

FORMALDEHYDE

Dernière mise à jour : 25/02/2010

Contact : michele.bisson@ineris.fr

EXPERTS AYANT PARTICIPÉ A LA RÉDACTION

G. DUFFORT - N. HOUEIX - N. MANIER - A. TROISE

Document révisé avec la collaboration de Messieurs les Docteurs Baert, Ghillebaert, Falcy et Monsieur le Professeur Haguenoer.

Historique des révisions et addendums

| Version | objet | commentaires | Date |
|---------|-----------------------|--------------|------|
| 1 | Rédaction de la fiche | | 2001 |
| 2 | Révision partielle | | 2003 |
| 3 | Révision partielle | | 2005 |
| 4 | Révision complète | | 2010 |

DOCUMENTATION

ETSC

Afin d'avoir une meilleure compréhension de cette fiche, les lecteurs sont invités à se référer à la méthodologie de renseignements.

FORMALDEHYDE

SOMMAIRE

| | |
|--|----|
| SOMMAIRE | 2 |
| RÉSUMÉ | 5 |
| 1. GÉNÉRALITÉS | 9 |
| 1.1 Identification/caractérisation | 9 |
| 1.2 Principes de production | 9 |
| 1.3 Utilisations | 9 |
| 1.4 Principales sources d'exposition | 10 |
| 2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION | 10 |
| 2.1 Paramètres physico-chimiques | 10 |
| 2.2 Comportement | 12 |
| 2.2.1 Dans l'eau | 12 |
| 2.2.2 Dans les sols | 12 |
| 2.2.3 Dans l'air | 12 |
| 2.3 Persistance | 12 |
| 2.3.1 Dégradation abiotique | 12 |
| 2.3.2 Biodégradation | 13 |
| 2.4 Bio-accumulation et métabolisme | 13 |
| 2.4.1 Organismes aquatiques | 13 |
| 2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux | 13 |
| 3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES | 13 |
| 3.1 Devenir dans l'organisme | 14 |
| 3.2 Toxicologie aiguë | 17 |
| 3.3 Toxicologie chronique | 19 |
| 3.3.1 Effets généraux (non génotoxiques - non reprotoxiques) | 19 |
| 3.3.2 Effets cancérigènes | 25 |

FORMALDEHYDE

| | |
|---|----|
| 3.3.3 Effets sur la fertilité et le développement | 31 |
| 3.4 Valeurs toxicologiques de référence | 34 |
| 3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'OEHHA, l'OMS, le RIVM, Santé Canada et l'US EPA | 34 |
| 3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS | 38 |
| 4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES | 41 |
| 4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë | 41 |
| 4.1.1 Organismes aquatiques | 41 |
| 4.1.2 Organismes terrestres | 43 |
| 4.2 Paramètres d'écotoxicité chronique | 44 |
| 4.2.1 Organismes aquatiques | 44 |
| 4.2.2 Organismes terrestres | 44 |
| 5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES | 45 |
| 5.1 Classification - Milieu de travail | 45 |
| 5.2 Indices Biologiques d'Exposition | 46 |
| 5.3 Valeurs utilisées en milieu de travail | 46 |
| 5.4 Valeurs utilisées pour la population générale | 46 |
| 5.4.1 Qualité des eaux de consommation | 46 |
| 5.4.2 Qualité de l'air | 46 |
| 5.4.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques | 47 |
| 5.5 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC). | 48 |
| 5.5.1 Compartiment aquatique | 48 |
| 5.5.2 Compartiment sédimentaire | 48 |
| 5.5.3 Compartiment terrestre | 48 |
| 6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT | 49 |
| 6.1 Famille de substances | 49 |
| 6.2 Principes généraux | 49 |
| 6.2.1 Eau | 49 |
| 6.2.2 Air | 50 |

FORMALDEHYDE

| | |
|----------------------------|----|
| 6.2.3 Sols | 51 |
| 6.2.4 Autres compartiments | 52 |
| 6.3 Principales méthodes | 53 |
| 6.3.1 Eau | 53 |
| 6.3.2 Air | 54 |
| 6.3.3 Sols | 63 |
| 6.3.4 Tableau de synthèse | 65 |
| 7. BIBLIOGRAPHIE | 66 |

FORMALDEHYDE

RÉSUMÉ

Généralités - Principales Utilisations - Concentrations ubiquitaires

Le formaldéhyde se rencontre aux conditions atmosphériques usuelles à l'état de vapeur. Il est utilisé dans la fabrication des résines phénoplastes, aminoplastes, polyacétals et des mousses polyuréthanes. Il est également employé comme germicide, insecticide, fongicide et comme fixateur pour les spécimens histologiques ou la désinfection de locaux, d'ustensiles ou du linge.

Le formaldéhyde est très soluble dans l'eau, très mobile dans les sols et très volatil dans l'air. Les concentrations ubiquitaires sont inférieures à $1 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ dans l'air et de $10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ dans les eaux de pluie.

Données toxicologiques

▪ Toxicocinétique

Le formaldéhyde est une substance endogène, résultant du métabolisme cellulaire humain et animal. La principale voie d'exposition au formaldéhyde exogène est l'inhalation. La concentration sérique physiologique en formaldéhyde chez l'homme est de l'ordre de $2,5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$. Par ingestion, le formaldéhyde est très rapidement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal et subit les mêmes transformations métaboliques que par inhalation. Chez l'homme, le taux d'absorption cutanée n'a pas été déterminé. Cependant, il semble que le formaldéhyde soit très peu absorbé par cette voie.

Des études par inhalation de formaldéhyde radiomarqué ont permis de montrer chez le rat un taux d'absorption proche de 100 %. Cette absorption se situe préférentiellement au niveau des cavités nasales.

La demi-vie du formaldéhyde dans le sang excède rarement 2 minutes chez l'homme (AFSSET, 2008).

▪ Toxicité aiguë

Chez l'homme, le formaldéhyde est très irritant par inhalation, pour les yeux, le nez et la gorge à de très faibles concentrations de l'ordre de 0,2 à 1,6 ppm ($0,25$ à $2 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$). Par voie orale, il peut être à l'origine de troubles respiratoires importants et de lésions viscérales sévères (estomac, intestin, reins). Le formaldéhyde est faiblement irritant pour la peau à des concentrations inférieures à 1% et corrosif à concentrations élevées.

Les études chez l'animal confirment les effets observés chez l'homme au niveau pulmonaire et cutané.

FORMALDEHYDE

▪ Toxicité chronique

- Effets systémiques et locaux

Les principaux effets observés, chez l'homme, sont des effets locaux au niveau des voies aériennes supérieures avec une irritation des yeux, du nez et de la gorge, et des lésions de l'épithélium nasal. Le formaldéhyde possède également des propriétés de sensibilisation cutanée. Les études menées chez l'animal confirment la sensibilité des voies aériennes supérieures à une exposition chronique de formaldéhyde. L'exposition au formaldéhyde par voie orale n'est pas documentée chez l'homme, cependant les études menées chez l'animal ont montré un excès de mortalité chez le rat, avec des lésions au niveau du tractus digestif.

- Effets cancérogènes

Le formaldéhyde a été classé dans le Groupe 1 par l'IARC en 2004, sur la base d'une preuve épidémiologique suffisante pour démontrer qu'il peut être à l'origine de cancers du nasopharynx chez l'homme. Il existe également une forte présomption, mais non suffisante, pour établir un lien de causalité entre l'exposition professionnelle au formaldéhyde et l'apparition de leucémies.

Bien que l'excès de risque noté pour les cancers pulmonaires soit faible, le rôle du formaldéhyde ne peut être exclu définitivement.

Chez l'animal, les études disponibles fournissent une preuve suffisante du potentiel cancérogène du formaldéhyde.

Le formaldéhyde a été classé Cancérogène Catégorie 3 par l'Union Européenne (JOCE, 1996).

- Effets génotoxiques

L'ensemble des études *in vitro* et *in vivo* montre que le formaldéhyde semble être un composé génotoxique direct pour lequel les effets sont principalement observés au niveau du site de contact et pour des concentrations élevées. Toutefois en raison de difficultés d'interprétation de certaines études, le formaldéhyde a été examiné par l'union Européenne mais n'a pas été classé génotoxique (CE, 1996).

- Effets sur la reproduction et le développement

Il n'existe pas, en l'état actuel des connaissances, de preuves suffisantes permettant de conclure à la toxicité du formaldéhyde sur la reproduction et le développement embryofœtal.

FORMALDEHYDE

▪ Choix de VTR

| Substances chimiques (n° CAS) | Source | Voie d'exposition (durée) | Facteur d'incertitude | Valeur de référence | Année de révision de VTR | Date de choix |
|-------------------------------|--------------|---------------------------|-----------------------|---|--------------------------|---------------|
| Formaldéhyde (50-00-0) | ATSDR | Inhalation (Aiguë) | 10 | MRL = 5.10^{-2} mg.m ⁻³ (0,04 ppm) | 1999 | 2009 |
| | ATSDR | Inhalation (Subchronique) | 30 | MRL = 4.10^{-2} mg.m ⁻³ (0,03 ppm) | 1999 | 2009 |
| | OEHHA | Inhalation (Chronique) | 10 | REL = 9.10^{-3} mg.m ⁻³ | 2008 | 2009 |
| | ATSDR | Orale (Subchronique) | 100 | MRL = 0,3 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ | 1999 | 2009 |
| | OMS | Orale (Chronique) | 100 | DJT = 0,15 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ | 2004 | 2009 |
| | Santé Canada | Inhalation | - | CT _{0,05} = 9,5 mg.m ⁻³ soit $5,26.10^{-6}$ (µg.m ⁻³) ⁻¹ | 2000 | 2009 |

Données écotoxicologiques

▪ Ecotoxicité aiguë

- Organismes aquatiques

Les données disponibles concernant la toxicité aiguë du formaldéhyde pour le milieu aquatique indiquent que les invertébrés sont les organismes les plus sensibles. La plus faible valeur de CE₅₀ valide et retenue pour ces organismes est de 5,8 mg.L⁻¹. Les plus faibles valeurs de CE₅₀ valides pour les poissons et les algues sont de 6,7 mg.L⁻¹ et 14,7 mg.L⁻¹, respectivement.

- Organismes terrestres

Concernant la toxicité aiguë du formaldéhyde pour le compartiment terrestre, les informations disponibles à notre connaissance restent limitées. Cependant, certaines études ont montré que le formaldéhyde pouvait être létal pour les nématodes (179 ml.m⁻³ de tourbe) ou encore avoir un effet inhibiteur de la croissance de certains végétaux (*Brassica rapa*, *Pinus ellotti* : réduction de la croissance foliaire, réduction de la biomasse et de l'inflorescence).

FORMALDEHYDE

▪ Ecotoxicité chronique

- Organismes aquatiques

Les données disponibles concernant la toxicité chronique du formaldéhyde pour les organismes aquatiques fournissent des valeurs de NOEC comprises entre 0,14 mg.L⁻¹ (*Microcystis aeruginosa*) et 6 mg.L⁻¹ (*Ceriodaphnia dubia*). Ces valeurs ne peuvent cependant pas être considérées valides pour l'élaboration de la PNECaqua, à cause du manque de précisions sur la réalisation des essais.

Aucune donnée concernant la toxicité chronique du formaldéhyde vis-à-vis des organismes benthiques n'est disponible à notre connaissance.

- Organismes terrestres

Il n'existe pas de donnée long terme valide pour les organismes terrestres.

▪ PNEC

| Substances chimiques (n° CAS) | Compartiment | Facteur d'incertitude | Valeur de PNEC |
|-------------------------------|--------------|-----------------------|------------------------|
| Formaldéhyde (50-00-0) | Aquatique | 1000 | 5,8 µg.L ⁻¹ |
| | Sédimentaire | Coeff. de partage | 4,9 µg.L ⁻¹ |
| | Terrestre | Coeff. de partage | 1,9 µg.L ⁻¹ |

FORMALDEHYDE

1. GÉNÉRALITÉS

1.1 Identification/caractérisation

| Substance chimique | N° CAS | N° EINECS | Synonymes | Forme physique |
|---|---------|-----------|--|----------------|
| FORMALDÉHYDE CH_2O $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$ | 50-00-0 | 200-001-8 | méthanal aldéhyde formique formol formic aldehyde methylene oxide oxymethylene | Vapeur* |

(*) dans les conditions ambiantes habituelles

1.2 Principes de production

Le formaldéhyde est préparé par oxydation catalytique de méthanol en phase vapeur en utilisant de l'air comme agent oxydant et de l'argent chauffé à une température de 600 à 720°C ou des oxydes de fer ou de molybdène portés à une température de 270 à 380°C comme catalyseurs.

Le formaldéhyde est généralement commercialisé en solutions aqueuses à des concentrations de 30 à 50 % en masse. Ces solutions peuvent également contenir jusqu'à 15 % de méthanol pour éviter la polymérisation.

1.3 Utilisations

Le formaldéhyde est utilisé dans la fabrication des résines phénoplastes, aminoplastes, polyacétals et des mousses polyuréthanes. Il est également employé comme germicide, insecticide, fongicide et comme fixateur des tissus biologiques en anatomopathologie et histologie.

Dispersé par fumigation, il permet de désinfecter des locaux, des ustensiles ou du linge.

Il est également employé comme antiseptique et comme additif antibactérien pour la conservation des aliments.

Il est d'autre part utilisé dans des domaines divers tels que l'industrie du papier, le tannage du cuir, la photographie, l'analyse chimique, la fabrication de substances chimiques organiques, de soie artificielle, d'esters de cellulose, de teintures, d'explosifs et de produits cosmétiques. Il est également employé en médecine pour la cautérisation.

FORMALDEHYDE

1.4 Principales sources d'exposition

Le formaldéhyde est formé naturellement dans la troposphère lors de l'oxydation d'hydrocarbures émis par les végétaux. Les terpènes et l'isoprène libérés par les feuillages réagissent avec les radicaux OH en formant du formaldéhyde.

Les feux de forêts, les déchets animaux et la décomposition des résidus végétaux dans les sols contribuent également à la formation de formaldéhyde.

La plus grande partie du formaldéhyde présent dans l'environnement est cependant anthropique et résulte des échappements non catalysés des automobiles.

Les émissions gazeuses et les rejets d'eaux usées résultant de la fabrication ou des diverses utilisations constituent également des sources d'exposition de l'environnement au formaldéhyde.

Concentrations ubiquitaires

| Milieu | Concentration |
|--------------|---|
| Air | <1 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ⁽¹⁾ |
| Eau | |
| Eau de pluie | 10 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ⁽²⁾ |
| Sols | Non disponible |
| Sédiments | Non disponible |

(1) sur la base de données fournies par HSDB (2000) pour de l'air marin et par OMS IPCS (1989).

(2) sur la base de données fournies par Howard (1989) relevées sur le site d'un atoll du Pacifique.

2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

2.1 Paramètres physico-chimiques

| Paramètre | Valeur | Etendue | Référence |
|--|--|------------|---|
| Facteur de conversion (dans l'air à 20 °C) | 1 ppm = 1,25 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ 1 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ = 0,80 ppm | | |
| Seuil olfactif (ppm) dans l'air | ⁽¹⁾ | 0,06 à 1,0 | Prager (1995), Verschueren (1996) |
| Masse molaire ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$) | 30,03 | | Howard (1989), HSDB (2000), INRS (1997), Kirk-Othmer (1983), Lide (1997), Merck (1996), Prager (1995), Ullmann (1988) |

FORMALDEHYDE

| | | | |
|---|--|---------------|---|
| Point d'ébullition (°C) (à pression normale) | -19,3 ⁽²⁾ | -19,5 à -19,1 | Guide de la chimie (1999), HSDB(2000), OMS IPCS (1989), IUCLID (2000), Lide (1997), Prager (1995) |
| Pression de vapeur (Pa) | 4,4.10 ⁵ à 20 °C 5,2.10 ⁵ à 25 °C | | HSDB (2000), IUCLID (2000) Howard (1989), IUCLID (2000) |
| Densité vapeur | 1,036 ⁽³⁾ | | |
| Tension superficielle (N.m ⁻¹) | Non concerné | | |
| Viscosité dynamique (Pa.s) | Non concerné | | |
| Solubilité dans l'eau (mg.L ⁻¹) | 5,5.10 ⁵ | | Guide de la chimie (1999), Howard (1989), HSDB (2000) |
| Log Kow | 0,35 ⁽⁴⁾ | -1 / 0,65 | IUCLID (1996), STF (1991), Howard (1989), HSDB (2000), OMS IPCS (1989), Verschueren (1996), NICNAS (2006) |
| Koc (g.g ⁻¹) | 11,75 | | STF (1991) |
| Coefficient de partage sol-eau : Kd (L.kg ⁻¹) | ⁽⁵⁾ | | |
| Coefficient de partage sédiments-eau : Kd (L.kg ⁻¹) | ⁽⁵⁾ | | |
| Constante de Henry (Pa.m ³ .mol ⁻¹) | 2,65.10 ⁻² ⁽⁶⁾ | 0,022 - 0,034 | OMS IPCS (1989), Howard (1989), STF (1991), HSDB (2000), Mensink <i>et al.</i> (1995) |
| Coefficient de diffusion dans l'air (cm ² .s ⁻¹) | Non disponible | | |
| Coefficient de diffusion dans l'eau (cm ² .s ⁻¹) | Non disponible | | |
| Coefficient de diffusion à travers le PEHD (m ² .j ⁻¹) | Non disponible | | |
| Perméabilité cutanée à une solution aqueuse (cm.h ⁻¹) | Non disponible | | |

Choix des valeurs :

(1) Prager (1995) indique une fourchette de 0,5 à 1 ppm, un seuil de détection de 0,06 ppm est également cité par Verschueren (1996).

(2) Moyenne arithmétique de plusieurs valeurs.

FORMALDEHYDE

- (3) La plupart des sources bibliographiques indiquent la valeur 1,067, cependant la valeur 1,036 résultant du quotient masse molaire/volume molaire rapporté à la masse volumique de l'air est plus pertinente. Des valeurs proches (1,03 et 1,04) sont par ailleurs citées dans OMS IPCS (1989) ; IUCLID (2000) et Ullmann (1988).
- (4) Valeur la plus fréquemment citée.
- (5) La valeur pourra être calculée à partir de l'expression suivante : $K_d = foc \times K_{oc}$ (suivant l'hypothèse d'une adsorption sur la seule fraction organique du sol, du sédiment ou des matières en suspension, ce qui revient à négliger l'adsorption sur la fraction minérale et qui conduit à majorer le transfert du sol vers l'eau ou l'air). La valeur de foc est issue de mesure de terrain ou par défaut une valeur issue de la littérature, par exemple celle du TGD (CE, 1996), de 0,02 pour foc_sol, de 0,05 pour foc_sed, de 0,1 pour foc_mes.
- (6) Moyenne arithmétique des deux valeurs retrouvées en 10^2 , la valeur en 10^2 provient de STF.

2.2 Comportement

2.2.1 Dans l'eau

Le formaldéhyde est soluble dans l'eau ($5,5 \cdot 10^3$ mg.L⁻¹, à 25°C). La modélisation de son devenir et de sa distribution dans l'environnement (Mackay Level I, BASF 1995) indique que le compartiment aquatique est la cible principale du formaldéhyde (99%). La valeur expérimentale de la constante de Henry (0,022 - 0,034 Pa.m³.mol⁻¹) indique de plus que la volatilisation du formaldéhyde du milieu aquatique à l'atmosphère est modérée.

2.2.2 Dans les sols

Compte tenu de la valeur du Koc (11.75 g.g⁻¹), une adsorption du formaldéhyde au niveau des sols n'est pas attendue. Par conséquent, il peut être facilement mobilisé par ruissellement ou par lixiviation vers les eaux de surface ou des eaux souterraines.

2.2.3 Dans l'air

Compte tenu de son importante pression de vapeur ($5,2 \cdot 10^5$ Pa à 25°C), le formaldéhyde est très volatil en tant que produit pur. Cependant, étant donné son importante solubilité ($5,5 \cdot 10^3$ mg.L⁻¹, à 25°C) et sa constante de Henry relativement faible (0,022 - 0,034 Pa.m³.mol⁻¹), il n'est que modérément volatil en solution aqueuse.

2.3 Persistance

2.3.1 Dégradation abiotique

Milieu aquatique

Dans des conditions environnementales de température et de pH, le formaldéhyde ne s'hydrolyse pas facilement. Il est cependant hydraté dans l'eau pour former du méthylène glycol (CH₂(OH)₂) (Betterton, 1992 ; OCDE, 2002).

Atmosphère

Dans l'atmosphère, le formaldéhyde est **indirectement** photo-dégradé par réaction avec les radicaux hydroxyles (radicaux -OH), avec une demi-vie de 1,7 jours (Atkinson, 1992). Le produit de réaction d'oxydation est l'acide formique. Son oxydation complète conduit à la

FORMALDEHYDE

formation de dioxyde de carbone et d'eau. Il peut également être **directement** dégradé par photolyse, avec une demi-vie de 4,1 heures (Gardner *et al.*, 1984).

2.3.2 Biodégradation

Les résultats de deux essais indiquent que le formaldéhyde est **facilement biodégradable** :

- 87 % de la substance sont dégradés au bout de 28 jours lors d'un essai basé sur la mesure de la consommation d'oxygène dissous (test DIN 38409/51 ; IUCLID, 2000) ;
- 90 % de la substance sont dégradés au bout de 28 jours lors d'un essai en fioles fermées (ODCE 301 D ; Gerike et Gode, 1990).

2.4 Bio-accumulation et métabolisme

2.4.1 Organismes aquatiques

Le formaldéhyde se retrouve naturellement chez les végétaux et les animaux. Il est **facilement métabolisé** par ces organismes. La faible valeur du coefficient de partage octanol-eau ($\log K_{ow} = 0,35$ à 20°C) indique un faible potentiel de bioaccumulation du formaldéhyde. Ce constat est confirmé par les résultats obtenus lors d'essais réalisés sur poissons et sur crevettes, ne montrant aucune bioaccumulation du formaldéhyde (Hose et Lightner, 1980 ; Sills et Allen, 1979 ; IPCS, 2002).

2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux

Aucun résultat d'essai n'a été trouvé dans la littérature.

3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES

L'ensemble des informations et des données toxicologiques provient de diverses monographies publiées par des organismes reconnus pour la qualité scientifique de leurs documents (IARC, 1982, 1987, 1995, 2004, 2006 ; OMS, 1996 ; US EPA (IRIS), 1998 ; ATSDR, 1999 ; AFSSET, 2008, INRS, 2008). Les références bibliographiques aux auteurs sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont pas fait l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche.

