

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel

Évaluation des effets sur la santé
et des méthodes de mesure
des niveaux d'exposition
sur le lieu de travail
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

Valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel

Évaluation des effets sur la santé
et des méthodes de mesure
des niveaux d'exposition
sur le lieu de travail
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 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 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 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 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 à 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 par lymphomes non-Hodgkiniens, myélomes multiples, leucémies et leucémies myéloïdes à des niveaux d'exposition supérieurs à 2,5 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 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 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 (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, 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 x 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 $100 \mu\text{g.m}^{-3}$ 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 $100 \mu\text{g.m}^{-3}$ 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 $100 \mu\text{g.m}^{-3}$ 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 $100 \mu\text{g.m}^{-3}$ 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 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.

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**

Formaldéhyde

**Mission permanente VLEP
Saisine n°2016-SA-0257**

RAPPORT d'expertise collective

Comité d'experts spécialisé

« Valeurs sanitaires de référence »

Octobre 2017

Mots clés

Valeur limite d'exposition professionnelle, VLEP, formaldéhyde, inhalation, irritation, cancer, métrologie, méthodes de mesure, lieux de travail

Occupational exposure limit value, OEL, formaldehyde, inhalation, irritation, cancer, metrology, measurement methods, workplaces

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.

GROUPE DE TRAVAIL « MÉTROLOGIE »

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis pour la partie « évaluation des méthodes de mesures dans l'air des lieux de travail » par le GT métrologie dont la composition est la suivante :

Président

M. Raymond VINCENT – Chargé de mission à la Direction Déléguée aux Applications (INRS) -
Compétences : chimie, métrologie des polluants

Vice-présidente

Mme Caroline MARCHAND – Ingénieur à l'institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris) – Compétences : métrologie - qualité de l'air intérieur

Membres

Mme Ghislaine GOUPIL – responsable de la section air et mesures LCPP – Compétences :
métérologie - qualité de l'air

M. Roger GROSJEAN – retraité (anciennement Chimiste – Chef de laboratoire du Service
Publique Fédéral SPF Emploi, Travail et Concertation Sociale (Belgique)) – Compétences :
métérologie des polluants dans l'air, hygiène industrielle, chimie

M. Horacio HERRERA - Chef de département (Institut universitaire romand de santé au travail) –
Spécialités : santé travail (hygiéniste), surveillance des ambiances de travail (métérologie, chimie
analytique).

M. Jérôme NICOLLE - Chef de projet plateforme TIPEE – Compétences : Chimie analytique -
métérologie - air intérieur - santé environnement

Mme Nathalie LECLERC – responsable projet air intérieur à l'ASPA – Compétences : métrologie -
qualité de l'air intérieur - santé environnement

Mme Nadine LOCOGE – Professeur à l'École des Mines de Douai – Compétences : Chimie -
métérologie des COV - air intérieur - santé environnement

Mme Virginie MATERA – Responsable d'études au laboratoire de chimie analytique inorganique
de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) – Compétences : mise au point de
méthode de mesure, chimie inorganique - santé travail

M. Benoît OURY – Responsable d'études au laboratoire de chimie analytique organique de
l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) – Compétences : mise au point de méthode
de mesure, chimie organique - santé travail

M. Olivier RAMALHO – Chef de projet multi-expositions au Centre Scientifique et Technique du
Bâtiment (CSTB) et responsable métrologie à l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI)
– Compétences : qualité de l'air intérieur, métrologie, odeurs, chimie analytique - santé
environnement

Mme Caroline RIO – Responsable Laboratoire Interrégional de Chimie (LIC) – Compétences :
Chimie physique - aérosol organique - métrologie - air intérieur - Santé environnement

M. Michel SLOIM – Ingénieur chimiste au Laboratoire Central de la Préfecture de Police (LCP) – Compétences : métrologie, chimie analytique - santé travail

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ « EXPERTISE EN VUE DE LA FIXATION DE VALEURS LIMITES À DES AGENTS CHIMIQUES EN MILIEU PROFESSIONNEL » (2014 – 2017)

Les travaux, objets du présent rapport ont été adoptés pour la phase de consultation publique par le CES VLEP (2014-2017) :

Président

M. Claude VIAU – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, hygiène industrielle, métrologie des polluants

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, chimie ; également membre du CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence ».

M. Stéphane BINET – Chef du laboratoire de cancérogenèse et toxicité du développement ; adjoint au chef du département Polluants et santé (INRS) - Compétences : toxicologie.

Mme Irina CANU – Epidémiologiste (InVS) - Compétences : Epidémiologie, toxicologie.

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée – Compétences : Epidémiologie ; également membre du CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence ».

Mme Carole DUPLAINE – Toxicologue (Sud Loire santé au travail) habilitée intervenant en prévention des risques professionnels (IPRP) - Compétences : toxicologie.

Mme Perrine HOET – Professeur à l'université catholique de Louvain – Compétences : médecine, toxicologie industrielle.

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste (InVS) – Compétences : épidémiologie des risques professionnels, médecine.

Mme Anne MAITRE – Professeur des universités – praticien hospitalier (PU-PH) (CHU Grenoble) ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations » (faculté de médecine de Grenoble) – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle.

M. Fabrizio PARISELLI – Toxicologue (CNRS) - Compétences : toxicologie ; également membre du CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP ».

Mme Florence PILLIERE – Conseiller médical en toxicologie (INRS) – Compétences : médecine du travail, toxicologie, IBE.

M. Frank RIVIERE – Médecin du travail (Service de santé des armées) – Compétences : médecine du travail, toxicologie.

M. Davy ROUSSET : Responsable du laboratoire d'analyse inorganique et de caractérisation des aérosols (INRS) – Compétences : métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail, chimie inorganique.

M. David VERNEZ – Co-directeur de l'Institut universitaire romand de santé au travail (IURST) (*ad interim*) – Compétences : Hygiène industrielle.

M. Raymond VINCENT – Chargé de mission - Direction Déléguée aux Applications (INRS). Compétences : chimiste, métrologie des polluants.

M. Adolf VYSKOCIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : toxicologie, IBE, hygiène industrielle.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ « VALEURS SANITAIRES DE RÉFÉRENCE » (VSR) (2017-2020)

Les travaux, objets du présent rapport ont été adoptés après la phase de consultation publique par le CES VSR :

Président

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

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'Université de Montréal – Compétences : Chimiste toxicologue, hygiène industrielle

M. Stéphane BINET – Pharmacien toxicologue à la direction scientifique à l'INRS – Compétences : toxicologie générale et industrielle

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

Mme Anne CHEVALIER – Epidémiologiste retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire -Compétences : épidémiologie

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

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à Santé publique France (anciennement Institut de Veille sanitaire) – Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie

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

M. Reginald Edward FITZGERALD – Expert en toxicologie réglementaire au Centre Suisse de Toxicologie Humaine Appliquée - Compétences : toxicologie de la reproduction, neurotoxicité du développement, évaluation des risques humains

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie médicale – Médecine du travail

Mme Perrine HOET – Professeur à l'Université Catholique de Louvain – Compétences : médecine, toxicologie industrielle

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France (anciennement Institut de Veille sanitaire) – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

Mme Cécile KAIRO – Évaluateur de risques sanitaires - (anciennement Institut de Veille sanitaire) Compétences : Docteur en pharmacie spécialisé en environnement, toxicologie générale et évaluation des risques

Mme Laila LAKHAL – Ingénieur INRA unité Toxalim - Compétences : Toxicologie, métabolisme, perturbateurs endocriniens

M. Frédéric LIRUSSI – Maître de Conférences des Universités– Praticien Hospitalier (MCU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHU de Dijon - Compétences : Toxicologie Clinique, Toxicologie analytique, Immunité Innée, Reprotoxicité

Mme Anne MAITRE – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU de Grenoble ; Responsable de l'équipe

« Environnement et prédiction de la santé des populations », Laboratoire TIMC, Université Grenoble Alpes – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle

Mme Florence PILLIERE – Conseiller médical en toxicologie à l'INRS – Compétences : médecine du travail, toxicologie, IBE

Mme Anne PLATEL – Maître de conférences à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille – Laboratoire de Toxicologie Génétique, Institut Pasteur de Lille - Compétences : Toxicologie, Génotoxicité, QSAR

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

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

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

M. Claude VIAU – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, hygiène industrielle, métrologie des polluants

M. Raymond VINCENT - Retraité (anciennement Chargé de mission à la Direction Déléguée aux Applications (INRS)) - Compétences : chimie, métrologie des polluants, évaluation des risques professionnels

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Fatoumata SISSOKO

Mme Dominique BRUNET

Contribution scientifique

Mme Pauline GUILLOU

Mme Amandine PAILLAT

Mme Cécilia SOLAL

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PETRE

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	31
Préambule	33
Partie A – Rapport d'évaluation des effets sur la santé	35
1 Informations générales.....	36
1.1 Identification	36
1.2 Propriétés physico-chimiques	36
2 Résumé de la synthèse du SCOEL.....	37
3 Cinétique et métabolisme	39
3.1 Absorption	39
3.2 Distribution/Métabolisation	39
3.3 Excrétion	41
4 Toxicité générale.....	42
4.1 Toxicité aiguë	42
4.1.1 Toxicité chez l'Homme.....	42
4.1.2 Toxicité chez l'animal.....	42
4.2 Irritation	42
4.2.1 Toxicité chez l'Homme.....	42
4.2.2 Toxicité chez l'animal.....	46
4.3 Sensibilisation	47
4.3.1 Toxicité chez l'Homme.....	47
4.3.2 Toxicité chez l'animal.....	47
4.4 Toxicité chronique	47
4.4.1 Toxicité chez l'Homme.....	47
4.4.2 Toxicité chez l'animal.....	48
4.5 Génotoxicité	48
4.5.1 Données chez l'Homme.....	48
4.5.2 Données expérimentales	48
4.6 Cancérogénicité	49
4.6.1 Toxicité chez l'Homme.....	49
4.6.1.1 Cancers du nasopharynx	49
4.6.1.2 Leucémies.....	50
4.6.1.3 Autres cancers	51
4.6.2 Toxicité chez l'animal.....	51
4.7 Toxicité sur la reproduction et le développement	52
4.7.1 Toxicité chez l'Homme.....	52

4.7.2	Toxicité chez l'animal.....	52
5	Mécanisme d'action - Cohérence animal/Homme	53
6	Construction des VLEP et recommandations.....	55
6.1	Construction de la VLEP.....	55
6.1.1	Choix de l'effet critique.....	55
6.1.2	Application de facteurs d'ajustement.....	56
6.2	Construction de la VLCT.....	56
6.2.1	Choix de l'effet critique.....	56
6.2.2	Application de facteurs d'ajustement.....	56
6.3	Mention « peau »	57
6.4	Mention « bruit ».....	57
7	Conclusions	58
8	Bibliographie.....	59
Partie B – Rapport d'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur les lieux de travail		
		67
1	Utilisations professionnelles.....	68
2	Présentation et discussion des méthodes de mesure du formaldéhyde dans l'air des lieux de travail	69
2.1	Recensement et classement des méthodes de mesure	70
2.2	Discussion des méthodes de mesure.....	73
2.2.1	Évaluation détaillée des méthodes classées en catégorie 1A.....	73
2.2.2	Évaluation détaillée des méthodes classées en catégorie 1B.....	73
2.2.2.1	Méthode n°1: Prélèvement actif sur support imprégné DNPH -Désorption acétonitrile - Analyse par chromatographie en phase liquide	73
2.2.2.2	Méthode n°8 : Prélèvement passif – désorption acétonitrile - analyse par chromatographie en phase liquide.....	81
2.2.3	Explicitation de la classification des méthodes en catégorie 2.....	85
2.2.3.1	Méthode n°2 : Prélèvement actif sur tube de résine XAD-2 imprégnée de 2-HMP – désorption toluène - analyse par chromatographie en phase gazeuse.....	85
2.2.4	Explicitation de la classification des méthodes en catégorie 3.....	89
3	Conclusions et recommandations.....	91
4	Bibliographie.....	94
ANNEXES		
		96
Annexe 1 : partie A –		97
Annexe 2 - partie B : Support technique : présentation détaillée des méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail		121

Annexe 3 – Consultation publique.....141
Annexe 4 - Suivi des actualisations du rapport.....142

EXPERTISE COLLECTIVE : SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS

Relatif à « l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel »

Portant sur l'évaluation 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

Ce document synthétise les travaux des comités d'experts spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) et « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR) ainsi que du groupe de travail « métrologie ».

Présentation de la question posée

L'Afsset, devenue Anses au 1^{er} juillet 2010, a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour une vingtaine de substances dont le formaldéhyde. Dans son rapport d'expertise collective de 2008, l'agence a ainsi recommandé en 2008 pour le formaldéhyde de :

- de fixer une valeur limite d'exposition professionnelle (8h) (VLEP) de 0,2 ppm (soit 0,25 mg.m⁻³) afin de prévenir d'éventuels effets irritants sur le tractus respiratoire, événements précurseurs dans le mécanisme à seuil retenu pour le développement des cancers du nasopharynx associés à cette substance;
- de fixer une valeur limite court terme sur 15 min (VLCT) de 0,4 ppm (soit 0,5 mg.m⁻³) afin de limiter les pics d'exposition et de prévenir d'éventuels effets irritants oculaires (effet le plus sensible en terme d'irritation pour le formaldéhyde);
- de ne pas attribuer de mention « peau ».

Il a également été conclu qu'il existe des méthodes de mesure validées convenant pour l'évaluation des expositions professionnelles. Ces méthodes permettent non seulement la mesure de la valeur limite 8 heures de 0,2 ppm (soit 0,25 mg.m⁻³) mais également celle de la VLCT sur 15 min à 0,4 ppm (soit 0,5 mg.m⁻³).

Le SCOEL¹ a mis en consultation publique de novembre 2015 à février 2016, des recommandations de nouvelles valeurs limites d'exposition professionnelle pour le formaldéhyde, qu'il a finalement adopté le 30 juin 2016².

Les experts du CES VLEP ayant par ailleurs pour mission de se positionner sur les recommandations émises par le SCOEL lors de la phase de consultation publique, l'analyse du document européen a conduit l'Anses à procéder à une actualisation de son rapport d'expertise collective de 2008.

¹ Scientific Committee on Occupational Exposure Limits

² SCOEL/REC/125 Formaldehyde. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, 30 June 2016

La France dispose actuellement pour le formaldéhyde d'une valeur moyenne d'exposition (VME) indicative sur 8 heures de 0,5 ppm et d'une valeur limite d'exposition (VLE) indicative de 1 ppm. Elles ont été fixées par une circulaire du Ministère du Travail du 12 juillet 1993 (non parue au JO)³.

Contexte scientifique

Le dispositif français d'établissement des VLEP comporte trois phases clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'agence) ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT). L'objectif de cette phase étant de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, en fonction de problèmes de faisabilité technico-économique.

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des VLEP a été confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST), puis à l'Anses suite à la fusion de l'Afsset et de l'Afssa en 2010.

Les VLEP telles que recommandées par le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », sont des niveaux de concentration en polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération de la santé est négligeable. Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs. Ces niveaux de concentration sont déterminés en considérant que la population exposée (les travailleurs) est une population qui ne comprend ni enfants ni personnes âgées.

Ces niveaux de concentrations sont déterminés par les experts du CES à partir des informations disponibles dans des études épidémiologiques, cliniques, de toxicologie animale, etc. L'identification de ces concentrations sécuritaires pour la santé humaine nécessitent généralement d'appliquer des facteurs d'ajustement aux valeurs identifiées directement par les études. Ces facteurs permettent de prendre en compte un certain nombre d'éléments d'incertitude inhérents à la démarche d'extrapolation conduite dans le cadre d'une évaluation des effets sanitaires des substances chimiques sur l'Homme.

Trois types de valeurs sont recommandées par le CES :

- valeur limite d'exposition 8 heures : il s'agit de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur au cours d'un poste de 8 heures. Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie, etc.), la VLEP-8h est censée protégée d'effets sur la santé à moyen et long termes, les travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré ;
- valeur limite d'exposition à court terme : il s'agit de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleurs sur une période de référence de 15 minutes pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets

³ Circulaire DRT n°93-18 du 12 juillet 1993 modifiant et complétant l'annexe de la circulaire du 19 juillet 1982 relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail

néfastes sur la santé (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation), dus à des pics d'exposition ;

- valeur plafond : il s'agit de la limite de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur, qui ne doit être dépassée à aucun moment de la période de travail. Cette valeur est appliquée aux substances reconnues comme irritant fort ou corrosif ou pouvant causer un effet grave potentiellement irréversible, à très court terme.

Ces trois types de valeurs sont exprimés :

- soit en mg.m^{-3} , c'est-à-dire en milligrammes d'agent chimique par mètre cube d'air et en ppm (parties par million), c'est-à-dire en centimètres cube d'agent chimique par mètre cube d'air, pour les gaz et les vapeurs ;
- soit en mg.m^{-3} uniquement, pour les aérosols liquides et solides ;
- soit en f.cm^{-3} , c'est-à-dire en fibres par cm^3 pour les matériaux fibreux.

La valeur de la VLEP-8h peut être dépassée sur de courtes périodes pendant la journée de travail à condition toutefois :

- que la moyenne pondérée des valeurs sur l'ensemble de la journée de travail ne soit pas dépassée ;
- de ne pas dépasser la valeur de la VLCT si elle existe.

En plus des VLEP, le CES évalue la nécessité d'attribuer ou non une mention « peau », lorsqu'une pénétration cutanée significative a été identifiée (Anses, 2014). Cette mention indique la nécessité de prendre en compte la voie d'exposition cutanée dans l'évaluation de l'exposition et, le cas échéant, de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (telles que le port de gants de protection). En effet, la pénétration cutanée des substances n'est pas prise en compte pour la détermination des niveaux de valeurs limites atmosphériques et peut donc potentiellement entraîner des effets sanitaires indépendamment du respect de ces dernières.

Le CES évalue également la nécessité d'attribuer ou non une mention « bruit » signalant un risque d'atteinte auditive en cas de co-exposition au bruit et à la substance en dessous des limites d'exposition recommandées afin que les préventeurs mettent en place des mesures appropriées (collective, individuelle et médicale).

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. La qualité de ces méthodes et leur applicabilité à la mesure des expositions aux fins de comparaison à une VLEP sont évaluées notamment sur leur conformité aux exigences de performance de la NF-EN 482 et de leur niveau de validation.

Organisation de l'expertise

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) l'instruction de cette saisine. L'Agence a également mandaté le groupe de travail « métrologie » pour l'évaluation des méthodes de mesures atmosphériques dans les lieux de travail.

Les travaux d'expertise ont été soumis régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques.

Le rapport produit tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise ».

Prévention des risques de conflits d'intérêts

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).

Description de la méthode

Pour l'évaluation des effets sur la santé :

Un rapport de synthèse a été élaboré par l'Anses et soumis au CES VLEP qui l'a commenté et complété.

Le rapport de synthèse est essentiellement fondé sur deux rapports d'expertise collective de l'Afsset : « 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 » publié en 2008, et « Toxicité du formaldéhyde. Etat des connaissances sur la caractérisation des dangers et choix des valeurs toxicologiques de référence » également publié en 2008. Les données ont été mises à jour en se basant notamment l'opinion du Risk Assessment Committee (RAC) de l'ECHA publié en 2012 et la proposition de classification harmonisée de la France dont est issu le document du RAC, ainsi que le rapport du CIRC publié également en 2012, pour tous les aspects cancérrogénicité et génotoxicité. Le document du SCOEL «SCOEL/REC/125 Formaldehyde Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits » publié en 2016 a également été utilisé pour constituer ce rapport. Les données et informations ont été complétées par une revue de la littérature sur Medline et Toxline principalement entre 2008 (date de la publication des rapports de l'Afsset) et 2016.

Pour l'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail :

Un rapport de synthèse a été élaboré par le GT « métrologie » et soumis au CES VLEP qui l'a commenté.

Le rapport de synthèse présente les différents protocoles de mesure du formaldéhyde dans l'air des lieux de travail recensés et regroupés en fonction des méthodes mises en œuvre. Ces dernières ont ensuite été évaluées et classées au regard des exigences de performances indiquées notamment dans la norme NF EN 482 : « Atmosphère des lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques » et des critères de décision détaillés dans le rapport méthodologie (Anses, 2014).

La liste des principales sources consultées est précisée dans le rapport méthodologie (Anses, 2014).

Le classement de ces méthodes est réalisé selon la manière suivante :

- catégorie 1A : la méthode est reconnue et validée (l'ensemble des critères de performance de la norme NF-EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 1B : la méthode est partiellement validée (les critères essentiels de performance de la norme NF EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 2 : la méthode est indicative (des critères essentiels de validation ne sont pas suffisamment explicités) ;
- catégorie 3 : la méthode n'est pas recommandée (des critères essentiels de validation sont absents ou inappropriés).

Une étude comparative et détaillée des méthodes classées en catégorie 1A, 1B et 2 est réalisée au regard des différentes données de validation et de la faisabilité technique, de manière à recommander la ou les méthodes les plus appropriées pour la mesure des concentrations aux fins de comparaison aux VLEP.

Le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptées par le CES VLEP le 13 mars 2017.

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 05/08/2017 au 30/09/2017. La liste des personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés en annexe.

Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VSR (mandat 2017 - 2020) qui a adopté cette version finalisée le 17 octobre 2017.

Résultat de l'expertise collective concernant les effets sur la santé

Données de 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 (BfR, 2006).

Absorption

Que ce soit dans les études chez l'animal ou chez l'Homme, quelle que soit la voie d'exposition, la rétention du formaldéhyde semble être 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).

Distribution/Métabolisation

Après inhalation de formaldéhyde radiomarqué au carbone 14 chez des rats, la radioactivité est localisée principalement dans l'œsophage et la trachée, et à un moindre degré dans les reins, le foie, les intestins et les poumons (Heck *et al.*, 1983).

En réalité ce sont les métabolites et les produits de réaction du formaldéhyde qui sont distribués dans l'organisme (INRS 2006). En effet, au niveau des sites de contact, le formaldéhyde est rapidement métabolisé en formiate puis en dioxyde de carbone (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 un premier temps 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, 2006). Ce mécanisme est saturable : l'augmentation importante de la toxicité et de la cancérogénicité chez le rat à partir de 6 ppm serait liée à une saturation de la FDH ou une déplétion de GSH (BfR, 2006). D'autres enzymes proches (autres aldéhydes déshydrogénases) ayant une forte affinité avec le formaldéhyde libre peuvent contribuer à son métabolisme à plus forte concentration. Quand il n'est pas métabolisé, le formaldéhyde peut, en raison de sa forte réactivité avec les groupements fonctionnels des molécules, se lier de manière covalente avec les sites nucléophiles des protéines, des petites et moyennes molécules, et de l'ADN (ATSDR 1999, Nordic Council of Ministers, 2003).

Excrétion

Des rats ont été exposés par inhalation à 0,63 et 13,1 ppm pendant 6 heures : les pourcentages de radioactivité totale retrouvés dans les urines étaient de 17,6% et 17,3% respectivement ; dans les fèces 4,2 et 5,3%. L'air expiré est donc 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 ¹⁴C restant dans la carcasse après 70 heures était respectivement de 39,9 et 35,2% de la radioactivité totale (Heck *et al.*, 1983).

Les concentrations moyennes d'acide formique urinaire dans une population non exposée professionnellement se situent aux alentours de 12 mg/L et sont extrêmement variables d'un individu à l'autre (Nordic Council of Ministers, 2003).

Données de toxicité

Toxicité aiguë

En exposition aiguë, aucun décès n'a été constaté chez l'Homme à la suite d'une inhalation ou d'une exposition cutanée. Si des effets graves peuvent être observés au-dessus de 10 ppm (difficultés respiratoires, œdème, congestion pulmonaire...), la plupart des effets observés aux doses inférieures sont de types irritants (INRS, 2006).

Irritation

Données chez l'Homme

De nombreuses études sont disponibles chez l'Homme concernant le potentiel irritant du formaldéhyde. 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 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 donc être un préalable à l'irritation tissulaire, Brüning *et al.* (2014) suggèrent donc, dans leur revue de la littérature sur le sujet, de considérer les premiers effets observés de l'irritation sensorielle comme un NOAEL (Brüning *et al.*, 2014).

Pour l'étude de ces irritations tissulaire et sensorielle, les études d'exposition contrôlée sur volontaires ont notamment été priorisées car considérées comme plus fiables que les études épidémiologiques principalement du fait que des données d'expositions sont mieux contrôlées. Les observations issues d'études cliniques contrôlées chez différentes catégories d'individus (travailleurs, volontaires sains ou asthmatiques) confirment le caractère irritant du formaldéhyde. Dans les études disponibles, nombreuses mais de qualités inégales avec des schémas

d'exposition variés, les auteurs donnent des points de départ pour l'irritation chez l'Homme (Tableau 1).

Tableau 1 : Doses repères issues de la littérature pour les effets irritants chez l'Homme

Références	Effet critique	Dose	Point de départ
(Arts <i>et al.</i> , 2006)	Irritation sensorielle	0,24 ppm	BMDL ⁴
(Bender, 2002)		1 ppm	LOAEL ⁵
(Paustenbach <i>et al.</i> , 1997)	Irritation oculaire	<0,3 ppm	LOEL ⁶
(Arts <i>et al.</i> , 2006)		0,3 ppm	NOAEL ⁷
(Lang <i>et al.</i> , 2008)	Irritation sensorielle	0,3 ppm + pics 0,6 ppm et 0,5 ppm 0,5 ppm + pics 1 ppm	NOAEL LOEL
(Mueller <i>et al.</i> , 2013)		0,4 ppm + pics 0,8 ppm 0,7 ppm	NOAEL

Un panel d'expert, 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. Les experts concluent que l'effet délétère le plus sensible est l'irritation oculaire. Pour la plupart des personnes, cet effet est en effet observé à des concentrations plus faibles que l'irritation nasale ou de la gorge (Paustenbach *et al.*, 1997).

En particulier, deux études récentes ressortent : Lang *et al.* (2008) et Mueller *et al.* (2013). Les auteurs ont en effet mis en place des tests « objectifs » de mesure de l'irritation sensorielle tels que la fréquence de clignement des yeux, le flux et la résistance nasale... Ce qui permet donc de s'affranchir de toute perception faussée d'irritation, due par exemple à l'odeur forte du formaldéhyde. De plus, ces études ont intégré dans certaines conditions d'exposition avec des pics ce qui se rapproche des conditions réelles d'exposition professionnelle.

L'étude de Lang *et al.* (2008) a été réalisée chez 21 volontaires (11 hommes et 10 femmes). Dix conditions d'exposition différentes ont été mises en place. L'exposition durait 4 heures et incluait ou non des pics d'une durée de 15 min :

- 0 ppm ;
- 0,15 ppm ;
- 0,3 ppm ;
- 0,3 + 4 x 0,6 ppm ;
- 0,5 ppm ;
- 0,5 + 4 x 1 ppm ;
- 0 ppm + agent masquant ;
- 0,3 ppm + agent masquant ;
- 0,5 ppm + agent masquant ;
- 0,5 + 4 x 1 ppm + agent masquant.

⁴ BMDL : correspond généralement à la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la dose (BMD) associée à un taux de réponse de 10% (BMD_{10%L95%}).

⁵ LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect Level

⁶ LOEL : Lowest Observed Effect Level

⁷ NOAEL : No Observed Adverse Effect Level

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

L'étude de Mueller *et al.* (2013) a été réalisée chez 41 hommes volontaires. Cinq conditions d'exposition différentes ont été mises en place. L'exposition durait 4 heures et incluait ou non des pics d'une durée de 15 min :

- 0 ppm ;
- 0,3 + 4 x 0,6 ppm ;
- 0,4 + 4 x 0,8 ppm ;
- 0,5 ppm ;
- 0,7 ppm.

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 CO₂. Cela a permis aux auteurs d'analyser les résultats en fonction de la sensibilité aux produits chimiques de chaque volontaire.

Dans l'étude de Lang *et al.* (2008), les premiers effets objectifs statistiquement significatifs (rougeur conjonctivale et fréquence de clignement oculaire, traduisant une irritation oculaire) apparaissent à la condition d'exposition 0,5 ppm + 4 x 1 ppm. Le NOAEL est donc la condition d'exposition 0,3 + 4 x 0,6 ppm. Concernant l'étude de Mueller *et al.* (2013), les auteurs estiment qu'ils ne voient pas d'effets néfastes (aucune différence significative n'est notamment observée pour la rougeur conjonctivale et la fréquence de clignement oculaire par rapport aux témoins), et que le NOAEL est donc à 0,4 ppm + 4 x 0,8 ppm.

Données expérimentales

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, 6 ou 15 ppm de formaldéhyde. Les RD₅₀ étaient de 4,9 ppm pour les souris et 31,7 ppm pour les rats. Une autre étude a montré qu'à la RD₅₀ (établie à 3,1 ppm 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).

Sensibilisation

Données chez l'Homme

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 2006 ; DECOS, 2003 ; NICNAS, 2006). Une étude de sensibilisation par le formaldéhyde, conduite chez 12 sujets asthmatiques et allergiques au pollen exposés au formaldéhyde ne corrobore pas ces conclusions. Dans cette étude, l'exposition à 500 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 portant spécifiquement sur l'air intérieur ou le milieu professionnel concluent toutes qu'une origine immunologique des réactions respiratoires causées par le formaldéhyde est très peu certaine, en particulier aux faibles concentrations (MAK, 2014, Golden, 2011, Schram-Bijkerk *et al.*, 2013).

Données expérimentales

L'étude de Lee *et al.* (1984) chez le cobaye a évalué les sensibilisations cutanée (mesure d'anticorps) et respiratoire après exposition à 7,2 mg.m⁻³ pendant 6 heures ou 12 mg.m⁻³ pendant 8 heures durant 5 jours consécutifs. Les auteurs n'ont pas observé de phénomènes sensibilisants au niveau pulmonaire.

Toxicité chronique

Données chez l'Homme

Des troubles neurologiques (perte de mémoire, trouble de la concentration) ont été décrits dans plusieurs études où la présence de formaldéhyde était concomitante à celle d'autres solvants neurotoxiques. Il semblerait y avoir une corrélation entre l'exposition au formaldéhyde et la baisse de performance évaluée par une batterie de tests alliant dextérité, mémoire et coordination (Kilburn *et al.*, 1985; Kilburn, 1994). En dépit de ces résultats, on peut considérer que les effets du formaldéhyde sur le système nerveux central et sur le comportement cognitif des personnes exposées n'ont pas fait l'objet de recherches suffisantes et que les quelques publications disponibles ne permettent pas de conclure à des effets avérés d'une exposition professionnelle (INVS, 2007).

Données expérimentales

Chez le rongeur, pour des expositions de 90 jours, des modifications histopathologiques ont été observées dans la cavité nasale, le larynx, la trachée et les bronches (rhinites, métaplasie et hyperplasie de l'épithélium respiratoire, inflammation) pour des concentrations supérieures à 2,4 mg.m⁻³. Les NOAEL sont habituellement compris entre 1,2 et 2,4 mg.m⁻³. Toutefois, un LOAEL pour le même type d'effets de 0,36 mg.m⁻³ a été rapporté dans une étude 2 ans chez le rat mâle et a été imputé à l'exposition au formaldéhyde (effet non statistiquement significatif par rapport au témoin mais relation dose-réponse clairement établie) (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).

Génotoxicité

Les données disponibles concernant la génotoxicité du formaldéhyde ont récemment été analysées par le RAC de l'ECHA (ECHA, 2012).

Concernant les données de génotoxicité locale chez l'Homme, les résultats des différentes études apparaissent contradictoires, et l'ECHA a considéré qu'il n'était pas possible de les utiliser pour évaluer le potentiel mutagène du formaldéhyde. Concernant la génotoxicité à distance du site de contact, les résultats des études disponibles sont là aussi contradictoires. L'ECHA rappelle dans son rapport 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. En conclusion, il n'y a pas de preuves suffisantes pour conclure que le formaldéhyde induit une génotoxicité systémique chez l'Homme. Enfin, aucune étude n'est disponible concernant les effets génotoxiques du formaldéhyde sur les cellules germinales.

Pour ce qui est des données expérimentales, les études disponibles montrent que le formaldéhyde induit des effets mutagènes et génotoxiques 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). *In vivo*, le formaldéhyde s'est montré 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. Comme dit précédemment, l'ECHA considère 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 pas être retenues.

Cancérogénicité

Données chez l'Homme

De nombreuses études ont investigué le lien entre l'exposition au formaldéhyde chez l'Homme et l'incidence de cancer (études de cohorte, études cas témoin et méta-analyses).

- Cancer du nasopharynx

La cohorte la plus informative (en termes de taille et de suivi) est une cohorte sur 25619 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 de 26 et 64 ans, respectivement. Parmi les travailleurs de la cohorte, 17,5% n'ont jamais travaillé dans des emplois impliquant une exposition au formaldéhyde, 4,7% ont toujours été employés dans des emplois impliquant une exposition au formaldéhyde d'une intensité de 2 ppm ou supérieure, et 22,6% ont toujours été employés dans des emplois impliquant des pics d'exposition au formaldéhyde de 4 ppm ou plus.

Le risque relatif de cancer du nasopharynx est augmenté d'un facteur 2 avec des preuves en faveur d'une relation dose-réponse pour les pics d'exposition et pour 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.

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 de 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 confirme qu'une association positive entre l'exposition au formaldéhyde et la fréquence des cancers du nasopharynx a été observée dans une étude de cohorte, pour laquelle une relation de cause à effet semble plausible. Cependant, le RAC précise que certaines incertitudes perdurent, et que des biais ou des facteurs confondant ne peuvent pas être écartés avec suffisamment de confiance. Les preuves supplémentaires proviennent des études cas témoins (ECHA, 2012).

