéhyde au niveau nasal. Ces cellules souches mutées circuleraient alors vers la moelle osseuse, pouvant entraîner une mutation des cellules souches hématopoïétiques de lignée myéloïde à l'origine de la survenue de leucémies myéloïdes aiguës. En effet, les données épidémiologiques indiqueraient que ce type de leucémies est davantage associé à l'exposition au formaldéhyde. Pour autant, aucune donnée expérimentale actuelle ne permet de confirmer cette hypothèse.

Une dernière hypothèse reposerait sur la circulation de cellules souches mutées au niveau nasal vers les ganglions lymphatiques à l'origine d'une mutation des cellules *in situ* et de la survenue de lymphomes. Or les données épidémiologiques ne permettent pas de mettre en évidence une association causale entre l'exposition au formaldéhyde et l'excès de mortalité par lymphomes. Il est à noter que certaines formes histologiques du cancer du nasopharynx sont à l'origine de lymphomes secondaires (métastases ganglionnaires) situés au niveau nasal et cervical.

Il faut également souligner que le formaldéhyde est rapidement métabolisé au niveau cellulaire par plusieurs enzymes dont la FDH et le glutathion. Les métabolites sont ensuite éliminés dans les urines ou au niveau pulmonaire (cf. chapitre 3.1.3). Ces voies sont saturables mais d'autres enzymes ayant une forte affinité avec le formaldéhyde libre peuvent contribuer à son métabolisme à plus forte concentration. Ce mécanisme contribue à éliminer le formaldéhyde formé de façon endogène et absorbé par voie exogène par formation de métabolites. Certains de ces métabolites sont ensuite éliminés par voie pulmonaire, urinaire et fécale, à des taux ne variant pas quelle que soit la concentration en formaldéhyde (cf. chapitre 3.1.4).

3.7.2.4 Conclusion

De nombreuses études conduites chez l'Homme ont évalué l'association entre la mortalité par leucémies et l'exposition professionnelle au formaldéhyde. Les résultats sont équivoques mais tendent à mettre en évidence une association entre leucémies et exposition au formaldéhyde à des concentrations élevées uniquement.

Des études plus récentes cherchent à évaluer le potentiel toxique du formaldéhyde sur des cellules souches périphériques chez des travailleurs exposés au formaldéhyde. L'une des limites de ces études repose sur la caractérisation fiable de l'exposition au formaldéhyde. Certaines études ne renseignent pas ou pas suffisamment les niveaux d'exposition associés aux effets étudiés. L'un des biais majeurs de certaines de ces études est la co-exposition non renseignée à d'autres composés. L'interprétation des résultats pose donc des difficultés en ce sens qu'il n'est pas possible d'imputer de façon certaine les résultats observés au formaldéhyde seul. Enfin, selon les études, l'approche méthodologique reposant sur la constitution des groupes de référence est contestable. Comme conclu par le RAC en 2012, les auteurs des études de cohorte professionnelle avaient utilisé les travailleurs du groupe exposé aux faibles concentrations de formaldéhyde comme référence pour leurs calculs, alors que les études ou mises à jour suivantes ont considéré des populations générales en référence. Les populations de travailleurs diffèrent des populations générales. De nombreux biais de confusions peuvent survenir et influencer l'interprétation des résultats comme cités précédemment (par exemple, co-exposition éventuelle, mesures non fiables de l'exposition).

Les hypothèses avancées permettant de décrire le mécanisme d'action ne sont actuellement pas vérifiées par des études expérimentales chez l'animal *et/ou in vitro*. En effet, les concentrations sanguines de formaldéhyde augmentent peu ou de façon négligeable après une exposition exogène au formaldéhyde, même à des concentrations élevées. De plus, l'hypothèse selon laquelle le formaldéhyde aurait une action cytotoxique ciblée au niveau des cellules de la moelle osseuse est discutable car le formaldéhyde est un cytotoxique, quelque soit le type de cellules.

Enfin, les études conduites chez l'animal n'apportent pas d'éléments en faveur de la survenue de leucémies aux niveaux d'exposition au formaldéhyde associés à la survenue de cancers au niveau nasal. En effet, l'incidence de leucémies ou de lymphomes chez l'animal est augmentée

uniquement dans les groupes aux plus fortes concentrations testées. Les études expérimentales conduites par voie orale aboutissent à la même conclusion.

Les données publiées permettent d'indiquer que :

- aucun excès de mortalité par leucémies n'a été observé pour des concentrations moyennes inférieures à 0,93 mg.m⁻³ ou des pics d'exposition inférieurs à 5 mg.m⁻³ (Hauptmann *et al.*, 2003) ;
- aucun excès de mortalité par lymphome Hodgkinien n'est observé pour des concentrations moyennes inférieures à 0,63 mg.m⁻³ ou des pics d'exposition inférieurs à 2,5 mg.m⁻³ (Marsh *et al.*, 2004) ;
- aucun excès de mortalité par leucémies myéloïdes n'a été observé pour des concentrations moyennes inférieures à 1,23 mg.m⁻³ et pour des pics d'exposition inférieurs à 5 mg.m⁻³ (Beane Freeman *et al.*, 2009) ;
- aucun excès de mortalité n'est observé pour les lymphomes non-Hodgkiniens, les myélomes multiples, les leucémies et les leucémies myéloïdes pour des expositions supérieures à 2,5 mg.m⁻³ (Coggon *et al.*, 2014) ;
- des effets du formaldéhyde sur les cellules souches myéloïdes circulantes (anomalies génétiques, diminution de la croissance cellulaire) et sur les paramètres hématologiques chez des travailleurs exposés ont été mis en évidence à des concentrations moyennes de 1,6 à 5,18 mg.m⁻³ (Zhang *et al.*, 2010).

Malgré les incertitudes sur les données mécanistiques et l'absence de données consolidées chez l'animal, considérant les résultats des études épidémiologiques, l'association entre l'exposition au formaldéhyde et la survenue de leucémies chez l'Homme ne peut être écartée. Pour autant, le lien de causalité ne peut être confirmé (biais de confusion ou incertitudes sur la caractérisation de l'exposition notamment). De plus, l'association est observée à des concentrations plus élevées que celles associées de façon causale et certaine au cancer du nasopharynx. Les effets cancérogènes au niveau du nasopharynx constitueraient donc l'effet critique le plus sensible lors d'une exposition chronique au formaldéhyde chez l'Homme.

3.8 Populations sensibles

Aucune sensibilité particulière au formaldéhyde n'a été mise en évidence chez les individus asthmatiques. En effet, à concentrations égales, des individus asthmatiques ou hyperréactifs bronchiques ne développent pas plus d'irritations que des individus sains. Le formaldéhyde ne provoque pas non plus de crises d'asthme chez cette population (Paustenbach *et al.*, 1997 ; Krakowiak *et al.*, 1998 ; Arts, 2006 ; OMS, 2010).

De façon identique, les individus souffrant d'atopie ne sont pas plus sensibles au formaldéhyde (Wilhelmsson et Holmstrom, 1992 ; Pazdrack *et al.*, 1993).

Les études évaluant l'association entre la survenue d'effets respiratoires chez l'enfant et l'exposition au formaldéhyde à leur domicile ou leur école n'ont pas permis de conclure avec certitude, en raison de co-facteurs d'exposition (allergènes animaux, moisissures, trafic routier, facteurs socio-économiques) (Paustenbach, 1997 ; IPCS, 2002 ; Afsset, 2008 ; OMS, 2010 ; Golden, 2011). Une étude ayant modélisé les taux d'absorption du formaldéhyde chez l'Homme, en fonction de la surface de la cavité nasale, a conclu à des taux d'absorption similaires entre l'adulte et l'enfant (OMS, 2010). Par ailleurs, les études évaluant la relation entre la qualité de l'air intérieur et l'asthme chez l'enfant comportent, en plus de facteurs génétiques et sociaux différents entre les enfants, de nombreux facteurs confondants tels que le tabagisme passif, le fonctionnement de gazinières sources d'émission en dioxyde d'azote et particules, l'utilisation de détergents, les travaux de rénovation, la présence d'animaux domestiques. Le diagnostic de l'asthme chez les enfants suivis est également source d'incertitude car souvent posé par questionnaire. Ces résultats permettent de conclure que les enfants ne sont pas une population plus sensible au formaldéhyde par inhalation.

Enfin, aucune étude n'a permis de rapporter une sensibilité accrue des personnes âgées (Doty *et al.*, 2004).

Néanmoins, concernant l'effet critique retenu, plusieurs ophtalmologues contactés dans le cadre de ce travail ont indiqué l'existence d'une variabilité interindividuelle concernant l'irritation oculaire aux substances chimiques, notamment au formaldéhyde. La sécheresse oculaire est l'un des facteurs aggravants, pouvant être corrélée à l'existence de pathologies (syndrome de l'œil sec par exemple), ou d'états physiologiques spécifiques (ménopause, porteurs de lentilles par exemple). L'étude de Wolkoff (2016) liste ainsi un certain nombre de facteurs de risque associés à la sécheresse oculaire dont l'âge. Des facteurs exogènes tels que le port de lentilles de contact, l'application de cosmétiques ou l'alimentation peuvent également aggraver un syndrome de sécheresse oculaire pouvant exacerber une irritation oculaire aux substances chimiques dont le formaldéhyde (Wolkoff, 2016).

4 Recueil des valeurs toxicologiques de référence par inhalation

4.1 Valeurs de référence aiguës

L'ATSDR propose un MRLa (acute Minimal Risk Level) de $50 \mu\text{g.m}^{-3}$ 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 (ATSDR, 1999). 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 $500 \mu\text{g.m}^{-3}$ (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 placebo (score 4 versus score $< 0,5$). Les incidences ne sont pas décrites. La même équipe avait précédemment montré qu'une exposition à $500 \mu\text{g.m}^{-3}$ entraînait 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 $500 \mu\text{g.m}^{-3}$ a été considérée comme un LOAEC par l'ATSDR qui a appliqué un facteur d'incertitude de 3 pour l'utilisation d'un LOAEC et de 3 pour la variabilité individuelle (les auteurs indiquent que l'étude a été réalisée sur des individus relativement sensibles).

L'OEHHA a choisi d'élaborer une VTR aiguë de $55 \mu\text{g.m}^{-3}$ à partir de l'étude de Kulle *et al.* (1987) (OEHHA, 2014). Dix-neuf individus, hommes et femmes, non-fumeurs, non asthmatiques et sans antécédents allergiques, ont inhalé plusieurs concentrations de formaldéhyde (0 ; 625 ; 1250 ; 2500 ; $3750 \mu\text{g.m}^{-3}$) administrées aléatoirement pendant 3 heures, dans une chambre à environnement contrôlé assurant une mesure précise de l'exposition. Les effets recherchés étaient l'irritation oculaire, nasale, orale et la perception d'odeur. Un score de symptômes (nul, léger, modéré, sévère) a été calculé grâce à un questionnaire, un examen de la résistance nasale et une EFR. Les effets reportés sont l'irritation oculaire. D'après cette étude, l'OEHHA suggère une LOAEC oculaire de $1250 \mu\text{g.m}^{-3}$, une NOAEC oculaire de $625 \mu\text{g.m}^{-3}$ et une $\text{BMC}_{05\text{L}95}$ (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la concentration correspondant à une augmentation du taux de réponse de 5%) de $530 \mu\text{g.m}^{-3}$. Après application du facteur d'incertitude $\text{UF}_{\text{H-TD}}$ de 10 (composante toxicodynamique du facteur de variabilité interindividuelle, prenant en compte le potentiel d'exacerbation de l'asthme chez les enfants), la VTR proposée par cet organisme est de $55 \mu\text{g.m}^{-3}$.

La Texas Commission for Environmental Quality (TCEQ) a proposé une VTR ayant la même construction que la VTR de l'ATSDR de 1999 (TCEQ, 2015). Une LOAEC de $500 \mu\text{g.m}^{-3}$ a été déterminée par l'étude de Pazdrack *et al.* (1993) supportée par l'étude de Krakowiak *et al.* (1998). Dans cette dernière, les sujets recrutés sont 10 salariés asthmatiques professionnellement exposés au formaldéhyde (dont 5 fumeurs) et 10 sujets sains considérés comme des témoins. Ils ont été exposés, comme dans l'étude de Pazdrack *et al.* (1993) à $500 \mu\text{g.m}^{-3}$ pendant 2 heures dans une chambre d'exposition contrôlée. Des lavements au niveau nasal ont été effectués à 30 minutes, 4 heures et 24 heures après l'exposition. Des scores de symptômes perçus, une EFR et un comptage des cellules épithéliales nasales (recherche d'une inflammation avec hyperéosinophilie) ont été réalisés. Les résultats montrent l'absence de différence entre les sujets sains et allergiques : le formaldéhyde à $500 \mu\text{g.m}^{-3}$ ne semble pas induire de réaction allergique respiratoire. Les scores de symptômes perçus (éternuements, démangeaisons, rhinorrhées) sont

plus élevés immédiatement après l'exposition (une diminution est observée 4 heures après l'exposition).

4.2 Valeurs de référence chroniques

L'ATSDR propose un MRLc (chronic Minimal Risk Level) de $10 \mu\text{g.m}^{-3}$, construit à partir de l'étude de Holmstrom *et al.* (1989) (ATSDR, 1999). Des modifications histologiques au niveau nasal ont été mises en évidence chez 70 travailleurs de l'industrie chimique exposés en moyenne à $300 \mu\text{g.m}^{-3}$ (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 $300 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour les travailleurs de l'industrie chimique, $250 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour les travailleurs de l'usine de fournitures et $90 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour les employés de bureaux. Les concentrations en poussière de bois dans l'usine de fournitures étaient de 1000 à $2000 \mu\text{g.m}^{-3}$. 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 $300 \mu\text{g.m}^{-3}$ comme LOAEC sans ajustement au temps et a appliqué un facteur d'incertitude global de 3 pour l'utilisation d'une LOAEC et de 10 pour la variabilité interindividuelle.

L'OEHHA propose un RELc (chronic Reference Exposure Level) de $9 \mu\text{g.m}^{-3}$ construit par exploitation de données épidémiologiques humaines en milieu professionnel sur la base d'une irritation ressentie (OEHHA, 2014). Wilhelmsson et Holmstrom (1992) ont étudié 66 travailleurs de l'industrie chimique (dont 24 fumeurs). Les individus étaient exposés à une concentration de $260 \mu\text{g.m}^{-3}$ (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 $90 \mu\text{g.m}^{-3}$ (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 $260 \mu\text{g.m}^{-3}$, 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 $90 \mu\text{g.m}^{-3}$. 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 la LOAEC correspondait à la concentration de $260 \mu\text{g.m}^{-3}$ (incidence = 53%) et la NOAEC de $90 \mu\text{g.m}^{-3}$ (incidence = 3%). Un facteur de 10 a été ajouté pour tenir compte de la variabilité individuelle.

La TCEQ a construit une VTR chronique non cancérigène de $11 \mu\text{g.m}^{-3}$ également à partir de l'étude de Wilhelmsson et Holmstrom (1992) (TCEQ, 2015). Une NOAEC de $90 \mu\text{g.m}^{-3}$ est retenue, sur laquelle est appliqué un facteur d'ajustement « dosimétrique » amenant à une concentration critique de $32 \mu\text{g.m}^{-3}$. Un facteur d'incertitude liée à la variabilité interindividuelle de 3 est finalement utilisé.

Enfin, la TCEQ a proposé une VTR cancérigène, c'est-à-dire fondée sur des effets cancérigènes observés chez l'animal, de $18 \mu\text{g.m}^{-3}$ (TCEQ, 2015). Cette VTR correspond à la concentration associée à une augmentation de 1% de prolifération cellulaire, précurseur de la formation de tumeurs au niveau du nasopharynx. L'étude clé retenue (Schlosser *et al.*, 2003) a modélisé la relation dose-réponse des effets cancérigènes du formaldéhyde à partir des résultats publiés de Kerns *et al.* (1983), Monticello *et al.* (1996) et 94 autres études expérimentales chez l'animal (CIIT, 1999). Un facteur d'incertitude global de 30 est appliqué (UF_A de 3 pour la variabilité interspèce ; UF_H de 10 pour la variabilité interindividuelle).