FORMALDEHYDE

3.1 Devenir dans l'organisme

Études chez l'homme

Le formaldéhyde est une substance endogène, intermédiaire du métabolisme cellulaire. Il est produit lors du métabolisme d'acides aminés tels que sérine, glycine, méthionine et choline et également lors de la déméthylation des composés N-, S- et O-méthyles. C'est un intermédiaire essentiel de la biosynthèse des purines, thymidines et certains acides aminés (Neuberger, 1981).

Bien qu'il existe d'autres voies d'exposition (digestive et cutanée), le formaldéhyde exogène peut affecter l'organisme humain par inhalation. Il manifeste des effets locorégionaux importants par une action toxique cellulaire au point de contact et d'autres effets peuvent résulter de l'absorption au niveau du tractus respiratoire. Quatre-vingt-dix-huit pourcent du formaldéhyde se déposent au niveau de la muqueuse nasale (Leikauf, 1992). Par ingestion, le formaldéhyde est très rapidement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal et subit les mêmes transformations métaboliques que celles impliquées suite à une exposition par inhalation. Chez l'homme, le taux d'absorption cutanée est faible : $319 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ *in vitro* après application d'une solution à 37 % sur de la peau (INRS, 2008).

Quelle que soit la voie, l'absorption semble limitée aux couches de cellules immédiatement adjacentes au point de contact. Ce qui limite son passage systémique et explique notamment que les concentrations sanguines varient très peu en cas d'exposition au formaldéhyde (ATSDR, 1999). Néanmoins, les lésions corrosives au site de contact peuvent favoriser le passage systémique (INRS, 2008).

La concentration sanguine endogène en formaldéhyde chez l'homme est de l'ordre de $2,5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$. Le métabolisme du formaldéhyde est hépatique et rapide. La demi-vie du formaldéhyde dans le sang excède rarement 2 minutes chez l'homme (AFSSET, 2008). Le formaldéhyde est oxydé en acide formique métabolisé en dioxyde de carbone, qui est exhalé (les formiates sont aussi incorporés dans les synthèses organiques). Cette étape est chez les primates saturable et moins performante que celle des rongeurs¹. L'acide formique peut être éliminé dans les urines où les concentrations restent inférieures à $100 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ (Schweda 1985). Le formaldéhyde peut également se lier de manière covalente avec des substances nucléophiles des protéines et des acides nucléiques (adduits et ponts ADN-protéines).

Du fait de sa forte réactivité et de sa métabolisation rapide en formiate, l'exposition humaine par inhalation au formaldéhyde, n'a pas mis en évidence de modifications de son taux

¹ Chez les primates on peut observer une augmentation des formiates lors de l'ingestion importante de méthanol qui est transformé en formaldéhyde dans l'organisme. La concentration moyenne en formiate urinaire des travailleurs exposés au formaldéhyde est de $12,5 \text{ mg/L}$. Cette valeur est soumise à de considérables variations intra- et interindividuelles

FORMALDEHYDE

sanguins. Ce dosage constitue donc un inutile marqueur d'exposition par inhalation (ATSDR 1999).

Chez l'homme, il a été estimé que plus de 50 000 mg de formaldéhyde endogène est métabolisé par jour, le foie d'un adulte transformant environ 1320 mg par heure (Owen *et al.*, 1990).

Études chez l'animal

- Par inhalation :

Des études par inhalation de formaldéhyde radiomarqué ont permis de montrer chez le rat un taux absorption proche de 100 %. Cette absorption se situe préférentiellement au niveau des cavités nasales (Heck *et al.*, 1985).

Des travaux antérieurs réalisés chez le chien avaient également permis d'observer une absorption du formaldéhyde proche de 100 % au niveau des voies aériennes supérieures (Egle, 1972).

Les concentrations de formaldéhyde sanguin ne subissent aucune variation liée à l'exposition des animaux (inhalation de 14 ppm de formaldéhyde pendant 2 heures chez le rat). Ces résultats ont depuis été confirmés chez le singe pour des expositions à 6 ppm de formaldéhyde 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 4 semaines (Casanova *et al.*, 1988). La demi-vie est de 1 minute 30 après injection intraveineuse chez le rat (INRS, 2008).

Conolly *et al.* (2000) dans un modèle de dynamique des fluides en 3 dimensions montrent que la courbe dose-réponse prédictive des adduits protéine-ADN pour les 3 espèces (rat, singe et homme) était similaire en dépit des différences significatives d'anatomie nasale des 3 espèces et de leur fréquence respiratoire différente.

- Par voie orale :

Des études de toxicocinétique réalisées chez le rat et la souris ont permis d'établir par voie orale un taux d'absorption à peu près constant et proche de 90 % (Galli *et al.*, 1983). L'administration orale de 0,5 g ou 2,2 g d'aliments renfermant du formaldéhyde marqué au ¹⁴C conduit à mesurer après 32 heures respectivement 64 et 67 % de la radioactivité dans les fèces et les urines, ainsi que 24 et 28 % dans l'air exhalé.

Une corrélation entre l'administration orale de formaldéhyde et sa présence dans le lait a été mise en évidence chez des vaches laitières et des chèvres (Buckley *et al.*, 1988 ; Barry et Tome, 1991).

- Par voie cutanée :

Le faible taux d'absorption du formaldéhyde par voie cutanée est lié à sa réaction spontanée avec les protéines cellulaires de la peau. Chez le rat, le taux d'absorption ne dépasse pas 3 à 5 %, 48 heures après l'application d'une solution aqueuse contenant 0,1 % de formaldéhyde radiomarqué (Bartnik *et al.*, 1985). Des taux d'absorption maximum de 2,6 % et 0,5 % ont

FORMALDEHYDE

respectivement pu être déterminés chez le lapin et le singe (Robbins *et al.*, 1984 ; Jeffcoat *et al.*, 1983).

Par voies orale et cutanée, plusieurs études montrent l'absence de bioaccumulation du formaldéhyde au niveau du cœur, du foie, des reins et des tissus musculaires (Buckley *et al.*, 1988 ; Jeffcoat *et al.*, 1983).

Résumé : Le formaldéhyde est une substance endogène, intermédiaire du métabolisme cellulaire humain et animal. La principale voie d'exposition au formaldéhyde exogène est l'inhalation. La concentration sérique physiologique en formaldéhyde chez l'homme est comprise de l'ordre de 2,5 mg.L⁻¹. Par ingestion, le formaldéhyde est très rapidement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal et subit les mêmes transformations métaboliques que par inhalation. Chez l'homme, le taux d'absorption cutanée n'a pas été déterminé. Cependant, il semble que le formaldéhyde soit très peu absorbé par cette voie.

Des études par inhalation de formaldéhyde radiomarqué ont permis de montrer chez le rat un taux d'absorption proche de 100 %. Cette absorption se situe préférentiellement au niveau des cavités nasales.

FORMALDEHYDE

3.2 Toxicologie aiguë

Études chez l'homme

- Par inhalation :

Le formaldéhyde présent dans l'air est très irritant pour les yeux, le nez et la gorge à de faibles concentrations de l'ordre de 0,2 à 1,6 ppm (0,25 à 2 mg.m⁻³).

L'irritation oculaire peut apparaître avant que l'odeur ne soit perçue.

Plusieurs études d'exposition contrôlée par inhalation ont montré chez l'homme le pouvoir irritant du formaldéhyde. Les symptômes pris en compte sont l'irritation des yeux accompagnée ou non de larmoiements, ainsi que l'irritation nez / gorge et la sécheresse buccale. Ces symptômes apparaissent, dans la plupart des études, dès 0,2 à 0,3 ppm (0,25 à 0,375 mg.m⁻³) ; le plus souvent, l'inconfort des patients augmente en même temps que la concentration d'exposition jusqu'à 2 ou 3 ppm (2,5 ou 3,75 mg.m⁻³) (Andersen et Molhave, 1983 ; Bender *et al.*, 1983 ; Kulle, 1993 ; Day, 1984).

Des études complémentaires réalisées chez des sujets dits sensibles, asthmatiques ou répondant par une dermatite allergique de contact au formaldéhyde en solution, ont confirmé l'apparition de symptômes irritatifs consécutifs à l'exposition à 0,4 ppm (0,5 mg.m⁻³) de formaldéhyde pendant deux heures (Gorski *et al.*, 1992 ; Pazdrak *et al.*, 1993 ; Krakowiak *et al.*, 1998).

L'exposition aiguë au formaldéhyde par inhalation, entraîne également une congestion nasale, à laquelle peuvent être associés des démangeaisons et des éternuements. Ces symptômes sont accompagnés dans les populations sensibles ou normales, par une augmentation de la concentration des protéines totales et de l'albumine, ainsi que du nombre d'éosinophiles recueillis dans les liquides de lavage nasal. D'après Pazdrack *et al.* (1993), ces modifications inflammatoires non spécifiques apparaissent à partir de 500 µg.m⁻³.

En ce qui concerne les effets du formaldéhyde sur la fonction respiratoire, les résultats sont beaucoup moins clairs et parfois contradictoires.

Une dizaine d'études décrivent l'absence d'effets chez des volontaires sains, sensibilisés ou asthmatiques, exposés à des concentrations variant de 0 à 3 ppm sur des périodes allant de 10 minutes à 4 heures, et soumis ou non à des exercices physiques (Andersen et Molhave 1983 ; Kulle *et al.*, 1987 ; Green *et al.*, 1987 ; Schachter *et al.*, 1987).

Seules quelques études, réalisées en milieu professionnel, ont permis d'observer une diminution du VEMS (Volume Expiratoire Maximum Seconde) pour des expositions courtes (20 et 30 minutes) à des concentrations de 2,4 mg.m⁻³ (1,9 ppm) et 6,4 mg.m⁻³ (5,2 ppm) (Nordman *et al.*, 1985 ; Burge *et al.*, 1985).

FORMALDEHYDE

- **Par voie orale** : plusieurs cas mortels sont rapportés dans la littérature. Des troubles respiratoires importants (cyanose, syndrome de détresse respiratoire aiguë), des lésions sévères au niveau de l'estomac, de l'intestin grêle, des reins et des collapsus circulatoires (Koppel *et al.*, 1990 ; Eells *et al.*, 1981 ; Gosselin *et al.*, 1976) sont rapportés.

En cas d'ingestion, des effets corrosifs sévères peuvent être observés (Eells *et al.*, 1981 ; Burkhart *et al.*, 1990 ; Bartone *et al.*, 1968).

- **L'application cutanée** chez l'homme d'une solution à 1% de formaldéhyde est faiblement irritante, tandis que les solutions concentrées sont corrosives pour la peau humaine (INRS, 2008).

Études chez l'animal

- Par inhalation :

Toutes les études aiguës par inhalation chez l'animal confirment les effets irritants du formaldéhyde au niveau des voies aériennes supérieures, à partir de 2 ppm (2,5 mg.m⁻³), qui se traduit localement par des lésions de l'épithélium nasal (Monticello *et al.*, 1991 ; Cassee et Feron, 1994 ; Monteiro-Riviere et Popp, 1986).

Pour des fortes expositions de 150 ppm (187,5 mg.m⁻³) pendant 6 heures chez le rat, le formaldéhyde atteint les poumons et entraîne des lésions sévères (œdèmes pulmonaires, épaissement de la paroi alvéolaire) (Kamata *et al.*, 1996a, 1996b).

Les CL₅₀ sont de 400 mg.m⁻³ (325 ppm) chez la souris et 203 mg.m⁻³ (165 ppm) chez le rat (RTECS, 1993).

- Par voie orale :

Les études de mortalité réalisées chez l'animal par voie orale montrent des résultats différents. Cette disparité s'explique au moins en partie par le fait que le formaldéhyde est très volatil et réactif. La rigueur, que demandent la préparation et la conservation des solutions administrées aux animaux, n'est pas observée dans toutes les études. Par ailleurs, certains des résultats sont faussés par la présence de méthanol utilisé dans les solutions commerciales de formaldéhyde (10 à 15 % de méthanol dans le formalin) afin d'éviter la polymérisation du produit.

Les valeurs de DL₅₀ calculées par voie orale chez le rat et le cobaye sont respectivement de 800 et 260 mg.kg⁻¹ (Smyth *et al.*, 1941).

- Par voie cutanée :

Une DL₅₀ par voie percutanée de 270 mg.kg⁻¹ a été mise en évidence chez le lapin. Une application de 50 mg de formaldéhyde pendant 24 heures sur la peau du lapin peut entraîner une irritation cutanée modérée. De même, il est fortement caustique pour les muqueuses

FORMALDEHYDE

oculaires. Le formaldéhyde est un sensibilisant cutané chez l'animal induisant une réponse modérée à forte, à des concentrations non irritantes (INRS, 2008).

Résumé : Chez l'homme, en cas d'exposition aiguë, le formaldéhyde est très irritant par inhalation pour les yeux, le nez et la gorge à de très faibles concentrations de l'ordre de 0,2 à 1,6 ppm (0,25 à 2 mg.m⁻³). Par voie orale, il peut être à l'origine de troubles respiratoires importants et de lésions viscérales sévères (estomac, intestin, reins). Le formaldéhyde est faiblement irritant pour la peau à des concentrations inférieures à 1% et corrosif à concentration élevée.

Chez l'animal, ces effets irritants par inhalation sont confirmés. A partir de 2 ppm, une irritation des voies respiratoires supérieures est observée. Il peut également entraîner une irritation cutanée modérée chez le lapin (50 mg pendant 24h). Il est corrosif pour les muqueuses oculaires et est sensibilisant cutané.

3.3 Toxicologie chronique

3.3.1 Effets généraux (non génotoxiques - non reprotoxiques)

Études chez l'homme

- Par inhalation :

De nombreuses études réalisées dans la population générale exposée au formaldéhyde présent dans l'air intérieur des logements ont confirmé le pouvoir irritant du formaldéhyde au niveau des voies aériennes supérieures, initialement observé en milieu professionnel. Pour des expositions moyennes se situant entre 0,1 et 1 ppm, (0,125 et 1,25 mg.m⁻³) l'irritation des yeux, du nez et de la gorge est en moyenne ressentie par 75 % des adultes (Garry *et al.*, 1980 ; Ritchie et Lehnen, 1987 ; Edling *et al.*, 1988).

Des analyses histologiques de biopsies nasales ont été effectuées chez des travailleurs exposés au formaldéhyde sur une plus ou moins longue période (variant de 1 à 30 années).

Holmstrom *et al.* (1989), ont examiné les modifications histologiques sur des prélèvements de tissu nasal effectués sur un groupe de 70 travailleurs de l'industrie chimique (production de formaldéhyde et résines de formaldéhyde pour imprégnation de papier), un groupe de 100 travailleurs dans une usine de production de meubles (planches d'aggloméré et composants de colle), ainsi qu'un groupe témoin de 36 personnes non exposées professionnellement au formaldéhyde et travaillant dans un bureau. Les concentrations inhalées en formaldéhyde sont estimées entre 0,04 et 0,4 ppm, pour les travailleurs de l'industrie chimique, entre 0,16 et 0,4 ppm pour les travailleurs de l'usine produisant des meubles et entre 0,07 et 0,13 ppm pour les témoins. Les signes cliniques observés chez les travailleurs exposés durant en moyenne 10,4 ans (de 1 à 36 ans) à des concentrations

FORMALDEHYDE

moyennes de formaldéhyde de 0,24 ppm (0,04 à 0,4 ppm) sont une irritation modérée des yeux et du tractus respiratoire supérieur, ainsi que des lésions modérées de l'épithélium nasal. La LOAEC retenue est de 0,24 ppm.

Ces différentes études mettent en évidence différents types d'anomalies de l'épithélium nasal, telle que la destruction des cellules ciliées, la prolifération de foyers de cellules hyperplasiques ou plus rarement dysplasiques (Edling *et al.*, 1988 ; Boysen *et al.*, 1990 ; Ballarin *et al.*, 1992). Ces études ont contribué à établir, après un ajustement tenant compte de l'exposition en continue, des valeurs de NOAEC et LOAEC respectivement de 26 ppb (32 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) et 75 ppb (92 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$). En 2008, l'équipe de Lang *et al.* propose un NOAEC à 62 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (AFSSET, 2008).

Wilhelmsson et Holmstrom (1992) étudient les effets d'une exposition professionnelle chronique à une concentration moyenne de 0,21 ppm (0,26 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$) de formaldéhyde. Pour une durée de travail de 8 heures par jour, 5 jours par semaine, la durée moyenne d'exposition est de 10 ans (de 1 à 36 ans). Les effets observés chez les 66 travailleurs étaient des irritations oculaires et nasales et des lésions histologiques de l'épithélium nasal (rhinite, métaplasie squameuse, dysplasie). Cette étude a permis de dériver un NOAEC moyen de 0,09 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ (groupe contrôle de travailleurs en bureau), pour une exposition discontinue et un LOAEC moyen de 0,26 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ (de 0,05 à 0,6 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$).

La sensibilité exacerbée des enfants au formaldéhyde a été décrite une première fois dans une étude comparative, qui a observé une diminution de la fonction respiratoire d'enfants exposés à des concentrations faibles de 30 ppb de formaldéhyde, sans effet sur celle des adultes (Krzyzanowski *et al.*, 1990). L'auteur fait également état, dans cette étude, d'une augmentation de la fréquence d'apparition de l'asthme et de la bronchite chez les enfants vivant dans des logements présentant des concentrations moyennes de formaldéhyde supérieures à 60 ppb (0,075 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$). Cette sensibilité des enfants au formaldéhyde a été confirmée par la présence au niveau sanguin, après exposition à de faibles concentrations de formaldéhyde, d'anticorps spécifiques (IgE) bien plus fréquente que chez les adultes, (Wantke *et al.*, 1996). De plus, le transfert d'enfants d'une école à l'autre, correspondant à une exposition initiale comprise entre 43 et 75 ppm et réduite à des valeurs comprises entre 23 et 29 ppm, a pu être corrélé à une diminution du taux d'IgE et à la baisse des symptômes respiratoires.

Chez l'adulte, les études ne permettent pas aujourd'hui d'affirmer que le formaldéhyde est, de lui même, une cause d'allergie respiratoire. En milieu professionnel, plusieurs travaux ont en effet permis de constater l'absence d'effet sur le système immunitaire, avec en particulier l'absence d'anticorps spécifiques (Dykewicz *et al.*, 1991 ; Grammar *et al.*, 1990 ; Kramps *et al.*, 1989).

L'apparition de maladies respiratoires chroniques obstructives par expositions répétées au formaldéhyde, avec des retentissements sur la fonction respiratoire, reste très controversée. Il semblerait que la baisse du VEMS, faiblement significative dans la plupart des études, ne soit pas cohérente avec l'absence de signes cliniques. Les auteurs sont par ailleurs souvent

FORMALDEHYDE

confrontés à des problèmes d'interprétation dus à la coexposition à d'autres produits ou à la présence de poussières de bois sur lesquelles s'adsorbe le formaldéhyde (Malaka et Kodama, 1990 ; Alexandersson et Hedenstierna, 1989).

Une étude cas-témoin a été menée chez 162 patients asthmatiques dans des habitations du Bas-Rhin. Malgré des concentrations en formaldéhyde dans l'air ambiant similaires chez les patients asthmatiques et chez les témoins, cette étude a révélé une corrélation entre concentration en formaldéhyde dans l'air ambiant et la sévérité de l'asthme observé chez des sujets asthmatiques (AFSSET, 2008).

Le formaldéhyde a également été désigné comme responsable d'effets respiratoires à partir de 3 mg.m^{-3} chez des sujets présentant une hyperactivité respiratoire. Toutefois, ces résultats ne sont pas corroborés par l'étude de sensibilisation menée chez 12 sujets asthmatiques et allergiques au pollen par Ezratty *et al.* (2007). En effet, dans cette étude l'exposition à $500 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$ n'a pas montré d'aggravation significative de la réponse allergique chez ces sujets asthmatiques (AFSSET, 2008).

Des troubles neurologiques (perte de la mémoire, manque de concentration) ont été décrits dans plusieurs études où la présence de formaldéhyde était concomitante à d'autres solvants neurotoxiques. Kilburn *et al.* (1985) ont pu établir une corrélation entre l'exposition au formaldéhyde et la baisse de performance à une batterie de tests alliant dextérité, mémoire et coordination. Cependant, l'analyse de l'ensemble de la littérature scientifique disponible sur ce sujet montre que les données sont insuffisantes pour conclure avec certitude sur un lien avec les effets neurocomportementaux du formaldéhyde (INVS, 2007).

- Par voie cutanée :

Le formaldéhyde est classé au niveau européen pour ses propriétés sensibilisantes cutanées. En solution, c'est un agent de sensibilisation cutanée induisant, lors d'expositions répétées, une dermatite allergique de contact (type IV, hypersensibilité retardée à médiation cellulaire) ou un urticaire de contact (type I, hypersensibilité immédiate, peut-être à médiation IgE) (Leikauf, 1992). Plusieurs études montrent l'augmentation de la fréquence de ces dermatites allergiques chez le personnel funéraire et hospitalier (Nethercott et Holness, 1988 ; Rudzki *et al.*, 1989). Les réactions d'irritation cutanée n'apparaissent de façon certaine qu'au contact direct de solutions contenant du formaldéhyde (chez environ 5 % des sujets, d'après OMS IPCS, 1989).

Wilkinson *et al.* (2002) ont mis en évidence grâce à une étude multicentrique réalisée à travers 11 pays d'Europe (1991-2000), chez des patients consultants pour un eczéma de contact présumé, une prévalence de sensibilisation au formaldéhyde comprise entre 1,8 et 2,4 % (AFSSET, 2008).

Parmi les nombreux essais réalisés par « patch-test », l'étude de Flyholm *et al.* (1997) a permis d'observer que les sujets sains ne développaient aucun signe d'irritation à la concentration de 1 % de formaldéhyde, et que les réactions allergiques étaient rares chez les

FORMALDEHYDE

sujets sensibilisés pour des expositions à des concentrations de 0,025 à 0,5 % en formaldéhyde.

Eberlein-Konig *et al.* (1998) ont montré, chez des personnes déclarant un urticaire de contact, que l'exposition à une concentration de 0,08 ppm (0,1 mg.m⁻³) de formaldéhyde pendant 4 heures était responsable, au niveau des bras, d'une déshydratation sans apparition de rougeurs.

