



Seuils de Toxicité Aiguë Formaldéhyde (CH₂O)

Rapport final

Ministère de l'Écologie et du Développement durable
Ministère de la Santé, de la Famille et des
Personnes Handicapées

Blandine DOORNAERT - Annick PICHARD

*Direction des Risques Chroniques
Unité d'Expertise des Substances Chimiques (ETSC)*

Mai 2004

Seuils de Toxicité Aiguë Formaldéhyde (CH₂O)

Rapport final

Ministère de l'Ecologie et du Développement durable
Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes
Handicapées

Mai 2004

Blandine DOORNAERT - Annick PICHARD

*Direction des Risques Chroniques
Unité d'Expertise des Substances Chimiques (ETSC)*

Personnes ayant participé à l'étude

Blandine DOORNAERT - Annick PICHARD - Chantal GILLET

	Rédaction	Vérification		Approbation
NOM	Blandine DOORNAERT	A. PICHARD	F. BOIS	M. NOMINE
Qualité	Toxicologue	Responsable ETSC	Responsable TOXI	Conseiller Scientifique
Visa				

RESUME

Dans le cadre de la prévention des risques liés à des émissions accidentelles dans l'atmosphère de substances chimiques dangereuses, les gestionnaires de risques souhaitent disposer de seuils de toxicité aiguë qui seront le plus souvent utilisés associés à des scénarios d'accidents pour des études de dangers et pour l'élaboration de plans d'urgence.

Les définitions de ces seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, entre les représentants de l'Administration, de l'INERIS et de l'Industrie Chimique et sont reprises dans la méthodologie révisée du 20 novembre 2003.

Dans ce contexte, le ministère de l'Ecologie et du Développement Durable (DPPR) et le Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées (DGS) ont demandé à l'INERIS de leur proposer des “**seuils des effets létaux**” (S.E.L.), des “**seuils des effets irréversibles**” (S.E.I.), des “**seuils des effets réversibles**” et un seuil de perception (S.P) pour le formaldéhyde.

Ceci est l'objet du présent rapport élaboré par un groupe de consensus qui a défini les seuils suivants :

◆ **Seuils d'effets létaux**

Aucun seuil d'effets létaux n'a pu être déterminé en raison d'une insuffisance qualitative et quantitative de données expérimentales et de l'absence de données chez l'homme.

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

Les données actuellement disponibles dans la littérature ne permettent pas d'évaluer des effets irréversibles induits par le formaldéhyde.

◆ **Seuils d'effets réversibles**

La valeur du seuil d'effets réversibles est comprise entre 1 et 2 ppm quelle que soit la durée d'exposition.

◆ **Seuil de perception olfactive : 0,5 ppm à 0,83 ppm**

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	5
1. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	6
3. DONNÉES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME	7
3.1. Données de toxicologie générale	7
3.2. Données épidémiologiques	8
3.3. Données expérimentales chez des volontaires sains	8
4. DONNÉES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	14
4.1. Etude des effets létaux	14
4.1.1. Chez les Rongeurs : Cobaye, Rat, Souris	14
4.1.2. Chez le Lapin	16
4.1.3. Chez le Chien	16
4.1.4. Chez le chat	16
4.1.5. Chez les Primates non humains	17
4.2. Etude des effets non létaux	18
4.2.1. Chez les Rongeurs : Rat et Souris	18
4.2.2. Chez le Lapin	23
4.2.3. Chez le Chien	23
4.2.4. Chez les Primates non humains	23
5. ANALYSE DES DONNÉES DE TOXICITÉ	25
5.1. Analyse des données de mortalité	25
5.1.1. Etudes qualitatives	25
5.1.2. Analyse quantitative	25
5.2. Analyse des effets non létaux	25
6. ANALYSE DES DONNÉES DE TOXICITÉ	28
6.1. Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	28
6.2. Seuils des effets létaux chez l'homme	28
6.3. Seuils des effets irréversibles	28
6.4. Seuils des effets réversibles	28
6.5. seuil de perception	28
7. CONCLUSION	29
8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	30
9. ANNEXES	33

INTRODUCTION

Dans le cadre de la prévention des risques liés à des émissions accidentelles dans l'atmosphère de substances chimiques dangereuses, les gestionnaires de risques souhaitent disposer de seuils de toxicité aiguë qui seront le plus souvent utilisés associés à des scénarios d'accidents pour des études de dangers et pour l'élaboration de plans d'urgence.

Les définitions des seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, au sein du groupe d'experts toxicologues composé de représentants et d'experts toxicologues du Ministère de l'Ecologie et du Développement Durable et du Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées, de l'INERIS, de l'INRS, de l'IRSN, de Centres Hospitalo-Universitaires et de l'Industrie et sont reprises dans la méthodologie révisée du 20 novembre 2003.

Trois types d'effets toxiques ont été définis :

- les "*effets létaux*" qui correspondent à la survenue de décès,
- les "*effets irréversibles*" qui correspondent à la persistance dans le temps d'une atteinte lésionnelle ou fonctionnelle, directement consécutive à une exposition,
- les "*effets réversibles*" qui correspondent à un retour à l'état de santé antérieur à l'exposition.

Les couples concentration - durée d'exposition associés à ces effets permettent de déterminer les seuils de toxicité aiguë que sont les "**seuils des effets létaux**" (S.E.L.), les "**seuils des effets irréversibles**" (S.E.I.) et les "**seuils des effets réversibles**" (S.E.R.) et le "**seuil de perception**" (S.P.).

le "**seuil des effets létaux**" (S.E.L) correspond à la concentration, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle on peut observer une mortalité au sein de la population exposée.

le "**seuil des effets irréversibles**" (S.E.I) correspond à la concentration, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle des effets irréversibles peuvent apparaître au sein de la population exposée.

le "**seuil des effets réversibles**" (S.E.R) correspond à la concentration, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle la population exposée peut présenter des effets réversibles.

le "**seuil de perception**" (S.P) correspond à la concentration entraînant la détection sensorielle de la substance chimique par la population exposée.

NB : *Au sein de la population exposée, les sujets "hypersensibles" ne sont pas considérés (par exemple, les insuffisants respiratoires).*

Le ministère de l'Environnement et du Développement durable et le ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées ont demandé à l'INERIS de leur proposer ces seuils de toxicité aiguë pour le formaldéhyde.

Les seuils sont élaborés par un groupe d'experts toxicologues en suivant la " Méthodologie de détermination des seuils des effets létaux, des effets irréversibles, des effets réversibles et de perception " lors d'émission accidentelle d'une substance chimique dans l'atmosphère qui a été adoptée le 20 Novembre 2003 et consultable sur le site Internet de l'INERIS (www.ineris.fr).

Ce présent rapport a été élaboré à l'issue de plusieurs réunions du groupe d'experts toxicologues regroupant les personnes suivantes :

Mmes Clemente (IRSN) - Dechariaux (MSFPH/DGS) - Doornaert (INERIS) - Pichard (INERIS) - Tissot (INERIS) - Verrhiest (MEDD/DPPR).

MM. Baert (CAP Rennes) - Breton (CEB) - De Rooij (SOLVAY) - Lafon (INRS) - Lombard (ATOFINA).

Selon les sources, les concentrations en formaldéhyde sont exprimées dans ce rapport en ppm ou en mg/m³, et les facteurs de conversion sont les suivants:

- 1 mg/m³ = 0,80 ppm
- 1 ppm = 1,25 mg/m³

1. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

En **France**, l'émission accidentelle de formaldéhyde a déjà fait l'objet d'un examen (Document « *Fiches techniques/Courbes de toxicité aiguë par inhalation* » diffusé par le Ministère de l'Aménagement du Territoire et de l'Environnement en 1998). Des seuils d'effets létaux et irréversibles font actuellement référence. Ils sont répertoriés dans le tableau ci-après :

Temps (min)	10	20	30	60	120
Effets létaux	Extrapolation SEI de la ERPG ₃ (1998)				
S.E.L. (ppm)	150	75	50	25	12
Effets irréversibles	Extrapolation SEI de la ERPG ₂ (1998)				
S.E.S. (ppm)	60	30	20	10	5
Odeur	Valeur tirée de la fiche INRS (1997)				
	0,83 ppm				

Par ailleurs, aux **Etats-Unis**, l'**AIHA** (American Industrial Hygienist Association) publie des valeurs **E.R.P.G** (Emergency Response Planning Guidelines) en cas d'émission de substances toxiques pour une exposition d'une heure.

L'**A.I.H.A.** définit trois seuils d'effets correspondant à trois niveaux : E.R.P.G-1, E.R.P.G-2, E.R.P.G-3. Les définitions (en anglais) sont les suivantes :

- The **E.R.P.G-1** is the maximum airborne concentration below which it is believed nearly all individuals could be exposed for up to 1 hour without experiencing other than mild transient adverse health effects or perceiving a clearly defined objectionable odor.
- The **E.R.P.G-2** is the maximum airborne concentration below which it is believed nearly all individuals could be exposed for up to 1 hour without experiencing or developing irreversible or other serious health effects or symptoms that could impair their abilities to take protective actions.
- The **E.R.P.G-3** is the maximum airborne concentration below which it is believed nearly all individuals could be exposed for up to 1 hour without experiencing or developing life-threatening health effects.

Pour le formaldéhyde, les valeurs d'E.R.P.G (1998) sont :

- **E.R.P.G-1** : 1 ppm
- **E.R.P.G-2** : 10 ppm
- **E.R.P.G-3** : 25 ppm

Rappel : Il existe une valeur seuil IDLH de 20 ppm (25 mg/m³) (1990) établie à partir de données de toxicité humaine après une exposition aiguë au formaldéhyde (IARC 1982 ; Kodak 1936-1960 ; NRC 1981).

3. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

Le formaldéhyde se présente sous forme de vapeur très volatile. Cependant, étant donné sa très importante solubilité, il n'est que peu volatil en solution aqueuse.

Le formaldéhyde est formé naturellement dans la troposphère pendant l'oxydation d'hydrocarbures, il est aussi un des composants volatils formé lors de la décomposition des végétaux dans le sol.

La plus grande partie du formaldéhyde d'origine anthropique résulte des échappements non catalysés des automobiles. Le formaldéhyde est généralement commercialisé en solutions aqueuses à des concentrations de 30 à 50 % en poids. Ces solutions peuvent également contenir jusqu'à 15 % de méthanol afin d'éviter la polymérisation du formaldéhyde.

Le formaldéhyde est utilisé dans la fabrication des résines phénoplastes, aminoplastes et polyacétals. Il est également employé comme germicide, insecticide, fongicide et comme fixateur dans le domaine de l'histologie.

Dispersé par fumigation, il permet de désinfecter des locaux, des ustensiles ou du linge. Le formaldéhyde est également employé comme antiseptique et comme additif antibactérien pour la conservation des aliments.

Enfin, le formaldéhyde est 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 teinture et d'explosifs.

3.1. DONNEES DE TOXICOLOGIE GENERALE

Bien qu'il existe d'autre voie d'exposition (digestive et cutanée), la principale voie par laquelle le formaldéhyde exogène peut affecter l'organisme humain est l'inhalation. Par inhalation, 98 % du formaldéhyde se déposent au niveau de la muqueuse nasale (Leikauf, 1992).

Le formaldéhyde dans l'air est très irritant pour les yeux, le nez et la gorge à de très faibles concentrations de l'ordre de 0,5 à 1,6 ppm (0,625 à 2 mg/m³). Le formaldéhyde est également un irritant de la muqueuse du tractus respiratoire pour des concentrations comprises entre 2 ppm (2,5 mg/m³) et 30 ppm (37,5 mg/m³).

Chez l'homme, les effets du formaldéhyde sur la fonction respiratoire sont beaucoup moins clairs et parfois contradictoires. Ainsi une dizaine d'études décrivent l'absence d'effet chez des volontaires sains exposés à du formaldéhyde (Andersen et Malhave, 1983 ; Kulle *et al.*, 1987 ; Green *et al.*, 1987 ; Schachter *et al.*, 1987). Par contre, quelques études en milieu professionnel ont mis en évidence une diminution du débit respiratoire pour des expositions courtes au

formaldéhyde chez des sujets ayant un passé d'exposition professionnelle au formaldéhyde (Nordman *et al.*, 1985 ; Burge *et al.*, 1985). La plupart des études montrent que le formaldéhyde n'est pas un sensibilisant respiratoire. Par contre, cette substance est un sensibilisant cutané.

Le formaldéhyde a été classé pour son caractère cancérigène. Le classement est présenté ci-dessous :

- Classification cancérigène

Union Européenne

Catégorie 3 : substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets cancérigènes possibles (CE, 2001)

CIRC – IARC

Groupe 2A : le formaldéhyde est probablement cancérigène pour l'homme (1995).

US - EPA

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

Le formaldéhyde n'est pas classé génotoxique par l'Union Européenne, son pouvoir cancérigène est dû aux effets irritants lors d'expositions répétées. Par conséquent, le formaldéhyde n'est pas cancérigène après une exposition aiguë.

3.2 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Aucune étude épidémiologique n'est disponible chez l'homme.

3.3 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ DES VOLONTAIRES SAINS

Les études expérimentales réalisées chez des volontaires sains exposés au formaldéhyde ont montré un effet irritant de cette substance. Par contre la fonction pulmonaire est peu altérée.

◆ **Day *et al.*, (1984)**

Dans l'article de Day *et al.*, 18 volontaires sains ont été exposés pendant 90 minutes dans une chambre environnementale à 1 ppm (1,25 mg/m³) de formaldéhyde. La capacité vitale forcée (CVF) et le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) ont été mesurés afin d'étudier les fonctions respiratoires chez les individus exposés ou non au formaldéhyde.

Ces mesures ont montré que le formaldéhyde n'induisait aucun changement dans la fonction respiratoire que ce soit immédiatement ou 8 heures après la fin de l'exposition au formaldéhyde. Aucune différence significative n'a été observée entre les individus ayant ressenti des effets défavorables après avoir été ultérieurement exposés au formaldéhyde et les autres. D'après cette étude, le formaldéhyde n'agirait pas comme un allergène des voies respiratoires.

◆ **Burge et al., (1985)**

Des tests de provocations bronchiques ont été effectués chez 15 salariés exposés professionnellement au formaldéhyde. Les résultats de ces tests ont montré que l'exposition au formaldéhyde pouvait induire une réaction asthmatiforme, provoquée soit par une hypersensibilisation soit par un effet irritant direct. Parmi les 15 individus étudiés, 3 présentaient un asthme professionnel classique induit par les vapeurs de formaldéhyde. Ces vapeurs induisent dans ce cas une hypersensibilité qui entraîne une réaction asthmatique retardée. Six autres salariés ont développé immédiatement une réaction asthmatique provoquée par un effet irritant directe du formaldéhyde.

◆ **Kulle et al., (1987)**

Des volontaires sains non fumeurs ont été exposés, 4 fois pendant 3 heures, à des concentrations de formaldéhyde comprises entre 0 et 3 ppm (3,75 mg/m³) dans des chambres environnementales contrôlées. Dix volontaires ont été exposés à 0, 0,5, 1 ou à 2 ppm (0, 0,625, 1,25 et 2,5 mg/m³) de formaldéhyde au repos et à 2 ppm (2,5 mg/m³) de formaldéhyde pendant un exercice physique. Neuf autres volontaires ont été exposés à 0, 1, 2 ou à 3 ppm (0, 1,25, 2,5 et 3,75 mg/m³) de formaldéhyde au repos et à 2 ppm (2,5 mg/m³) de formaldéhyde lors d'un exercice physique. Les symptômes et les fonctions pulmonaires ont été étudiés en fonction de la concentration de formaldéhyde à laquelle furent exposés les volontaires.

Tous les individus se sont plaints d'irritation oculaire et une relation entre l'intensité de l'odeur et l'intensité de l'irritation oculaire fut observée. Une augmentation de la résistance du flux nasal a été constatée uniquement chez les volontaires ayant été exposés à 3 ppm (3,75 mg/m³) de formaldéhyde. Enfin, la fonction pulmonaire n'a pas été diminuée chez les individus exposés quelle que soit la concentration de formaldéhyde et aucune augmentation de la réactivité bronchique au test de la méthacholine n'a été constatée.

◆ **Kulle (1993)**

Cet article réexamine les résultats obtenus dans l'étude présentée au-dessus, menée par le même auteur en 1987. Des méthodes statistiques complémentaires ont été utilisées afin d'estimer des valeurs seuil pour la détection de l'odeur du formaldéhyde et pour son effet irritant. Ces valeurs sont indiquées dans le tableau ci-dessous. Il faut noter que les résultats obtenus sont identiques quelque soit le sexe de l'individu.

Symptômes	Valeurs seuil établies
Détection de l'odeur	En dessous de 0,5 ppm (0,625 mg/m ³)
Irritation oculaire	0,5-1 ppm (0,625-1,25 mg/m ³)
Irritation du nez et de la gorge	1 ppm (1,25 mg/m ³)

◆ **Green et al., (1987)**

Des volontaires ont été exposés dans des chambres environnementales contrôlées, pendant 1 heure à 3 ppm (3,75 mg/m³) de formaldéhyde. Vingt deux volontaires sains ont été exposés pendant un exercice physique important et 16 volontaires asthmatiques ont été exposés lors d'un exercice physique modéré. Les symptômes et les fonctions pulmonaires ont été évalués durant l'exposition au formaldéhyde.

Dans les deux groupes, il a été constaté tout au long de l'exposition au formaldéhyde une augmentation significative de la perception de l'odeur du formaldéhyde ainsi qu'une irritation de la gorge, du nez et des yeux. Une diminution de la fonction pulmonaire a été observée chez les volontaires sains, 55 minutes après le début de l'exposition. Le FEV₁ a été diminué de 3,8 %, le FVC de 2,6 % et le FEV₃ de 2,8 %. Aucune diminution de la fonction pulmonaire n'a été observée chez le groupe de patients asthmatiques.

En conclusion, cette étude a montré qu'une exposition aiguë par voie pulmonaire à 3 ppm de formaldéhyde pendant une heure induisait une irritation de la gorge, des yeux et du nez, aussi bien chez les volontaires sains que chez les patients asthmatiques ainsi qu'une faible diminution de la fonction pulmonaire chez les volontaires sains. Il faut toutefois préciser que pendant l'exposition au formaldéhyde les volontaires sains effectuaient un exercice physique important et les patients asthmatiques un exercice physique modéré.

◆ **Schachter et al., (1987)**

Cette étude a été réalisée chez des individus travaillant dans des laboratoires hospitaliers et étant régulièrement exposés au formaldéhyde. Quinze personnes travaillant dans des laboratoires ont été exposés dans des chambres d'exposition à 0 ou à 2 ppm (2,5 mg/m³) de formaldéhyde pendant 40 minutes. Ces expositions ont été répétées sur 4 jours et un exercice physique (450 kpm/min) de 10 minutes a été réalisé cinq minutes après l'entrée dans la chambre d'exposition. Le débit expiratoire de pointe (FEV₁) a été mesuré pendant 24 heures après l'exposition au formaldéhyde et les symptômes ont été notés. La fonction pulmonaire n'a pas été atteinte pendant les 4 jours d'exposition. En effet la moyenne de la FEV₁ ne varie pas plus de 3 % quelque soit le moment où la FEV₁ a été mesurée et quelque soit le jour d'exposition. Aucune obstruction n'apparaît chez les individus exposés. Les symptômes observés après une exposition de 40 minutes/jour pendant 4 jours sont de sévérité moyenne et transitoire et sont principalement des irritations oculaires.