- Leucémies

Chez l'Homme, le CIRC a considéré qu'il y avait des preuves suffisantes (« *sufficient evidence* ») que le formaldéhyde provoque des leucémies, 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'association positive observée par les auteurs dans la cohorte NCI (Hauptmann *et al.*, 2004), le RAC souligne l'absence d'association mise en évidence par la réanalyse ou la mise à jour des données de cette cohorte. Le RAC indique également 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 (ECHA, 2012). Depuis les évaluations du RAC et du CIRC, 3 publications ont étudié le lien entre formaldéhyde et leucémies. Une d'entre elles ne trouve pas d'excès de mortalité chez les travailleurs exposés (Pira *et al.*, 2014), et les deux autres parlent d'évidence limitée (Meyers *et al.*, 2013), ou de doutes sur le lien causal (Checkoway *et al.*, 2015).

Chez l'Homme, concernant la cancérogénicité systémique et l'augmentation des incidences de leucémies, les études disponibles présentent des résultats divergents. Par ailleurs, lorsqu'une association est mise en évidence, celle-ci se fait à des concentrations élevées.

- Autres cancers

Paget-Bailly *et al.* (2012) ont réalisé une revue systématique puis une méta-analyse sur 99 publications : 30 études cas-témoin, 65 études de cohortes et 4 études de couplage. L'objet était les expositions professionnelles à un certain nombre de substances et le cancer du larynx. Aucune association n'a pu être mise en évidence entre les expositions au formaldéhyde et le cancer du larynx.

Données expérimentales

Dans les études chez le rat, le formaldéhyde provoque des tumeurs nasales chez les deux sexes à des concentrations supérieures à 2 ppm. Le type de tumeurs dominant est le carcinome des cellules squameuses dont l'incidence augmente à partir de 5,6 ppm. Il peut également être observé dans ces études des adénocarcinomes, rhabdomyosarcomes, papillomes des cellules squameuses.

A 2 ppm, il n'est généralement pas observé de tumeurs malignes dans les tissus nasaux, mais l'étude de Kerns *et al.* (1983) montre une augmentation des tumeurs bénignes. Il est également observé une augmentation des signes d'inflammation et des phénomènes de prolifération régénérative dans la cavité nasale.

La seule étude disponible chez la souris (Kerns *et al.*, 1983) est discutable d'un point de vue qualitatif. Néanmoins, il peut être observé à partir de 5,6 ppm une inflammation de la muqueuse nasale, une métaplasie squameuse et une dysplasie épithéliale, qui ne semblent pas réversibles (ECHA, 2012).

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

Le RAC conclut que le formaldéhyde par inhalation est cancérigène chez le rat, et que des preuves de cancérogénicité ont été observées chez la souris (ECHA, 2012). Le CIRC conclut lui que les preuves chez les animaux sont suffisantes (« *sufficient evidence* » : groupe 1) pour la cancérogénicité du formaldéhyde (CIRC, 2012).

Toxicité sur la reproduction et le développement

Le NIH a réalisé une revue systématique des données sur la reproduction et le développement pour le formaldéhyde ainsi qu'une méta-analyse (Duong *et al.*, 2011).

Données chez l'Homme.

Les résultats de la méta-analyse du NIH (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 et aux effets sur la reproduction. 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 « souvenirs différentiels » peuvent être la cause d'une surestimation de ces RR. Cependant, les auteurs n'estiment pas pouvoir être en mesure de les évaluer (Duong *et al.*, 2011).

Données expérimentales

Chez l'animal, deux études sur des rats Wistar de 13 et 52 semaines (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, des lésions ovariennes ont été

observées 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 doses non toxiques pour la mère (CIRC 2006). De son côté, suite à sa revue systématique, le NIH a 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 (Duong *et al.*, 2011).

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).

Le mécanisme génotoxique du formaldéhyde n'est pas encore complètement élucidé. Il forme des adduits à l'ADN et ADN-protéines dans les cellules avec lesquelles il est en contact, réponse qui serait concentration-dépendante et non linéaire. La réparation incomplète de ces adduits peut alors conduire à des mutations (Barker *et al.*, 2005) ou à des effets clastogènes (Anses, 2011).

L'hypothèse admise actuellement au sein de la communauté scientifique est une augmentation de la prolifération régénératrice des cellules épithéliales de la muqueuse nasale résultant de la cytotoxicité, étape clé de l'induction du cancer par le formaldéhyde (DECOS, 2003 ; CIRC, 2006 ; McGregor *et al.*, 2006). Cette prolifération induit une augmentation du nombre de réplifications de l'ADN, et donc une probabilité accrue de formation d'adduits à l'ADN et ADN-protéines. Cette réaction en chaîne conduit à des erreurs plus fréquentes de réplication, 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). Le dinucléotide CpG du codon 273 de *p53* (codon 271 chez le rat) est un point de fréquence élevée de mutations dans de nombreux cancers humains. Cette hypothèse a été confirmée par la mise en évidence d'une génotoxicité locale *in vitro* et *in vivo* uniquement aux doses fortes entraînant une cytotoxicité.

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

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.

Ainsi, en l'état actuel des connaissances, le formaldéhyde peut donc être considéré comme un agent cancérigène génotoxique avec seuil d'effet pour le cancer du nasopharynx.

Concernant la toxicité systémique du formaldéhyde, elle est peu probable en raison de sa faible absorption. De plus, il existe peu de données évaluant ces aspects.

Construction des VLEP

VLEP-8h

L'objectif de la VLEP-8h est de protéger les travailleurs du cancer du nasopharynx, effet chronique considéré comme le plus sensible. En effet, l'association entre l'exposition au formaldéhyde et les leucémies chez l'Homme, lorsqu'elle est observée, survient à des concentrations plus élevées que celles associées de façon causale et certaine au cancer du nasopharynx. Le lien causal entre ce cancer et l'irritation du tractus respiratoire est bien établi. Deux propriétés distinctes du formaldéhyde concourent à la survenue de ce cancer : du fait de son pouvoir irritant, il induit une cytotoxicité, conduisant à des modifications histologiques de l'épithélium et à un renouvellement cellulaire plus important. Ce renouvellement accéléré permet l'expression du potentiel génotoxique du formaldéhyde, ayant pour conséquence une probabilité accrue de prolifération cellulaire maligne. Ainsi, en évitant cette irritation, en particulier l'irritation sensorielle, précoce par rapport à l'irritation tissulaire, et donc cette cytotoxicité, il est estimé que la probabilité d'apparition d'un cancer du nasopharynx est négligeable. Il reste que l'irritation sensorielle est généralement étudiée *via* des questionnaires, incluant une grande part de subjectivité dans les réponses, et donc d'incertitude dans les résultats. Comme dit précédemment, dans les études de Lang *et al.* (2008) et Mueller *et al.* (2013), les auteurs ont mis en place des tests « objectifs » de mesure de l'irritation sensorielle tels que la fréquence de clignement des yeux, le flux et la résistance au niveau nasal. Ces études sont par ailleurs globalement concordantes avec les données épidémiologiques.

Ces études apparaissent donc comme les plus robustes pour la construction d'une VLEP. Mueller *et al.* (2013) ayant réalisé leur étude uniquement sur des volontaires hommes, il a été décidé de retenir l'étude de Lang *et al.* comme étude clé pour la construction de la VLEP-8h.

Un NOAEL de 0,3 ppm pour les effets chroniques, basé sur la condition d'exposition 0,3 + 4 x 0,6 ppm, a donc été retenu pour des effets d'irritations sensorielles.

A la dose critique proposée ci-dessus, il n'a pas été mis en évidence de sensibilité particulière au formaldéhyde par l'étude de populations asthmatiques (Krakowiak *et al.*, 1998). De plus, l'effet critique retenu (irritation sensorielle) apparaît à des doses inférieures à l'irritation tissulaire, prédictive selon le mécanisme d'action retenu, de la cytotoxicité pouvant conduire à l'apparition d'un cancer du nasopharynx.

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

La durée des expositions dans l'étude clé étant de 4 heures, la question d'effectuer un ajustement temporel pour correspondre à la durée d'une journée de travail s'est également posée. Cependant, il est considéré que les phénomènes irritatifs sont des effets plus dépendants de la concentration que 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.

Le CES VLEP recommande une VLEP-8h de 0,3 ppm, soit 0,37 mg.m⁻³ arrondie à 0,35 mg.m⁻³.

VLCT-15 min

La valeur limite court terme doit permettre de protéger les travailleurs contre l'apparition des effets irritants du formaldéhyde.

Comme pour la construction de la VLEP-8h, les données sur des volontaires en conditions d'exposition contrôlée sont plus précises pour établir des doses repères. Les études de Lang *et al.*, (2008) et Mueller *et al.* (2013), incluent dans certains groupes d'exposition continue sur 4 heures de brefs pics d'exposition. Ainsi ces études semblent se rapprocher des situations réelles

d'expositions aiguës en milieu professionnel. Elles ont donc également été retenues comme études clé pour la construction de la VLCT-15 min.

Il est généralement observé, et cela a été confirmé dans ces études, que l'irritation oculaire est un phénomène précoce par rapport à l'irritation respiratoire. Cette irritation oculaire a l'avantage d'avoir été étudiée par des tests objectifs dans ces deux études, par la mesure par exemple de la rougeur oculaire ou de la fréquence de clignement oculaire sur 90 secondes.

Un NOAEL de 0,6 ppm pour les effets aigus, basé sur la condition d'exposition 0,3 + 4 x 0,6 ppm, a donc été retenu pour des effets d'irritations oculaires objectivables.

L'application de facteur d'ajustement, notamment pour la variabilité interindividuelle a été discutée pour cette valeur.

En particulier, des ophtalmologues ont été contactés durant la tenue des travaux, indiquant la très probable existence d'une variabilité interindividuelle concernant l'irritation oculaire, et plus particulièrement, la sécheresse oculaire. Néanmoins, le CES a considéré que celle-ci était déjà prise en compte par les nombreuses études disponibles sur le formaldéhyde (compte tenu du nombre total de travailleurs considérés dans les 2 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.

Ainsi le CES VLEP recommande une VLCT-15 min de 0,6 ppm, soit 0,74 mg.m⁻³ arrondie à 0,70 mg.m⁻³.

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.

Résultat de l'expertise collective concernant les méthodes de mesure atmosphériques dans les lieux de travail

Évaluation des méthodes de mesure du formaldéhyde dans l'air des lieux de travail.

Le tableau suivant présente les huit méthodes de mesure recensées et évaluées ainsi que leur classement.

Tableau 2 : Classement des méthodes de mesures du formaldéhyde dans l'air des lieux de travail

Méthode	Protocoles	Catégorie		
		contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h	suivi des expositions court terme	contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min
1	Prélèvement actif sur tube de gel de silice imprégné de DNPH – Dosage par chromatographie en phase liquide détecteur UV/visible	NF- X 43-264, INRS M-4, INSHT MTA/MA-062/A08, NIOSH 2016, HSE MDHS 102, DFG –aldehyde méthode 2, BGIA 6045	1B	
	Prélèvement actif filtre imprégné de DNPH– Dosage par chromatographie en phase liquide détecteur UV/visible	DFG –aldehyde méthode 1, HSE MDHS 102, BGIA 7520	2	3
2	Prélèvement actif sur résine XAD2- imprégnée de 2 HMP- dosage par chromatographie en phase gazeuse- détecteur FID /NPD/masse	OSHA 52	2	3
		NIOSH 2541		
		IRSST 295-1		
3	Prélèvement actif dans une solution d'hydroxyde de lithium- dosage par polarographie à impulsion différentielle (électrode de mercure)	DFG méthode 3	3 (*)	
4	Prélèvement actif sur un ensemble filtre + solution de bisulfite de sodium- dosage par spectrophotométrie	NIOSH 3500 MTA/MA-018/A89	3	
5	Prélèvement actif sur filtre – dosage par chromatographie en phase liquide (détecteur UV/visible)	NIOSH 5700	3	
6	Prélèvement actif sur gel de silice	DFG –formaldéhyde- méthode 2	3 (*)	
7	Prélèvement passif sur badge imprégné de bisulfite de sodium- dosage par spectrophotométrie	OSHA ID 205	3	
8	Prélèvement passif sur badge imprégné de DNPH/H ₃ PO ₄ – dosage par chromatographie en phase liquide avec détecteur UV/visible	OSHA 1007 IRSST 357-1	1B	

(*) méthode classée en catégorie 3 du fait d'une absence de données de validation

Les deux graphiques ci-dessous présentent le domaine de validation des différentes méthodes classées en catégorie 1B et 2, ainsi que leur limite de quantification au regard de la VLEP-8h et de la VLCT-15min recommandées par le CES VLEP.

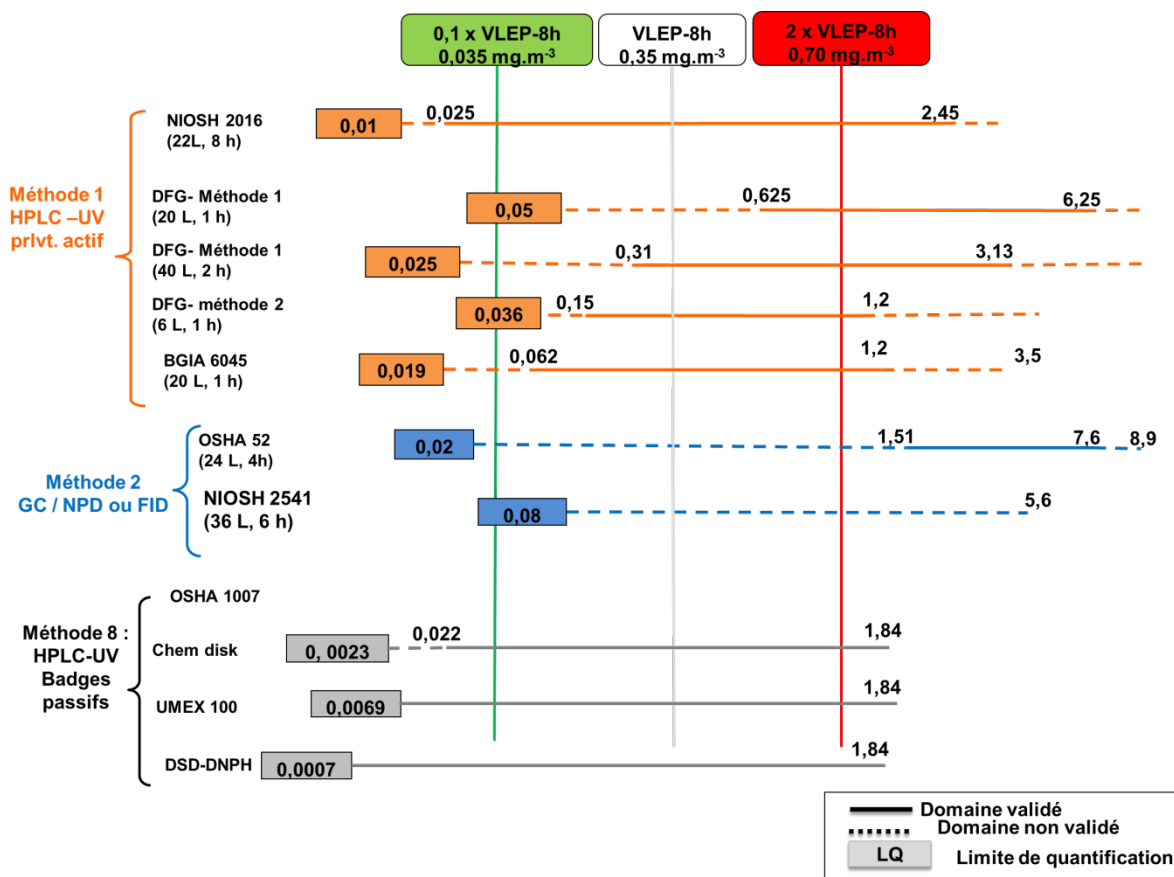


Figure 1 : Domaine de validité et limite de quantification des méthodes classées 1B et 2 comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VLEP-8h recommandée par le CES VLEP

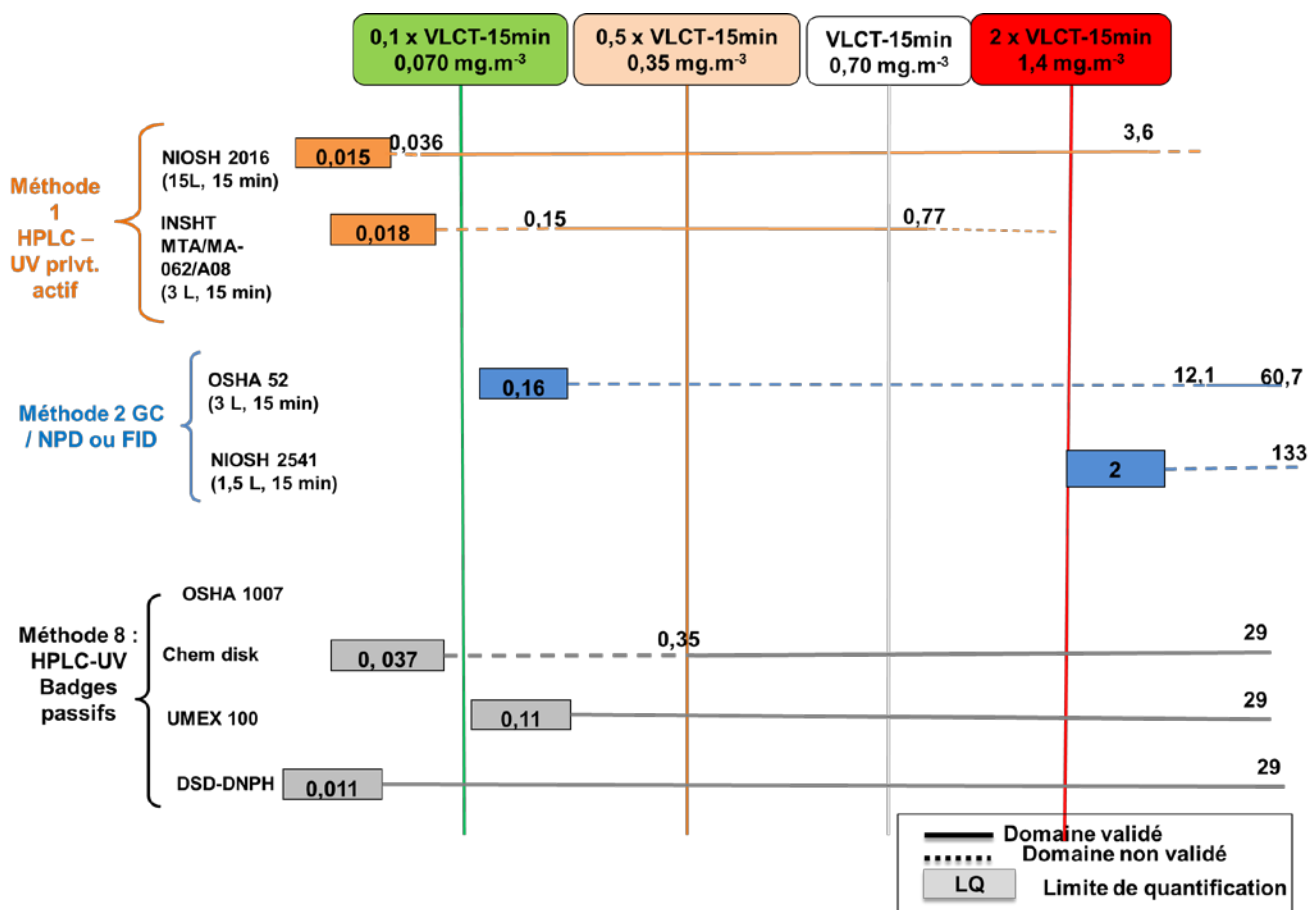


Figure 2 : Domaine de validité et limite de quantification des méthodes classées 1B et 2 comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VLCT-15min recommandée par le CES VLEP

Méthode 1 :

La méthode 1 consiste à effectuer un prélèvement actif sur un support imprégné de 2,4-DNPH (tube de gel de silice ou filtre en fibres de verre), une désorption à l'acétonitrile puis une analyse par HPLC/UV.

Les données de validation de la méthode montrent que la plupart des exigences de la norme NF EN 482 sont respectées pour le suivi de la VLEP-8h avec un prélèvement de 8h, tant avec un support de prélèvement constitué d'un tube en gel de silice imprégné de DNPH que constitué d'un filtre en fibre de verre imprégné de DNPH. Néanmoins, l'influence de composés interférents (ozone, NO₂, composés carbonylés) a été mentionnée sans détail des études réalisées pour les deux supports de prélèvement et l'influence des conditions environnementales sur le prélèvement sur filtre imprégné n'est pas renseignée. Ces éléments conduisent à classer pour le contrôle technique de la VLEP-8h la méthode mettant en œuvre un tube de gel de silice imprégné de 2,4-DNPH en catégorie 1B, et la méthode mettant en œuvre un filtre en fibres de verre imprégné de 2,4-DNPH en catégorie 2.

La méthode mettant en œuvre un tube de gel de silice imprégné fournit des éléments détaillés de validation à travers les protocoles étudiés et permet de couvrir le domaine de concentration de 0,1 à 2 * VLCT-15 min. Elle est donc classée en catégorie 1 B pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min. Par contre l'alternative avec filtre en fibres de verre imprégné ne permet pas d'atteindre le dixième de la VLCT-15min ; par conséquent est classée en catégorie 2 pour le suivi des expositions court-terme et en catégorie 3 pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min.

Méthode 2 :

La méthode 2 consiste à réaliser un prélèvement sur résine XAD2 imprégnée de 2 hydroxyméthylpipéridine, une désorption dans le toluène puis une analyse par chromatographie en phase vapeur (avec un détecteur NPD).

La plupart des données de validation sont disponibles et répondent aux exigences de la norme NF EN 482 mais ont été déterminées sur des domaines de concentrations supérieurs à $0,1 \cdot 2 \cdot \text{VLEP-8h}$ et $0,5 \cdot 2 \cdot \text{VLCT-15min}$. Par ailleurs, la limite de quantification est inférieure à $0,1 \cdot \text{VLEP-8h}$ mais comprise entre $0,1$ et $0,5 \cdot \text{VLCT-15min}$. De ce fait, la méthode est classée en catégorie 2 pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h et pour le suivi des expositions court terme, mais en catégorie 3 pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min.

Méthode 3 :

La méthode 3 consiste à effectuer un prélèvement par pompage dans une solution aqueuse d'hydroxyde de lithium, puis à effectuer ensuite directement le dosage dans la solution par polarographie à impulsion différentielle à une électrode à gouttes de mercure.

La méthode est classée en catégorie 3 pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h et de la VLCT-15min, ainsi que pour le suivi des expositions court terme, car la plupart des données de validation sont indisponibles, dont notamment le volume de claquage. Le coefficient de désorption n'a été déterminé que pour une seule concentration et la seule donnée d'incertitude est une donnée de reproductibilité déterminée également pour une seule concentration. De plus la méthode ne donne aucune information sur la conservation des échantillons (conditions et taux de récupération). Elle indique seulement que l'analyse est à réaliser dans les deux jours suivant le prélèvement.

Méthode 4 :

La méthode 4, consiste à réaliser un prélèvement par barbotage dans 20 mL de solution de bisulfite de sodium, puis un dosage spectrophotométrique du dérivé formé avec l'acide chromotrope.

Cette méthode est classée en catégorie 3 du fait du mode de prélèvement qui destine la méthode à des mesures en ambiance et non pas à des mesures individuelles.

Méthode 5 :

La méthode 5, citée comme méthode permettant de doser le formaldéhyde dans des poussières prélevées dans l'atmosphère de locaux industriels de l'industrie textile, consiste à prélever la fraction inhalable des poussières, constituées de fibres textiles. Cette méthode a été classée en catégorie 3 du fait qu'elle ne correspond pas à l'objectif de mesure des vapeurs de formaldéhyde dans l'atmosphère.

Méthode 6 :

La méthode 6, consiste à effectuer un prélèvement sur un tube de gel de silice, puis à réaliser l'analyse spectrophotométrique en présence de tétrachloromercure de sodium, sulfite de sodium et pararosaniline, après désorption dans l'eau distillée.

Cette méthode est classée en catégorie 3 du fait de l'absence de données de validation, notamment le coefficient de désorption, le volume de claquage et la durée de conservation des échantillons.

Méthode 7 :

La méthode 7, consiste à réaliser un prélèvement passif sur un badge constitué d'un support en papier imprégné de bisulfite de sodium, une désorption dans l'eau distillée, un ajout d'acide chromotropique en milieu acide sulfurique, puis un dosage par spectrophotométrie du complexe formé à la longueur d'onde de 580 nm.

Cette méthode présente de nombreuses données de validation sur une gamme de concentration correspondant à 1 à 16*VLEP-8h, bien que les essais ne soient pas toujours décrits. Toutefois, la limite de quantification ne permet pas d'atteindre le dixième de la VLEP-8h. Par ailleurs cette méthode ne permet pas d'effectuer des prélèvements sur des courtes durées et n'est donc pas adaptée au suivi des expositions court terme. La méthode est donc classée en catégorie 3 pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h et de la VLCT-15min ainsi que pour le suivi des expositions court terme.

Méthode 8 :

La méthode 8 consiste à effectuer un prélèvement passif sur un support imprégné d'un mélange 2,4-DNPH et acide phosphorique, une désorption dans l'acétonitrile puis un dosage par chromatographie en phase liquide (détecteur UV/visible). Cette méthode dispose de données de validation très complètes pour trois supports testés (badge ChemDisk constitué d'un filtre en fibre de verre, badge UMEX 100 constitué d'un ruban de silice et badge DSD-DNPH constitué de gel de silice).

La méthode est validée sur le domaine de 0,1 à 2*VLEP-8h pour un prélèvement de 4h pour les 3 types de badges cités et les exigences de la norme NF EN 482 sont satisfaites. Toutefois, le débit de prélèvement des badges n'a été déterminé qu'à une seule concentration supérieure à 2*VLEP-8h. De ce fait, la méthode est classée en catégorie 1B pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h.

La méthode est également validée pour réaliser le suivi des expositions court terme pour les trois types de badges. Néanmoins, seuls 2 badges sur les 3 testés (badges ChemDisk ou DSD-DNPH) permettent d'atteindre le dixième de la VLCT-15min. La méthode est donc classée en catégorie 1B pour le suivi des expositions court terme et le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min, à condition de mettre en œuvre les badges ChemDisk et DSD-DNPH ou de valider une limite de quantification plus basse pour le badge UMEX 100.

Conclusions et recommandations

Parmi les 8 méthodes recensées,

- 5 méthodes sont classées en catégorie 3 pour le suivi de la VLEP-8h, le suivi des expositions court terme et le contrôle technique de la VLCT-15min :
 - o Les méthodes 3 et 6 du fait de l'absence de données de validation.
 - o La méthode 4 du fait du mode de prélèvement qui permet des mesures de formaldéhyde en ambiance mais pas des mesures individuelles.
 - o La méthode 5 car elle ne permet pas la détermination de la concentration en formaldéhyde dans l'air mais dans des poussières de l'industrie textile.
 - o La méthode 7, à cause d'une limite de quantification trop élevée.
- La méthode 2 est classée en catégorie 2 pour le suivi de la VLEP-8h et le suivi des expositions court terme, et en catégorie 3 pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min, en raison :
 - o de données de validation déterminées à des concentrations souvent supérieures aux domaines 0,1- 2 VLEP-8h et 0,5- 2*VLCT-15min

- d'une limite de quantification ne permettant pas d'atteindre le dixième de la VLCT-15min.
- La méthode 1 avec tube de gel de silice imprégné et la méthode 8 ont été classées en catégorie 1B pour le suivi de la VLEP-8h, le suivi des expositions court terme et le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min.
 - Les différentes caractéristiques de ces méthodes répondent en effet à la plupart des exigences de la norme EN 482 pour le mesurage du formaldéhyde dans l'air sur des durées de 15 min ou 8 h.
 - Il est à noter concernant le classement de la méthode 8 en catégorie 1B pour le contrôle technique de la VLCT que seuls 2 badges sur les 3 testés (badges ChemDisk 571 ou DSD-DNPH) permettent d'atteindre le dixième de la VLCT-15min.
- La méthode 1 avec filtre en fibres de verre imprégné est classée en catégorie 2 pour le suivi de la VLEP-8h et le suivi des expositions court-terme et classée en catégorie 3 pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min car l'influence des conditions environnementales sur le prélèvement n'est pas renseignée, et la méthode ne permet pas d'atteindre le dixième de la VLCT-15min.

Les méthodes 1 et 8 sont recommandées pour le mesurage du formaldéhyde dans l'air des lieux de travail aux fins de comparaison avec les VLEP (Cf.

Tableau 3).

Tableau 3 : méthodes recommandées pour le mesurage du formaldéhyde dans l'air des lieux de travail aux fins de comparaison avec les VLEP

Méthode	Protocoles	Catégorie		
		pour contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h	pour le suivi des expositions court terme	pour contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min
Méthode 1 : Prélèvement actif sur gel de silice imprégné de 2,4 DNPH – Dosage par chromatographie en phase liquide (détecteur UV/visible)	NF X43-264 INRS M-4 INSHT MTA/MA-062/A08 NIOSH 2016 HSE MDHS 102 DFG aldehyde méthode 2 BGIA 6045	1B	1B	1B
Méthode 8 : Prélèvement passif sur badge imprégné de DNPH-H ₃ PO ₄ (3 types de badges) – dosage par chromatographie en phase liquide avec détecteur UV/visible	OSHA 1007	1B	1B	1B (*)

(*) Le classement de cette méthode en catégorie 1B pour le contrôle technique de la VLCT n'est valable qu'en utilisant les badges ChemDisk ou DSD-DNPH.

Conclusions de l'expertise collective

Sur la base des données actuellement disponibles pour le formaldéhyde, le CES recommande de fixer une VLEP-8h de 0,3 ppm, soit 0,35 mg.m⁻³ ainsi qu'une VLCT-15 min de 0,6 ppm, soit 0,70 mg.m⁻³.

Le CES ne recommande pas de mention « peau ».

Le CES ne recommande pas de mention « bruit ».

Concernant les méthodes de mesure du formaldéhyde sur les lieux de travail, 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 1 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). Cette méthode est décrite dans de nombreux protocoles (Cf. Tableau 2). 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 8 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). Cette méthode est décrite dans le protocole OSHA 1007. 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.

Sigles et abréviations

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

AGS : Ausschuss für Gefahrstoffe

ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry

BIA : Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz

BfR : Bundesinstitut für Risikobewertung

BMD : Benchmark Dose

BMR : Benchmark Response

CES : Comité d'Experts Spécialisés

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CL₅₀ : concentration létale 50

CLH : Harmonised Classification and Labelling

COCT : Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail

CLHP-SM : chromatographie liquide haute performance avec détection par spectrométrie de masse

DFG : Deutsche Forschungsgemeinschaft

DECOS : Dutch Expert Committee on Occupational Safety

ECHA : European Chemicals Agency

FA : facteur d'ajustement⁸

IFA : Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité

INSHT : Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo

INVS : Institut de Veille Sanitaire

IPCS : International Programme on Chemical Safety

IRSST : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail

ISO : International Standard Organization

LOAEL : dose minimale entraînant un effet néfaste observé (lowest observed adverse effect level en anglais)

LOEL : dose minimale entraînant un effet observé (lowest observed effect level en anglais)

LOD : limite de détection (limit of detection en anglais)

LOQ : limite de quantification (limit of quantification en anglais)

MAK : Maximale Arbeitsplatz-Konzentration

NCI : National Cancer Institute

NICNAS : National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme

NIH : National Institutes of Health

NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health

NMAM : NIOSH manual of analytical methods

NOAEL : dose maximale sans effet néfaste observé (no observed adverse effect level en anglais)

OEHHA : Office of Environmental Health Hazard Assessment

⁸ Le terme « facteurs d'ajustement » peut également être retrouvé sous le terme facteurs de sécurité ou facteurs d'incertitude, ou facteur d'évaluation selon le domaine d'expertise. Ces différents termes peuvent être employés indifféremment dans d'autres documents de l'Anses. Ils recouvrent à la fois l'incertitude et la variabilité inhérente à l'extrapolation des données lors de l'élaboration de valeur de référence.

OSHA : Occupational Safety and Health Administration

Pa : pascal (unité)

PM : poids moléculaire

ppm : parties par millions

PST : Plan Santé au Travail

RAC : Risk Assessment Committee

RD₅₀ : Respiratory Rate Decrease 50

RR : Risque Relatif

SCOEL : Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques en français)

UE : Union Européenne

US-EPA : United-States Environmental Protection Agency

UV-VIS : détection ultra-violet/visible

VLCT : valeur limite court terme

VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle

VME : valeur moyenne d'exposition

Préambule

Le dispositif français d'établissement des VLEP comporte trois phases clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'agence) ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT). L'objectif de cette phase étant de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, fonction de problèmes de faisabilité technico-économique.

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST), puis à l'Anses suite à la fusion de l'Afsset et de l'Afssa en 2010.

Les VLEP telles que recommandées par le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », sont des niveaux de concentration en polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération de la santé est négligeable. Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs. Ces niveaux de concentration sont déterminés en considérant que la population exposée (les travailleurs) est une population qui ne comprend ni enfants ni personnes âgées.

Ces niveaux de concentrations sont déterminés par les experts du CES à partir des informations disponibles dans des études épidémiologiques, cliniques ou de toxicologie animale. L'identification de ces concentrations sécuritaires pour la santé humaine nécessitent généralement d'appliquer des facteurs d'ajustement aux valeurs identifiées directement par les études. Ces facteurs permettent de prendre en compte un certain nombre d'éléments d'incertitude inhérents à la démarche d'extrapolation conduite dans le cadre d'une évaluation des effets sanitaires des substances chimiques sur l'Homme.