Même si les seuils de sensibilisation chez l'homme sont difficiles à déterminer, Basketter *et al.* (2005), proposent une valeur de 37 µg.cm⁻² obtenue à partir d'un test HRIPT (Human Repeated Insult Patch test), comparé à un LLNA (local lymph node assay) chez la souris (AFSSET, 2008).

- **Par voie oculaire :**

Plusieurs études mentionnent également chez l'homme une forte irritation de contact au niveau des yeux (ACGIH, 1992 ; Krivanek et Imbus, 1992).

- **Par voie orale :**

Les effets chroniques du formaldéhyde par voie orale chez l'homme ne sont pas documentés.

Études chez l'animal

- **Par inhalation :**

Des expositions répétées par inhalation à 40 ppm (50 mg.m⁻³) de formaldéhyde (6 heures par jour, 5 jours par semaine) pendant 13 semaines, ont entraîné une forte mortalité (80 %) des souris exposées. La mort des animaux, importante dans la cinquième et sixième semaine, a été attribuée au développement d'une rhinite purulente et à la formation de lésions occlusives dans la trachée (Maronpot *et al.*, 1986). Les animaux avaient aussi des troubles de la coordination, une perte de poids très importante, et des foyers inflammatoires métaplasiques dans les cavités nasales, le larynx, la trachée et les poumons.

Rusch *et al.* (1983) ont mené une étude sur un groupe de 6 singes *Cynomolgus* mâles exposés par inhalation, à des concentrations en formaldéhyde de 0 - 0,19±0,02 - 0,98±0,08 ou 2,95±0,18 ppm, 22 heures par jour, 7 jours par semaine, et durant 26 semaines. Les singes du groupe exposé à la dose de 2,95 ppm montrent un enrrouement, une congestion nasale et un écoulement nasal, en particulier durant les 13 dernières semaines de l'étude. Le poids des organes n'est pas modifié. Une augmentation significative de l'incidence de métaplasie/hyperplasie squameuse de l'épithélium nasal survient pour la concentration de 2,95 ppm. Ainsi, le NOAEC et le LOAEC pour l'irritation nasopharyngée sont respectivement 0,98 et 2,95 ppm.

Toujours par inhalation, mais pour des expositions chroniques supérieures à un an, de nombreuses études ont également montré un excès de mortalité chez la souris et le rat pour

FORMALDEHYDE

des expositions journalières comprises, selon les études, entre 5 et 15 ppm (6,25 et 18,75 mg.m⁻³) de formaldéhyde (Albert *et al.*, 1982 ; Kerns *et al.*, 1983 ; Swenberg *et al.*, 1980 ; Kamata *et al.*, 1997).

L'action inhibitrice des mouvements ciliaires, accompagnée d'une diminution de la clairance mucociliaire mise en évidence chez l'animal, existe aussi chez l'homme mais il n'a pas été établi de relation avec la dose ou la durée d'exposition (Leikauf, 1992 ; OMS IPCS, 1989).

À des doses non létales, aucune modification histologique des tissus lymphoïdes n'a été observée chez les différentes espèces étudiées (singe, rat, souris) (Monticello *et al.*, 1989 ; Kamata *et al.*, 1997 ; Kerns *et al.*, 1983). Après 3 semaines d'exposition au formaldéhyde, il n'a pas été observé, chez la souris, d'altérations du système immunitaire impliquant les lymphocytes T et B (AFSSET, 2008).

Des troubles du comportement sont décrits chez la souris et le rat pour une exposition à 20 ppm (25 mg.m⁻³) pendant 13 semaines (Maronpot *et al.*, 1986 ; Appelman *et al.*, 1988).

- Par voie orale :

Lors de l'administration dans l'eau de boisson, l'excès de mortalité immédiat observé chez le rat, à la plus forte dose de 300 mg.kg⁻¹.j⁻¹, s'accroît au fil des mois pour atteindre 100 % après 21 mois d'exposition chez les femelles et 24 mois chez les mâles (Tobe *et al.*, 1989). Les animaux ont présenté des lésions dégénératives sévères au niveau de l'estomac. Une valeur de NOAEL de 10 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été déterminée sur la base de cet effet.

A de plus faibles concentrations, aucun cas de mortalité n'a été décrit dans plusieurs études, aux concentrations de 10 et 50 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (Vargova *et al.*, 1993 ; Tobe *et al.*, 1989).

Til *et al.* (1988b) ont étudié l'effet d'une absorption orale de formaldéhyde chez des rats de type Cpb:WU; Wistar random (10 mâles et 10 femelles). Ces animaux ont reçu 0, 5, 25, ou 125 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de formaldéhyde dans l'eau de boisson durant 4 semaines. Les effets obtenus chez ces animaux ont été comparés à ceux observés au sein d'un groupe contrôle de 20 mâles et 20 femelles. Un NOAEL pour des effets gastro-intestinaux a été fixé à 25 mg.kg⁻¹.j⁻¹. A la dose de 125 mg.kg⁻¹.j⁻¹, un épaissement et une hyperkératose de la paroi du pré-estomac, une inflammation focale atrophique de la zone glandulaire de l'estomac, une hyperkératose légère à modérée du pré-estomac, une gastrite, une hyperplasie papillomateuse ont été observés.

Ceci a été confirmé chez le chien pour des expositions allant jusqu'à 100 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pendant 3 mois (Johannsen *et al.*, 1986). Les animaux (rats, chiens) présentent une perte de poids plus ou moins sévère selon les études (de 10 à 40 % par comparaison aux animaux témoins).

Les effets sur le tractus gastro-intestinal ne s'observent chez le rat qu'après plus d'une année de traitement et se traduisent par le développement de papillomes, associés à une hyperkératose, une légère atrophie gastrique et la présence d'ulcérations localisées. Les valeurs de NOEL associées à ces effets sont de 15 mg.kg⁻¹.j⁻¹ chez les mâles et 21 mg.kg⁻¹.j⁻¹

FORMALDEHYDE

chez les femelles dans l'étude de Til *et al.* (1988b) et 10 mg.kg⁻¹.j⁻¹ tous sexes confondus dans l'étude de Tobe *et al.* (1989).

Ces études montrent par ailleurs que les systèmes respiratoire et cardiaque ne sont pas altérés par une exposition prolongée au formaldéhyde par voie orale.

Les atteintes hépatiques et rénales sont absentes de la plupart des études ou limitées à la diminution de protéines, d'albumine, de cholestérol total plasmatique ou l'augmentation d'urée dans le sang (Johannsen *et al.*, 1986 ; Tobe *et al.*, 1989).

Til *et al.* (1989) ont étudié les effets d'une administration orale (via l'eau de boisson) de concentrations de 5, 25, et 125 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de formaldéhyde (95% de paraformaldéhyde), à des rats de type Cpb:WU; Wistar random, durant 2 ans. Les concentrations administrées, étaient : 0, 1,2, 15, ou 82 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les mâles et 0, 1,8, 21, ou 109 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les femelles. Un NOAEL de 15 mg.kg⁻¹.j⁻¹ est déterminé pour des effets gastro-intestinaux chez le mâle. A 82 mg.kg⁻¹.j⁻¹, les effets suivants ont été observés : modifications gastriques incluant hyperplasie épithéliale papillaire et hyperkératose, ulcération du pré-estomac, et gastrite chronique atrophique, occasionnellement accompagnée d'une ulcération et/ou une hyperplasie au niveau de l'estomac glandulaire et d'une nécrose rénale papillaire.

- Par voie cutanée :

Le caractère irritant du formaldéhyde par voie cutanée, fortement suspecté chez l'homme, a été confirmé par deux études réalisées l'une chez le cobaye et l'autre chez la souris. Dans la première étude, l'application quotidienne de formaldéhyde (solution de 0,5 à 4 %) entraîne après 2 jours l'apparition d'un érythème qui précède une hyperkératose (Wahlberg, 1993). Dans la seconde étude, sur une période de deux ans, il a été observé la présence d'ulcérations et d'hyperplasie consécutives à l'application de solutions de 1 à 10 % de formaldéhyde chez la souris (Iversen, 1988).

Aucun NOAEL ou LOAEL n'a été déterminé dans ces deux études.

FORMALDEHYDE

Effets systémiques

| Substance Chimique (CAS) | Voies d'exposition | Taux d'absorption | | Organes cibles | |
|--------------------------|--------------------|-------------------|---|---|----------------------------|
| | | Homme | Animal | Principal | Secondaire |
| Formaldéhyde (50-00-0) | Inhalation | ND** | 100 % (rat) | Voies aériennes supérieures | Peau |
| | Ingestion | ND** | 90 % (rat, souris) | - | SNC*** Voies digestives |
| | Cutanée | ND** | 3 à 5 % (rat) 2,6 % (lapin) 0,5 % (singe) | yeux S.I.* Tube Gastro-intestinal | |

*S.I. : système immunitaire

** ND : valeur non déterminée

***SNC : système nerveux central

Résumé : Chez l'homme, les principaux effets observés sont des effets locaux au niveau des voies aériennes supérieures avec irritation des yeux, du nez et de la gorge, et des lésions de l'épithélium nasal. Le formaldéhyde possède également des propriétés de sensibilisation cutanée. Les études menées chez l'animal confirment la sensibilité des voies aériennes supérieures à une exposition chronique de formaldéhyde. L'exposition chronique au formaldéhyde par voie orale n'est pas documentée, cependant les études menées chez l'animal ont montré un excès de mortalité chez le rat. Des lésions dégénératives sévères de l'estomac ont été observées.

3.3.2 Effets cancérigènes

3.3.2.1. Études principales

Études chez l'homme

- Par voie orale :

Le formaldéhyde par voie digestive ne conduit pas au développement de tumeur cancéreuse (OMS, 1996). Il n'existe pas de données montrant une relation entre exposition cutanée au formaldéhyde et augmentation de l'incidence de tumeurs (AFSSET, 2008). Seules les propriétés cancérigènes du formaldéhyde par inhalation sont donc présentées ci-dessous.

FORMALDEHYDE

- Par inhalation :

Les principaux cancers étudiés chez les sujets exposés au formaldéhyde par inhalation concernent **les voies respiratoires supérieures et la cavité buccale, et plus marginalement le cerveau, ou l'apparition de leucémies et de maladies de Hodgkin**. Les populations étudiées sont des professionnels utilisant le formaldéhyde pour la préservation des tissus biologiques (embaumeurs, anatomopathologistes) et les travailleurs de l'industrie intervenant dans la production ou l'utilisation de ce produit (industrie chimique, textile, du bois et des résines). Les niveaux et les durées d'exposition ne sont pas toujours connus avec précision.

o Cancer du nasopharynx

Parmi les données disponibles, les deux méta-analyses de Blair *et al.* (1990) et Partanen (1993) qui reprennent par des techniques d'analyses un peu différentes les données d'études épidémiologiques (cas-témoins pour l'essentiel), arrivent aux mêmes conclusions. Tous deux considèrent en effet, que c'est pour le cancer du nasopharynx, et dans une moindre mesure celui des cavités nasales, que l'on peut attribuer un rôle causal hautement probable au formaldéhyde, en raison d'une relation exposition-effet et de l'action directe du formaldéhyde sur ces sites (site de contact respiratoire). Dans ce sens, la méta-analyse de Collins *et al.* (1997) met en évidence un risque « méta -relatif » accru de développement de cancer du nasopharynx.

Le groupe de travail à l'origine de la monographie de l'IARC (2006) sur le formaldéhyde, considère qu'il est improbable que les nombreux résultats positifs pour le cancer du nasopharynx recensés dans différentes études épidémiologiques soient le fait de biais. Il conclut que les résultats des études menées aux USA chez des travailleurs de l'industrie, ainsi que les nombreux autres résultats positifs tirés d'autres études, apportent une preuve épidémiologique suffisante pour démontrer que le formaldéhyde peut être à l'origine de cancers du nasopharynx chez l'homme.

La méta-analyse de Collins *et al.* (1997) était basée sur 11 études de cohortes, 3 études de mortalité proportionnelle et 15 études cas-contrôles publiées entre 1975 et 1995 (après 1992 pour la plupart). Le risque « méta-relatif » global pour le cancer nasal était de 1. Le risque méta-relatif pour le cancer du nasopharynx était de 1,3, chiffre basé sur 12 études portant sur 455 cas et de 1,6 pour les études de cohorte.

Les résultats des 3 méta-analyses, citées ci-dessus, sont présentés dans le tableau suivant (d'après IARC, 2006).

FORMALDEHYDE

| Niveau ou durée d'exposition au formaldéhyde | Sites de cancer | | | | |
|--|---------------------|------------------------------|-------------|------------------------------|------------------------------|
| | Nez et sinus nasaux | | Nasopharynx | | |
| | O/A* | Risque méta-relatif (IC 95%) | O/A* | Risque méta-relatif (IC 95%) | Références |
| Toutes expositions confondues | 61/58 | 1,0 (0,8-1,3) | 35/27 | 1,3 (0,9-1,8) | Blair <i>et al.</i> (1990) |
| | 93/78 | 1,11 (0,81-1,53) | 36/21 | 2,00 (1,36-2,90) | Partanen (1993) |
| | 936/808 | 1,0 (1,0-1,1) | 455/412 | 1,3 (1,2-1,5) | Collins <i>et al.</i> (1997) |
| Faible à moyenne | 38/46 | 0,8 (0,6-1,1) | 30/27 | 1,1 (0,7-1,6) | Blair <i>et al.</i> (1990) |
| | 33/30 | 1,10 (0,67-1,79) | 23/16 | 1,59 (0,95-2,65) | Partanen (1993) |
| Elevée | 30/28 | 1,1 (0,7-1,5) | 13/6 | 2,1 (1,1-3,5) | Blair <i>et al.</i> (1990) |
| | 36/21 | 1,68 (1,00-2,82) | 11/4 | 2,74 (1,36-5,55) | Partanen (1993) |

*Observés/Attendus

Dans une étude multicentrique cas-témoins issue de 5 banques de données sur les cancers aux USA, un rapprochement était effectué entre l'exposition professionnelle au formaldéhyde, les poussières de bois et les cancers du nasopharynx (Vaughan *et al.*, 2000). Les sujets retenus étaient des hommes ou des femmes, entre 18 et 74 ans, ayant un cancer nasopharyngé. L'étude portait sur 294 sujets et 244 témoins. La proportion de sujets potentiellement exposés au formaldéhyde était de 40,3%, versus 32,4% chez les contrôles. Chez les sujets exposés professionnellement, l'odd-ratio pour les cancers nasopharyngés épithéliaux était de 1,3 (IC 95%, 0,8-2,1). Le risque avait tendance à augmenter avec la durée de l'exposition : l'odd-ratio chez des sujets professionnellement exposés au moins 18 ans était de 2,1 (IC 95%, 1-4,5).

Dans un avis du BFR (Bundesinstitut für Risikobewertung) paru en mars 2006, il est souligné que les travaux d'Hauptmann *et al.* (2004) ont mis en évidence une relation causale entre l'exposition au formaldéhyde et l'incidence de tumeurs de la région nasopharyngée chez l'homme. Cette incidence est d'autant plus élevée que le niveau d'exposition est important. Dans les études humaines, la relation dose réponse n'a été évaluée que sur l'intervalle de valeurs 1 à 5 ppm, il n'existe pas de données humaines aux concentrations supérieures à 6 ppm.

FORMALDEHYDE

○ Cancers pulmonaires

Bien que le faible excès de risque noté pour les cancers pulmonaires ne soit pas associé aux différentes mesures d'exposition (latence, durée, niveau ou cumul), le rôle du formaldéhyde a été envisagé (Blair *et al.*, 1986 ; Bond *et al.*, 1986 ; Chiazze *et al.*, 1993). Ces données ont été revues et complétées par Blair *et al.* en 1990 et 1994, les auteurs ont conclu à l'absence de lien entre exposition au formaldéhyde et cancer du poumon.

Ces études ont été successivement réinterprétées, et la divergence des conclusions, selon le type d'analyse, contribue à alimenter les discussions quant à l'occurrence du cancer pulmonaire chez les personnes exposées au formaldéhyde.

○ Cancers cérébraux

Le risque augmenté de mortalité par cancers cérébraux n'a généralement pas été trouvé parmi les travailleurs de l'industrie, mais il semble exister pour les embaumeurs et anatomopathologistes, suggérant que d'autres facteurs que le formaldéhyde entrent en jeu (Harrington et Oakes, 1984 ; Stroup *et al.*, 1986 ; Walrath et Fraumeni 1984).

○ Leucémies

Une mortalité excessive par leucémie est apparue de façon assez constante dans 6 des 7 études menées chez des travailleurs exposés au formaldéhyde (embaumeurs, employés des pompes funèbres et anatomopathologistes). Une méta-analyse récemment publiée (Collins et Lineker, 2004), étudiant le risque de leucémie chez les professionnels exposés au formaldéhyde montre des résultats relativement homogènes entre les études et rapporte un risque accru chez les professionnels type embaumeurs (risque méta-relatif 1,6 ; 95% IC, 1,2-2,0) et anatomopathologistes (risque « méta-relatif » 1,4 ; 95% IC, 1,0-1,9). La majorité des leucémies observées dans ces études sont de type myéloïde.

Jusqu'à récemment, les résultats de ces études n'étaient pas corroborés par ceux obtenus lors d'études menées chez les professionnels de l'industrie, exposés au formaldéhyde (risque « méta-relatif » 0,9 ; 95% IC, 0,8-1,0). Cependant, une récente mise à jour de ces études a mis en évidence une incidence élevée de leucémies dans deux des trois cohortes de professionnels de l'industrie étudiées (Marsh et Youk, 2004 ; Pinkerton *et al.*, 2004). Une réserve peut être émise sur certains de ces résultats car dans l'une des cohortes (Stayner *et al.*, 1985, 1988), le faible nombre relatif de décès n'était pas statistiquement significatif. L'étude portait sur environ 11000 femmes employées de 3 usines produisant des chemises traitées au formaldéhyde. Les niveaux d'exposition étaient compris entre 0,09 et 0,2 ppm au début de l'étude et ne sont pas connus pour la suite de l'étude, mais ils sont présumés être inférieurs. Un faible excès de mortalité par leucémie a été rapporté : 24 décès, SMR 1,09 (95% IC, 0,70-1,62). Et celui-ci était supérieur pour les leucémies myéloïdes : 15 décès, SMR 1,44 (95% IC, 0,80-2,37).

Enfin, l'étude de Coggon *et al.* (2003), menée chez des travailleurs de l'industrie britannique, n'a pas révélé une mortalité accrue par leucémies chez ces travailleurs exposés au

FORMALDEHYDE

formaldéhyde. Cette étude a été menée dans une cohorte de 14014 travailleurs industriels masculins (industrie chimique produisant du formaldéhyde), les données collectées couvraient la période de 1941 à 2000. Quatre niveaux d'exposition sont évalués : < 0,1 ppm - 0,1 à 0,5 ppm - 0,6 à 2 ppm et > 2 ppm. 31 décès par leucémies sont rapportés, l'excès de risque ne dépassant pas 0,91 (95% IC 0,47-1,59). Cette étude, de bonne qualité, porte sur un large échantillon de travailleurs et couvre une durée suffisante d'exposition pour présenter des résultats fiables.

En résumé, il existe des informations robustes pour établir une présomption de lien de causalité entre l'exposition professionnelle au formaldéhyde et l'apparition de leucémies notamment de type myéloïde. Cependant, l'ensemble des données disponibles est insuffisant pour l'affirmer.

Études chez l'animal

- Par inhalation :

Plusieurs études d'exposition chronique par inhalation au formaldéhyde ont mis en évidence chez le rat l'apparition de tumeurs nasales pour des concentrations comprises entre 6 et 15 ppm (7,5 et 18,75 mg.m⁻³) (Kamata *et al.*, 1997 ; Kerns, 1983a, 1983b ; Swenberg *et al.*, 1980).

Afin d'étudier la corrélation entre la localisation des proliférations cellulaires épithéliales et la survenue de carcinomes nasaux induits par le formaldéhyde chez le rat, Monticello *et al.* (1996) ont exposé des rats 6 heures par jour, 5 jours par semaine à des concentrations de formaldéhyde de 0 - 0,69 - 2,05 - 6,01 - 9,93 ou 14,96 ppm, durant 24 mois. Le formaldéhyde induit des carcinomes nasaux de façon non linéaire avec un NOAEL de 2 ppm, une réponse minimale à 6 ppm et une brusque augmentation à 10 et 15 ppm. L'incidence des tumeurs est respectivement de 1, 22 et 47 % à 6, 10 et 15 ppm.

C'est l'étude de Kerns *et al.* (1983b) qui a notamment conduit l'US EPA (IRIS 1991) à classer le formaldéhyde en B1. Cette étude a été conduite sur des lots de 120 animaux (rats Fischer 344 et souris C57BL/6 xC3HF1), mâles et femelles, exposés 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 2 ans à différentes concentrations de 0 - 2 - 5,6 - 14,3 ppm de formaldéhyde. Les auteurs ont observé à la fin de l'étude (sur une période de 6 à 30 mois suivant l'arrêt de l'exposition) la présence de carcinomes au niveau des cavités nasales chez 51 mâles sur 117 et 52 femelles sur 115 dans le groupe de rats exposé à 14,3 ppm. Ce type de tumeur n'a été observé que chez deux rats (1 mâle et 1 femelle) dans le groupe exposé à 5,6 ppm.

- Par voie orale :

Par voie orale, les augmentations de la fréquence d'apparition de leucémies ou de tumeurs gastro-intestinales décrites dans l'étude de Soffritti *et al.* (1989) restent très discutées par les scientifiques, du fait d'une part de l'absence de relation dose-réponse et également d'un taux d'incidence tumoral faible (18 %) proche des valeurs observées dans les groupes témoins.

FORMALDEHYDE

Til *et al.* (1989) et Tobe *et al.* (1989) n'ont quant à eux observé aucun effet cancérigène du formaldéhyde par voie orale, tandis qu'une autre étude a montré une augmentation de l'incidence des papillomes du pré-estomac chez le rat mâle (BFR, 2006a), ce qui contribue à alimenter la discussion. D'autre part, chez le rat, une administration concomitante de formaldéhyde et de N-méthyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine dans l'eau de boisson augmente l'incidence des adénocarcinomes de l'estomac glandulaire (IARC, 2004).