Cet article a montré que l'exposition à 2 ppm (2,5 mg/m³) de formaldéhyde chez des individus travaillant dans des laboratoires hospitaliers n'induisait aucun changement (immédiat ou retardé) de la fonction pulmonaire. Les seuls effets observés sont des irritations oculaires.

◆ **Gorski et al., (1992)**

13 patients atteints d'eczéma de contact par sensibilisation au formaldéhyde et 5 volontaires sains ont été exposés, dans une chambre d'exposition à 0,5 mg/m³ (0,4 ppm) de formaldéhyde pendant 2 heures.

Aucune diminution des paramètres ventilatoires aussi bien chez les patients atteints d'eczéma de contact que chez les volontaires sains n'a été observée après une exposition au formaldéhyde et puis une provocation d'une hyper-réactivité bronchique par l'histamine.

Les neutrophiles des individus furent isolés du sang veineux avant l'exposition au formaldéhyde, puis 30 minutes et 24 heures après l'exposition. Avant l'exposition au formaldéhyde, la

chimioluminescence des neutrophiles est plus importante chez les patients atteints d'eczéma de contact que chez les individus sains. Aussi bien chez les patients sains que chez les patients atteints d'eczéma de contact, la chimioluminescence est augmentée de façon significative 30 minutes après l'exposition au formaldéhyde. Cette augmentation est plus importante 24 heures après l'exposition.

◆ **Pazdrak et al., (1993)**

Onze volontaires sains et 9 patients atteints de troubles cutanés par sensibilisation ont été exposés pendant 2 heures dans une chambre d'exposition à 0,5 mg/m³ (0,4 ppm) de formaldéhyde. Un lavage nasal a été réalisé avant, immédiatement après, 4 heures et 18 heures après l'exposition au formaldéhyde.

L'exposition au formaldéhyde induit des rhinites transitoires et des changements prolongés dans les lavements nasaux 4 et 18 heures après l'exposition. Ces changements sont une augmentation du nombre et de la proportion des éosinophiles ainsi qu'une élévation du taux d'albumines et de protéines. Aucune différence concernant la réponse au formaldéhyde n'a été constatée entre les volontaires sains et les patients sensibilisés.

Les résultats de cette étude ont confirmé l'effet irritant du formaldéhyde pour des concentrations de 0,5 mg/m³ (0,4 ppm) et pour 2 heures d'exposition. A cette concentration, les effets irritants observés ne sont pas dus aux propriétés proinflammatoire spécifiques du formaldéhyde.

◆ **Krakowiak et al., (1998)**

Dans cette étude, les auteurs ont cherché à caractériser le mécanisme du formaldéhyde dans l'induction de la réponse nasale et bronchique chez des sujets asthmatiques suspectés d'être allergiques au formaldéhyde. Dix patients asthmatiques ou ayant une rhinite par sensibilisation au formaldéhyde ainsi que 10 volontaires sains ont été exposés par inhalation, dans des chambres d'exposition à 0,5 mg/m³ (0,4 ppm) de formaldéhyde pendant 2 heures. Des tests spirométriques furent réalisés après le test de provocation à l'histamine avant et après l'exposition au formaldéhyde.

La présence d'anticorps Ig-E spécifiques du formaldéhyde, ainsi que des changements cellulaires et biochimiques ont été analysés dans le lavage nasal avant l'exposition, immédiatement, 4 heures et 24 heures après l'exposition au formaldéhyde.

L'exposition au formaldéhyde induit seulement des rhinites transitoires dans chacun des groupes. Aucun des patients ayant un asthme professionnel ne développe de symptôme clinique de l'irritation bronchique. Aucun anticorps IgE spécifique du formaldéhyde n'a été détecté chez les personnes atteintes d'allergie respiratoire professionnelle. Aucune différence concernant la réponse au formaldéhyde n'a été observée entre les volontaires sains et les patients atteints d'allergie respiratoire professionnelle.

Cet article montre que l'exposition par voie pulmonaire à 0,5 mg/m³ (0,4 ppm) de formaldéhyde pendant 2 heures n'induit pas de réponse allergique spécifique que ce soit au niveau des voies aériennes hautes ou basses. De plus, il n'y a pas de différences au niveau de la réponse nasale vis-à-vis du formaldéhyde chez les patients atteints d'asthme ou de rhinite professionnels par rapport au volontaires sains.

Résumé des effets induits par le formaldéhyde chez l'homme

Etude	Individus	Concentration	Durée d'exposition	Effets
Burge <i>et al.</i> , (1985)	15 salariés exposés professionnellement au formaldéhyde	/	/	Provoque de l'asthme par hypersensibilisation chez 3/15 individus Provoque de l'asthme par un effet irritant direct du formaldéhyde chez 6/15 individus
Day <i>et al.</i> , (1984)	18 Volontaires sains	1 ppm (1,25 mg/m ³)	90 min	Aucun trouble de la fonction respiratoire Le formaldéhyde n'agirait pas comme un allergène des voies respiratoires
Kulle <i>et al.</i> , (1987)	Volontaires sains non fumeurs	0,5, 1, 2 ppm (0,625, 1,25, 2,5 mg/m ³) (sans exercice)	4 fois pendant 3 H	Irritations oculaires, aucune altération de la fonction pulmonaire
		3 ppm (3,75 mg/m ³) (sans exercice)	4 fois pendant 3 H	Augmentation de la résistance du flux nasal
		2 ppm (2,5 mg/m ³) (avec exercice)	4 fois pendant 3 H	Irritations oculaires, aucune altération de la fonction pulmonaire
Kulle (1993)	Volontaires sains non fumeurs	< 0,5 ppm (< 0,625 mg/m ³)	4 fois pendant 3 H	Détection de l'odeur
		0,5-1 ppm (0,625-1,25 mg/m ³)	4 fois pendant 3 H	Irritations oculaires
		1 ppm (1,25 mg/m ³)	4 fois pendant 3 H	Irritation du nez et de la gorge
Green <i>et al.</i> , (1987)	22 volontaires sains avec exercice physique important	3 ppm (3,75 mg/m ³)	60 min	Irritation de la gorge, du nez et des yeux, diminution de la fonction pulmonaire

Schachter <i>et al.</i> , (1987)	15 volontaires travaillant dans un laboratoire hospitalier et étant régulièrement exposés au formaldéhyde	2 ppm (2,5 mg/m ³)	40 min/j pendant 4 j	Irritation moyenne et transitoire principalement oculaire, aucun changement de la fonction pulmonaire
Gorski <i>et al.</i> , (1992)	5 volontaires sains	0,4 (0,5 mg/m ³)	2 H	Aucune diminution des paramètres ventilatoires, augmentation significative de la chimioluminescence des neutrophiles 30 min et 24 H après l'exposition
Pazdrak <i>et al.</i> , (1993)	11 volontaires sains	0,5 mg/m ³ (0,4 ppm)	2 H	Rhinites transitoires, augmentation du nombre et de la proportion des éosinophiles, élévation du taux d'albumine et de protéines présentes dans les lavages nasaux, 4 et 18 H après l'exposition
Krakowiak <i>et al.</i> , 1998	10 volontaires sains	0,5 mg/m ³ (0,4 ppm)	2 H	Rhinites transitoires, pas de réponse allergique spécifique au niveau des voies aériennes

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

4.1. ETUDE DES EFFETS LETAUX

Les études concernant la létalité du formaldéhyde ont été principalement menées chez le rat et la souris mais également chez le cobaye, le lapin et le chat.

4.1.1. Chez les Rongeurs : Cobaye, Rat, Souris

◆ Safronov *et al.*, (1993) - Cotation 2

Dans cet article, des souris albinos mâles (10 par lot) et des rats albinos mâles (6 par lot) ont été exposés par voie respiratoire à différents aldéhydes aliphatiques et à des cétones. La toxicité de ces différentes substances a été comparée.

Les animaux ont été exposés pendant 15, 30, 60, 120 et 240 minutes aux différentes substances et la mortalité de ces animaux a été notée pendant 2 semaines après la fin de l'exposition. Pour chaque substance et pour chaque temps d'exposition, la CL₅₀ a été calculée à l'aide d'un logiciel de probit.

Les CL₅₀ obtenues chez la souris pour le formaldéhyde sont présentées ci-dessous :

- Souris 30 minutes CL₅₀ = 708,8 ppm (886 mg/m³)
- Souris 60 minutes CL₅₀ = 427,2 ppm (534 mg/m³)
- Souris 120 minutes CL₅₀ = 488 ppm (610 mg/m³)
- Souris 240 minutes CL₅₀ = 363,2 ppm (454 mg/m³)

◆ Nagorny *et al.*, (1979) - Cotation 4

Cette est uniquement disponible en Russe. Cependant dans l'article de Safronov *et al.*, 1993 présenté au-dessus, il a été mentionné que l'équipe de Nagorny avait calculé les CL₅₀ suivant :

- Souris 120 minutes CL₅₀ = 397,6 ppm (497 mg/m³)
- Rat 120 minutes CL₅₀ = 462,4 ppm (578 mg/m³)

◆ Skog (1950) - Cotation 3

Dans cette étude, des rats ont été exposés pendant 30 minutes à différents aldéhydes dont le formaldéhyde. Soixante douze rats ont été exposés par voie pulmonaire à des concentrations d'aldéhydes comprises entre 0,6 mg/L (590,4 mg/m³ ou 472,32 ppm) et 1,7 mg/L (1672,8 mg/m³ ou 1338,24 ppm) et les animaux furent observés jusqu'à 3 semaines après la fin de l'exposition. Un examen histopathologique des poumons, du cœur, du foie, de la rate, des reins et du cerveau a été réalisé chez 4 rats exposés.