Trois types de valeurs sont recommandées par le CES :

- Valeur limite d'exposition 8 heures : il s'agit de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur au cours d'un poste de travail 8 heures. Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie, etc.), la VLEP-8h est censée protégée d'effets sur la santé à moyen et long termes, les travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré.
- Valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) : il s'agit de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleurs sur une période de référence de 15 minutes pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation), dus à des pics d'exposition.
- Valeur plafond : il s'agit de la limite de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur, qui ne doit être dépassée à aucun moment de la période de travail. Cette valeur est appliquée aux substances reconnues comme irritant fort ou corrosif ou pouvant causer un effet grave potentiellement irréversible, à très court terme

Ces trois types de valeurs sont exprimés :

- soit en mg.m^{-3} , c'est-à-dire en milligrammes d'agent chimique par mètre cube d'air et en ppm (parties par million), c'est-à-dire en centimètres cube d'agent chimique par mètre cube d'air, pour les gaz et les vapeurs ;
- soit en mg.m^{-3} uniquement, pour les aérosols liquides et solides ;
- soit en f.cm^{-3} , c'est-à-dire en fibres par cm^3 pour les matériaux fibreux.

La valeur de la VLEP-8h peut être dépassée sur de courtes périodes pendant la journée de travail à condition toutefois :

- que la moyenne pondérée des valeurs sur l'ensemble de la journée de travail ne soit pas dépassée ;
- de ne pas dépasser la valeur de la VLCT si elle existe.

En plus des VLEP, le CES évalue la nécessité d'attribuer ou non une mention « peau », lorsqu'une pénétration cutanée significative a été identifiée (Anses, 2014). Cette mention indique la nécessité de prendre en compte la voie d'exposition cutanée dans l'évaluation de l'exposition et, le cas échéant, de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (telles que le port de gants de protection). En effet, la pénétration cutanée des substances n'est pas prise en compte pour la détermination des niveaux de valeurs limites atmosphériques et peut donc potentiellement entraîner des effets sanitaires indépendamment du respect de ces dernières.

Le CES évalue également la nécessité d'attribuer ou non une mention « bruit » signalant un risque d'atteinte auditive en cas de co-exposition au bruit et à la substance en dessous des limites d'exposition recommandées afin que les préventeurs mettent en place des mesures appropriées (collective, individuelle et médicale).

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. La qualité de ces méthodes et leur applicabilité à la mesure des expositions aux fins de comparaison à une VLEP ont été évaluées notamment sur leur conformité aux exigences de performance de la NF-EN 482⁹ et de leur niveau de validation. Suite à cette évaluation, les méthodes peuvent être classées en différentes catégories :

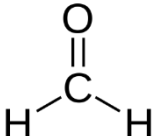
- catégorie 1A : méthode permettant la mesure d'une VLEP contraignante. La méthode est reconnue et validée (l'ensemble des critères de performance de la NF-EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 1B : méthode permettant la mesure d'une VLEP contraignante sous conditions de préciser quelques points de la méthode (une grande majorité des critères de performance de la NF-EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 2 : méthode permettant la mesure d'une VLEP indicative. Il manque des données pour que la méthode puisse être validée ;
- catégorie 3 : la méthode n'est pas recommandée et ne doit pas être utilisée à des fins de comparaison aux VLEP.

⁹ NF EN 482 : 2012 : Exposition sur les lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des procédures de mesure des agents chimiques.

Partie A – Rapport d'évaluation des effets sur la santé

1 Informations générales

1.1 Identification

Nom	Formaldéhyde
Numéro CAS	50-00-0
Numéro EINECS	200-001-8
Synonymes	Formaline, méthanal, aldéhyde formique, formol
Formule	CH_2O 

1.2 Propriétés physico-chimiques

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 (air = 1)
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
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 Résumé de la synthèse du SCOEL

Le SCOEL a adopté, le 30 juin 2016, ses recommandations relatives à l'évaluation du formaldéhyde.

Dans son évaluation, le SCOEL considère que le formaldéhyde a des effets locaux et que les effets systémiques directement liés à une inhalation aux concentrations rencontrées sur les lieux de travail sont peu probables. Deux types d'effets sont considérés pertinents à retenir pour la protection des travailleurs et la dérivation de VLEP :

- Le potentiel du formaldéhyde à induire une irritation respiratoire et des effets chimiosensoriels ;
- La cancérogénicité locale du tractus respiratoire supérieur observée dans les études expérimentales.

De nombreuses études mécanistes ont apporté des preuves solides sur l'induction des tumeurs de la muqueuse nasale : celles-ci seraient la résultante du processus de prolifération cellulaire causé par les effets cytotoxiques de la substance, combinée aux altérations de l'ADN par le formaldéhyde exogène et endogène. Les relations dose-réponse pour ces effets ont été investiguées, et il a été démontré qu'il existait des seuils d'effets pour chacun d'entre eux, sauf pour la formation d'adduits à l'ADN et aux protéines. Cependant, à la plus faible concentration testée pour le moment, les adduits formés par le formaldéhyde endogène, physiologique, excède de loin ceux formés par le formaldéhyde exogène. Comme aux plus faibles doses la prolifération cellulaire n'est pas augmentée, le SCOEL considère que la génotoxicité du formaldéhyde ne s'exerce pas dans les faibles gammes de doses, et qu'en conséquence, un seuil d'effet peut être établi.

Le SCOEL considère donc que le but premier d'une valeur limite d'exposition professionnelle sur le formaldéhyde est d'éviter le cancer des voies respiratoires supérieures. Le comité retient comme effet critique l'irritation sensorielle des yeux, estimant que celle-ci est un effet très sensible qui se produit à des concentrations plus basses que l'irritation « cytotoxique ». Le formaldéhyde a une odeur âcre, dont le seuil olfactif est bas. Le SCOEL note que les symptômes subjectifs d'irritation (souvent utilisés dans les études antérieures aux années 2000) ont tendance à surestimer l'irritation sensorielle. Les études sur volontaires de Lang *et al.* (2008), et Mueller *et al.* (2013) ont un protocole recréant des pics d'exposition de 15 minutes lors d'une exposition globale de 4 heures et utilisent une batterie de tests permettant d'évaluer de façon objective l'irritation sensorielle. En conséquence, ces études ont été considérées par le comité comme les plus robustes pour servir de base pour recommander des valeurs limites d'exposition professionnelle.

En conclusion, le SCOEL recommande donc une VLEP-8h de 0,3 ppm et une VLCT-15 min de 0,6 ppm. Ces valeurs sont dérivées des deux études sur volontaires (Lang *et al.*, 2008 et Mueller *et al.*, 2013) sans application de facteurs d'ajustement supplémentaires. Le SCOEL considère en effet que l'irritation sensorielle oculaire est un phénomène très précoce par rapport à l'irritation cytotoxique et que les nombreuses études existantes sur la substance sont toutes concordantes. Enfin, les extrapolations à l'Homme à partir des différentes études animales disponibles viennent conforter ces valeurs.

Enfin, le SCOEL considère que ces deux valeurs protègent également les travailleurs exposés au formaldéhyde de toute nuisance ou inconfort.

Le SCOEL n'attribue pas de mention « Peau » au regard des effets principalement locaux du formaldéhyde. Il ajoute également que le formaldéhyde n'a pas à être considéré comme un

sensibilisant respiratoire. Cependant, le formaldéhyde étant un sensibilisant cutané reconnu, le SCOEL a ajouté une mention « sensibilisation » (cutanée).

Au regard de la possible induction de leucémies myéloïdes, le SCOEL estime qu'une toxicité systémique n'est pas possible à des niveaux d'expositions au formaldéhyde qui ne modifient pas les niveaux internes physiologiques de formaldéhyde, c'est-à-dire inférieurs à 0,4 ppm. Le SCOEL considère donc que l'homéostasie du formaldéhyde n'est pas remise en cause à la VLEP-8h proposée, et que donc aucun effet systémique n'est attendu.

Le SCOEL ajoute que des systèmes de mesure analytique existent pour déterminer les niveaux de concentration de formaldéhyde recommandés avec un niveau adéquat de précision et d'exactitude.

3 Cinétique et métabolisme

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.

La concentration sanguine de formaldéhyde endogène est comprise entre 2 et 3 mg/L chez l'Homme ; des concentrations similaires sont retrouvées chez le rat et le singe. Cette concentration présente une grande stabilité même après exposition externe à de fortes concentrations (BfR, 2006).

3.1 Absorption

Six volontaires ont été exposés par voie respiratoire à 2,3 mg.m⁻³ de formaldéhyde (1,9 ppm) pendant 40 minutes. Il n'a pas été observé de différences entre les niveaux sanguins de formaldéhyde avant et après l'exposition (2,61 +/- 0,14 µg.g⁻¹ et 2,77 +/- 0,28 µg.g⁻¹). La même observation a été faite chez des rats Fischer 344 : les niveaux sanguins en formaldéhyde étaient de 2,24 +/- 0,07 µg.g⁻¹ chez les non exposés, et 2,25 ± 0,07 µg.g⁻¹ chez les rats exposés à 14,4 ppm (Heck *et al.*, 1985).

Patterson *et al.* (1986) ont exposé 5 rats par groupe à des doses de 2, 6, 15 ou 50 ppm de formaldéhyde pendant 30 min. Les auteurs rapportent une rétention pulmonaire supérieure à 93%, indépendante de la dose reçue.

Chez les rongeurs (respiration exclusivement nasale), la rétention du formaldéhyde se fait principalement au niveau de la cavité nasale (Chang *et al.*, 1983; Heck *et al.*, 1983). 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 respiratoires entre espèces conduisent à des différences de localisation des lésions du tractus respiratoire supérieur engendrées par le formaldéhyde.

Après administration par voie orale, 90% du formaldéhyde est retrouvé dans le tube digestif d'après des études de toxicocinétique conduites chez le rat et la souris (Galli *et al.*, 1983).

Par voie cutanée, l'absorption est variable selon les espèces animales (Jeffcoat *et al.*, 1983). Une étude *in vitro* a rapporté une absorption de 319 µg/cm²/h, après application d'une solution à 37 % sur la peau humaine (Lodén, 1986).

Dans tous les cas, la rétention semble être limitée au site de premier contact du formaldéhyde dans l'organisme du fait de sa réactivité avec les macromolécules biologiques, ce qui limite son passage systémique (ATSDR, 1999).

3.2 Distribution/Métabolisation

Après inhalation de formaldéhyde radiomarqué au carbone 14 chez des rats (18 mg.m⁻³ pendant 6 heures), la radioactivité est localisée principalement dans l'œsophage, et la trachée, et à un moindre degré dans les reins, le foie, les intestins et les poumons (Heck *et al.*, 1983).

En réalité ce sont les métabolites et les produits de réaction du formaldéhyde qui sont distribués dans l'organisme (INRS 2006). En effet, au niveau des sites de contact, le formaldéhyde est rapidement métabolisé en formiate puis en 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 2006). Ce mécanisme est saturable: l'augmentation importante de la toxicité et de la cancérogénicité chez le rat à partir de 6 ppm serait liée à une saturation de la FDH ou une déplétion de GSH (BfR, 2006). D'autres enzymes proches (autres aldéhydes déshydrogénases) ayant une forte affinité avec le formaldéhyde libre peuvent contribuer à son métabolisme à plus forte concentration. Quand il n'est pas métabolisé, le formaldéhyde peut, en raison de sa forte réactivité avec les groupements fonctionnels des molécules, se lier de manière covalente avec les sites nucléophiles des protéines, des petites et moyennes molécules et de l'ADN (ATSDR 1999, Nordic Council of Ministers, 2003).

Il apparaît que les enzymes impliquées dans le métabolisme du formaldéhyde sont bien conservées entre les espèces et chez l'Homme (BfR, 2006).

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

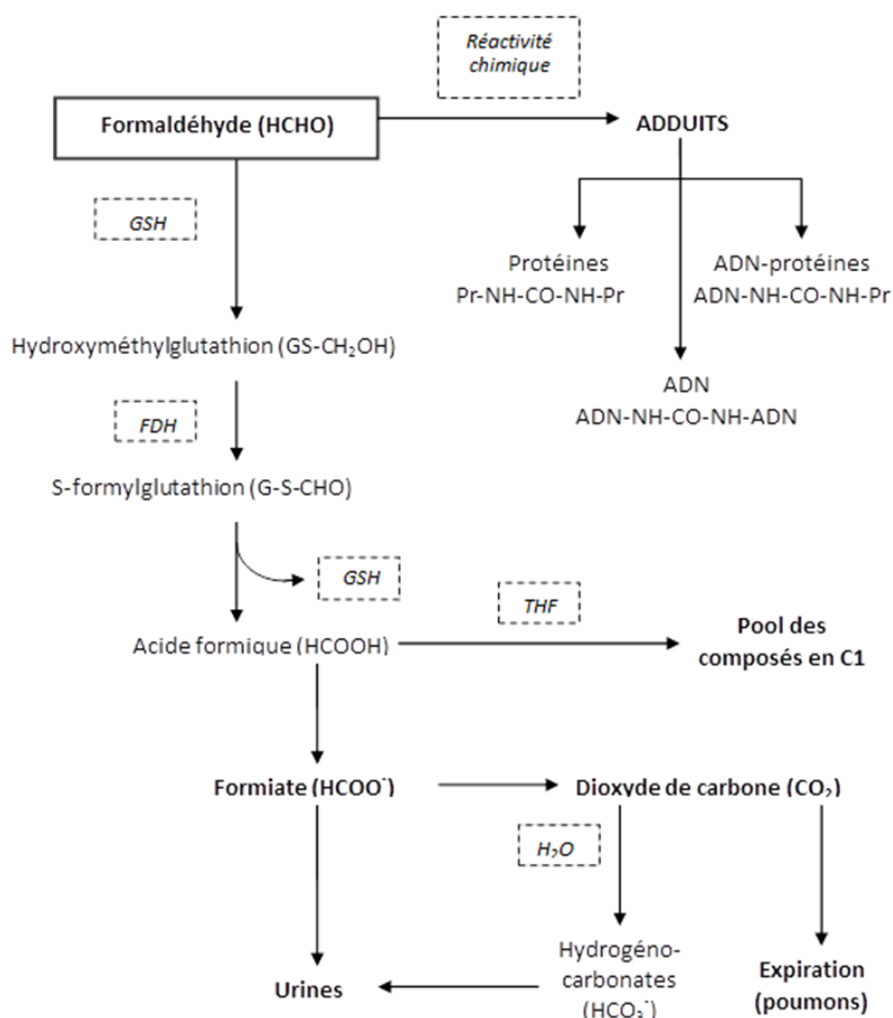


Figure 2 : Métabolisme du formaldéhyde (FDH : formaldéhyde déshydrogénase ; GSH : glutathion ; THF : tétrahydrofolate) (adapté de Inserm, 2001 ; ATSDR, 1999 ; IPCS, 1989)

3.3 Excrétion

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

Dans leur étude, Heck *et al.*, (1983) ont également étudié l'élimination du [¹⁴C] formaldéhyde. Les rats ont été exposés à 0,63 et 13,1 ppm pendant 6 heures puis placés dans des cages métaboliques. La radioactivité dans les urines était de 17,6% et 17,3% respectivement ; dans les fèces 4,2 et 5,3%. L'air expiré est donc 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 ¹⁴C restant dans la carcasse après 70 heures était respectivement de 39,9 et 35,2% de la radioactivité initiale.

Les concentrations moyennes d'acide formique urinaire dans une population non exposée professionnellement se situent aux alentours de 12 mg/L et sont extrêmement variables d'un individu à l'autre (Nordic Council of Ministers, 2003).

4 Toxicité générale

4.1 Toxicité aiguë

4.1.1 Toxicité chez l'Homme

En **exposition aiguë**, aucun décès n'a été constaté chez l'Homme à la suite d'une inhalation ou d'une exposition cutanée. Si des effets graves peuvent être observés au-dessus de 10 ppm (difficultés respiratoires, œdème, congestion pulmonaire...), la plupart des effets observés aux doses inférieures sont de types irritants (INRS, 2006).

4.1.2 Toxicité chez l'animal

La CL₅₀ chez le rat est inférieure à 463 ppm/4 h (ECHA, 2016) et 815 ppm/30 min (mortalité par œdème pulmonaire) (Skog, 1950). La CL₅₀ chez la souris est de 360 ppm/4 h (INERIS, 2004). La souris semble donc être légèrement plus sensible aux effets aigus du formaldéhyde que le rat. De même, la RD₅₀ (concentration correspondant à une réduction de 50% du rythme respiratoire après une exposition court terme) est comprise entre 3 et 5 ppm chez la souris (Kuwabara *et al.*, 2007) et entre 10 et 30 ppm chez le rat (Chang *et al.*, 1981; Schaper, 1993). Un NOAEL pour l'irritation nasale basé sur la RD₁₀ (concentration diminuant de 10% la fréquence respiratoire) a été identifié chez la souris à 0,3 ppm (Nielsen *et al.*, 1999).

4.2 Irritation

4.2.1 Toxicité chez l'Homme

Etudes cas-témoin

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; Holmstrom *et al.*, 1989). Ces études (sauf celle de Berke) ont mis en évidence, dans un intervalle de valeurs moyennes d'exposition estimées entre 0,2 et 1 ppm, des modifications de l'épithélium nasal telles que des métaplasies, des dysplasies ou des pertes de cils de cellules épithéliales. Certains organismes, comme l'ATSDR, ont utilisé, à partir de l'étude la mieux documentée pour l'exposition (Holmstrom *et al.*, 1989), ces modifications histologiques comme point de départ pour construire des valeurs sanitaires environnementales (cMRL¹⁰) (Afsset, 2008; ATSDR, 1999). La même équipe (Wilhelmsson and Holmstrom, 1992) a étudié, dans des conditions similaires de protocole, les effets atopiques et irritants du formaldéhyde; ainsi la moitié du groupe de travailleurs de 67 personnes, exposés à une valeur moyenne de 0,21 ppm a déclaré un inconfort nasal ; cette étude a servi comme point de départ à l'Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) pour établir une valeur sanitaire environnementale chronique (cREL¹¹) (OEHHA, 1999).

¹⁰ chronic Minimal Risk Level

¹¹ cREL : chronic Reference Exposure Level

Pour d'autres organismes tels que Santé Canada (Santé Canada, 2001), les modifications histologiques observées dans ces études confirment les propriétés irritatives du formaldéhyde et son mécanisme d'action. Cependant, pour l'International Programme on Chemical Safety (IPCS), « la preuve d'une causalité est faible, due au nombre d'études limité, faites sur des populations de travailleurs relativement petites, ne permettant pas la mise en évidence d'une relation dose-réponse » (IPCS, 2002). Pour le 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 (partie nasale ou du nasopharynx), le nombre d'échantillons de tissu (suffisance 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 cancérigènes) (Schulte *et al.*, 2006). 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.

Etudes d'exposition contrôlée

Il peut être considéré que les données les plus fiables proviennent des études sur volontaires en exposition contrôlée, principalement du fait que des données d'expositions sont mieux contrôlées que dans les études épidémiologiques.

Les observations issues d'études cliniques contrôlées chez différentes catégories d'individus (travailleurs, volontaires sains ou asthmatiques) confirment le caractère irritant du formaldéhyde. Dans les études disponibles, nombreuses mais de qualités inégales avec des schémas d'exposition variés, les auteurs donnent des points de départ pour l'irritation chez l'Homme (Tableau 1).

Tableau 1: Doses repères issues de la littérature pour les effets irritants chez l'Homme

Références	Effet critique	Dose	Point de départ
(Arts <i>et al.</i> , 2006)	Irritation sensorielle	0,24 ppm	BMDL ¹²
(Bender, 2002)		1 ppm	LOAEL ¹³
(Paustenbach <i>et al.</i> , 1997)	Irritation oculaire	<0,3 ppm	LOEL ¹⁴
(Arts <i>et al.</i> , 2006)		0,3 ppm	NOAEL ¹⁵
(Lang <i>et al.</i> , 2008)	Irritation sensorielle	0,3 ppm + pics 0,6 ppm et 0,5 ppm	NOAEL
(Mueller <i>et al.</i> , 2013)		0,5 ppm + pics 1 ppm	LOEL
		0,4 ppm + pics 0,8 ppm	NOAEL
		0,7 ppm	

¹² BMDL : correspond généralement à la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la dose (BMD) associée à un taux de réponse de 10% (BMD_{10%L95%}).

¹³ LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect Level

¹⁴ LOEL : Lowest Observed Effect Level

¹⁵ NOAEL : No Observed Adverse Effect Level

Un panel d'expert, 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, études épidémiologiques « environnementales »), 18 ont été considérées utiles pour la construction d'une VLEP basée sur l'irritation.

Les experts concluent que l'effet délétère le plus sensible est l'irritation oculaire. Pour la plupart des personnes, cet effet est en effet 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 observé 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, concernant les concentrations critiques, les experts ont conclu que les signes d'irritation en dessous 0,3-0,5 ppm n'étaient pas assez robustes pour attribuer cette irritation uniquement au formaldéhyde. En conclusion, les experts ont estimé qu'une VLEP de 0,3 ppm associée à une VLCT-15 min de 1 ppm protégerait pratiquement tous les travailleurs, à l'exception peut-être du 95^{ème} ou du 99^{ème} percentile.

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

Concernant l'irritation sensorielle, les données de Andersen (Andersen and Molhave, 1983) ont été utilisées. Ainsi, en prenant comme BMR un risque supplémentaire de 10% pour un léger inconfort suite à une exposition de 2h30 au formaldéhyde, la BMDL se situe à 0,24 ppm (pour un intervalle de confiance à 95% et un bruit de fond dans la population générale de 1/16). En comparaison, cette même approche appliquée aux données de Kulle (Kulle *et al.*, 1987) donne une BMDL à 0,56 ppm pour une irritation oculaire « légère » (les irritations étant classées dans les catégories « aucune, légère, modérée et sévère »). Les auteurs précisent bien malgré tout que lorsque les niveaux de formaldéhyde sont inférieurs à 1 ppm, cela semble suffisant pour protéger les travailleurs de dommages cellulaires nasaux.

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 ppm (Bender *et al.*, 2002).

Une étude en conditions d'expositions contrôlées 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, 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 min :

- 0 ppm ;
- 0,15 ppm ;
- 0,3 ppm ;
- 0,3 + 4 x 0,6 ppm ;
- 0,5 ppm ;
- 0,5 + 4 x 1 ppm ;
- 0 ppm + agent masquant ;

- 0,3 ppm + agent masquant ;
- 0,5 ppm + agent masquant ;
- 0,5 + 4 x 1 ppm + agent masquant.

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

Les paramètres objectivés analysés dans cette étude étaient la rougeur conjonctivale, la fréquence de clignement oculaire, la résistance et le flux nasal, la fonction pulmonaire, ainsi que le temps de réaction. 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 conjonctivale, la seule observation statistiquement significative arrive à la condition d'exposition de 0,5 ppm + 4 pics de 1 ppm. L'augmentation de fréquence de clignement oculaire 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 plus tôt, dès 0,3 ppm.

Une étude en conditions d'expositions contrôlées a été réalisée chez 41 hommes volontaires afin d'étudier les effets irritants du formaldéhyde, et plus particulièrement l'irritation sensorielle (Mueller *et al.*, 2013). Les volontaires étaient non-fumeurs, ne présentaient aucune allergie ou maladie de peau, ne consommaient pas plus de 50 g d'alcool par jour, n'avaient pas de correction visuelle, n'étaient pas exposés au formaldéhyde sur leur lieu de travail ou chez eux, ne présentaient pas de clignement d'yeux supérieur à 20/min et ne présentaient pas de pathologie du tractus respiratoire, cardiaque ou métabolique. Cinq 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 min :

- 0 ppm ;
- 0,3 + 4 x 0,6 ppm ;
- 0,4 + 4 x 0,8 ppm ;
- 0,5 ppm ;
- 0,7 ppm.

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 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 oculaire, la rupture du film lacrymal, et le flux nasal. Aucune modification significative n'a été observée pour 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 0,3 + 4 x 0,6 ppm et 0,7 ppm par rapport aux témoins. Cependant, aucune relation dose réponse n'apparaît, et les mêmes observations ne sont pas faites chez les « hypersensibles ». De façon similaire pour le flux nasal, celui-ci était augmenté uniquement à 0,3 ppm + 4 x 0,6 ppm 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 », il a été observé une augmentation des effets, majoritairement chez les personnes « hypersensibles ».

L'irritation sensorielle (« *sensory irritation* ») étudiée dans certaines études 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 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 donc, les effets aigus tels que la gêne ou les sensations de démangeaisons ou de brûlures, piqures 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'effet 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 donc être un préalable à l'irritation tissulaire, Brüning *et al.* (2014) suggèrent donc, dans leur revue de la littérature sur le sujet, de considérer les premiers effets observés de l'irritation sensorielle comme un NOAEL (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 importante entre les niveaux de réponse des individus, d'une étude à l'autre, et d'un individu à l'autre. Ceci est lié à plusieurs facteurs :

- la mesure de la réponse, qui varie de la simple symptomatologie ressentie par les individus (auto questionnaire avec des « classes de sévérité » pour l'inconfort oculaire et nasal), à un diagnostic objectif (mesure du larmolement, 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 % ;
- 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 ne semble pas très importante (effets mis en évidence similaires chez les individus adultes non-fumeurs, fumeurs, asthmatiques ou hypersensibles).

4.2.2 Toxicité 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, 6 ou 15 ppm de formaldéhyde. Les RD₅₀ étaient de 4,9 ppm pour les souris et 31,7 ppm pour les rats. Une autre étude a montré qu'à la RD₅₀ (établie à 3,1 ppm 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).

4.3 Sensibilisation

4.3.1 Toxicité chez l'Homme

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

Une étude expérimentale réalisée chez 19 sujets asthmatiques a pu démontrer l'effet potentialisateur d'une pré-exposition au formaldéhyde sur la réponse bronchique immédiate et tardive lors d'une exposition à des allergènes. En effet, après inhalation de formaldéhyde, la dose d'allergènes d'acariens déclenchant la réponse bronchique immédiate est diminuée de façon significative de 25% par rapport à celle nécessaire pour obtenir une même réponse lors de l'exposition au 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 2006 ; DECOS, 2003 ; NICNAS, 2006). Une étude de sensibilisation par le formaldéhyde, conduite chez 12 sujets asthmatiques et allergiques au pollen exposés au formaldéhyde ne corrobore pas ces conclusions. Dans cette étude, l'exposition à 500 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 regardant spécifiquement l'air intérieur 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 (MAK, 2014, Golden, 2011, Schram-Bijkerk *et al.*, 2013).

4.3.2 Toxicité chez l'animal

L'étude de Lee *et al.* (1984) chez le cobaye a évalué les sensibilisations cutanée (mesure d'anticorps) et respiratoire après exposition à 7,2 mg.m⁻³ pendant 6 heures ou 12 mg.m⁻³ pendant 8 heures durant 5 jours consécutifs. Les auteurs n'ont pas observé de phénomènes sensibilisants au niveau pulmonaire.

4.4 Toxicité chronique

4.4.1 Toxicité chez l'Homme

De nombreuses études de cohorte de travailleurs ont été menées pour évaluer les effets du formaldéhyde sur la santé, en particulier les effets cancérogènes. Des études ont été conduites sur des travailleurs exposés au formaldéhyde dans diverses industries (chimie, vêtements, fibres de verre, bois, plastiques...), d'autres sur des groupes professionnels (professionnels de santé, embaumeurs...). Des études cas-témoin ont aussi été menées pour évaluer l'association entre l'exposition au formaldéhyde et la survenue d'effets.

Des troubles neurologiques (perte de mémoire, trouble de la concentration) ont été décrits dans plusieurs études où la présence de formaldéhyde était concomitante à celle d'autres solvants neurotoxiques. Il semblerait y avoir une corrélation entre l'exposition au formaldéhyde et la baisse de performance évaluée par une batterie de tests alliant dextérité, mémoire et coordination (Kilburn *et al.*, 1985; Kilburn, 1994). En dépit de ces résultats, on peut considérer que les effets du formaldéhyde sur le système nerveux central et sur le comportement cognitif des personnes exposées n'ont pas fait l'objet de recherches suffisantes et que les quelques publications

disponibles ne permettent pas de conclure à des effets avérés d'une exposition professionnelle (INVS, 2007).

4.4.2 Toxicité 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 NOAEL sont habituellement compris entre 1,2 et 2,4 mg.m⁻³. Toutefois, un LOAEL pour le même type d'effets de 0,36 mg.m⁻³ a été rapporté dans une étude 2 ans chez le rat mâle et a été imputé à l'exposition au formaldéhyde (effet non statistiquement significatif par rapport au témoin mais relation dose-réponse clairement établie) (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).

4.5 Génotoxicité

Le formaldéhyde est classé comme génotoxique de catégorie 2 (Muta. 2, H341 : Susceptible d'induire des anomalies génétiques). Cette classification est basée 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). Les tableaux tirés du rapport CLH (Anses, 2011) résumant les études de génotoxicité sont disponibles en annexe de ce rapport. Du fait du très grand nombre d'études sur le formaldéhyde, et de ses propriétés toxicocinétiques (absorption très faible voire nulle), le RAC, dans son rapport, a présenté séparément les données de génotoxicité « locale » et « à distance » du site de contact, estimant que cela permettait une meilleure lisibilité des résultats. Cette approche est reprise ici.

4.5.1 Données chez l'Homme

Concernant les données de génotoxicité locale chez l'Homme, les résultats des différentes études apparaissent contradictoires, et l'ECHA a considéré qu'il n'était pas possible de les utiliser pour évaluer le potentiel mutagène du formaldéhyde.

Concernant la génotoxicité à distance du site de contact, les résultats des études disponibles sont là aussi contradictoires. L'ECHA 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. En conclusion, il n'y a pas de preuves suffisantes pour conclure que le formaldéhyde induit une génotoxicité systémique chez l'Homme.

Enfin, aucune étude n'est disponible sur les effets génotoxiques du formaldéhyde sur les cellules germinales.

4.5.2 Données expérimentales

Les études disponibles montrent que le formaldéhyde induit des effets mutagènes et génotoxiques 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).

In vivo, le formaldéhyde s'est montré 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.

Comme dit 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 pas être retenues.

4.6 Cancérogénicité

4.6.1 Toxicité chez l'Homme

De nombreuses études ont investigué la relation entre l'exposition au formaldéhyde chez l'Homme et l'incidence de cancer (études de cohorte, étude cas témoin et méta-analyse). Dans toutes ces études, l'exposition au formaldéhyde était par inhalation.

4.6.1.1 Cancers du nasopharynx

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 respiratoire du formaldéhyde).

La cohorte la plus informative (en termes de taille et de suivi) est une cohorte sur 25619 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 de 26 et 64 ans, respectivement. Parmi les travailleurs de la cohorte, 17,5% n'ont jamais travaillé dans des emplois impliquant une exposition au formaldéhyde, 4,7% ont toujours été employés dans des emplois impliquant une exposition au formaldéhyde d'une intensité de 2 ppm ou supérieure, et 22,6% ont toujours été employés dans des emplois impliquant des pics d'exposition au formaldéhyde de 4 ppm ou plus.

Le risque relatif de cancer du nasopharynx est augmenté d'un facteur 2 avec des preuves en faveur d'une relation dose-réponse pour les pics d'exposition et pour 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.

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

Enfin, un suivi de 10 ans de cette cohorte a été réalisé (Beane Freeman *et al.*, 2013). Un décès par cancer du nasopharynx a été observé pendant cette période, contre 1,2 attendu. Avec le suivi de cette cohorte, il est toujours observé une augmentation du risque relatif pour le cancer du nasopharynx.

Deux autres études de cohortes principales ont regardé les effets du formaldéhyde. Une étude industrielle britannique comprenant 14014 hommes répartis en 5 catégories d'exposition (exposition de fond < 0,1 ppm; faible : 0,1-0,5 ppm; modérée : 0,6-2,0 ppm; fort > 2,0 ppm; exposition inconnue) a trouvé une faible augmentation, non statistiquement significative, du risque de développer une tumeur du nasopharynx (Coggon *et al.*, 2003). Cependant, selon le RAC et le

CIRC, ces résultats ne permettent pas de conclure, la puissance statistique de cette étude pour détecter ce type de tumeur étant faible (ECHA, 2012 ; CIRC, 2012). Une étude américaine réalisée par le NIOSH s'est limitée à comparer l'incidence de tumeurs chez les 11039 travailleurs de l'étude avec l'incidence de la population générale. L'exposition moyenne au formaldéhyde était de 0,15 ppm, 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). Le RAC et le CIRC concluent néanmoins là aussi que la puissance statistique de l'étude n'est pas suffisante pour pouvoir conclure (ECHA, 2012 ; CIRC, 2012).

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).

Le CIRC a cependant 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 de 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 fréquence des cancers du nasopharynx a été observée dans une étude de cohorte, pour laquelle une relation de cause à effet semble plausible. Cependant, le RAC précise que certaines incertitudes perdurent, et que des biais ou des facteurs confondant ne peuvent pas être écartés avec suffisamment de confiance. Les preuves supplémentaires proviennent des études cas témoins.

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).

4.6.1.2 Leucémies

Chez l'Homme, le CIRC a considéré qu'il y avait des preuves suffisantes (« sufficient evidence ») que le formaldéhyde provoque des leucémies 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 les données épidémiologiques montraient 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 *et al.*, 2004), le RAC (ECHA, 2012) souligne l'absence d'association mise en évidence par la réanalyse ou la mise à jour des données de cette cohorte. Cela s'explique en partie par une différence méthodologique : les auteurs originaux avaient utilisés les travailleurs du groupe exposé aux faibles doses de formaldéhyde comme référence pour leurs calculs, alors que les auteurs suivants (Marsh and Youk, 2004, et Beane Freeman *et al.*, 2009), ont utilisé la population Américaine et locale. Le RAC indique également 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) suggèrerait selon eux l'existence de facteurs confondants qui mériterait d'être investiguée.

Depuis les évaluations du RAC et du CIRC, Meyers *et al.*, (2013) ont réalisé un suivi de l'étude de cohorte du NIOSH (Pinkerton *et al.*, 2004). Les auteurs ont trouvé une mortalité due à la leucémie dans la cohorte globale similaire à celle de la population générale, même si cette mortalité était plus élevée chez les travailleurs ayant été exposés plus de 10 ans ou plus de 20 ans. Les auteurs concluent à une évidence limitée d'une association entre une exposition au formaldéhyde et l'apparition d'une leucémie.