- Par voie cutanée :

Les effets cancérigènes du formaldéhyde par voie cutanée semblent également peu probables. Cependant, Iversen (1988) a montré chez la souris que le formaldéhyde (solution à 10 %) favorisait le développement plus rapide de lésions initiées par l'application locale d'un agent cancérigène reconnu tel que le diméthylbenz[a]anthracène .

Résumé : L'IARC considère qu'il existe une preuve épidémiologique suffisante pour démontrer que le formaldéhyde peut être à l'origine de cancers du nasopharynx chez l'homme. Il existe également une forte présomption, mais non suffisante, pour établir un lien de causalité entre l'exposition professionnelle au formaldéhyde et l'apparition de leucémies. Bien que l'excès de risque noté pour les cancers pulmonaires soit faible, le rôle du formaldéhyde ne peut être exclu définitivement.

Chez l'animal, les études disponibles fournissent une preuve suffisante du potentiel cancérigène du formaldéhyde.

3.3.2.2. Classification

L'Union Européenne

Catégorie 3 : substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets cancérigènes possibles (CE 1996).

CIRC - IARC

Groupe 1 : le formaldéhyde est cancérigène pour l'homme (2004).

US EPA (IRIS)

Classe B1 : le formaldéhyde est probablement cancérigène pour l'homme. Des données limitées chez l'homme sont disponibles (1991).

3.3.2.3 Caractère génotoxique

Différentes études de génotoxicité ont montré des résultats positifs tant sur bactéries que sur cellules de mammifères *in vitro*. Ces tests ont également mis en évidence la capacité du

FORMALDEHYDE

formaldéhyde à induire des lésions primaires de l'ADN et des adduits ADN-protéine pouvant, en cas de réparation incomplète, produire des mutations.

L'ensemble des études *in vitro* et *in vivo* montre que le formaldéhyde semble être un composé génotoxique direct dont les effets sont principalement observés au niveau du site de contact et pour des concentrations élevées (AFSSET, 2008).

Les recherches de micronoyaux, d'aberrations chromosomiques, ou d'échanges de chromatides sœurs sur cellules buccales, nasales ou au niveau des lymphocytes ont parfois montré des résultats positifs. Toutefois, les effets observés n'étaient pas dose-dépendants et variaient avec les coexpositions (INRS, 2008).

Le formaldéhyde a été examiné par l'Union Européenne mais n'a pas été classé génotoxique (CE, 1996).

3.3.3 Effets sur la fertilité et le développement

3.3.3.1 Effets sur la fertilité

Études chez l'homme

- Par inhalation :

Ward *et al.* (1984) ont étudié la qualité du sperme de 11 hommes exposés par inhalation au formaldéhyde dans le cadre de leur emploi dans un service hospitalier de médecine légale. Ils ont été comparés à 11 sujets témoins. Dix des sujets étaient employés dans le service depuis 4,3 mois en moyenne (de 1 à 11 mois) et un depuis plusieurs années. Les expositions au formaldéhyde étaient ponctuelles et comprises en moyenne entre 0,61 et 1,32 ppm (exposition par semaine de 3 à 40 ppm.h⁻¹). Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différences significatives de qualité du sperme entre les sujets professionnellement exposés et les témoins. Chez la femme (275 sujets) un taux d'avortements spontanés de 11,6 % a été jugé compatible avec le taux basal d'avortements (Garry *et al.*, 1980).

Le nombre limité des sujets de la première étude et le manque de données sur l'exposition dans la seconde restreignent les conclusions relatives à ces études.

Plus récemment, des effets sur la reproduction (cycles menstruels perturbés, grossesses difficiles) ont été observés chez des femmes professionnellement exposées. De plus, une diminution du poids des nouveau-nés en rapport avec l'exposition des mères au formaldéhyde (>2,8 ppb) a été notée (Grazuleviciene *et al.*, 1998).

Les deux autres voies d'exposition (digestive, cutanée) ne sont pas documentées chez l'homme.

FORMALDEHYDE

Études chez l'animal

- Par inhalation :

Deux études menées chez des rats Wistar Albino mâles et femelles par Woutersen *et al.* (1987) et Appelman *et al.* (1988) ont montré que des expositions au formaldéhyde aux concentrations de 0,1, 1, 10 et 20 ppm (6 heures par jour, 5 jours par semaine, 13 et 52 semaines) n'entraînent aucune altération morphologique des testicules et des ovaires.

Maronpot *et al.* (1986) ont étudié chez 10 souris B6C3F1 mâles et 10 femelles, les effets d'une exposition à des concentrations en vapeur de formaldéhyde de 2, 4, 10, 20 ou 40 ppm (6 heures par jour, 5 jours par semaine durant 13 semaines). Les lésions ovariennes observées pour une exposition à 40 ppm (50 mg.m⁻³) sont, d'après les auteurs, plutôt la conséquence de l'affaiblissement général de la souris qu'un effet ciblé du formaldéhyde.

- Par voie orale :

Des effets non précisés sur la spermatogenèse ont été mis en évidence chez le rat pour une exposition de 200 mg.kg⁻¹ pendant un jour dans une étude de qualité incertaine (AFSSET, 2008).

Ward *et al.* (1984) ont évalué la qualité du sperme chez des souris B6C3F1 après l'administration orale pendant 5 jours de doses de 100 mg.kg⁻¹ de formaldéhyde. Aucune anomalie morphologique n'a été détectée chez les animaux traités.

- Par voie cutanée :

Des hamsters Syriens femelles en gestation, ont été traités par applications topiques de 0,5 mL de solution de formaldéhyde à 37 %, aux jours 8, 9, 10 et 11 de leur gestation. Les fœtus ont été prélevés à J15 chez 4 hamsters sur 6 par lot, ont été pesés, mesurés et observés. Le taux d'avortement était supérieur dans le groupe traité, mais aucun effet tératogène n'a été mis en évidence. Les effets observés semblent davantage liés au stress inhérent à l'application cutanée du traitement plutôt qu'au formaldéhyde lui même (Overman, 1985).

3.3.3.2 Effets sur le développement

Études chez l'animal

- Par inhalation :

Pour des expositions à des concentrations de 2, 5 ou 10 ppm (2,5, 6,2 ou 12,3 mg.m⁻³), 6 heures par jour du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation, aucune toxicité maternelle ou fœtale n'a été observée chez 25 rates Sprague-Dawley gestantes (Martin, 1990). Par contre, Saillenfait *et al.* (1989) considèrent que le formaldéhyde présente une légère fœtotoxicité à partir d'une exposition de 20 ppm (du 6^{ème} au 20^{ème} jour de gestation), mais n'a retrouvé à la plus forte concentration de 40 ppm aucun effet tératogène.

FORMALDEHYDE

L'IARC (2006) a conclu qu'aucun effet tératogène n'a pu être mis en évidence chez des femelles gestantes, à des niveaux de concentration en formaldéhyde inférieurs aux concentrations toxiques maternelles.

- **Par voie orale :**

Les études réalisées chez la souris, le rat et le chien n'ont pas permis de déceler d'éventuels effets tératogènes ou fœto-toxiques du formaldéhyde (Hurni et Ohder, 1973 ; Seidenberg et Becker, 1987 ; Til *et al.*, 1988b ; Tobe, 1989 ; Johannsen *et al.*, 1986). Concernant le rat, les valeurs de NOAEL sont, selon les différentes études, de 125 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (exposition de 4 semaines, Til *et al.*, 1988b), 150 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (exposition de 3 mois, Johannsen *et al.*, 1986) et 300 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (exposition de 12 mois, Tobe *et al.*, 1989).

Chez le chien, un NOAEL de 9,4 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été déterminé pour une exposition des femelles du 4^{ème} au 56^{ème} jour de gestation.

Chez le rat, des anomalies du développement fœtal ont été mises en évidence pour une exposition du 1^{er} au 21^{ème} jour de gestation (atteinte du système hépatobiliaire, altérations biochimiques chez les fœtus) avec un LOAEL de 8 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

- **Par voie cutanée :**

Une étude menée chez le hamster par Overman (1985) a permis de déterminer un LOAEL de 0,5 mL de formaldéhyde à 37 %, sur la base de l'augmentation de la résorption des portées et un NOAEL de la même valeur reflétant l'absence d'effet du formaldéhyde sur le développement.

- **Classification par l'Union Européenne :** non classé (CE, 1996).

Résumé : La qualité des données disponibles dans la littérature ne permet pas de classer le formaldéhyde comme reprotoxique ou embryotoxique.

FORMALDEHYDE

3.4 Valeurs toxicologiques de référence

Une Valeur Toxicologique de Référence (VTR) est un indice qui est établi à partir de la relation entre une dose externe d'exposition à une substance dangereuse et la survenue d'un effet néfaste. Les valeurs toxicologiques de référence proviennent de différents organismes dont la notoriété internationale est variable.

Pour accéder à une information actualisée, nous conseillons au lecteur de se reporter - soit au document "Point sur les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR) - mars 2009" disponible sur le site internet de l'INERIS http://www.ineris.fr/index.php?module=doc&action=getDoc&id_doc_object=2813 - soit en se reportant directement sur les sites internet des organismes qui les élaborent.

3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'OEHHA, l'OMS, le RIVM, Santé Canada et l'US EPA

3.4.1.1. Effets à seuil

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

| Substance chimique (n° CAS) | Source | Voie d'exposition | Facteur d'incertitude | Valeur de référence | Année de révision |
|-----------------------------|--------------|---------------------------|-----------------------|---|-------------------|
| Formaldéhyde (50-00-0) | ATSDR | Inhalation (aiguë) | 10 | MRL = $5 \cdot 10^{-2}$ mg.m ⁻³ (0,04 ppm) | 1999 |
| | | Inhalation (subchronique) | 30 | MRL = $4 \cdot 10^{-2}$ mg.m ⁻³ (0,03 ppm) | 1999 |
| | | Inhalation (chronique) | 30 | MRL = 10^{-2} mg.m ⁻³ (0,008 ppm) | 1999 |
| | | Orale (subchronique) | 100 | MRL = 0,3 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ | 1999 |
| | | Orale (chronique) | 100 | MRL = 0,2 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ | 1999 |
| | US EPA | Orale (chronique) | 100 | RfD = 0,2 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ | 1990 |
| | OMS | Orale | 100 | DJT = 0,15 mg.kg ⁻¹ | 2006 |
| | Santé Canada | Orale | 100 | CA = 2,6 mg.L ⁻¹ | 2001 |
| | OEHHA | Inhalation (chronique) | 10 | REL = 9 µg.m ⁻³ | 2008 |

FORMALDEHYDE

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

L'ATSDR propose un MRL de 5.10^{-2} mg.m⁻³ (0,04 ppm) pour une exposition aiguë par inhalation

Cette valeur est dérivée d'un LOAEC de 0,4 ppm (0,5 mg.m⁻³) qui tient compte des effets irritants et inflammatoires du formaldéhyde sur les muqueuses nasales chez l'homme (Pazdrak *et al.*, 1993).

Facteurs d'incertitude : un facteur de 9 arrondi à 10 a été appliqué (3 pour l'utilisation d'un LOAEC et 3 pour tenir compte des populations dites sensibles).

L'ATSDR propose un MRL de 4.10^{-2} mg.m⁻³ (0,03 ppm) pour une exposition subchronique par inhalation

Le MRL est dérivé d'un NOAEL de 0,98 ppm (1,2 mg.m⁻³) défini sur la base d'une étude chez le singe prenant en compte l'augmentation de lésions métaplasiques et hyperplasiques au niveau des cavités nasales (Rusch *et al.*, 1983).

Facteurs d'incertitude : un facteur de 30 a été appliqué (3 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, 10 pour la variabilité au sein de la population)

L'ATSDR propose un MRL de 0,01 mg.m⁻³ ou 10 µg.m⁻³ (0,008 ppm) pour une exposition chronique par inhalation

Le MRL est dérivé d'un LOAEC de 0,24 ppm (0,3 mg.m⁻³) défini à partir d'une étude chez l'homme mettant en évidence l'augmentation de lésions de l'épithélium nasal en atmosphère professionnelle (Holmstrom *et al.*, 1989).

Facteurs d'incertitude : un facteur de 30 est retenu (3 pour l'utilisation d'un LOAEC, 10 pour la variabilité au sein de la population).

L'OEHHA propose un REL de 9 µg.m⁻³ pour une exposition chronique par inhalation (2008).

Cette valeur a été calculée à partir d'une étude épidémiologique réalisée chez 66 travailleurs exposés durant 1 à 36 ans (moyenne 10 ans) à une concentration moyenne de 0,21 ppm (0,26 mg.m⁻³) de formaldéhyde (Wilhelmsson et Holmstrom, 1992). Un groupe témoin était constitué de 36 personnes travaillant dans une agence gouvernementale et exposés à une concentration moyenne de 0,07 ppm (0,09 mg.m⁻³). Les effets observés chez les 66 travailleurs étaient des irritations oculaires et nasales et des lésions histologiques de l'épithélium nasal (rhinite, métaplasie squameuse, dysplasie). La concentration moyenne de 0,26 mg.m⁻³ est considérée comme un LOAEC tandis que la concentration moyenne de

FORMALDEHYDE

0,09 mg.m⁻³ est considérée comme un NOAEC. Ce NOAEC est donné pour une exposition discontinue.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 10 a été appliqué pour les variations intra-spécifiques.

L'ATSDR propose un MRL par voie orale de 0,3 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition subchronique (1999)

Cette valeur est basée sur l'existence d'effets gastro-intestinaux chez des rats exposés 4 semaines au formaldéhyde par l'eau de boisson, pour lesquels un NOAEL de 25 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été établi (Til *et al.*, 1988b).

Facteurs d'incertitude : un facteur de 100 a été appliqué (10 pour la variabilité au sein de la population et 10 pour l'extrapolation de données animales vers l'homme).

L'ATSDR propose un MRL par voie orale de 0,2 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique (1999)

Cette valeur a été calculée en appliquant un facteur d'incertitude de 100 au NOAEL de 15 mg.kg⁻¹.j⁻¹ établi lors d'une étude de deux ans chez le rat au cours de laquelle des irritations de l'estomac ont pu être observées (Til *et al.*, 1989). La valeur calculée de 0,15 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été arrondie à 0,2 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 100 a été appliqué (10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, 10 pour la variabilité au sein de la population).

L'US EPA (IRIS) propose un RfD par voie orale de 0,2 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique (1990)

Cette valeur a été calculée en appliquant un facteur d'incertitude de 100 au NOAEL de 15 mg.kg⁻¹.j⁻¹ établi lors d'une étude de deux ans chez le rat au cours de laquelle des irritations de l'estomac ont pu être observées (Til *et al.*, 1989). La valeur calculée de 0,15 mg.kg⁻¹.j⁻¹ a été arrondie à 0,2 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 100 a été appliqué (10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, 10 pour la variabilité au sein de la population).

L'OMS propose une DJT de 0,15 mg.kg⁻¹ (OMS IPCS, 2006).

Cette valeur a été calculée en appliquant un facteur d'incertitude de 100 au NOAEL de 15 mg.kg⁻¹.j⁻¹ établi lors d'une étude de deux ans chez le rat au cours de laquelle des irritations de l'estomac ont pu être observées (Til *et al.*, 1989).

FORMALDEHYDE

Facteurs d'incertitude : un facteur de 100 a été appliqué pour les variations inter et intra-spécifiques.

Santé Canada propose une CA de 2,6 mg.L⁻¹ pour une exposition par voie orale dans l'eau de boisson (2001).

Cette valeur a été calculée à partir de l'étude de Til *et al.*, (1989), au cours de laquelle des rats ont été exposés au formaldéhyde *via* l'eau de boisson durant 2 ans, à des concentrations allant jusqu'à 82 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (1 900 mg.L⁻¹) chez les animaux mâles. Un NOEL de 260 mg.L⁻¹ a été établi pour les effets gastro-intestinaux chez les mâles.

Santé Canada exprime la concentration admissible (CA) en mg.L⁻¹ et non en mg.kg⁻¹.j⁻¹ car cet organisme considère que les effets gastro-intestinaux observés sont plutôt liés à la concentration de formaldéhyde consommée, plutôt qu'à un effet cumulatif.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 100 a été appliqué pour les variations inter et intra-spécifiques.

3.4.1.2. Effets sans seuil

Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

| Substance chimique | Source | Voie d'exposition | Valeur de référence | Année de révision |
|--------------------|--------------|-------------------|---|-------------------|
| Formaldéhyde | US EPA | Inhalation | ERU _i = 1,3.10 ⁻⁵ (µg.m ⁻³) ⁻¹ | 1991 |
| | Santé Canada | Inhalation | CT _{0,05} = 9,5 mg.m ⁻³ | 2000 |
| | OEHHA | Inhalation | ERU _i = 6.10 ⁻⁶ (µg.m ⁻³) ⁻¹ | 2008 |

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

L'US EPA (IRIS) propose une valeur d'excès de risque unitaire par inhalation (ERU_i) de 1,3.10⁻⁵ (µg.m⁻³)⁻¹ soit 1,1.10⁻⁵ ppm⁻¹ (1991)

Cette valeur a été calculée à partir de l'étude de Kerns *et al.* (1983), qui avait pour but de déterminer l'incidence de tumeurs nasales malignes chez des rats Fischer 344 mâles, exposés par inhalation à des concentrations de 0 - 2 - 5,6 - 14,3 ppm de formaldéhyde pendant deux ans. Les auteurs ont observé à la fin de l'étude (sur une période de 6 à 30 mois suivant l'arrêt de l'exposition) la présence de carcinomes au niveau des cavités nasales chez 51 mâles sur 117 et 52 femelles sur 115 dans le lot de rats exposés à 14,3 ppm. Ce type de tumeur n'a été observé que chez deux rats (1 mâle et 1 femelle) dans le groupe exposé à 5,6 ppm.

Méthode d'extrapolation : modèle multi-étapes linéarisé.

FORMALDEHYDE

Selon les recommandations de l'US EPA, le risque unitaire ne devrait pas être utilisé si la concentration dans l'air dépasse $8.10^2 \mu\text{g.m}^{-3}$ soit 0,65 ppm (non approprié).

Santé Canada propose une $CT_{0,05}$ de $9,5 \text{ mg.m}^{-3}$ pour une exposition par inhalation (2000).

Cette valeur correspond à la dose pour laquelle on observe une augmentation de 5 % de l'incidence de cancers. Elle a été calculée à partir d'une étude de cancérogénèse expérimentale réalisée chez le rat, exposé par inhalation au formaldéhyde et pour laquelle une augmentation des tumeurs nasales a été observée (Monticello *et al.*, 1996).

Le modèle utilisé prend en compte les doses de formaldéhyde délivrées au niveau des voies aériennes supérieures chez l'homme et l'animal.

L'OEHHA propose un ERU_i de $6.10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ pour une exposition par inhalation (2008).

Cette valeur est issue de la même étude que celle utilisée par l'US EPA pour son ERU_i (voir ci-dessus). La méthode employée est un modèle multi-étapes linéarisé, avec une extrapolation pharmacocinétique des données de dosimétrie moléculaire aux données d'incidence de tumeurs.

3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS

| Substance chimique (CAS) | Source | Type d'effet | Voie d'exposition | Facteur d'incertitude | Valeur de référence | Année de révision |
|---------------------------|--------------|--------------|---------------------------|-----------------------|---|-------------------|
| Formaldéhyde (50-00-0) | ATSDR | A seuil | Inhalation (Aiguë) | 10 | $MRL = 5.10^{-2} \text{ mg.m}^{-3}$ (0,04 ppm) | 1999 |
| | ATSDR | A seuil | Inhalation (Subchronique) | 30 | $MRL = 4.10^{-2} \text{ mg.m}^{-3}$ (0,03 ppm) | 1999 |
| | OEHHA | A seuil | Inhalation (Chronique) | 10 | $REL = 9.10^{-3} \text{ mg.m}^{-3}$ | 2008 |
| | ATSDR | A seuil | Orale (Subchronique) | 100 | $MRL = 0,3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ | 1999 |
| | OMS | A seuil | Orale (Chronique) | 100 | $DJT = 0,15 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ | 2004 |
| | Santé Canada | Sans seuil | Inhalation | - | $CT_{0,05} = 9,5 \text{ mg.m}^{-3}$ soit $5,26.10^{-6}$ $(\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ | 2000 |

FORMALDEHYDE

Justification scientifique du choix des valeurs toxicologiques de référence

Valeurs toxicologique de référence pour un effet à seuil :

Voie d'exposition inhalation :

- Exposition aiguë

Une seule VTR est proposée par les 6 bases internationales : la VTR de $5.10^{-2} \text{ mg.m}^{-3}$ de l'ATSDR est établie à partir de l'étude de Pazdrak *et al.* (1993). Cette valeur est dérivée d'un LOAEC de 0,4 ppm ($0,5 \text{ mg.m}^{-3}$) qui tient compte des effets irritants et inflammatoires du formaldéhyde sur les muqueuses nasales chez l'homme. Un facteur de 9, arrondi à 10, a été appliqué (3 pour l'utilisation d'une LOAEC et 3 pour tenir compte des populations dites sensibles).

- Exposition subchronique

Une seule VTR est proposée par les 6 bases internationales : la VTR de $4.10^{-2} \text{ mg.m}^{-3}$ est établie à partir d'une étude de Rusch *et al.* (1983). La valeur est dérivée d'un NOAEL de 0,98 ppm ($1,2 \text{ mg.m}^{-3}$), défini sur la base d'une étude chez le singe prenant en compte l'augmentation de lésions métaplasiques et hyperplasiques au niveau des fosses nasales. Un facteur de 30 a été appliqué (3 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, 10 pour la variabilité au sein de la population).

- Exposition chronique

Deux VTR sont proposées (ATSDR et OEHHA), celle de l'ATSDR n'est pas retenue car la dose de référence proposée est un LOAEC, alors que l'OEHHA propose un NOAEC. Cette valeur a été calculée à partir d'une étude épidémiologique réalisée chez 66 travailleurs exposés durant 1 à 36 ans (moyenne 10 ans) à une concentration moyenne de 0,21 ppm ($0,26 \text{ mg.m}^{-3}$) de formaldéhyde (Wilhelmsson et Holmstrom, 1992). Ce NOAEL est donné pour une exposition discontinue. Un facteur de 10 a été appliqué pour les variations intra-spécifiques.