Le nombre de rats morts pendant les 3 semaines suite à une exposition par voie pulmonaire de 30 minutes au formaldéhyde est de 49/72.

Les doses létales furent calculées à partir d'un logiciel de probit. Une CL₅₀ de 1 mg/L (984 mg/m³ ou 787,2 ppm) a été calculée chez le rat pour une exposition de 30 minutes.

◆ **Birton (1978) - Cotation 2 ou 3**

Des souris ont été exposées, en corps entier, à 320 ppm (400 mg/m³) de formaldéhyde pendant 40 à 370 minutes et la mort des souris a été notée pendant 45 jours après la fin de l'exposition au formaldéhyde.

Quatre lots de souris ont été réalisés, un lot a été exposé pendant 55 +/-15 min (84 souris) au formaldéhyde, un pendant 90 +/- 15 min (112 souris), un pendant 150 +/- 20 min (28 souris) et le dernier lot a été exposé pendant 350 +/- 50 min (28 souris).

Les paramètres statistiques de mortalité (tL₅₀) et le temps de mortalité (CtL₅₀) sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

Concentration en formaldéhyde	320 ppm (400 mg/m ³)
Nombre d'expérience	18
tL₅₀	100 min
CtL₅₀	32 ppm x min x 10 ⁻³ (40 mg/L x min)
*MTD à 1 Lt₅₀	10 jours

*MTD : median time of death

◆ **Salem et Cullumbine (1960) - Cotation 2**

Dans cette étude plusieurs espèces animales ont été exposées. Des rongeurs (souris et cobayes) mais également des lapins. Les résultats obtenus chez le lapin sont présentés dans le chapitre 4.1.2.

Dans cette étude 55 souris, 20 cobayes et 5 lapins ont été exposés à plusieurs aldéhydes dont le formaldéhyde. Ces animaux ont été exposés à du formaldéhyde sous forme de vapeur (19 mg/m³ ou 15,2 ppm) ou sous forme d'aérosol (20 mg/m³ ou 16 ppm) pendant 10 heures. Le nombre de souris et de cobayes morts pendant et après l'exposition au formaldéhyde a été recensé et est présenté dans le tableau page suivante.

Substance	Concentration	Durée d'exposition	Souris		Cobaye	
			Mort pdt l'exposition	Mort après l'exposition	Mort pdt l'exposition	Mort après l'exposition
Formaldéhyde (vapeur)	19 mg/m ³ (15,2 ppm)	10 H	4/55	13/55	1/20	7/20
Formaldéhyde (aérosol)	20 mg/m ³ 16 ppm	10 H	1/55	47/55	0/20	1/20

◆ **Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, fourth edition (1993) - Cotation 4**

Des CL₅₀ ont été calculées pour le formaldéhyde chez le rat et chez le chat. Le Patty's présente ces CL₅₀ sous forme d'un tableau. Les CL₅₀ obtenues chez le rat sont données ci-dessous.

- Rat 4 heures CL₅₀ : 250 ppm (312,5 mg/m³)
- Rat 0,5 heure CL₅₀ : 815 ppm (1018,75 mg/m³)

◆ **Izmerov (1982) - Cotation 4**

Dans cet article des CL₅₀ et CL₁₀₀ établies pour le formaldéhyde chez la souris et le chat ont été données. La CL₅₀ établie chez la souris est indiquée ci-dessous.

- Souris 2 heures CL₅₀ : 400 ppm (500 mg/m³)

4.1.2. Chez le Lapin

◆ **Salem et Cullumbine (1960) - Cotation 2**

Dans l'étude de Salem et Cullumbine citée précédemment, 5 lapins ont été exposés à du formaldéhyde sous forme de vapeur (19 mg/m³ ou 15,2 ppm) ou sous forme d'aérosol (20 mg/m³ ou 16 ppm) pendant 10 heures. Le nombre de lapins morts pendant et après l'exposition au formaldéhyde est présenté dans le tableau ci-dessous.

Substance	Concentration	Durée d'exposition	Lapin	
			Mort pdt l'exposition	Mort après l'exposition
Formaldéhyde (vapeur)	19 mg/m ³ 15,2 ppm	10 H	0/5	3/5
Formaldéhyde (aérosol)	20 mg/m ³ 16 ppm	10 H	0/5	1/5

4.1.3. Chez le Chien

Aucune donnée concernant l'effet létal du formaldéhyde chez le chien n'est disponible

4.1.4. Chez le chat

◆ **Iwanoff et al., (1911) - Cotation 4**

Nous n'avons pas l'étude complète mais dans l'article de Skog et al., il y a un résumé des résultats obtenus par l'équipe d'Iwanoff. Les études d'Iwanoff ont été réalisées chez le chat après une exposition par voie respiratoire au formaldéhyde, à l'acétaldéhyde et à l'acroléine. La

mort des animaux ainsi que les principaux symptômes furent notés après l'exposition aux différents aldéhydes. Le tableau ci-dessous présente les résultats obtenus après une exposition au formaldéhyde.

Résumé des principales données obtenues après l'exposition des chats au formaldéhyde.

Durée d'exposition	Concentrations	Mortalité	Symptômes
3,5 - 4 h	0,26 - 0,82 mg/L (204,67 - 645,5 ppm)	0/2	Irritation de la muqueuse, légère dyspnée. Symptômes réversibles 2 jours après l'exposition
8 - 8 2/3 h	0,82 mg/L (645,50 ppm)	2/2 (4 et 6 jours après l'exposition)	Augmentation de la sécrétion de salive, dyspnée prononcée, vomissement
3 - 4 2/3 h	2,01 - 9,63 mg/L (1582,27-7580,73 ppm)	3/3 (durant l'exposition, 20 minutes et 4 jours après l'exposition)	Comme ci-dessus avec en générale pour la plus forte concentration des crampes ?

◆ Izmerov (1982) - Cotation 4

Comme précisé précédemment, des CL₅₀ et CL₁₀₀ ont été données dans cet article pour le formaldéhyde chez la souris et le chat. La CL₁₀₀ établie chez le chat est indiquée ci-dessous.

- Chat 2 heures CL₁₀₀ : 400 ppm (500 mg/m³)

◆ Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, fourth edition (1993) - Cotation 4

Comme indiqué précédemment, Des CL₅₀ ont été calculés pour le formaldéhyde chez le rat et chez le chat. La CL₅₀ obtenue chez le chat et mentionnée par le Patty's est donnée ci-dessous.

- Chat 8 heures CL₅₀ : 650 ppm (812,5 mg/m³)

4.1.5. Chez les Primates non humains

Aucune donnée concernant l'effet létal du formaldéhyde chez les primates non humain n'est disponible.

4.2. ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

4.2.1. Chez les Rongeurs : Rat et Souris

◆ Kane *et al.*, (1977) - Cotation 2

Des souris mâles Swiss Webster ont été exposées pendant 10 min à des concentrations croissantes de formaldéhyde allant jusqu'à 12 mg/m³ (9,6 ppm). La RD₅₀ a été évaluée à 3,7 mg/m³ (2,96 ppm)

◆ Morgan *et al.*, (1986) - Cotation 1

Des lots de 7, 8 ou 9 rats mâles F-344 ont été exposés à 2 ppm (2,5 mg/m³) et à 15 ppm (18,75 mg/m³) de formaldéhyde pendant 10, 20, 45 et 90 minutes et pendant 6 heures. La fonction mucociliaire fut étudiée après l'exposition. Juste après l'exposition au formaldéhyde, certains rats furent exposés à de l'air ambiant pendant 1 heure et la fonction mucociliaire fut de nouveau étudiée.

Une concentration de 2 ppm (2,5 mg/m³) de formaldéhyde n'induit aucun changement sur la fonction mucociliaire, alors que 15 ppm (18,75 mg/m³) de formaldéhyde induit une inhibition de cette fonction. Cette inhibition a lieu dans des régions nasales spécifiques et est dépendante du temps d'exposition au formaldéhyde.

◆ Boja *et al.*, (1989) - Cotation 2

Des rats ont été exposés à des vapeurs de formaldéhyde (5, 10, 20 ppm) 3 heures pendant 2 jours consécutifs. Le comportement des animaux pendant l'exposition a été observé et à la fin de la seconde exposition le taux de norépinéphrine, de dopamine et de 5-hydroxytryptamine ainsi que leurs principaux métabolites ont été mesurés dans le cerveau.

Une diminution de l'activité moteur des animaux a été observée pendant l'exposition ainsi qu'une augmentation du taux de dopamine et de 5-hydroxytryptamine dans le cerveau de animaux exposés.

◆ Monteiro-Riviere et Poop (1986) - Cotation 1

Des rats mâles F-344 ont été exposés à 0,5 ppm (0,625 mg/m³) ou à 2 ppm (2,5 mg/m³) de formaldéhyde, 6 heures par jour pendant 1 ou 4 jours. Mais également à 6 ppm (7,5 mg/m³) de formaldéhyde, 6 heures par jour pendant 1, 2 ou 4 jours et à 15 ppm (18,75 mg/m³) de formaldéhyde, 6 heures par jour pendant 1 ou 2 jours. Les animaux ont été sacrifiés immédiatement ou 18 heures après l'exposition au formaldéhyde.