Pira *et al.* (2014) ont analysé, dans une étude de cohorte regroupant 2750 personnes (2227 hommes et 523 femmes) travaillant dans une usine de plastique stratifié, la relation entre l'exposition au formaldéhyde et les leucémies. Ils n'ont trouvé aucun excès de mortalité pour les cancers lymphohématopoïétiques en comparaison avec les taux de décès nationaux et régionaux.

Checkoway *et al.* (2015) 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 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.

4.6.1.3 Autres cancers

Paget-Bailly *et al.* (2012) ont réalisé une revue systématique puis une méta-analyse sur 99 publications : 30 études cas-témoin, 65 études de cohortes et 4 études de couplage. L'objet était les expositions professionnelles à un certain nombre de substances et le cancer du larynx. Aucune association n'a pu être mise en évidence entre les expositions au formaldéhyde et le cancer du larynx.

4.6.2 Toxicité chez l'animal

Les données de cancérogénicité chez l'animal (tirées du rapport CLH, Anses, 2012) sont résumées en annexe dans les tableaux 5, 6 et 7.

Dans les études chez le rat, le formaldéhyde provoque des tumeurs nasales chez les deux sexes à des concentrations supérieures à 2 ppm. Le type de tumeur dominant est le carcinome des cellules squameuses dont l'incidence augmente à partir de 5,6 ppm. Il peut également être observé dans ces études des adénocarcinomes, rhabdomyosarcomes, papillomes des cellules squameuses.

À 2 ppm, il n'est généralement pas observé de tumeurs malignes dans les tissus nasaux, mais l'étude de Kerns *et al.* (1983) montre une augmentation des tumeurs bénignes (papillomes, adénomes polyploïdes). De plus, toujours à partir de 2 ppm, il peut être observé une augmentation des signes d'inflammation et des phénomènes de prolifération régénérative dans la cavité nasale.

La seule étude disponible chez la souris (Kerns *et al.*, 1983) est discutable d'un point de vue qualitatif. Néanmoins, il peut être observé à partir de 5,6 ppm une inflammation de la muqueuse nasale, une métaplasie squameuse, et une dysplasie épithéliale, qui ne semblent pas réversibles (ECHA, 2012).

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

Concernant la cancérogénicité systémique et l'augmentation des incidences de leucémies, aucune des études disponibles ne démontre l'apparition de tumeurs lymphohématopoïétiques.

Le RAC conclut que le formaldéhyde par inhalation est cancérigène chez le rat, et que des preuves de cancérogénicité ont été observées chez la souris. Le CIRC conclut lui que les preuves chez les animaux sont suffisantes (« *sufficient evidence* » : groupe 1) pour la cancérogénicité du formaldéhyde (ECHA, 2012, CIRC, 2012).

4.7 Toxicité sur la reproduction et le développement

Le NIH (2011) a réalisé une revue systématique des données sur la reproduction et le développement pour le formaldéhyde.

4.7.1 Toxicité chez l'Homme

Les auteurs ont notamment identifié 18 études 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 des risques d'avortement spontané (RR = 1,76, IC_{95%} : 1,20-2,59) et aux effets sur la reproduction (RR = 1,54, IC_{95%} : 1,27-1,88). 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 « souvenirs différentiels » peuvent être la cause d'une surestimation de ces RR. Cependant, les auteurs n'estiment pas pouvoir être en mesure de les évaluer (Duong *et al.*, 2011).

4.7.2 Toxicité chez l'animal

Chez l'animal, deux études sur des rats Wistar de 13 et 52 semaines (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, des lésions ovariennes ont été observées 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 doses non toxiques pour la mère (CIRC 2006). De son côté, suite à sa revue systématique, le NIH a 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 (Duong *et al.*, 2011).

5 Mécanisme d'action - Cohérence animal/Homme

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 (ATSDR, 1999).

Le mécanisme génotoxique du formaldéhyde n'est pas encore complètement élucidé. Il forme des adduits à l'ADN et ADN-protéines dans les cellules avec lesquelles il est en contact, réponse qui serait 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} . La réparation incomplète de ces adduits peut alors conduire à des mutations (Barker *et al.*, 2005) ou à des effets clastogènes (Anses, 2011).

L'hypothèse admise actuellement au sein de la communauté scientifique est une augmentation de la prolifération régénératrice des cellules épithéliales de la muqueuse nasale résultant de la cytotoxicité, étape clé de l'induction du cancer par le formaldéhyde (DECOS, 2003 ; CIRC, 2006 ; McGregor *et al.*, 2006). Cette prolifération induit une augmentation du nombre de réplifications de l'ADN, et donc une probabilité accrue de formation d'adduits à l'ADN et ADN-protéines. Cette réaction en chaîne conduit à des 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). Le dinucléotide CpG du codon 273 de *p53* (codon 271 chez le rat) est un point de fréquence élevée de mutations dans de nombreux cancers humains. Cette hypothèse a été confirmée par la mise en évidence d'une génotoxicité locale *in vitro* et *in vivo* uniquement aux doses fortes entraînant une cytotoxicité.

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

Ces mécanismes ont également été observés chez le singe. L'augmentation de la prolifération cellulaire et de la formation d'adduits à l'ADN et ADN-protéines 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.

Ainsi, en l'état actuel des connaissances, le formaldéhyde peut donc être considéré comme un agent cancérigène génotoxique avec seuil d'effet pour le cancer du nasopharynx.

Concernant la toxicité systémique du formaldéhyde, elle est peu probable en raison de sa faible absorption. De plus, il existe peu de données évaluant ces aspects.

6 Construction des VLEP et recommandations

6.1 Construction de la VLEP

6.1.1 Choix de l'effet critique

Selon le CES VLEP, l'objectif de la VLEP-8h est de protéger les travailleurs du cancer du nasopharynx, effet chronique considéré comme le plus sensible. En effet, l'association entre l'exposition au formaldéhyde et les leucémies chez l'Homme, lorsqu'elle est observée, survient à des concentrations plus élevées que celles associées de façon causale et certaine au cancer du nasopharynx. Comme discuté précédemment, le lien causal entre ce cancer et l'irritation du tractus respiratoire est bien établi. Deux propriétés distinctes du formaldéhyde concourent à la survenue de ce cancer : d'un côté, du fait de son pouvoir irritant, il induit une cytotoxicité, conduisant à des modifications histologiques de l'épithélium et à un renouvellement cellulaire plus important. D'un autre côté, le formaldéhyde est un génotoxique, évalué récemment par l'ECHA et classé en catégorie 2. Le renouvellement accéléré permet l'expression du potentiel génotoxique du formaldéhyde, ayant pour conséquence une probabilité accrue de prolifération cellulaire maligne. Ainsi, en évitant cette irritation et donc cette cytotoxicité, il est estimé que la probabilité d'apparition d'un cancer du nasopharynx est négligeable.

La base de données pour le formaldéhyde est très riche d'un point de vue quantitatif : des études expérimentales, de qualités variables, ont été menées chez l'Homme pour évaluer l'effet irritant (études aiguës et subaiguës). De plus, de nombreuses études épidémiologiques ont été menées pour évaluer les effets du formaldéhyde dans des conditions d'exposition réelles, particulièrement en milieu professionnel. Cependant, il est difficile d'obtenir une relation dose-effet à partir des données épidémiologiques ; les données sur des volontaires en conditions d'exposition contrôlée étant plus précises pour établir des doses repères relative à l'irritation, le CES a décidé de partir de ces données pour la fixation de la VLEP-8h. De plus, les données épidémiologiques et expérimentales sont globalement concordantes.

Ces études sur volontaires investiguent les effets irritants du formaldéhyde, et en particulier l'irritation sensorielle. Ce phénomène, précoce par rapport à l'irritation tissulaire, est un phénomène difficile à mettre en évidence par des tests cliniques, puisqu'il n'induit pas nécessairement de lésion cellulaire ou tissulaire. De plus, comme discuté précédemment, dans la revue de Brüning *et al.* (2014), la relation entre irritation sensorielle et irritation tissulaire a bien été mise en évidence. Retenir un tel effet comme effet critique a donc tout son sens dans l'objectif de protéger les travailleurs du cancer du nasopharynx.

Il reste que cette irritation sensorielle est généralement étudiée *via* des questionnaires, incluant une grande part de subjectivité dans les réponses, et donc d'incertitude dans les résultats. Dans les études de Lang *et al.* (2008) et Mueller *et al.* (2013) (études réalisées en conditions contrôlées sur volontaires, exposés 4h à différentes concentrations de formaldéhyde), les auteurs ont mis en place des tests « objectifs » de mesure de l'irritation sensorielle tels que : la fréquence de clignements des yeux, le flux et la résistance nasales... Ces tests, ainsi que l'utilisation d'un agent masquant, permettent donc de s'affranchir de toute perception faussée d'irritation, due par exemple à l'odeur forte du formaldéhyde. Ces études apparaissent donc comme les plus robustes pour la construction d'une VLEP. Mueller *et al.* (2013) ayant réalisé leur étude uniquement sur des volontaires hommes, il a été décidé de retenir l'étude de Lang *et al.* comme étude clé pour la construction de la VLEP-8h.

Un NOAEL de 0,3 ppm pour les effets chroniques, basé sur la condition d'exposition 0,3 + 4 x 0,6 ppm, a donc été retenu pour des effets d'irritations sensorielles.

6.1.2 Application de facteurs d'ajustement

A la dose critique proposée ci-dessus, il n'a pas été mis en évidence de sensibilité particulière au formaldéhyde par l'étude de populations asthmatiques (Krakowiak *et al.*, 1998). De plus, l'effet critique retenu (irritation sensorielle) apparaît à des doses inférieures à l'irritation tissulaire, prédictive selon le mécanisme d'action retenu, de la cytotoxicité pouvant conduire à l'apparition d'un cancer du nasopharynx.

Au regard de cet effet précoce, de la faible variabilité inter individuelle, et de la concordance des nombreuses études disponibles sur la substance, le CES n'a pas été jugé nécessaire d'appliquer de facteur d'ajustement sur le point de départ.

La durée des expositions dans les études clés étant de 4 heures, la question d'effectuer un ajustement temporel pour correspondre à la durée d'une journée de travail s'est également posée. Cependant, il est considéré que 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.

Ainsi le CES VLEP recommande une VLEP-8h de 0,3 ppm, soit 0,37 mg.m⁻³

6.2 Construction de la VLCT

6.2.1 Choix de l'effet critique

La valeur limite court terme doit permettre de protéger les travailleurs contre l'apparition des effets irritants du formaldéhyde.

Comme pour la construction de la VLEP-8h, les données sur des volontaires en conditions d'exposition contrôlée sont plus précises pour établir des doses repères. Les études de Lang *et al.* (2008) et Mueller *et al.* (2013), incluent dans certains groupes d'exposition continue sur 4 heures avec de brefs pics d'exposition. Ainsi ces études semblent se rapprocher des conditions réelles d'expositions aiguës en milieu professionnel. Elles ont donc également été retenues comme études clé pour la construction de la VLCT-15 min.

Deux types d'irritation sont étudiés : des irritations oculaires et des irritations nasales.

Il est généralement observé, et cela a été confirmé dans ces études, que l'irritation oculaire est un phénomène précoce par rapport à l'irritation respiratoire. Cette irritation oculaire a l'avantage d'avoir été étudiée par des tests objectifs dans ces deux études, par la mesure par exemple de la rougeur oculaire ou du nombre de clignements des yeux sur 90 secondes.

Un NOAEL de 0,6 ppm pour les effets aigus, basé sur la condition d'exposition 0,3 + 4 x 0,6 ppm, a donc été retenu pour des effets d'irritations oculaires objectivables.

6.2.2 Application de facteurs d'ajustement

L'application de facteur d'ajustement, notamment pour la variabilité interindividuelle a été discutée pour cette valeur.

En particulier, des ophtalmologues ont été contactés durant la tenue des travaux, indiquant la très probable existence d'une variabilité interindividuelle concernant l'irritation oculaire, et plus particulièrement, la sécheresse oculaire. Néanmoins, le CES a considéré que celle-ci était déjà prise en compte par les nombreuses études disponibles sur le formaldéhyde (compte tenu du nombre total de travailleurs considérés dans les 2 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.

Ainsi le CES VLEP recommande une VLCT-15 min de 0,6 ppm, soit 0,74 mg.m⁻³

6.3 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.

6.4 Mention « bruit »

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

7 Conclusions

VLEP-8h : 0,3 ppm, soit 0,37 mg.m⁻³ arrondie à 0,35 mg.m⁻³

VLCT-15min : 0,6 ppm, soit 0,74 mg.m⁻³ arrondie à 0,70 mg.m⁻³

Mention « peau » : Non

Mention « bruit » : Non

8 Bibliographie

Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (AFSSET). 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 FORMALDEHYDE [N° CAS : 50-00-0]. Rapport d'expertise collective. 2008.

Afsset. Toxicité du formaldéhyde. Etat des connaissances sur la caractérisation des dangers et choix des valeurs toxicologiques de référence. 2008.

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. (2014). Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel – Document de référence. (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, France). 122 p.

Anses. (2014). Document repère pour l'établissement de valeurs limites applicables en milieu professionnel pour les agents chimiques ayant un effet uniquement irritant et corrosif. (Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, France). 50 p.

Appelman L.M., Woutersen R.A., Zwart A., Falke H.E. and Feron V.J., 1988, One-year inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats with a damaged or undamaged nasal mucosa. *J Appl Toxicol*, 8, 85-90.

Agency for Toxic Substances and Diseases Registry (ATSDR). Toxicological Profile for formaldehyde. 251-262. 1999. Public Health Service, US Department of Health and Human Services.

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

Arts, J. H. E., M. A. J. Rennen, and C. de Heer, 2006, Inhaled formaldehyde: Evaluation of sensory irritation in relation to carcinogenicity: *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. 44, no. 2, p. 144-160.

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

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

Beane Freeman L.E., Blair A., Lubin J.H., Stewart P.A., Hayes R.B., Hoover R.N., 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 L.E., Blair A., Lubin J.H., Stewart P.A., Hayes R.B., Hoover R.N., 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 : *Toxicology Letters* 204 148– 155

- Bender, J., 2002, The Use of Noncancer Endpoints as a Basis for Establishing a Reference Concentration for Formaldehyde: Regulatory Toxicology and Pharmacology, v. 35, no. 1, p. 23-31.
- Berke, J. H., 1987, Cytologic examination of the nasal mucosa in formaldehyde-exposed workers: J.Occup.Med., v. 29, no. 8, p. 681-684.
- BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung), 2006, Assessment of the Carcinogenicity of Formaldehyde [CAS No. 50-00-0]
- Bosetti, C., J. K. McLaughlin, R. E. Tarone, E. Pira, and V. C. La, 2008, Formaldehyde and cancer risk: a quantitative review of cohort studies through 2006: Ann.Oncol., v. 19, no. 1, p. 29-43.
- Boysen, M., E. Zadig, V. Digernes, V. Abeler, and A. Reith, 1990, Nasal mucosa in workers exposed to formaldehyde: a pilot study: Br.J.Ind.Med., v. 47, no. 2, p. 116-121.
- Buckley, L.A., Jiang, X.Z., James, R.A., Morgan, K.T., Barrow, C.S., 1984, Toxicology and Applied Pharmacology, V. 74, Issue 3, Pages 417-429
- Brüning, T., Bartsch, R., Bolt, H.M., Desel, H., Drexler, H., Gundert-Remy, U., Hartwig, A., Jäckh, R., Leibold, E., Pallapies, D., Rettenmeier, A.W., 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
- Cain, W. S., and J. E. Cometto-Muniz, 1995, Irritation and odor as indicators of indoor pollution: Occup.Med., v. 10, no. 1, p. 133-145.
- Cain, W. S., J. Gent, F. A. Catalanotto, and R. B. Goodspeed, 1983, Clinical evaluation of olfaction: Am.J.Otolaryngol., v. 4, no. 4, p. 252-256.
- Casanova, M., D. F. Deyo, and H. D. Heck, 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, p. 397-417.
- Casanova, M., Morgan K. T., Steinhagen W. H., Everitt J. I., Popp J. A., and Heck H. D., 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, p. 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, p. 1344-1350
- 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.
- Chang, J. C., W. H. Steinhagen, and C. S. Barrow, 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, p. 451-459.

- Chang J.C.F., Gross E.A., Swenberg J.A., Barrow C.S., 1983, Nasal cavity deposition, histopathology, and cell proliferation after single or repeated formaldehyde exposures in B6C3F1 mice and F-344 rats, *Toxicology and Applied Pharmacology* 68, 161-176
- Checkoway H., Dell L.D., Boffetta P., Gallagher A.E., Crawford L., Lees P.S.J., Mundt K.A., 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., E. C. Harris, J. Poole, and K. T. Palmer, 2003, Extended follow-up of a cohort of british chemical workers exposed to formaldehyde: *J.Natl.Cancer Inst.*, v. 95, no. 21, p. 1608-1615.
- Coggon D., Ntani G., Harris E.C., Palmer K.T. 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 J.J., Ness R., Tyl R.W., Krivanek N., Esmen N.A., Hall T.A, 2001, A Review of Adverse Pregnancy Outcomes and Formaldehyde Exposure in Human and Animal Studies. *Regulatory Toxicology and Pharmacology.*; 34:17–34.
- Conolly, R. B., J. S. Kimbell, D. Janszen, P. M. Schlosser, D. Kalisak, J. Preston, and F. J. Miller, 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, p. 279-296.
- Dalbey, W. E., 1982, Formaldehyde and tumors in hamster respiratory tract: *Toxicology*, v. 24, no. 1, p. 9-14.
- Dean J.H., Lauer L.D., House R.V., Murray M.J., Stillman W.S., Irons R.D., Steinhagen W.H., Phelps M.C., Adams D.O. 1984. Studies of immune function and host resistance in B6C3F1 mice exposed to formaldehyde. *Toxicol Appl Pharmacol.* 15;72(3):519-29.
- Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS). Formaldehyde. Health-based recommended occupational exposure limits. 2003/02OSH. 2003. The Hague, Health Council of the Netherlands.
- Duhayon, S., P. Hoet, G. Van Maele-Fabry, and D. Lison, 2008, Carcinogenic potential of formaldehyde in occupational settings: a critical assessment and possible impact on occupational exposure levels: *Int.Arch.Occup.Environ.Health*, v. 81, no. 6, p. 695-710.
- Duong A., Steinmaus C., McHale C. M., Vaughan C. P., and Zhanga L., 2011, Reproductive and Developmental Toxicity of Formaldehyde: A Systematic Review, *Mutat Res.* ; 728(3): 118–138.
- European Chemical Agency (ECHA). 2012. Committee for Risk Assessment RAC. Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Formaldehyde
- Edling, C., H. Hellquist, and L. Odkvist, 1988, Occupational exposure to formaldehyde and histopathological changes in the nasal mucosa: *Br.J.Ind.Med.*, v. 45, no. 11, p. 761-765.
- Ezratty, V., M. Bonay, C. Neukirch, G. Orset-Guillossou, M. Dehoux, S. Koscielny, P. A. Cabanes, J. Lambrozo, and M. Aubier, 2007, Effect of formaldehyde on asthmatic response to inhaled allergen challenge: *Environ.Health Perspect.*, v. 115, no. 2, p. 210-214.
- Fontignie-Houbrechts, N., 1981, Genetic effects of formaldehyde in the mouse: *Mutat.Res.*, v. 88, no. 1, p. 109-114.

Galli C.L., Ragusa C., Resmini P. and Marinovich M., 1983 - Toxicological evaluation in rats and mice of the ingestion of a cheese made from milk with added formaldehyde. *Food Chem Toxicol*, 21, 3, 313-317.

Golden R., 2011, Identifying an indoor air exposure limit for formaldehyde considering both irritation and cancer hazards, *Critical Reviews in Toxicology*, 1–50, Early Online.

Green, D. J., L. R. Sauder, T. J. Kulle, and R. Bascom, 1987, Acute response to 3.0 ppm formaldehyde in exercising healthy nonsmokers and asthmatics: *Am.Rev.Respir.Dis.*, v. 135, no. 6, p. 1261-1266.

Hauptmann, M., J. H. Lubin, P. A. Stewart, R. B. Hayes, and A. Blair, 2004, Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries: *Am.J.Epidemiol.*, v. 159, no. 12, p. 1117-1130.

Heck H., Chin T.Y., Casanova-Schmitz M., 1983, Distribution of [¹⁴C]formaldehyde in rats after inhalation exposure. Gibson E (ed.) *Formaldehyde toxicity*. Hemisphere, Washington DC, USA: 26-37

Heck, H.D., Casanova-schmitz, M., Dodd, P.B. 1985, Formaldehyde (CH₂O) Concentrations in the Blood of Humans and Fischer-344 Rats Exposed to CH₂O Under Controlled Conditions : *American Industrial Hygiene Association Journal* V.46, Issue 1, P 1-3

Holmstrom, M., B. Wilhelmsson, H. Hellquist, and G. Rosen, 1989, Histological changes in the nasal mucosa in persons occupationally exposed to formaldehyde alone and in combination with wood dust: *Acta Otolaryngol.*, v. 107, no. 1-2, p. 120-129.

INERIS (Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques) Seuils de Toxicité Aiguë Formaldéhyde (CH₂O). Mai 2004

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2006, Aldéhyde formique et solutions aqueuses. Fiche toxicologique FT 7., <http://www.inrs.fr/>,

INVS (Institut National de Veille Sanitaire). Exposition professionnelle au formaldéhyde et effets sur la santé. Rapport d'expertise. 2007. <http://www.invs.sante.fr>, INVS.

IPCS (International Program on Chemical Safety). Concise International Chemical Assessment Documents CIDAD n°40. Formaldehyde. 2002. OMS, UNEP, ILO. Ref Type: Report

Jeffcoat A.R., Chasalow F., Feldman D.B., Marr H., 1983, Disposition of [¹⁴C] Formaldehyde after topical exposure to rats, guinea pigs, and monkeys. In: *Formaldehyde Toxicity* (Gibson J.E, ed) Washington DC, Hemisphere Publishing Cooperation, 38-50.

Kamata E., Nakadate M., Uchida O., Ogawa Y., Suzuki S., Kaneko T., Saito M., Kurokawa Y. 1997. Results of a 28-month chronic inhalation toxicity study of formaldehyde in male Fisher-344 rats. *J Toxicol Sci.* 22(3):239-54.

Kerns, W. D., K. L. Pavkov, D. J. Donofrio, E. J. Gralla, and J. A. Swenberg, 1983, Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure: *Cancer Res.*, v. 43, no. 9, p. 4382-4392.

Kilburn, K. H., B. C. Seidman, and R. Warshaw, 1985, Neurobehavioral and respiratory symptoms of formaldehyde and xylene exposure in histology technicians: *Arch.Environ.Health*, v. 40, no. 4, p. 229-233.

- Kilburn, K. H., 1994, Neurobehavioral impairment and seizures from formaldehyde: *Arch. Environ. Health*, v. 49, no. 1, p. 37-44.
- Krakowiak A., Gorski P., Pazdrak K. and Ruta U., 1998, Airway response to formaldehyde inhalation in asthmatic subjects with suspected respiratory formaldehyde sensitization. *Am J Ind Med*, 33, 3, 274-281.
- Kuwabara Y., Alexeeff G. V., Broadwin R., Salmon A. G., 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.
- Kulle, T. J., L. R. Sauder, J. R. Hebel, D. J. Green, and M. D. Chatham, 1987, Formaldehyde dose-response in healthy nonsmokers: *JAPCA.*, v. 37, no. 8, p. 919-924.
- Lang, I., T. Bruckner, and G. Triebig, 2008, Formaldehyde and chemosensory irritation in humans: A controlled human exposure study: *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. 50, no. 1, p. 23-36.
- Lee H.K., Alarie Y., Karol M.H., 1984, Induction of formaldehyde sensitivity in guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol.*;75(1):147-55.
- Lodén M., 1986, The in Vitro Permeability of Human Skin to Benzene, Ethylene Glycol, Formaldehyde, and n-Hexane. *Acta pharmacol. et toxicol.*, 58, 382-389.
- Maronpot R.R., Miller R.A., Clarke W.J., Westerberg R.B., Decker J.R. and Moss O.R. 1986 Toxicity of formaldehyde vapor in B6C3F1 mice exposed for 13 weeks. *Toxicology*, 41, 3, 253-266.
- Marsh G.M., Youk A.O., 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, G. M., A. O. Youk, J. M. Buchanich, S. Erdal, and N. A. Esmen, 2007a, Work in the metal industry and nasopharyngeal cancer mortality among formaldehyde-exposed workers: *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. 48, no. 3, p. 308-319.
- Marsh, G. M., A. O. Youk, and P. Morfeld, 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, p. 59-67.
- The MAK Collection for Occupational Health and Safety, 2014, formaldehyde.
- Meyers A.R., Pinkerton L.E., Hein M.J., 2013, Cohort mortality study of garment industry workers exposed to formaldehyde: update and internal comparisons. *Am J Ind Med*; 56(9):1027-39.
- McGregor D., Bolt H., Cogliano V., Richter-Reichhelm H.B., 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 Nov-Dec*; 36(10): 821-835.
- Monticello, T.M., Morgan, K.T., Everitt, J.I., Popp, J.A. , 1989, Effects of formaldehyde gas on the respiratory tract of rhesus monkeys. Pathology and cell proliferation, *American Journal of Pathology* V. 134, Issue 3, p. 515-527
- Monticello, T. M., J. A. Swenberg, E. A. Gross, J. R. Leininger, J. S. Kimbell, S. Seilkop, T. B. Starr, J. E. Gibson, and K. T. Morgan, 1996, Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-

induced nasal cancer with proliferating populations of cells: *Cancer Res.*, v. 56, no. 5, p. 1012-1022.

Morgan, K. T., Patterson D. L., and Gross E. A., 1986, Responses of the nasal mucociliary apparatus of F-344 rats to formaldehyde gas: *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, v. 82, no. 1, p. 1-13.

Mueller J. U., 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*, p. 107-117

National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS). Formaldehyde. Priority existing chemical assessment report n°28. 2006. Australian Government, Dtp of Health and Ageing.

Nielsen, G. D., K. S. Hougaard, S. T. Larsen, M. Hammer, P. Wolkoff, P. A. Clausen, C. K. Wilkins, and Y. Alarie, 1999, Acute airway effects of formaldehyde and ozone in BALB/c mice: *Hum.Exp.Toxicol.*, v. 18, no. 6, p. 400-409.

Nielsen, G. D., P. Wolkoff, and Y. Alarie, 2007, Sensory irritation: risk assessment approaches: *Regul.Toxicol.Pharmacol.*, v. 48, no. 1, p. 6-18.

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

Odeigah, P. G., 1997, Sperm head abnormalities and dominant lethal effects of formaldehyde in albino rats: *Mutat.Res.*, v. 389, no. 2-3, p. 141-148.

Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA). Determination of Chronic Reference Exposure Level for Airborne toxicants. Chronic toxicity Summary. Formaldehyde. 1999. <http://www.oehha.ca.gov/>.

Paget-Bailly S., Cyr D., Luce D., 2012, Occupational Exposures and Cancer of the Larynx—Systematic Review and Meta-analysis, *J Occup Environ Med.*;54(1):71-84

Patterson D.L., Gross E., Bogdanffy M., Morgan K., 1986, Retention of formaldehyde gas by nasal passages of F344 rats. *Toxicologist* 6: 55

Paustenbach, D., Y. Alarie, T. Kulle, N. Schachter, R. Smith, J. Swenberg, H. Witschi, and S. B. Horowitz, 1997, A recommended occupational exposure limit for formaldehyde based on irritation: *J.Toxicol.Environ.Health*, v. 50, no. 3, p. 217-263.

Pinkerton, L. E., M. J. Hein, and L. T. Stayner, 2004, Mortality among a cohort of garment workers exposed to formaldehyde: an update: *Occup.Environ.Med.*, v. 61, no. 3, p. 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*, pp 1343-1349

Pyatt, D., E. Natelson, and R. Golden, Is Inhalation Exposure to Formaldehyde a Biologically Plausible Cause of Lymphohematopoietic Malignancies?: *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. In Press, Accepted Manuscript (2008).

Rietbrock N., 1969 [Kinetics and pathways of methanol metabolism]. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Pharmakologie und Experimentelle Pathologie. V. 263, Issue 1*, P 88-105.

Rusch, G. M., J. J. Clary, W. E. Rinehart, and H. F. Bolte, 1983, A 26-week inhalation toxicity study with formaldehyde in the monkey, rat, and hamster: *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, v. 68, no. 3, p. 329-343.

Santé Canada & Environnement Canada. Loi Canadienne sur la protection de l'environnement. Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation : formaldéhyde. En40-215/61F. Ministère des Travaux Publics et des Services Gouvernementaux. 123 pages. Février 2001.

Sauder, L. R., M. D. Chatham, D. J. Green, and T. J. Kulle, 1986, Acute pulmonary response to formaldehyde exposure in healthy nonsmokers: *J.Occup.Med.*, v. 28, no. 6, p. 420-424.

Sauder, L. R., D. J. Green, M. D. Chatham, and T. J. Kulle, 1987, Acute pulmonary response of asthmatics to 3.0 ppm formaldehyde: *Toxicol.Ind.Health*, v. 3, no. 4, p. 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.*, v. 54, no. 9, p. 488-544.

Schram-Bijkerk D., van Kempen E.E., Knol A.B., 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

Schulte A, U Bernauer, S Madle, H Mielke, U Herbst, H Richter-Reichhelm, K-E Apple, U Gundert-Remy. Assessment of the Carcinogenicity of Formaldehyde [CAS No. 50-00-0]. 2006. Thielallee 88-92, 14195 Berlin, BfR-Wissenschaft.

Skog E., 1950. A toxicological investigation of lower aliphatic aldehydes, *Acta Pharmacol Toxicol* 6: 299-318

Speit, G., and O. Schmid, 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, p. 1-9.

Speit G., Kühner S., Linsenmeyer R., Schütz P., 2011 Does formaldehyde induce aneuploidy? *Mutagenesis*. Nov;26(6):805-811.

Sul, D. et al., 2007, Gene expression profiling in lung tissues from rats exposed to formaldehyde: *Arch.Toxicol.*, v. 81, no. 8, p. 589-597.

Swenberg, J. A., W. D. Kerns, R. I. Mitchell, E. J. Gralla, and K. L. Pavkov, 1980, Induction of squamous cell carcinomas of the rat nasal cavity by inhalation exposure to formaldehyde vapor: *Cancer Res.*, v. 40, no. 9, p. 3398-3402.

van Gemert, L. J., 2003, Compilations of odour threshold values in air and water, www.leffingwel.com/bacis2.htm.

Ward, J. B., Jr., J. A. Hokanson, E. R. Smith, L. W. Chang, M. A. Pereira, E. B. Whorton, Jr., and M. S. Legator, 1984, Sperm count, morphology and fluorescent body frequency in autopsy service workers exposed to formaldehyde: *Mutat.Res.*, v. 130, no. 6, p. 417-424.

Wilhelmsson, B., and M. Holmstrom, 1992, Possible mechanisms of formaldehyde-induced discomfort in the upper airways: *Scand.J.Work Environ.Health*, v. 18, no. 6, p. 403-407.

Wilmer, J. W., R. A. Woutersen, L. M. Appelman, W. R. Leeman, and V. J. Feron, 1989, Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats: 8-hour intermittent versus 8-hour continuous exposures: *Toxicol.Lett.*, v. 47, no. 3, p. 287-293.

Witek, T. J., Jr., E. N. Schachter, T. Tosun, G. J. Beck, and B. P. Leaderer, 1987, An evaluation of respiratory effects following exposure to 2.0 ppm formaldehyde in asthmatics: lung function, symptoms, and airway reactivity: *Arch.Environ.Health*, v. 42, no. 4, p. 230-237.

Woutersen, R. A., L. M. Appelman, J. W. Wilmer, H. E. Falke, and V. J. Feron, 1987, Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in rats: *J.Appl.Toxicol.*, v. 7, no. 1, p. 43-49.

Woutersen, R. A., A. van Garderen-Hoetmer, J. P. Bruijntjes, A. Zwart, and V. J. Feron, 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, p. 39-46.

Partie B – Rapport d'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur les lieux de travail

1 Utilisations professionnelles

Le formaldéhyde est utilisé dans différentes industries :

- Utilisation dans la composition des liants ou agglomérats de particules ; L'industrie du bois est la plus grande consommatrice (fabrication de panneaux, contre plaqués, charpentes°...)

- Fonderie
- dans l'industrie textile comme fixateur de tissus
- Industrie du papier
- Fabrication du caoutchouc et plastique
- Production de colles et produits de scellement
- Production de polymères
- Production de composés de revêtements pour le bâtiment
- Production de cosmétiques, de produits de soins pour l'hygiène de la personne.