Voie d'exposition orale :

- Exposition subchronique

Une seule VTR est proposée par les 6 bases internationales : elle est basée sur l'existence d'effets gastro-intestinaux chez des rats exposés 4 semaines au formaldéhyde par l'eau de boisson pour lesquels un NOAEL de $25 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été établi (Til *et al.*, 1988b). Un facteur de 100 a été appliqué (10 pour la variabilité au sein de la population et 10 pour l'extrapolation de données animales vers l'homme).

FORMALDEHYDE

- Exposition chronique

Quatre VTR sont proposées, elles sont toutes basées sur l'étude de Til *et al.* (1989) et sont toutes équivalentes. La valeur de l'OMS a été retenue car il s'agit de la valeur la plus récente et la plus pénalisante (car non arrondie). Cette valeur de $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été calculée en appliquant un facteur d'incertitude de 100 (pour les variations inter et intra-spécifiques) au NOAEL de $15 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Cette étude a été réalisée chez le rat pendant 2 ans. Des irritations de l'estomac ont pu être observées lors de celle-ci.

Valeurs toxicologiques de référence pour un effet sans seuil :

Voie d'exposition inhalation :

Trois valeurs sont recensées dans les bases internationales : celles de l'US EPA et de l'OEHHA sont basées sur la même étude de Kerns *et al.* (1983). Celle de Santé Canada est issue d'une étude de Monticello *et al.* (1996). Les deux études sont effectuées sur 2 ans, chez le rat et les doses employées sont très similaires. Les effets observés sont une augmentation des tumeurs nasales dans les 2 études. La valeur retenue est celle de Santé Canada qui est basée sur l'étude la plus récente, et pour laquelle l'incidence de tumeurs observée est la plus marquée. Cette valeur correspond à la dose pour laquelle une augmentation de 5 % de l'incidence de cancers nasaux est observée.

FORMALDEHYDE

4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES

Les données écotoxicologiques présentées dans les paragraphes suivants sont issus des divers rapports et monographies disponibles sur le formaldéhyde (OCDE, 2002 ; NICNAS, 2006 ; IPCS, 2002 ; RIVM 2002) ainsi que des résultats issus de la littérature scientifique. Les références bibliographiques aux auteurs sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont pas fait l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche.

4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë

4.1.1 Organismes aquatiques

Le tableau suivant résume les différentes données disponibles concernant l'écotoxicité aiguë du formaldéhyde pour les organismes des principaux niveaux trophiques du milieu aquatique (milieu d'eau douce et milieu marin).

| | Espèce | Critère d'effet | Valeur (mg.L ⁻¹) | Référence |
|-------------|--------------------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Algues | <i>Scenedesmus quadricauda</i> | CE ₅₀ (24 h) | 14,7 | Tisler et Zagorc-Koncan, 1997 |
| Invertébrés | <i>Daphnia pulex</i> | CE ₅₀ (48 h) | 5,8 | Tisler et Zagorc-Koncan, 1997 |
| Invertébrés | <i>Daphnia pulex</i> | CE ₅₀ (48 h) | 14,8 | Cooney et Bourgoïn, 2001 |
| Invertébrés | <i>Daphnia pulex</i> | CE ₅₀ (48 h) | 12,2 | Cooney et Bourgoïn, 2001 |
| Invertébrés | <i>Daphnia magna</i> | CE ₅₀ (24 h) | 14,7 | Bringmann et Kühn, 1982 |
| Invertébrés | <i>Daphnia magna</i> | CE ₅₀ (24 h) | 18,2 | Bringmann et Kühn, 1977 |
| Invertébrés | <i>Daphnia magna</i> | CE ₅₀ (48 h) | 29 | Janssen et Persoone, 1993 |
| Invertébrés | <i>Daphnia magna</i> | CE ₅₀ (48 h) | 7,6 | Nazarenko, 1960 |
| Invertébrés | <i>Daphnia magna</i> | CE ₅₀ (96 h) | 20 | Prasad, 1980 |
| Invertébrés | <i>Ceriodaphnia dubia</i> | CE ₅₀ (48 h) | 11,9 | Vasu, 1990 |
| Invertébrés | <i>Ceriodaphnia dubia</i> | CE ₅₀ (48 h) | 11,4 | Vasu, 1990 |
| Invertébrés | <i>Ceriodaphnia dubia</i> | CE ₅₀ (48 h) | 12,9 | Vasu, 1990 |
| Invertébrés | <i>Ceriodaphnia dubia</i> | CE ₅₀ (48 h) | 9,5 | Cooney et Bourgoïn, 2001 |
| Invertébrés | <i>Ceriodaphnia dubia</i> | CE ₅₀ (48 h) | 9,6 | Cooney et Bourgoïn, 2001 |
| Invertébrés | <i>Cypridopsis vidua</i> | CL ₅₀ (96 h) | 68,6 | Cooney et Bourgoïn, 2001 |
| Invertébrés | <i>Cypridopsis vidua</i> | CL ₅₀ (96 h) | 54,4 | Cooney et Bourgoïn, 2001 |

FORMALDEHYDE

| | | | | |
|-------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------|-----------------------------|
| Invertébrés | <i>Cypridopsis vidua</i> | CL ₅₀ (96 h) | 68,2 | Cooney et Bourgoïn, 2001 |
| Invertébrés | <i>Cypridopsis sp.</i> | CL ₅₀ (96 h) | 0,46 | Bills <i>et al.</i> , 1977 |
| Invertébrés | <i>Palaemonetes kadiakensis</i> | CL ₅₀ (96 h) | 187,6 | Bills <i>et al.</i> , 1977 |
| Invertébrés | <i>Corbicula sp.</i> | CL ₅₀ (96 h) | 50,8 | Bills <i>et al.</i> , 1977 |
| Invertébrés | <i>Corbicula sp.</i> | CL ₅₀ (96 h) | 35,2 | Chandler et Marking, 1979 |
| Invertébrés | <i>Corbicula sp.</i> | CL ₅₀ (96 h) | 46,7 | Chandler et Marking, 1979 |
| Invertébrés | <i>Helisoma sp.</i> | CL ₅₀ (96 h) | 37,5 | Bills <i>et al.</i> , 1977 |
| Invertébrés | <i>Notonecta sp.</i> | CL ₅₀ (96 h) | 336,8 | Bills <i>et al.</i> , 1977 |
| Invertébrés | <i>Chironomus sp.</i> | CL ₅₀ (96 h) | 450 | Prasad, 1980 |
| Poissons | <i>Ameiurus melas</i> | CL₅₀ (96 h) | 24,8 | Bills <i>et al.</i> , 1977 |
| Poissons | <i>Ictalurus punctatus</i> | CL ₅₀ (96 h) | 26,3 | Bills <i>et al.</i> , 1977 |
| Poissons | <i>Lepomis cyanellus</i> | CL ₅₀ (96 h) | 69,2 | Bills <i>et al.</i> , 1977 |
| Poissons | <i>Lepomis macrochirus</i> | CL ₅₀ (96 h) | 40 | Bills <i>et al.</i> , 1977 |
| Poissons | <i>Micropterus dolomieu</i> | CL ₅₀ (96 h) | 54,4 | Bills <i>et al.</i> , 1977 |
| Poissons | <i>Micropterus salmoides</i> | CL ₅₀ (96 h) | 57,2 | Bills <i>et al.</i> , 1977 |
| Poissons | <i>Oncorhynchus mykiss</i> | CL ₅₀ (96 h) | 47,2 | Bills <i>et al.</i> , 1977 |
| Poissons | <i>Salmo salar</i> | CL ₅₀ (96 h) | 69,2 | Bills <i>et al.</i> , 1977 |
| Poissons | <i>Salvelinus namaycush</i> | CL ₅₀ (96 h) | 40 | Bills <i>et al.</i> , 1977 |
| Poissons | <i>Pimephales promelas</i> | CL₅₀ (96 h) | 24,1 | Geiger <i>et al.</i> , 1990 |
| Poissons | <i>Oncorhynchus mykiss</i> | CL ₅₀ (96 h) | 1020 | McKim <i>et al.</i> , 1976 |
| Poissons | <i>Morone saxatilis</i> | CL₅₀ (96 h) | 6,7 | Wellborn, 1969 |
| Amphibiens | <i>Rana pipiens</i> | CL ₅₀ (72 h) | 8,7 | Helms, 1967 |
| Amphibiens | <i>Bufo sp.</i> | CL ₅₀ (72 h) | 18,6 | Helms, 1967 |
| Amphibiens | <i>Rana catesbeiana</i> | CL ₅₀ (72 h) | 9,5 | Helms, 1967 |

Les remarques suivantes peuvent être formulées sur les essais présentés dans ce tableau :

Algues

L'écotoxicité du formaldéhyde chez *Scenedesmus quadricauda* (algue verte) a été évaluée par la mesure de l'inhibition de la consommation d'oxygène. Les résultats obtenus après 24 heures d'exposition indiquent des valeurs de CE₁₀= 3,6 mg.L⁻¹ et de CE₅₀= 14,7 mg.L⁻¹. (Tisler et Zagorc-Koncan, 1997).

FORMALDEHYDE

Invertébrés

Les essais valides réalisés sur les invertébrés présentent des valeurs de CE_{50} s'échelonnant de $0,46 \text{ mg.L}^{-1}$ pour l'espèce la plus sensible (*Cypridopsis* sp.) à $336,8 \text{ mg.L}^{-1}$ (*Notonecta* sp.) (Bills *et al.*, 1977). Cependant, bien que jugée valide, le résultat obtenu chez *Cypridopsis* n'est pas reproductible au regard des résultats d'autres auteurs (Hohreiter et Rigg, 2001). De plus aucune information n'est disponible concernant les concentrations testées, ainsi que la réponse des témoins dans l'essai.

En outre, l'essai réalisé sur *Daphnia pulex*, suivant les lignes directrices de l'OCDE 202 (1984), indique une valeur de $CE_{50} = 5,8 \text{ mg.L}^{-1}$ (intervalle de confiance = $4,3 - 7,8 \text{ mg.L}^{-1}$) (Tisler et Zagorc-Koncan, 1997). Cette valeur est considérée comme étant la plus faible valeur fiable pour estimer l'écotoxicité du formaldéhyde chez les invertébrés aquatiques et a été validée par l'OCDE (OCDE, 2002).

Poissons

L'écotoxicité aiguë du formaldéhyde a été étudiée sur différentes espèces de poissons d'eau douce et de poissons marins. Les résultats obtenus pour la CL_{50} (96 heures) sont variables et s'échelonnent de $6,7 \text{ mg.L}^{-1}$ à 1020 mg.L^{-1} en fonction de la sensibilité des espèces.

L'espèce marine *Morone saxatilis* apparaît comme étant la plus sensible avec une valeur de $CL_{50} = 6,7 \text{ mg.L}^{-1}$ obtenue lors d'un essai statique réalisé avec une solution de formaldéhyde (37%) (Wellborn, 1969).

Concernant les espèces d'eau douce, les plus faibles valeurs de CL_{50} ($24,1$ et $24,8 \text{ mg.L}^{-1}$) ont été obtenues lors d'essais réalisés en flux continu avec *Pimephales promelas* (Geiger *et al.*, 1990) et *Ameiurus melas* (Bills *et al.*, 1977), respectivement.

D'autres auteurs (Helms, 1967 ; Juhnke et Lüdemann, 1978) ont effectué des essais sur poissons. Les résultats obtenus sont du même ordre de grandeur que les résultats présentés.

Amphibiens

Enfin, les données disponibles concernant les amphibiens indiquent que la sensibilité de ces organismes est similaire à celle des poissons. La médiane des CE_{50-72h} aiguës s'étend de 10 mg.L^{-1} à 20 mg.L^{-1} (Hohreiter et Rigg, 2001). Helms (1967) rapporte une $CE_{50-72h} = 8,7 \text{ mg.L}^{-1}$ pour *Rana pipiens* et une $CE_{50-72h} = 18,6 \text{ mg.L}^{-1}$ pour *Bufo* sp.

4.1.2 Organismes terrestres

Peu de données sont disponibles à notre connaissance concernant les effets du formaldéhyde sur les organismes terrestres. Pour la majorité des études disponibles, aucun critère d'effet n'a été rapporté. Certaines études mettent en évidence chez les végétaux (*Brassica rapa*, *Pinus ellotti*) des réductions de la croissance foliaire, de la biomasse et de l'inflorescence

FORMALDEHYDE

après exposition pendant 40 jours à des atmosphères contenant du formaldéhyde ($18 \mu\text{g.m}^{-3}$ et $54 \mu\text{g.m}^{-3}$, 4,5 heures par nuit, 3 nuits par semaine). D'autres espèces (*Triticum aestivum* et *Populus tremuloides*) en revanche ne montrent aucun effet significatif (NICNAS, 2006).

Lockhart (1972), rapporte que le formaldéhyde (37% en solution) à une concentration de 179ml.m^{-3} de tourbe induit la mort des nématodes (IPCS, 2002).

En l'absence de précisions supplémentaires, ces données ne peuvent pas être utilisées pour le calcul de la PNECsol.

4.2 Paramètres d'écotoxicité chronique

4.2.1 Organismes aquatiques

Le tableau suivant résume les différentes données disponibles concernant l'écotoxicité chronique du formaldéhyde pour les organismes du milieu aquatique.

| | Espèce | Critère d'effet | Valeur (mg.L^{-1}) | Référence |
|-------------|--------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---|
| Algues | <i>Scenedesmus quadricauda</i> | NOEC (8 j) | 0,88 | Bringmann et Kühn, 1978 |
| Algues | <i>Microcystis aeruginosa</i> | NOEC (8 j) | 0,14 | Bringmann et Kühn, 1978 |
| Invertébrés | <i>Ceriodaphnia dubia</i> | NOEC (7 j) mortalité | 1 à 3 | Vasu <i>et al.</i> , 1990 cités par Hohreiter et Rigg, 2001 |

Les résultats obtenus lors des essais réalisés sur les algues par Bringmann et Kühn (1978) ne peuvent être considérés valides étant donné que les effets n'ont été enregistrés qu'à la fin de l'essai et que les concentrations n'ont pas été suivies au cours de l'essai.

Dans l'essai long terme sur *Ceriodaphnia dubia* réalisé par Vasu *et al.* (1990) (cités par Hohreiter et Rigg, 2001), seule la mortalité après 7 jours d'exposition a été mesurée comme critère d'effet. Aucune information concernant la croissance et la reproduction n'est disponible, de même qu'aucune précision concernant la pureté de la substance, les conditions de pH et de dureté de l'eau n'est disponible. Compte tenu de ce manque de précision, ces données ne peuvent être considérées fiables et par conséquent utilisées pour le calcul de la PNECaqua.

Aucune donnée concernant la toxicité chronique du formaldéhyde vis-à-vis des organismes benthiques n'est disponible à notre connaissance.

4.2.2 Organismes terrestres

Il n'existe pas de donnée long terme pour les organismes terrestres.

FORMALDEHYDE

5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES

5.1 Classification - Milieu de travail

France : Arrêté du 20 avril 1994 relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances chimiques complété jusqu'à la directive européenne 2004/73/CE de la Commission du 16 janvier 2009 portant la 31^e adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE.

Formaldéhyde (n°CAS : 50-00-0)

Classification : Carc. Cat. 3 ; R40 - T ; R23/24/25 - C ; R34 - R43

Indication(s) de danger : T

Phrase(s) de risque : R 23/24/25 - 34 - 40 - 43

Conseil(s) de prudence : S 1/2 - 26 - 36/37/39 - 45 - 51

Limites de concentration :

| | |
|-----------------|------------------------------|
| C ≥ 25 % | T; R23/24/25-34-40-43 |
| 5 % ≤ C < 25 % | Xn; R20/21/22-36/37/38-40-43 |
| 1 % ≤ C < 5 % | Xn; R40-43 |
| 0,2 % ≤ C < 1 % | Xi; R43 |

Europe : Règlement (CE) N° 1272/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006.

Codes des classes, catégories de dangers et mentions de danger :

| | |
|---------------|--------------------|
| Carc. 2 | H351 |
| Acute Tox. 3 | H301 - H311 - H331 |
| Skin Corr. 1B | H314 |
| Skin Sens. 1 | H317 |

FORMALDEHYDE

5.2 Indices Biologiques d'Exposition

France : ND 2245-202-06 "Indices biologiques d'exposition" et base de données BIOTOX (INRS).

Indices biologiques d'exposition :

Acide formique urinaire :

Valeurs de référence dans la population générale : Acide formique urinaire < 23 mg.g⁻¹ de créatinine

5.3 Valeurs utilisées en milieu de travail

France : Notes documentaires INRS ED 984 (2008) "Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France".

Air : 0,5 ppm (VME); 1 ppm (VLE)

5.4 Valeurs utilisées pour la population générale

5.4.1 Qualité des eaux de consommation

France : Décret n° 2001 - 1220 du 20 décembre 2001 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine à l'exclusion des eaux minérales naturelles.

Non concerné

UE : Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (CE, 1998).

Non concerné

OMS : Directives de qualité pour l'eau de boisson (2008)

0,9 mg.L⁻¹

5.4.2 Qualité de l'air

France :

- Décret n° 2002-213 du 15 février 2002 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.

FORMALDEHYDE

- Décret n° 2003-1085 du 12 novembre 2003 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.

UE :

- Directive 2008/50/CE du parlement européen et du conseil du 21 mai 2008 concernant la qualité de l'air ambiant et un air pur pour l'Europe (CE, 2008).
Non concerné.
- Directive 2004/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004 concernant l'arsenic, le mercure, le nickel et les hydrocarbures aromatiques dans l'air ambiant (CE, 2004).
Non concerné.

OMS : Directives de qualité pour l'air (2000)

100 µg.m⁻³ pendant 30 minutes.

5.4.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques

Le formaldéhyde d'origine endogène peut subir un certain nombre d'oxydation et notamment se transformer acide formique, éliminé par voie urinaire. Les valeurs indiquées dans le tableau sont donc représentatives des valeurs moyennes observées chez des sujets non exposés au formaldéhyde.

| Milieux Biologiques | Valeurs de référence |
|------------------------|---|
| Sang (formaldéhyde) | 2,61 ± 0,41 µg.g ⁻¹ |
| Urine (acide formique) | < 23 mg.g ⁻¹ . de créatinine |
| Cheveux | ND* |
| Placenta | ND* |

ND : non déterminé

Les valeurs moyennes de formaldéhyde endogène dans le sang ont été déterminées à partir d'études d'expositions contrôlées sur des volontaires sains avant exposition (Heck *et al.*, 1985).

L'acide formique est par ailleurs également une substance endogène normalement présente dans les urines (Triebig *et al.*, 1978 ; Schweda, 1985).

FORMALDEHYDE

5.5 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC). Propositions de l'INERIS

5.5.1 Compartiment aquatique

Des données de toxicité aiguë sont disponibles pour les espèces représentatives de trois niveaux trophiques. L'espèce la plus sensible retenue est *Daphnia pulex* avec une $CL_{50} = 5,8 \text{ mg.L}^{-1}$.

En conséquence, la PNEC sera obtenue par application d'un facteur d'extrapolation de 1 000 sur la valeur observée sur les invertébrés.

D'où :

$$PNEC_{EAU} = 5,8 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$$

5.5.2 Compartiment sédimentaire

Il n'existe pas de résultats valides sur organismes benthiques. Il est cependant possible de déterminer une PNEC pour le compartiment sédimentaire en utilisant la méthode du coefficient de partage (CE, 1996).

$$PNEC_{SED} = K_{SED-EAU} / RHO_{SED} \times PNEC_{EAU} \times 1\,000$$

$K_{SED-EAU}$: coefficient de partage entre les sédiments et l'eau ($1,095 \text{ m}^3.\text{m}^{-3}$)

RHO_{SED} : densité des sédiments (humides) (valeur par défaut : $1\,300 \text{ kg.m}^{-3}$)

D'où :

$$PNEC_{SED} = 4,9 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1} \text{ sédiment humide} = 12,8 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1} \text{ sédiment sec}$$

5.5.3 Compartiment terrestre

Il n'existe pas de résultats valides vis à vis des organismes terrestres. Il est cependant possible de déterminer une PNEC pour le compartiment terrestre en utilisant la méthode du coefficient de partage (Commission Européenne, 1996).

$$PNEC_{SOL} = K_{SOL-EAU} / RHO_{SOL} \times PNEC_{EAU} \times 1\,000$$

$K_{SOL-EAU}$: coefficient de partage sol eau ($0,562 \text{ m}^3.\text{m}^{-3}$)

RHO_{SOL} : densité du sol (humide) (valeur par défaut : $1\,700 \text{ kg.m}^{-3}$)

D'où :

$$PNEC_{SOL} = 1,9 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1} \text{ sol humide} = 2,2 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1} \text{ sol sec}$$

FORMALDEHYDE

6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT

6.1 Famille de substances

Composés carbonylés.

6.2 Principes généraux

6.2.1 Eau

Prélèvement

Les échantillons d'eau doivent être prélevés dans des flacons en verre, fermés par des bouchons en polypropylène comportant, sur leur surface interne en contact avec l'échantillon, des septa en téflon.

Préalablement au prélèvement, les flacons doivent être lavés à l'eau chaude et au détergent, puis rincés à l'eau du robinet et à l'eau distillée et séchés dans une étuve à 130°C. Un agent bactéricide (15 mg de pentahydrate de sulfate) est ajouté dans les flacons. Si les eaux à prélever contiennent du chlore libre, un agent réducteur (15 mg de sulfate ou de chlorure d'ammonium) est également ajouté.

Lors du prélèvement, les flacons sont remplis à ras bord afin de minimiser le volume d'espace de tête au-dessus de l'échantillon. Le prélèvement doit être effectué de manière à ne pas piéger de bulle d'air dans la phase aqueuse. L'échantillon est ensuite agité manuellement pendant 1 min.

Les échantillons sont conservés à l'obscurité dans une enceinte froide (4°C) et extraits dans un délai de 3 à 7 jours.

Extraction

Dans un premier temps, le formaldéhyde est dérivé. Puis le dérivé formé est extrait soit par extraction liquide/liquide, soit par extraction solide/liquide.

Pour la dérivation, l'échantillon est amené à pH acide (pH de 4 ou 5). Après ajout de l'agent de dérivation (2,4-dinitrophénylhydrazine DNPH ou 2,3,4,5,6-pentafluorobenzylhydroxylamine PFBHA), la solution est placée à une température de 35 à 40°C, sous agitation, pendant 1 à 2 heures.