Les résultats de cette étude ont montré qu'une exposition de courte durée à 6 ppm (7,5 mg/m³) et à 15 ppm (18,75 mg/m³) de formaldéhyde induisait des lésions de l'épithélium respiratoire. Cet effet n'est pas spécifique d'un type cellulaire et la sévérité de l'effet dépend du temps d'exposition.

Après l'exposition des rats à 0,5 ppm (0,625 mg/m³) ou à 2 ppm (2,5 mg/m³) de formaldéhyde pendant 1 ou 4 jours, les changements de l'ultrastructure de l'épithélium respiratoire sont minimes et se caractérisent par une altération des cils de certaines cellules.

Après l'exposition, 6 heures par jour pendant 1 jour à 6 ppm (7,5 mg/m³) de formaldéhyde, la présence d'autolysomes dans certaines cellules basales a été observée alors que les neutrophiles ont été constatés dans les couches basales et suprabasales. Après une exposition à 6 ppm

(7,5 mg/m³) de formaldéhyde, 6 heures par jour pendant 1, 2 ou 4 jours et pour les animaux sacrifiés 18 heures après la fin de l'exposition, une hypertrophie des cellules caliciformes et des cellules ciliées a été observée. Uniquement pour des temps d'exposition de 2 et de 4 jours et pour une concentration de 6 ppm (7,5 mg/m³) de formaldéhyde, des cellules ciliées à mucus ont été observées chez les rats. Des cellules squameuses non kératinisées contenant des microfilaments apparaissent après une exposition pendant 4 jours à 6 ppm (7,5 mg/m³) de formaldéhyde ou après une exposition pendant 1 ou 2 jours à 15 ppm (18,75 mg/m³) de formaldéhyde. Une exposition à 15 ppm (18,75 mg/m³) de formaldéhyde pendant 1 ou 2 jours induit également une ségrégation nucléolaire des cellules basales et cuboïdales ainsi qu'une internalisation des cils.

◆ **Bhalla et al., (1991) - Cotation 1**

Cet article a pour but d'étudier la distribution des cellules épithéliales de la cavité nasale des rats ainsi que la présence de lésions nasales après une exposition aiguë au formaldéhyde chez les rats. Des rats ont été exposés à de l'air pur (4 rats) ou à 10 ppm (12,5 mg/m³) de formaldéhyde (6 rats) pendant 4 heures. Après l'exposition, les museaux des rats ont été découpés, décalcifiés et sectionnés le long du septum puis ont été examinés par microscopie électronique à scanner.

Après l'exposition à 10 ppm (12,5 mg/m³) de formaldéhyde pendant 4 heures, il a été constaté que les effets néfastes du formaldéhyde sur les cellules épithéliales nasales sont dépendant du type cellulaire et de la localisation des cellules. Les changements cellulaires sont caractérisés par la destruction des cils des cellules ciliées, l'augmentation en volume de certaines cellules, la sécrétion de mucus par les cellules caliciformes et dans certains cas par la présence de pores à la surface de certaines cellules.

◆ **Monticello et al., (1991) - Cotation 1**

Des rats mâles ont été exposés à 0, 0,7, 2, 6, 10 et 15 ppm de formaldéhyde (0, 0,875, 2,5, 7,5, 12,5, 18,75 mg/m³), 6 heures par jour pendant 1, 4 et 9 jours. Chaque lot étudié comporte 36 animaux. Après l'exposition, la présence de lésions au niveau des voies nasales et du tractus respiratoire ainsi que la prolifération des cellules épithéliales de la trachée ont été étudiées.

Pour des expositions à des concentrations de 0,7 ppm (0,875 mg/m³) et de 2 ppm (2,5 mg/m³) de formaldéhyde, aucune lésion des voies nasales et du tractus respiratoire n'a été observée quel que soit le temps d'exposition. De plus, à ces concentrations, la prolifération des cellules épithéliales n'a pas été modifiée. Des expositions pendant 1, 4 ou 9 jours à des concentrations de 10 ppm (12,5 mg/m³) et de 15 ppm (18,75 mg/m³) de formaldéhyde ont induit des lésions des voies nasales. La sévérité de ces lésions est fonction du temps d'exposition. Pour des expositions à des concentrations de 6, 10 et 15 ppm (7,5, 12,5, 18,75 mg/m³) de formaldéhyde, la prolifération des cellules épithéliales est augmentée dès le premier jour d'exposition. Elle persiste pendant six semaines après l'exposition.

◆ **Roemer et al., (1993) - Cotation 1**

Des rats Sprague Dawley mâles ont été exposés à 2, 6 ou 20 ppm (2,5, 7,5, 25 mg/m³) de formaldéhyde, 6 heures par jour pendant 1 jour ou pendant 3 jours consécutifs. La prolifération des cellules épithéliales nasales, des cellules épithéliales de la trachée et des cellules pulmonaires a été étudiée par la technique d'incorporation au BrdU et fut exprimée en % de cellules ayant incorporé le BrdU.

Lors de la technique de l'incorporation au BrdU, le BrdU rajouté dans le milieu de culture est uniquement incorporé dans la cellule lors de la synthèse de l'ADN. Le % de cellules ayant incorporé le BrdU est donc le reflet de la prolifération cellulaire.

Le tableau ci-dessous présente le % de cellules ayant incorporé le BrdU en fonction de la localisation des cellules.

Origine cellulaire et fréquence d'exposition	Nombre de rats par lot	% de cellules ayant incorporé le BrdU en fonction de la concentration en formaldéhyde			
		Contrôle	2,5 mg/m ³ de formaldéhyde	7,5 mg/m ³ de formaldéhyde	25 mg/m ³ de formaldéhyde
Nez					
1 exposition	5	1,3 (0,1)	2,4 (0,6)	3,7 (0,5)	2,7 (0,8)
3 expositions	5	-	1,4 (0,3)	2,5 (0,2)	2,3 (0,2)
Trachée					
1 exposition	5	1,2 (0,1)	3,1 (0,6)	2,1 (0,8)	2,8 (0,4)
3 expositions	5	-	0,3 (0,1)	0,6 (0,1)	2,5 (0,2)
Poumons					
1 exposition	5	1,8 (0,3)	2,6 (0,6)	3,3 (0,4)	3,1 (0,7)
3 expositions	5	-	2,2 (0,0)	2,4 (0,7)	5,1 (1,5)

Une exposition unique au formaldéhyde de 6 heures induit une nette augmentation de la synthèse de l'ADN pour les 3 types cellulaires étudiés (cellules nasales, cellules épithéliales de la trachée et cellules pulmonaires). Pour les cellules épithéliales nasales et les cellules épithéliales de la trachée, l'augmentation de la prolifération cellulaire est induite dès 2 ppm (2,5 mg/m³) de formaldéhyde. Cette augmentation est 2 à 3 fois supérieures au contrôle. L'exposition au formaldéhyde pendant 3 jours consécutifs induit une augmentation de la prolifération cellulaire mais cette augmentation est moins importante qu'après une exposition unique au formaldéhyde.

◆ Cassee et Feron (1994) - Cotation 1

Des rats Wistar albinos mâles ont été exposés de façon intermittente à 3,6 ppm (4,5 mg/m³) de formaldéhyde pendant 3 jours. Les rats ont été exposés au formaldéhyde pendant 8 heures puis non exposés pendant 4 heures et ainsi de suite pendant 3 jours. Les rats ont été sacrifiés 5 à 30 minutes après la dernière exposition.

L'activité des enzymes présentes dans l'épithélium nasal respiratoire, l'expression des PCNA (prolifération cell nuclear antigen), ainsi que les changements histopathologiques de l'épithélium respiratoire nasal ont été étudiés.

L'exposition au formaldéhyde n'induit pas de changement de l'activité enzymatique des formaldéhydes déshydrogénases, des glutathions S-transférase, des glutathions-reductase et des déshydrogénases 6-phosphate présents dans l'épithélium respiratoire nasal du rat. Par contre, le formaldéhyde induit chez le rat une rhinite ainsi qu'une dégénérescence, une nécrose, une hyperplasie et une métaplasie squameuse de l'épithélium respiratoire nasal cilié ou non. Enfin l'expression des PCNA (prolifération cell nuclear antigen) est augmentée après une exposition à 3,6 ppm (4,5 mg/m³) de formaldéhyde chez le rat, ce qui indique un effet irritant, déjà connu, du formaldéhyde.

◆ **Kamata et al., (1996a) - Cotation 1**

Un examen histopathologique et un examen des paramètres biochimiques et hématologiques de la cavité nasale et du poumon ont été réalisés chez des rats F-344 ayant été exposés pendant 6 heures à 15 ppm (18,75 mg/m³) ou à 145,6 ppm (182 mg/m³) de formaldéhyde.

En ce qui concerne les paramètres biochimiques, il a été constaté une diminution de la teneur en protéines ne possédant pas de groupement SH dans la muqueuse nasale et dans le poumon ainsi qu'une diminution du taux des lipides peroxydases présents dans la muqueuse nasale. Alors que la teneur en lipides peroxydases dans le poumon est augmentée. La teneur en triglycérides présents dans le tissu pulmonaire et dans le lavage pulmonaire ainsi que le taux de cholestérol libre est diminué ce qui indique une réduction de la production de surfactant.

Des changements histopathologiques des cornets nasaux, de la trachée et du poumon ont été également observés. Ces changements sont caractérisés par une hyperkératose des cellules squameuses et par une desquamation des cellules ciliées et des cellules à mucus.