Les propriétés bactéricides du formaldéhyde conduisent à son utilisation comme désinfectant et conservateur, en industrie agroalimentaire et en agriculture et aussi :

- en anatomopathologie pour la conservation des fragments anatomiques dans les laboratoires d'anatomie et de cytologie pathologiques.
- en thanatopraxie, pour la conservation des morts
- dans l'industrie sucrière, lors de l'extraction du sucre de betterave.
- dans l'élevage pour le tannage des tourteaux
- dans l'industrie des alginates, lors de la conservation et/ou traitement des algues
- dans l'élevage des poissons pour le contrôle de certains parasites

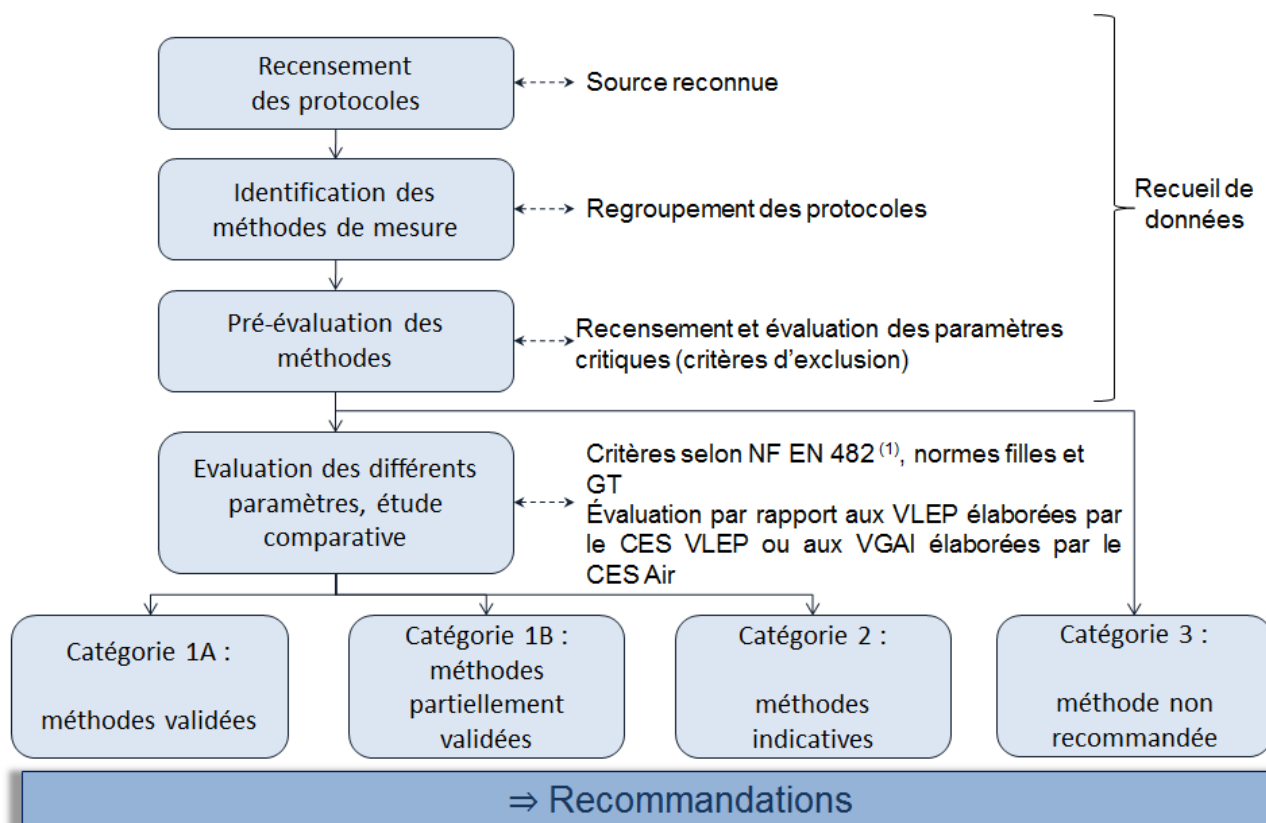
[sources : ECHA :<https://echa.europa.eu/fr> et INRS : www.inrs.fr consultés le 03/11/16]

2 Présentation et discussion des méthodes de mesure du formaldéhyde dans l'air des lieux de travail

Les méthodes de mesure de la concentration d'une substance dans l'air des lieux de travail et l'air intérieur sont évaluées de manière à recommander une ou plusieurs méthodes de référence permettant d'effectuer des mesures de concentration de la substance à des fins de comparaison avec les valeurs de référence proposées par l'Anses.

L'objectif n'est pas de classer l'ensemble des méthodes selon un système de notation chiffrée mais plutôt de présenter de manière structurée et systématique les critères permettant d'arriver à un choix final fondé sur un jugement scientifique.

La méthodologie détaillée a fait l'objet d'un rapport du groupe de travail « Métrologie ». Le principe général est le suivant.



(1) NF EN 482 : Exposition sur les lieux de travail - Exigences générales concernant les performances des procédures de mesure des agents chimiques

Figure 3 : Principe général (Anses, 2016)¹⁶

¹⁶ Le terme « normes filles » fait référence aux normes disponibles fixant des exigences complémentaires à celles de la norme NF EN 482 devant être satisfaites pour certains types particuliers de procédures et de dispositifs de mesurage

2.1 Recensement et classement des méthodes de mesure

Les méthodes et protocoles de mesure de la concentration en formaldéhyde dans l'air des lieux de travail recensés sont présentés dans le Tableau 4

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des méthodes de mesurage dans l'air des lieux de travail

N°	Méthode			Protocoles
	prélèvement	support	analyse	
1	actif	Gel de silice/filtre imprégné de DNPH	Désorption dans l'acétonitrile – chromatographie en phase liquide (détecteur UV)	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)
2		Résine XAD2 imprégnée de 2 hydroxyméthylpipéridine	Désorption dans le toluène - chromatographie en phase gazeuse (détecteur FID spécifique N ou masse)	NIOSH 2541 (1994) OSHA 52 (1989) IRSST 295-1
3		Barbotage dans une solution de LiOH	Polarographie à impulsion différentielle à goutte de mercure	DFG méthode 3 (1989)
4		Barboteur/filtre dans une solution de bisulfite de sodium	Spectrophotométrie	NIOSH 3500,2 (1994) INSHT- MTA/MA-018/A89 (1989)
5		Filtre sec	Désorption dans l'eau distillée- spectrophotométrie du complexe avec l'acide chromotrope	NIOSH 5700 – dust (1994)
6		Gel de silice	Désorption dans l'eau distillée- spectrophotométrie du complexe à la pararosaniline	DFG –formaldéhyde –méthode 2 (1977)
7	passif	Badge imprégné de bisulfite de sodium	Spectrophotométrie du complexe avec l'acide chromotrope	OSHA ID 205 (1990)
8		Badge imprégné de DNPH/H ₃ PO ₄	Chromatographie en phase liquide (détecteur UV)	OSHA 1007 (2005) IRSST 357-1

Le tableau suivant présente le classement des méthodes recensées et évaluées pour l'air des lieux de travail. L'évaluation est explicitée dans les paragraphes suivants.

Tableau 5 : Classement des méthodes de mesure du formaldéhyde dans l'air des lieux de travail

Le sigle GT de cette figure désigne spécifiquement le GT Métrologie en charge du travail d'évaluation des méthodes de mesure

Méthode	Protocoles	Catégorie		
		contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h	suivi des expositions court terme	contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min
1	Prélèvement actif sur tube de gel de silice imprégné de DNPH – Dosage par chromatographie en phase liquide détecteur UV/visible	NF- X 43-264 INRS M-4 INSHT MTA/MA-062/A08 NIOSH 2016 HSE MDHS 102 DFG –aldehyde méthode 2 BGIA 6045	1B	
	Prélèvement actif filtre imprégné de DNPH– Dosage par chromatographie en phase liquide détecteur UV/visible	DFG –aldehyde méthode 1 HSE MDHS 102 BGIA 7520	2	3
2	Prélèvement actif sur résine XAD2-imprégnée de 2 HMP- dosage par chromatographie en phase gazeuse- détecteur FID /NPD/masse	OSHA 52	2	3
		NIOSH 2541		
		IRSST 295-1		
3	Prélèvement actif dans une solution d'hydroxyde de lithium- dosage par polarographie à impulsion différentielle (électrode de mercure)	DFG méthode 3	3 (*)	
4	Prélèvement actif sur un ensemble filtre + solution de bisulfite de sodium- dosage par spectrophotométrie	NIOSH 3500 MTA/MA-018/A89	<u>3</u>	
5	Prélèvement actif sur filtre – dosage par chromatographie en phase liquide (détecteur UV/visible)	NIOSH 5700	<u>3</u>	
6	Prélèvement actif sur gel de silice	DFG –formaldéhyde- méthode 2	3 (*)	
7	Prélèvement passif sur badge imprégné de bisulfite de sodium- dosage par spectrophotométrie	OSHA ID 205	3	
8	Prélèvement passif sur badge imprégné de DNPH/H ₃ PO ₄ – dosage par chromatographie en phase liquide avec détecteur UV/visible	OSHA 1007 IRSST 357-1	1B	

(*) méthode classée en catégorie 3 du fait d'une absence de données de validation

Les graphiques ci-dessous présentent le domaine de validation des différentes méthodes classées en catégorie 1B et 2, ainsi que leur limite de quantification au regard de la VLEP-8h et de la VLCT-15min recommandées par le CES VLEP.

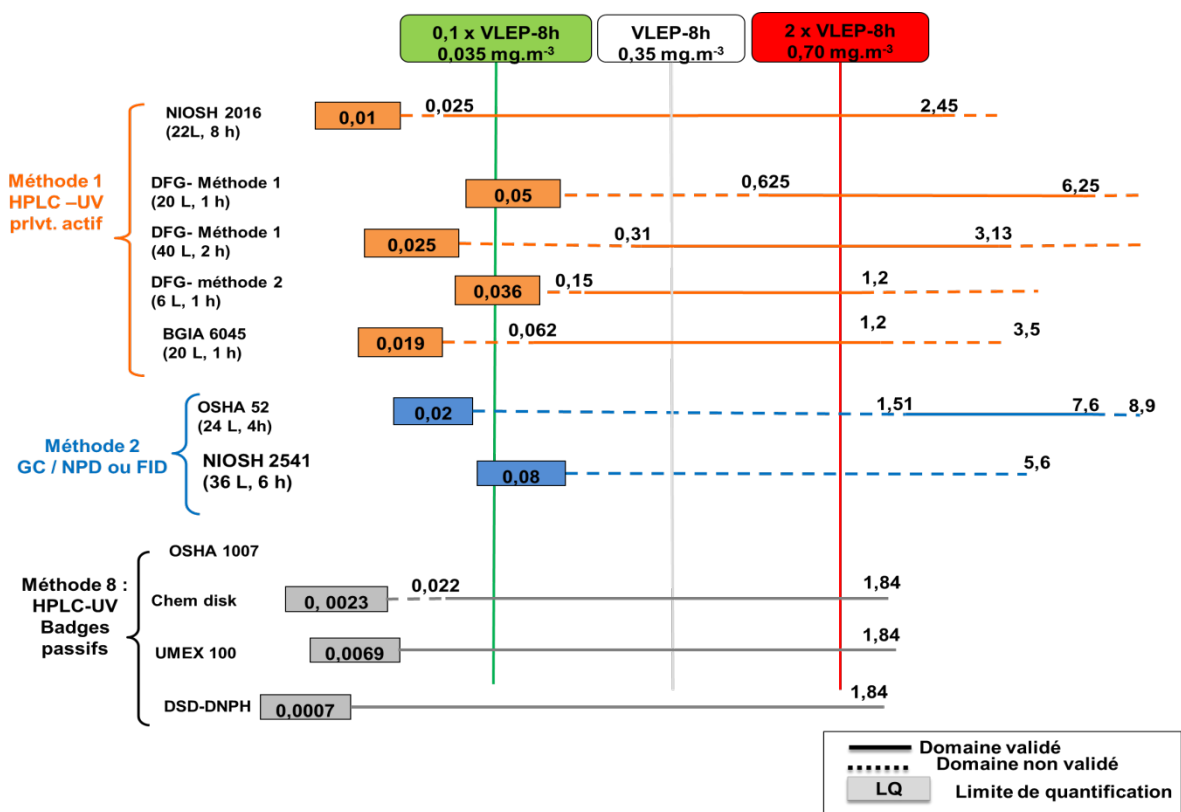


Figure 4 : Domaine de validité et limite de quantification des méthodes classée 1B et 2 comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VLEP-8h recommandée par le CES VLEP

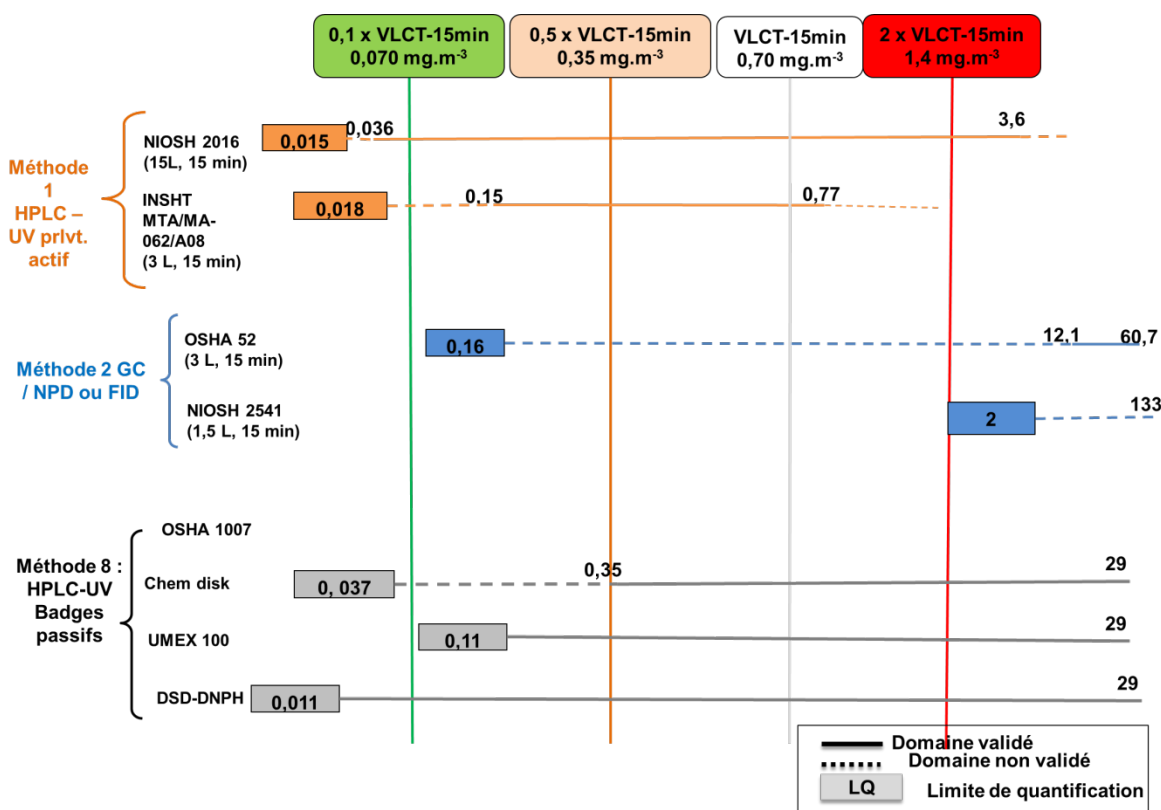


Figure 5 : Domaine de validité et limite de quantification des méthodes classée 1B et 2 comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VLCT-15min recommandée par le CES VLEP

2.2 Discussion des méthodes de mesure

2.2.1 Évaluation détaillée des méthodes classées en catégorie 1A

Aucune méthode n'a été classée en catégorie 1A.

2.2.2 Évaluation détaillée des méthodes classées en catégorie 1B

2.2.2.1 Méthode n°1: Prélèvement actif sur support imprégné DNPH - Désorption acétonitrile - Analyse par chromatographie en phase liquide

Caractéristiques du support de prélèvement

La méthode générale consiste à prélever le formaldéhyde sur un support de gel de silice imprégné de 2,4 dinitrophénylhydrazine puis à réaliser l'analyse du dérivé formé (la 2,4 dinitrophénylhydrazone) par chromatographie en phase liquide équipé d'un détecteur UV/visible.

Deux protocoles (DFG aldehyde méthode 1 et HSE MDHS 102) proposent une alternative où le gel de silice peut être remplacé par un filtre en fibres de verre.

Parmi les protocoles décrits, quatre d'entre eux définissent les caractéristiques du tube, soient

- 500 mg de gel de silice imprégné de réactif à 1%, soit 14 mg/g de support (INRS M-4).
- 350 mg de gel de silice (60-100 mesh) imprégné de 1 mg de réactif soit 2,85 mg/g de support (NIOSH 2016)

- deux sections de 300 et 150 mg de gel de silice (20-40 mesh) imprégné (INSHT MTA/MA-062/A08).

Les protocoles DFG aldehyde méthode 2 et BGIA 6045 précisent que le support est une cartouche Waters Sep-Pak.

Les protocoles NF X43-264 et HSE MDHS 102 ne décrivent pas les caractéristiques du support de prélèvement.

Pour le protocole DFG aldehyde méthode 1, le filtre en fibre de verre mis en œuvre a un diamètre de 37 mm et est imprégné par une solution renfermant 300 mg de 2,4 DNPH avec 9 ml d'acétonitrile et 1 ml d'acide phosphorique. Pour le protocole BGIA 7520, l'imprégnation du filtre est réalisée avec une solution de 320 mg de DNPH dans 15mL d'actonitrile et 2,1 mL d'acide phosphorique.

Conditions de prélèvement

Le débit de prélèvement recommandé est compris, selon le protocole, entre 0,03 et 1,5 L.min⁻¹. La durée de prélèvement maximale varie, selon le protocole, entre 15 min et 8h.

Le protocole DFG aldehyde méthode 1 et aldehyde méthode 2 proposent et valident un prélèvement de 1h.

Le protocole INSHT MTA/MA-062/A08 a été validé pour des prélèvements de 15 min uniquement du fait que la VLEP en vigueur en Espagne pour le formaldéhyde est une VLCT-15min.

Domaine de validation :

La méthode a été validée sur différents domaines en fonction des protocoles couvrant 0,1 à 2*VLEP-8h (cf. Tableau 6), et 0,2 à 1,04*VLCT-15min.

Tableau 6 : Domaine de validation des protocoles de la méthode 1

Protocole	Volume (L)	Domaine de concentration validé (mg.m ⁻³)	Fraction de la VLEP-8h	Fraction de la VLCT-15min
NIOSH 2016	22	0,025 à 2,45	0,07 à 7	-
DFG aldehyde méthode 2	6	0,15 à 1,2	0,4 à 3,4	-
INSHT MTA/MA-062/A08	3	0,15 à 0,77	Non adapté	0,2 à 1,1
HSE MDHS 102	entre 1,5 et 480 litres	applicabilité : 0,01 à 10	0,03 à 28,6	-
DFG aldehyde méthode 1	20	0,625 à 6,25	1,8 à 17,9	-
BGIA 6045	20	0,019 à 1,2	0,05 à 3,4	-

Les protocoles INRS M-4, BGIA 7520 et NF X 43-264 ne précisent pas le domaine de concentrations validé.

Limite de détection

Les limites de détection des différents protocoles sont mentionnées dans le Tableau 7. Ces limites sont généralement inférieures au dixième de la VLEP-8h et de la VLCT-15min.

Tableau 7 : Limites de détection de la méthode 1

Protocoles	µg sur support	VLEP-8h		VLCT-15min	
		Volume d'air prélevé (L)	Concentration (mg.m ⁻³)	Volume d'air prélevé (L)	Concentration (mg.m ⁻³)
NIOSH 2016	0,07	15	0,003	15	0,0046
DFG aldehyde méthode 2	0,066	6	0,011	NR	NR
INSHT MTA/MA-062/A08	0,016	NR	NR	3	0,005
HSE MDHS 102	NR	NR	NR	NR	entre 0,0005 et 0,003
DFG aldehyde méthode 1	0,3	20	0,015	NR	NR
INRS MétroPol M4	Estimée à partir de LQ (=LQ/3,3) = 0,055	5	0,011	NR	NR
BGIA 6045	Estimée à partir de LQ (=LQ/3,3) = 0,115	20	0,006	NR	NR

Les protocoles INRS BGIA 7520 et NF X 43-264 ne précisent pas le domaine de concentrations validé.

Limite de détection

Les limites de détection des différents protocoles sont mentionnées dans le Tableau 7. Ces limites sont généralement inférieures au dixième de la VLEP-8h et de la VLCT-15min.

Tableau 8 : Limites de détection de la méthode 1

Protocoles	µg sur support	VLEP-8h		VLCT-15min	
		Volume d'air prélevé (L)	Concentration (mg.m ⁻³)	Volume d'air prélevé (L)	Concentration (mg.m ⁻³)
NIOSH 2016	0,07	15	0,003	15	0,0046
DFG aldehyde méthode 2	0,066	6	0,011	NR	NR
INSHT MTA/MA-062/A08	0,016	NR	NR	3	0,005
HSE MDHS 102	NR	NR	NR	NR	entre 0,0005 et 0,003
DFG aldehyde méthode 1	0,3	20	0,015	NR	NR
INRS MétroPol M4	Estimée à partir de LQ (=LQ/3,3) = 0,055	5	0,011	NR	NR
BGIA 6045	Estimée à partir de LQ (=LQ/3,3) = 0,115	20	0,006	NR	NR

Les protocoles INRS BGIA 7520 et NF X 43-264 ne précisent pas le domaine de concentrations validé.

Limite de quantification

Les limites de quantification des différents protocoles sont mentionnées dans le Tableau 9. Ces limites sont généralement inférieures au dixième de la VLEP-8h et de la VLCT-15min.

Tableau 9 : Limites de quantification de la méthode 1

Protocoles	µg sur support	VLEP-8h		VLCT-15min	
		Volume d'air prélevé (L)	Concentration (mg.m ⁻³)	Volume d'air prélevé (L)	Concentration (mg.m ⁻³)
NIOSH 2016	0,23	22	0,01	15	0,015
DFG aldehyde méthode 2	0,22 (estimée à partir de LQ = 3,3*LD)	6	0,037	NR	NR
INSHT MTA/MA-062/A08	0,055	NR	NR	3	0,018
HSE MDHS 102	NR	NR	NR	NR	entre 0,0017 et 0,0099 (estimée à partir de LQ = 3,3*LD)
DFG aldehyde méthode 1	0,99 (estimée à partir de LQ = 3,3*LD)	20	0,05	NR	NR
INRS MétroPol M4	0,18	5	0,036	NR	NR
BGIA 6045	0,38	20	0,019	NR	NR

La limite de quantification n'est pas mentionnée dans les protocoles BGIA 7520 et NF X 43-264.

Capacité de piégeage/ volume de claquage et conditions environnementales

Dans le protocole NIOSH 2016, la capacité de piégeage déterminée avec des concentrations étalons, et correspondant à un niveau de claquage de 5%, déterminée avec des tubes de type Waters renfermant 350 mg de support 0,9 mg de DNPH, est donnée dans le tableau suivant.

Tableau 10 : Capacité de piégeage du protocole NIOSH 2016

Concentration générée (mg.m ⁻³)	Taux d'humidité	Capacité de piégeage sur le support à 5% de claquage (µg°)
1,2	<10%	55
	>85%	77
2,4	<10%	59
2,6	>85%	106

Ces données, d'après le protocole NIOSH 2016, seraient équivalentes pour des tubes de type Supelco. Au vu de ces données, le protocole recommande de considérer une capacité maximale de 37 µg, soit 2/3 de la capacité minimale déterminée.

La capacité de la cartouche Sep Pak mise en œuvre dans le protocole BGIA 6045 a été déterminée : elle permet de prélever au maximum 20 L dans une atmosphère à 3,5 mg.m⁻³ de formaldéhyde.

L'influence des conditions environnementales (température et humidité) étudiée dans le protocole MTA/MA-062/A08 a conduit aux résultats suivants :

- A une concentration générée de $C = (0,77 \pm 0,01) \text{ mg.m}^{-3}$, la concentration retrouvée sur le tube atteint 101,11% lorsque $T = 30,1^\circ\text{C}$ et 93,35% lorsque $T = 15,3^\circ\text{C}$
- A des concentrations générées de $0,16 \text{ mg.m}^{-3}$ et $0,8 \text{ mg.m}^{-3}$, les concentrations retrouvées sur le tube atteignent d'une part, respectivement, 98,75% et 96,63% lorsque $RH = 84\%$ et d'autre part, respectivement 101,89% et 96,84% lorsque $RH = 21\%$

Ces résultats montrent que l'efficacité de piégeage ne varie pas de façon significative lorsque la température varie de 15°C à 30°C et que l'hygrométrie varie entre 21 et 84% d'humidité relative.

Les autres protocoles n'étudient pas les conditions environnementales ni la capacité de piégeage.

Domaine de mesure accessible :

Le domaine de mesure accessible dépend de la limite de quantification de la méthode, de la capacité de piégeage et du volume maximal recommandé. Ainsi :

- avec le protocole INSHT MTA/MA-062/A08, ce domaine pourrait s'étendre de la limite de quantification, égale à $0,018 \text{ mg.m}^{-3}$ à une concentration haute supérieure à 1 mg.m^{-3} , puisque le dosage permettrait d'atteindre $3 \mu\text{g.mL}^{-1}$ sans dilution, soit $3 \mu\text{g}$ sur le tube pour un volume de désorption de 1 mL et un volume d'air de 3 litres.
- Avec le protocole NIOSH 2016, le domaine s'étend entre la limite de quantification, égale à $0,01 \text{ mg.m}^{-3}$, et *a minima* $2,45 \text{ mg.m}^{-3}$ (borne supérieure du domaine de validation) pour un volume d'air de 22L. Avec le protocole DFG aldehyde méthode 1, ce domaine s'étendrait entre la limite de quantification, égale à $0,05 \text{ mg.m}^{-3}$ jusqu'à une concentration d'au moins $6,25 \text{ mg.m}^{-3}$ pour un volume d'air prélevé de 20 L (gamme haute du domaine de validation). La limite de quantification est légèrement supérieure à $0,1 * \text{VLEP-8h}$. Toutefois, compte tenu que le protocole a été validé pour un prélèvement de 1h jusqu'à $6,25 \text{ mg.m}^{-3}$, il devrait être possible de prélever, sans risque de saturer le support, 2 h au même débit, soit un volume total de 40 L. Dans ces conditions la limite de quantification serait abaissée à $0,025 \text{ mg.m}^{-3}$ et le protocole permettrait de mesurer le dixième de la VLEP-8h.
- Avec le protocole DFG aldehyde méthode 2, ce domaine s'étendrait de la limite de quantification, égale à $0,036 \text{ mg.m}^{-3}$ jusqu'à une concentration d'au moins $2,98 \text{ mg.m}^{-3}$, puisque le dosage permettrait d'atteindre au plus $3,6 \mu\text{g.mL}^{-1}$ sans dilution, soit $17,9 \mu\text{g}$ sur le support pour un volume de désorption de 5 mL et un volume d'air de 6 litres.
- Avec le protocole BGIA 6045, ce domaine s'étendrait de la limite de quantification, égale à $0,019 \text{ mg.m}^{-3}$ jusqu'à une concentration d'au moins $3,5 \text{ mg.m}^{-3}$ pour 20 L d'air prélevé.
- Avec le protocole HSE MDHS 102, le domaine accessible serait compris entre $0,01$ et 10 mg.m^{-3} .

Capacité de la méthode pour le suivi de la VLCT-15min

Hormis pour le protocole INSHT MTA/MA-062/A08 validé pour un prélèvement de 15min, les protocoles ne précisent pas explicitement le domaine de concentration sur lequel des mesures de 15min peuvent être effectuées.

En reprenant la limite de quantification propre à chaque protocole, et en considérant pour chacun d'eux le volume maximal pouvant être atteint sur une durée de 15 min, on obtiendrait

- une concentration minimale de $0,012 \text{ mg.m}^{-3}$ ($V = 15 \text{ L}$) soit $0,02 * \text{VLCT-15min}$ (INRS M-4)
- une concentration minimale de $0,018 \text{ mg.m}^{-3}$ ($V = 3 \text{ L}$) soit $0,03 * \text{VLCT-15min}$ (INSHT MTA/MA-062/A08).
- une concentration minimale de $0,015 \text{ mg.m}^{-3}$ ($V = 15 \text{ L}$) soit $0,04 * \text{VLCT-15min}$ (NIOSH 2016)

- une concentration minimale de 0,14 mg.m⁻³ (V= 1,5 L) soit 0,4* VLCT-15min (DFG aldehyde méthode 2)
- une concentration minimale de 0,2 mg.m⁻³ (V = 5 L) soit 0,56* VLCT-15min (DFG aldehyde méthode 1)

Ainsi, cette méthode permet de mesurer moins de 0,1* VLCT-15min pour les dispositifs de prélèvement constitués d'un tube de gel de silice imprégné de DNPH et 0,56*VLCT-15min pour les pour les dispositifs de prélèvement constitués d'un filtre imprégné de DNPH.

Ainsi compte tenu des limites de quantification et des domaines de validation des protocoles, la méthode est validée sur 0,1 à 2 * VLEP-8h (pour les supports de prélèvement filtre et tube de gel de silice imprégné) et 0,1 à 2*VLCT-15min pour les supports de prélèvement tube de gel de silice imprégné et 0,56 à 2*VLCT-15min pour les supports de prélèvement filtre imprégné.

Efficacité de désorption

L'efficacité de désorption a été déterminée soit par dopage du tube avec une solution aqueuse de formaldéhyde (NIOSH 2016, DFG aldehyde méthode 1) soit par prélèvement d'atmosphères étalons de formaldéhyde (INSHT MTA/MA-062/A08, HSE MDHS 102, DFG aldehyde méthode 2). Les efficacités de désorption sont données dans le tableau suivant.

Ces efficacités de désorption sont supérieures à 88%.

Tableau 11 : Efficacité de désorption des protocoles de la méthode 1

Protocole	Quantité générée (µg)	Concentration générée au volume recommandé (mg.m ⁻³)	n	Efficacité de désorption (%)	Taux de variabilité (%)
INSHT MTA/MA-062/A08	0,48	0,16	6	88,5	5,5
	0,96	0,32	6	95,1	2,55
	1,92	0,64	6	94,3	1,15
NIOSH 2016	entre 1 et 20 (5 niveaux)	entre 0,066 et 1,33 (V=15 L)	30	entre 96,3 et 99,3%	3,16
DFG aldehyde méthode 2	-	0,15	6	101	-
		0,6	6		
		1,2	6		
DFG aldehyde méthode 1	-	0,625	3	108,8	-
		6,25	3	94,1	
HSE MDHS 102	-	-	-	88 -109	-
BGIA 6045	-	0,019 à 1,2 (20 L)	-	98%	0,5

Les protocoles INRS M-4, BGIA 7520 et NF X43-264 ne précisent pas l'efficacité de désorption.

Taux de récupération et conservation des échantillons

Le taux de récupération a été déterminé :

- dans le protocole INSHT MTA/MA-062/A08 à des niveaux de concentrations de 0,16 et 0,8 mg.m⁻³ par génération d'atmosphères étalons (RH=80%) de formaldéhyde. Il est égal respectivement, pour chaque concentration, à (102, 2± 5,6) % et (93,7±0,29)% pour une conservation de 14 jours à température ambiante.
- dans le protocole NIOSH 2016 à des niveaux de charge entre 0,5 et 55 µg/tube (tube Waters) par génération d'atmosphères étalons et à un niveau de charge de 0,4 µg par dopage liquide (tube Supelco). Le taux de récupération atteint plus de 95% après 4 jours à température ambiante et de 92 à 96% après 14 jours à 4°C avec les tubes Waters et (99±1,4)% après 34 jours à 5°C avec les tubes Supelco.

Les autres protocoles ne fournissent pas de données sur le taux de récupération. Le protocole HSE MDHS 102 mentionne que les filtres sont stables 14 jours à température ambiante.

Linéarité du détecteur

Selon le protocole INSHT MTA/MA-062/A08 la réponse du détecteur UV/visible présente une réponse linéaire :

- entre 0, 012 et 0,144 µg.mL⁻¹, ce qui correspond, pour un volume de désorption de 1 mL et dans les conditions de prélèvement définies (Volume d'air = 3 L) à un domaine de concentration entre 0,004 et 0,048 mg.m⁻³.
- entre 0,256 et 3,089 µg.mL⁻¹, correspondant à un domaine de concentration entre 0,085 et 1,03 mg.m⁻³.

Les autres protocoles n'ont pas de données sur la linéarité du détecteur.

Spécificité de la méthode

La spécificité de la méthode pour tous les protocoles dépend des conditions chromatographiques choisies (débit de l'éluant, colonne de séparation, longueur d'onde d'absorption...) lesquelles sont décrites dans l'ensemble des protocoles à l'exception du protocole NF X43-264.

Interférences

Selon les protocoles NIOSH 2016 et HSE MDHS 102, l'ozone, en consommant le réactif d'imprégnation et en dégradant le dérivé formé, constitue un interférent important lors du prélèvement. Il convient de l'éliminer au moyen d'une cartouche de potassium ou d'un dénudeur.

D'autres composés carbonylés (aldéhydes, cétones) réagissent aussi avec le réactif d'imprégnation, comme l'acétone notamment (HSE MDHS 102, DFG aldehyde méthode 1, DFG aldehyde méthode 2, INRS M-4). La présence de tels interférents peut donc réduire la capacité du support de prélèvement pour le piégeage du formaldéhyde. Les dérivés correspondant à ces interférents sont séparés par le choix des conditions chromatographiques.

De plus, dans certaines atmosphères, la présence de dioxyde d'azote (INRS M-4, HSE MDHS 102) à forte concentration peut causer la formation d'un dérivé de type azide et la destruction des dérivés formés. Le protocole DFG aldehyde méthode 2 mentionne l'absence d'interférence de NO₂ pour des concentrations inférieures à 2 mg.m⁻³.