Le dérivé formé est ensuite extrait par :

- Extraction liquide/liquide : les échantillons dérivés à la DNPH sont extraits au dichlorométhane en trois étapes successives. La phase organique est prélevée, séchée sur sulfate de sodium anhydre, puis concentrée au Kuderna-Danish. Après évaporation à sec, les composés sont re-dissous dans l'acétonitrile.

FORMALDEHYDE

- Les échantillons dérivés au PFBHA sont extraits à l'hexane, la phase organique est prélevée et lavée à l'acide. Les extraits sont ensuite conservés à 4°C pendant une durée n'excédant pas 14 jours.
- Extraction solide/liquide (pour les dérivés formés par ajout de DNPH) : la solution est saturée en sel, puis filtrée sous pompe à vide sur cartouche. Les composés sont élués de la cartouche par ajout d'acétonitrile (10 mL).

Dosage

L'analyse des extraits est effectuée soit par :

- CLHP (colonne C18 ou Zorbax ODS avec un gradient de phase mobile constitué par un mélange acétonitrile/eau) couplée à un détecteur UV/Visible, opérant à une longueur d'onde de 360 nm ;
- CPG (colonne capillaire type DB-5) couplée à un détecteur à ionisation de flamme ou à un détecteur à capture d'électrons (DCE).

La quantification est réalisée par étalonnage externe ou interne.

6.2.2 Air

Prélèvement

En ce qui concerne l'air des lieux de travail et l'air intérieur, un volume connu d'air est prélevé à l'aide d'une pompe (débit de l'ordre de 0,1 à 1,5 L.min⁻¹) et passe au travers d'un adsorbant solide (silice ou silice greffée octadécyle ou résine XAD2) imprégné d'un agent de dérivation (2,4-dinitrophénylhydrazine ou 2-hydroxyméthylpipéridine). Les vapeurs de formaldéhyde sont piégées sur la cartouche sous forme dérivée (hydrazone ou oxazolidine). Après prélèvement, la cartouche est placée dans un flacon en verre fermé hermétiquement, puis stockée à 4°C. L'extraction doit être effectuée dans les 15 à 30 jours suivant le prélèvement.

Dans le cadre de mesures réalisées à l'émission d'installations industrielles (émissions canalisées), le prélèvement peut être réalisé :

- Par adsorption sur un solide imprégné de DNPH (voir méthode décrite précédemment), après dilution des gaz à analyser en cas de présence d'humidité ;
- Ou par barbotage dans une série de flacons laveurs, avec une solution d'absorption appropriée (solution aqueuse à pH acide de 2,4-dinitrophénylhydrazine ou DNPH) permettant de piéger le formaldéhyde et de le dériver en 2,4-dinitrophénylhydrazone.

Le prélèvement d'air ambiant peut être effectué selon les deux modes décrits ci-dessus (absorbants ou support solide). L'agent de dérivation peut être remplacé par un réactif

FORMALDEHYDE

(solution acide de pararosaniline, acide chromotrope) permettant de transformer le formaldéhyde en chromophore.

Extraction

Le formaldéhyde provenant de l'effluent gazeux est piégé sous la forme d'un dérivé 2,4-dinitrophénylhydrazone dans les solutions aqueuses de DNPH. Il est ensuite extrait par extraction liquide/liquide au dichlorométhane en trois étapes successives. Les extraits sont évaporés à sec, le composé étant re-dissous dans l'acétonitrile.

Le formaldéhyde provenant de l'effluent gazeux est piégé sous forme dérivé (2,4-dinitrophénylhydrazone) sur adsorbant solide. Il est ensuite désorbé par élution de la cartouche à l'acétonitrile (cas des cartouches imprégnées de DNPH) ou par mise en contact de la cartouche avec du toluène et agitation aux ultrasons (cas des cartouches imprégnées de 2-hydroxyméthylpipéridine).

Dans le cas de la dérivation du formaldéhyde en chromophore, l'analyse est effectuée directement sans extraction préalable.

Dosage

L'analyse des extraits est effectuée soit par :

- CLHP (colonne C18 ou Zorbax ODS avec un gradient de phase mobile constitué par un mélange acétonitrile/eau) couplée à un détecteur UV/Visible, opérant à une longueur d'onde de 360 nm ;
- CPG (colonne capillaire type DB-5) couplée à un détecteur à ionisation de flamme (DIF) ou à un spectromètre de masse (SM) ou à un détecteur spécifique azote/phosphore (DNP) ;
- Spectrophotométrie UV/visible à une longueur d'onde de 550 nm.

La quantification est réalisée par étalonnage externe ou interne.

6.2.3 Sols

Prélèvement

Aucune consigne n'est stipulée sur le prélèvement.

Avant extraction, les échantillons sont homogénéisés par agitation et les particules solides de grosse taille sont éliminées. Si l'échantillon n'est pas sec, le pourcentage de masse sèche doit être mesuré.

Les échantillons sont conservés à 4°C et extraits dans les 24 heures après le prélèvement.

FORMALDEHYDE

Extraction

L'échantillon de sol (25 g) est acidifié par ajout de 500 mL de solution tampon de pH 5 et extrait par centrifugation (30 tr.min⁻¹ pendant 18 heures). L'extrait est ensuite filtré sur papier en fibre de verre et conservé à 4°C.

Si l'échantillon est relativement chargé, une étape supplémentaire de purification sera effectuée : centrifugation à 2 500 tr.min⁻¹ pendant 10 min et filtration du surnageant sur papier en fibre de verre.

Un volume d'extrait (1 à 10 mL) est prélevé et dilué à 100 mL avec une eau de référence (exempte de composé organique). Les composés sont ensuite dérivés par acidification du milieu (pH 5), ajout d'agent de dérivation (2,4-dinitrophénylhydrazine DNPH) et mise sous agitation à 40°C pendant une heure.

Les dérivés formés sont extraits soit par extraction liquide/liquide au dichlorométhane, soit par extraction liquide/solide (voir paragraphe 6.2.1.).

Dosage

L'analyse des extraits est effectuée par CLHP (sur colonne C₁₈ avec un gradient de phase mobile constitué par un mélange acétonitrile/eau) couplée à un détecteur UV/Visible, opérant à une longueur d'onde de 360 nm. La quantification est réalisée par étalonnage externe.

6.2.4 Autres compartiments

Il existe suffisamment de méthodes dans les matrices eau, air, sol pour faire une recherche dans un autre compartiment.

Prélèvement

Sans objet

Extraction

Sans objet

Dosage

Sans objet

FORMALDEHYDE

6.3 Principales méthodes

6.3.1 Eau

- A. EPA Test Methods, Method 8315A (décembre 1996): Determination of carbonyl compounds by high performance liquid chromatography (HPLC).

Domaine d'application

Cette méthode décrit l'extraction et l'analyse de composés carbonyles (dont le formaldéhyde) dans différentes matrices (air, eau, sol). Elle mentionne deux procédures selon le type de matrice traitée (procédure 1 pour des échantillons d'eau, de sol et d'effluents gazeux canalisés prélevés selon la méthode US EPA 0011 et procédure 2 pour des échantillons d'air intérieur prélevés selon la méthode US EPA 0100).

En ce qui concerne l'analyse du formaldéhyde dans l'eau, selon qu'il s'agisse d'une extraction liquide/solide ou d'une extraction liquide/liquide, les limites de détection sont respectivement de 6,2 et 23,2 $\mu\text{g.L}^{-1}$. La méthode est applicable sur une gamme de concentrations allant de 30 à 2 000 $\mu\text{g.L}^{-1}$, la justesse de la méthode a été vérifiée par des essais inter-laboratoires et aucun effet matrice n'a été observé en effectuant des tests sur une eau souterraine.

Pour ce qui est de l'analyse de formaldéhyde dans l'air intérieur, les limites de détection vont de 1,45 à 0,03 ppb (v/v) pour des volumes d'air compris entre 10 et 500 L.

Principe

Pour les échantillons gazeux prélevés selon la méthode US EPA 0011, les composés sont extraits des solutions d'absorption par extraction liquide/liquide au dichlorométhane. Pour les échantillons gazeux prélevés selon la méthode US EPA 0100, les composés sont élués de la cartouche par ajout d'acétonitrile.

Pour les échantillons aqueux et solides, les composés sont extraits soit par extraction liquide/liquide au dichlorométhane, soit par extraction sur phase solide et élution par ajout d'acétonitrile. Quelle que soit la matrice de départ, l'analyse de l'extrait est ensuite effectuée par CLHP couplée à un spectromètre UV/Visible.

Interférences

Des problèmes d'interférences peuvent être dus aux solvants, aux réactifs ou à la verrerie. Les réactifs et solvants doivent être de haute pureté. Il peut être nécessaire de distiller les solvants pour les purifier. La verrerie doit être soigneusement nettoyée avant usage. Le port des gants en polyéthylène est recommandé afin de minimiser les risques de contaminations extérieures.

Des problèmes d'interférences peuvent également être liés à une contamination de l'agent de dérivation (DNPH) par le formaldéhyde, composé ubiquitaire dans l'environnement. Il est

FORMALDEHYDE

conseillé de purifier la DNPH par la méthode de recristallisation multiple dans l'acétonitrile à 40-60°C.

Des interférences plus spécifiquement liées à la matrice étudiée peuvent apparaître et nécessiter une modification de la phase mobile utilisée en CLHP ou une étape complémentaire de purification de l'échantillon.

6.3.2 Air

B. NF EN ISO 16000-2 - Air intérieur - Partie 2 : stratégie d'échantillonnage du formaldéhyde (juillet 2006)

Domaine d'application

Cette norme permet la planification des mesurages de la pollution au formaldéhyde dans l'air intérieur. La planification soigneuse de l'échantillonnage et la stratégie globale jouent un rôle important dans le résultat final.

Principe

La méthode décrit des méthodes de mesure et une stratégie d'échantillonnage. Les méthodes de mesure sont réparties en mesurages de courte durée par échantillonnage actif, en mesurage de longue durée avec des échantillonnages actifs ou diffusifs, en mesurages continus et en essais de dépistage.

Avant de pouvoir effectuer un mesurage dans l'air intérieur, il faut avoir clairement défini son objectif. Il faut vérifier la conformité avec la valeur de référence, déterminer les concentrations maximales, vérifier l'efficacité des actions correctives et déterminer la concentration moyenne sur une durée plus longue.

C. NF ISO 16000-3 - Air intérieur - Partie 3 : dosage du formaldéhyde et d'autres composés carbonylés - Méthode par échantillonnage actif (janvier 2002)

Domaine d'application

La norme décrit un mode opératoire pour le dosage du formaldéhyde et d'autres composés carbonylés dans l'air. La plage de concentration est comprise entre 1 µg.m⁻³ et 1 mg.m⁻³. La méthode se prête à l'échantillonnage du formaldéhyde à long terme (1 H à 24 H) ou à court terme (5 min à 60 min).

FORMALDEHYDE

D. NF ISO 16000-4 - Air intérieur - Partie 4 : dosage du formaldéhyde - Méthode par échantillonnage diffusif (avril 2006)

Domaine d'application

La norme décrit une méthode par échantillonnage diffusif - désorption de solvant - chromatographie en phase liquide haute performance pour l'analyse du formaldéhyde dans l'air. La gamme de concentration est comprise entre 0,001 mg.m⁻³ et 1,0 mg.m⁻³ pour une période d'échantillonnage comprise entre 24 H et 72 H.

Principe

La vapeur de formaldéhyde migre à l'intérieur du préleveur par diffusion et est recueillie sur une bande de cellulose, chargée de gel de silice imprégnée de DNPH et d'acide phosphorique. L'hydrazone formé est désorbé par de l'acétonitrile. La solution obtenue est analysée par HPLC/UV.

Interférences

L'ozone peut entraîner des interférences négatives.

E. NF X 43-264 - Qualité de l'air - Air des lieux de travail (février 2002) : Prélèvement et dosage d'aldéhydes.

Domaine d'application

Cette méthode permet de déterminer la concentration en acétaldéhyde, crotonaldéhyde, furaldéhyde, glutaraldéhyde, glyoxal, n valéraldéhyde et/ou formaldéhyde dans l'atmosphère des lieux de travail. La méthode peut être également appliquée :

à d'autres aldéhydes, sous réserve des vérifications nécessaires par le laboratoire ;

à l'acétone ou à d'autres cétones qui pourraient être présentes, à condition que leurs concentrations soient faibles.

La gamme de concentrations couverte par la norme n'est pas précisée, cependant la méthode décrite peut être utilisée pour la vérification du respect des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) définies par le ministère du Travail pour les substances concernées. Le débit moyen de prélèvement doit être généralement compris entre 0,1 l.min⁻¹ et 1 l.min⁻¹, en fonction des données de l'air et de la température.

FORMALDEHYDE

Principe

La méthode consiste en un prélèvement d'aldéhydes sur support solide imprégné de DNPH, suivi d'une désorption à l'acétonitrile (ou tout mélange approprié - ex acétonitrile/dichlorométhane) et d'une analyse par CLHP/UV (ou à défaut par CPG/DIF).

Interférences

Tout composé éluant au même temps de rétention que le dérivé du formaldéhyde après réaction avec la DNPH est un interférent potentiel. C'est pourquoi, la concordance en temps de rétention pour un seul ensemble de conditions opératoires ne peut être une preuve de l'identité d'un composé. Afin d'évaluer la présence d'interférents, il est conseillé d'analyser par chromatographie (CLHP ou CPG) l'éluât de « blancs de cartouche ».

F. Pr FD X 43-319 (à paraître): Emissions de sources fixes - Guide de prélèvement et d'analyse de composés organiques volatils : fiches techniques : aldéhydes sur gel de silice imprégné de DNPH et aldéhydes et cétones par barbotage

Domaine d'application

Ces méthodes s'appliquent aux prélèvements de composés carbonylés présents dans des effluents canalisés.

La méthode de piégeage par barbotage est valable pour mesurer des concentrations en aldéhydes et en cétones comprises entre 0,02 et 100 mg.m⁻³ pour un volume d'échantillonnage de 45 L. Cette technique ne nécessite pas de dilution préalable de l'effluent analysé.

La méthode faisant appel au gel de silice imprégné de DNPH permet de mesurer des concentrations en aldéhydes et en cétones comprises entre 0,01 et 15 mg.m⁻³ pour un volume d'échantillonnage de 4,5 L. En cas de présence d'humidité dans le conduit, il est recommandé de diluer les gaz à analyser avec de l'air sec, pour éviter tout phénomène de condensation qui conduirait à une sous estimation de la concentration en raison de la solubilité des aldéhydes dans l'eau.

Principe

La méthode par barbotage décrit le prélèvement du formaldéhyde gazeux dans des absorbeurs contenant des solutions aqueuses de DNPH.

Celle sur support solide se réfère à prélèvement d'aldéhydes sur support solide imprégné de DNPH, suivi d'une désorption à l'acétonitrile d'une analyse par CLHP/UV.

FORMALDEHYDE

Interférences

L'ozone réagit avec la 2,4-dinitrophénylhydrazine et dégrade les hydrazones formées par les aldéhydes et cétones piégés.

G. EPA Test Methods, Method 0100 (décembre 1996): Sampling for formaldehyde and other carbonyl compounds in indoor air.

Domaine d'application

Il s'agit d'une méthode de prélèvement en air intérieur de divers composés carbonylés (dont le formaldéhyde), l'extraction et l'analyse étant effectuées selon la méthode US EPA 8315. Pour le formaldéhyde, la limite de détection est de 1,45 à 0,03 ppb (v/v) pour des volumes d'air prélevés de 10 à 500 L.

Principe

La méthode décrit le prélèvement des composés sur cartouche de silice imprégnée de DNPH.

Interférences

Des problèmes d'interférences peuvent être dus aux solvants, aux réactifs ou à la verrerie. Les réactifs et solvants doivent être de haute pureté. Il peut être nécessaire de distiller les solvants pour les purifier. La verrerie devra être soigneusement nettoyée avant usage. Le port de gant en polyéthylène est recommandé afin de minimiser le risque de contaminations extérieures.

Des problèmes d'interférences peuvent également être liés à une contamination de l'agent de dérivation (DNPH) par le formaldéhyde, l'acétone ou la 2,4-dinitroaniline. Il est conseillé de purifier le DNPH par la méthode de recristallisation multiple dans l'acétonitrile à 40-60°C.

L'ozone contenu dans l'air prélevé peut également interférer en réagissant, soit avec la DNPH, soit avec les dérivés hydrazone. Ceci peut être résolu en plaçant un piège à ozone en amont de la cartouche de silice.

La contamination des échantillons par diffusion de composés organiques volatils au travers des septa peut aussi se produire durant l'acheminement et le stockage des échantillons. Des « blancs » devront être analysés pour évaluer ce type de contamination.

Les interférences liées à un échantillon donné et générant des problèmes de co-élution peuvent être très variables et doivent être évaluées au cas par cas. L'emploi de conditions chromatographiques différentes (choix d'une autre phase mobile ou d'une autre phase stationnaire) permet de résoudre ce type de problèmes.

FORMALDEHYDE

Afin d'évaluer la présence d'artéfact ou de contamination, il est conseillé d'analyser parallèlement aux échantillons des « blancs de laboratoire » (test de la verrerie, des réactifs et du milieu de manipulation) et des « blancs de cartouche » (test du support solide utilisé pour le prélèvement).

H. EPA method 8315 (december 1996) : Determination of carbonyl compounds by high performance liquid chromatography (HPLC)

Domaine d'application

Cette méthode décrit l'extraction et l'analyse de composés carbonyles (dont l'acétaldéhyde) dans différentes matrices (air, eau, sol). Elle mentionne deux procédures selon le type de matrice traitée (procédure 1 pour des échantillons d'eau, de sol et d'effluents gazeux canalisés prélevés selon la méthode US EPA 0011, et procédure 2 pour des échantillons d'air intérieur prélevés selon la méthode US EPA 0100).

En ce qui concerne l'analyse d'acétaldéhyde dans l'eau, selon qu'il s'agit d'une extraction liquide/solide ou d'une extraction liquide/liquide, les limites de détection sont respectivement de 43,7 et 110,2 $\mu\text{g.L}^{-1}$. La méthode est applicable sur une gamme de concentrations allant de 30 à 2 000 $\mu\text{g.L}^{-1}$, la justesse de la méthode a été vérifiée par des essais inter-laboratoires et aucun effet de matrice n'a été observé en effectuant des tests sur une eau souterraine.

Pour ce qui est de l'analyse d'acétaldéhyde dans l'air intérieur, les limites de détection vont de 1,36 à 0,03 ppb (v/v) pour des volumes d'air compris entre 10 et 500 L.

Principe

Pour les échantillons gazeux prélevés selon la méthode US EPA 0011, les composés sont extraits des solutions d'absorption par extraction liquide/liquide au dichlorométhane. Pour les échantillons gazeux prélevés selon la méthode US EPA 0100, les composés sont élués de la cartouche par l'acétonitrile.

Pour les échantillons aqueux et solides, les composés sont extraits soit par extraction liquide/liquide au dichlorométhane, soit par extraction sur phase solide et élution par ajout d'acétonitrile. Quelle que soit la matrice de départ, l'analyse de l'extrait est ensuite effectuée par CLHP couplée à un spectromètre UV/Visible.

Interférences

Des problèmes d'interférences peuvent être dus aux solvants, aux réactifs ou à la verrerie. Les réactifs et solvants doivent être de haute pureté. Il peut être nécessaire de distiller les solvants pour les purifier. La verrerie doit être soigneusement nettoyée avant usage. Le port de gants en polyéthylène est recommandé afin de minimiser les risques de contaminations extérieures.

Des problèmes d'interférences peuvent également être liés à une contamination de l'agent de dérivation (DNPH) par l'acétaldéhyde, composé ubiquitaire dans l'environnement. Il est conseillé

FORMALDEHYDE

de purifier la DNPH par la méthode de recristallisations successives dans l'acétonitrile à 40-60°C.

Des interférences plus spécifiquement liées à la matrice étudiée peuvent apparaître et nécessiter une modification de la phase mobile utilisée en CLHP ou une étape complémentaire de purification de l'échantillon

I. NIOSH, Manual of analytical methods, 4th edition, Method 2016 (mars 2003): Formaldehyde

Domaine d'application

Cette méthode s'applique à la mesure du formaldéhyde dans l'air. Le domaine de travail se situe entre 0,015 et 2,5 mg.m⁻³ pour 15 L d'air prélevé.. Elle peut être utilisée pour la détermination du seuil d'exposition court terme (STEL, short-term exposure limit) et de l'exposition moyenne sur le temps (TWA, time weighted average exposure).

Principe

La méthode consiste en un prélèvement du formaldéhyde sur support solide imprégné de DNPH, suivi d'une désorption à l'acétonitrile et d'une analyse par CLHP/UV.

Interférences

L'ozone interfère sur l'analyse en consommant l'agent de dérivation (DNPH) et en dégradant le composé formé après dérivation du formaldéhyde. L'humidité relative est aussi source d'interférence car la capacité de l'adsorbant à piéger efficacement le formaldéhyde varie en fonction du taux d'humidité de l'air.

J. ASTM Test Method D5197 (avril 2003): Standard test method for determination of formaldehyde and other carbonyl compounds in air (active sampler methodology).

Domaine d'application

Cette méthode permet la détermination du formaldéhyde et de plusieurs autres aldéhydes dans l'air. Elle peut être utilisée pour le prélèvement d'air intérieur sur des durées courtes (5-60 min) ou longues (1-24 heures) et pour la mesure de l'exposition moyenne sur le temps (TWA).

Principe

La méthode consiste en un prélèvement du formaldéhyde sur support solide imprégné de DNPH, suivi d'une désorption à l'acétonitrile et d'une analyse par CLHP/UV.

FORMALDEHYDE

Interférences

Les problèmes d'interférences ne sont pas exposés.

**K. NIOSH, Manual of analytical methods, 4th edition, Method 2541 (août 1994):
Formaldehyde by GC/FID.**

Domaine d'application

Cette méthode est applicable au dosage du formaldéhyde dans l'air pour des quantités allant de 3 à 200 µg par échantillon (soit 0.3 à 20 mg.m⁻³ pour un prélèvement de 10 L), avec une limite de détection de 1 µg de formaldéhyde par échantillon.

Principe

La méthode consiste en un prélèvement du formaldéhyde sur un adsorbant solide imprégné de 2-hydroxyméthylpipéridine, suivi d'une désorption au toluène sous ultrasons et d'une analyse par CPG/DIF ou CPG/DNP.