◆ **Kamata et al., (1996b) - Cotation 1**

Dans cet article, des rats Fisher mâles furent exposés pendant 6 heures à 128,4 ppm (160,5 mg/m³) et à 294,5 ppm (368,12 mg/m³) de formaldéhyde.

Pendant l'exposition, il a été observé une dyspnée ainsi qu'une augmentation de la larmoiement, du saignement des naseaux et de la salivation. Après l'autopsie, un œdème de la trachée, un hydrothorax (épanchement séreux uni ou bilatéral de la cavité pleurale) et une congestion pulmonaire furent observés.

Les paramètres hématologiques et biochimiques ainsi que le contenu en lipides dans les lavages pulmonaires ont été mesurés. Il en résulte que le taux de phosphatidylcholine présent dans le lavage pulmonaire est diminué après l'exposition au formaldéhyde et que cette diminution est fonction de la concentration de formaldéhyde. Le contenu en phospholipides est également diminué dans le lot de rats exposés à 294,5 ppm (368,12 mg/m³) de formaldéhyde. Ces différents résultats montrent clairement une diminution de la sécrétion du surfactant chez les rats exposés à 128,5 ppm (160,5 mg/m³) et à 294,5 ppm (368,12 mg/m³) de formaldéhyde.

◆ **Nielsen et al., (1999) - Cotation 1**

Dans cette étude, les auteurs ont étudié l'effet du formaldéhyde sur le tractus respiratoire des souris BALB/C mâles. Les souris (32 par lot) ont été exposées à des concentrations de formaldéhyde comprises entre 0,2 ppm (0,25 mg/m³) et 13 ppm (16,25 mg/m³). Après installation des souris dans les chambres d'exposition, elles sont laissées 15 minutes au repos, exposées 30 minutes aux différentes concentrations de formaldéhyde puis de nouveau laissées au repos pendant 15 minutes. Le débit expiratoire et la fréquence respiratoire ont été mesurés pendant les 15 minutes avant l'exposition au formaldéhyde (contrôle), pendant les 30 minutes d'exposition et pendant les 15 minutes après l'exposition.

Les résultats sont présentés dans les 2 tableaux ci-après.

RD₅₀ chez les souris exposées au formaldéhyde pendant 30 minutes en fonction des périodes d'exposition.

Période d'exposition	RD ₅₀ (mg/m ³)
0-10 min	3,2 (1,52-7,12)
11-20 min	5,6 (3,04-10,16)
21-30 min	6,56 (2,64-15,92)

Débit expiratoire exprimé en % du contrôle en fonction de la concentration en formaldéhyde et des périodes d'exposition.

Période d'exposition	Débit expiratoire en % du contrôle									
	Concentrations en formaldéhyde (mg/m ³)									
	0,16	0,2	0,32	0,36	0,4	0,8	1,6	4,8	6,4	10,4
0-10 min (minimum)	90	96	90	90	90	88	80	81	40	52
11-20 min (moyenne)	90	95	90	90	90	89	82	81	65	50
21-30 min (moyenne)	95	95	90	90	90	90	85	82	70	55

Les résultats présentés dans les 2 tableaux montrent que le formaldéhyde induit une diminution de la fréquence respiratoire et du débit expiratoire chez les souris. La diminution du débit expiratoire apparaît pour une concentration de 1 ppm (1,25 mg/m³) de formaldéhyde.

◆ Usanmaz *et al.*, (2002) - Cotation 1

Des souris Balb/c mâles et femelles (6 par lot) ont été exposées pendant 3 heures à différentes concentrations de formaldéhyde, 1,8, 3,2, 4,5, 6,4, 7,8, 9,7 et 14,8 ppm soit 2,25, 4, 5,625, 8, 9,75, 12,125 et 18,5 mg/m³. Après l'exposition l'activité locomotrice spontanée a été mesurée (activité ambulatoire, verticale et horizontale) et le comportement appelé 'Wet Dog Shake' (WDS) a été observé et comptabilisé. Chez les souris contrôles, 3 'WDS' sont au maximum évalués pendant une période de 5 minutes. Si le nombre de 'WDS' est supérieure à 3, une augmentation du comportement 'WSD' est alors pris en compte. Enfin, l'excitabilité du système nerveux centrale a été évalué après injection intrapéritonéale de pentilénététrazole (PTZ) (80 mg/kg) aux souris exposées pendant 3 heures à 1,8 ppm (2,25 mg/m³), 6,4 ppm (8 mg/m³) et à 14,8 ppm (18,5 mg/m³) de formaldéhyde.

Les résultats ont montré que l'activité locomotrice spontanée, aussi bien l'activité ambulatoire que l'activité verticale, diminuait chez les souris en fonction de la concentration de formaldéhyde. L'activité ambulatoire est réduite à partir de la concentration de 6,4 ppm (8 mg/m³) alors que l'activité verticale est diminuée à partir de 1,8 ppm (2,25 mg/m³) de formaldéhyde.

Le comportement appelé 'WDS' est augmenté chez les souris à partir de la concentration de 6,4 ppm (8 mg/m³).

En ce qui concerne l'excitabilité de système nerveux central, son intensité est augmentée de façon significative pour la concentration de 1,8 ppm (2,25 mg/m³) de formaldéhyde. Mais aucun changement n'apparaît à la concentration de 6,4 ppm (8 mg/m³) et à des concentrations supérieures. Les tableaux ci-dessous présentent les résultats obtenus concernant le comportement 'WDS' et l'excitabilité du système nerveux central.

Comportement 'WSD' exprimé en %

Concentration en formaldéhyde (mg/m ³)	Nombre de souris	'WSD' en %
Contrôle	14	0
2,25	8	63
4	6	67
8	5	60
12,125	4	25
18,5	6	17

Excitabilité du système nerveux central

Concentration en formaldéhyde (mg/m ³)	Nombre de souris	Incidence (%)	Valeur limite	intensité	Mortalité (%)
Contrôle	12	91	74	4	16
2,25	11	82	83	6	36
8	5	60	104	4	0
18,5	6	33	110	1	33

4.2.2. Chez le Lapin

Aucune donnée concernant l'effet aigu du formaldéhyde n'est disponible chez le lapin.

4.2.3. Chez le Chien

Aucune donnée concernant l'effet aigu du formaldéhyde n'est disponible chez le chien.

4.2.4. Chez les Primates non humains

♦ **Biagini *et al.*, (1989) - Cotation 1**

Cette étude a été réalisée chez 9 singes *Macaca fascicularis* présentant une hyper-réactivité à la métacholine.

Les singes ont été exposés pendant 10 minutes à 2,55 +/- 0,03 ppm (3,187 +/- 0,0375 mg/m³) de formaldéhyde ou à de la métacholine suivi, 2 semaines après, par une exposition à 2,55 +/- 0,03 ppm (3,187 +/- 0,0375 mg/m³) de formaldéhyde pendant 10 minutes. Cette seconde exposition a été réalisée de façon à savoir si la réponse au formaldéhyde est associée à une hyper-activité bronchique préexistante.

La fonction pulmonaire a été étudiée en mesurant le débit pulmonaire avant et après les exposition au formaldéhyde et à la méthacholine .

Le tableau ci-après présente la moyenne du débit pulmonaire mesuré chez les 9 singes. Pour les contrôles, et 2, 5 et 10 minutes après le début d'une exposition de 10 minutes à 2,55 +/- 0,03 ppm (3,187 +/- 0,0375 mg/m³) de formaldéhyde. Chaque singe est son propre contrôle.

Paramètres	contrôle	Après 2 min d'exposition	Après 5 min d'exposition	Après 10 min d'exposition
Débit pulmonaire (RL) (cm d'H ₂ O x l/s)	11,3 +/- 1,4	16,1 +/- 2,1	16,9 +/- 2,8	20,0 +/- 3,4

Pendant une exposition de 10 minutes à 2,55 +/- 0,3 ppm (3,187 +/- 0,0375 mg/m³) de formaldéhyde, il a été noté une augmentation du débit pulmonaire, 2 minutes après le début de l'exposition. Cette augmentation est encore observée 5 et 10 minutes après le début de l'exposition. Après sensibilisation à la métacholine, la réponse au formaldéhyde semble être plus importante. Mais du fait d'un nombre trop restreint d'animaux, la différence n'est pas significative.

5. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

5.1. ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

5.1.1. Etudes qualitatives

Seules, 2 études fournissent le taux de mortalité des animaux en relation avec la concentration de formaldéhyde et le temps d'exposition (Iwanoff *et al.*, 1911, Salem et Cullumbine, 1960). L'étude d'Iwanoff *et al.*, 1911 est très ancienne et seules des fourchettes de concentrations et de temps d'exposition ont été indiquées. L'équipe de Salem et Cullumbine a exposé les animaux (souris, cobayes et lapins) à une concentration de formaldéhyde se présentant sous 2 formes différentes (vapeur et aérosol). Pour ces raisons, ces 2 études ne peuvent être retenues.

Les résultats de ces études sont présentés dans le tableau en annexe (chapitre 9, tableau 1).

5.1.2. Analyse quantitative

Compte tenu de la pauvreté et du manque de qualité des données concernant les effets létaux induits par le formaldéhyde, aucune analyse quantitative n'a pu être réalisée.