Tableau 7 : Valeurs de références aiguës du formaldéhyde

Etude clé	VTR	Organisme	Date	Valeur	Durée d'application	Effet critique retenu	POD	Valeur du POD	Facteurs d'incertitude
Kulle <i>et al.</i> , 1987	RELa (acute Reference Exposure Level)	OEHHA	2014	55 µg.m ⁻³	3 heures	Irritation oculaire	BMC ₀₅ L ₉₅ (LOAEC = 1250 et NOAEC = 625 µg.m ⁻³)	530 µg.m ⁻³	UF _{H-TD} = 10
Pazdrack <i>et al.</i> , 1993	MRLa (acute Minimal Risk Level)	ATSDR	1999	50 µg.m ⁻³	Exposition inférieure à 14 jours	Irritation ressentie et objectivée	LOAEC (1 seule concentration testée)	500 µg.m ⁻³	UF _L = 3 (utilisation d'une LOAEC) UF _H = 3 (variabilité interindividuelle (individus sensibles présents))
Pazdrack <i>et al.</i> , 1993	acute ReV	TCEQ	2015		1 heure	Sensation transitoire de brûlure oculaire et nasale et symptômes transitoires de rhinite	LOAEC		UF _L = 3 (LOAEC au lieu de NOAEC) UF _H = 3 (variabilité humaine) UF _D = 1
Krakowiak <i>et al.</i> , 1998									

Tableau 8 : Valeurs de référence chroniques du formaldéhyde

Etude clé	VTR	organisme	Date	Valeur	Effet critique retenu	POD	Valeur du POD	Facteurs d'incertitude
Holmstrom <i>et al.</i> , 1989	MRL	ATSDR	1999	10 µg.m ⁻³	Lésions histologiques nasales	LOAEC	300 µg.m ⁻³	UF _L = 3 (utilisation d'un LOAEC) UF _H = 10 (variabilité humaine)

Wilhelmsson et Holmstrom 1992	MRL	OEHHA	2014	9 $\mu\text{g.m}^{-3}$	Obstruction nasale et inconfort, irritation oculaire	LOAEC = moy 260 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (50-600) NOAEC = moy 90 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (contrôle)	90 $\mu\text{g.m}^{-3}$	$\text{UF}_{\text{H-TD}} = 10$
	chronic non carcinogenic ReV	TCEQ	2015	11 $\mu\text{g.m}^{-3}$	inconfort oculaire, nasal et voies inférieures	LOAEC = 260 $\mu\text{g.m}^{-3}$ NOAEC = 90 $\mu\text{g.m}^{-3}$	32 $\mu\text{g.m}^{-3}$ après ajustement « dosimétrique »	$\text{UF}_{\text{H}} = 3$ (variabilité humaine) $\text{UF}_{\text{D}} = 1$
Schlosser et al. (2003)	chronic carcinogenic ReV			18 $\mu\text{g.m}^{-3}$	Prolifération cellulaire (précurseur de la genèse des tumeurs)	BMCL ₀₁	541 $\mu\text{g.m}^{-3}$	$\text{UF}_{\text{H}} = 10$ $\text{UF}_{\text{A}} = 3$ $\text{UF}_{\text{D}} = 1$

5 Proposition de VTR aiguë par inhalation

5.1 Choix de l'effet critique

L'irritation oculaire est un effet précoce par rapport à l'irritation nasale et respiratoire. Les résultats des études chez l'Homme indiquent que l'irritation oculaire est l'effet le plus sensible induit par une exposition au formaldéhyde. Elle est observée à des concentrations inférieures à celles associées à l'irritation nasale et respiratoire (Paustenbach *et al.*, 1997 ; Afsset, 2008 ; Doty *et al.*, 2004 ; OMS, 2010 ; Anses, 2017). Il apparaît ainsi pertinent de la retenir comme effet critique.

5.2 Analyse des VTR aiguës existantes

Le Tableau 9 illustre les relations dose-réponse des études clés retenues pour les VTR existantes. Il s'agit d'études conduites chez des volontaires en conditions d'exposition contrôlée : Kulle *et al.* (1987), Pazdrack *et al.* (1993), Krakowiak *et al.* (1998).

L'OEHHA a mis à jour sa VTR en 2008, sur la base de l'étude clé de Kulle *et al.* (1987). Les auteurs ont exposé 19 volontaires hommes et femmes, sains et non-fumeurs, à des concentrations plus élevées que celles testées par les autres auteurs (Tableau 9). L'OEHHA a considéré une LOAEC à 1250 $\mu\text{g.m}^{-3}$ et une NOAEC à 625 $\mu\text{g.m}^{-3}$. Une modélisation benchmark-dose sur 1 heure a défini une concentration critique de 530 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (l'ancienne VTR proposée par l'OEHHA en 1999 prenait en compte un ajustement temporel supplémentaire conduisant à une valeur de 940 $\mu\text{g.m}^{-3}$). En effet, malgré un protocole expérimental rigoureux et de qualité, l'exposition des sujets est de plus faible durée que les autres études (3h) à des concentrations relativement élevées dans un contexte d'exposition environnementale (> 615 $\mu\text{g.m}^{-3}$ jusqu'à 3,7 mg.m^{-3}). L'irritation oculaire est donc perçue à 1249 $\mu\text{g.m}^{-3}$ avec une tendance significative dès la plus faible concentration testée (615 $\mu\text{g.m}^{-3}$). Aucune NOAEC ne peut être déterminée à partir de cette étude. Les résultats sont donc moins informatifs et pertinents que ceux issus d'expositions à de plus faibles concentrations.

L'ATSDR a proposé en 1999 une VTR de 50 $\mu\text{g.m}^{-3}$, sur la base d'une LOAEC de 500 $\mu\text{g.m}^{-3}$ définie dans l'étude de Pazdrack *et al.* (1993). Les sujets recrutés présentaient une hypersensibilité cutanée au formaldéhyde. A ce niveau de concentration, des irritations des voies respiratoires et une inflammation infraclinique ont été observées.

La TCEQ a construit en 2014 une VTR ayant la même construction que la VTR de l'ATSDR de 1999. Une LOAEC de 500 $\mu\text{g.m}^{-3}$ a été déterminée par l'étude de Pazdrack *et al.* (1993) supportée par l'étude de Krakowiak *et al.* (1998). Dans cette dernière, les sujets recrutés sont des salariés asthmatiques professionnellement exposés au formaldéhyde et 10 sujets sains considérés comme des témoins. Ils ont été exposés, comme dans l'étude de Pazdrack *et al.* (1993), à 500 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pendant 2 heures dans une chambre d'exposition contrôlée. A ce niveau de concentration, une sensation transitoire de brûlure oculaire et nasale et des symptômes transitoires de rhinite ont été observés.

Les études de Pazdrack *et al.* (1993) et de Krakowiak *et al.* (1998) reposent sur un protocole expérimental similaire, de bonne qualité et rigoureux et conduits chez des individus sensibles mais exposant à une seule concentration de formaldéhyde (500 $\mu\text{g.m}^{-3}$). L'analyse statistique effectuée est minimale. Ces deux études ne permettent pas d'établir de relation dose-réponse pour les effets évalués.

Aucune VTR aiguë existante n'est donc retenue, orientant vers la construction d'une VTR aiguë par inhalation pour le formaldéhyde.

5.3 Construction d'une VTR aiguë

5.3.1 Choix de l'étude clé

L'actualisation de la bibliographie a permis d'identifier deux nouvelles études d'exposition contrôlée permettant de déterminer une relation dose-réponse associant l'exposition au formaldéhyde et la survenue d'effets aigus chez l'Homme : Lang *et al.* (2008) et Mueller *et al.* (2013). Ces deux études ont été financées par des consortiums industriels (producteurs et utilisateurs de formaldéhyde). Cependant, ces études sont de bonne qualité et ont été conduites sur un nombre de sujets important. Elles présentent un plan expérimental rigoureux et détaillé (indicateurs d'exposition standardisés, questionnaires renseignés de manière rigoureuse) ainsi qu'une analyse statistique des données de qualité. Les résultats obtenus par les auteurs sont cohérents avec ceux publiés précédemment.

Le Tableau 9 illustre les relations dose-réponse obtenues à partir de ces études.

Tableau 9 : Relation dose-réponse des effets irritants aigus oculaires du formaldéhyde chez l'Homme

Etude	Conc. (µg.m ⁻³)	Nombre d'individus	Effets oculaires						Effets nasaux						Effets respiratoires			Gène																		
			Rougeur conjonctivale		Irritation oculaire		Fréquence clignement		Temps de rupture du film lacrymal		Irritation nasale		Marqueurs lavage nasal		Mesure du flux nasal		Résistance flux nasal		Sympt. olfactifs		Questionnaire SPES - sympt. olfactifs		Sympt. respiratoi res		EFR		Test métacholine		Gène		Questionnaire SPES - plaintes		Questionnaire SPES - "perception air impur"			
			Objectif		Subjective		Objectif		Subjective		Subjectif		Objectif		Objectif		Subjectif		Subjectif		Subjectif		Objectif		Objectif		Subjectif		Subjectif		Subjectif					
			- EA	+ EA	- EA	+EA	- EA	+EA	hypo	hyper	-EA	+EA			hypo	hyper			-EA	+EA	hypo	hyper	-EA	+EA			-EA	+EA	hypo	hyper	hypo	hyper				
Lang et al. 2008	0	21																																		
Lang et al. 2008	185	21																																		
Lang et al. 2008	369	21		*														*	*																	
Mueller et al., 2012	369 + 738	41				hypo	hyper	*				*																				*				
Lang et al. 2008	369 + 738	21		*													*									**										
Mueller et al., 2012	492 + 984	41				hypo	hyper											*														***				
Krakowiak et al., 1998	492	10E + 10T								*		*																								
Pazdrack et al., 1993	492	20										*																								
Lang et al. 2008	615 + 1230	21	*		**	**	*	*		**	**						**	**		*	**				**	**										
Lang et al. 2008	615	21		*												*				**					*											
Kulle et al., 1987	615	19		*											*																					
Mueller et al., 2012	615	41				hypo	hyper																													
Mueller et al., 2012	861	41				hypo	hyper	*																												
Kulle et al., 1987	1230	19			**												**	**																		
Kulle et al., 1987	2460	19			**												**	**																		
Kulle et al., 1987	3690	19			**								*		**																					
	Pas de données																																			
	Absence de significativité																																			
	*	Faible significativité (significatif avec p entre 0,05 et 0,01)																																		
	**	Forte significativité (significatif avec p inférieur à 0,01)																																		

* EA : acétate d'éthyle ; hypo/hyper : populations hypo ou hypersensibles au test du CO₂ ;

Dans l'étude de Lang *et al.* (2008), les sujets ont été exposés à 10 concentrations différentes de formaldéhyde, de façon continue pendant 4 heures avec ou sans pics d'exposition de 15 minutes. Les concentrations varient de 185 à 615 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, correspondant aux concentrations les plus faiblement testées parmi les études d'exposition contrôlée disponibles.

L'étude de Mueller *et al.* (2013) complète les résultats obtenus par Lang *et al.* (2008). Elle dispose d'un nombre de sujets plus élevé (41 individus) exposés pendant 1 semaine, mais n'a été conduite que chez des hommes. De plus, la distinction en deux groupes « hypersensibles » et « hyposensibles » à l'irritation sensorielle nasale n'est pas jugée pertinente. En effet, le test d'irritation au CO_2 est davantage considéré comme un test à la douleur non pertinent pour identifier des individus spécifiquement sensibles aux effets du formaldéhyde. Enfin, l'étude a été conduite sur 1 semaine au lieu de 2 consécutives pour l'étude de Lang *et al.* (2008).

L'étude de Lang *et al.* (2008) est donc retenue comme étude clé.

Les effets oculaires évalués dans l'étude de Lang *et al.* (2008) sont subjectifs et objectifs (

Tableau 10). Les effets subjectifs reposent sur la perception d'une irritation oculaire recueillie par questionnaire. L'enregistrement de ces symptômes repose sur un questionnaire standardisé SPES renseigné chaque jour avant exposition, 3 fois pendant l'exposition et quelques minutes après avoir quitté la chambre d'exposition. Un score total a ainsi été calculé pour chaque individu, et des sous-scores ont été déterminés pour les irritations oculaires et nasales et les symptômes olfactifs. Pour les irritations oculaires, le sous-score a été évalué à partir de 7 indicateurs : fatigue, démangeaisons, brûlures, irritation, sécheresse, larmoiement, rougeur. En fonction des symptômes, le sous-score pouvait varier de 0 à 6 (absence de symptômes à présence très forte de symptômes) (Lang *et al.*, 2008).

Les effets objectifs correspondent à la mesure de la rougeur conjonctivale et de la fréquence de clignement oculaire après exposition. La rougeur conjonctivale a été évaluée par comparaison de photographies standardisées des yeux des sujets exposés à trois temps différents. La dilatation des vaisseaux sanguins oculaires, indiquant une irritation de la muqueuse membranaire oculaire, a été comparée selon les photographies analysées en aveugle et de façon aléatoire par deux expérimentateurs de l'étude. Le test de symétrie de McNemar conduit pendant l'expérimentation a montré l'absence d'influence de l'heure de la journée sur la rougeur oculaire. La fréquence de clignement oculaire a été évaluée par comparaison de vidéos enregistrées à 3 temps différents chez les individus exposés. L'enregistrement de ces vidéos a suivi un protocole standardisé et les individus n'étaient pas informés du moment pendant lequel l'enregistrement était effectif. Les vidéos obtenues ont ensuite été analysées par un logiciel informatique afin de déterminer des portions de films de 90 secondes pendant lesquelles les yeux des individus étaient immobiles. Ces portions de films ont ensuite été comptabilisées en aveugle et de façon aléatoire par des expérimentateurs (Lang *et al.*, 2008).

Tableau 10 : Relation dose-réponse des effets irritants oculaires aigus du formaldéhyde chez l'Homme

Etude	Conc. (µg.m ⁻³)	Nombre d'individus	Effets oculaires							
			Rougeur conjonctivale		Irritation oculaire		Fréquence clignement		Temps de rupture du film lacrymal	
			Objectif		Subjective		Objectif		Subjective	
			- EA	+ EA	- EA	+EA	- EA	+EA	hypo	hyper
Lang et al. 2008	0	21								
Lang et al. 2008	185	21								
Lang et al. 2008	369	21			*					
Mueller et al., 2012	369 + 738	41					hypo	hyper	*	
Lang et al. 2008	369 + 738	21			*					
Mueller et al., 2012	492 + 984	41					hypo	hyper		
Krakowiak et al., 1998	492	10E + 10T								
Pazdrack et al., 1993	492	20								
Lang et al. 2008	615 + 1230	21	*		**	**	*	*		
Lang et al. 2008	615	21			*					
Kulle et al., 1987	615	19			*					
Mueller et al., 2012	615	41					hypo	hyper		
Mueller et al., 2012	861	41					hypo	hyper	*	
Kulle et al., 1987	1230	19			**					
Kulle et al., 1987	2460	19			**					
Kulle et al., 1987	3690	19			**					
	Pas de données									
	Absence de significativité									
	*	Faible significativité (significatif avec p entre 0,05 et 0,01)								
	**	Forte significativité (significatif avec p inférieur à 0,01)								

Dans cette étude, pour 4 groupes de concentrations testées (0, 369, 615 et 615 + 4 pics de 1230 µg.m⁻³), les effets ont été évalués en l'absence et en présence d'un gaz masquant d'odeur, l'acétate d'éthyle (EA). En effet, en raison de l'odeur piquante et suffocante du formaldéhyde, les auteurs ont souhaité évaluer la part de subjectivité dans la survenue des effets étudiés. L'acétate d'éthyle a été retenu en raison de son odeur suffisamment intense pour masquer celle du formaldéhyde et de l'absence d'effets irritants chez l'Homme à des concentrations inférieures à 400 ppm d'acétate d'éthyle. Des concentrations moyennes de 12 à 16 ppm d'acétate d'éthyle ont ainsi été utilisées pour les 4 groupes de concentrations testées.

Comme l'indique le

Tableau 10, les effets irritants subjectifs, rapportés par questionnaire, n'étaient plus significatifs en présence d'acétate d'éthyle hormis pour le groupe 615 + 4 pics de $1230 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Le recueil par questionnaire ne permet donc pas d'objectiver l'augmentation de l'incidence des effets irritants liés au formaldéhyde. Par ailleurs, les effets irritants subjectifs considérés comme fortement significatifs dans l'étude de Lang *et al.* (2008) correspondent à un score moyen inférieur à 2, c'est-à-dire à la perception d'une irritation oculaire légère. Les effets rapportés sont donc bénins et soumis à une incertitude liée à leur méthode de recueil.

Pour ces raisons et compte tenu de la précision de la méthode retenue pour évaluer les effets objectifs d'irritation oculaire, seuls ces effets (rougeur conjonctivale et fréquence de clignement oculaire) sont retenus comme effet critique.

5.3.2 Choix de la concentration critique

D'après le Tableau 9, les effets irritants oculaires objectifs (augmentation de la fréquence de clignement oculaire et rougeur oculaire) sont observés à partir de $615 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ avec 4 pics de $1230 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Cette concentration est donc considérée comme une LOAEC. Aucun effet n'a été observé à la concentration inférieure.

La NOAEC est donc définie comme la concentration d'essai inférieure, soit $369 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$.

5.3.3 Ajustements

Aucun ajustement temporel et allométrique n'est appliqué, l'étude de Lang *et al.* (2008) étant conduite chez l'Homme pour des durées d'exposition aiguë de 4 heures (pics de 15 minutes).

5.3.4 Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2015) :

- Variabilité inter-espèces (UF_A) : 1 (étude chez l'Homme) ;
- Variabilité interindividuelle (UF_H) : l'étude clé ayant été conduite chez l'Homme, seul un facteur d'incertitude prenant en compte la variabilité interindividuelle (UF_H) est appliqué (Anses, 2015).

Un nombre limité de sujets a été inclus dans l'étude de Lang *et al.* (2008) : 21 jeunes hommes et femmes volontaires sans sensibilité spécifique à des substances chimiques. Les résultats de cette étude ne peuvent donc pas être transposés à l'ensemble de la population générale incluant des sujets d'âge, d'état de santé et de sensibilité différents. L'application d'un facteur de variabilité interindividuelle apparaît alors justifiée.

La valeur de l' UF_H peut être réduite par rapport aux préconisations par défaut de l'Anses (2015) (valeur de 10). En effet, la variabilité toxicocinétique interindividuelle est considérée comme négligeable car l'irritation oculaire est un effet local uniquement (Wolkoff, 2016).

