



LES IMPACTS SANITAIRES DU FORMALDÉHYDE INHALÉ

RÉSUMÉ

Le formaldéhyde est un polluant ubiquitaire de nos environnements professionnels, privés et de loisir. Il réagit rapidement au niveau du site de contact avec l'organisme. Ces propriétés irritantes sont documentées par de nombreuses études toxicologiques menées sur différents modèles. Des observations en milieu professionnel et dans la population générale ont associé les expositions au formaldéhyde à la survenue de symptômes respiratoires, d'asthme et de réactions inflammatoires. Les mécanismes immunologiques sous jacents demandent encore à être explorés. A long terme, plusieurs associations entre les expositions au formaldéhyde et la survenue de différents cancers ont été évoquées au travers d'un nombre substantiel d'études épidémiologiques. De leurs résultats parfois contradictoires, il apparaît que la relation la plus robuste concerne les cancers du nasopharynx. Dans le cas d'expositions professionnelles comme dans l'habitat, le formaldéhyde peut également agir en synergie avec d'autres polluants. Cependant, ces effets restent largement à caractériser.

INTRODUCTION

Le formaldéhyde (CH₂O) est un composé très ubiquitaire de nos environnements intérieurs, professionnels, privés ou de loisirs. Il est présent

dans de nombreux produits couramment rencontrés, parmi lesquels : les mousses isolantes, les bois agglomérés et contre-plaqués, les laques, les vernis, les résines, les encres mais aussi la fumée de tabac (Palot et al., 2008). Sa densité de vapeur est de 1, comme l'air, ce qui le rend particulièrement diffusible. Ainsi, à titre d'exemple, les résultats de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI, 2007) montrent la présence du formaldéhyde dans 100% des 567 résidences étudiées (médiane des concentrations 19,6 µg/m³, min : 1,3 µg/m³, max : 86,3 µg/m³). De plus, Ameille et al. (2007) ont montré, suite à l'exploitation de différentes bases de données, qu'en France, plus de 200 000 travailleurs salariés y sont exposés. De nombreuses activités professionnelles sont concernées, par exemple au sein des industries du bois, des plastiques, de fabrication des mousses urée formol, des colles, du textile mais encore, en milieu hospitalier et en cosmétologie (Lauwerys, 2000).

Compte tenu de ces données, il est clair que la probabilité d'être exposé au formaldéhyde est importante. Cet article a pour but de présenter les principaux risques sanitaires liés aux expositions aiguës et chroniques au formaldéhyde atmosphérique. Dans la mesure des informations disponibles, nous avons séparé les investigations réalisées en milieu professionnel de celles menées en population générale.

¹ E.A. 2690, Toxiques et Cancérogènes, Professionnels et Environnementaux, Faculté des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques, 3, rue du Professeur Laguesse, B.P. 83. Lille Cedex. damien.cuny@univ-lille2.fr

² Président de l'APPA/Académie de pharmacie

³ UMR CNRS 6264, LCP (Laboratoire Chimie Provence), Laboratoire de Toxicologie, Faculté de Pharmacie, 227 bd Jean Moulin, 13 385 Marseilles Cedex 5

I - VOIES D'EXPOSITION - MÉTABOLISATION

Du fait de sa présence très fréquente dans l'air, la voie principale d'exposition au formaldéhyde est l'inhalation. Lors de ce type d'exposition, de par sa forte solubilité dans l'eau, il est retenu au niveau de la cavité nasale, de la bouche, de la trachée et des bronches principales. Cette voie prépondérante n'exclut pas la possibilité d'une exposition par ingestion (notamment via l'eau) avec alors une majorité du formaldéhyde retrouvée dans le tube digestif et par contact (l'absorption est alors plus faible : $319 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ in vitro après application d'une solution à 37 % sur de la peau humaine) (Bonnard et al., 2008). Les effets sanitaires liés à ces deux voies ne seront pas abordés dans cet article.