Cependant, à partir des CL₅₀ établies chez le rat et la souris et des concentrations les plus élevées pour lesquelles des effets non létaux ont été induits, un jugement d'expert a été mené afin de déterminer des CL₀₁ chez le rat et la souris. Chez la souris, les valeurs de CL₅₀ sont relativement nombreuses (au nombre de 6) et sont proches pour un même temps d'exposition donné. Par contre, les données fournissant les concentrations les plus élevées induisant des effets non létaux et le temps d'exposition correspondant, sont insuffisantes pour estimer une CL₀₁ chez la souris. En effet, seules deux valeurs sont disponibles. Chez le rat, le même problème se pose d'autant plus que seules quatre CL₅₀ ont été établies. Une de ces valeurs étant détachée des autres. Il apparaît donc difficile, malgré le jugement d'expert d'estimer des valeurs seuils pour des effets létaux compte tenu des données disponibles.

5.2. ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

Les données actuellement disponibles dans la littérature ne permettent pas d'évaluer des effets irréversibles induits par le formaldéhyde.

Concernant les effets réversibles chez l'homme, le formaldéhyde à des concentrations comprises entre 0,4 et 3 ppm (0,5 et 3,75 mg/m³) induit des irritations des yeux, du nez et de la gorge ainsi qu'une rhinite. La fonction pulmonaire ne semble pas être altérée à l'exception d'une étude qui montre une faible diminution de la fonction pulmonaire à 3 ppm (3,75 mg/m³) de formaldéhyde.

Chez l'animal, les effets observés sont des troubles du comportement transitoire ainsi que des rhinites, des lésions modérées de l'épithélium respiratoire et des voies nasales, des changements morphologiques des cellules et une augmentation de la prolifération des cellules épithéliales des voies respiratoires pour des concentrations comprises entre 0,5 ppm (0,625 mg/m³) et 15 ppm (18,75 mg/m³). Des effets plus graves tels que une dyspnée, une diminution des fonctions pulmonaires, des œdèmes et des congestions pulmonaires ont été constatés à des concentrations plus importantes (entre 128 et 294,5 ppm soit entre 160 et 368,125 mg/m³).

Les études et les effets critiques retenus pour l'établissement du seuil d'effets réversibles sont présentés sans le tableau suivant :

Espèce	Concentration (ppm)	Durée d'exposition (min)	Effets	Référence		
Homme Volontaires sains	3	60	Irritations de la gorge, du nez et des yeux	Green <i>et al.</i> , (1987)		
Homme Volontaires sains	0,4	120	Rhinites transitoires	Pazdrak <i>et al.</i> , (1993)		
Homme Volontaires sains	0,4	120	Rhinites transitoires	Krakowiak <i>et al.</i> , (1998)		
Rats	15	10	Inhibition de la fonction mucociliaire. Cette diminution est dépendante du temps	Morgan <i>et al.</i> , 1986		
		20				
		45				
		90				
		360				
Rats	0,5	360 pdt 1 j	Altération des cils des cellules ciliées	Monteiro-Riviere et Poop, 1986		
		360 pdt 4 j				
	2	360 pdt 1 j	Altération des cils des cellules ciliées			
		360 pdt 4 j				
	6	360 pdt 1 j	Lésions légères de l'épithélium respiratoire			
		360 pdt 2 j				
		360 pdt 4 j				
	15	360 pdt 1 j	Lésions légères de l'épithélium respiratoire			
		360 pdt 2 j				
	Rats	10	240		Changement cellulaire des cellules épithéliales nasales	Bhalla <i>et al.</i> , 1991
	Rats	6	360 pdt 1 j		Augmentation de la prolifération des cellules épithéliales	Monticello <i>et al.</i> , (1991)
			360 pdt 4 j			
360 pdt 9 j						
10		360 pdt 1 j	Lésions des voies nasales. La sévérité de ces lésions est fonction du temps d'exposition			
		360 pdt 4 j				
		360 pdt 9 j				
15		360 pdt 1 j	Lésions des voies nasales. La sévérité de ces lésions est fonction du temps d'exposition			
		360 pdt 4 j				
		360 pdt 9 j				

Espèce	Concentration (ppm)	Durée d'exposition (min)	Effets	Référence
Rats	2	360 pdt 1 j	Augmentation de la prolifération des cellules épithéliales du nez et de la trachée. Cette augmentation est moins importante après 3 j d'exposition	Roemer <i>et al.</i> , 1993
		360 pdt 3 j		
	6	360 pdt 1 j	Augmentation de la prolifération des cellules du nez, de la trachée et des poumons. Cette augmentation est moins importante après 3 j d'exposition	
		360 pdt 3 j		
	20	360 pdt 1 j	Augmentation de la prolifération des cellules du nez, de la trachée et des poumons. Cette augmentation est moins importante après 3 j d'exposition	
		360 pdt 3 j		
Rats	15	360	Réduction de la production de surfactant ainsi que des changements histopathologiques des cornets nasaux, de la trachée et du poumon	Kamata <i>et al.</i> , (1996a)
	145,6	360	Réduction de la production de surfactant ainsi que changements histopathologiques des cornets nasaux, de la trachée et du poumon	
Rats	128,4	360	Dyspnée, augmentation de la larmimation, du saignement du nez et de la salivation, œdème de la trachée, hydrothorax et diminution de la sécrétion du surfactant	Kamata <i>et al.</i> , (1996b)
	294,5	360		
Souris	1	30	Diminution de la fonction pulmonaire	Nielsen <i>et al.</i> , (1999)
	13	30		
Souris	1,8	180	Réduction de l'activité locomotrice spontanée	Usanmaz <i>et al.</i> , (2002)
	6,4	180	Réduction de l'activité locomotrice spontanée et augmentation du comportement appelé 'WDS'	
Singes	2,55 +/- 0,03	10	Augmentation du débit pulmonaire	Biagini <i>et al.</i> , (1989)

6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

6.1. EXTRAPOLATION DES DONNEES EXPERIMENTALES DE L'ANIMAL A L'HOMME

Aucune donnée de létalité n'est disponible chez l'homme. Chez l'animal, le formaldéhyde est létal à partir de très fortes concentrations (CL₅₀ 120 min entre 400 et 500 ppm (500 et 625 mg/m³). Le formaldéhyde est donc peu toxique aussi bien chez l'homme que chez l'animal. Les données de létalité peuvent donc être extrapolées de l'animal à l'homme.

En ce qui concerne les effets non létaux, à de faibles concentrations, la sensibilité de l'homme et des animaux semble identique à l'exception de la fonction pulmonaire qui est altérée chez les animaux pour une concentration de 1 ppm (1,25 mg/m³) et qui ne semble pas être altérée chez l'homme. A de plus fortes concentrations (entre 128 et 294,5 ppm soit entre 160 et 368,12 mg/m³), les lésions de l'épithélium respiratoire sont sévères (œdème et congestion pulmonaire) mais ne sont pas observées chez l'homme. L'extrapolation des données animales à l'homme peut donc être faite pour de faibles concentrations de formaldéhyde (<15 ppm (18,75 mg/m³)).

6.2. SEUILS DES EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

Le manque de données disponibles dans la littérature ne permet pas de calculer des valeurs pour les seuils des effets létaux ni d'estimer ces valeurs après un jugement d'expert (cf. §.5.1.).

6.3. SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Les données actuellement disponibles dans la littérature ne permettent pas d'évaluer des effets irréversibles induits par le formaldéhyde.

6.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

D'après les données chez l'homme, le formaldéhyde induit des irritations oculaires à partir de 0,5 ppm (0,625 mg/m³) et des rhinites à partir de 0,4 ppm (0,5 mg/m³). Ces données sont confirmées par les études expérimentales mettant en avant des altérations de cils des cellules ciliées à partir de 0,5 ppm (0,625 mg/m³).

Des effets plus graves tels que une dyspnée, une diminution des fonctions pulmonaires, des œdèmes et des congestions pulmonaires ont été constatés chez les animaux à des concentration relativement importantes (entre 128 et 294,5 ppm soit entre 160 et 368,125 mg/m³). Ces effets ne sont pas observés chez l'homme.

Ainsi, la valeur du seuil d'effets réversibles est comprise entre 1 et 2 ppm quel que soit le temps d'exposition.

6.5 SEUIL DE PERCEPTION

Pour le formaldéhyde, le seuil de perception retenu correspond au seuil olfactif qui selon les individus varie de 0,5 à 0,83 ppm.

7. CONCLUSION

◆ Seuils d'effets létaux

Les seuils d'effets létaux en cas d'émission accidentelle de formaldéhyde n'ont pas pu être déterminés par le groupe de consensus en raison d'une insuffisance quantitative et qualitative des données expérimentales et de l'absence de données chez l'homme. La réalisation d'études expérimentales adaptées permettant la détermination de seuils de létalité est nécessaire.

◆ Seuils d'effets irréversibles

Les données actuellement disponibles dans la littérature ne permettent pas d'évaluer des effets irréversibles induits par le formaldéhyde.

◆ Seuils d'effets réversibles

La valeur du seuil d'effets réversibles est comprise entre 1 et 2 ppm quelque soit le temps d'exposition.