Concernant l'existence de populations sensibles, comme indiqué au chapitre 3.8, aucune sensibilité particulière au formaldéhyde n'a été mise en évidence hormis des facteurs physiologiques ou exogènes pouvant provoquer une sensibilité oculaire accrue aux irritants chimiques. La variabilité toxicodynamique interindividuelle doit ainsi être prise en compte. **La valeur de l' UF_{H-TD} finalement retenue est de 3.**

- Transposition subchronique à chronique (UF_S) : 1
- Utilisation d'une BMDL, d'une LOAEC ($UF_{B/L}$) : 1
- Insuffisance des données (UF_D) : 1

Un facteur d'incertitude global de 3 est donc utilisé pour la construction de la VTR.

5.3.5 Proposition de VTR aiguë par inhalation

$$\text{VTR} = 123 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$$

5.3.6 Niveau de confiance

Le niveau de confiance global a été attribué à cette VTR en se basant sur les critères suivants :

- Niveau de confiance dans la nature et la qualité des données : **fort** : nombreuses monographies, publications et rapports d'expertise étayant les hypothèses de construction de la VTR aiguë ;
- Niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action : **fort** : données étayées de la littérature, choix de l'effet irritant oculaire comme effet critique le plus sensible à l'exposition au formaldéhyde, permettant de protéger des effets irritants au niveau nasal et respiratoire ;
- Niveau de confiance dans choix de l'étude clé : **fort** : étude clé de bonne qualité, bien renseignée, protocole expérimental solide, nombre de concentrations testées élevées, analyse statistique poussée, justifications nombreuses apportées permettant de conforter les conclusions des auteurs. Toutefois, financement par consortium industriel.
- Niveau de confiance dans le choix de la concentration critique : **moyen** : concentration critique déterminée sur un effet critique sensible déterminé de façon objective. Toutefois, difficultés d'interprétation des résultats notamment pour les effets subjectifs avec les conditions d'exposition avec et sans agent masquant. De même, la concentration critique correspond à la condition avec pics d'exposition.

Le niveau de confiance global pour cette VTR est donc **fort**.

6 Proposition de VTR chronique par inhalation

6.1 Choix de l'effet critique

L'effet critique retenu suite à une exposition chronique au formaldéhyde est le cancer du nasopharynx. En effet, il s'agit de l'effet cancérigène du formaldéhyde le mieux décrit, pour lequel une relation causale est établie à partir de nombreuses données humaines, animales et mécanistiques.

Concernant les leucémies, le niveau de preuve est considéré suffisant par le CIRC pour l'association entre l'exposition au formaldéhyde à des concentrations fortes auxquelles des cancers du nasopharynx sont également observés. Pour autant, le lien de causalité ne peut être confirmé en raison de biais de confusion ou d'incertitudes sur la caractérisation de l'exposition notamment. De plus, les hypothèses avancées permettant de décrire le mécanisme d'action ne sont actuellement pas vérifiées par des études expérimentales chez l'animal ou *in vitro*. Les études conduites chez l'animal ne mettent pas en évidence de leucémies aux niveaux d'exposition au formaldéhyde associés à la survenue de cancers au niveau nasal. Les études expérimentales conduites par voie orale aboutissent à la même conclusion.

Les effets cancérigènes au niveau du nasopharynx constitueraient donc l'effet critique le plus sensible lors d'une exposition chronique au formaldéhyde chez l'Homme.

Le développement de cancers du nasopharynx est lié à une altération répétée et prolongée de l'épithélium nasal, donc à des expositions suffisamment importantes et prolongées causant préalablement une irritation. Les données sur le mécanisme d'action permettent de déterminer une relation dose-réponse à seuil, inscrivant une succession d'évènements clés conduisant à la formation de tumeurs au niveau du nasopharynx dont le premier est l'irritation oculaire et nasale (cf. chapitre 3.7.1.3).

Les résultats des études chez l'Homme indiquent que l'irritation oculaire est l'effet le plus sensible induit par une exposition au formaldéhyde. Il est observé à des concentrations en formaldéhyde inférieures à celles associées à l'irritation nasale et respiratoire. Par ailleurs, ces effets sont généralement réversibles à l'arrêt de l'exposition dans les études d'exposition contrôlée chez l'Homme. L'irritation oculaire constitue donc le premier évènement clé précurseur d'effets irréversibles et plus sévères tels que les effets cancérigènes du formaldéhyde au niveau du nasopharynx. Son choix comme effet critique pour la construction d'une VTR chronique renforce le caractère précautionneux pour protéger de la survenue d'effets à long terme.

L'effet critique retenu pour la VTR chronique du formaldéhyde est donc l'irritation oculaire, protégeant de la survenue des cancers du nasopharynx.

6.2 Analyse des VTR chroniques existantes

Les VTR chroniques existantes de l'ATSDR, de l'OEHHA et de la TCEQ sont toutes basées sur les études de Holmstrom (1989) et Wilhelmsson et Holmstrom (1992). Ces études ont été conduites par la même équipe et leurs résultats sont assez similaires.

L'ATSDR a retenu les résultats de l'étude de Holmstrom (1989), retenant une LOAEC de 300 $\mu\text{g.m}^{-3}$ déterminé pour des effets d'irritation nasale objectivés (histologie nasale). Un facteur d'incertitude global de 30 est appliqué (10 pour la variabilité interindividuelle et 3 pour l'utilisation d'une LOAEC). Une VTR de 10 $\mu\text{g.m}^{-3}$ est ainsi proposée.

L'OEHHA et la TCEQ ont considéré les résultats de l'étude de Wilhelmsson et Holmstrom (1992) en retenant une NOAEC à 90 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (correspondant à la concentration moyenne d'exposition du groupe témoin). La TCEQ a appliqué un ajustement temporel à cette NOAEC, qualifié de « dosimétrique » dans leur rapport. Le choix d'utiliser un tel ajustement n'est d'ailleurs pas

argumenté mais suit plutôt une démarche conservatrice appliquée régulièrement. Dans la mise à jour de sa VTR, l'OEHHA a supprimé cet ajustement temporel, aboutissant à une VTR est de $9 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. L'organisme a en effet considéré que l'effet irritant du formaldéhyde est davantage dépendant de la concentration que de la durée d'exposition.

Les études de Holmstrom *et al.* (1989) et Wilhelmsson et Holmstrom (1992) sont les seules études chez l'Homme cherchant à évaluer les effets irritants du formaldéhyde pour une exposition chronique. Leur intérêt est d'avoir évalué et mesuré l'effet irritant du formaldéhyde par la réalisation de biopsies nasales et de tests biologiques, qui sont des critères objectifs. Toutefois, ces études anciennes reposent sur une série de campagnes de mesures peu décrites et dont les stratégies de prélèvements sont peu renseignées. L'effet irritant du formaldéhyde n'a pas été suivi en continu mais uniquement évalué au moment de la mise en place des études, ce qui ne permet pas d'explorer la relation dose-réponse. La description des groupes et la justification du mode de recrutement des sujets sont limitées. Hormis le tabagisme et l'exposition aux poussières de bois dans l'étude de Holmstrom *et al.* (1989), les auteurs n'ont pas effectué de recherche d'autres facteurs de confusion. Dans l'étude de Wilhelmsson et Holmstrom (1992), la présence de co-facteurs n'est pas prise en compte dans l'interprétation des résultats notamment le biais de sélection à l'origine d'un probable effet « travailleur sain » avec un très faible taux de sujets atopiques dans le groupe exposé. Par ailleurs dans cette étude, les auteurs n'apportent pas d'explication sur la distinction entre l'inconfort nasal général et l'inconfort nasal lié au poste de travail. L'analyse statistique des données est en outre limitée. Tous ces éléments constituent des biais dévaluant la qualité de ces études.

Les résultats de ces deux études ont été différemment considérés par les agences sanitaires internationales. Alors que Santé Canada affirmait que les modifications histologiques observées dans ces études confirmaient les propriétés irritantes du formaldéhyde et son mécanisme d'action (Santé Canada, 2001), l'International Programme on Chemical Safety (IPCS) indique que « la preuve d'une causalité est faible, compte tenu du nombre limité d'études, faites sur des populations de travailleurs relativement petites, ne permettant pas la mise en évidence d'une relation dose-réponse » (IPCS, 2002). Pour le Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), aucune de ces études ne fournit assez de précisions dans la méthodologie, que ce soit pour les estimations des expositions, l'échantillonnage des tissus au niveau nasal, le nombre d'échantillons de tissu (suffisants pour une évaluation statistique), l'évaluation histopathologique de l'incidence des anomalies et la prise en compte des facteurs confondants (âge, habitudes tabagiques, co-exposition à d'autres cancérogènes) (BfR, 2006a). Ainsi, il semble difficile, à partir de ces études, d'établir une relation dose-réponse pour ces effets, d'établir la signification clinique et les conséquences physiopathologiques de ces changements histologiques observés voire de les attribuer de façon certaine au formaldéhyde.

La TCEQ a également construit une valeur chronique prenant en compte les effets cancérogènes chez l'animal, modélisant les relations dose-réponse issues de plusieurs essais conduits chez le rongeur. Considérant le nombre important de résultats issus d'études conduites chez l'Homme, il ne paraît pas pertinent de proposer une VTR fondée sur des données animales, qui plus est construite sur l'incidence d'effets cancérogènes.

Aucune VTR chronique existante n'est donc retenue. Considérant les données récentes sur les effets irritants du formaldéhyde documentés par des études d'exposition contrôlée, la construction d'une VTR chronique par inhalation pour le formaldéhyde est adoptée.

6.3 Construction d'une VTR chronique

6.3.1 Choix de l'étude clé

L'étude de Lang *et al.* (2008) est retenue comme étude clé. En effet, l'effet critique retenu pour la VTR chronique du formaldéhyde est l'irritation oculaire, protégeant de la survenue des cancers du nasopharynx. L'étude de Lang *et al.* (2008) permet de décrire le plus précisément possible, la survenue de ces effets chez l'Homme suite à une exposition aiguë. Les avantages et limites de cette étude sont présentés au chapitre 5.3.1.

6.3.2 Choix de la concentration critique

Pour les raisons énoncées au chapitre 5.3.2, la **NOAEC à 369 $\mu\text{g.m}^{-3}$** , déterminée pour la construction de la VTR aiguë sur la base des effets irritants oculaires aigus objectivés, est retenue pour la construction d'une VTR chronique.

6.3.3 Ajustement temporel

L'exposition des sujets de l'étude de Lang *et al.* (2008) ayant duré 4 heures, la question d'effectuer un ajustement temporel pour correspondre à une durée d'exposition chronique s'est posée. Plusieurs arguments peuvent être présentés en faveur d'un effet concentration-dépendant du formaldéhyde, en fonction des durées d'exposition.

Pour une exposition aiguë, d'après la littérature, les effets des substances irritantes dont le formaldéhyde, sont plus dépendants de la concentration que de la durée d'exposition. En effet, l'intensité et la sévérité des irritations oculaires et nasales observées après exposition au formaldéhyde sont comparables, quelle que soit la durée d'exposition.

- Une augmentation de la sévérité de ces irritations n'est généralement observée qu'en fonction de l'augmentation des concentrations testées (Afsset, 2007 ; Belkebir *et al.*, 2011 ; Wilmer *et al.*, 1987, 1989).
- Chez l'animal, une augmentation de la cytotoxicité et de la prolifération cellulaire au niveau de l'épithélium nasal est influencée par la concentration d'exposition et non par la durée. En effet, pour une même concentration appliquée selon 3 protocoles d'exposition différents (13,5 mg.m^{-3} pendant 3h ; 6,7 mg.m^{-3} pendant 6h et 3,4 mg.m^{-3} pendant 12h), les effets sont plus sévères chez les animaux fortement exposés (Swenberg *et al.*, 1983 ; Belkebir *et al.*, 2011).
- Des études d'exposition contrôlée chez l'Homme montrent une diminution voire une disparition des symptômes irritatifs après plusieurs heures d'exposition (Paustenbach *et al.*, 1997) ce qui n'exclut pas une persistance des effets histologiques.

Pour une exposition subchronique, la même conclusion peut être formulée.

- Cinq groupes de 10 rats mâles Wistar ont été exposés au formaldéhyde à 0, 5,6 et 11,2 mg.m^{-3} de formaldéhyde de façon continue 8h/j, et 11,2 et 22,4 mg.m^{-3} de formaldéhyde de façon intermittente (cycle de 30 minutes puis 30 minutes sans exposition, pendant 8h/j), 5j/7 pendant 4 semaines. La sévérité des lésions nasales (rhinites, métaplasie de l'épithélium respiratoire) était plus importante chez les animaux exposés de façon intermittente. Ces résultats ont été confortés par une étude complémentaire exposant des rats mâles Wistar à 0, 1,1 et 2,2 mg.m^{-3} de formaldéhyde de façon continue (8h/j), et 2,2 et 4,5 mg.m^{-3} de formaldéhyde de façon intermittente (cycle de 30 minutes puis 30 minutes sans exposition, pendant 8h/j, 5j/7 pendant 13 semaines). Les lésions nasales étaient plus sévères chez les animaux exposés de façon intermittente (Belkebir *et al.*, 2011).
- Plusieurs études conduites en milieu professionnel ont montré une diminution de la sensibilité des individus exposés au formaldéhyde en fonction de la durée d'exposition. L'occurrence des irritations oculaires, nasales et respiratoires tend à diminuer avec le temps ce qui n'exclut pas une persistance des effets histologiques. Kriebel *et al.* (2001) a conduit une étude chez 38 étudiants en anatomie, exposés au formaldéhyde 2h30 par semaine pendant 14 semaines. Les expositions individuelles étaient de 1,4 mg.m^{-3} . L'exploration de la fonction respiratoire était faiblement diminuée pendant les 4 premières semaines d'exposition mais s'est rétablie ensuite, suggérant un phénomène « d'acclimatation » des étudiants.

Suite à une exposition chronique, le développement de cancers du nasopharynx repose sur une altération prolongée et répétée des cellules épithéliales nasales (cytotoxicité) à des concentrations élevées et répétées en formaldéhyde (génotoxicité).

- Chez l'animal
 - La prolifération régénérative cellulaire en réponse à la cytotoxicité du formaldéhyde n'est pas augmenté en dessous de $2,5 \text{ mg.m}^{-3}$, chez des rats exposés pendant 2 ans (Monticello *et al.*, 1991 ; Connolly *et al.*, 2002).
 - Un seuil identique a été déterminé à partir des résultats d'une étude exposant des rats pendant 9 jours, prouvant que la concentration associée à l'absence de prolifération cellulaire régénérative chez l'animal de $2,5 \text{ mg.m}^{-3}$ reste constante quelle que soit la durée d'exposition (Swenberg *et al.*, 1983).
 - Au niveau nasal, le formaldéhyde induit la formation de DPX chez l'animal, rapidement éliminés à des concentrations inférieures à 2 mg.m^{-3} . Il n'y a pas d'accumulation des DPX avec le temps après exposition répétée au formaldéhyde, seule la concentration impacte l'augmentation de la formation de ces adduits chez l'animal (CIRC, 2006 ; OMS, 2010).
 - Monticello *et al.* (1996) a conclu que l'effet cancérigène du formaldéhyde au niveau du nasopharynx est corrélé à la quantité de cellules exposées au formaldéhyde et non pas à la durée d'exposition. En effet, le nombre et la localisation des cellules exposées au formaldéhyde sont des paramètres déterminants dans l'augmentation de la prolifération régénérative cellulaire (BfR, 2006b).
- Chez l'Homme
 - Les résultats des études épidémiologiques indiquent tous une augmentation de la mortalité par cancer du nasopharynx chez les individus exposés par pics et non par exposition cumulée, indiquant un effet lié aux concentrations élevées répétées plutôt qu'à une durée plus longue d'exposition. L'étude de Holmstrom *et al.* (1989) indique qu'aucune corrélation n'a été identifiée entre la durée d'exposition au formaldéhyde ou la variable concentration-année et les modifications histopathologiques. En effet, l'étude montre qu'une exposition cumulée plus longue au formaldéhyde n'entraîne pas de modifications histopathologiques nasales plus sévères chez les travailleurs exposés (Holmstrom *et al.*, 1989 ; Afssset, 2007).
 - Enfin, les résultats issus d'exposition contrôlée jusqu'à $2,2 \text{ mg.m}^{-3}$ de formaldéhyde chez des individus sains d'une part, et chez des techniciens de laboratoire exposés professionnellement de façon chronique au formaldéhyde d'autre part, concluent aux mêmes résultats. L'exposition répétée au formaldéhyde des techniciens de laboratoire n'augmenterait pas la sensibilité au formaldéhyde lors d'une exposition court-terme contrôlée. Au contraire, la proportion d'individus rapportant une irritation oculaire et nasale est plus faible que chez des individus sains (Paustenbach *et al.*, 1997).

Considérant l'ensemble de ces justifications, les effets irritants chroniques du formaldéhyde suivent une relation concentration-dépendante. Ainsi, l'application d'un ajustement temporel à la NOAEC déterminée préalablement n'est pas justifiée.

6.3.4 Choix des facteurs d'incertitude

Comme pour la construction de la VTR aiguë (chapitre 5.3.4), seul un facteur d'incertitude de variabilité interindividuelle (UF_H) a été appliqué. Les justifications concernant l'absence d' UF_{H-TK} sont identiques, à savoir l'absence d'une population spécifique plus sensible aux effets irritants du formaldéhyde et le caractère local de ces effets.

Pour la variabilité toxicodynamique, l'étude de Firestone *et al.* (2008) a modélisé le taux de formation d'adduits ADN-protéines (DPX) générés par une exposition au formaldéhyde comparativement chez l'adulte et chez l'enfant. Ce modèle a permis de conclure que l'exposition au formaldéhyde conduit à une formation 1,5 fois plus élevée de DPX chez l'adulte que chez l'enfant, pour un même niveau d'exposition au formaldéhyde. Considérant le rôle déterminant de la

généotoxicité du formaldéhyde dans la survenue du cancer du nasopharynx, reposant notamment sur la formation de DPX, les enfants ne seraient donc pas plus sensibles à l'effet cancérigène du formaldéhyde que les adultes (OMS, 2010).