De par sa forte réactivité et son faible coefficient de partage octanol/eau (0,35), le formaldéhyde ne s'accumule pas dans les tissus. Il est rapidement métabolisé au niveau de la zone de contact avec l'organisme en acide formique grâce à son interaction avec le glutathion (formation d'hydroxyméthylglutathion) et l'action de la formaldéhyde déshydrogénase NAD⁺-dépendante (FDH). L'alcool déshydrogénase cytosolique et l'aldéhyde déshydrogénase mitochondriale participent également à la formation d'acide formique. Le formiate peut être libéré dans les urines ou oxydé en CO₂. Celui-ci est éliminé, principalement au niveau pulmonaire, ou intégré dans le métabolisme des composés en C1 (incorporation dans les macromolécules via la voie du tétrahydrofolate). Selon Heck et Casanova (2004), chez des rats exposés au [¹⁴C] formaldéhyde par inhalation, 40 % du ¹⁴C est exhalé sous forme de ¹⁴CO₂, 40 % est intégré au sein de macromolécules (suite au métabolisme des C1) et le reste est éliminé dans les urines et fèces. Toujours chez le rat, après inhalation de 15 ppm de formaldéhyde marqué pendant 6h, la radioactivité se retrouve dans l'œsophage, les reins, le foie, les intestins et les poumons. En réalité, ce sont les métabolites du formaldéhyde et ses produits de réactions qui sont dans ce cas détectés.

Le formaldéhyde possède un groupement carbonyle électrophile qui peut réagir avec des sites nucléophiles. Ainsi, au niveau des sites de contact, du fait de ses propriétés, il peut se lier de manière covalente (liaison stable) avec diverses molécules dont les acides aminés des protéines (formation de bases de Schiff) ou l'ADN. Des ponts ADN - protéines peuvent être formés et provoquer un blocage de la réplication.

Il existe des sources endogènes de formaldéhyde, essentiellement liées au métabolisme d'acides aminés (glycine et sérine notamment). La concentration sanguine de formaldéhyde endogène est de 0,1 mM (2,7 mg/L) (Bonnard et al., 2008). Sa rétention au site de contact, sa forte réactivité, et sa métabolisation rapide expliquent que cette concentration n'augmente pas signifi-

cativement suite à une exposition. De ce fait, celle-ci n'est pas un bon marqueur d'exposition (Heck & Casanova 2004, AFSSET, 2008).

Enfin, du formaldéhyde peut être formé lors de la dégradation de certains xénobiotiques (tels que le méthanol ou le méthylterbutyléther utilisé comme additif dans l'essence) (Lauwerys, 2000).

II - TOXICITÉ AIGUË

De très nombreuses études de toxicité en laboratoire ont été réalisées chez le rat, la souris, les primates. De plus, quelques expositions humaines volontaires (avec des expositions comprises entre 0 et 4 ppm) sont disponibles dans la littérature (ATSDR, 1999 ; Arts et al., 2006). Les symptômes observés lors d'une exposition à des doses importantes sont principalement liés aux propriétés irritantes du formaldéhyde, notamment au niveau des yeux et des voies respiratoires. Ces irritations (accompagnées de larmoiements et d'une sécheresse buccale) apparaissent à partir de 0,2 - 0,3 ppm (soit 250 - 375 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) mais les résultats sont très variables entre les sujets et entre les études. Ainsi, Arts et al. (2006) reportent, après une revue de la littérature, la survenue des irritations oculaires à partir de 0,5-1 ppm, des irritations du nez à partir de 2 ppm et des irritations de la gorge à partir de 3 ppm. Dans la plupart des études, les symptômes d'irritation sont reportés à partir de questionnaires réalisés à différents temps de l'exposition. Le seuil d'odeur est compris entre 0,02 et 0,5 ppm (30 et 600 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Nonobstant les données d'Arts et al. (2006) et considérant la variabilité des résultats, ceci montre que pour certaines personnes, les irritations peuvent apparaître avant que l'odeur ne soit perçue (INERIS, 2005). Les études chez l'animal montrent qu'à partir de 2 ppm, ces effets sont associés à des lésions locales de l'épithélium nasal (INERIS, 2005). Des travaux réalisés *in vitro* ont également mis en évidence des lésions de l'épithélium respiratoire pouvant favoriser la mise en contact des allergènes avec la muqueuse.

Lors d'une intoxication aiguë, au-delà de ces effets irritants et pour des doses plus élevées (50 - 100 ppm), des difficultés respiratoires, un œdème ou une congestion pulmonaire apparaissent. Au-delà de 100 ppm, l'inhalation provoque un coma et la mort (Jones, 1999).