◆ Seuil de perception olfactive : 0,5 ppm à 0,83 ppm

8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Akbar-Khanzadeh F., Vaquerano M.U., Akbar-Khanzadeh M. and Bisesi M.S.** (1994) - Formaldehyde exposure, acute pulmonary response, and exposure control options in a gross anatomy laboratory. *Am J Ind Med*, **26**, 1, 61-75.
- Alexandersson R. and Hedenstierna G.** (1989) - Pulmonary function in wood workers exposed to formaldehyde: a prospective study. *Arch Environ Health*, **44**, 1, 5-11.
- Alfheim J.A. and Langford C.H.** (1985) - Determination of formaldehyde with the thermal lens effect. *Anal Chem*, **57**, 4, 861-864.
- Amdur M.O.** (1959) - The physiological response of guinea pigs to atmospheric pollutants. *Int Arch Occup Environ Health*, **1**, 170.
- Amdur M.O.** (1960) - The response of guinea pigs to inhalation of formaldehyde and formic acid alone and with sodium chloride aerosol. *Int J Air Pollut*, **3**, 201.
- Ancona-Alayon A., Jimenez-Castilla J.L. and Gomez-Alvarez E.M.** (1976) - Dermatitis from epoxy resin and formaldehyde in shampoo packers. *Contact Derm*, **2**, 6, 356.
- Andersen I.** (1986) - Effects of Airborne Substances on Nasal Function in Human Volunteer. *Toxicology of the Nasal Passages*. Washington, Hemisphere Publishing Corporation, C. S. Barrow, pp. 143-154
- Andersen I. and Molhave L.** (1983) - Controlled human studies with Formaldehyde. *Formaldehyde Toxicity*. Washington, Hemisphere Publishing Corporation, J. E. Gibson, pp. 154-165
- Barrow C.S., Steinhagen W.H. and Chang J.C.F.** (1983) - Formaldehyde sensory irritation - chap3. *Formaldehyde Toxicity*. New York, Hemisphere. J. E. Gibson
- 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.
- Bhalla D.K., Mahavni V., Nguyen T. and McClure T.** (1991) - Effects of acute exposure to formaldehyde on surface morphology of nasal epithelia in rats. *J Toxicol Environ Health*, **33**, 171-188.
- Biagini R.E., Moorman W.J., Knecht E.A., Clark J.C. and Bernstein I.L.** (1989) - Acute airway narrowing in monkeys from challenge with 2.5 ppm formaldehyde generated from formalin. *Arch Environ Health*, **44**, 1, 12-17.
- Bitron M.D. and Aharonson E.F.** (1978) - Delayed mortality of mice following inhalation of acute doses of CH₂O, SO₂Cl₂, and Br₂. *Am Ind Hyg Assoc J*, **39**, 2, 129-138.
- Boja J.W., Nielsen J.A. and Foldvary E.** (1985) - Acute low-level formaldehyde behavioural and neurochemical toxicity in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, **9**, 671-674.
- 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.
- 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.
- 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.
- Fassett D.W.** (1962) - Aldehydes and acetals. *Industrial Hygiene and Toxicology*, vol 2, 2nd Ed.
- Fielder R.J.** (1981) - Formaldehyde. *Toxicity Review*, 1-18.

- 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.
- Grant W.M.** (1974) - Toxicology of the Eye, Springfield. C. C. Thomas, vol II, 2nd Ed.
- 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.
- IARC** (1983) IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans²⁹, In: Eds, World Health Organization, Lyon,
- INRS** (1997) - Fiche toxicologie n°7. Institut National de Recherche et de sécurité.
- Iwanoff N.** (1911) - On some aldehydes of practical importance. *Arch Hyg*, **73**, 307-319.
- Izmerov N.F., Sanotsky I.V. and Sidorov K.K.** (1982) - Toxicometric parameters of industrial toxic chemicals under single exposure GKNT, Centre of International Projects. Moscow 81.
- Kamata E., Nakadate M., Ogawa Y. and et al** (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., Uchida O. and Suzuki S.** (1984) - Toxicological effects of some inhaled chemicals on the respiratory tract and the lungs of rats (first report). *J Toxicol Sci*, **9**, 303.
- Kamata E., Uchida O. and Suzuki S.** (1985) - Toxicological effects of some inhaled chemicals on the respiratory tract and the lungs of rats (2nd report). *J Toxicol Sci*, **10**, 258.
- Kane L.E. and Alarie Y.** (1977) - Sensory irritation to formaldehyde and acrolein during single and repeated exposure in mice. *Am Ind Hyg Assoc J*, **38**, 509-522.
- Kang K.M., Corey G. and Storrs F.J.** (1977) - Follow-up study of patients allergic to formaldehyde and formaldehyde releasers: Retention of information, compliance, course, and persistence of allergy. *Contact Derm*, **6**, 209-215.
- Khamgaonkar M.B. and Fulare M.B.** (1991) - Pulmonary effects of formaldehyde exposure--an environmental-epidemiological study. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, **33**, 1, 9-13.
- Khamgaonkar M.B. and Fulare M.B.** (1992) - Formaldehyde induced symptoms in medical laboratories. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, **38**, 3, 129 -131.
- 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.
- Kulle T.J.** (1993) - Acute odor and irritation response in health nonsmokers with formaldehyde exposure. *Inhal Toxicol*, **5**, 323-332.
- 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.
- Marsh G.M.** (1983) - Proportional mortality patterns among chemical plant workers exposed to formaldehyde. *Br J Ind Med*, **39**, 4, 313-322.
- Marsh G.M., Stone R.A., Esmen N.A. and Henderson V.L.** (1994) - Mortality patterns among chemical plant workers exposed to formaldehyde and other substances. *J Natl Cancer Inst*, **86**, 384-386.

- Marsh G.M., Stone R.A., Esmen N.A. and Henderson V.L.** (1996) - Mortality among chemical workers in a factory where formaldehyde was used. *Occup Environ Med*, **53**, 9, 613-627.
- 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. and Morgan K.T.** (1989) Cell kinetics and characterization of preneoplastic lesions in nasal respiratory epithelium of rats exposed to formaldehyde. *In: Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, San Francisco, California, USA, May 24-27*, 195.
- 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. *Am J Pathol*, **134**, 515-527.
- Morgan K.T., Gross E.A. and Patterson D.L.** (1986) - Distribution, Progression, and Recovery of Acute Formaldehyde-Induced Inhibition of Nasal Mucociliary Function in F-344 Rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, **86**, 3, 448-456.
- Nagorny P.A., Sudakova Z.H. and Schablenko S.** (1979) - On the general toxic and allergic action of formaldehyde. *Gig Tr Prof Zabol*, **7**, 27-30.
- 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.
- Rader Y.** (1974) - Irritants effects of formaldehyde in anatomy laboratories: analytical and axperimental investigations, Ph.D. dissertation, University of Wurzburg
- Roemer E., Anton H.J. and Kindt R.** (1993) - Cell proliferation in the respiratory tract of the rat after acute inhalation of formaldehyde or acrolein. *J Appl Toxicol*, **13**, 0, 103-107.
- 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.
- Salem H. and Cullumbine H.** (1960) - Inhalation toxicities of some aldehydes. *Toxicol Appl Pharmacol*, **2**, 183-187.
- Schachter E.N., Witek T.J.J., Brody D.J. et al.**, (1987) - A study of respiratory effects from xposure to 2.0 ppm formaldehyde in occupationally exposed workers. *Environ Res*, **44**, 188-205.
- Schoental R. and Gibbard S.** (1972) - Nasal and other tumours in rats given 3,4,5-trimethoxy-cinnamaldehyde, a derivative of sinapaldehyde and of other, unsaturated aldehydic wood lignin constituents. *Br J Cancer*, **26**, 6, 504-505.
- Schuck E.A., Stephens E.R. and Middleton J.T.** (1966) - Eye irritation response at low concentrations of irritants. *Arch Environ Health*, **13**, 5, 570-575.
- Skog E.** (1950) - A toxicological investigation of lower aliphatic aldehydes. I. Toxicity of formaldehyde, acetaldehyde, propionaldehyde and butyraldehyde; as well as of acrolein and crotonaldehyde. *Acta pharmacol*, **6**, 299-318.
- Usanmaz S.E., Akarsu E.S. and Vural N.** (2002) - Neurotoxic effects of acute and subacute formaldehyde exposures in mice. *Environ Toxicol Pharmacol*, **11**, 93-100.

9. ANNEXES

Tableau 1 : principales données expérimentales sur la mortalité induite par le formaldéhyde.

Études	Espèces	Durée d'exposition (min)	Concentration ppm	Nombre de décès	Nombre d'animaux par lot	Valeur
Skog (1950)	Rat	30	/	49 (62 %)	78	3
Salem et Cullumbine (1960)	Souris	600	19 (sous forme de vapeur)	17 (30 %)	55	2
			20 (sous forme d'aérosol)	48 (87 %)	55	
Salem et Cullumbine (1960)	Cobayes	600	19 ppm (sous forme de vapeur)	8 (40 %)	20	2
			20 ppm (sous forme d'aérosol)	1 (5 %)	20	
Salem et Cullumbine (1960)	Lapin	600	19 ppm (sous forme de vapeur)	3 (60 %)	5	2
			20 ppm (sous forme d'aérosol)	1 (20 %)	5	
Iwanoff <i>et al.</i> , (1911)	Chat	210-240	0,26-0,86 mg/L 204,67 - 645,5 ppm	0 (0 %)	2	/
		480-516	0,82 mg/L 645,5 ppm	2 (100 %)	2	
		180-276	2,01-9,63 mg/L 1582,27 - 7580,73 ppm	3 (100 %)	3	

Tableau 2 : valeurs des CL₅₀.

Etudes	Espèces	Nombre d'animaux par lot	Durée d'exposition (min)	CL ₅₀ (ppm)
Safronov <i>et al.</i> , (1993)	Souris	10	15	/
			30	708,8
			60	427,2
			120	488
			240	363,2
Nagorny <i>et al.</i> , (1960)	Souris	/	120	397,6
Izmerov (1982)	Souris	/	120	400
Nagorny <i>et al.</i> , (1960)	Rat	/	120	462,4
Patty's (1993)	Rat	/	30	815
			240	250
Patty's (1993)	Chat		480	650
Izmerov (1982)	Chat	/	120	CL ₁₀₀ = 400