Le facteur de variabilité interindividuelle UF_H pour la construction d'une VTR chronique est donc de 3.

6.3.5 Proposition de VTR chronique par inhalation

$$VTR = 123 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$$

6.3.6 Niveau de confiance

Le niveau de confiance global a été attribué à cette VTR en se basant sur les critères suivants :

- Niveau de confiance dans la nature et la qualité des données : **moyen** : nombreuses monographies, publications et rapports d'expertise étayant les hypothèses de construction de la VTR chronique. Seules 2 études portent sur les effets irritants chroniques du formaldéhyde et ne sont pas retenues en raison de limites méthodologiques ;
- Niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action : **fort** : données étayées de la littérature, choix d'un évènement clé précurseur pour protéger d'un effet cancérigène à seuil ;
- Niveau de confiance dans choix de l'étude clé : **moyen** : manque d'une étude de qualité, au protocole expérimental permettant d'évaluer les effets irritants du formaldéhyde suivis de façon chronique chez l'Homme. A défaut, étude clé retenue de bonne qualité, bien renseignée, protocole expérimental solide, nombre de concentrations testées élevées, analyse statistique poussée, justifications nombreuses apportées permettant de conforter les conclusions des auteurs. Toutefois, financement par consortium industriel.
- Niveau de confiance dans le choix de la concentration critique : **moyen** : concentration critique déterminée sur un effet critique sensible et précurseur, déterminé de façon objective. Toutefois, difficultés d'interprétation des résultats notamment pour les effets subjectifs avec les conditions d'exposition avec et sans agent masquant.

Le niveau de confiance global pour cette VTR est donc **moyen**.

7 Conclusions

Une VTR aiguë par inhalation est proposée pour le formaldéhyde (Tableau 11). Un niveau de confiance fort a été attribué à cette VTR.

Tableau 11 : VTR aiguë par inhalation pour le formaldéhyde

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
Irritation oculaire (Lang <i>et al.</i> , 2008)	NOAEC = 369 µg.m ⁻³	3	VTR = 123 µg.m ⁻³
		UF _H = 3	Niveau de confiance Fort

Une VTR chronique est également proposée, fondée sur les mêmes effet et concentration critiques que la VTR aiguë, mais protégeant des effets cancérogènes au niveau du nasopharynx considéré comme un effet à seuil (Tableau 12). Un niveau de confiance moyen a été attribué à cette VTR.

Tableau 12 : VTR chronique par inhalation pour le formaldéhyde

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
Irritation oculaire (Lang <i>et al.</i> , 2008)	NOAEC = 369 µg.m ⁻³	3	VTR = 123 µg.m ⁻³
		UF _H = 3	Niveau de confiance Moyen

La VTR aiguë étant identique à la VTR chronique, le respect de cette valeur quel que soit le pas de temps d'exposition permet seul de garantir l'absence d'effet.


Les données épidémiologiques ne mettent pas en évidence de risque de cancer du nasopharynx en deçà de concentrations moyennes en formaldéhyde 10 fois supérieures à la VTR chronique.

Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé : le 11 mai 2017.

Signature :

Maisons-Alfort, le 22 juin 2017,

Au nom des experts du CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence »,



Michel Guerbet. Président du CES

8 Bibliographie

Fin de la recherche bibliographique : 30/11/2016. Certaines références ont été consultées mais non spécifiquement citées dans ce rapport.

8.1 Publications scientifiques

Andersen I et Molhave L. 1983. Controlled human studies with formaldehyde, in Gibson JE ed., Formaldehyde toxicity: Washington, Hemisphere Publishing Corporation:154-165.

Annesi-Maesano I, Hulin M, Lavaud F, Raheison C, Kopferschmitt C, de Blay F, Charpin DA, Caillaud D. 2012. Poor air quality in classrooms related to asthma and rhinitis in primary schoolchildren of the French 6 Cities Study. *Thorax*.

Appelman LM, Woutersen RA, Zwart A, Falke HE, Feron VJ. 1988. One-year inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats with a damaged or undamaged nasal mucosa. *J Appl Toxicol*, 8, 85-90.

Arts JHE, Rennen MAJ, de Heer C. 2006. Inhaled formaldehyde: Evaluation of sensory irritation in relation to carcinogenicity. *Regul Toxicology Pharmacol*, v. 44, no. 2:144-160.

Bachand AM, Mundt KA, Mundt DJ, Montgomery RR. 2010. Review article. Epidemiological studies of formaldehyde exposure and risk of leukemia and nasopharyngeal cancer: A meta-analysis. *Critical Reviews in Toxicology*; 40(2): 85–100.

Ballarin C, Sarto F, Giacomelli L, Bartolucci GB, Clonfero E. 1992. Micronucleated cells in nasal mucosa of formaldehyde-exposed workers. *Mutat Res*, v. 280, no. 1:1-7.

Barker S, Weinfeld M, Murray D. 2005. DNA-protein crosslinks: their induction, repair, and biological consequences: *Mutat Res*, v. 589, no. 2:111-135.

Beane Freeman LE, Blair A, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Hoover RN, Hauptmann M. 2009. Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries: The National Cancer Institute Cohort. *J Natl Cancer Inst* 101: 751 – 761

Beane Freeman LE, Blair A, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Hoover RN, Hauptmann M. 2013. Mortality from solid tumors among workers in formaldehyde industries: an update of the NCI cohort. *Am J Ind Med*;56(9):1015-26.

Belkebir E, Rousselle C, Duboudin C, Bodin L, Bonvallot N. 2011. Haber's rule duration adjustments should not be used systematically for risk assessment in public health decision-making. *Toxicol Letters*, 204:148-155.

Bender J. 2002. The Use of Noncancer Endpoints as a Basis for Establishing a Reference Concentration for Formaldehyde. *Regul Toxicol Pharmacol*, v. 35, no. 1:23-31.

Bentayeb M, Norback D, Bednarek M, Bernard A, Cai G, Cerrai S, Eleftheriou KK, Gratziou C, Holst GJ, Lavaud F, Nasilowski J, Sestini P, Sarno G, Sigsgaard T, Wieslander G, Zielinski J, Viegi G, Annesi-Maesano I. 2015. Indoor air quality, ventilation and respiratory health in elderly residents living in nursing homes in Europe. *Eur Respir J*, 45: 1228–1238.

Berke JH. 1987. Cytologic examination of the nasal mucosa in formaldehyde-exposed workers: *J Occup Med*, v. 29, no. 8:681-684.

Billionnet C, Gay E, Kirchner S, Leynaert B, Annesi-Maesano I. 2011. Quantitative assessments of indoor air pollution and respiratory health in a population-based sample of French dwellings. *Environmental Research*. 111;425–434.

Bosetti C, McLaughlin JK, Tarone RE, Pira E, La VC. 2008. Formaldehyde and cancer risk: a quantitative review of cohort studies through 2006: *Ann Oncol*, v. 19, no. 1:29-43.

- Bouraoui S, Mougou S, Brahem A, Tabka F, Ben Khelifa H, Harrabi I, Mrizek N, Elghezal H, Saad A. 2013. A combination of micronucleus assay and fluorescence in situ hybridization analysis to evaluate the genotoxicity of formaldehyde. *Arch Environ Contam Toxicol*, 64:337–344.
- Boysen M, Zadig E, Digernes V, Abeler V, Reith A. 1990. Nasal mucosa in workers exposed to formaldehyde: a pilot study: *Br J Ind Med*, v. 47, no. 2:116-121.
- Buckley LA, Jiang XZ, James RA, Morgan KT, Barrow CS. 1984. *Toxicology and Applied Pharmacology*, V. 74, Issue 3:417-429.
- Broder I, Corey P, Cole P. 1988. Comparison of health of occupants and characteristics of houses among control homes and homes insulated with urea formaldehyde foam. II. Initial health and house variables and exposure-response relationships. *Environ Res* 45:156-178.
- Brüning T, Bartsch R, Bolt HM, Desel H, Drexler H, Gundert-Remy U, Hartwig A, Jäckh R, Leibold E, Pallapies D, Rettenmeier AW, Schlüter G, Stropp G, Sucker K, Triebig G, Westphal G, van Thriel C. 2014. Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits. *Arch Toxicol* 88:1855–1879.
- Casanova M, Deyo DF, Heck HD. 1989. 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*, v. 12, no. 3:397-417.
- Casanova M, Heck HD. 1987. Further studies of the metabolic incorporation and covalent binding of inhaled [3H]- and [14C]formaldehyde in Fischer-344 rats: effects of glutathione depletion. *Toxicol Appl Pharmacol*. 15;89(1):105-21.
- Casanova M, Heck HD, Everitt JI, Harrington WW, Jr., Popp JA. 1988. Formaldehyde concentrations in the blood of rhesus monkeys after inhalation exposure. *Food Chem Toxicol* 26(8):715-716.
- Casanova M, Morgan KT, Steinhagen WH, Everitt JI, Popp JA, Heck HD. 1991. 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*, v. 17, no. 2:409-428.
- Casset A, Marchand C, Purohit A, Le Calve S, Uring-Lambert B, Donnay C, Meyer P, De Blay F. 2006. Inhaled formaldehyde exposure: Effect on bronchial response to mite allergen in sensitized asthma patients *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, V. 61, Issue 11:1344-1350.
- Chang JC, Steinhagen WH, Barrow CS. 1981. Effect of single or repeated formaldehyde exposure on minute volume of B6C3F1 mice and F-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol.*, v. 61, no. 3:451-459.
- Chang JCF, Gross EA, Swenberg JA, Barrow CS. 1983. Nasal cavity deposition, histopathology, and cell proliferation after single or repeated formaldehyde exposures in B6C3F1 mice and F-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 68, 161-176.
- Checkoway H, Dell LD, Boffetta P, Gallagher AE, Crawford L, Lees PSJ, Mundt KA. 2015. Formaldehyde Exposure and Mortality Risks From Acute Myeloid Leukemia and Other Lymphohematopoietic Malignancies in the US National Cancer Institute Cohort Study of Workers in Formaldehyde Industries. *J Occup Environ Med*; 57(7): 785–794.
- Coggon D, Harris EC, Poole J, Palmer KT. 2003. Extended follow-up of a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde: *J Natl Cancer Inst*, v. 95, no. 21:1608-1615.
- Coggon D, Ntani G, Harris EC, Palmer KT. 2014. Upper airway cancer, myeloid leukemia, and other cancers in a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde. *Am J Epidemiol*;179(11):1301-11.
- Collins JJ, Lineker GA. 2004. A review and meta-analysis of formaldehyde exposure and leukemia. *Regul Toxicol Pharmacol*, 40:81–91.

- Collins JJ, Ness R, Tyl RW, Krivanek N, Esmen NA, Hall TA. 2001. A Review of Adverse Pregnancy Outcomes and Formaldehyde Exposure in Human and Animal Studies. *Regul Toxicol Pharmacol*; 34:17–34.
- Conolly RB, Kimbell JS, Janszen DB, Miller FJ. 2002. Dose Response for Formaldehyde-Induced Cytotoxicity in the Human Respiratory Tract. *Regul Toxicol Pharmacol* 35, 32–43.
- Conolly RB, Kimbell JS, Janszen D, Schlosser PM, Kalisak D, Preston J, Miller FJ. 2004. Human respiratory tract cancer risks of inhaled formaldehyde: dose-response predictions derived from biologically-motivated computational modeling of a combined rodent and human dataset. *Toxicol Sci*, v. 82, no. 1:279-296.
- Costa S, Coelho P, Costa C, Silva S, Mayan O, Santos LS, Gaspar J, Teixeira JP. 2008. Genotoxic damage in pathology anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde. *Toxicology*, 252:40–48.
- Costa S, Garcia-Leston J, Coelho M, Coelho P, Costa C, Silva S, Porto B, Laffon B, Teixeira JP. 2013. Cytogenetic and immunological effects associated with occupational formaldehyde exposure. *J Toxicol Environ Health A*, 76:217–229.
- Costa S, Pina C, Coelho P, Costa C, Silva S, Porto B, Laffon B, Teixeira JP. 2011. Occupational exposure to formaldehyde: genotoxic risk evaluation by comet assay and micronucleus test using human peripheral lymphocytes. *J Toxicol Environ Health A*, 74:1040–1051.
- Dallongeville A, Costet N, Zmirou-Navier D, Le Bot B, Chevrier C, Deguen S, Annesi-Maesano I, Blanchard O. 2015. Volatile and semi-volatile organic compounds of respiratory health relevance in French dwellings. *Indoor Air* 26: 426–438.
- Dannemiller KC, Murphy JS, Dixon SL, Penell KG, Suuberg EM, Jacobs DE, Sandel M. 2012. Formaldehyde concentrations in household air of asthma patients determined using colorimetric detector tubes. *Indoor Air* 23: 285–294.
- Doty RL, Cometto-Muniz JE, Jalowayski AA, Dalton P, Kendal-Reed M, Hodgson M. 2004. Assessment of upper respiratory tract and ocular irritative effects of volatile chemicals in humans. *Critic Rev Toxicol*, 34:85-142.
- Duong A, Steinmaus C, McHale CM, Vaughan CP, Zhang L. 2011. Reproductive and developmental toxicity of formaldehyde: A systematic review. *Mutat Res*, 728:118-138.
- Edling C, Hellquist H, Odqvist L. 1988. Occupational exposure to formaldehyde and histopathological changes in the nasal mucosa. *Br.J.Ind.Med*, v. 45, no. 11:761-765.
- Ezratty V, Bonay M, Neukirch C, Orset-Guillossou G, Dehoux M, Koscielny S, Cabanes PA, Lambrozo J, Aubier M. 2007. Effect of formaldehyde on asthmatic response to inhaled allergen challenge: *Environ Health Perspect*, v. 115, no. 2:210-214.
- Fenech M, Nersesyan A, Knasmueller S. 2016. Review. A systematic review of the association between occupational exposure to formaldehyde and effects on chromosomal DNA damage measured using the cytokinesis-block micronucleus assay in lymphocytes. *Mutation Research* 770:46–57.
- Franklin P, Dingle P, Stick S. 2000. Raised exhaled nitric oxide in healthy children is associated with domestic formaldehyde levels. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1757–1759.
- Garrett MH, Hooper MA, Hooper BM, Rayment PR, Abramson MJ. 1999. Increased risk of allergy in children due to formaldehyde exposure in homes. *Allergy* 54, 330-337.
- Gaylor DW, Lutz WK, Conolly RB. 2004. Statistical Analysis of Nonmonotonic Dose-Response Relationships: Research Design and Analysis of Nasal Cell Proliferation in Rats Exposed to Formaldehyde. *Toxicol Sci* 77, 158–164.
- Golden R, 2011. Identifying an indoor air exposure limit for formaldehyde considering both irritation and cancer hazards. *Crit Rev Toxicol*, 41(8):672-721.
- Golden R, Valentini M. 2014. Formaldehyde and methylene glycol equivalence: Critical assessment of chemical and toxicological aspects. *Regul Toxicol Pharmacol* 69:178-186.

- Green DJ, Sauder LR, Kulle TJ, Bascom R. 1987. Acute response to 3.0 ppm formaldehyde in exercising healthy nonsmokers and asthmatics. *Am Rev Respir Dis*, 135:1261-1266.
- Hanrahan LP, Dally KA, Anderson HA, Kanarek MS, Rankin J. 1984. Formaldehyde vapor in mobile homes: a cross sectional survey of concentrations and irritant effects. *Am J Public Health*;74(9):1026–1027.
- Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Blair A. 2003. Mortality From Lymphohematopoietic Malignancies Among Workers in Formaldehyde Industries. *J Natl Cancer Inst*;95:1615–23.
- Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Blair A. 2004. Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *Am J Epidemiol*, v. 159, no. 12:1117-1130.
- Hauptmann M, Stewart PA, Lubin JH, Beane Freeman LE, Hornung RW, Herrick RF, Hoover RN, Fraumeni Jr JF, Blair A, Hayes RB. 2009. Mortality From Lymphohematopoietic Malignancies and Brain Cancer Among Embalmers Exposed to Formaldehyde. *J Natl Cancer Inst*;101:1696–1708.
- He JL, Jin LF, Jin HY. 1998. Detection of cytogenetic effects in peripheral lymphocytes of students exposed to formaldehyde with cytokinesis-blocked micronucleus assay. *Biomed Environ Sci*, 11:87–92.
- Heck HD, Casanova M. 2004. The implausibility of leukemia induction by formaldehyde: a critical review of the biological evidence on distant-site toxicity. *Regul Toxicol Pharmacol*. Oct;40(2):92-106.
- Heck HD, Casanova-Schmitz M, Dodd PB, Schachter EN, Witek TJ, Tosun T. 1985. Formaldehyde (CH₂O) concentrations in the blood of humans and Fischer-344 rats exposed to CH₂O under controlled conditions. *Am Ind Hyg Assoc J* 46(1): 1-3.
- Holmström M, Wilhelmsson B, Hellquist H et Rosen G. 1989. Histological changes in the nasal mucosa in persons occupationally exposed to formaldehyde alone and in combination with wood dust. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 107:120-129.
- Horvath EP, Anderson H, Pierce WE. 1988. Effects of formaldehyde on the mucous membranes and lungs: A study of an industrial population. *J Am Med Assoc* 259:701-707.
- Hsu NY, Lee CC, Wang JY, Li YC, Chang HW, Chen CY, Bornehag CG, Wu PC, Sundell, Su HJ. 2012. Predicted risk of childhood allergy, asthma, and reported symptoms using measured phthalate exposure in dust and urine. *Indoor Air* 22:186–199.
- Hulin M, Caillaud D, Annesi-Maesano I. 2010. Indoor air pollution and childhood asthma: variations between urban and rural areas. *Indoor Air* 20:502–514.
- Hwang G, Yoon C, Choi J. 2011. A case-control study: exposure assessment of VOCs and formaldehyde for asthma in children. *Aerosol Air Qual Res* 11:908–914.
- Iarmarcovai G, Bonassi S, Sari-Minodier I, Baciuchka-Palmaro M, Botta A, Orsiere T. 2007. Exposure to genotoxic agents, host factors, and lifestyle influence the number of centromeric signals in micronuclei: a pooled re-analysis. *Mutat Res*, 615:18–27.
- Jiang S, Yu L, Cheng J, Leng S, Dai Y, Zhang Y, Niu Y, Yan H, Qu W, Zhang C, Zhang K, Yang R, Zhou L, Zheng Y. 2010. Genomic damages in peripheral blood lymphocytes and association with polymorphisms of three glutathione S-transferases in workers exposed to formaldehyde. *Mutat Res*, 695:9–15.
- Kerns WD, Pavkov KL, Donofrio DJ, Gralla EJ, Swenberg JA. 1983. Carcinogenicity of Formaldehyde in Rats and Mice after Long-Term Inhalation Exposure. *Cancer Research*. Vol 43(9):4382-4392.
- Kilburn KH, Seidman BC, and Warshaw R. 1985. Neurobehavioral and respiratory symptoms of formaldehyde and xylene exposure in histology technicians: *Arch. Environ. Health*, v. 40, no. 4:229-233.
- Kilburn KH. 1994. Neurobehavioral impairment and seizures from formaldehyde. *Arch Environ Health*, v. 49, no. 1:37-44.