Incertitudes

La répétabilité de la méthode a été étudiée par dopage de tubes avec des atmosphères étalons, et dans les conditions propres à chaque protocole :

- Dans le protocole DFG aldehyde méthode 2, pour les concentrations de 0,15, 0,6 et 1,2 mg.m⁻³, les résultats sont respectivement égaux à 5%, 1,7% et 3,9% avec un niveau de variation moyen de 11,9% (à 0,15 mg.m⁻³) de 4,3% (à 0,6 mg.m⁻³) et 9,9% (à 1,2 mg.m⁻³).
- Le protocole BGIA 6045 mentionne une répétabilité de 2,28% à 0,062 mg.m⁻³, 2,13% à 0,62 mg.m⁻³, 2,52 % à 1,2 mg.m⁻³
- Dans le protocole DFG aldehyde méthode 1, la répétabilité atteint 2,2% à une concentration de 0,015 mg.m⁻³ avec un niveau de variation moyen de 4,9%.
- Dans le protocole NIOSH 2016, la répétabilité atteint 5,7%, incluant l'incertitude sur le prélèvement (5%) et le biais est égal à 4,4%. La justesse de la méthode atteint 19%.
- Dans le protocole INSHT MTA/MA-062/A08, pour les concentrations de 0,15, 0,38 et 0,77 mg.m⁻³, les résultats obtenus sont respectivement égaux à 1,63%, 1,84% et 2,05%, auxquels est associé un biais relatif respectif de -5,16% (à 0,15 mg.m⁻³), -2,08% (à 0,38 mg.m⁻³) et 1,3% (à 0,77 mg.m⁻³).
- Dans le protocole HSE MDHS 102, la répétabilité est estimée à moins de 5% pour une concentration de 2,5 mg.m⁻³.

En fonction de ces données, l'incertitude globale élargie est fixée à

- 22,8% à 0,15 mg.m⁻³, 9,2% à 0,6 mg.m⁻³ et 8,6% à 1,2 mg.m⁻³ (DFG aldehyde méthode 2).
- 17,79 à 19,03 % entre 0,062 et 1,2 mg.m⁻³ (BGIA 6045)
- moins de 9% (INSHT MTA/MA-062/A08)
- moins de 10% (HSE MDHS 102)

Aucune estimation de l'incertitude n'est donnée pour les protocoles INRS M-4, BGIA 7520 et NF X 43-264.

Les données de validation de la méthode montrent que les exigences de la norme NF EN 482 concernant le domaine et l'incertitude de mesure sont respectées pour la VLEP-8h avec un prélèvement de 8h, tant avec un support de prélèvement constitué d'un tube en gel de silice imprégné de DNPH que constitué d'un filtre en fibre de verre imprégné de DNPH. Néanmoins, l'influence de composés interférents (ozone, NO₂, composés carbonylés) a été mentionnée sans détail des études réalisées.

Ces éléments conduisent à classer la méthode mettant en œuvre un tube de gel de silice imprégné de DNPH en catégorie 1B pour le contrôle technique de la VLEP-8h et de la VLCT-15min et pour le suivi des expositions court-terme.

La méthode mettant en œuvre un filtre en fibre de verre imprégné de DNPH tel que décrit par les protocoles DFG méthode 1 et HSE MDHS 102, en alternative au gel de silice imprégné, est considérée comme indicative du fait de l'absence d'information sur l'influence des conditions environnementales. De plus elle ne permet pas d'atteindre le dixième de la VLCT-15min. Elle est donc classée en catégorie 2 pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h et le suivi des expositions court-terme, et en catégorie 3 pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min.

2.2.2.2 Méthode n°8 : Prélèvement passif – désorption acétonitrile - analyse par chromatographie en phase liquide

La méthode, illustrée par les protocoles OSHA 1007 et IRSST 357-1, consiste à prélever le formaldéhyde par diffusion sur un badge imprégné de DNPH et acide phosphorique, puis effectuer une désorption avec de l'acétonitrile et une analyse par HPLC/UV.

Trois types de badges ont été évalués par l'OSHA :

- Le badge ChemDisk 571 (Assay Technology) constitué d'un filtre en fibres de verre imprégné des réactifs.
- Le badge UMEX 100 (SKC) constitué d'un ruban de silice imprégné des réactifs
- Le badge DSD-DNPH (Supelco) constitué d'une couche de gel de silice imprégné des réactifs.

Le protocole IRSST 357-1 ne mentionne que le badge UMEX 100 et les seules données de validations mentionnées sont un débit de diffusion de $0,0286 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ (sans information sur les conditions de détermination), un coefficient de variation analytique de 4,1% et une quantité minimale rapportée de $0,3 \mu\text{g}$ sur le support. De ce fait, l'évaluation de la méthode a été réalisée au regard des données disponibles dans le protocole OSHA 1007.

Conditions de prélèvement

La durée de prélèvement recommandée est de 4h pour la vérification de la VLEP-8h et de 15 min pour la vérification de la VLCT-15min.

Le débit de prélèvement a été déterminé par exposition du badge à une concentration de formaldéhyde de $1,87 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ à $T=23^\circ\text{C}$ et $\text{RH}=78\%$. La valeur, moyennée à partir de valeurs mesurées sur des durées d'exposition entre 5 min et 10h, est égale à

- $(13,56 \pm 0,45) \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ avec le badge ChemDisk 571,
- $(29,77 \pm 0,62) \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ avec le badge UMEX 100,
- $(70,45 \pm 1,58) \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ avec le badge DSD-DNPH.

Le phénomène de rétrodiffusion a été déterminé avec des badges exposés à une concentration de formaldéhyde de $1,92 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ à $T=23^\circ\text{C}$ et $\text{RH}=76\%$ pendant 1 heure, dont ensuite une partie d'entre eux est exposée pendant 3 heures à une atmosphère dépourvue de ce composé. Avec chacun des trois badges, la rétrodiffusion est pratiquement négligeable.

Domaine de validation :

La méthode a été validée, pour un prélèvement de 4h :

- entre $0,022$ et $1,84 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ (volume prélevé de 3,25 L) avec le badge ChemDisk 571,
- entre $0,007$ et $1,84 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ (volume prélevé de 7,14 L) avec le badge UMEX 100,
- entre $0,0007$ et $1,84 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ (volume prélevé de 16,91 L) avec le badge DSD-DNPH.

Limite de détection

La limite de détection analytique est égale à $4,26 \text{ pg}$ avec le détecteur mis en œuvre, pour un volume d'injection de $10 \mu\text{L}$.

La limite de détection de la méthode, correspondant à 10 fois la valeur du blanc, et obtenue par dopage de quantités croissantes sur le tube est égale à :

- $2,25 \text{ ng/badge}$ soit $0,00069 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ pour un volume prélevé de 3,25 L avec le badge ChemDisk 571,
- $14,9 \text{ ng/badge}$ soit $0,002 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ pour volume prélevé de 7,14 L avec le badge UMEX 100,

- 3,56 ng/badge soit 0,00021 mg.m⁻³ pour un volume prélevé de 16,91 L avec le badge DSD-DNPH.

Limite de quantification

La limite de quantification de la méthode LQ qui correspond à 3,3*LD est égale à :

- 7,49 ng/badge soit 0,0023 mg.m⁻³ avec le badge ChemDisk 571,
- 49,5 ng/badge soit 0,0069 mg.m⁻³ avec le badge UMEX 100,
- 11,9 ng/badge soit 0,0007 mg.m⁻³ avec le badge DSD-DNPH.

Pour un prélèvement de 15 min, qui correspondrait à un volume prélevé de 0,2 litre avec le badge ChemDisk, 0,45 litre avec le badge UMEX 100 et 1,06 litre avec le badge DSD-DNPH, la limite de quantification dans l'air serait respectivement, pour chaque type de badge, égale à 0,037, 0,11 et 0,011 mg.m⁻³.

Efficacité de désorption

L'efficacité de désorption est déterminée par dopage des badges avec des quantités croissantes de formaldéhyde, correspondant à des niveaux de concentrations dans l'air comprises entre la LQ sur le badge considéré et 2 fois la valeur limite de l'OSHA (OSHA PEL de 0,92 mg.m⁻³) OSHA PEL, soit 1,84 mg.m⁻³ environ.

Les résultats obtenus, à partir de 4 essais par niveau de charge, sont donnés dans le tableau suivant.

Tableau 12 : Efficacité de désorption des badges de la méthode 8

Badge	Quantité générée (µg)	Concentration générée au volume maximal recommandé (mg.m ⁻³)	n	Efficacité de désorption (%)
ChemDisk 571	0,007	0,0021	4	99,5
	0,72	0,22		99,8
	1,44	0,44		100
	2,87	0,88		100,2
	4,31	1,33		100,5
	5,74	1,78		100,5
UMEX 100	0,05	0,007	4	99,3
	1,55	0,22		99,6
	3,09	0,43		99,7
	6,18	0,86		99,8
	9,27	1,30		100
	12,36	1,73		100,3
DSD DNPH	0,012	0,0007	4	99,5
	3,92	0,23		99,8
	7,84	0,46		99,8
	15,67	0,93		100,1
	23,51	1,39		100,1
	31,34	1,85		100,6

Taux de récupération

Le taux de récupération est déterminé par exposition pendant 4 heures des badges dans une atmosphère ($T=23^{\circ}\text{C}$ et $\text{RH}=78\%$) renfermant une concentration de formaldéhyde d'environ $0,92 \text{ mg.m}^{-3}$. Ainsi, le taux de récupération, pour une conservation jusqu'à 17 jours est:

- Au minimum de 93,9% pour une conservation à T ambiante et 97,8% pour une conservation au froid ($T=4^{\circ}\text{C}$) avec le badge ChemDisk 571
- Au minimum de 93,8% pour une conservation à T ambiante et 96,1% pour une conservation au froid ($T=4^{\circ}\text{C}$) avec le badge UMEX 100
- Au minimum 94,4% pour une conservation à T ambiante et 97,9% pour une conservation au froid ($T=4^{\circ}\text{C}$) avec le badge DSD-DNPH.

Capacité de piégeage et conditions environnementales

La méthode décrit l'influence de l'humidité et de la concentration de formaldéhyde sur la capacité de piégeage.

Le taux de récupération est déterminé par exposition pendant 4 heures des badges dans une atmosphère ($T=23^{\circ}\text{C}$) à des niveaux d'humidité allant de 20% à 5%. renfermant une concentration de formaldéhyde d'environ $1,91 \text{ mg.m}^{-3}$. Dans ces conditions :

- Lorsque $\text{RH}=20\%$, la capacité de piégeage ne varie pas de façon significative puisque le taux de récupération est de 93,5% avec le badge ChemDisk 571, 95,5% avec le badge UMEX 100 et 95,4% avec le badge DSD-DNPH.
- Lorsque $\text{RH} < 20\%$, la capacité de piégeage diminue nettement entraînant un taux de récupération qui baisse jusqu'à de 66,1% avec le badge ChemDisk 571, 76,1% avec le badge UMEX 100 et 77,2% avec le badge DSD-DNPH, avec un taux d'humidité de 5%.

Afin de mesurer l'influence d'une concentration plus faible sur la capacité de piégeage, les badges sont exposés pendant 4 heures à une atmosphère ($T=23^{\circ}\text{C}$, $\text{RH}=79\%$) renfermant $0,09 \text{ mg.m}^{-3}$, ce qui conduit à un taux de récupération de 96,7% avec le badge ChemDisk 571, 98,5% avec le badge UMEX 100 et 99,6% avec le badge DSD-DNPH, mettant en évidence que l'influence de la concentration est très négligeable sur la capacité de piégeage.

Linéarité du détecteur

Par rapport à la courbe d'étalonnage de réponse du détecteur, qui traduit une réponse linéaire de $0,002$ à $15,67 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$, la linéarité, en termes de domaine de concentrations sur le badge, pour un prélèvement de 4 h au débit de prélèvement du badge, s'étend :

- de $0,0012$ à $9,6 \text{ mg.m}^{-3}$ avec le badge ChemDisk 571,
- de $0,0005$ à $4,4 \text{ mg.m}^{-3}$ avec le badge UMEX 100.
- de $0,00024$ à $1,86 \text{ mg.m}^{-3}$ avec le badge DSD-DNPH.

Spécificité de la méthode

La spécificité de la méthode dépend des conditions chromatographiques choisies (débit de l'éluant, colonne de séparation, longueur d'onde d'absorption...) lesquelles sont décrites dans le protocole.

Interférences

Les interférents identifiés sont les autres aldéhydes et l'ozone et une étude de leur influence a été conduite.

Les essais de prélèvement effectués pendant 4 h sur une atmosphère ($T=24^{\circ}\text{C}$ et $\text{RH}=81\%$) renfermant $2,46 \text{ mg.m}^{-3}$ en présence simultanément de 2 ppm d'acétaldéhyde, de butyraldéhyde,

de benzaldéhyde et 0,2 ppm de glutaraldéhyde ont montré que le taux de récupération du formaldéhyde était de 100% pour les trois types de badges.

Les essais de prélèvement réalisés pendant 4 h sur une atmosphère ($T=23^{\circ}\text{C}$ et $\text{RH}=79\%$) renfermant une concentration en ozone croissant de 0,154 à 0,719 ppm montre que, pour les trois types de badges, le taux de récupération, de l'ordre de 97% lorsque $C_{\text{ozone}}=0,154$ ppm et décroît à 87% lorsque $C_{\text{ozone}}=0,719$ ppm, ce qui traduit l'interférence de l'ozone sur la capacité de piégeage.

Domaine de mesure accessible

Le domaine de mesure accessible dépend de la limite de quantification de la méthode, de la capacité de piégeage et de la durée de prélèvement. Ainsi ce domaine s'étend entre la limite de quantification sur le badge considérée dans les conditions de prélèvement recommandées (durée de 4h au maximum) et la concentration maximale à laquelle les essais de validation ont été réalisés soit $1,84 \text{ mg.m}^{-3}$ pour chaque type de badge. Ce domaine de mesure couvre $0,1$ à 2^*VLEP-8h .

Capacité de la méthode pour le suivi de la VLCT

La méthode ne précise pas explicitement le domaine sur lequel la VLCT peut être mesurée. En reprenant la limite de quantification propre à chaque badge, et en considérant pour chacun d'eux le volume maximal correspondant à un prélèvement de 15 min, la concentration minimale quantifiable est :

- avec le badge ChemDisk 571, $0,037 \text{ mg.m}^{-3}$ (V prélevé de 0,2 L) soit $0,05^* \text{VLCT-15min}$
- avec le badge UMEX 100, $0,11 \text{ mg.m}^{-3}$ (V prélevé de 0,45 L) soit $0,15^* \text{VLCT-15min}$
- avec le badge DSD-DNPH, $0,011 \text{ mg.m}^{-3}$ (V prélevé de 1,06 L) soit $0,015^* \text{VLCT-15min}$

Ces valeurs montrent qu'il est possible avec chaque type de badge d'effectuer un suivi des expositions court terme mais que, pour réaliser un contrôle réglementaire de la VLCT-15min, seuls les badges ChemDisk 571 et DSD-DNPH conviennent.

Incertitudes

La reproductibilité déterminée à un niveau de confiance de 95%, pour une concentration de $0,92 \text{ mg.m}^{-3}$ et prenant en compte la conservation et la variabilité du débit de prélèvement pour chaque type de badge, est susceptible de varier selon que l'on connaît, lors du prélèvement les valeurs de température et de pression. Ceci conduit à un niveau de répétabilité égal respectivement à 15,3% (badge ChemDisk) 16% (badge UMEX 100) et 14,8% (badge DSD-DNPH) si les valeurs de Température et Pression sont connus et peut atteindre de l'ordre de 22-23% dans le cas contraire.

Les exigences de la norme EN 482 concernant le domaine et l'incertitude de mesure sont respectées pour la VLEP-8h et VLCT-15 min avec les types de badges cités.

La méthode est validée sur le domaine de $0,1$ à 2^*VLEP-8h pour un prélèvement de 4h pour les 3 types de badges cités, et les exigences de la norme NF EN 482 sont satisfaites. Toutefois, le débit de prélèvement des badges n'a été déterminé qu'à une seule concentration supérieure à 2^*VLEP-8h . De ce fait, la méthode est classée en catégorie 1B pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h.

La méthode est également validée pour réaliser le suivi des expositions court terme pour les trois types de badges. Néanmoins, seuls 2 badges sur les 3 testés (badges ChemDisk 571 ou DSD-DNPH) permettent d'atteindre le dixième de la VLCT-15min.

La méthode est donc classée en catégorie 1B pour le suivi des expositions court terme et le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min, à condition de mettre en œuvre les badges ChemDisk et DSD-DNPH ou de valider une limite de quantification plus basse pour le badge UMEX 100.

2.2.3 Explicitation de la classification des méthodes en catégorie 2

2.2.3.1 Méthode n°2 : Prélèvement actif sur tube de résine XAD-2 imprégnée de 2-HMP – désorption toluène -analyse par chromatographie en phase gazeuse

Il convient de noter que le protocole IRSST 295-1 est très succinct et ne mentionne comme donnée de validation qu'une quantité minimale rapportée de 5µg. De ce fait, l'évaluation de la méthode a été réalisée au regard des données disponibles dans les protocoles OSHA 52 et NIOSH 2541.

Caractéristiques du support de prélèvement

La méthode consiste à prélever le formaldéhyde sur un support de résine XAD2 imprégné de 10% de 2 hydroxyméthylpipéridine, puis de réaliser l'analyse du dérivé formé, l'oxazolidine du formaldéhyde, par chromatographie en phase gazeuse (détecteur NPD (protocole OSHA 52) ou FID (protocole NIOSH 2541)) après désorption dans le toluène.

Les caractéristiques du tube mis en œuvre sont les suivantes :

- deux sections de 150 mg et 75mg de résine XAD2 imprégnée 2 HMP à 10% (OSHA 52).
- deux sections de 120 mg et 60mg de résine XAD2 imprégnée 2 HMP (NIOSH 2541).

Conditions de prélèvement

- le débit de prélèvement est compris entre 0,01 et 0,1 L.min⁻¹ pour un volume prélevé de 1 à 36 L, selon le protocole NIOSH 2541.
- le débit de prélèvement est de :
 - o 0,1 L.min⁻¹ avec un volume maximal de 24 L pour comparaison à la VLEP-8h (TWA)
 - o 0,2 L.min⁻¹ avec un volume maximal de 48 L pour comparaison à la VLCT-15 min (STEL)° selon le protocole OSHA 52.

Domaine de validation :

La méthode a été validée sur les domaines suivants mentionnés dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Domaine de validation de la méthode 2

Protocole	Volume (L)	Domaine de concentration validée (mg.m ⁻³)	Fraction de la VLEP-8h	Fraction de la VLCT-15min
NIOSH 2541	10	0,3 à 20	0,81 à 54,2	-
	36	0,08 à 5,6	0,21 à 15,2	-
	1,5	2 à 133	-	2,7 à 180
OSHA 52	24	1,51 à 7,6	4,1 à 20,6	
	3	12,1 à 60,7		16,4 à 8,2

La méthode a été validée sur une gamme de concentration nettement supérieure à la VLCT-15min.

Limites de détection et de quantification

Selon le protocole OSHA 52 :

- Selon le protocole OSHA 52, la limite de détection analytique est égale à 386 pg, pour un volume d'injection de 0,8 µL. Cette quantité, qui correspond à une concentration en solution de 482 ng.mL⁻¹, conduit à une limite de détection méthode sur le tube de 0,482 µg, valeur qui est aussi considérée comme limite de quantification de la méthode (RQL). Pour un prélèvement de 24 L, la limite de quantification dans l'air est donc égale à 0,02 mg.m⁻³. Pour un prélèvement de 3 L, cette limite de quantification est de 0,16 mg.m⁻³.
- Selon le protocole NIOSH 2541, la limite de détection LD est estimée à 1 µg par tube, ce qui entraîne, pour un prélèvement d'un volume maximal de 36 L à une limite de détection dans l'air de 0,028 mg.m⁻³.

Si l'on considère que LQ=3,3 LD, cela conduit à une LQ égale à 0,09 mg.m⁻³.

Pour un prélèvement de 1,5 L (15min à 0,1 L.min⁻¹ débit maximum préconisé), la limite de quantification est égale à 2,2 mg.m⁻³.

Capacité de piégeage/ volume de claquage

Dans le protocole OSHA 52, la capacité de piégeage déterminée avec des concentrations étalons ou par dopage, et correspondant à un niveau de claquage de 5%, est donnée dans le tableau suivant.

Tableau 14 : Capacité de piégeage de la méthode 2 (protocole OSHA 52)

Concentration générée (mg.m ⁻³)	Taux d'humidité (RH)	Température (°C)	Capacité de piégeage à 5% de claquage (µg)
5,3	49%	24	284
6,8	38%	24	214
Dopage	75%	26	> 262,5

Dans les conditions expérimentales choisies, le claquage se produit après 6,6 à 6,8 heures de prélèvement.

Le protocole NIOSH 2541 renvoie au protocole OSHA 52 pour la détermination des conditions de claquage du support, tout en précisant que le support préconisé est d'une capacité inférieure à celui mis en œuvre dans le protocole OSHA 52.

Domaine de mesure accessible

Dans des conditions de prélèvement pour le suivi de la VLEP-8h :

- avec le protocole OSHA 52, ce domaine pourrait s'étendre de la limite de quantification, égale à $0,02 \text{ mg.m}^{-3}$ à une concentration de $8,9 \text{ mg.m}^{-3}$ qui correspond à la quantité maximale sur le tube ($214 \mu\text{g}$) rapportée à un volume d'air de 24 L.
- avec le protocole NIOSH 2541, ce domaine pourrait s'étendre de la limite de quantification, égale à $0,09 \text{ mg.m}^{-3}$ à une concentration de $5,6 \text{ mg.m}^{-3}$, qui correspond à la quantité maximale sur le tube ($200 \mu\text{g}$) rapportée à un volume d'air de 36 L.

Dans des conditions de prélèvement pour le suivi de la VLCT-15min :

- avec le protocole OSHA 52, ce domaine pourrait s'étendre de la limite de quantification, égale à $0,16 \text{ mg.m}^{-3}$ à une concentration de $71,3 \text{ mg.m}^{-3}$ qui correspond à la quantité maximale sur le tube ($214 \mu\text{g}$) rapportée à un volume d'air de 3 L.
- avec le protocole NIOSH 2541, ce domaine pourrait s'étendre de la limite de quantification, égale à $2,2 \text{ mg.m}^{-3}$ à une concentration de 133 mg.m^{-3} , qui correspond à la quantité maximale sur le tube ($200 \mu\text{g}$) rapportée à un volume d'air de 1,5 L.

La limite de quantification du protocole OSHA est comprise entre 0,1 et $0,5 \cdot \text{VLCT-15min}$. La gamme haute du domaine de concentration ne pose pas de problème.

Efficacité de désorption

Selon le protocole OSHA 52, l'efficacité de désorption a été déterminée par dopage direct du tube imprégné avec des solutions de formaldéhyde permettant de couvrir un domaine de 4 à $20 \mu\text{g}$ de formaldéhyde par tube.

Tableau 15 : Efficacité de désorption de la méthode 2 (OSHA 52)

Protocole	Quantité générée (μg)	Concentration générée au volume recommandé (mg.m^{-3})	n	Efficacité de récupération (%)	Déviat ion standard de variabilité (%)
OSHA 52	36,4	1,52	6	96,6	3,8
	72,8	3,03	6	97,1	
	91	3,79	6	92,9	
	109,2	4,55	6	96,1	
	145,6	6,06	6	97,3	
	182	7,58	6	97,3	

Le protocole NIOSH 2541 ne précise pas l'efficacité de désorption. Le support adsorbant et le solvant de désorption étant identique à celui du protocole OSHA 52, l'efficacité de désorption peut être considérée comme similaire.

Taux de récupération

D'après le protocole OSHA 52, le taux de récupération, déterminé à un niveau de concentration de $4,4 \text{ mg.m}^{-3}$ par génération d'une atmosphère étalon (RH=45%) et dans les conditions de prélèvement définies dans la méthode, est compris entre 85,3% et 103% lorsque la conservation se fait à la température ambiante pendant 18 jours et entre 84 et 105% lorsque la conservation se fait au froid sur la même durée.

Selon le protocole NIOSH 2541, le taux de récupération, déterminé par dopage liquide de respectivement $10 \text{ }\mu\text{g}$ et $61 \text{ }\mu\text{g}$, soit respectivement $0,27$ et $1,69 \text{ mg.m}^{-3}$ pour le volume recommandé $V = 36 \text{ L}$, est pratiquement égal à 100% pour une conservation de 1 à 6 jours à 20°C ou au froid à 4°C .

Linéarité du détecteur

La linéarité du détecteur a été vérifiée sur le domaine de validation du protocole OSHA 52, à savoir $1,51 \text{ mg.m}^{-3}$ à $7,6 \text{ mg.m}^{-3}$ pour un volume d'air prélevé de 24 L ou $12,1$ à $60,7 \text{ mg.m}^{-3}$ pour un volume d'air prélevé de 3 L .

Spécificité de la méthode

La spécificité de la méthode pour tous les protocoles dépend des conditions chromatographiques choisies (débit du gaz vecteur, colonne de séparation, température de colonne, type de détecteur...) lesquelles sont décrites dans les protocoles OSHA52 et NIOSH 2541.

Interférences

Le protocole OSHA 52 mentionne que toute substance susceptible de réagir avec la 2-HMP est un potentiel interférent, notamment les composés carbonylés comme l'acétone. Le protocole NIOSH 2541 mentionne qu'aucune interférence n'est observée mais que les brouillards d'acide peuvent inactiver l'adsorbant et conduire à des efficacités de collecte moindres.

Aucune des études n'est détaillée.

Incertitudes

Selon le protocole OSHA 52, la répétabilité a été déterminée à des niveaux de charge sur le support différents :

- pour $38,8 \text{ }\mu\text{g}$ sur le support, soit $1,61 \text{ mg.m}^{-3}$ pour $V = 24 \text{ L}$ ou $12,9 \text{ mg.m}^{-3}$ pour $V = 3 \text{ L}$, la répétabilité est de 0,35%
- pour $97 \text{ }\mu\text{g}$ sur le support, soit $4,04 \text{ mg.m}^{-3}$ pour $V = 24 \text{ L}$ ou $32,3 \text{ mg.m}^{-3}$ pour $V = 3 \text{ L}$, la répétabilité est de 0,22%
- pour $114 \text{ }\mu\text{g}$ sur le support, soit $4,75 \text{ mg.m}^{-3}$ pour $V = 24 \text{ L}$ ou 38 mg.m^{-3} pour $V = 3 \text{ L}$, la répétabilité est de 0,8%

En fonction de ces données, l'incertitude globale élargie incluant l'erreur sur le prélèvement est estimée à $\pm 14,3\%$.

Ces données d'incertitude ont été déterminées sur une gamme de concentration supérieure à $2^*VLEP-8$ ou $2^*VLCT-15\text{min}$.

Le protocole NIOSH ne fournit pas de données d'incertitude.

La plupart des données de validation sont disponibles et répondent aux exigences de la norme NE EN 482 mais ont été déterminées sur des domaines de concentrations supérieurs à $0,1 \cdot 2 \cdot \text{VLEP-8h}$ et $0,5 \cdot 2 \cdot \text{VLCT-15min}$. Par ailleurs, la limite de quantification est inférieure à $0,1 \cdot \text{VLEP-8h}$ mais comprise entre $0,1$ et $0,5 \cdot \text{VLCT-15min}$.

De ce fait, la méthode est classée en catégorie 2 pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h et pour le suivi des expositions court terme, mais en catégorie 3 pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min.

2.2.4 Explicitation de la classification des méthodes en catégorie 3

La méthode 3, décrite par le protocole DFG formaldéhyde méthode 3, consiste à effectuer un prélèvement par pompage dans une solution aqueuse d'hydroxyde de lithium, puis à effectuer ensuite directement le dosage dans la solution par polarographie à impulsion différentielle à une électrode à gouttes de mercure.

La méthode est classée en catégorie 3 pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h et de la VLCT-15min, ainsi que pour le suivi des expositions court terme, car la plupart des données de validation sont indisponibles, dont notamment le volume de claquage. Le coefficient de désorption n'a été déterminé que pour une seule concentration et la seule donnée d'incertitude est une donnée de reproductibilité déterminée pour également pour une seule concentration. De plus la méthode ne donne aucune information sur la conservation des échantillons (conditions et taux de récupération). Elle indique seulement que l'analyse est à réaliser dans les deux jours suivant le prélèvement.

La méthode 4, décrite par les protocoles NIOSH 3500 et INSHT MTA/MA- 018/A89, consiste à réaliser un prélèvement par barbotage dans 20 mL de solution de bisulfite de sodium, puis un dosage spectrophotométrique du dérivé formé avec l'acide chromotrope.

Cette méthode classée en catégorie 3 du fait du mode de prélèvement qui destine la méthode à des mesures en ambiance et non pas des mesures individuelles.

La méthode 5, décrite par le protocole NIOSH 5700, qui est citée comme méthode permettant de doser le formaldéhyde dans des poussières prélevées dans l'atmosphère de locaux industriels de l'industrie textile, consiste à prélever la fraction inhalable des poussières, constituées de fibres textiles. ***Cette méthode a été classée en catégorie 3 du fait qu'elle ne correspond pas à l'objectif de mesure des vapeurs de formaldéhyde dans l'atmosphère.***

La méthode 6, décrite par le protocole DFG-formaldéhyde-méthode 2, consiste à effectuer un prélèvement sur un tube de gel de silice, puis à réaliser l'analyse spectrophotométrique en présence de tétrachloromercurate de sodium, sulfite de sodium et pararosaniline, après désorption dans l'eau distillée.

Cette méthode est classée en catégorie 3 du fait de l'absence de données de validation, notamment le coefficient de désorption, le volume de claquage et la durée de conservation des échantillons.

La méthode 7, décrite par le protocole OSHA id205, consiste à réaliser un prélèvement passif sur un badge (modèle 3M – n°3721) constitué d'un support en papier imprégné de bisulfite de sodium, une désorption dans l'eau distillée, un ajout d'acide chromotrope en milieu acide sulfurique, puis un dosage par spectrophotométrie du complexe formé à la longueur d'onde de 580 nm.

Le protocole OSHA id 205 dispose d'un rapport complémentaire d'évaluation de ce support (OSHA id 205 backup report). Ces données ont été prises en compte pour l'évaluation de la méthode.

La méthode a été évaluée en laboratoire, mais également sur le terrain dans différentes industries du bois, en comparaison avec la méthode active décrite par le protocole OSHA 52 (Prélèvement actif sur tube de résine XAD-2 imprégné 2-HMP – désorption toluène -analyse par chromatographie en phase gazeuse).

Cette méthode présente de nombreuses données de validation sur une gamme de concentration correspondant à 1 à 16*VLEP-8h, bien que les essais ne soient pas toujours décrits.

Toutefois, la limite de quantification ne permet pas d'atteindre le dixième de la VLEP-8h. Par ailleurs cette méthode ne permet pas d'effectuer des prélèvements sur des courtes durées et n'est donc pas adaptée au suivi des expositions court terme. La méthode est donc classée en catégorie 3 pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h et de la VLCT-15min, ainsi que pour le suivi des expositions court terme.

3 Conclusions et recommandations

Pour la détermination du formaldéhyde dans l'atmosphère des lieux de travail, 8 méthodes ont été recensées. Ces méthodes reposent sur deux modes de prélèvement, le prélèvement actif et le prélèvement passif, sur des supports de différentes natures, soit :

- Gel de silice ou filtre (prélèvement actif) ou badge (prélèvement passif) imprégné de 2,4 dinitrophénylhydrazine (méthode 1 et 8).
- Filtre imprégné de bisulfite de sodium (méthode 7) par prélèvement passif
- Résine (XAD2) imprégnée de 2-hydroxyméthylpipéridine (méthode 2) par prélèvement actif
- Solution d'hydroxyde de lithium (méthode 3) par prélèvement actif
- Solution de bisulfite de sodium (méthode 4) par prélèvement actif
- Filtre en PVC (méthode 5) par prélèvement actif.
- Gel de silice (méthode 6) par prélèvement actif

Ces méthodes reposent chacune sur une technique d'analyse propre :

- La chromatographie en phase liquide (méthodes 1, 5 et 8)
- La chromatographie en phase gazeuse (méthode 2)
- La spectrophotométrie (méthodes 4,6 et 7)
- La polarographie à impulsions différentielle (méthode 3)

Parmi ces méthodes, 5 ont été classées en catégorie 3 :

- Les méthodes 3 et 6 du fait de l'absence de données de validation.
- La méthode 4 du fait du mode de prélèvement qui permet des mesures de formaldéhyde en ambiance mais pas des mesures individuelles.
- La méthode 5, laquelle ne permet de doser le formaldéhyde que dans des poussières de l'industrie textile et ne correspond donc pas aux objectifs de la détermination du formaldéhyde dans l'air.
- La méthode 7, à cause d'une limite de quantification trop élevée.