Lors d'expositions de primates (par exemple le singe Rhésus exposé à 6 ppm pendant 5 jours, 6h/jour) les mouvements de l'air inspiré mettent le formaldéhyde en contact avec la surface de l'épithélium des bronches supérieures, contrairement à ce qui est observé chez le rat. Une fois au contact du mucus, le formaldéhyde s'y dissout (Medinsky & Bond, 2001) et les observations des parenchymes des voies aériennes supérieures montrent une diminution de la clairance du

mucus liée à une diminution de la motilité ciliaire. Ces résultats posent la question des effets du formaldéhyde sur l'appareil respiratoire chez l'homme en général et les asthmatiques en particulier.

Kotzias et al. (2005) proposent une revue des effets d'expositions humaines courtes à des concentrations comprises entre 0,5 et 3,7 mg/m³ [0,4 et 3 ppm]. Il apparaît qu'elles n'ont pas provoqué de modification significative et systématique de la fonction pulmonaire. Il existe des observations sur une diminution du VMES¹ chez des sujets exposés professionnellement. Cependant, la relation de cause à effet n'a pu être clairement établie du fait de co-expositions à d'autres xénobiotiques susceptibles également de provoquer ce type d'effets. De même, différents travaux cités par Casset et al. (2006) n'ont pas mis en évidence de constriction bronchique (immédiate ou tardive) chez des sujets sains ou asthmatiques exposés à des concentrations comprises entre 0,5 à 3 ppm.

Cependant, lors d'expositions aiguës (supérieures à 50 ppm), le formaldéhyde peut induire un syndrome d'irritation bronchique (Reactive Airways Dysfunction Syndrome, RADS) (Vandenplas et al. 2004). Le RADS est défini comme la survenue de symptômes évocateurs d'asthme dans les 24 heures suivant l'exposition à un gaz, une vapeur ou des fumées aux propriétés irritantes, à haute concentration (Lemière & Kopferschmitt-Kubler, 2001). Le bronchospasme peut être sans suite ou, au contraire, un asthme peut se développer et persister. Ainsi, Vandenplas et al. (2004) ont décrit les conséquences d'une exposition aiguë d'un salarié d'une unité de fabrication de résines urée - formol. Celui-ci a rapidement développé des symptômes asthmatiques (suggérant un RADS), suivis 24 heures plus tard d'une diminution significative des performances respiratoires. Treize mois après cet accident, les valeurs spirométriques étaient normales mais la réactivité bronchique demeurait. Ces auteurs ont également observé, 8 jours après l'exposition, une augmentation de la concentration en IgE spécifiques, qui ne seront plus retrouvés par la suite. Très schématiquement, les IgE sont une classe d'anticorps impliqués dans les réactions allergiques. Chez certains sujets, au cours d'un premier contact avec un allergène, il y a une production importante d'IgE, spécifiques à celui-ci, qui vont ensuite se fixer sur différentes cellules. Lors du second contact, cet allergène va se fixer sur les IgE spécifiques entraînant ainsi la libération par les cellules de médiateurs chimiques (l'histamine par les mastocytes par exemple) qui provoquent une crise allergique. La recherche d'IgE spécifiques du formaldéhyde chez des sujets exposés professionnellement a donné des résultats divergents. Les résultats positifs observés dans quelques travaux suggèrent cependant la possibilité d'une sensibilisation allergique au formaldéhyde. Selon Pons-Lebeau (2007) le formaldéhyde agirait comme un haptène et se lierait,

du fait de sa forte affinité pour le groupement NH₂, à une protéine pour déclencher une réponse immunitaire et la production d'IgE spécifiques.

Sur des cellules épithéliales de la muqueuse nasale de grenouilles exposées in vitro en laboratoire, le formaldéhyde provoque une augmentation de la synthèse de molécules [ICAM1 & VCAM 1] impliquées dans des mécanismes d'adhésion et de recrutement cellulaires lors de la réponse inflammatoire allergique. Des résultats similaires ont été obtenus par Kim et al. (2002) sur des cellules endothéliales de muqueuse nasale humaine. Ils ont également observé une augmentation de l'adhésion des cellules étudiées avec les éosinophiles.