- Kim J-L, Elfman L, Wieslander G, Ferm M, Toren K, Nordbäck D. 2011. Respiratory health among Korean pupils in relation to home, school and outdoor environment. *J Korean Med Sci* 26:166–173.
- Krakowiak A, Gorski P, Pazdrak K, Ruta U. 1998. Airway response to formaldehyde inhalation in asthmatic subjects with suspected respiratory formaldehyde sensitization. *Am J Ind Med*, 33,3:274-281.
- Kriebel D, Myers D, Cheng M, Woskie S, Cocanour B. 2001. Short-term effects of formaldehyde on peak expiratory flow and irritant symptoms. *Arch Environ Health*;56(1):11-8.
- Krzyzanowski M, Quackenboss JJ, Lebowitz MD. 1990. Chronic respiratory effects of indoor formaldehyde exposure. *Environ Res* 52:117-125.
- Kulle TJ, Sauder LR, Hebel JR, Green DJ, Chatham MD. 1987. Formaldehyde dose-response in healthy nonsmokers. *JAPCA*. Vol 37, no. 8:919-924.
- Kuwabara Y, Alexeeff GV, Broadwin R, Salmon AG. 2007. Evaluation and Application of the RD50 for Determining Acceptable Exposure Levels of Airborne Sensory Irritants for the General Public. *Environ Health Perspect*; 115(11): 1609–1616.
- Ladeira C, Viegas S, Carolino E, Gomes MC, Brito M. 2013. The influence of genetic polymorphisms in XRCC3 and ADH5 genes on the frequency of genotoxicity biomarkers in workers exposed to formaldehyde. *Environ Mol Mutagen*, 54:213–221
- Ladeira C, Viegas S, Carolino E, Prista J, Gomes MC, Brito M. 2011. Genotoxicity biomarkers in occupational exposure to formaldehyde—the case of histopathology laboratories. *Mutat Res*, 721:15–20.
- Lang I, Bruckner T, Triebig G. 2008. Formaldehyde and chemosensory irritation in humans: A controlled human exposure study. *Regul Toxicol Pharmacol*, 50:23–36.
- Lee HK, Alarie Y, Karol MH. 1984. Induction of formaldehyde sensitivity in guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol*;75(1):147-55.
- Lin D, Guo Y, Yi J, Kuang D, Li X, Deng H, Huang K, Guan L, He Y, Zhang X, Hu D, Zhang Z, Zheng H, Zhang X, McHale CM, Wu T. 2013. Occupational exposure to formaldehyde and genetic damage in the peripheral blood lymphocytes of plywood workers. *J Occup Health*, 55:284–291
- Lu K, Collins LB, Ru H, Bermudez E, Swenberg JA. 2010. Distribution of DNA adducts caused by inhaled formaldehyde is consistent with induction of nasal carcinoma but not leukemia. *Toxicol Sci* 116:441–451.
- Madureira J, Paciencia I, Rufo J, Ramos E, Barros H, Teixeira JP, Fernandes EO. 2015. Indoor air quality in schools and its relationship with children's respiratory symptoms. *Atmos Environ* 118:145–156.
- Maronpot RR, Miller RA, Clarke WJ, Westerberg RB, Decker JR, Moss OR. 1986. Toxicity of formaldehyde vapor in B6C3F1 mice exposed for 13 weeks. *Toxicology*, 41, 3, 253-266.
- Marcon A, Fracasso ME, Marchetti P, Doria D, Girardi P, Guarda L, Pesce G, Pironi V, Ricci P, de Marco R. 2014. Outdoor formaldehyde and NO₂ exposures and markers of genotoxicity in children living near chipboard industries. *Environ Health Perspect*, 122:639–645.
- Marsh GM, Youk AO. 2004. Reevaluation of mortality risks from leukemia in the formaldehyde cohort study of the National Cancer Institute. *Regul Toxicol Pharmacol* 40(2), 113-124.
- Marsh GM, Youk AO, Buchanich JM, Erdal S, Esmen NA. 2007a. Work in the metal industry and nasopharyngeal cancer mortality among formaldehyde-exposed workers: *Regul Toxicol Pharmacol*, v. 48, no. 3:308-319.
- Marsh GM, Youk AO, Morfeld P. 2007b. Mis-specified and non-robust mortality risk models for nasopharyngeal cancer in the National Cancer Institute formaldehyde worker cohort study: *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. 47, no. 1:59-67.
- Marsh GM, Morfeld P, Zimmerman SD, Liu Y, Balmert LC. 2016. An updated reanalysis of the mortality risk from nasopharyngeal cancer in the National Cancer Institute formaldehyde worker cohort study. *J Occup Med Toxicol*;11:8.

- Martins PC, Valente J, Papoila AL, Caires I, Araújo- Martins J, Mata P, Lopes M, Torres S, Rosado-Pinto J, Borrego C, Annesi-Maesano I, Neuparth N. 2012. Airways changes related to air pollution exposure in wheezing children. *Eur Respir J* 39:246–253.
- McGregor D, Bolt H, Cogliano V, Richter-Reichhelm HB. 2006. 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*; 36(10): 821-835.
- McGwin Jr G, Lienert J, Kennedy Jr JI. 2010. Formaldehyde Exposure and Asthma in Children: A Systematic Review. *Environ Health Perspect* 118:313–317.
- Meyers AR, Pinkerton LE, Hein MJ. 2013. Cohort mortality study of garment industry workers exposed to formaldehyde: update and internal comparisons. *Am J Ind Med*; 56(9):1027-39.
- Mi YH, Norbäck D, Tao J, Mi YL, Ferm M. 2006. Current asthma and respiratory symptoms among pupils in Shanghai, China: influence of building ventilation, nitrogen dioxide, ozone, and formaldehyde in classrooms. *Indoor Air* 16:454–464.
- Moeller BC, Lu K, Doyle-Eisele M, McDonald J, Gigliotti A, Swenberg JA. 2011. Determination of N²-hydroxymethyl-dG adducts in the nasal epithelium and bone marrow of nonhuman primates following ¹³CD₂-formaldehyde inhalation exposure. *Chem Res Toxicol*;24:162–164.
- Möhner M, Wend A. 2016. A diagnostic bias might be a much simpler explanation for the apparently elevated risk for nasopharyngeal cancer with respect to formaldehyde. *J Occup Med Toxicol*;11:54.
- Monticello TM, Miller FJ, Morgan KT. 1991. Regional increases in rat nasal epithelial cell proliferation following acute and subchronic inhalation of formaldehyde. *Toxicol Appl Pharmacol* 111:409-421.
- Monticello TM, Morgan KT, Everitt JI, Popp JA. 1989. Effects of formaldehyde gas on the respiratory tract of rhesus monkeys. Pathology and cell proliferation. *Am J Pathol* 134(3): 515-527.
- Monticello TM, Swenberg JA, Gross EA, Leininger JR, Kimbell JS, Seilkop S, Starr TB, Gibson JE, Morgan KT. 1996. Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells: *Cancer Res.*, v. 56, no. 5:1012-1022.
- Mueller JU, Bruckner T. 2013. Exposure study to examine chemosensory effects of formaldehyde on hyposensitive and hypersensitive males, *International Archives of Occupational and Environmental Health* V. 86, Issue 1:107-117.
- Nielsen GD, Hougaard KS, Larsen ST, Hammer M, Wolkoff P, Clausen PA, Wilkins CK, Alarie Y. 1999. Acute airway effects of formaldehyde and ozone in BALB/c mice. *Hum Exp Toxicol* 18:400–409.
- Nielsen GD, Larsen ST, Wolkoff P. 2017. Re-evaluation of the WHO (2010) formaldehyde indoor air quality guideline for cancer risk assessment. *Arch Toxicol*; 91(1): 35–61.
- Olsen JH, Dossing M. 1982. Formaldehyde induced symptoms in day care centers. *Am Ind Hyg Assoc J*;43:366-370.
- Orsiere T, Sari-Minodier I, Iarmarcovai G, Botta A. 2006. Genotoxic risk assessment of pathology and anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde by use of personal air sampling and analysis of DNA damage in peripheral lymphocytes. *Mutat Res*, 605:30–41.
- Pala M, Ugolini D, Ceppi M, Rizzo F, Maiorana L, Bolognesi C, Schiliro T, Gilli G, Bigatti P, Bono R, Vecchio D. 2008. Occupational exposure to formaldehyde and biological monitoring of Research Institute workers. *Cancer Detec Prev*, 32:121–126.
- Patterson R, Pateras V, Grammer LC, Harris KE. 1986. Human antibodies against formaldehyde-human serum albumin conjugates or human serum albumin in individuals exposed to formaldehyde. *Int Arch Allergy Appl Immunol*;79(1):53-9.
- Paustenbach D, Alarie Y, Kulle T, Smith R, Swenberg J, Witschi H, Horowitz S. 1997. A recommended occupational exposure limit for formaldehyde based on irritation. *J Toxicol Environ Health*, 50:217-263.

- Pazdrak K, Gorski P, Krakowiak A, Ruta U. 1993. Changes in nasal lavage fluid due to formaldehyde inhalation. *Int Arch Occup Environ Health*, 64:515-519.
- Petteffi GP, Basso da Silva L, Antunes MV, Wilhelm C, Valandro ET, Glaeser J, Kaefer D, Linden R. 2016. Evaluation of genotoxicity in workers exposed to low levels of formaldehyde in a furniture manufacturing facility. *Toxicol Industrial Health*. Vol. 32(10) 1763–1773.
- Pinkerton LE, Hein MJ, Stayner LT. 2004. Mortality among a cohort of garment workers exposed to formaldehyde: an update. *Occup Environ Med*, v. 61, no. 3:193-200.
- Pira E, Romano C, Verga F, La Vecchia C. 2014. Mortality from lymphohematopoietic neoplasms and other causes in a cohort of laminated plastic workers exposed to formaldehyde. *Cancer Causes & Control* V. 25, Issue 10:1343-1349.
- Raaschou-Nielsen, Hermansen MN, Loland L, Buchvald F, Pipper CB, Sørensen M, Loft S, Bisgaard H. 2010. Long-term exposure to indoor air pollution and wheezing symptoms in infants. *Indoor Air* 20:159–167.
- Rietbrock V. 1969. Kinetik und wege des Methanol-umsatzes. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmakol Exp Pathol*. 263:88-105.
- Ritchie IM, Lehnen RG. 1987. Formaldehyde-related health complaints of residents living in mobile and conventional homes. *Am J Public Health*;77(3):323-8.
- Roda C, Guihenneuc-Jouyaux C, Momas I. 2013. Environmental triggers of nocturnal dry cough in infancy: new insights about chronic domestic exposure to formaldehyde in the PARIS birth cohort. *Environ Res* 123:46–51.
- Rumchev KB, Spickett JT, Bulsara MK, Phillips MR, Stick SM. 2002. Domestic exposure to formaldehyde significantly increases the risk of asthma in young children. *Eur Respir J*; 20:403–408.
- Schlosser PM, Lilly PD, Conolly RB. 2003. Benchmark dose risk assessment for formaldehyde using airflow modeling and a single-compartment, DNA-protein cross-link dosimetry model to estimate human equivalent doses. *Risk Anal* 23:473-487.
- Schram-Bijkerk D, van Kempen EE, Knol A, Boucher. 2013. The burden of disease related to indoor air in the Netherlands: do different methods lead to different results? *Occup Environ Med*;70(2):126-32.
- Sauder LR, Chatham MD, Green DJ, Kulle TJ. 1986. Acute pulmonary response to formaldehyde exposure in healthy subjects. *J Occup Med*, 28:420-424.
- Sauder LR, Green DJ, Chatham MD, Kulle TJ. 1987. Acute pulmonary response of asthmatics to 3.0 ppm formaldehyde. *Toxicol Ind Health*, 3:569-578.
- Schaper M. 1993. Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. *Am Ind Hyg Assoc J*;54(9):488–544.
- Sellakumar AR, Snyder CA, Solomon JJ, Albert RE. 1985. Carcinogenicity of formaldehyde and hydrogen chloride in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*;81(3 Pt 1):401-6.
- Skog E. 1950. A Toxicological Investigation of Lower Aliphatic Aldehydes. I. Toxicity of Formaldehyde, Acetaldehyde, Propionaldehyde and Butyraldehyde; as well as of Acrolein and Crotonaldehyde. *Acta pharmacol*;6:299-318.
- Smedje G, Norbäck D. 2001. Incidence of asthma diagnosis and self-reported allergy in relation to the school environment - a four-year follow-up study in schoolchildren. *Int J Tuberc Lung Dis*;5(11):1059-66.
- Soffritti M, Belpoggi F, Lambertini L, Lauriola M, Padovani M, Maltoni C. 2002. Results of Long-Term Experimental Studies on the Carcinogenicity of Formaldehyde and Acetaldehyde in Rats. *Ann NY Acad Sci*;982: 87–105.
- Souza AD, Devi R. 2014. Cytokinesis blocked micronucleus assay of peripheral lymphocytes revealing the genotoxic effect of formaldehyde exposure. *Clin Anat*, 27:308–312.

- Speit G, Schmid O. 2006. Local genotoxic effects of formaldehyde in humans measured by the micronucleus test with exfoliated epithelial cells. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, v. 613, no. 1:1-9.
- Speit G, Kühner S, Linsenmeyer R, Schütz P. 2011. Does formaldehyde induce aneuploidy? *Mutagenesis*. Nov;26(6):805-811.
- Starr TB, Swenberg JA. 2016. The bottom-up approach to bounding potential low-dose cancer risks from formaldehyde: an update. *Regul Toxicol Pharmacol*;77:167–174.
- Suruda A, Schulte P, Boeniger M, Hayes RB, Livingston GK, Steenland K, Stewart P, Herrick R, Douthit D, Fingerhut MA. 1993. Cytogenetic effects of formaldehyde exposure in students of mortuary science. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 2:453–460.
- Swenberg JA, Barrow CS, Boreiko CJ, Heck HD, Levine RJ, Morgan KT, Starr TB. 1983. Non-linear biological responses to formaldehyde and their implications for carcinogenic risk assessment. *Carcinogenesis*. Vol.4 No.8:945-952.
- Venn AJ, Cooper M, Antoniak M, Laughlin C, Britton J, Lewis SA. 2003. Effects of volatile organic compounds, damp, and other environmental exposures in the home on wheezing illness in children. *Thorax* 58:955–960.
- Viegas S, Ladeira C, Nunes C, Malta-Vacas J, Gomes M, Brito M, Mendonca P, Prista J. 2010. Genotoxic effects in occupational exposure to formaldehyde: a study in anatomy and pathology laboratories and formaldehyde-resins production. *J Occup Med Toxicol*, 5:25.
- Wang M, Cheng G, Balbo S, Carmella SG, Villalta PW, Hecht SS. 2009. Clear Differences in Levels of a Formaldehyde-DNA Adduct in Leukocytes of Smokers and Nonsmokers. *Cancer Res* 69(18):7170-7174.
- Wilhelmsson B et Holmstrom M. 1992. Possible mechanisms of formaldehyde-induced discomfort in the upper airways. *Scand J Work Environ Health*, v. 18, no. 6:403-407.
- Wilmer JWGM, Woutersen RA, Appelman LM, Leeman WR, Feron VJ. 1987. Subacute (4-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats: 8-hour intermittent versus 8-hour continuous exposures. *J Appl Toxicol*, Volume 7, Issue 1:15-16.
- Wilmer JW, Woutersen RA, Appelman LM. 1989. Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats: 8-hour intermittent versus 8-hour continuous exposures. *Toxicol Lett* 47:287-293.
- Wolkoff P. 2016. External eye symptoms in indoor environments. *Indoor Air*.
- Woutersen RA, Appelman LM, Wilmer JW, Falke HE, Feron VJ. 1987. Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in rats. *J Appl Toxicol*, v. 7, no. 1:43-49.
- Woutersen RA, van Garderen-Hoetmer A, Bruijntjes JP, Zwart A, Feron VJ. 1989. Nasal tumours in rats after severe injury to the nasal mucosa and prolonged exposure to 10 ppm formaldehyde: *J Appl Toxicol*, v. 9, no. 1:39-46.
- Yeatts KB, El-Sadig M, Leith D, Kalsbeek W, Al-Maskari F, Couper D, Funk WE, Zoubeidi T, Chan RL, Trent CB, Davidson CA, Boundy MG, Kassab MM, Hasan MY, Rusyn I, Gibson JM, Olshan AF. 2012. Indoor air pollutants and health in the United Arab Emirates. *Environ Health Perspect*;120:687–694.
- Ying CJ, Yan WS, Zhao MY, Ye XL, Xie H, Yin SY, Zhu XS. 1997. Micronuclei in nasal mucosa, oral mucosa and lymphocytes in students exposed to formaldehyde vapor in anatomy class. *Biomed Environ Sci*, 10:451–455.
- Yu R, Lai Y, Hartwell HJ, Moeller BC, Doyle-Eisele M, Kracko D, Bodnar WM, Starr TB, Swenberg JA. 2015. Formation, Accumulation, and Hydrolysis of Endogenous and Exogenous Formaldehyde-Induced DNA Damage. *Toxicol Sci* 146(1),170–182.
- Zeller J, Neuss S, Mueller JU, Kuhner S, Holzmann K, Hogel J, Klingmann C, Bruckner T, Triebig G, Speit G. 2011. Assessment of genotoxic effects and changes in gene expression in humans exposed to formaldehyde by inhalation under controlled conditions. *Mutagenesis*, 26:555–561.