Deux méthodes sont retenues et considérées comme partiellement validées :

- **La méthode 1**, qui consiste à prélever sur un support en gel de silice imprégné de 2,4 DNPH puis d'une analyse par chromatographie en phase liquide après désorption dans l'acétonitrile. Cette méthode dispose de la plupart des données de validation mais les interférents lors du prélèvement (l'ozone, le dioxyde d'azote, les composés carbonyles) sont cités sans avoir fait l'objet d'une étude documentée. Cette méthode est donc classée en catégorie 1B et **recommandée pour la détermination du formaldéhyde en vue du contrôle technique réglementaire de la VLEP- 8h et du contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min. Toutefois, sa mise en œuvre nécessitera impérativement qu'au tube de prélèvement, soit associé une cartouche permettant l'élimination de l'ozone (constituée d'iodure de potassium par exemple) afin d'éviter la consommation du DNPH sur le tube et la destruction du dérivé DNPH-formaldéhyde formé. L'utilisation d'un filtre en fibre de verre imprégné de DNPH comme support de prélèvement en alternative au gel de silice imprégné est considéré comme indicatif en raison de l'absence d'information relative à l'influence des conditions environnementales. Ne permettant pas d'atteindre le dixième de la VLCT-15min, la méthode mettant en œuvre ce type de dispositif de prélèvement est donc classée en catégorie 2 pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP- 8h et le suivi des expositions court terme, et en catégorie 3 pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min.**

- **La méthode 8**, qui consiste à effectuer un prélèvement passif sur un support imprégné d'un mélange 2,4 DNPH et acide phosphorique, puis d'un dosage par chromatographie en phase liquide (détecteur UV/visible) après désorption dans l'acétonitrile. Cette méthode dispose de données de validation très complètes pour trois supports testés (badges ChemDisk (Assay Technology) constitué d'un filtre en fibre de verre, badge UMEX 100 (SKC) constitué d'un ruban de silice et badge DSD-DNPH (Supelco) constitué de gel de silice). Cependant certaines caractéristiques, dont notamment le débit de prélèvement, ont été déterminées à une concentration extérieure au domaine compris entre 0,1-2*VLEP 8h et 0,5 - 2*VLCT-15min. **Cette méthode est donc classée en catégorie 1B, avec les trois types de badges, pour la détermination du formaldéhyde en vue du contrôle de la VLEP- 8h et du suivi de l'exposition court terme de la VLCT 15 min. Elle est également classée en catégorie 1 B pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min. Toutefois, seul deux des badges testés ont une limite de quantification suffisante pour atteindre le dixième de la VLCT-15min (badges ChemDisk et DSD-DNPH).**

Une troisième méthode est considérée comme adaptable et par conséquent indicative. Il s'agit de **la méthode 2**, qui consiste à réaliser un prélèvement sur résine XAD2 imprégnée de 2 hydroxyméthylpipéridine suivie d'une analyse par chromatographie en phase vapeur (avec un détecteur NPD) après désorption dans le toluène. Cette méthode regroupe toutes les données de validation mais plusieurs de ses caractéristiques ont été déterminées à des concentrations souvent supérieures aux domaines 0,1- 2 VLEP-8h et 0,5- 2*VLCT-15min. **Cette méthode est donc indicative pour la détermination du formaldéhyde en vue du contrôle de la VLEP- 8h et du suivi des expositions court terme. En revanche, elle n'est pas applicable pour réaliser le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15 min en raison d'une limite de quantification trop élevée.**

Les méthodes recommandées sont précisées dans le tableau suivant :

Tableau 16 : Méthodes recommandées pour la mesure du formaldéhyde dans l'air des lieux de travail

Méthode	Protocoles	Catégorie		
		pour contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h	pour le suivi des expositions court terme	pour contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min
Méthode 1 : Prélèvement actif sur gel de silice imprégné de 2,4 DNPH – Dosage par chromatographie en phase liquide (détecteur UV/visible)	NF X43-264 INRS M-4 INSHT MTA/MA-062/A08 NIOSH 2016 HSE MDHS 102 DFG aldehyde méthode 2 BGIA 6045	1B	1B	1B
Méthode 8 : Prélèvement passif sur badge imprégné de DNPH- H ₃ PO ₄ (3 types de badges) – dosage par chromatographie en phase liquide avec détecteur UV/visible	OSHA 1007	1B	1B	1B (*)

(*) Le classement de cette méthode en catégorie 1B pour le contrôle technique de la VLCT n'est valable qu'en utilisant le badge de type ChemDisk ou DSD-DNPH.

Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé : le 17/10/2017.

Signature :

Maisons-Alfort, le ,

Au nom des experts du CES « Valeurs sanitaires de référence »,

Dr Fabrice MICHIELS

Président du CES

4 Bibliographie

Anses (2016) Méthodologie d'évaluation des méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail et l'air intérieur. Rapport du groupe de travail « Métrologie ». Agence nationale de sécurité sanitaire, Maisons-Alfort, France.

BGIA 6045 Stand: Lfg.43 - XI/2009 : Aldehyde (<http://www.ifa-arbeitsmappedital.de/6045>, consulté le 11/04/16))

BGIA 7520 (2007) Lieferung 39/2007 - Formaldehyd (<https://www.ifa-arbeitsmappedital.de/ce/formaldehyd-messverfahren-2-fuer-hoehere-konzentrationen-messverfahren-3-siehe-aldehyde-6045/detail.html>), consulté le 11/04/16))

DFG aldehyde méthode 2 (1995) : Schmitz, P. and Tschickardt, M. 2012. Aldehydes (Formaldehyde, Acetaldehyde, Propionaldehyde, Butyraldehyde, Glutaraldehyde, Pentanal, Hexanal, Heptanal, Octanal, Nonanal) [Air Monitoring Methods, 2002]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 3–13. (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.am5000e0005/full>, consulté le 11/04/16))

DFG aldehyde méthode 1 (1990) : wolf, D. and Hahn, J. U. 2012. Aldehyde (Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Butyraldehyd, Glutaraldehyd) [Air Monitoring Methods in German language, 1992]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 1–11. (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.am5000d0007/full>, consulté le 11/04/16))

DFG méthode 3 (1989) : Kuck, M. 2012. Formaldehyde [Air Monitoring Methods, 1993a]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 109–119. (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.am5000e0002a/full>, consulté le 11/04/16))

DFG –formaldéhyde –méthode 2 (1977) : Flick, K. 2012. Formaldehyd [Air Monitoring Methods in German language, 1980]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 1–8. (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.am5000d0002/full>, consulté le 11/04/16))

HSE MDHS 102 : HSE - Methods for the Determination of Hazardous Substances (MDHS) guidance – MDHS 102 - Aldehydes in air - Laboratory method using high performance liquid chromatography– May 2010 (<http://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/pdfs/mdhs102.pdf>, consulté le 11/04/16))

INRS MétroPol Formaldéhyde M- 4 (2016) (www.inrs.fr/metropol, consulté le 8 avril 2016)

INSHT-MTA/MA-062/A08 – Métodos de Toma de Muestras y Análisis – Determinación de formaldehído en aire – Método de captación en sílica gel impregnada con 2,4-dinitrofenihidracina / cromatografía líquida de alta resolución (2008) (http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/MetodosAnalisis/Ficheros/MA/mta_ma_062_a08.pdf, consulté le 11/04/2016)

INSHT- MTA/MA-018/A89 - Métodos de Toma de Muestras y Análisis - Determinación de formaldehído en aire - Método espectrofotométrico mediante la sal disódica del ácido 4,5-dihydroxinalftaleno 2,7- disulfónico (ácido cromotrópico) (1989) (http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/MetodosAnalisis/Ficheros/MA/MA_018_A89.pdf, consulté le 11/04/16))

IRSST 295-1 et IRSST 357-1: IRSST Fiche des substances du Guide d'échantillonnage des contaminants de l'air en milieu de travail : Formaldéhyde (<http://www.irsst.qc.ca/laboratoires/outils-references/contaminants-air-milieu-travail/substance/i/376>, consulté le 11/04/16))

NF X43-264 Avril 2011 - Qualité de l'air - Air des lieux de travail - Prélèvement et dosage d'aldéhydes par pompage sur supports imprégnés de DNPH et dosage par chromatographie en phase liquide CLPH

NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), Fourth Edition, 15/03/03, Method 2016, issue 2 : Formaldehyde (<https://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/2016.pdf>, consulté le 17/11/16)

NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), Fourth Edition, 15/08/94, Method 2541 issue 2 : Formaldehyde by GC (<https://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/2541.pdf>, consulté le 17/11/16)

NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), Fourth Edition, 15/08/94, Method 3500 issue 2 Formaldehyde by VIS (<https://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/3500.pdf>, consulté le 17/11/16)

NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), Fourth Edition, 15/08/94, Method 5700 issue 1 Formaldehyde on dust (textile or wood) (<https://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/5700.pdf>, consulté le 17/11/16)

NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), Fourth Edition, 8/15/94, Method 2539, issue 2 : Aldehydes, screening (<http://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/2539.pdf>, consulté le 17/11/16)

OSHA Sampling and Analytical Method, Method n°52 : Acrolein and/or formaldehyde, 1989 (<https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/organic/org052/org052.html>, consulté le 17/11/16)

OSHA Sampling and Analytical Method, Method ID 205 : Formaldehyde in Workplace Atmospheres (3M Model 3721 Monitor), 1990 (<https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/inorganic/id205/id205.html>, consulté le 17/11/16)

OSHA Sampling and Analytical Method, Method 1007 : Formaldehyde (Diffusive samplers), 2005 (<https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/mdt/mdt1007/1007.pdf>, consulté le 17/11/16)

ANNEXES

Annexe 1 : partie A –

Annexe A1 – Etudes de génotoxicité

Table 1 : données *in vitro*

Test	Type cellulaire	Conc.	Activation métabolique	Observations et remarques	Ref.
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*
Mutation réverse	E. coli WP3104P	5 µg/boite	Non	Faiblement positif	Ohta 1999*
Mutation réverse	E. coli WP3104P	2 µg/boite	Non	Positif	Ohta 2000*
Recombinaison mitotique	S. cerevisiae	18,5 mg/l	Non	Positif	Zimmermann 1992*
Mutation directe	N. crassa (heterokoyons, souches H-12 et H-59)	0,01%	Non	Positif	De Serres 1999*
Micronoyau	T. pallida	250 ppm/6h	Non	Positif	Batahla 1999*
<u>CELLULES DE MAMMIFERES (sauf cellules humaines)</u>					
Adduits à l'ADN	Calf thymus DNA	0,1-50 mM	Non	Positif	Lu 2009
Pontages ADN protéines	Lignée cellulaire C18 épithéliale trachéale de rat	100-400 µM (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 μ M (90 min)	Non	Positif	Cosma 1988
Cassure de brin d'ADN	Hepatocytes de rat	22,5 mg/l	Non	Positif	Demkowic - Dobrzanski 1992*
Test des comètes	Cellules V79 de Hamster Chinois	0,001-200 μ M (0,03-6000 μ g/l)	Non	Négatif	Speit 2007
Synthèse non programmée d'ADN	Cellules embryonnaires d'Hamster Syrien	0,3-3 mg/l	Non	Positif	Hamaguchi 2000*
Echange de chromatides sœurs	Cellules ovariennes de Hamster Chinois	0,2-16 μ g/ml	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 μ M (0-1 mg/l)	Non	Positif	Miyachi 2005
Echange de chromatides sœurs	Cellules V79 de Hamster Chinois	0,001-200 μ M (0,03-6000 μ g/l)	Non	Positif	Speit 2007
Echange de chromatides sœurs	Cellules V79 de Hamster Chinois	50-300 μ M	Non	Positif	Neuss 2008
Aberration chromosomique	Cellules de Hamster Chinois	6,5 mg/l	Avec et sans	Positif	Natarajan 1983*
Aberration chromosomique	Cellules ovariennes de Hamster Chinois	1,1-50 μ g/ml	Avec et sans	Positif	Galloway 1985
Micronoyau	Cellules V79 de Hamster Chinois	0,0125-0,25 mM (0,375-3,75 mg/l)	Non	Positif	Merck 1998
Micronoyau	Cellules V79 de Hamster Chinois	0,001-200 μ M (0,03-6000 μ g/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	Non	Négatif	Merck 1998
Mutation génique	Cellules de lymphome L5178Y de souris	0,008-0,020 ml/l sans S9 0,040-0,065 ml/l 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*
Mutation génique	Cellules de lymphome L5178Y de souris	62,5-250 µM, 2h (3-6 h selon OCDE 476)	Non	Positif	Speit 2002
<u>CELLULES HUMAINES</u>					
Pontages ADN protéines	cellules épithéliales pulmonaires et bronchiales	12 mg/l	Non	Positif	Grafström 1990*
Pontages ADN protéines	Fibroblastes	0,25-59 mM	Non	Positif	Olin 1996*
Pontages ADN protéines	Globules blancs	0,1-1 mM	Non	Positif	Shaham 1996*
Pontages ADN protéines	Cellules de lymphome EBV-BL	0,01-0,03 mg/l	Non	Positif	Costa 1997*
Pontages ADN protéines	Cellules de la muqueuse gastrique	1mM	Non	Positif	Blasiak 2000*
Pontages ADN protéines	fibroblastes HF/SV, cellules rénales Ad293, cellules pulmonaires A549 + lymphocytes humain	0,02 mM	Non	Positif	Quiévryn 2000
Pontages ADN protéines	Lymphocytes	0,1 mM	Non	Positif	Andersson 2003*
Pontages ADN protéines	kératinocytes et fibroblastes	0; 12,5; 25, 50, 100 µM, 8 h	Non	Positif pour DPX	Emri 2004
Test des comètes	Lymphocytes du sang périphérique et lignée cellulaire Hela	5-625 µM	Non	Positif	Liu 2006
Test des comètes	Echantillon sanguin	25-300 µM	Non	Positif	Schmid 2007
Test des comètes	Cellules pulmonaires A549 et cellules de l'épithélium nasal	100-300 µM	Non	Positif	Speit 2008

Pontages ADN protéines	Cellules (human carcinoma)	HepG2 liver	25-50-75-100 μ M, 1 h 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 cellulaires pulmonaires	Lignées	50-300 μ M	Non	Positif	Speit 2010
Test des comètes	Primary human nasal epithelial cells (HNEC)		100-200 μ M	Non	Positif pour DPX	Neuss, 2010a
Test des comètes	Primary human nasal epithelial cells (HNEC) et lymphocytes		100-300 μ M	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	keratinocytes et fibroblastes		10 μ M 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	Non	Positif	Grafström 1990*
Cassure de brin d'ADN	Cellules épithéliales pulmonaires/bronchiales		1 mM	Oui	Positif	Vock 1999*
Test des comètes	Lymphocytes du sang périphérique et lignée cellulaire Hela		5-625 μ M	Non	Positif	Liu 2006
Echange de chromatides sœurs	Lymphocytes		0,032-1,0 mM	Avec et sans	Positif	Schmid 1986
Echange de chromatides sœurs	Echantillon sanguin		25-200 μ M	Non	Positif	Schmid 2007
Echange de chromatides sœurs	Lignée cellulaire du poumon		50-300 μ M	Non	Positif	Neuss 2008

Aberration chromosomique	Lymphocytes	0,032-1,0 mM	Avec et sans	Positif	Schmid 1986
Aberration chromosomique	Lymphocytes	0,5-8 µg/L	Non	Positif	Boots company 1986 [#]
Micronoyau	Cellules MRC5CV, XP124 OSV XP, GMO6914 FA	125-500 µM	Non	Positif	Speit 2000*
Micronoyau	Echantillon sanguin	100-400 µM	Non	Positif dans quelques conditions	Schmid 2007
Mutation génique (HPRT locus)	Lymphoblaste TK6	150 µM (8 exposé séquentielles de 2 h)	Non	Positif	Liber 1989
Mutation génique (HPRT locus)	Cellules épithéliales, bronchiales, fibroblastes	3 mg/l	Non	Positif	Grafström 1990*
Analyses de puces à ADN	Cellules épithéliales nasals primaires	50-100 µM, 2h 50-200 µM, 4 h 100-200 µM, 24 h 4 x 20-50 µM, intervalles de 24 h	Non	Doublement 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	Ref
Adduits à l'ADN	Rats Fischer 344 (mâle) (n=5/8)	Epithélium respiratoire nasal	Inhalation: 10 ppm, 6 h ou 5 jours (6h/j) (nose-only)	Positif	Lu 2010
Adduits à l'ADN	Rats (n=3-5/groupe)	Moelle osseuse	Inhalation: 0,7; 2,0; 5,8; 9,1 ou 15,2 ppm, 6h	Positif	Lu 2011
Adduits à l'ADN	Singe Cynomolgus (n=4/groupe)	Emaxilloturbinate nasal	Inhalation: 1,9 ou 6,1 ppm, 2j (6h/j) (corps entier)	Positif	Moeller 2011
Pontages ADN protéines	Rats	Muqueuse respiratoire nasale	Inhalation: 0,3; 0,7; 2; 6 ou 10 ppm, 6 h	Positif	Casanova 1989
Pontages ADN protéines	Singe Rhésus	Tractus respiratoire	Inhalation: 0,7; 2 ou 6 ppm, 6h	Positif	Casanova 1991*
Pontages ADN protéines	Rats (n=10/groupe)	Muqueuse nasale	<u>Aigu :</u> Inhalation: 0; 0,7; 2; 6 ou 15 ppm, 6 h/j, 81 j (corps entier) + 3 h à 0,7 ; 2 ; 6 ou 15 ppm H ¹⁴ CHO (nose-only) avec ou sans pré-exposition <u>Cumulé</u> Inhalation: 0; 6; ou 10 ppm, 6 h/j, 81j (corps entier) + 3 h à 6 ou 10 ppm (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, 0,5; 1; 2; 6; 10 ou 15 ppm, 6 h/j, 5 j/s, 4 semaines	Négatif	Neuss 2010c

Test	Espèce	Tissu	Conditions d'exposition	Observations et remarques	Ref
Test des comètes	Rats Sprague-Dawley (n=30/groupe)	Cellules pulmonaires	Inhalation: 0, 5 ou 10 ppm, 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, 0,5; 1; 2; 6; 10 et 15 ppm, 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, 0,5; 3 ou 15 ppm, 6 h/j, 5 j/s, 1 et 8 semaines (corps entier)	Positif à 15 ppm	Dallas 1992
Micronoyau	Rats	Tractus gastro-intestinal	Oral: 200 mg/kg	Positif dans tous les tissus	Migliore 1989*
Micronoyau	Rats mâle Wistar (n=3/groupe)	Cellules épithéliales nasales	Inhalation: 0 or 20 ppm, 6 h/j	Négatif	BASF 2001a [#]
Micronoyau	Rats mâle Wistar (n=3/groupe)	Cellules épithéliales nasales	Inhalation: 0 ou 20 ppm, 6 h/j 5 jour	Négatif	BASF 2001b [#]
Micronoyau	Rats F-344 (n=6/groupe)	Cellules du lavage bronchio alvéolaire	Inhalation: 0, 0,5; 1; 2; 6; 10 et 15 ppm, 6 h/j, 5 j/s, 4 semaines	Non concluant	Neuss 2010c
Mutations <i>p53</i>	Rats F344	Cellules nasales squameuses de carcinome (n=11 tumeurs)	Inhalation: 15 ppm, 6 h/j, 5j/s, 2 ans	Le séquençage de l'ADN <i>p53</i> 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 <i>p53</i> et <i>K-Ras</i>	Rats F344/NCrl	Muqueuse nasale	Inhalation: 0, 0,7; 2; 6; 10 et 15 ppm, 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	Ref
Adduits à l'ADN	Rats Fischer 344 (mâle) (n=4/5)	Sang, rate, thymus, poumons, foie, moelle osseuse	Inhalation: 10 ppm, 6 h ou 5 jours (6h/j) (nose-only)	Négatif	Lu 2010
Adduits à l'ADN	Rats (n=3-5/groupe)	Moelle osseuse	Inhalation: 15,2 ppm, 6h	Négatif	Lu 2011
Adduits à l'ADN	Singe Cynomolgus (n=4/groupe)	Moelle osseuse	Inhalation: 1,9 ou 6,1 ppm, 2 jours (6h/j) (corps entier)	Négatif	Moeller 2011
Pontages ADN protéines	Rats mâle Kun Ming (n=6/groupe)	Cellules hépatiques	Inhalation: 0; 0,4; 0,8 et 2,4 ppm en continue, 72h Test de réparation 2,4 ppm, 72h (+ 0, 6, 12, 18 ou 24h de récup)	Positif	Zhao 2009
Dommmages à l'ADN et Pontages ADN protéines (Comètes)	Rats F-344 (n=6/groupe)	Cellules sanguines	Inhalation: 0; 0,5; 1; 2; 6; 10 ou 15 ppm, 6 h/j, 5 j/s, 4 semaines	Négatif	Speit 2009
Dommmages à l'ADN (Comètes)	Rats male Sprague Dawley (n=10/groupe)	Lymphocytes et foie	Inhalation: 0; 5 ou 10 ppm, 6 h/j, 5j/s, 2 semaines	Positif	Im 2006

Test	Espèce	Tissu	Conditions d'exposition	Observations et remarques	Ref
Echange de chromatides sœurs	Souris (n=10/ sexe au 1 st exp. et 5/sexe au 2nd)	Moelle osseuse	Inhalation: 1 ^{er} exp : 0, 6, 12 et 25 ppm, 6 h/j, 5 jours 2 ^{ème} exp: 0; 5; 10; 15 ou 25 ppm, 6 h/j, 5 jours	Equivoque Positif chez les femelles à 12 et 25 ppm 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, 6, 12 et 25 ppm, 6 h/j, 4j	Négatif	Formaldehyde Institute 1982 [#]
Echange de chromatides sœurs	Rats	Leucocytes	Inhalation: 0,5 ; 6 ; ou 15 ppm, 6 h/j, 5 jours	Négatif	Kligerman 1984*
Echange de chromatides sœurs	F-344 rats (n=4-6/group)	Sang périphérique	Inhalation: 0, 0,5; 1; 2; 6; 10 et 15 ppm, 6 h/j, 5 j/s, 4 semaines	Négatif	Speit 2009
Aberration chromosomique	Rats	Leucocytes	Inhalation: 0,5 ; 6 et 15 ppm, 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 (in Russian)
Aberration chromosomique	Rats Sprague-Dawley (n=5 mâles /groupe)	Moelle osseuse (50 cellules/ animaux)	Inhalation: 0, 0,5; 3; et 15 ppm, 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*

Test	Espèce	Tissu	Conditions d'exposition	Observations et remarques	Ref
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
Micronoyau	Rats F-344 (n=5- 6/groupe)	Sang périphérique	Inhalation: 0, 0,5; 1; 2; 6; 10 et 15 ppm, 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	Ref
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 soeurs	Souris (mâle)	injection ip : 0; 0,2; 2 ou 20 mg/kg, 5 jours.	Positif	Tang 2003 (in Chinese)
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 (in Russian)
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 A2 : études de cancérogénicité

Table 5 : Etudes par voie orale

Espèce	Dose mg/kg/pc	Durée	Observations et remarques	Ref.
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 promo- tion	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 des 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	<p>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 pré-estomac et de l'estomac glandulaire; hyperplasie des cellules squameuse avec ou sans hyperkératose</p> <p>Quelques signes d'irritation dans le tractus gastro-intestinal à 0,1%</p> <p>Aucune augmentation de l'incidence de tumeurs locales ou systémiques.</p>	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; 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 (+ lifetime obs.)	<p>Aucun effet sur la survie ou le poids corporel.</p> <p>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.</p> <p>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)</p> <p>Aucune analyse statistique.</p>	Soffritti 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; 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 (+ lifetime obs.)	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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%,</p>	Soffritti 2002

			<p>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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>Incidence également augmentée dans le 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 ($p < 0.01$).</p>	
--	--	--	---	--

Table 6 : Etudes par inhalation

Espèce	Concentration mg.m ⁻³	Exposition	Observations et remarques	Ref.
Rats F-344 (n=120/sexe/ groupe)	0; 2,4; 6,7 ou 17,2 mg.m ⁻³ (0; 2,0; 5,6 ou 14,3 ppm)	24 mois (+ 6 mo obs.) 6h/j 5j/s (corps entier)	<p>Augmentation de la mortalité chez les 2 sexes dès 12 mois pour els 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 els 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 des 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 ansale et dans quelques cas étendues aux ethmoturbinates.</p>	Kerns 1983 (study report: Battelle 1981)

			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).	
Rats Sprague-Dawley (n=16 femelles)	0 ou 14,4 (0 ou 12 ppm) (avec ou sans coexposition à 25 mg.m ⁻³ de poussière de bois)	24 mois 6h/j 5j/s	Un carcinome de cellules squameuses dans le groupe traité (non significatif) Métaplasie des cellules squameuses (10/16 et 0/15 dans le groupe contrôle) statistiquement significatif mais une métaplasie des 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 (0; 0,7; 2; 6; 10 ou 15 ppm)	24 mois 6h/j 5j/s (corps entier)	Diminution significative de la survie à la plus forte dose 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) NOAEL: 2.4 mg.m ⁻³ Carcinomes des 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	Monticello 1996

			<p>18 mg.m⁻³, respectivement.</p> <p>Augmentation de la prolifération cellulaire aux 2 plus fortes doses. Taux de tumeurs régionales fortement associé l'indice de marquage multiplié par la population cellulaire locale (R²=0.88).</p> <p>Taux de division cellulaire moyen montrant un courbe en J avec une augmentation significative de la prolifération régénérative cellulaire chez les rats à partir de 6 ppm. Augmentation également à 0,7 et 2 ppm, 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 (0, 10 ou 20 ppm)	4, 8 ou 13 s (+126 s obs.) 6h/j 5j/s (corps entier)	<p>Diminution significative du poids corporel des rats exposés à 20 ppm 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 20 ppm, 4, 8, ou 13 semaines. Lésions similaires mais moins sévères chez les rats exposés à 10 ppm, significatives seulement à 13 semaines.</p> <p>Remplacement focal de l'épithélium olfactif également observé chez les rats exposés à 20 ppm 8 ou 13 semaines.</p> <p>Carcinomes des cellules squameuses chez les rats exposés 4 semaines : 0/44, 0/44 et 1/45 à 0, 10 et 20 ppm respectivement.</p> <p>Carcinomes des cellules squameuses chez les rats exposés 8 semaines: 2/45, 1/44 et 1/43 à 0, 10 et 20 ppm respectivement.</p> <p>Carcinomes des cellules squameuses chez les rats exposés 13 semaines: 0/45, 1/44 et 3/44 à 0, 10 et 20 ppm respectivement. A la forte dose, 1 carcinome des cellules squameuses cystique, 1 carcinome in situ 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 et 30 avec un nez non endommagé)	0; 0,12; 1,2 ou 11,8 (0; 0,1; 1 ou 9,8 ppm)	28 mois 6h/j 5j/s (corps entier)	Changements hyperplasiques, inflammatoires et dégénératifs de la muqueuse olfactive chez les rats avec un nez non endommagé à la plus forte dose. L'électrocoagulation anasale 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.	Woutersen 1989

			<p>NOAEL: 1,2 mg.m⁻³</p> <p>Augmentation de l'incidence des carcinomes des cellules squameuses nasales à la plus forte dose chez les rats avec un nez endommagé (15/58: 26% vs 1/54 chez les controles) 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 controles).</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>	
<p>F-344 rats (n=32 mâles/ groupe avec 5 sacrifié les semaines 12, 18 et 24)</p>	<p>0; 0,36; 2,4 ou 18 (0, 0,3, 2 ou 15 ppm)</p> <p>Controles exposés à 4,2 ppm de méthanol (équivalent à l'exposition au méthanol à la plus forte dose)</p>	<p>28 mois</p> <p>6h/j</p> <p>5j/s</p> <p>(corps entier)</p>	<p>Modifications histopathologiques dans la cavité nasale dans tous els groupes traités incluant une hyperkératose chez /32 et 26/32 rats aux 2 plus fortes doses</p> <p>Hyperplasie avec métaplasie des 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 dose</p> <p>LOAEL: 0.36 mg.m⁻³</p> <p>Carcinomes des 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>	<p>Kamata 1997 (=Tobe 1985)</p>

			<p>3 papillomes des 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, 0,3, 2 et 15 ppm, respectivement et n'ont pas été augmenté par le traitement.</p>	
<p>Rats Sprague-Dawley</p> <p>(n=100 mâles/groupe)</p>	<p>0 ou 18 (0 ou 14,8 ppm)</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 groupe 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>

Souris (n=120/sexe)	0; 2,4; 6,7 ou 17,2 (0, 2,0, 5,6 ou 14,3 ppm)	24 mois (+ 6 mois obs.) 6h/j 5j/s	Réduction du poids corporel à 14,3 ppm 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. NOAEL: 2,4 mg.m ⁻³ Carcinomes des 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 contrôles 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 (0 ou 10 ppm) 2 nd exp: 0 ou 36 (0 ou 30 ppm)	Vie entière 1 st exp: 5h/j 5j/s 2 nd exp: 5h/j 1j/s (corps entier)	1 st exp : Tissus principaux préservés 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 10 ppm (5% de hamster exposés vs aucun contrôle) 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 7 : Etude par voie cutanée

Espèce	Dose mg/kg/poids corporel	Exposition	Observations et remarques	Ref.
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 confluents 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/acetone: 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, l'incidence des tumeurs bénignes était de 52%	Krivanek 1983

Oslo hairless mice (n=16/sexe)	<p>Traitement : 200 µg de 1 ou 10% FA dans l'eau</p> <p>Un groupe prétraité au DMBA et traité au FA 10% 2/semaine 9 semaines après le début.</p> <p>Pas de groupe contrôle</p>	60 s 2/semaine	<p>Légère hyperplasie cutanée, quelques ulcères cutanés et deux petits granulomes pulmonaires non spécifiques dans le groupe traité à 10%.</p> <p>Pas de tumeurs dans le groupe traité seulement au FA.</p> <p>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 ($p=0.01$).</p>	Iversen 1988
--------------------------------	--	-------------------	---	-----------------

Annexe 2 - partie B : Support technique : présentation détaillée des méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail

Annexe B.1 : Méthode 1 : Prélèvement sur tube/filtre de gel de silice imprégné de 2,4 DNPH-dosage par chromatographie en phase liquide (détecteur UV/visible)

Tableau 17 : Paramètres descriptifs de la méthode 1

Méthode n° 1 – prélèvement sur tube de gel de silice ou filtre en fibre de verre imprégné de 2,4 DNPH – désorption dans l'acétonitrile – analyse par chromatographie en phase liquide								
		NIOSH 2016	INSHT MTA/MA-062/A08	INRS M-4 NF X 43-264	DFG aldéhyde méthode 2	BGIA 6045	HSE MDHS 102	DFG aldehyde méthode 1 (BGIA 7520)
Gaz/vapeur - Aérosol - Mixte		gaz						
Prélèvement	Actif / passif	actif						
	Système de prélèvement	cartouche de gel de silice imprégné de 2,4 DNPH (Waters Sep PAK, Supelco S10 LpDNPH)	Tube de gel de silice imprégné de 2,4 DNPH (300 / 150 mg)	Cartouche gel de silice imprégné 1% DNPH (500mg)	Cartouche Waters Sep-Pak (Xposure wat047205 pour BGIA 6045 : 350mg DNPH)		Filtre en fibre de verre imprégné 2,4 DNPH et échantillonneur adapté (possibilité d'utiliser tube gel de silice imprégné DNPH)	Filtre en fibre de verre imprégné 2,4 DNPH et cassette 37 mm
	Débit (L.min ⁻¹)	0,03 à 1,5	0,2	0,2 à 1	0,1	0,333	0,1 à 1	0,333
	Volume (L)	de 1 à 15	3	3 à 480 L	6	20	1,5 à 480	20
	Durée	15 à 480 min	15	15 à 480 min	1 h	1h	15 à 480 min	1 h
Analyse	Préparation échantillon	Désorption 10 mL acétonitrile	Désorption 1 mL acétonitrile	Désorption 5mL acétonitrile	Désorption 5mL acétonitrile	9,5 mL acétonitrile	Désorption 2 mL acétonitrile	Désorption 10 mL acétonitrile
	Technique d'analyse	Chromatographie en phase liquide détecteur UV/visible)						
	Paramètres analytiques	Colonne chromatographique : silice fondue type C18 Eluant ::acétonitrile /eau (INRS M-4,NIOSH 2016 ; MTA/MA 062/A08, DFG méthode 2) ; méthanol/eau/acétonitrile (DFG Méthode 1) acétonitrile 55%/mélange eau/acétonitrile avec NaH ₂ PO ₄ 0, 01M. (MDHS 102) Débit de l'éluant : 1,3 ml/min (MTA/MA 062/A08, NIOSH 2016) 0,8 ml/min(DFG méthode 1) 0,6 ml/min (DFG méthode 2)						

Méthode n° 1 – prélèvement sur tube de gel de silice ou filtre en fibre de verre imprégné de 2,4 DNPH – désorption dans l'acétonitrile – analyse par chromatographie en phase liquide							
	NIOSH 2016	INSHT MTA/MA-062/A08	INRS M-4 NF X 43-264	DFG aldéhyde méthode 2	BGIA 6045	HSE MDHS 102	DFG aldehyde méthode 1 (BGIA 7520)
	1 ml/min (MDHS 102) Température de colonne : 40°C (MTA/MA-062/A08) ; Tambiante (DFG méthode 2 et méthode 1) ; 50°C (MDHS 102) DéTECTEUR : UV- λ= 360 – 365 nm.						

Tableau 18 : Données de validation de la méthode 1

	Méthode n° 1 – prélèvement sur tube de gel de silice imprégné de 2,4 DNPH – désorption dans l'acétonitrile – analyse par chromatographie en phase liquide						
	NIOSH 2016	INSHT MTA/MA-062/A08	INRS M-4 NF X 43-264	DFG aldéhydes méthode 2	BGIA 6045	MDHS 102	DFG méthode 1 (BGIA 7520)
Domaine de validation (mg.m ⁻³)	0,025 à 2,45 mg.m ⁻³ pour 22 L d'air prélevé Domaine applicabilité : 0,015 à 2,5 mg.m ⁻³ pour 15 L d'air prélevé	0,15 à 0,77 mg.m ⁻³ (V= 3 L)	NR	0,15 à 1,2 mg.m ⁻³ (V = 6 L)	0,062 à 1,2 (20 L)	Domaine d'applicabilité : 0,01 à 10 mg.m ⁻³	12,5 à 125 µg soit 0,625 à 6,25 mg.m ⁻³ (V = 20 L)
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption / taux récupération analytique	96,3 à 99,3% pour 1 à 20 µg sur le tube soit : 0,066 < C < 1,33 mg.m ⁻³ pour 15 L d'air prélevé	entre 88,5 et 94,3% pour 0,48 à 1,92 µg sur le tube, soit 0,16 à 0,64 mg.m ⁻³ (V = 3 L)	NR	101%	98%	88 à 109% (déterminées en atmosphère contrôlée)	entre 94,1 et 108,8% pour 0,625 < C < 6,25 mg.m ⁻³ (V = 20 L)
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	N.A.						
Données de stabilité du débit d'échantillonnage	N.A.						
Rétrodiffusion	N.A.						