Il existe cependant relativement peu de données sur l'action immunotoxique du formaldéhyde. Lyapina et al. (2004) ont observé au cours de leurs investigations en milieu professionnel une diminution significative de la résistance aux infections (augmentation de la fréquence des rhinites, des infections des voies aériennes supérieures et des pneumonies) chez des salariés exposés (en tenant compte des habitudes tabagiques). Ils ont étudié in vitro l'activité des neutrophiles² à partir d'échantillons de sang prélevés chez 29 salariés exposés (dose moyenne 0,87 ± 0,39 mg/m³ ; pendant 12,7 ± 9,6 années) et 21 non exposés. Lors de la prise en compte de l'ensemble des salariés, les résultats n'étaient pas significativement différents de ceux obtenus avec les témoins. Par contre, en ne considérant que les exposés ayant un historique d'infections respiratoires, la diminution de l'activité des neutrophiles était significative. Selon ces auteurs, le formaldéhyde aurait des effets immunotoxiques, par exemple sur les neutrophiles, qui conduiraient notamment à une augmentation des infections respiratoires.

III - EFFETS CHRONIQUES NON CANCÉRIGÈNES

1. Données épidémiologiques chez des populations exposées professionnellement

Selon Ameille et Escatha (2004), les aldéhydes seraient responsables de 5,9 % des cas d'asthme professionnel (3 % chez l'homme, 9 % chez la femme), sans précision sur la part attribuable au formaldéhyde³. Le premier cas d'asthme professionnel lié au formaldéhyde date de 1939 et, depuis, plusieurs cas ont été observés dans l'industrie (Ameille et al., 2007). Par exemple, Fransman et al. (2003) ont réalisé un suivi des symptômes respiratoires (via des questionnaires réalisés sous forme d'interviews) chez 112 ouvriers salariés d'une fabrique de contreplaqué. La moyenne des concentrations de for-

¹ VMES : Volume Maximum d'Expiration par Seconde.

² Les neutrophiles sont des cellules immunitaires présentes dans le sang et ayant une activité phagocytaire. Elles jouent un rôle important dans la défense de l'organisme face aux infections.

³ Données issues de l'Observatoire National des Asthmes Professionnels (O.N.A.P.) pour la période 1996-1999.

maldéhyde était de $80 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [30 - $160 \mu\text{g}/\text{m}^3$ selon les ateliers]. Une association positive a été rapportée entre l'exposition au formaldéhyde et divers symptômes de l'asthme dont des troubles nocturnes de la respiration. Cependant, compte tenu de la présence importante de ce composé dans l'industrie, l'asthme professionnel au formaldéhyde est relativement peu fréquent (Casset et al., 2006).

Malo et al. (1997) ont décrit l'association de symptômes de rhinite et de rhino-conjonctivite chez les patients souffrant d'un asthme professionnel. Les liens entre les rhinites et le formaldéhyde ne sont pas suffisamment documentés pour conclure. De la même manière, l'apparition de broncho-pneumopathies chroniques obstructives en relation avec des expositions au formaldéhyde n'est pas établie (INERIS, 2005).

Il existe relativement peu de travaux concernant les effets du formaldéhyde sur la reproduction. Collins et al. (2001b) ont publié une méta-analyse de 11 études épidémiologiques réalisées chez des sujets exposés professionnellement mais aussi une analyse de travaux toxicologiques. Dans des conditions représentatives d'expositions humaines (inhalation et contact) il n'y a pas d'effet toxique significatif sur la reproduction ni sur le développement. Parmi les différents paramètres étudiés dans les travaux repris par ces auteurs, seul le nombre d'avortements spontanés était exploitable pour une méta-analyse. Là encore, aucun lien significatif n'a pu être mis en évidence, et les associations sporadiquement observées pourraient être attribuables à des facteurs confondants non inclus dans les études. Deux études plus anciennes, datant du début des années 80, citées par l'INERIS (2005) n'ont pas mis en évidence d'effet sur la qualité du sperme chez des salariés exposés. Par contre, des dérèglements menstruels chez des femmes exposées professionnellement ont été observés dans une étude citée par Lauwerys (2000).