Interférences

Des vapeurs d'acide peuvent inactiver l'absorbant et provoquer ainsi une déficience dans le prélèvement de formaldéhyde.

**L. NIOSH, Manual of analytical methods, 4th edition, Method 2539 (août 1994):
Aldehydes screening by GC/FID and GC/MS.**

Domaine d'application

Il s'agit d'une méthode de criblage permettant de déterminer la présence d'aldéhydes dans l'air. Elle s'applique à une large gamme d'aldéhydes parmi lesquels figure le formaldéhyde. Le prélèvement s'effectue à un débit de 0,01 à 0,05 L.min⁻¹ pour un volume maximal de 5 L. Cette méthode ne peut pas être utilisée pour la quantification du formaldéhyde, qui pourra être effectuée en utilisant la méthode NIOSH 2541, par exemple.

Principe

Le principe de cette méthode est identique à celui de la méthode NIOSH 2541, mais l'analyse de l'extrait est réalisée par CPG/DIF et par CPG/SM et la détermination des concentrations en aldéhydes n'est pas possible.

Interférences

Les mélanges de composés de haut poids moléculaire (kérosène par exemple) peuvent contenir des constituants susceptibles de co-éluer avec les dérivés d'aldéhydes (oxazolidines).

FORMALDEHYDE

M. OSHA Analytical methods manual, method #52 (juin 1989): Acrolein and/or formaldehyde.

Domaine d'application

Cette méthode s'applique à la détermination de formaldéhyde dans l'air des lieux de travail. Elle permet notamment de mesurer le seuil d'exposition court terme (STEL) et l'exposition moyenne sur le temps (TWA) par prélèvement de 3 L à 0,2 L.min⁻¹ et de 24 L à 0,1 L.min⁻¹, respectivement. La limite de détection pour le formaldéhyde est de 20 µg.m⁻³.

Principe

La méthode consiste en un prélèvement du formaldéhyde sur un adsorbant solide imprégné de 2-hydroxyméthylpipéridine, suivi d'une désorption au toluène sous agitation manuelle et d'une analyse par CPG/DNP.

Interférences

Les composés pouvant interférer lors du prélèvement sont tous les composés présentant une fonction carbonyle (consommation du réactif de dérivation), notamment l'acétone, composé fréquemment présent dans l'air des laboratoires.

Lors de l'analyse, tout composé éluant au même temps de rétention que le dérivé du formaldéhyde formé et donnant un signal pour une détection par NPD constitue un interférent potentiel. Il est recommandé de confirmer l'identité d'un composé par une analyse par CPG/SM à chaque fois que cela est possible.

N. EPA Test Methods, Method 8520 (décembre 1996): Continuous measurement of formaldehyde in ambient air.

Domaine d'application

Cette méthode permet la mesure en continu de formaldéhyde dans l'air ambiant. La gamme de concentrations analysées s'étend de 6 à 500 µg.m⁻³. Les limites de détection dépendent du débit d'air lors du prélèvement (débit maximal fixé à 1 L.min⁻¹) et de la durée du prélèvement.

Principe

L'échantillon est prélevé à l'aide d'une pompe (0,5 à 1 L.min⁻¹ pour un volume total de 1 à 100 L), les composés organiques présents dans le flux gazeux étant piégés dans des absorbeurs. Après barbotage du formaldéhyde présent dans le courant gazeux dans une solution acide de pararosaniline (temps de latence de 18 min et mesure en 1 à 2 min), le chromophore formé (acide méthylsulfonique pararosaniline, complexe rouge pourpre) est dosé par spectrophotométrie UV/Visible à une longueur d'onde d'absorption de 550 nm (mesure de la différence d'absorption entre la solution de pararosaniline avant et après réaction avec le

FORMALDEHYDE

formaldéhyde). Le prélèvement, la réaction de formation du chromophore et l'analyse et le dosage par spectrophotométrie sont effectués en ligne et en continu.

Interférences

Des interférences peuvent être dues à la contamination des réactifs, de la verrerie ou du système de prélèvement et d'analyse. L'analyseur et les cellules UV/visible doivent être soigneusement nettoyés (utilisation d'acide nitrique, de détergent, rinçage à l'eau distillée). La propreté de la verrerie et la pureté des réactifs doivent être contrôlées.

La présence d'aldéhydes de bas poids moléculaires en excès et/ou de dioxyde de soufre interfèrent sur la mesure.

La sensibilité de la méthode est influencée par la température (opérer à une température de 25°C de préférence et pour le moins maintenir la température entre 15 et 35°C).

O. NIOSH, Manual of analytical methods, 4th edition, Method 3500 (août 1994): Formaldéhyde by visible absorption spectrometry.

Domaine d'application

Cette méthode s'applique à la détermination du formaldéhyde dans l'air ambiant, sur une gamme de concentrations allant de 0,025 à 4,6 mg.m⁻³ pour un volume prélevé de 80 L. Comparée aux méthodes NIOSH 2541 et OSHA 52, cette méthode-ci offre une meilleure sensibilité.

Principe

L'échantillon est prélevé à l'aide d'une pompe (0,2 à 1 L.min⁻¹ pour un volume total de 1 à 100 L), les composés organiques présents dans le flux gazeux étant piégés dans des absorbeurs. Après barbotage dans une solution de bisulfite de sodium et réaction avec l'acide chromotrope en milieu acide sulfurique, le formaldéhyde est dosé par spectrométrie UV/Visible à une longueur d'onde d'absorption de 580 nm.

Interférences

Les composés susceptibles d'interférer dans la mesure sont : les composés organiques oxydables, les alcools saturés ou aromatiques (notamment éthanol et phénol) et la cyclohexanone.

FORMALDEHYDE

P. OSHA Analytical methods manual, method #ID-205 (décembre 1990):
Formaldehyde in workplace atmospheres (3M model 3721 monitor).

Domaine d'application

Cette méthode permet la détermination du formaldéhyde dans l'air des lieux de travail et peut être appliquée à la mesure de l'exposition moyenne sur le temps (TWA), mais pas à celle du seuil d'exposition court terme (STEL). La gamme de concentrations analysées se situe entre 0,25 et 5.6 mg.m⁻³, les limites de détection et de quantification étant respectivement égales à 0,048 et 0,14 mg.m⁻³ (pour une durée de prélèvement de 4 heures).

Principe

Le prélèvement passif se fait par diffusion d'air, les vapeurs de formaldéhyde sont adsorbées sur des filtres imprégnés de bisulfite. Après désorption de ces filtres par mise en contact avec de l'eau déminéralisée, l'ajout d'acide chromotropique dans l'extrait permet la formation, en milieu acide, d'un chromophore de couleur pourpre dérivé du formaldéhyde. La mesure de l'absorbance de cette solution colorée par spectrophotométrie UV/Visible à 580 nm permet de doser le formaldéhyde.

Interférences

Tout composé susceptible de former un chromophore de même couleur que le complexe formé à partir du formaldéhyde est un interférent potentiel.

6.3.3 Sols

Q. EPA method 8315 (december 1996) : Determination of carbonyl compounds by high performance liquid chromatography (HPLC)

Domaine d'application

Cette méthode décrit l'extraction et l'analyse de composés carbonylés (dont l'acétaldéhyde) dans différentes matrices (air, eau, sol). Elle mentionne deux procédures selon le type de matrice traitée (procédure 1 pour des échantillons d'eau, de sol et d'effluents gazeux canalisés prélevés selon la méthode US EPA 0011, et procédure 2 pour des échantillons d'air intérieur prélevés selon la méthode US EPA 0100).

En ce qui concerne l'analyse d'acétaldéhyde dans l'eau, selon qu'il s'agit d'une extraction liquide/solide ou d'une extraction liquide/liquide, les limites de détection sont respectivement de 43,7 et 110,2 µg.L⁻¹. La méthode est applicable sur une gamme de concentrations allant de 30 à 2 000 µg.L⁻¹, la justesse de la méthode a été vérifiée par des essais inter-laboratoires et aucun effet de matrice n'a été observé en effectuant des tests sur une eau souterraine.

FORMALDEHYDE

Pour ce qui est de l'analyse d'acétaldéhyde dans l'air intérieur, les limites de détection vont de 1,36 à 0,03 ppb (v/v) pour des volumes d'air compris entre 10 et 500 L.

Principe

Pour les échantillons gazeux prélevés selon la méthode US EPA 0011, les composés sont extraits des solutions d'absorption par extraction liquide/liquide au dichlorométhane. Pour les échantillons gazeux prélevés selon la méthode US EPA 0100, les composés sont élués de la cartouche par l'acétonitrile.

Pour les échantillons aqueux et solides, les composés sont extraits soit par extraction liquide/liquide au dichlorométhane, soit par extraction sur phase solide et élution par ajout d'acétonitrile. Quelle que soit la matrice de départ, l'analyse de l'extrait est ensuite effectuée par CLHP couplée à un spectromètre UV/Visible.

Interférences

Des problèmes d'interférences peuvent être dus aux solvants, aux réactifs ou à la verrerie. Les réactifs et solvants doivent être de haute pureté. Il peut être nécessaire de distiller les solvants pour les purifier. La verrerie doit être soigneusement nettoyée avant usage. Le port de gants en polyéthylène est recommandé afin de minimiser les risques de contaminations extérieures.

Des problèmes d'interférences peuvent également être liés à une contamination de l'agent de dérivation (DNPH) par l'acétaldéhyde, composé ubiquitaire dans l'environnement. Il est conseillé de purifier la DNPH par la méthode de recristallisations successives dans l'acétonitrile à 40-60°C.

Des interférences plus spécifiquement liées à la matrice étudiée peuvent apparaître et nécessiter une modification de la phase mobile utilisée en CLHP ou une étape complémentaire de purification de l'échantillon

FORMALDEHYDE

6.3.4 Tableau de synthèse

| | Air | Eaux | Sols | Autres compartiments |
|--------------------------------------|--|-----------------|-----------------|----------------------|
| Prélèvement et pré-traitement | OSHA method ID-205 NIOSH 3500 EPA Method 8520 OSHA method 52 NIOSH 2539 NIOSH 2541 ASTM Method D5197 NIOSH 2016 Pr FD X 43-319 NF X 43-264 | | | - |
| Extraction | EPA method 8315 OSHA method ID-205 Niosh 3500 EPA Method 8520 OSHA Method 52 NIOSH 2539 NIOSH 2541 ASTM Method D5197 NIOSH 2016 Pr FD X 43-319 NF X 43-264 | EPA method 8315 | EPA method 8315 | - |
| Dosage | EPA method 8315 OSHA method ID-205 NIOSH 3500 EPA Method 8520 OSHA Method 52 NIOSH 2539 NIOSH 2541 ASTM Method D5197 NIOSH 2016 Pr FD X 43-319 NF X 43-264 | EPA method 8315 | EPA method 8315 | - |

FORMALDEHYDE

7. BIBLIOGRAPHIE

ACGIH (1992) Threshold values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. In: *American Conference of Governmental Industrial Hygienists Cincinnati, OH*, Eds.

Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (AFSSET). Risques sanitaires liés à la présence de formaldéhyde dans les environnements intérieurs et extérieurs. Avis de l'Afsset et rapport d'expertise collective. Mai 2008

Albert R.E., Sellakumar A.R., Laskin S., Kuschner M., Nelson N. and Snyder C.A. (1982) - Gaseous formaldehyde and hydrogen chloride induction of nasal cancer in the rat. *J Natl Cancer Inst*, **68**, 597-603.

Alexandersson R. and Hedenstierna G. (1989) - Pulmonary function in wood workers exposed to formaldehyde: a prospective study. *Arch Environ Health*, **44**, 1, 5-11.

Andersen I. and Molhave L. (1983) - Controlled human studies with formaldehyde. Formaldehyde Toxicity. Washington, Hemisphere Publishing Corporation. J. E. Gibson, pp. 154-165

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.

Atkinson, R. (1992). J. Phys. Chem. Ref. Data, Monograph 2

ATSDR (1999) - Toxicological profile for formaldehyde. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.

Ballarin C., Sarto F., Giacomelli L., Bartolucci G.B. and Clonfero E. (1992) - Micronucleated cells in nasal mucosa of formaldehyde-exposed workers. *Mutat Res*, **280**, 1, 1-7.

Barry J.L. and Tome D. (1991) - Formaldehyde content of milk in goats fed formaldehyde-treated soybean oil-meal. *Food Addit Contam*, **8**, 5, 633-640.

Bartnik F.G., Gloxhube C. and Zimmermann V. (1985) - Percutaneous absorption of formaldehyde in rats. *Toxicol Lett*, **25**, 2, 167-172.

Bartone N.F., Grieco R.V. and Herr B.S.J. (1968) - Corrosive gastritis due to ingestion of formaldehyde: without oesophageal impairment. *J Am Med Assoc*, **203**, 104-105.

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

FORMALDEHYDE

Bender J.R., Mullin L.S., Graepel G.J. and Wilson W.E. (1983) - Eye irritation response of humans to formaldehyde. *Am Ind Hyg Assoc J*, **44**, 6, 463-465.

Betterton, E.A. (1992). Henry's Law Constants of soluble and moderately soluble organic gases: effects on aqueous phase chemistry, in *Gaseous Pollutants: Characterisation and Cycling*, Edited by J.O. Nriagu

Bills D., Marking L. and Chandler H.J. (1977) - Investigation in fish control. 73. Formalin: Its toxicity to nontarget aquatic organisms, persistence, and counteraction. US Department of the Interior, Fish and Wildlife Service. Washington, DC.

Bills, T.D., Marking, L.L., Chandler, J.H. (1977). Formalin: its Toxicity to Nontarget Aquatic Organisms, Persistence, and Counteraction. US Department of the Interior, Fish and Wildlife Service. Government Printing Office, Washington, DC.

Blair A., Saracci R., Stewart P.A., Hayes R.B. and Shy C. (1990) - Epidemiologic evidence on the relationship between formaldehyde exposure and cancer. *Scand J Work Environ Health*, **16**, 6, 381-393.

Blair A., Stewart P., O'Berg M., Gaffey W., Walrath J., Ward J., Bales R., Kaplan S. and Cubit D. (1986) - Mortality among industrial workers exposed to formaldehyde. *J Natl Cancer Inst*, **76**, 6, 1071-1084.

Blair A., Stewart P.A. (1994) - Comments on the sterling and weinkam analysis of data from the national cancer institute formaldehyde study. *Am J Ind Med*, **25**, 603

Blair A., Stewart P.A., Hoover RN. (1990) - Mortality from lung cancer among workers employed in formaldehyde industries. *Am J Ind Med*, **17**, 683

Bond G.G., Flores G.H. and Shellenberger R.J. (1986) - Nested case-control study of lung cancer among chemical workers. *Am J Epidemiol*, **124**, 53-66.

Boysen M., Zadig E., Digernes V., Abeler V. and Reith A. (1990) - Nasal mucosa in workers exposed to formaldehyde: a pilot study. *Br J Ind Med*, **47**, 2, 116-121.

Bringmann G. and Kühn R. (1977) - Befunde der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen *Daphnia magna*. *Z. Wasser Abwasser Forsch.* **5**, pp. 161-166.

Bringmann G. and Kühn R. (1977). The effects of water pollutants on *Daphnia magna*. *Z. Wasser Abwasser Forsch*, **10**, 5, 161-166

Bringmann G. and Kühn R. (1978) - Testing of substance for their toxicity threshold: Model organisme *Microcystis (Diplocystis) aeruginosa* and *Scenedesmus quadricauda*. *Mitt Internat Verein Limnol*, **21**, 275-284.

Bringmann, G. & Kühn, R. (1982). Ergebnisse des Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen *Daphnia magna* in einem standardisierten Testverfahren, Zeitschrift für Wasser- und Abwasser-Forschung, **15**(1), 1-6

FORMALDEHYDE

Buckley K.E., Fisher L.J. and MacKay V.G. (1988) - Levels of aldehyde in milk, blood, and tissues of dairy cows and calves consuming formalin-treated whey. *J Agric Food Chem*, **36**, 1146-1150.

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

Burge P.S., Harries M.G., Lam W.K., O'Brien I.M. and P.A. P. (1985) - Occupational asthma due to formaldehyde. *Thorax*, **40**, 4, 255-260.

Burkhart K.K., Kulig K.W. and McMartin K.E. (1990) - Formate levels following a formalin ingestion. *Vet Hum Toxicol*, **32**, 2, 135-137.

Casanova M. and Heck H.A. (1991) - The impact of DNA-protein cross-linking studies on quantitative risk assessments of formaldehyde. *CIIT Act*, **11**, 1-6.

Casanova M., Deyo D.F. and Heck H.D. (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*, **12**, 3, 397-417.

Casanova M., Heck H.D., Everitt J.I., Harrington W.W., Jr. and Popp J.A. (1988) - Formaldehyde concentrations in the blood of rhesus monkeys after inhalation exposure. *Food Chem Toxicol*, **26**, 8, 715-716.

Cassee F.R. and Feron V.J. (1994) - Biochemical and histopathological changes in nasal epithelium of rats after 3-day intermittent exposure to formaldehyde and ozone alone or in combination. *Toxicol Lett*, **72**, 1-3, 257-268.

CE (1996) - Technical guidance document in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and Commission Regulation (EC) No 1488/94 on risk assessment for existing substances. Office for Official Publications of the European Communities. Luxembourg.

CE (1998) - Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998. Bruxelles, Belgique, Communauté Européenne.

CE (1999). Directive 99/30/CE du Conseil du 22 avril 1999. Bruxelles, Belgique, Communauté européenne.

CE (2000) - Directive 00/69/CE du Conseil du 16 novembre 2000. Bruxelles, Belgique, Communauté européenne.

CE (2004) - Directive 04/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004. Bruxelles, Belgique, Communauté européenne.

CE (2008) - Directive 2008/50/CE du parlement européen et du conseil du 21 mai 2008 concernant la qualité de l'air ambiant et un air pur pour l'Europe. *Journal Officiel des Communauté Européenne*.

FORMALDEHYDE

Chandler, J.H. and Marking, L.L. (1979). Toxicity of fishery chemicals to the Asiatic clam, *Corbicula manilensis*. *Prog. Fish-Cult.* 41 3, pp. 148-151.

Chiazze L., Jr., Watkins D.K., Fryar C. and Kozono J. (1993) - A case-control study of malignant and non-malignant respiratory disease among employees of a fiberglass manufacturing facility. II. Exposure assessment. *Br J Ind Med*, 50, 8, 717-725.

Coggon, D., Harris, E.C., Poole, J. & Palmer, K.T. (2003) Extended follow-up of a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde. *J. natl Cancer Inst.*, 95, 1608-1615

Collins J.J., Caporossi J.F. and Esmen N.A. (1997) - An updated meta-analysis of formaldehyde exposure and upper respiratory tract cancers. *J Occup Environ Med*, 39, 639-651.

Collins, J.J. & Lineker, G.A. (2004) A review and meta-analysis of formaldehyde exposure and leukemia. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 40, 81-91

Conolly, R.B., Lilly, P.D. & Kimbell, J.S. (2000) Simulation modeling of the tissue disposition of formaldehyde to predict nasal DNA-protein cross-links in Fischer 344 rats, rhesus monkeys and humans. *Environ. Health Perspect.*, 108 (Suppl. 5), 919-924

Cooney, J.D., Bourgoin, M.I. (2001). Comparative toxicity of formaldehyde to freshwater daphnids (*Ceriodaphnia dubia* and *Daphnia pulex*), ostracods (*Cypridopsis vidua*), and fathead minnows (*Pimephales promelas*).

Corstjens G.H. and Monnikendam D. (1973) - Applicability of TOD analyser to waste water analysis. *Water*, 21, 571-574.

Day J.H., Lees R.E., Clark R.H. and Pattee P. (1984) - Respiratory response to formaldehyde and off-gas of urea formaldehyde foam insulation. *Can Med Assoc J*, 131, 9, 1061-1065.

Dykewicz M.S., Patterson R., Cugell D.W., Harris K.E. and Wu A.F. (1991) - Serum IgE and IgG to formaldehyde-human serum albumin: lack of relation to gaseous formaldehyde exposure and symptoms. *J Allergy Clin Immunol*, 87, 48-57.

Eberlein-Konig B., Przybilla B., Kuhl P., Pechak J., Gebefugi I., Kleinschmidt J. and Ring J. (1998) - Influence of airborne nitrogen dioxide or formaldehyde on parameters of skin function and cellular activation in patients with atopic eczema and control subjects. *J Allergy Clin Immunol*, 101, 141-143.

ECETOC (1995) - Formaldehyde and human cancer risk. ECETOC. Brussels, Belgium. Technical Report N°65.

Edling C., Hellquist H. and Odkvist L. (1988) - Occupational exposure to formaldehyde and histopathological changes in the nasal mucosa. *Br J Ind Med*, 45, 11, 761-765.

Eells J.T., McMartin K.E., Black K., Virayotha V., Tisdell R.H. and Tephly T.R. (1981) - Formaldehyde poisoning. Rapid metabolism to formic acid. *JAMA*, 246, 11, 1237-1238.

FORMALDEHYDE

Egle J.L.J. (1972) - Retention of inhaled formaldehyde, propionaldehyde, and acrolein in the dog. *Arch Environ Health*, **25**, 2, 119-124.

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

Flyvholm M.A., Hall B.M., Agner T., Tiedemann E., Greenhill P., Vanderveken W., Freeberg F. and Menne T. (1997) - Threshold for occluded formaldehyde patch test in formaldehyde-sensitive patients. Relationship to repeated open application test with a product containing formaldehyde releaser. *Contact Dermatitis*, **36**, 1, 26-33.

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.

GARDNER, E.P.; R.D. WTJAYARANTNE and J.G. CALVERT. (1984). Primary quantum yields of photodecomposition of acetone in air under tropospheric conditions. *J. Phys. Chem.* **88**: 5069–5076

Garry V.F., Oatman L., Pleus R. and Gray D. (1980) - Formaldehyde in the home-some environmental disease perspectives. *Minn Med*, **63**, 2, 107-111.

Geiger D.L., Poirier L.T., Brooke L.T. and Call D.J. (1990) - Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (*Pimephales promelas*). Center for lake superior environmental studies, University of Wisconsin-Superior.

Geiger, D.L., Brooke, L.T., Call, D.J. (1990). Acute Toxicities of Organic Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*), vol. 5. Center for Lake Superior Environmental Studies, University of Wisconsin, Superior, WI, 332p.

Gerike P & Gode P. (1990) The biodegradability and inhibitory threshold concentration of some disinfectants. *Chemosphere*, **21**: 799-812.