	Méthode n° 1 – prélèvement sur tube de gel de silice imprégné de 2,4 DNPH – désorption dans l'acétonitrile – analyse par chromatographie en phase liquide						
	NIOSH 2016	INSHT MTA/MA-062/A08	INRS M-4 NF X 43-264	DFG aldéhydes méthode 2	BGIA 6045	MDHS 102	DFG méthode 1 (BGIA 7520)
Capacité / Volume de claquage	Sur un tube Waters capacité de claquage à 5% : 55µg (RH<10%) et 77µg (RH>85%) pour C= 1,2 mg.m ⁻³ 59µg (RH<10%) pour C=2,4 mg.m ⁻³ 106 µg (RH>85%) pour C= 2,6 mg.m ⁻³ capacité max = 37µg	Pas de claquage lors d'essais en atmosphère contrôlée (C = 0,77 mg.m ⁻³ , Débit = 200 mL.min ⁻¹ , Durée = 30 minutes, HR = 80 ± 5 %, T = 20 ± 2 °C) Soit capacité minimale de 0,046 µg.	NR	NR	20 L à 3,5 mg.m ⁻³	NR	NR
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	NR	de 0,004 et 0,048 mg.m ⁻³ et de 0,085 et 1,03 mg.m ⁻³	NR	Tracer de courbe de calibration		NR	Vérifiée jusqu'à 6,25 µg.mL ⁻¹
Essais de conservation et de stockage avant analyse Taux de récupération après stockage	cartouche Waters : 92 à 96% après stockage 14 jours à 4°C (0,5 à 55 µg formaldéhyde) supelco : 99% après 4 jours à 5°C dans le noir.	entre 93,7% (C=0,8 mg.m ⁻³) et 102% (C=0,16 mg.m ⁻³) après stockage 14 jours à T ambiante	NR	NR	7 jours à Tambiante	Stabilité 14 jours	NR Filtres imprégnés stables 15 jours
Conditions environnementales	Étude effet humidité sur capacité du support.	Influence de T, à C= 0,77 mg.m ⁻³ , taux de récupération de 101,11% à T= 30,1°C et 93,35% à T=15,3°C Influence de RH ; à C=0,16 mg.m ⁻³ , taux de récupération de 109,89%	Risque de saturation du support si prélèvement à T et HR élevée.	NR	NR	NR	NR

		Méthode n° 1 – prélèvement sur tube de gel de silice imprégné de 2,4 DNPH – désorption dans l'acétonitrile – analyse par chromatographie en phase liquide						
		NIOSH 2016	INSHT MTA/MA-062/A08	INRS M-4 NF X 43-264	DFG aldéhydes méthode 2	BGIA 6045	MDHS 102	DFG méthode 1 (BGIA 7520)
			à RH=21% et 98,75% à RH=84%. à C=0,8 mg.m ⁻³ , taux de récupération de 96,84% à RH=21% et 96,63% à RH=84%					
Sélectivité / Interférences		Interférents identifiés : ozone composés carbonylés	Méthode applicable aux autres composés carbonylés.	dioxyde d'azote	Composés carbonylés. Pour des concentrations < 2 mg.m ⁻³ pas d'interférence de NO ₂ .	Composés carbonylés (acétone, MEK, diéthylcétone, cétones), alcool furfurylique	Composés carbonylés, ozone, dioxyde d'azote	Interférent : composés carbonylés, alcool furfurylique Pas d'interférence jusqu'à une concentration de 500 mg pour 10 mL acétonitrile : peroxyde d'hydrogène, ammoniacque, toluène, dichloroéthane, acétate d'éthyle, 2,2,4-méthylpentane, méthanol, éthanol, isopropanol, chloroforme, MIBK, oxyde nitrique et ozone
Spéciation		Oui car les conditions chromatographiques permettent la séparation du dérivé du formaldéhyde						
Conditions de détermination de VLEP-8h	Estimation de l'incertitude élargie	justesse (accuracy) : ± 19% biais : + 4,4% répétabilité globale : 5,7% (overall precision)	-	NR	22,8% à 0,15 mg.m ⁻³ , 9,2% à 0,6 mg.m ⁻³ et 8,6% à 1,2 mg.m ⁻³ selon EN 482	répétabilité de 2,28% à 0,062 mg.m ⁻³ , 2,13% à 0,62 mg.m ⁻³ , 2,52 % à 1,2 mg.m ⁻³ Incertitude	<10%	répétabilité de 2,2% à C= 0,625 mg.m ⁻³ (V = 20L) avec Cv moyen de 4,9%

		Méthode n° 1 – prélèvement sur tube de gel de silice imprégné de 2,4 DNPH – désorption dans l'acétonitrile – analyse par chromatographie en phase liquide						
		NIOSH 2016	INSHT MTA/MA-062/A08	INRS M-4 NF X 43-264	DFG aldéhydes méthode 2	BGIA 6045	MDHS 102	DFG méthode 1 (BGIA 7520)
						élargie :17,79 à 19,03 % selon EN 482		
	Limite de détection	0,07 µg/ support, soit 0,0046 mg.m ⁻³ (V = 15 L)	-	NR	0,066 µg/support, soit 0,011 mg.m ⁻³ (V=6 L)	NR	NR	0,015 mg.m ⁻³ (V=20 litres) soit 0,3 µg/filtre
	Limite de quantification	0,23 µg/ support, soit 0,015 mg.m ⁻³ (V = 15 L)	-	0,18 µg/support, soit 0,036 mg.m ⁻³ (V=5 L)	NR	0,019 mg.m ⁻³ (V=20L)	NR	NR
Conditions de détermination de VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	<9% (MTA/MA-062/A08)	<9% selon EN 482	NR	NR	NR	NR	NR
	Limite de détection	-	0,016 µg/support soit 0,005 mg.m ⁻³ (V=3 L)	NR	NR	entre 0,0005 et 0,003 mg.m ⁻³ pour un prélèvement de 15 minutes	NR	NR
	Limite de quantification	-	0,055 µg/support, soit 0,018 mg.m ⁻³ (V=3 L)	NR	NR	NR	NR	NR
Informations complémentaires		-						

Annexe B.2 : Méthode 2 : Prélèvement sur résine XAD2 imprégnée de 2hydroxyméthylpipéridine-dosage par chromatographie en phase gazeuse (détecteur NPD/FID)

Tableau 19 : Paramètres descriptifs de la méthode 2

Méthode n° 2 – prélèvement sur résine XAD2 imprégnée de 2, hydroxyméthylpipéridine – désorption dans le toluène – analyse par chromatographie en phase gazeuse (détecteur NPD/FID)			
		OSHA 52	NIOSH 2541
Gaz/vapeur - Aérosol - Mixte		Gaz	
Prélèvement	actif	Actif	
	Système de prélèvement	Tube de résine XAD2 imprégnée de 10% 2-HMP (150/75 mg)	Tube de résine XAD2 imprégnée de 10% 2-HMP (120/60 mg)
	Débit (L.min ⁻¹)	0,1 pour TWA et 0,2 pour STEL	0,01 à 0,1
	Volume (L)	24 (TWA) et 3 (STEL)	1 à 36
	Durée	4h (TWA) et 15 min (STEL)	15 min à 6h
Analyse	Préparation échantillon	Désorption dans 1mL toluène et agitation manuelle	Désorption dans 1mL toluène et ultrasons pendant 1 h
	Technique d'analyse	Chromatographie en phase gazeuse avec détecteur NPD	Chromatographie en phase gazeuse avec détecteur FID
	Paramètres analytiques	<p>Colonne chromatographique : colonne en verre de chromosorb W AW 80/100 avec 2% de UCON 50-HB 5100.</p> <p>Eluant ::hélium</p> <p>Débit de l'éluant : 30 ml/min.</p> <p>Température de colonne : 100 à 140°C (4°C/min) à l'injection, puis 140 à 180°C (20°C/min). maintien à 180°C (25 min)</p> <p>Température injecteur : 180°C</p> <p>Température détecteur : 275°C</p> <p>Conditions du détecteur-débit H₂ : 3 ml/min ;débit air : 50 ml/min.</p>	<p>Colonne chromatographique : colonne capillaire DB-Wax ou équivalent</p> <p>Eluant ::hélium</p> <p>Débit de l'éluant : 29 ml/min.</p> <p>Température de colonne : 70°C pendant 1 min puis 15°C.min⁻¹ jusqu'à 240°C, maintien 240°C pendant 10 min</p> <p>Température injecteur : 250°C</p> <p>Température détecteur : 300°C</p>

Tableau 20 : Données de validation de la méthode 2

	Méthode n° 2 – prélèvement sur résine XAD2 imprégnée de 2, hydroxyméthylpipéridine – désorption dans le toluène – analyse par chromatographie en phase gazeuse (détecteur NPD/FID)	
	OSHA 52	NIOSH 2541
Domaine de validation	1,51 à 7,6 mg.m ⁻³ , (24 L) 12,1 à 60,7 mg.m ⁻³ (3L)	Domaine d'applicabilité : 0,3 à 20 mg.m ⁻³ (V = 10 L)
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption / taux récupération analytique	92,9% à 97,3% sur le domaine de validation	NR
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	NA	
Données de stabilité du débit d'échantillonnage	NA	
Rétrodiffusion	NA	
Capacité / Volume de claquage	1 ^{er} essai en atmosphère contrôlée (5,3 mg.m ⁻³ , HR = 49%, T = 24°C, débit = 0,1 L.min ⁻¹) : 41,8 L soit une capacité de 284 µg. 2 ^{ème} essai en atmosphère contrôlée (6,8 mg.m ⁻³ , HR = 38%, T = 24°C, débit = 0,1 L.min ⁻¹) : 40,7 L soit une capacité de 214 µg. 3 ^{ème} essai : dopage, HR = 75%, T = 26°C : capacité > 262 µg (passage flux d'air à 0,1 L.min ⁻¹ pendant 360min, perçage = 3,2%).	NR. Même support que OSHA 52, mais capacité inférieure
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	vérifiée sur le domaine de validation	NR
Essais de conservation et de stockage avant analyse Taux de récupération après stockage	Essais en atmosphère contrôlée (C = 4,4 mg.m ⁻³ , HR = 45%, T = 24°C) : Stockage jusqu'à 18 jours : taux de récupération = 85,3 à 103% (T ambiante), 92,8% (moyenne) et 84-105% (T=4°C), 80,6% (moyenne)	taux de récupération : 100% après stockage 6 jours (T ambiante ou T=4°C) pour dopage avec 10 et 61 µg soit C= 0,28 et 1,69 mg.m ⁻³ (V = 36 L)
Conditions environnementales	Pas d'influence de l'humidité (Cf. étude claquage)	NR
Sélectivité / Interférences	Toute substance susceptible de réagir avec la 2-HMP est un potentiel interférent, notamment les composés carbonylés comme l'acétone.	Aucune interférence observée. Les brouillards d'acide peuvent inactiver l'adsorbant et conduire à des efficacités de collecte moindres.
Spéciation	oui	

		Méthode n° 2 – prélèvement sur résine XAD2 imprégnée de 2, hydroxyméthylpipéridine – désorption dans le toluène – analyse par chromatographie ne phase gazeuse (détecteur NPD/FID)	
		OSHA 52	NIOSH 2541
Conditions de détermination de VLEP-8h	Estimation de l'incertitude élargie	Répétabilité analytique (V = 24L) : 0,35% (C=1,61 mg.m ⁻³) 0,22% (C=4,04 mg.m ⁻³) et 0, 8% (C=4,75 mg.m ⁻³). Reproductibilité (94,6 µg) (après stockage 15 jours à Tambiante) : 96,3% (CV = 1,7%) Incetitude globale élargie : ± 14,3%	NR
	Limite de détection	LD analytique : 482 ng/mL soit 482 ng/tube	LD méthode : 1 µg/tube soit 0,028 mg.m ⁻³ (V=36 L)
	Limite de quantification	LQ méthode (RQL) : 482 ng/tube soit 0,02 mg.m ⁻³ (V=24 L)	LQ méthode : 3,3*LD méthode : 3,3 µg/ tube soit 0,09 mg.m ⁻³ (V=36 L)
Conditions de détermination de VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	N.R.	Non déterminée
	Limite de détection	LD analytique : 482 ng/mL soit 482 ng/tube	LD méthode : 1 µg/tube soit 0,67 mg.m ⁻³ (V=1,5 L)
	Limite de quantification	LQ méthode (RQL) : 482 ng/tube soit 0,16 mg.m ⁻³ (V=3 L)	LQ méthode : 3,3 µg/ tube soit 2,2 mg.m ⁻³ (V=1,5 l)
Informations complémentaires		-	Renvoie au protocole OSHA 52 pour les données de validation car support NIOSH identique mais de capacité moindre.

Annexe B.3 : Méthode 3 : Prélèvement par barbotage dans une solution d'hydroxyde de lithium-dosage par polarographie à impulsion différentielle à une électrode de mercure

Tableau 21 : Paramètres descriptifs de la méthode 3

Méthode n° 3 – prélèvement par barbotage dans une solution d'hydroxyde de lithium- dosage par polarographie à impulsion différentielle à une électrode à goutte de mercure (DFG formaldéhyde méthode 3)		
Gaz/vapeur - Aérosol - Mixte		gaz
Prélèvement	actif	actif
	Système de prélèvement	Solution d'hydroxyde lithium 0,5 M.(8 mL)
	Débit (L.min ⁻¹)	1 à 2
	Volume (L)	Volume maximal : 100
	Durée	30 à 300 min (50 min au débit de 2 L.min ⁻¹)
Analyse	Préparation échantillon	Transfert de la solution dans une fiole de 20 mL, ajout de 10 mL de LiCl puis volumage à 20 mL. Avant analyse, dégazage de la solution avec de l'argon (durée 4 min)
	Technique d'analyse	Polarographie différentielle à impulsion à goutte de mercure pendante
	Paramètres analytiques	Electrode de référence : AgCl/Ag/KCl saturé Potentiel d'électrolyse : -1,45 V Vitesse de balayage : -2,5 mV/s Domaine de balayage : 0,5 V Potentiel du pic : -1,63 V Amplitude d'impulsion : 25 mV

Tableau 22 : Données de validation de la méthode 3

Méthode n° 3 – prélèvement par barbotage dans une solution d'hydroxyde de lithium- dosage par polarographie à impulsion différentielle à une électrode à goutte de mercure (DFG formaldéhyde méthode 3)		
Domaine de validation	1 point mesuré : 35,2 µg de formaldéhyde soit 0,3 mg.m ⁻³ après passage de 120 L d'air.	
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption / taux récupération analytique	93% (dopage avec 35,2 µg puis passage de 120 litres d'air à 1 l/min)	
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	NA	
Données de stabilité du débit d'échantillonnage	NA	
Rétrodiffusion	NA	
Capacité / Volume de claquage	N.R.	
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	N.R.	
Essais de conservation et de stockage avant analyse Taux de récupération après stockage	N.R.	
Conditions environnementales	N.R.	
Sélectivité / Interférences	Aucun interférent identifié	
Spéciation	non	
Conditions de détermination de VLEP-8h	Estimation de l'incertitude élargie	reproductibilité : 7% (1 mg.L ⁻¹ en solution) –variation moyenne : 15%
	Limite de détection	LD méthode : 1 µg/échantillon soit 10 µg.m ⁻³ (V=100 L)
	Limite de quantification	N.R. Estimée à partir de LQ = 3,3*LD = 33 µg.m ⁻³ pour 100 L
Conditions de détermination de VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	N.R.
	Limite de détection	N.R.
	Limite de quantification	N.R.
Informations complémentaires	Le traitement de l'échantillon doit être réalisé après 48 h maximum	

Annexe B.4 : Méthode 4 : Prélèvement par barbotage dans une solution de bisulfite de sodium - dosage par spectrophotométrie à l'acide chromotropique

Tableau 23 : Paramètres descriptifs de la méthode 4

Méthode n° 4 – prélèvement par barbotage dans une solution de bisulfite de sodium- dosage par spectrophotométrie à l'acide chromotropique (NIOSH 3500 – INSHT MTA/MA-018/A89)		
Gaz/vapeur - Aérosol - Mixte		gaz
Prélèvement	Actif/passif	actif
	Système de prélèvement	Filtre en PTFE+ 2 impingers contenant 20 mL bisulfite de sodium 1%
	Débit (L.min⁻¹)	INSHT MTA/MA-018/A89 : 1 NIOSH 3500 : 0,2 à 1
	Volume	INSHT MTA/MA-018/A89 : 60 L NIOSH 3500 : 1 à 100 L
	Durée	INSHT MTA/MA-018/A89 : 1 h
Analyse	Préparation échantillon	Transférer 4ml dans une fiole de 25 ml, ajout de 1 ml d'acide chromotropique, 6 ml de H ₂ SO ₄ concentré puis chauffage à 95°C (t=15 min)
	Technique d'analyse	Spectrophotométrie d'absorption
	Paramètres analytiques	Longueur d'onde : 580 nm

Tableau : Données de validation de la méthode 4

Méthode n° 4 – prélèvement par barbotage dans une solution de bisulfite de sodium- dosage par spectrophotométrie à l'acide chromotrope (NIOSH 3500 – INSHT MTA/MA-018/A89)		
Domaine de validation	INSHT MTA/MA-018/A89 : 0,106 à 3,36 mg.m ⁻³ NIOSH 3500 : 1,25 à 7,5 mg.m ⁻³ (V = 80 L). Domaine d'applicabilité : 0,025 à 4,6 mg.m ⁻³ (V = 80 L)	
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption / taux récupération analytique	N.R.	
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	NA	
Données de stabilité du débit d'échantillonnage	NA	
Rétrodiffusion	NA	
Capacité / Volume de claquage / Taux de récupération	N.R.	
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	N.R.	
Essais de conservation et de stockage avant analyse Taux de récupération après stockage	INSHT MTA/MA-018/A89 : échantillon stable 14 jours à température ambiante (Taux récupération > 99%, concentration = 0,5 mg.m ⁻³)	
Conditions environnementales	N.R.	
Sélectivité / Interférences	INSHT MTA/MA-018/A89 : aldéhydes saturés donnent moins de 0,01% (m / m) interférence positive. La présence d'acroléine présente une interférence positive. La présence d'éthanol, d'alcools de haut poids moléculaire et des oléfines dans l'échantillon constitue une interférence négative. Les interférents sont les composés organiques oxydables notamment le phénol (interférence positive). Les alcools, oléfines, hydrocarbures aromatiques, cyclohexane (interférences négatives).	
Spéciation	non	
Conditions de détermination de VLEP-8h	Estimation de l'incertitude élargie	INSHT MTA/MA-018/A89 : Répétabilité < 6% (essais inter laboratoires, concentration de 0,106 à 3,36 mg.m ⁻³ , HR = 60%) NIOSH 3500 : Répétabilité analytique : 3% (entre 1 et 20 µg/échantillon) – répétabilité globale : 9% ; exactitude : 18% Méthode comparée à la méthode gel de silice imprégnée DNPH : sur la gamme 0,8 à 2,2 ppm (soit 1 à 2,7 mg.m ⁻³) la méthode donne des concentrations inférieures d'environ 25% par rapport à la méthode DNPH
	Limite de détection	NIOSH 3500 : 0,5 µg/échantillon soit 0,006 mg.m ⁻³ (V=80 L)
	Limite de quantification	INSHT MTA/MA-018/A89 : 0,12 mg.m ⁻³ (25 L) NIOSH 3500 : 2 µg soit 0,025 mg.m ⁻³ (V = 80 L)
Conditions de détermination de VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	N.R.
	Limite de détection	N.R.
	Limite de quantification	N.R.
Informations complémentaires	Le protocole NIOSH précise que la méthode est plutôt destinée à des mesures en ambiance et que pour des mesures individuelles, le protocole NIOSH 2541 doit être mis en œuvre.	

Annexe B.5 : Méthode 5 : Prélèvement sur filtre - dosage par chromatographie en phase liquide (détecteur UV)

Tableau 24 : Paramètres descriptifs de la méthode 5

Méthode n° 5 – prélèvement sur filtre- désorption dans l'eau- dosage par chromatographie en phase liquide / détecteur UV (NIOSH 5700)		
Gaz/vapeur - Aérosol - Mixte		aérosol
Prélèvement	Actif/passif	actif
	Système de prélèvement	Filtre en PTFE porosité 5 µm.
	Débit	2 litre/min
	Volume	Volume : 240 à 1050 litres
	Durée	N.R.
Analyse	Préparation échantillon	Ajouter 8 ml de H2O au filtre dans une fiole de 20 ml étuvage à T=37°C (t=4h). Transférer 1 ml dans un vial de 5 ml, ajout de 3 ml de 2,4 DNPH et 1 goutte de HClO4 1N.
	Technique d'analyse	Chromatographie en phase liquide
	Paramètres analytiques	Colonne : type C1 Eluant : acétonitrile 34%/ méthanol eau 66% Vitesse d'éluant : 1 ml/min Longueur d'onde détecteur : 365 nm

Tableau 25 : Données de validation de la méthode 5

Méthode n° 5 – prélèvement sur filtre- désorption dans l'eau- dosage par chromatographie en phase liquide / détecteur UV° (NIOSH 5700)		
Domaine de validation	de 0,0004 à 3,8 mg.m ⁻³	
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption / taux récupération analytique	N.R.	
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	NA	
Données de stabilité du débit d'échantillonnage	NA	
Rétrodiffusion	NA	
Capacité / Volume de claquage	N.R.	
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	N.R.	
Essais de conservation et de stockage avant analyse Taux de récupération après stockage	Poussières de bois avec résine urée/ formol à 7 µg/ 2 mg poussières, conservation de 21 jours (T ambiante). Fibres de bois avec résine urée formol instables à T ambiante.	
Conditions environnementales	N.R.	
Sélectivité / Interférences	Pas d'interférents identifié	
Spéciation	oui	
Conditions de détermination de VLEP-8h	Estimation de l'incertitude élargie	répétabilité globale :9,3% (entre 7 et 174 µg/filtre) ; exactitude : 22% ; biais :- 4%.
	Limite de détection	LD méthode : 0,08 µg/échantillon soit 0,000076 mg.m ⁻³ (V=1050 litres)
	Limite de quantification	N.R.
Conditions de détermination de VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	N.R.
	Limite de détection	N.R.
	Limite de quantification	N.R.
Informations complémentaires	Le traitement de l'échantillon doit être réalisé après 48 h maximum	

Annexe B.6 : Méthode 6 : Prélèvement sur gel de silice - dosage spectrophotométrie à la pararosaniline

Tableau 26 : Paramètres descriptifs de la méthode 6

Méthode n° 6 – prélèvement sur gel de silice- désorption dans l'eau- dosage par spectrophotométrie à la pararosaniline° (DFG Formaldehyde méthode 2)		
Gaz/vapeur - Aérosol - Mixte		vapeur
Prélèvement	Actif/passif	actif
	Système de prélèvement	Tube de gel de silice type E 18-35 mesh
	Débit	1,66 l/min
	Volume	50 litres
	Durée	25à 35 min
Analyse	Préparation échantillon	Désorption dans 20 ml de H ₂ O. Laisser reposer plusieurs heures (T ambiante).Aliquote de 1-2 ml, ajout de 20 ml de H ₂ O, 2 ml de solution 2 (MgCl/ NaCl/Na ₂ SO ₃ °) et 2 ml de pararosaniline. Laisser reposer 90 min (T ambiante).
	Technique d'analyse	Spectrophotométrie d'absorption
	Paramètres analytiques	Longueur d'onde : 570 nm

Tableau 27 : Données de validation de la méthode 6

Méthode n° 6 – prélèvement sur gel de silice- désorption dans l'eau- dosage par spectrophotométrie à la pararosaniline° (OSHA ID 205)		
Domaine de validation	0,18 à 0,74 mg.m ⁻³	
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption / taux récupération analytique	N.R.	
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	N.A.	
Données de stabilité du débit d'échantillonnage	N.A..	
Rétrodiffusion	N.A.	
Capacité / Volume de claquage	N.R.	
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	Linéaire entre 1 et 12 µg en solution, soit de 0,02 à 0,24 mg.m ⁻³	
Essais de conservation et de stockage avant analyse Taux de récupération après stockage	N.R..	
Conditions environnementales	N.R.	
Sélectivité / Interférences	N.R.	
Spéciation	non	
Conditions de détermination de VLEP-8h	Estimation de l'incertitude élargie	répétabilité de 2,6% à C= 1,54 mg.m ⁻³ avec Cv moyen de 5,7%
	Limite de détection	0,5 µg/ support soit 0,01 mg.m ⁻³ (V=50 litres)
	Limite de quantification	N.R.
Conditions de détermination de VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	N.R.
	Limite de détection	N.R.
	Limite de quantification	N.R.
Informations complémentaires		

Annexe B.7 : Méthode 7 : Prélèvement sur badge imprégné de bisulfite de sodium- dosage spectrophotométrie à l'acide chromotrope

Tableau 28 : Paramètres descriptifs de la méthode 7

Méthode n° 7 – prélèvement badge imprégné de bisulfite de sodium- désorption dans l'eau- dosage par spectrophotométrie à l'acide chromotrope (OSHA ID 205)		
Gaz/vapeur - Aérosol - Mixte		vapeur
Prélèvement	Actif/passif	passif
	Système de prélèvement	Badge : papier imprégné de bisulfite de sodium (3M modèle 3721)
	Débit	0,0614 ± 0,0005 L.min ⁻¹ (T=25°C et P=760 mm Hg)
	Volume	N.R.
	Durée	8 h (4 à 16 heures)
Analyse	Préparation échantillon	Désorption dans 3 mL de H ₂ O ; agitation de 30 min ;aliquote de 2 mL et ajout de 1 mL d'acide chromotrope 1%.
	Technique d'analyse	Spectrophotométrie d'absorption
	Paramètres analytiques	Longueur d'onde : 580 nm

Tableau 29 : Données de validation de la méthode 7

Méthode n° 7 – prélèvement badge imprégné de bisulfite de sodium- désorption dans l'eau- dosage par spectrophotométrie à l'acide chromotrope (OSHA ID 205)		
Domaine de validation	0,25 à 6 mg.m ⁻³	
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption / taux récupération analytique	106.4 % évaluation à différentes concentrations (0,3 à 6 mg.m ⁻³) à 25°C et différentes conditions d'humidité relative 30%, 50%, 80%) effet de l'humidité à partir de 80% (test statistique, intervalle de confiance à 99%)	
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	N.R.	
Données de stabilité du débit d'échantillonnage	Débit d'échantillonnage déterminé expérimentalement. Pas de précision sur les conditions de détermination	
Rétrodiffusion	Rétrodiffusion non significative sur une période de 8h. Pas de précision sur les essais réalisés.	
Capacité / Volume de claquage	N.R.	
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	N.R.	
Essais de conservation et de stockage avant analyse Taux de récupération après stockage	Conservation de 30 jours ; taux de récupération de (100±10)%	
Conditions environnementales	étude influence de l'humidité (Cf. coefficient de désorption).	
Sélectivité / Interférences	Aucune interférence identifiée ; pas d'interférence du phénol	
Spéciation	oui	
Conditions de détermination de VLEP-8h	Estimation de l'incertitude élargie	Répétabilité globale (RH=50%) : 8,4%. Erreur globale : 18,6%.
	Limite de détection	0,7 µg/ badge soit 0,048 mg.m ⁻³ (Vdésorption : 3 ml) et prélèvement de 4h
	Limite de quantification	2 µg/ badge soit 0,135 mg.m ⁻³ (Vdésorption : 3 ml) et prélèvement de 4h
Conditions de détermination de VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	N.R.
	Limite de détection	N.R.
	Limite de quantification	N.R.
Informations complémentaires	Le badge n'est pas recommandé pour le prélèvement sur des périodes courtes. Méthode évaluée en laboratoire et sur le terrain par comparaison avec la méthode OSHA 52.	

Annexe B.8 : Méthode 8 - : Prélèvement sur badge imprégné de 2,4 dinitrophénylhydrazine- analyse par chromatographie en phase liquide (détecteur UV/visible)

Tableau 30 : Paramètres descriptifs de la méthode 8

Méthode n° 8 : prélèvement sur badge imprégné de 2,4 dinitrophénylhydrazine – désorption dans l'acétonitrile – analyse par chromatographie en phase liquide (détecteur UV/visible) (OSHA 1007)		
Gaz/vapeur - Aérosol - Mixte		gaz
Prélèvement	Actif / passif	passif
	Système de prélèvement	3 badges imprégnés de DNPH et acide phosphorique : badge ChemDisk 571 (Assay Technology) constitué d'un filtre en fibres de verre. badge UMEX 100 (SKC) constitué d'un ruban de silice badge DSD-DNPH (Supelco) constitué de gel de silice
	Débit	(13,56 ± 0,45) ml/min (badge Chemdisk 571) (29,77 ± 0,62) ml/min (badge UMEX 100) (70,45 ± 1,58) ml/min (badge DSD-DNPH) Débits déterminés expérimentalement
	Volume	volume prélevé : 3,25 litres(badge ChemDisk 571) , 7,14 litres (badge UMEX 100), 16,91 litres (badge DSD-DNPH).
	Durée	4 heures (TWA) et 15 min (STEL)
Analyse	Préparation échantillon	Désorption dans l'acétonitrile
	Technique d'analyse	Chromatographie en phase liquide (détecteur UV/visible)
	Paramètres analytiques	Colonne chromatographique : Restek pinnacle TO 11 Éluant ::acétonitrile(65%) /eau(35%)/acide phosphorique (0,2%) Débit de l'éluant : 1 ml/min Détecteur : UV- $\lambda = 365$ nm.

Tableau 31 : Données de validation de la méthode 8

Méthode n° 8 : prélèvement sur badge imprégné de 2,4 dinitrophénylhydrazine – désorption dans l'acétonitrile – analyse par chromatographie en phase liquide (détecteur UV/visible) (OSHA 1007)		
Domaine de validation	0,022 à 1,84 mg.m ⁻³ (badge ChemDisk 571) 0,007 à 1,84 mg.m ⁻³ (badge UMEX 100) 0,0007 à 1,84 mg.m ⁻³ (badge DSD-DNPH)	
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption / taux récupération analytique	entre 99,5 et 100,5% (badge ChemDisk 571) entre 99,3 et 100% (badge UMEX 100) entre 99,5 et 100,6% (badge DSD-DNPH)	
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	Le débit d'échantillonnage déterminé par exposition des badges à une concentration étalon de formaldéhyde de 1,87 mg.m ⁻³ à T=23°C et RH=78% et sur des durées d'exposition entre 5min et 10h.	
Données de stabilité du débit d'échantillonnage	Stabilité du débit pour des durées d'exposition entre 5 min et 10h.	
Rétrodiffusion	La rétrodiffusion déterminée avec des badges exposés à une concentration de formaldéhyde de 1,92 mg.m ⁻³ à T=23°C et RH=76% pendant 1 heure. Rétrodiffusion est négligeable.	
Capacité / Volume de claquage	Influence de l'humidité : à RH=20%, taux de récupération 93,5 à 95,5% ; RH<20%, taux de récupération diminue soit 66,1 - 77,2% (RH= 5%) pour C= 1,91 mg.m ⁻³ T=23°C. Influence de la concentration : à C=0,09 mg.m ⁻³ , T=23°C et RH=79%, taux de récupération 96,7 à 99,6%	
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	de 0,002 à 15,67 µg/ml, soit de 0,0012 à 9,6 mg.m ⁻³ avec le badge ChemDisk 571, de 0,0005 à 4,4 mg.m ⁻³ avec le badge UMEX 100 et de 0,00024 à 1,86 mg.m ⁻³ avec le badge DSD-DNPH (prélèvement de 4h)	
Essais de conservation et de stockage avant analyse Taux de récupération après stockage	Entre 93,8 et 94,4% à Tambiante Entre 96,1 et 97,9% à T=4°C	
Conditions environnementales	Influence négligeable de l'humidité si RH>10%	
Sélectivité / Interférences	Les interférents identifiés et étudiés sont les autres aldéhydes et l'ozone. Pour C= 2,46 mg.m ⁻³ , renfermant 2,46 mg.m ⁻³ avec 2 ppm d'acétaldéhyde, de butyraldéhyde, de benzaldéhyde et 0,2 ppm de glutaraldéhyde, pas d'influence sur le taux de récupération. Pour C=0,96 mg.m ⁻³ , renfermant 0,154ppm<Cozone<0,719ppm pas d'influence sur le taux de récupération.	
Spéciation		
Oui par le choix des conditions chromatographiques		
Conditions de détermination de VLEP-8h	Estimation de l'incertitude élargie	Répétabilité (95% de confiance) pour C=0,92 mg.m ⁻³ : - 15,3% (badge ChemDisk) 16% (badge UMEX 100) et 14,8% (badge DSD-DNPH) si les valeurs de T et P sont connues 22-23% si T et P ne sont pas connues.
	Limite de détection	limite de détection analytique : 4,26 pg (injection de 10 µl) limite de détection de la méthode : 2,25 ng/badge soit 0,00069 mg.m ⁻³ (V= 3,25 litres - badge ChemDisk 571) 14,9 ng/badge soit 0,002 mg.m ⁻³ V= 7,14 litres - badge UMEX 100) 3,56 ng/badge soit 0,00021 mg.m ⁻³ (V= 16,91 litres - badge DSD-DNPH).
	Limite de quantification	limite de quantification méthode LQ : 7,49 ng/badge soit 0,0023 mg.m ⁻³ (badge ChemDisk 571) 49,5 ng/badge soit 0,0069 mg.m ⁻³ (badge UMEX 100) 11,9 ng/badge soit 0,0007 mg.m ⁻³ (badge DSD-DNPH).
Conditions de détermination de VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	N. R.
	Limite de détection	N.R.
	Limite de quantification	limite de quantification : 0,037 mg.m ⁻³ (badge ChemDisk 571) 0,11 mg.m ⁻³ (badge UMEX 100) 0,011 mg.m ⁻³ (badge DSD-DNPH).
Informations complémentaires		

Annexe 3 – Consultation publique

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 05/08/2017 au 30/09/2017.

Les personnes ou organismes suivants ont fait parvenir leurs commentaires lors de la phase de consultation :

- NIOSH (National institute for occupational safety and health ; USA)

Annexe 4 - Suivi des actualisations du rapport

Date	Version	Description de la modification
13/03/2017	01	Adoption par le CES VLEP pour consultation publique
17/10/2017	02	Version finale (ajout pour signaler la procédure de consultation et ajout de précisions suite aux commentaires reçus.)



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)