Zhang L, Beane Freeman LE, Nakamura J, Hecht SS, Vandenberg JJ, Smith MT, Sonawane BR. 2010. Formaldehyde and Leukemia: Epidemiology, Potential Mechanisms, and Implications for Risk Assessment Environmental and Molecular. *Mutagenesis* 51:181-191.

Zhang L, Steinmaus C, Eastmond DA, Xin XK, Smith MT. 2009. Review. Formaldehyde exposure and leukemia: A new meta-analysis and potential Mechanisms. *Mutation Research* 681:150–168.

Zhao Z, Zhang Z, Wang Z, Ferm M, Liang Y, Norbäck D. 2008. Asthmatic symptoms among pupils in relation to winter indoor and outdoor air pollution in schools in Taiyuan, China. *Environ Health Perspect* 116:90–97.

8.2 Rapports

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

Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset). 2007. Valeurs guides de qualité d'air intérieur. Le formaldéhyde.

Afsset. 2008. 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.

Afsset. 2008. Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le formaldéhyde [n°CAS : 50-00-0].

Agence nationale de sécurité sanitaire (Anses). 2011. CLH report Proposal for Harmonised Classification and Labelling Based on Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2. Substance Name: FORMALDEHYDE.

Anses. 2015. Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Guide d'élaboration de VTR. Seconde édition. Mise à jour 2015.

Anses. 2017a. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à une analyse de la meilleure option de gestion des risques professionnels générés par le formaldéhyde (n°CAS 50-00-0).

Anses. 2017b. Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu du travail. Formaldéhyde.

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). 2006a. Assessment of the Carcinogenicity of Formaldehyde [CAS No. 50-00-0]. Bericht zur Bewertung der Karzinogenität von Formaldehyd. Schulte A, Bernauer U, Madle S, Mielke H, Herbst U, Richter-Reichhelm H, Apple KE, Gundert-Remy U.

BfR. 2006b. Toxicological Assessment of Formaldehyde. Opinion of BfR. No. 023/2006 of 30 March 2006.

Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Formaldehyde, 2-butoxyethanol and 1-tert-butoxy-2-propanol. Vol 88. 2006. Lyon, CIRC.

CIRC. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Vol 100F. 2012. Lyon, CIRC.

ECHA (European Chemical Agency). 2012. Committee for Risk Assessment RAC. Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Formaldehyde.

ECHA. <https://echa.europa.eu/fr> . Consulté le 10/09/16.

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm). Susceptibilités génétiques et expositions professionnelles. 2001:41-42.

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

National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS). 2006. Formaldéhyde. Australian Government. Department of Health and Aging. Priority Existing Chemical. Assessment Report No. 28.

National Research Council of the National Academies (NRC). 2014. Review of the formaldehyde assessment in the National Toxicology Program, 12th Report on Carcinogens. The National Academies Press, Washington. ISBN-13: 978-0-309-31227-1.

Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA). 2014. TSD for Noncancer RELs. Appendix D. Individual Acute, 8-Hour, and Chronic Reference Exposure Level Summaries. December 2008 (updated July 2014).

Organisation mondiale de la santé (OMS). 2010. WHO Guidelines for indoor air quality. Selected pollutants

Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. 2016. SCOEL/REC/125. Formaldéhyde. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. Bolt HM, Johanson G, Nielsen GD, Papameletiou D, Klein CL. Adopted 30 June 2016.

Texas Commission on Environmental Quality (TCEQ). 2015. Formaldéhyde. CAS Registry Number: 50-00-0. Development Support Document Final, August 7, 2008. Accessible 2013. 24-Hour Reference Value added, September 14, 2015. Prepared by Joseph T. Haney, Jr., M.S., Toxicology Division.

8.3 Thèses

Marchand C. 2005. Incidences des teneurs en aldéhydes mesurées dans l'air intérieur et extérieur sur des patients sujets à l'asthme. Thèse présentée à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg. Discipline : Chimie – Physique. Soutenue publiquement le 2 décembre 2005.

ANNEXES

Annexe 1 : Tests de génotoxicité du formaldéhyde

Table 1 : Données *in vitro*

Test	Type cellulaire	Concentration	Activation métabolique	Observations et remarques	Référence
MICRO-ORGANISMES					
Induction de prophage, test de réparation SOS, Cassure de brins, pontages	Plasmide pUC13	0,0075 mg/l	Non	Positif	Kuykendall 1992*
Induction de prophage, test de réparation SOS, Cassure de brins, pontages	E. coli	20 mg/l	Non	Positif	Le Curieux 1993*
Mutation réverse	TA 98, TA 100, TA 1535 et TA 1537	1-333 µg/boite	Avec et sans	Positif	Haworth 1983
Mutation réverse	TA 97, TA 98, TA 100, TA 102 et TA 104	Approx 0,3-1,7 µmoles/boite	Non	Positif	Marnett 1985
Mutation réverse	TA 100	Approx 0,05-1,5 mM	Avec et sans	Positif	Schmid 1986
Mutation directe ou réverse	E. coli K12	18,8 mg/l	Non	Positif	Graves 1994*
Mutation réverse	TA 102	Jusqu'à 5 mg/l	Avec et sans	Négatif	BASF 1986 #
Mutation réverse	TA 102	10 mg/l	Non	Positif	Le Curieux 1993*
Mutation réverse	TA 100, TA 102, TA 98	9,3; 35,7; 17,9 µg/ml	Non	Positif	O'Donovan 1993*
Mutation réverse	TA 1535, TA 1537, TA 1538	143 mg/l	Non	Négatif	O'Donovan 1993*
Mutation réverse	TA 102	0,1-0,25 µg/boite	Non	Positif	Chang 1997*
Mutation réverse	TA 102	6,25-50 µg/boite	Non	Positif	Dillon 1998*
Mutation réverse	TA 7005 (his ⁺)	2 µg/boite	Non	Positif	Ohta 2000*
Mutation réverse (Ames II)	TAMix (TA 7001- TA 7002 – TA 7003 – TA 7004 – TA 7005- TA 7006) TA 98 (frameshift)	4,44-4400 µg/ml	Avec et sans	Positif sans S9 pour TAMix mais pas TA 98	Kamber 2009
Mutation réverse	E. coli WP2	35,7 mg/l	Non	Positif	O'Donovan 1993*

Test	Type cellulaire	Concentration	Activation métabolique	Observations et remarques	Référence
Mutation réverse	E. coli WP3104P	5 µg/boîte	Non	Faiblement positif	Ohta 1999*
Mutation réverse	E. coli WP3104P	2 µg/boîte	Non	Positif	Ohta 2000*
Recombinaison mitotique	S. cerevisiae	18,5 mg/l (616 µM)	Non	Positif	Zimmermann 1992*
Mutation directe	N. crassa (heterokoyons, souches H-12 et H-59)	0,01% (3,33 mM)	Non	Positif	De Serres 1999*
Micronoyau	T. pallida	300 mg.m ⁻³ /6h	Non	Positif	Batahla 1999*
CELLULES DE MAMMIFERES (sauf cellules humaines)					
Adduits à l'ADN	Calf thymus DNA	0,1-50 mM (3-1'500 mg/l)	Non	Positif	Lu 2009
Pontages ADN protéines	Lignée cellulaire C18 épithéliale trachéale de rat	100-400 µM (3-12 mg/l) (90 min)	Non	Positif	Cosma 1988
Pontages ADN protéines	Cellules ovariennes de Hamster Chinois	0,25-59 mM (7,5-1770 mg/l)	Non	Positif	Olin 1996*
Pontages ADN protéines	Hépatocytes de souris mâle B6C3F1, femelles CD1, et rats mâles F344	Non précisé	Oui	Faiblement positif	Casanova 1997*
Pontages ADN protéines	Cellules V79 de Hamster Chinois	0,125-0,5 mM (3,75-15 mg/l)	Non	Positif	Merck 1998
Test des comètes	Cellules de lymphome L5178Y de souris	31,25-500 µM, 2h (0,9-15 mg/l)	Non	Positif pour DPX	Speit 2002
Test des comètes	Cellules V79 de Hamster Chinois	0,001-200 µM (0,03-6000 µg/l)	Non	Positif pour DPX	Speit 2007
Cassure de brin d'ADN	Lignée cellulaire C18 épithéliale trachéale de rat	100-400 µM (3-12 mg/l) (90 min)	Non	Positif	Cosma 1988
Cassure de brin d'ADN	Hépatocytes de rat	22,5 mg/l (0,75 mM)	Non	Positif	Demkowicz-Dobrzanski 1992*
Test des comètes	Cellules V79 de Hamster Chinois	0,001-200 µM (0,03-6000 µg/l)	Non	Négatif	Speit 2007

Test	Type cellulaire	Concentration	Activation métabolique	Observations et remarques	Référence
Synthèse non programmée d'ADN	Cellules embryonnaires d'Hamster Syrien	0,3-3 mg/l (10-100 µM)	Non	Positif	Hamaguchi 2000*
Echange de chromatides sœurs	Cellules ovariennes de Hamster Chinois	0,2-16 µg/ml (6.7-533 µM)	Avec et sans	Positif	Galloway 1985
Echange de chromatides sœurs	Cellules V79 de Hamster Chinois	0,0125-0,125 mM (0,375-3,75 mg/l)	Non	Positif	Merck 1998
Echange de chromatides sœurs	Cellules embryonnaires d'Hamster Syrien	0-33 µM (0-1 mg/l)	Non	Positif	Miyachi 2005
Echange de chromatides sœurs	Cellules V79 de Hamster Chinois	0,001-200 µM (0,03-6000 µg/l)	Non	Positif	Speit 2007
Echange de chromatides sœurs	Cellules V79 de Hamster Chinois	50-300 µM (1,5-9 mg/l)	Non	Positif	Neuss 2008
Aberration chromosomique	Cellules de Hamster Chinois	6,5 mg/l (0,22 mM)	Avec et sans	Positif	Natarajan 1983*
Aberration chromosomique	Cellules ovariennes de Hamster Chinois	1,1-50 µg/ml (37-1'670 µM)	Avec et sans	Positif	Galloway 1985
Micronoyau	Cellules V79 de Hamster Chinois	0,0125-0,25 mM (0,375-7,5 mg/l)	Non	Positif	Merck 1998
Micronoyau	Cellules V79 de Hamster Chinois	0,001-200 µM (0,03-6000 µg/l)	Non	Positif	Speit 2007
Mutation génique	Cellules V79 de Hamster Chinois	9 mg/l (0,3 mM)	Non	Positif	Grafström 1993*
Mutation génique (HPRT locus)	Cellules V79 de Hamster Chinois	0,0125-0,5 mM (0.375-15 mg/l)	Non	Négatif	Merck 1998
Mutation génique	Cellules de lymphome L5178Y de souris	0,008-0,020 mg/l (0.27-0.67 µM) sans S9 0,040-0,065 mg/l (1.3-2.2 µM) avec S9	Avec et sans	Positif	Blackburn 1991
Mutation génique	Cellules de lymphome L5178Y de souris	0,065 mg/l (2,2 µM) (37% sol.)	Oui	Positif	Mackerer 1996*

Test	Type cellulaire	Concentration	Activation métabolique	Observations et remarques	Référence
Mutation génique	Cellules de lymphome L5178Y de souris	62,5-250 μ M (1.9-7.5 mg/l), 2h (3-6 h selon OCDE 476)	Non	Positif	Speit 2002
CELLULES HUMAINES					
Pontages ADN protéines	Cellules épithéliales pulmonaires et bronchiales	12 mg/l (0,4 mM)	Non	Positif	Grafström 1990*
Pontages ADN protéines	Fibroblastes	0,25-59 mM (7.5-18 mg/l)	Non	Positif	Olin 1996*
Pontages ADN protéines	Globules blancs	0,1-1 mM (3-30 mg/l)	Non	Positif	Shaham 1996*
Pontages ADN protéines	Cellules de lymphome EBV-BL	0,01-0,03 mg/l (0.33-1 μ M)	Non	Positif	Costa 1997*
Pontages ADN protéines	Cellules de la muqueuse gastrique	1 mM (30 mg/l)	Non	Positif	Blasiak 2000*
Pontages ADN protéines	fibroblastes HF/SV, cellules rénales Ad293, cellules pulmonaires A549 + lymphocytes humain	0,02 mM (600 μ g/l)	Non	Positif	Quievryn 2000
Pontages ADN protéines	Lymphocytes	0,1 mM (3 mg/l)	Non	Positif	Andersson 2003*
Pontages ADN protéines	kératinocytes et fibroblastes	0; 12,5; 25, 50, 100 μ M, 8 h (0; 0,38; 0,75; 1,5; 3 mg/l)	Non	Positif pour DPX	Emri 2004
Test des comètes	Lymphocytes du sang périphérique et lignée cellulaire Hela	5-625 μ M (0,15-19 mg/l)	Non	Positif	Liu 2006
Test des comètes	Echantillon sanguin	25-300 μ M (0,75-9 mg/l)	Non	Positif	Schmid 2007
Test des comètes	Cellules pulmonaires A549 et cellules de l'épithélium nasal	100-300 μ M (3-9 mg/l)	Non	Positif	Speit 2008

Test	Type cellulaire	Concentration	Activation métabolique	Observations et remarques	Référence
Pontages ADN protéines	Cellules HepG2 (human liver carcinoma)	25-50-75-100 μ M, 1 h (0,75-1,5-2,25-3 mg/l) Test de réparation 75 μ M, 1 h (+0, 6, 12, 18, 24h d'incubation sans FA)	Non	Positif	Zhao 2009
Test des comètes	A549 Lignées cellulaires pulmonaires	50-300 μ M (1,5-9 mg/l)	Non	Positif	Speit 2010
Test des comètes	Primary human nasal epithelial cells (HNEC)	100-200 μ M (3-6 mg/l)	Non	Positif pour DPX	Neuss, 2010a
Test des comètes	Primary human nasal epithelial cells (HNEC) et lymphocytes	100-300 μ M (3-9 mg/l)	Non	Positif pour les HNEC et lymphocytes directement exposés, négatif pour les lymphocytes en co-culture avec des HNEC exposés	Neuss 2010b
Réparation d'ADN	kératinocytes et fibroblastes	10 μ M (0,3 mg/l) avant irradiation	Non	Positif pour l'inhibition de réparation d'ADN.	Emri 2004
Cassure de brin d'ADN	Cellules épithéliales pulmonaires/bronchiales	12 mg/l (400 μ M)	Non	Positif	Grafström 1990*
Cassure de brin d'ADN	Cellules épithéliales pulmonaires/bronchiales	1 mM (30 mg/l)	Oui	Positif	Vock 1999*
Test des comètes	Lymphocytes du sang périphérique et lignée cellulaire Hela	5-625 μ M (0,15-19 mg/l)	Non	Positif	Liu 2006
Echange de chromatides sœurs	Lymphocytes	0,032-1,0 mM (1-30 mg/l)	Avec et sans	Positif	Schmid 1986
Echange de chromatides sœurs	Echantillon sanguin	25-200 μ M (0,75-6 mg/l)	Non	Positif	Schmid 2007