Gerike P., Gode P. and Henkel K. (1990) - The biodegradability and inhibitory threshold concentration of some disinfectants. *Chemosphere*, **21**, 6, 799-812.

Gorski P., Tarkowski M., Krakowiak A. and Kiec-Swierczynska M. (1992) - Neutrophil chemiluminescence following exposure to formaldehyde in healthy subjects and in patients with contact dermatitis. *Allergol Immunopathol*, **20**, 1, 20-23.

Gosselin R.E., Hodge H.C., Smith R.P. and Gleason M.N. (1976) - Clinical toxicology of commercial products. Baltimore, The Williams and Wilkins Company, p p. II139, 4th Ed.

Grammar L.C., Harris K.E. and Shaughnessy M.A. (1990) - Clinical and immunologic evaluation of 37 workers exposed to gaseous formaldehyde, *J Allergy Clin Immunol*, **86**, 177-181.

FORMALDEHYDE

Grazuleviciene R., Dulskiene V. and Vencloviene J. (1998) - Formaldehyde exposure and low birth weight incidence. *J Occup Health*, **40**, 61-67.

Green D.J., Sauder L.R., Kulle T.J. and Bascom R. (1987) - Acute response to 3.0 ppm formaldehyde in exercising healthy nonsmokers and asthmatics. *Am Rev Respir Dis*, **135**, 6, 1261-1266.

Guide de la chimie (1999) - Formaldehyde. Paris. CHIMEDIT

Harrington J.M. and Oakes D. (1984) - Mortality study of British pathologists 1974-80. *Br J Ind Med*, **41**, 2, 188-191.

Hauptmann;M., Lubin, J.H., Steward, P.A., Hayes, R.B., Blair, A. (2004) Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *Am J Epidemiol*, **159**, 1117-1130.

Heck H.D., Casanova-Schmitz M. and Steinhagen W.H. (1989) - DNA-protein cross-linking studies in rats and nonhuman primates. Nasal carcinogenesis in rodents: Relevance to human health risk. Wageningen. V. J. Feron and M. C. Bosland, pp. 159-164

Heck H.D., Casanova-Schmitz M., Dodd P.B., Schachter E.N., Witek T.J. and Tosun T. (1985) - Formaldehyde (CH₂O) concentrations in the blood of humans and Fischer-344 rats exposed to CH₂O under controlled conditions. *Am Ind Hyg Assoc J*, **46**, 1, 1-3.

Helms D.R. (1967) - Use of formalin for selective control of tadpoles in the presence of fishes. *Prog Fish Cult*, **29**, 43-47.

Hohrieter DW & Rigg DK (2001). Derivation of ambient water quality criteria for formaldehyde. *Chemosphere*, **45**: 471-486.

Holmstrom M., Wilhelmsson B. and Hellquist H. (1989) - Histological changes in the nasal mucosa in rats after long-term exposure to formaldehyde and wood dust. *Acta Otolaryngol*, **108**, 3-4, 274-283.

Hose J.E. and Lightner D.V. (1980) - Absence of formaldehyde residues in Penaeid shrimp exposed to formalin. *Aquaculture*, **21**, 197-201.

Hose, J.E. and Lightner, D.V. (1980). Absence of formaldehyde residues in Penaeid shrimp exposed to formalin. *Aquaculture* **21**, pp. 197-201.

Howard P.H. (1989) - Formaldehyde. Handbook of Environmental Fate and Exposure Data for Organic Chemicals. Boca, Raton, Boston, London, New-York, Washington, Lewis, vol 1, p 342

HSDB (2000) - Formaldehyde. Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>.

<http://www.inchem.org/fullist.htm>.

Hurni H. and Ohder H. (1973) - Reproduction study with formaldehyde and hexamethylenetetramine in beagle dogs. *Food Cosmet Toxicol*, **11**, 3, 459-462.

FORMALDEHYDE

IARC (1982) - IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Some industrial chemicals and dyestuffs. Lyon, World Health Organization, vol 29, pp. 345-389

IARC (1987) - IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of volumes 1 to 42. Lyon, World Health Organization, suppl 7, p 211

IARC (1995) - IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Wood dusts and formaldehyde. Lyon, World Health Organization, vol 62, pp. 217-362

IARC (2004) - Monographs on the evaluation on carcinogenic risks to humans. Summary of data reported and evaluation. Formaldehyde.

IARC (2006) monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol. Volume 88

INRS (2008) - Fiche toxicologique n° 7 - Aldéhyde formique et solutions aqueuses (N. Bonnard, M. Falcy, E. Pasquier, J.-C. Protois). Institut National de Recherche et de Sécurité. <http://www.inrs.fr/index fla.html>.

Institut National de Veille Sanitaire. (2007) - Exposition professionnelle au formaldéhyde et effets sur la santé. Rapport d'expertise.

IPCS (2002) - Formaldehyde. Geneva, World Health Organization (Concise International Chemical Assessment Document No. 40).

IUCLID (1996) - Formaldehyde. International Uniform Chemical Information Database, Commission Européenne, bureau des substances chimiques, Ispra, Italie. CD ROM.

IUCLID (2000) - Formaldehydde. International Uniform Chemical Information Database, European Commission ISPRA. CD ROM.

Iversen O.H. (1988) - Formaldehyde and skin tumorigenesis in Sencar mice. *Environ Int*, **14**, 23-28.

Janssen, C.R. and Persoone, G. (1993). Rapid toxicity screening tests for aquatic biota. 1. Methodology and experiments with D. Magna. *Environ. Toxicol. Chem.* **12**, pp. 711-717.

Jeffcoat A.R., Chasalow F. and Feldman D.B. (1983) - Disposition of [¹⁴C] formaldehyde after topical exposure to rats, guinea pigs, and monkeys. *Formaldehyde toxicity*. Washington, Hemisphere Publishing Corporation. J. E. Gibson, pp. 38-50

JOCE (1996) - Commission Directive 96/54/EC, 22th time Council directive 67/548EEC. *Official Journal of the European Communities*.

Johannsen F.R., Levinskas G.J. and Tegeris A.S. (1986) - Effects of formaldehyde in the rat and dog following oral exposure. *Toxicol Lett*, **30**, 1, 1-6.

FORMALDEHYDE

Juhnke J. and Lüdermann D. (1978) - Ergebnisse der Untersuchung von 200 chemischen verbindung auf akut: Fischtoxizität mit dem Goldorfentest. *Zeitschrift Wasser-Abwasser Forsch.*, **11**, 161-164.

Kamata E., Nakadate M., Ogawa Y. (1996b) - Acute inhalation toxicity study of formaldehyde vapor in rats: Effect of vapor on the pulmonary surfactant. *Pharmacometrics*, **51**, 33-37.

Kamata E., Nakadate M., Uchida O., Ogawa Y., Kaneko T. and Kurokawa Y. (1996a) - Effects of formaldehyde vapor on the nasal cavity and lungs of F-344 rats. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, **15**, 1, 1-8.

Kamata E., Nakadate M., Uchida O., Ogawa Y., Suzuki S., Kaneto T., Saito M. and Kurokawa Y. (1997) - Results of a 28-month chronic inhalation toxicity study of formaldehyde in male Fischer-344 rats. *J Toxicol Sci*, **22**, 239-254.

Kerns W.D., Donofrio D.J. and Pavkov K.L. (1983a) - The chronic effects of formaldehyde inhalation in rats and mice: A preliminary report. Formaldehyde toxicity. Washington, Hemisphere Publishing corporation. J. E. Gibson, pp. 111-131

Kerns W.D., Pavkov K.L., Donofrio D.J., Gralla E.J. and Swenberg J.A. (1983b) - Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Res*, **43**, 9, 4382-4392.

Kilburn K.H., Seidman B.C. and Warshaw R. (1985) - Neurobehavioral and respiratory symptoms of formaldehyde and xylene exposure in histology technicians. *Arch Environ Health*, **40**, 4, 229-233.

Kirk-Othmer (1983) - Encyclopedia of Chemical Technology. New-York, John Wiley and Sons, vol 11, pp. 231-250, 3rd Ed.

Koppel C., Baudisch H., Schneider V. and Ibe K. (1990) - Suicidal ingestion of formalin with fatal complications. *Intensive Care Med*, **16**, 3, 212-214.

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.

Kramps J.A., Peltenburg L.T., Kerklaan P.R., Spieksma F.T., Valentijn R.M. and Dijkman J.H. (1989) - Measurement of specific IgE antibodies in individuals exposed to formaldehyde. *Clin Exp Allergy*, **19**, 5, 509-514.

Krivanek N.D. and Imbus H.R. (1992) - Formaldehyde - Studies on irritation at low levels. *Comments Toxicol*, **4**, 315-330.

Krzyzanowski M., Quackenboss J.J. and Lebowitz M.D. (1990) - Chronic respiratory effects of indoor formaldehyde exposure. *Environ Res*, **52**, 2, 117-125.

Kulle T.J. (1993) - Acute odor and irritation response in health nonsmokers with formaldehyde exposure. *Inhal Toxicol*, **5**, 323-332.

FORMALDEHYDE

Kulle T.J., Sauder L.R., Hebel J.R., Green D.J. and Chatham M.D. (1987) - Formaldehyde dose-response in healthy nonsmokers. *JAPCA*, **37**, 8, 919-924.

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

Leikauf G.D. (1992) - Mechanisms of aldehyde-induced bronchial reactivity: role of airway epithelium. *Res Rep Health Eff Inst*, **49**, 1-35.

Lide D.R. (1997) - Handbook of Chemistry and Physics. New York, CRC Press, p 3/166, 78th Ed.

Lockhart C.L. (1972) control of nematodes in peat with formaldehyde *Can. Pant Dis. Surv.*, **52**, 104.

Malaka T. and Kodama A.M. (1990) - Respiratory health of plywood workers occupationally exposed to formaldehyde. *Arch Environ Health*, **45**, 5, 288-294.

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**, 113-124

Martin W.J. (1990) - A teratology study of inhaled formaldehyde in the rat. *Reprod Toxicol*, **4**, 237-239.

McKim, J.M. & Anderson, R.L. (1976). Water pollution: Effects of pollution on freshwater fish. *J. Water Pollut. Control Fed.*, **48(6)**: 1544-1620

Merck (1996) - Formaldehyde. The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, Merck and co. S. Budavari, M. J. O'Neil, A. Smith, P. E. Heckelman and J. F. Kinneary, p 717, 12th Ed.

Monteiro-Riviere N.A. and Popp J.A. (1986) - Ultrastructural evaluation of acute nasal toxicity in the rat respiratory epithelium in response to formaldehyde gas. *Fundam Appl Toxicol*, **6**, 2, 251-262.

Monticello T.M., Miller F.J. and Morgan K.T. (1991) - Regional increases in rat nasal epithelial cell proliferation following acute and subchronic inhalation of formaldehyde. *Toxicol Appl Pharmacol*, **111**, 409-421.

Monticello T.M., Morgan K.T., Everitt J.I. and Popp J.A. (1989) - Effects of formaldehyde gas on the respiratory tract of rhesus monkeys. Pathology and cell proliferation. *Am J Pathol*, **134**, 3, 515-527.

Monticello T.M., Swenberg J.A., Gross E.A., Leininge J.R., Kimbell J.S., Seilkop S., Starr T.B., Gibson J.E. and Morgan K.T. (1996) - Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells. **56**, 1, 1012-1022,

FORMALDEHYDE

Nazarenko I.V. (1960). Effect of formaldehyde on aquatic organisms. *Trudy Vsesoyuznogo Gidrobiologicheskogo Obshchestva* 10, pp. 170-174.

Nethercott J.R. and Holness D.L. (1988) - Contact dermatitis in funeral service workers. *Contact Dermatitis*, 18, 5, 263-267.

Neuberger.A. (1981) - The metabolism of glycine and serine, in Neuberger.A. and van Deenen.L.L.M. (eds.), *Comprehensive Biochemistry*, Vol. 19A, Elsevier, Amsterdam, pp. 257-303.

NICNAS (2006). Priority existing chemical assessment report n°28 - Formaldehyde. National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Department of health and ageing. Australian Government.

Nordman H., Keskinen H. and Tuppurainen M. (1985) - Formaldehyde asthma--rare or overlooked? *J Allergy Clin Immunol*, 75, 1 Pt 1, 91-99.

NTP (1998) - Eighth annual report on carcinogens. National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Services Department of Health and Human Services, Public Health Service. Research Triangle Park, NC: U.S.

OCDE (2002). SIDS Initial Assessment Report for formaldehyde.

OMS (1996) - Guidelines for drinking-water quality. World Health Organization, International Programme on chemical Safety. Geneva, pp. 837-842, 2nd Ed.

OMS (2000) - Air Quality Guidelines for Europe. World Health Organization. Copenhagen, 2nd Ed.

OMS (2004) - Guidelines for drinking-water quality. World Health Organization. Geneva. 3rd Ed.

OMS IPCS (1989) - Environmental Health Criteria n° 89: Formaldehyde. World Health Organisation, International Programme on chemical Safety.

Overman D.O. (1985) - Absence of embryotoxic effects of formaldehyde after percutaneous exposure in hamsters. *Toxicol Lett*, 107-110.

Owen B.A., Dudney C.S., Tan E.L., Easterly C.E. (1990) - Formaldehyde in drinking water: comparative hazard evaluation and an approach to regulation. *Regul Toxicol Pharmacol*, 11, 220

Partanen T. (1993) - Formaldehyde exposure and respiratory cancer - A meta-analysis of the epidemiologic evidence. *Scand J Work Environ Health*, 19, 8-15.

Pazdrak K., Gorski P., Krakowiak A. and Ruta U. (1993) - Changes in nasal lavage fluid due to formaldehyde inhalation. *Int Arch Occup Environ Health*, 64, 7, 515-519.

Pinkerton, L.E., Hein, M.J. & Stayner, L.T. (2004) Mortality among a cohort of garment workers exposed to formaldehyde: An update. *Occup. environ. Med.*, 61, 193-200

FORMALDEHYDE

Prager J.C. (1995) - Environmental contaminant Reference Databook, Van Nostrand Reinhold, vol 1, p 706

Prasad, D.Y. (1980). The effect of kraft pulpmill waste components on some aquatic organisms. *Indian J. Environ. Health*, 23 4, pp. 340-341.

Ritchie I.M. and Lehnen R.G. (1987) - Formaldehyde-related health complaints of residents living in mobile and conventional homes. *Am J Public Health*, 77, 3, 323-328.

RIVM. (2002). Environmental Risk Limits for 2-propanol, formaldehyde and 4-chloromethylphenols - updated proposals. RIVM report 601501015/2002. National Institut of public health and the environment.

Robbins J.D., Norred W.P., Bathija A. and Ulsamer A.G. (1984) - Bioavaibility in rabbits of formaldehyde from durable-press textiles. *J Toxicol Environ Health*, 14, 453-463.

RTECS (1993) - National Institute of occupational Safety and health. National toxicology Information Program, National Library of Medecine. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. Bethesda.

Rudzki E., Rebandel P. and Grzywa Z. (1989) - Patch tests with occupational contactants in nurses, doctors and dentists. *Contact Dermatitis*, 20, 4, 247-250.

Rusch G.M., Clary J.J., Rinehart W.E. and Bolte H.F. (1983) - A 26-week inhalation toxicity study with formaldehyde in the monkey, rat, and hamster. *Toxicol Appl Pharmacol*, 68, 3, 329-343.

Saillenfait A.M., Bonnet P. and de Ceaurriz J. (1989) - The effects of maternally inhaled formaldehyde on embryonal and foetal development in rats. *Food Chem Toxicol*, 27, 8, 545-548.

Schachter E.N., Witek T.J.J., Brody D.J., Tosun T., Beck G.J. and Leaderer B.P. (1987) - A study of respiratory effects from xposure to 2.0 ppm formaldehyde in occupationally exposed workers. *Environ Res*, 44, 188-205.

Schweda P. (1985) Formic acid levels in body fluids as index of formaldehyde exposure. In Proceedings of the 21st International meeting, September 13-17, Brighton. *In: International Association of Forensic Toxicologists*, N. Dunnet and K. J. Kimber.

Seidenberg J.M. and Becker R.A. (1987) - A summary of the results of 55 chemicals screened for developmental toxicity in mice. *Teratog Carcinog Mutage*, 7, 1, 17-28.

Sills J.B. and Allen J.L. (1979) - Residues of formaldehyde undetected in fish exposed to formalin. *Prog Fish Cult*, 4, 67-68.

Smyth H.F.J., Seaton J. and Fischer L. (1941) - The single dose toxicity of some glycols and derivaties. *J Ind Hyg Toxicol*, 23, 259-268.

Soffritti M., Maltoni C., Maffei F. and Biagi R. (1989) - Formaldehyde: an experimental multipotential carcinogen. *Toxicol Ind Health*, 5, 5, 699-730.

FORMALDEHYDE

Stayner, L.T., Elliott, L., Blade, L., Keenlyside, R. & Halperin, W. (1988) A retrospective cohort mortality study of workers exposed to formaldehyde in the garment industry. *Am. J. Ind. Med.*, 13, 667-681

Stayner, L.T., Smith, A.B., Reeve, G., Blade, L., Elliott, L., Keenlyside, R. & Halperin, W. (1985) Proportionate mortality study of workers in the garment industry exposed to formaldehyde. *Am. J. ind. Med.*, 7, 229-240

STF (1991) - Soil Transport and Fate Database and Model Management System: formaldehyde. Environmental Systems and Technologies, Blacksburg (USA).

Stroup N.E., Blair A. and Erikson G.E. (1986) - Brain cancer and other causes of death in anatomists. *J Natl Cancer Inst*, 77, 6, 1217-1224.

Swenberg J.A., Kerns W.D., Mitchell R.I., Gralla E.J. and Pavkov K.L. (1980) - Induction of squamous cell carcinomas of the rat nasal cavity by inhalation exposure to formaldehyde vapor. *Cancer Res*, 40, 9, 3398-3402.

Takahashi M., Hasegawa R., Furukawa F., Toyoda K., Sato H. and Hayashi Y. (1986) - Effects of ethanol, potassium metabisulfite, formaldehyde and hydrogen peroxide on gastric carcinogenesis in rats after initiation with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Jpn J Cancer Res*, 77, 2, 118-124.

Til H.P., Woutersen R.A., Feron V.J. and Clary J.J. (1988b) - Evaluation of the oral toxicity of acetaldehyde and formaldehyde in a 4-week drinking-water study in rats. *Food Chem Toxicol*, 26, 5, 447-452.

Til H.P., Woutersen R.A., Feron V.J., (1988a) - Sub-acute (4-week) oral toxicity of acetaldehyde and formaldehyde in rats. *Hum Toxicol*, 7, 86.

Til H.P., Woutersen R.A., Feron V.J., Hollanders V.H., Falke H.E. and Clary J.J. (1989) - Two-year drinking-water study of formaldehyde in rats. *Food Chem Toxicol*, 27, 2, 77-87.

Tisler T. et Zagorc-Koncan J. (1997). Comparative assessment of toxicity of phenol, formaldehyde and wast water to aquatic organisms. *Water, air and soil pollution* 97:315-322

Tobe M., Naito K. and Kurokawa Y. (1989) - Chronic toxicity study on formaldehyde administered orally to rats. *Toxicology*, 56, 1, 79-86.

Triebig G., Schaller K.H. and Gobler K. (1978) - Eine einfache und zuverlaessige gas-chromatographische bestimmung von Ameisensaure im Urin. *Fresenius Z Anal Chem*, 290, 114.

Ullmann (1988) - Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim (Germany), VCH. W. Gerhartz, vol A11, pp. 619-651, 5th Ed.

US EPA (1990a) - Code of Federal Regulations. U.S. Environmental Protection Agency. 40 CFR 60.617. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

FORMALDEHYDE

US EPA (IRIS) (1991) - Formaldehyde - Carcinogenicity Assessment for Lifetime Exposure. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.

US EPA (IRIS) (1998) - Formaldehyde. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.

Vargova M., Wagnerova J., Liskova A., Jakubov M., Stolcova E., Kubova J., Tulinska J. and Stenclova R. (1993) - Subacute immunotoxicity study of formaldehyde in male rats. *Drug Chem Toxicol*, **16**, 255-275.

Vasu, A.B. (1990). Biological and Chemical Determination of Formaldehyde Toxicity. Master's Project, Duke University.

Vaughan, T.L., Stewart, P.A., Teschke, K., Lynch, C.F., Swanson, G.M., Lyon, J.L. & Berwick, M. (2000) Occupational exposure to formaldehyde and wood dust and nasopharyngeal carcinoma. *Occup. environ. Med.*, **57**, 376-384

Verschueren K. (1996) - Formaldehyde. Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals. New York, Van Nostrand Reinhold Co, p 1018, 3rd Ed.

Wahlberg J.E. (1993) - Measurement of skin-fold thickness in the guinea pig. Assessment of edema inducing capacity of cutting fluids, acids, alkalis, formalin and dimethyl sulfoxide. *Contact Dermatitis*, **28**, 141-145.

Walrath J. and Fraumeni J.F.J. (1984) - Cancer and other causes of death among embalmers. *Cancer Res*, **44**, 10, 4638-4641.

Wantke F., Demmer C.M., Tappler P., Gotz M. and Jarisch R. (1996) - Exposure to gaseous formaldehyde induces IgE-mediated sensitization to formaldehyde in school-children. *Clin Exp Allergy*, **26**, 3, 276-280.

Ward J.B.J., Hokanson J.A., Smith E.R., Chang L.W., Pereira M.A., Whorton E.B.J. and Legator M.S. (1984) - Sperm count, morphology and fluorescent body frequency in autopsy service workers exposed to formaldehyde. *Mutat Res*, **130**, 6, 417-424.

Wellborn T.L.Jr. (1969). The toxicity of nine therapeutic and herbicidal compounds to striped bass. *The Progressive fish-Culturist*. 31(1):27-32

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

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

Witek T.J.J., Schachter E.N., Tosun T., Beck G.J. and Leaderer B.P. (1987) - An evaluation of respiratory effects following exposure to 2.0 ppm formaldehyde in asthmatics: lung function, symptoms, and airway reactivity. *Arch Environ Health*, **42**, 4, 230-237.

FORMALDEHYDE

Woutersen R.A., Appelman L.M., Wilmer J.W., Falke H.E. and Feron V.J. (1987) - Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in rats. *J Appl Toxicol*, 7, 1, 43-49.