2. Données épidémiologiques en population générale

Comme nous l'avons indiqué en introduction, il existe de nombreuses sources de formaldéhyde à l'intérieur des locaux. Or, on estime, en Europe comme dans de nombreux pays industrialisés, que les personnes passent près de 90 % de leur temps dans un local. Ainsi, les pathologies liées à la pollution intérieure (atteintes du système respiratoire, allergies, hypersensibilité chimique multiple, plus connue sous le nom de syndrome des bâtiments malsains [SBM]...) ont suscité de nombreuses interrogations. L'incidence de certaines pathologies dont le SBM a augmenté notamment à la suite du premier choc pétrolier car, par souci d'économie d'énergie, des efforts substantiels ont été entrepris pour isoler les locaux. Le corollaire de cette évolution fut une diminution de la ventilation et une augmentation de la

concentration des polluants (Sakamoto et al., 1999).

Les composés organiques volatils (dont le formaldéhyde) sont suspectés de participer au SBM. Cette pathologie a fait l'objet d'un nombre très important de publications, en premier lieu portant sur sa véracité encore contestée (Marmot et al., 2006). Différentes études épidémiologiques montrent le lien entre la survenue des symptômes appartenant au SBM avec entre autres : un mauvais fonctionnement des systèmes d'aération, l'humidité et la présence de COV et en particulier du formaldéhyde (Casset et al., 2006b). De même, plusieurs investigations ont établi un lien entre la sévérité de symptômes respiratoires, d'asthme et la réalisation de travaux dans le logement (peinture et/ou nouvel ameublement). Cependant, pour beaucoup d'entre elles, les concentrations de formaldéhyde n'étaient pas mesurées et celles des COV étaient exprimées sous la forme des COV totaux. Cependant, du fait de la présence de formaldéhyde dans les produits incriminés, il est raisonnable de penser qu'il ait contribué aux effets observés.

Franklin et al. (2000) ont dosé le NO exhalé chez 224 enfants âgés de 6 à 13 ans. En parallèle, les concentrations en formaldéhyde étaient mesurées dans la chambre des sujets ainsi que dans la pièce principale de leur logement. Des taux de NO exhalé significativement plus importants ont été observés chez les enfants vivant dans des logements présentant des concentrations de formaldéhyde supérieures à 50 ppb. Cette augmentation n'était pas accompagnée de modification significative de la fonction respiratoire. Ces résultats montrent qu'une exposition domestique au formaldéhyde peut provoquer une réponse inflammatoire infra clinique au niveau de l'appareil respiratoire chez l'enfant.

Rumchev et al. (2002) ont analysé lors d'une étude cas (n=88)- témoins (n=104), entre 1997 et 1999, les relations entre l'exposition au formaldéhyde et l'asthme chez des enfants de 6 mois à 3 ans. Une augmentation significative (39 %) de la probabilité de développer un asthme avec l'exposition au formaldéhyde a été obtenue à partir d'une concentration de $60 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (ce qui concernait 7 % des enfants). Il est important de noter que d'autres COV, tels que le benzène ou le toluène, étaient associés à un risque d'asthme. Dans une étude sur l'asthme et les symptômes d'atteintes respiratoires chez 1414 enfants de 30 classes de Shanghai, Mi et al. (2006) ont observé des relations significatives avec la présence de moisissures et la concentration en CO_2 et en NO_2 (intérieure et extérieure pour ce dernier). Les concentrations moyennes de formaldéhyde étaient de $9 \mu\text{g}/\text{m}^3$, et n'étaient reliées à aucun des paramètres physiologiques investigués. Par contre, lors d'analyses réalisées dans 10 classes de la ville de Taiyuan (Chine), Zhao et al. (2008) ont mesuré des concentrations de formaldéhyde moyennes de $2,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [1,0 - $5,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$].



Dans cette étude, après 3 analyses statistiques successives, la survenue d'essoufflements nocturnes (documentée par questionnaires auprès d'une population de 1993 enfants) restait significativement reliée aux concentrations de formaldéhyde et d'ozone. Concernant NO_2 , les résultats étaient similaires à ceux de Mi et al. (2006) mais la significativité des associations était moindre. Enfin, la fumée de tabac environnementale (qui contient du formaldéhyde) était associée à tous les symptômes suivis. De leur côté, Venn et al. (2003) ont également observé une augmentation de la sévérité de symptômes respiratoires nocturnes avec l'humidité mais aussi avec l'exposition au formaldéhyde.