Test	Type cellulaire	Concentration	Activation métabolique	Observations et remarques	Référence
Echange de chromatides sœurs	Lignée cellulaire du poumon	50-300 µM (1,5-9 mg/l)	Non	Positif	Neuss 2008
Aberration chromosomique	Lymphocytes	0,032-1,0 mM (1-30 mg/l)	Avec et sans	Positif	Schmid 1986
Aberration chromosomique	Lymphocytes	0,5-8 µg/L (17-270 nM)	Non	Positif	Boots company 1986#
Micronoyau	Cellules MRC5CV, XP124 OSV XP, GMO6914 FA	125-500 µM (3,75-15 mg/l)	Non	Positif	Speit 2000*
Micronoyau	Echantillon sanguin	100-400 µM (3-12 mg/l)	Non	Positif dans quelques conditions	Schmid 2007
Mutation génique (HPRT locus)	Lymphoblaste TK6	150 µM (4,5 mg/l) (8 expo séquentielles de 2 h)	Non	Positif	Liber 1989
Mutation génique (HPRT locus)	Cellules épithéliales, bronchiales, fibroblastes	3 mg/l (100 µM)	Non	Positif	Grafström 1990*
Analyses de puces à ADN	Cellules épithéliales nasals primaires	50-100 µM (1,5-3 mg/l) 2 h 50-200 µM (1,5-3 mg/l) 4 h 100-200 µM (3-6 mg/l) 24 h 4 x 20-50 µM (0,6-1,5 mg/l), intervalles de 24 h	Non	Doublément de l'expression de 153 et 887 gènes observé à 100 et 200 µM, 4h, respectivement. Aucun effet significatif observé avec 2 ou 24h de traitement. Les traitements répétés de 50 µM ont changé l'expression de 143 gènes.	Neuss, 2010a

Table 2 : Données expérimentales *in vivo* au site de contact

Test	Espèce	Tissu	Conditions d'exposition	Observations et remarques	Réf.
Adduits à l'ADN	Rats Fischer 344 (mâle) (n=5/8)	Epithélium respiratoire nasal	Inhalation: 12 mg.m ⁻³ , 6 h ou 5 jours (6h/j) (<i>nose-only</i>)	Positif	Lu 2010
Adduits à l'ADN	Rats (n=3-5/groupe)	Moelle osseuse	Inhalation: 0,9; 2,4; 7,1; 11,2 ou 18,7 mg.m ⁻³ , 6h	Positif	Lu 2011

Test	Espèce	Tissu	Conditions d'exposition	Observations et remarques	Réf.
Adduits à l'ADN	Singe Cynomolgus (n=4/groupe)	Emaxilloturbinate nasal	Inhalation: 2,3 ou 7,5 mg.m ⁻³ , 2j (6h/j) (corps entier)	Positif	Moeller 2011
Pontages ADN protéines	Rats	Muqueuse respiratoire nasale	Inhalation: 0,4; 0,9; 2,4; 7,4 ou 12 mg.m ⁻³ , 6 h	Positif	Casanova 1989
Pontages ADN protéines	Singe Rhésus	Tractus respiratoire	Inhalation: 0,9; 2,5 ou 7,4 mg.m ⁻³ , 6h	Positif	Casanova 1991*
Pontages ADN protéines	Rats (n=10/groupe)	Muqueuse nasale	<u>Aigu</u> : Inhalation: 0; 0,9; 2,4; 7,4 ou 18 mg.m ⁻³ , 6 h/j, 81 j (corps entier) + 3 h à 0,8 ; 2,4 ; 7,2 ou 18 mg.m ⁻³ H ¹⁴ CHO (nose-only) avec ou sans pré-exposition <u>Cumulé</u> Inhalation: 0; 7,2 ou 12 mg.m ⁻³ , 6 h/j, 81j (corps entier) + 3 h à 7,2 ou 12 mg.m ⁻³ (nose-only) avec ou sans pré-exposition	Positif	Casanova 1994
Test des comètes	Rats F-344 (n=6/groupe)	Cellules du lavage bronchio alvéolaire	Inhalation: 0, 0,6; 1,2; 2,4; 7,2; 12 ou 18 mg.m ⁻³ , 6 h/j, 5 j/s, 4 semaines	Négatif	Neuss 2010c
Test des comètes	Rats Sprague-Dawley (n=30/groupe)	Cellules pulmonaires	Inhalation: 0, 6,15 ou 12 mg.m ⁻³ , 6 h/s, 5 j/s, 2 semaines	Positif	Sul 2007
Test des comètes	Rats F-344 (n=6/groupe)	Cellules du lavage bronchio alvéolaire	Inhalation: 0, 0,6; 1,2; 2,4; 7,2; 12 et 18 mg.m ⁻³ , 6 h/j, 5 j/s, 4 semaines	Négatif	Neuss 2010c
Aberration Chromosomique	Rats Sprague-Dawley (n=5 mâles /groupe)	Cellules du lavage bronchio alvéolaire	Inhalation: 0, 0,6; 3,6 ou 18 mg.m ⁻³ , 6 h/j, 5 j/s, 1 et 8 semaines (corps entier)	Positif à 18 mg.m ⁻³	Dallas 1992
Micronoyau	Rats	Tractus gastro-intestinal	Oral: 200 mg/kg	Positif dans tous les tissus	Migliore 1989*

Test	Espèce	Tissu	Conditions d'exposition	Observations et remarques	Réf.
Micronoyau	Rats mâle Wistar (n=3/groupe)	Cellules épithéliales nasales	Inhalation: 0 ou 25 mg.m ⁻³ , 6 h/j	Négatif	BASF 2001a#
Micronoyau	Rats mâle Wistar (n=3/groupe)	Cellules épithéliales nasales	Inhalation: 0 ou 25 mg.m ⁻³ , 6 h/j 5 jours	Négatif	BASF 2001b#
Micronoyau	Rats F-344 (n=6/groupe)	Cellules du lavage bronchio alvéolaire	Inhalation: 0, 0,6; 1,2; 2,4; 7,2; 12 et 18 mg.m ⁻³ , 6 h/j, 5 j/s, 4 semaines	Non concluant	Neuss 2010c
Mutations p53	Rats F344	Cellules nasales squameuses de carcinome (n=11 tumeurs)	Inhalation: 18 mg.m ⁻³ , 6 h/j, 5j/s, 2 ans	Le séquençage de l'ADN p53 des tumeurs du rat ont montré des points de mutations sur 5 des 11 tumeurs. Tous les codons mutés observés ont été muté dans des cancers humains.	Recio 1992
Mutations p53 et K-Ras	Rats F344/NCrl	Muqueuse nasale	Inhalation: 0, 0,9; 2,4; 7,2; 12 et 18 mg.m ⁻³ , 6 h/j, 5j/s, 13 semaines	Négatif	Meng, 2010

Table 3 : Données expérimentales *in vivo* sur les cellules somatiques à distance

Test	Espèce	Tissu	Conditions d'exposition	Observations et remarques	Réf.
Adduits à l'ADN	Rats Fischer 344 (mâle) (n=4/5)	Sang, rate, thymus, poumons, foie, moelle osseuse	Inhalation: 12 mg.m ⁻³ , 6 h ou 5 jours (6h/j) (<i>nose-only</i>)	Négatif	Lu 2010
Adduits à l'ADN	Rats (n=3-5/groupe)	Moelle osseuse	Inhalation: 19 mg.m ⁻³ , 6h	Négatif	Lu 2011
Adduits à l'ADN	Singe Cynomolgus (n=4/groupe)	Moelle osseuse	Inhalation: 2,4 ou 7,5 mg.m ⁻³ , 2 jours (6h/j) (<i>corps entier</i>)	Négatif	Moeller 2011
Pontages ADN protéines	Rats mâle Kun Ming (n=6/groupe)	Cellules hépatiques	Inhalation: 0; 0,5; 1 et 3 mg.m ⁻³ en continu, 72h Test de réparation 2,9 mg.m ⁻³ , 72h (+ 0, 6, 12, 18 ou 24h de récup)	Positif	Zhao 2009
Domages à l'ADN et Pontages ADN protéines (Comètes)	Rats F-344 (n=6/groupe)	Cellules sanguines	Inhalation: 0; 0,6; 1,2; 2,4; 7,2; 12 ou 18,5 mg.m ⁻³ , 6 h/j, 5 j/s, 4 semaines	Négatif	Speit 2009

Test	Espèce	Tissu	Conditions d'exposition	Observations et remarques	Réf.
Domages à l'ADN (Comètes)	Rats male Sprague Dawley (n=10/ groupe)	Lymphocytes et foie	Inhalation: 0; 6 ou 12 mg.m ⁻³ , 6 h/j, 5j/s, 2 semaines	Positif	Im 2006
Echange de chromatides sœurs	Souris (n=10/sexe à 1 ^{ère} exp. et 5/sexe à 2 ^{nde})	Moelle osseuse	Inhalation: 1 ^{ère} exp : 0, 7,2, 15 et 31 mg.m ⁻³ , 6 h/j, 5 jours 2 ^{ème} exp : 0; 6; 12; 18 ou 31 mg.m ⁻³ , 6 h/j, 5 jours	Equivoque Positif chez les femelles à 15 et 31 mg.m ⁻³ mais pas chez les mâles dans le premier test. Négatif chez les 2 sexes dans le 2 ^{ème} test mais fréquence des SCE chez les contrôles anormalement élevée.	Formaldehyde Institute 1982#
Echange de chromatides sœurs	Souris (n=5/ sexe)	Moelle osseuse	Inhalation: 1 ^{ère} exp : 0, 7, 15 et 31 mg.m ⁻³ , 6 h/j, 4j	Négatif	Formaldehyde Institute 1982#
Echange de chromatides sœurs	Rats	Leucocytes	Inhalation: 0,6 ; 7 ou 18 mg.m ⁻³ , 6 h/j, 5 jours	Négatif	Kligerman 1984*
Echange de chromatides sœurs	F-344 rats (n=4-6/groupe)	Sang périphérique	Inhalation: 0, 0,6; 1,2; 2,4; 7,2; 12 et 18 mg.m ⁻³ , 6 h/j, 5 j/s, 4 semaines	Négatif	Speit 2009
Aberration chromosomique	Rats	Leucocytes	Inhalation: 0,7 ; 8 et 22 mg.m ⁻³ , 6 h/j, 5 jours	Négatif	Kligerman 1984*
Aberration chromosomique	Rats	Moelle osseuse	Inhalation: 0,5 et 1,5 mg.m ⁻³ (4h/j, 4 mois)	Positif	Kitaeva 1990 (en Russe)
Aberration chromosomique	Rats Sprague-Dawley (n=5 mâles /groupe)	Moelle osseuse (50 cellules/ animaux)	Inhalation: 0, 0,6; 3,6 et 18 mg.m ⁻³ , 6 h/j, 5 j/s, 1 et 8 semaines (corps entier)	Négatif	Dallas 1992
Aberration chromosomique	Souris	Cellules de la rate	ip 6,25; 12,5 et 25 mg/kg	Négatif	Natarajan 1983*
Micronoyau	Souris	Erythrocytes polychromatiques fémoraux	ip 6,25; 12,5 et 25 mg/kg	Négatif	Natarajan 1983*
Micronoyau	Souris CD-1- (n=5 mâles / groupe)	Erythrocytes polychromatiques de la moelle osseuse Réticulocytes du sang périphérique	Gavage : 2 appli 0, 100, 200 mg/kg Gavage: 25, 50, 100, 200 mg/kg et iv. : 2 appli 0, 10, 20, 30 mg/kg	Négatif	Morita 1997

Test	Espèce	Tissu	Conditions d'exposition	Observations et remarques	Réf.
Micronoyau	Rats F-344 (n=5-6/groupe)	Sang périphérique	Inhalation: 0, 0,6; 1,2; 2,4; 7,2; 12,3 et 18,4 mg.m ⁻³ , 6 h/j, 5 j/s 4 semaines	Négatif	Speit 2009

Table 4 : Données expérimentales *in vivo* dans les cellules germinales

Test	Espèce	Conditions d'exposition	Observations et remarques	Réf.
Mutations létales récessives liées au sexe	D. melanogaster	420 mg/l	Positif	Alderson 1967*
Translocation héritable	D. melanogaster	420 mg/l	Positif	Khan 1967*
Echange de chromatides sœurs	Souris (mâle)	injection ip : 0; 0,2; 2 ou 20 mg/kg, 5 jours.	Positif	Tang 2003 (en chinois)
Aberration chromosomique	Souris	injection ip de 50 mg/kg	Négatif	Fontinie-Houbrechts 1981*
Micronoyau	Souris (mâle)	Injection ip of 0; 0,2; 2 ou 20 mg/kg, 5 j.	Positif	Tang 2003
Test de mutation létale dominante	Rats (femelle)	Inhalation: 0,5 ou 1.5 mg/m ³ (4h/j, 4 mois)	Faiblement positif (à 1,5 mg/m ³)	Kitaeva 1990 (en Russe)
Test de mutation létale dominante	Souris	injection ip de 20 mg/kg	Négatif	Epstein 1968*
Test de mutation létale dominante	Souris	injection ip de 20 mg/kg	Négatif	Epstein 1972*
Test de mutation létale dominante	Souris	injection ip de 50 mg/kg	Faiblement positif	Fontinie-Houbrechts 1981*
Test de mutation létale dominante	Rats albinos (n=12 males/groupe)	injection ip : 0; 0,125; 0,250 et 0,6 mg/kg, 5 jours	Positif	Odeigah 1997
Induction de mutations sur les ESTR (Expanded Simple Tandem Repeats)	Rats (n=15 males/groupe)	Inhalation: 0, 2, 20 et 200 mg/m ³ , 2 h	Positif	Liu 2009

Annexe 2 : Etudes de cancérogénicité du formaldéhyde chez l'animal

Table 5 : Etudes par inhalation

Espèce	Concentration	Exposition	Observations et remarques	Référence
Rats F-344 (n=120/sexe/groupe)	0; 2,4; 6,7 ou 17,2 mg.m ⁻³	24 mois (+ 6 mo obs.) 6h/j 5j/s (corps entier)	<p>Augmentation de la mortalité chez les 2 sexes dès 12 mois pour les groupes traités à 17,2 mg.m⁻³ et dès 17 mois chez les mâles traités à 6,7 mg.m⁻³</p> <p>Les rats exposés à 17,2 mg.m⁻³ étaient dyspnéiques et émaciés. Des rhinites, dysplasie épithéliales et métaplasies squameuses ont été observées dans tous les groupes traités et limités à la cavité nasale et la trachée proximale. Altérations de l'épithélium limitées à la portion ventrale du septum nasal et aux extrémités distales des nasoturbinates et maxilloturbinates. Au fur et à mesure de l'études, les lésions dans la cavité nasale progressaient dans tous les groupes.</p> <p>Adenomes nasaux polyploides : 1/232, 8/236, 6/235 et 5/232 rats (non significatif) exposés à 0; 2,4; 6,7 ou 17,2 mg.m⁻³, respectivement.</p> <p>Carcinomes à cellules squameuses nasales: 0/232, 0/236, 2/225 (1%, non significatif) et 103/232 (44%; 51/117 mâles et 52/115 femelles, p<0.001) chez les rats exposés à 0 ; 2,4 ; 6,7 et 17,2 mg.m⁻³, respectivement.</p> <p>Tumeurs additionnelles de la cavité nasale (carcinomes, carcinomes non différenciés ou sarcomes ou carcinosarcomes) identifiés chez 5/232 animaux à 17,2 mg.m⁻³.</p> <p>Lésions nasales néoplasiques initialement dans la partie antérieure de la cavité nasale et dans quelques cas étendues aux ethmoturbinates.</p> <p>Leucémies : femelles, 11/120 (9%) des contrôles et 7/120 (6%) à 17,2 mg.m⁻³ (non significatif). Mâles : 11/110 (9%) des contrôles et 5/120 (4%) à 17,2 mg.m⁻³ (non significatif).</p>	Kerns 1983 (study report: Battelle 1981)

Espèce	Concentration	Exposition	Observations et remarques	Référence
Rats Sprague-Dawley (n=16 femelles)	0 ou 14,4 mg.m ⁻³ (avec ou sans coexposition à 25 mg.m ⁻³ de poussière de bois)	24 mois 6h/j 5j/s	Un carcinome à cellules squameuses dans le groupe traité (non significatif) Métaplasie à cellules squameuses (10/16 et 0/15 dans le groupe contrôle) statistiquement significatif mais une métaplasie à cellules squameuses avec dysplasie plus fréquemment observé dans le groupe co-exposé aux poussières de bois.	Holmström 1989
Rats F-344 (n=90-150 mâle/groupe)	0; 0,8; 2,4; 7,2; 12 ou 18 mg.m ⁻³	24 mois 6h/j 5j/s (corps entier)	Diminution significative de la survie à la plus forte concentration par rapport au contrôle (18.8% vs 35.7%, p<0.001) Modification histopathologiques et augmentation de la prolifération des cellules épithéliales dans la cavité nasale (épithélium respiratoire et transitoire) NOAEC : 2,4 mg.m ⁻³ Carcinomes à cellules squameuses nasales : 0/90, 0/90, 0/96, 1/90 (1%), 20/90 (22%) et 69/147 (47%) des rats exposés à 0, 0,8, 2,4, 7.2, 12 et 18 mg.m ⁻³ , respectivement. Majorité des tumeurs localisées dans le méat latéral et certaines dans le septum nasal. Adénomes nasaux polyploïdes: 0/90, 0/90, 0/96, 0/90, 5/90 (5,6%) et 14/147 (9.5%) rats exposés à 0 ; 0,8 ; 2,4 ; 7,2 ; 12 et 18 mg.m ⁻³ , respectivement. Rhabdomyosarcomes nasaux: 0/90, 0/90, 0/96, 0/90, 1/90 (1%) et 1/147 (0,7%) rats exposés à 0 ; 0,8 ; 2,4 ; 7,2 ; 12 et 18 mg.m ⁻³ , respectivement. Adénocarcinomes nasaux: 0/90, 0/90, 0/96, 0/90, 1/90 (1%) et 1/147 (0.7%) rats exposés à 0 ; 0,8 ; 2,4 ; 7,2 ; 12 et 18 mg.m ⁻³ , respectivement. Augmentation de la prolifération cellulaire aux 2 plus fortes concentrations. Taux de tumeurs régionales fortement associé l'indice de marquage multiplié par la population cellulaire locale (R ² =0.88). Taux de division cellulaire moyen montrant	Monticello 1996