Ezraty et al. (2007) ont étudié les modifications de la réponse à un allergène (pollen) chez 12 patients asthmatiques allergiques exposés une heure à une concentration de $500 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Dans cette étude, aucun effet délétère n'a été observé, en particulier aucune augmentation de la réponse à l'allergène (test à la métacholine), ni augmentation de la réponse inflammatoire. Par contre, Casset et al. (2006) ont observé une augmentation significative de la réponse bronchique à un

acarien (*Dermatophagoides pteronyssimus*) chez 19 asthmatiques allergiques préalablement exposés 30 minutes à une dose de $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de formaldéhyde. De Blay et Casset (2007), expliquent cette différence de résultats notamment par l'utilisation, dans leur travail, de particules de taille plus importante, se déposant donc au niveau trachéobronchique.

IV - EFFETS CANCÉRIGÈNES

1. Données d'expérimentations en laboratoire

Les différents types de tests (mutations géniques, activité clastogène, lésion primaire de l'ADN, transformation cellulaire) sont positifs avec les modèles utilisés (cf. AFSSET 2008 pour revue).

Chez le rat, l'inhalation de formaldéhyde (à partir de 5,6 ppm, 6h/jour, 5j/sem, durant 2 ans) provoque des carcinomes épidermoïdes des fosses nasales. L'apparition de ces tumeurs semble liée à la prolifération de cellules suite aux effets irritants. En dessous de 1 ppm, aucune anomalie n'a été observée chez le rat comme chez le singe, et aucune tumeur en dessous de 2 ppm (l'incidence augmente à partir de 5,6 ppm). Sul et al. (2007) ont obtenu des résultats significatifs pour le test des comètes réalisé sur des cellules pulmonaires de rats exposés à partir de $6,2 \text{ mg}/\text{m}^3$ [5,1 ppm, expositions 6h/j, 5j/sem, durant 2 sem.]. Chez le singe, des expositions répétées (6 ppm pendant 1 à 6 semaines) ont provoqué des lésions plus profondes dans les cavités nasales et quelques lésions plus petites dans la trachée et les grosses bronches. In vivo, à des doses irritantes, l'effet génotoxique reste limité. L'absence d'accumulation des ponts ADN-protéines - formol, suggère l'existence d'un mécanisme de réparation des lésions.

2. Données épidémiologiques

Il existe de très nombreux travaux épidémiologiques portant sur la survenue de cancers chez des travailleurs exposés au formaldéhyde. Durant les années 2000, des études publiées, menées sur différentes cohortes ont provoqué plusieurs méta-analyses et des controverses. Notre propos n'est pas de réaliser ici une revue exhaustive de ces travaux mais d'en souligner les principales conclusions.

3. Cancers hématopoïétiques

Hauptmann et al. (2003) ont étudié une cohorte incluant 25 619 employés avant le 1^{er} janvier 1966 dans au moins une des 10 usines chimiques suivies dans l'étude (cohorte du National Cancer Institute, NCI). Ces auteurs ont analysé le lien entre l'exposition au formaldéhyde et la survenue de cancers lympho-hématopoïétiques. Leur conclusion était que le formaldéhyde peut

provoquer des leucémies et particulièrement des leucémies myéloïdes chez l'homme. Cependant, les résultats contradictoires d'autres études limitaient la portée de ces conclusions. En 2004, Marsh & Youk ont réévalué les résultats obtenus dans ce travail en soulignant que l'association de causalité ne pouvait être maintenue. Pinkerton et al. (2004) ont réalisé le suivi d'une cohorte de 11 039 salariés exposés au formaldéhyde entre 1955 et 1988 (cohorte du National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH). Il n'y a pas eu de relation mise en évidence avec les leucémies. Des résultats similaires ont été obtenus avec la cohorte MRC (*cf. infra*). Cole et Axten (2004) ont publié une analyse des 3 cohortes (NCI, NIOSH, MRC) sur les risques de leucémies et concluent que les liens avec le formaldéhyde sont peu plausibles. Collins & Lineker (2004) ont réalisé une méta-analyse de 18 études (publiées de 1975 à 2003) sur les relations entre l'exposition au formaldéhyde et la survenue de leucémies. Ces auteurs ont observé une légère augmentation du taux de leucémies chez les embaumeurs, les anatomistes et les pathologistes. Cependant, il semble que cette augmentation ne puisse être liée au formaldéhyde mais à d'autres facteurs tels qu'une exposition à d'autres xénotoxiques chimiques ou à des agents infectieux (facteurs confondants). Aucune augmentation du nombre de leucémies, en lien avec l'exposition au formaldéhyde, n'a pu être mise en évidence chez des salariés de l'industrie.