Espèce	Concentration	Exposition	Observations et remarques	Référence
			<p>un courbe en J avec une augmentation significative de la prolifération régénérative cellulaire chez les rats à partir de 7,2 mg.m⁻³. Augmentation également à 0,8 et 2,4 mg.m⁻³, mais non significative.</p> <p>Analyses statistiques : dans le septum postérieur, réduction statistiquement significative de l'indice de marquage. L'utilisation de différents modèles statistiques suggère une courbe en J plutôt que linéaire.</p>	
Rats Wistar (n=45 mâles/groupe)	0, 12 ou 24 mg.m ⁻³	4, 8 ou 13 s (+126 s obs.) 6h/j 5j/s (corps entier)	<p>Diminution significative du poids corporel des rats exposé à 24 mg.m⁻³ durant l'exposition</p> <p>Malgré la période de récupération, rhinite, hyperplasie focale et métaplasie squameuse stratifiée de l'épithélium respiratoire des rats exposés à 24 mg.m⁻³, 4, 8, ou 13 semaines. Lésions similaires mais moins sévères chez les rats exposés à 12 mg.m⁻³, significatives seulement à 13 semaines. Remplacement focal de l'épithélium olfactif également observé chez les rats exposés à 24 mg.m⁻³ 8 ou 13 semaines.</p> <p>Carcinomes à cellules squameuses chez les rats exposés 4 semaines : 0/44, 0/44 et 1/45 à 0, 12 et 24 mg.m⁻³ respectivement.</p> <p>Carcinomes à cellules squameuses chez les rats exposés 8 semaines: 2/45, 1/44 et 1/43 à 0, 12 et 24 mg.m⁻³ respectivement.</p> <p>Carcinomes à cellules squameuses chez les rats exposés 13 semaines: 0/45, 1/44 et 3/44 à 0, 12 et 24 mg.m⁻³ respectivement. A la forte concentration, 1 carcinome à cellules squameuses cystique, 1 carcinome <i>in situ</i> et 1 aménoblastome également observé dans la cavité nasale (pas chez les contrôles).</p>	Feron 1998
Rats Wistar (n=60 mâles avec un nez endommagé)	0; 0,12; 1,2 ou 11,8 mg.m ⁻³	28 mois 6h/j 5j/s	Changements hyperplasiques, inflammatoires et dégénératifs de la muqueuse olfactive chez les rats avec un nez non endommagé à la plus forte concentration. L'électrocoagulation anasale	Woutersen 1989

Espèce	Concentration	Exposition	Observations et remarques	Référence
et 30 avec un nez non endommagé)		(corps entier)	<p>augmente l'incidence des rhinites, hyper et métaplasies de l'épithélium respiratoire, et de la dégénération et d'hyper et métaplasie de l'épithélium olfactif. Métaplasies squameuses et rhinites présents chez tous les groupes exposés avec un nez endommagé.</p> <p>NOAEC: 1,2 mg.m⁻³</p> <p>Augmentation de l'incidence des carcinomes à cellules squameuses nasales à la plus forte concentration chez les rats avec un nez endommagé (15/58: 26% vs 1/54 chez les contrôles) mais pas chez les rats avec un nez non endommagé (1 SCC équivalent à 3.5-4% dans chaque groupe traité, 0/26 chez les contrôles).</p> <p>Exposition pendant 3 mois suivi d'une période d'observation de 25 mois n'induit pas d'augmentation significative des tumeurs nasales (0/26, 0/30, 0/29 et 1/26 chez les animaux avec un nez non endommagé à 0, 0,12, 1,2 et 12 mg.m⁻³ respectivement et 0/57, 2/57, 2/53 et 1/54 chez les animaux avec un nez endommagé à 0, 0,12, 1,2 et 12 mg.m⁻³ respectivement)</p>	
F-344 rats (n=32 mâles/ groupe avec 5 sacrifié les semaines 12, 18 et 24)	0; 0,4; 2,4 ou 18 mg.m ⁻³ Contrôles exposés à 4,2 ppm de méthanol (équivalent à l'exposition au méthanol à la plus forte concentration)	28 mois 6h/j 5j/s (corps entier)	<p>Modifications histopathologiques dans la cavité nasale dans tous les groupes traités incluant une hyperkératose chez 1/32 et 26/32 rats aux 2 plus fortes concentrations</p> <p>Hyperplasie avec métaplasie à cellules squameuses chez 0/32, 0/32, 4/32 et 7/32 à 0 ; 0,36 ; 2,4 et 18 mg.m⁻³, respectivement</p> <p>Aucune lésion microscopique dans d'autres organes que la cavité nasale</p> <p>Diminution significative de la consommation alimentaire et du poids corporel, augmentation significative de la mortalité, diminution du niveau des triglycérides et du poids du foie à la plus forte concentration</p> <p>LOAEC : 0,36 mg.m⁻³</p> <p>Carcinomes à cellules squameuses nasales : 0/32, 0/32, 0/32 et 13/32 (41%) rats à 0 ; 0,36 ; 2,4 et 18 mg.m⁻³, respectivement.</p>	Kamata 1997 (=Tobe 1985)

Espèce	Concentration	Exposition	Observations et remarques	Référence
			<p>3 papillomes à cellules squameuses (9%) et 1 sarcome (3%) à la forte dose (rien chez les contrôles).</p> <p>Leucémies : 7/32, 2/32, 5/32 et 0/32 rats à 0 ; 0,4 ; 2,4 et 18 mg.m⁻³, respectivement et nont pas été augmenté par le traitement.</p>	
<p>Rats Sprague-Dawley</p> <p>(n=100 mâles/groupe)</p>	<p>0 ou 18 mg.m⁻³</p>	<p>Vie entière</p> <p>6h/j</p> <p>5j/s</p> <p>(corps entier)</p>	<p>Surmortalité chez les animaux exposés aux alentours de la semaine 80, mais pas après la semaine 112.</p> <p>Modification observés dans la cavité nasale incluant métaplasies squameuses (60/100 dans le groupe exposé vs 5/99 chez les contrôles). Hyperplasie et métaplasie squameuse également observées dans le larynx et la trachée.</p> <p>Carcinomes des cellules squameuses nasales : 38/100 dans le groupe exposé, 0/99 chez les contrôles (p=0.01).</p> <p>Tout carcinomes nasaux : 1/100 dans le groupe exposé, 0/99 chez les contrôles.</p> <p>Fibrosarcomes nasaux: 1/100 dans le groupe exposé, 0/99 chez les contrôles.</p> <p>Polypes ou papillomes nasaux : 10/100 dans le groupe exposé, 0/99 chez les contrôles (p=0.01).</p> <p>Aucune différence dans l'incidence des tumeurs dans les organes hors tractus respiratoire entre le goupe traité et contrôle. Inclus 3 lymphomes malins dans le groupe exposés contre 2 chez les contrôles.</p>	<p>Sellaku-mar 1985</p> <p>(preliminary results in Albert 1982)</p>

Espèce	Concentration	Exposition	Observations et remarques	Référence
Souris (n=120/sexe)	0; 2,4; 6,7 ou 17,2 mg.m ⁻³	24 mois (+ 6 mois obs.) 6h/j 5j/s	Réduction du poids corporel à 17,2 mg.m ⁻³ chez les femelles Pas de diminution de la survie Rhinite, dysplasie épithéliale et métaplasie squameuse observées dans le tractus respiratoire supérieur aux 2 plus fortes doses. NOAEC : 2,4 mg.m ⁻³ Carcinomes à cellules squameuses nasales : 2/108 mâles (2%) à 17,2 mg.m ⁻³ (non significatif) et rien dans les autres groupes. Lymphomes (femelles) : 19/121 (16%) chez les controles et 27/121 (22%) à 17,2 mg.m ⁻³ (non significatif). Aucun lymphome chez les mâles.	Kerns 1983 (study report: Battelle 1981)
Syrian golden hamsters (1 st exp: n=88 mâles exposés et 132 controls) (2 nd exp: n=50 mâles)	1 st exp: 0 ou 12 mg.m ⁻³ 2 nd exp: 0 ou 36 mg.m ⁻³	Vie entière 1 st exp: 5h/j 5j/s 2 nd exp: 5h/j 1j/s (corps entier)	1 st exp : Tissus principaux préservé à la nécropsie. Diminution de la survie chez les animaux traités (significativité non indiquée). Aucune tumeur observée dans le tractus respiratoire. Hyperplasie et métaplasie minimales dans l'épithélium nasal à 12 mg.m ⁻³ (5% de hamster exposés vs aucun controle) 2 nd exp: uniquement tractus respiratoire préservé à la mort. Aucun effet sur la survie et aucune tumeur observée dans le tractus respiratoire. Augmentation de l'incidence des tumeurs de la trachée chez les animaux traités avec diethylnitrosamine (DEN) + FA en comparaison avec les animaux traités uniquement au DEN.	Dalbey 1982

Table 6 : Etudes par voie orale

Espèce	Dose	Durée	Observations et remarques	Réf.
Rats Wistar (n=10-30 mâles/groupe)	Initiation: 100 mg/l de MNNG dans l'eau de boisson et 10% de NaCl dans la nourriture (8 semaines) Promotion: 0,5% de formaline équivalent à 0,2% FA dans l'eau de boisson (équivalent à 2000 mg/l)	32 semaines de promotion	Après l'initiation, augmentation significative de l'incidence des adénocarcinomes de l'estomac glandulaire (4/17, 23.5% vs 1/30, 3.3% dans le groupe contrôle avec initiation, $p<0.05$) et augmentation significative de l'incidence des papillomes à cellules squameuses du préestomac (15/17, 88.2% vs 0/30 dans le groupe contrôle, $p<0.01$). Sans initiation, augmentation significative de l'incidence des papillomes des cellules squameuses du préestomac (8/10 rats et 0/10 dans le groupe contrôle, $p<0.01$).	Takahashi 1986
Rats Wistar (n=50/sexe/groupe)	0, 20, 260 ou 1900 mg/l dans l'eau de boisson	2 ans	Aucun effet sur la mortalité. Forte dose: diminution de consommation de liquide (-40%), de consommation alimentaire et du poids corporel. Lésions du pré estomac et de l'estomac glandulaire, probablement dues aux propriétés corrosives du FA. Lésions rénales probablement dues à la déshydratation. Aucun autre effet adverse systémique. Aucune augmentation de l'incidence de tumeurs gastriques ou autres. Un sarcome hystiocytique et un cas de leucémie myéloïde observés chez les mâles à la forte dose. Rien dans les autres groupes. Effets considérés accidentels. Aucune donnée sur les témoins historiques.	Til 1989
Rats Wistar (n=20/sexe/groupe)	0; 0,02; 0,1 ou 0,5% FA dans l'eau de boisson (approx. 0, 10, 50 ou 250 mg/kg/d)	2 ans	Forte dose : diminution significative du poids corporel et de la consommation de nourriture et d'eau ; 100% de mortalité à 24 mois; érosions et/ou ulcères du préestomac et de l'estomac glandulaire; hyperplasie des cellules squameuse avec ou sans hyperkératose Quelques signes d'irritation dans le tractus gastro-intestinal à 0,1% Aucune augmentation de l'incidence de tumeurs locales ou systémiques.	Tobe 1989
Rats Sprague-Dawley (7 semaines) (n=50/sexe)	0, 10, 50, 100, 500, 1000 ou 1500 mg/l FA avec 0,3% de méthanol dans l'eau de boisson (approx. 0; 1,28; 6,44; 12,8; 64,4;	24 mois (+ observation vie entière)	Aucun effet sur la survie ou le poids corporel. Augmentation de l'incidence des néoplasies hémolymphoréticulaires : 22% et 14% à la plus forte dose chez les mâles et les femelles contre 4% et 3% chez les contrôles et 10% et 6% dans les groupes traités au méthanol.	Soffritti 1989

	128 et 192 mg/kg/j chez les mâles et 0 ; 1,45 ; 7,24 ; 14,5 ; 72,4 ; 145 et 217 mg/kg/j chez les femelles)		Augmentation occasionnelle de l'incidence des tumeurs gastro-intestinales, non liée à la dose. A la plus forte dose, 6% des femelles avaient des léiomyomes intestinaux (aucun chez les contrôles) et 4% des mâles avaient des leiomyosarcomes intestinaux (aucun chez les contrôles) Aucune analyse statistique.	
Rats Sprague-Dawley (7 semaines) (n=50/sexe)	0, 10, 50, 100, 500, 1000 ou 1500 mg/l FA avec 0,3% de méthanol dans l'eau de boisson (approx. 0 ; 1,28 ; 6,44 ; 12,8 ; 64,4 ; 128 et 192 mg/kg/j chez les mâles et 0 ; 1,45 ; 7,24 ; 14,5 ; 72,4 ; 145 et 217 mg/kg/j chez les femelles)	24 mois (+ observation vie entière)	Diminution de la consommation d'eau aux 2 plus fortes doses chez les 2 sexes. Aucune modification de la consommation alimentaire, du poids corporel et de la survie. Augmentation de l'incidence des tumeurs malignes chez les 2 sexes à 1500 mg/l, les mâles à 500 mg/l et les femelles à 1000 et 100 mg/l. Statistiquement significatif uniquement à la plus forte dose chez les mâles en comparaison au groupe traité au méthanol. Augmentation non dose dépendante de l'incidence des tumeurs des glandes mammaires, statistiquement significatif à 1500 mg/l en incluant tous les types de tumeurs (taux adénocarcinomes: 11%, 4%, 8%, 16%, 6%, 18% and 22% chez les rates traitées à 0, 10, 50, 100, 500, 1000 ou 1500 mg/l, respectivement). Non statistiquement significatif par rapport au groupe traité au méthanol. Cas sporadiques de tumeurs de l'estomac et de l'intestin (0% chez les contrôle et le groupe méthanol) : à 1500 mg/l, observation d'adénocarcinome de l'estomac glandulaire chez 2 femelles (4%) et 1 mâle (2%), de léiomyome chez 3 femelles (6%), d'adénocarcinome intestinal chez 3 mâles (6%) et de léiomyosarcomes chez 2 mâles (4%); 1 male traité à 1000 mg/l a eu un leiomyosarcome de l'estomac). Augmentation non dose-dépendante des adénomes des cellules interstitielles testiculaires : 10%, 6%, 12%, 12%, 20%, 24% (p<0.05) et 18% chez les rats traités à 0, 10, 50, 100, 500, 1000 ou 1500 mg/l, respectivement (6% dans le groupe méthanol). Pas de tumeur maligne. Augmentation de l'incidence des néoplasies hémolymphoréticulaires (8%, 8%, 20%, 26%, 24%, 22% et 46% chez les mâles et 7%, 10%, 14%, 16%, 14%, 22% et 20% chez les femelles traité à 0, 10, 50, 100, 500, 1000 ou 1500 mg/l, respectivement). Incidence également augmentée dans le	Soffritti 2002

			groupe méthanol (20% chez les mâles et 10% chez les femelles). Par rapport à ce groupe, incidence statistiquement significative que chez les mâles traités à 1500 mg/l ($p < 0.01$).	
--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Table 7 : Etude par voie cutanée

Espèce	Dose	Exposition	Observations et remarques	Réf.
Souris Sencar (n=30 femelles/groupe)	Initiation : DMBA ou 3,7% FA dans acétone. Promotion : 3,7% FA dans acétone	48 s Une seule initiation Promotion 1/semaine	Pas de papillomes dans le groupe exposé au FA comme initiateur et promoteur. Aucune différence avec le contrôle acétone quand FA utilise comme initiateur. Les auteurs confluent à un potentiel de promotion très faible à confirmer.	Spangler 1983 (données limitées)
Souris CD-1 (n=30 femelles/groupe)	Test initiation : 10% FA et promotion avec acétone ou phorbol myristate acétate (TPA). Test promotion : initiation avec BaP et promotion TPA, acétone, 0,1 ; 0,5 ou 1% FA. Initiation et promotion: initiation avec 10% FA et promotion avec 1% FA.	26 s (+26 s de récup) Une seule initiation Promotion 3/semaine	Souris examinées pour des tumeurs cutanées seulement Tumeurs cutanées malignes observées uniquement dans le groupe initié avec du BaP et comme promoteur TPA. Rien observé dans les groupes traités avec du FA comme initiateur, promoteur ou les deux. Incidence des tumeurs bénignes dans les groupes traités au FA (kératoacanthomes ou papillomes squameux): - FA/TPA: 10% - FA/acétone: 0% - FA/FA: 0% - BaP / 0,1% FA: 20% - BaP / 0,5% FA: 7% - BaP / 1% FA: 0% Aucune différence statistiquement significative avec les contrôles observés. Dans le groupe contrôle positif BaP/TPA, incidence tumeurs bénignes de 52%	Krivanek 1983
Oslo hairless mice (n=16/sexe)	Traitement : 200 µg de 1 ou 10% FA dans l'eau Un groupe prétraité au DMBA et traité au FA 10% 2/semaine 9 semaines après le début. Pas de groupe contrôle	60 s 2/semaine	Légère hyperplasie cutanée, quelques ulcères cutanés et deux petits granulomes pulmonaires non spécifiques dans le groupe traité à 10%. Pas de tumeurs dans le groupe traité seulement au FA. Dans le groupe traité au DMBA/FA, taux final de tumeur non significativement différent du groupe traité au DMBA seul, mais temps d'apparition de la première tumeur et temps de latence réduits ($p = 0.01$).	Iversen 1988



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr / [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)