Comme nous l'avons mentionné précédemment, la concentration sanguine de formaldéhyde n'augmente pas lors de l'inhalation de ce composé. Selon Heck et Casanova (2004), ce résultat est très important quant à une induction possible de leucémie, pour deux raisons. En effet, c'est un fort argument contre une action à distance de la cible (appareil aérien supérieur) du formaldéhyde. De plus, la concentration sanguine « normale » est similaire ou même plus importante que celle observée *in vitro* pour induire une génotoxicité et une cytotoxicité. Enfin, Pyatt et al. (2008) résumant de manière approfondie les arguments toxicologiques et épidémiologiques et montrent qu'il n'y a pas d'arguments substantiels pour associer le formaldéhyde inhalé à des cancers lympho - hématopoïétiques.

4. Cancers du nasopharynx et des voies aériennes supérieures

Compte tenu des résultats positifs obtenus lors d'expositions en laboratoire de différents modèles animaux, les cancers des voies aériennes en général et du nasopharynx en particulier ont particulièrement retenu l'attention des auteurs. Ainsi, Armstrong et al. (2000) ont publié une analyse rétrospective de l'exposition de 282 résidents chinois en Malaisie ayant un cancer du nasopharynx. Après ajustement, seule la relation avec l'exposition aux poussières de bois subsistait. Aucune relation significative n'a été retrouvée avec une exposition au formaldéhyde.

Berrino et al. (2003) ont réalisé une étude cas-témoins multicentrique entre 1979 et 1982, sur 1010 cas de cancers de l'hypopharynx et du larynx et 2176 témoins. L'historique de la vie professionnelle a été recueilli depuis 1945. Un risque accru de cancer du larynx a été observé chez des sujets âgés de moins de 55 ans ayant eu des expositions sur une période de 10 à 19 ans. Coggon et al. (2003) concluaient sur le caractère cancérigène peu convaincant du formaldéhyde au terme du suivi d'une cohorte de 14 014 hommes employés depuis 1957 dans 6 usines chimiques anglaises dans lesquelles le formaldéhyde était produit ou employé (cohorte MRC pour Medical Research Council). Un faible effet au niveau des sinus et du naso pharynx ne pouvait être complètement écarté mais les auteurs attiraient davantage l'attention sur le cancer du poumon. De leur côté, en se basant sur la cohorte NCI, Hauptmann et al. (2004) n'ont pas observé de relation significative avec le cancer du poumon. Par contre, les résultats les plus robustes ont été retrouvés pour les cancers du nasopharynx (SMR⁴ 2,1 ; I.C. à 95 % : 1,05 - 4,21, basé sur 8 cas). Ce risque relatif de décès augmentait de manière significative avec l'intensité des pics d'exposition et l'exposition cumulée. A la suite de ces travaux, et se basant sur une revue importante de la littérature, l'IARC (International Agency for Research on Cancer) a publié une importante monographie sur le formaldéhyde à la fin de laquelle celui-ci a été reclassé du groupe 2A « cancérigène probable » au groupe 1 « cancérigène certain chez l'homme » (IARC, 2006). Cependant, le caractère cancérigène du formaldéhyde et ce reclassement ont fait l'objet de différentes critiques. Marsh et Youk (2005) ont présenté l'analyse des données d'Hauptmann et al. (2004) à l'issue de laquelle ils montraient que les conclusions sur la relation formaldéhyde/cancer du nasopharynx étaient déformées par un nombre de cas plus important dans une usine (l'usine N°1, 6 cas/8) que dans les 9 autres. De plus, ils soulignaient qu'il n'y avait pas de relation significative avec l'intensité moyenne ni la durée d'exposition. Ces auteurs, après leur nouvelle analyse, ne retrouvaient plus de lien significatif entre le formaldéhyde et les cancers du nasopharynx. Ameille et al. (2007) dans une revue de la littérature sur ce thème, ont repris ces différents arguments. Ils ont notamment mis en avant les limites méthodologiques de ce type de travail et concluent, après analyse des résultats de Marsh et Youk (2005), qu'ils n'apportent pas d'infirmité substantielle. Marsh et al. (2007a) ont publié une nouvelle analyse des résultats de Hauptmann et al. (2004), cette fois-ci en se basant sur les pics d'exposition. Ils mettaient en avant le fait que l'interprétation des données d'Hauptmann et al. était basée sur une analyse de régression inappropriée. De plus, leur analyse de la sensibilité des résultats montrait une importante incertitude dans l'estimation des risques. A la fin de cette publication, Marsh et al. (2007a), demandaient que la nouvelle classification du formaldéhyde par l'IARC soit reconsidérée.

⁴ Standardized Mortality Ratio

Marsh et al. (2007b) ont étudié indépendamment la cohorte d'ouvriers (7345 personnes) de l'usine présentant un taux de mortalité par cancer du nasopharynx plus élevée (N°1). Leurs résultats montraient que l'excès de mortalité observé sur ce site pouvait être relié non pas au formaldéhyde mais à des facteurs externes, notamment l'influence des autres entreprises du secteur (industries métallurgiques des métaux ferreux et non ferreux). Bosetti et al. (2008) ont analysé 30 études de cohortes publiées entre 1994 et 2007 concernant des expositions professionnelles au formaldéhyde. Cette revue de la littérature n'a pas montré d'excès de risque significatif pour les cancers oraux, du pharynx, des sinus et des poumons. Une augmentation, non significative, du risque relatif pour les cancers du nasopharynx a été observée mais a été attribuée par les auteurs à des effets statistiques.

Ces différents travaux mettent en exergue des divergences sur l'effet cancérigène du formaldéhyde sur le nasopharynx. Cependant, les arguments méthodologiques développés dans différentes publications infirmant les effets du formaldéhyde restent eux aussi contestables. Ainsi, comme le soulignent Ameille et al. (2007), il existe un robuste faisceau d'arguments tant toxicologiques qu'épidémiologiques quant à un réel effet.

5. Autres types de cancers

Kernan et al. (1999) ont publié une étude cas-témoins basée sur 63 097 décès de cancer du pancréas et 252 386 décès pour autres causes qu'un cancer (période 1984-1993) basée sur les certificats de décès obtenus dans 24 états américains. Ils ont observé qu'une exposition au formaldéhyde (résultats positifs également avec d'autres solvants) peut augmenter le risque de décès d'un cancer du pancréas (Odds Ratio 1,4, IC 95% 1,0-1,8), cependant sans relation avec le niveau d'exposition (O.R. 2,8 lors de faibles expositions contre 1,4 pour les expositions modérées et élevées). Collins et al. (2001a) ont réalisé une revue et une méta-analyse de 14 études épidémiologiques (publiées de 1983 à 1999) en milieu professionnel dans lesquelles l'incidence des cancers du pancréas était reportée. Ils ont observé une faible augmentation du risque, limitée aux professions telles que les embaumeurs ou les anatomopathologistes (résultats retrouvés dans d'autres études). Par contre, pour les sujets travaillant dans l'industrie (exposés à des doses moyennes et des pics plus importants), ce résultat n'était pas retrouvé. Ces observations suggèrent une absence de relation entre la survenue de cancers du pancréas et la dose de formaldéhyde. Selon Collins et al. (2001a), l'augmentation légère du risque observée pouvait être due à un biais de diagnostic. En effet, les personnels concernés bénéficiaient d'un meilleur diagnostic du fait de leur niveau socio-économique. De plus, ils suggèrent l'implication d'autres polluants, voire d'agents infectieux non pris en compte dans les différentes études.

Hauptmann et al. (2004) n'ont pas mis en évidence dans la cohorte NCI de relation entre les expositions au formaldéhyde et la survenue de cancers du pancréas ou du cerveau. Des cancers de la prostate ont été observés mais sans relation directe avec les niveaux d'exposition au formaldéhyde. Wong et al. (2006) ont étudié (de 1989 à 1998) les risques de survenue des cancers de la thyroïde chez 267 400 femmes salariées dans des usines textile de Shanghai (Chine). Ils ont obtenu une association positive avec des expositions au benzène, au formaldéhyde chez des personnes exposées pendant plus de 10 ans. Dans d'autres études antérieures, des risques accrus de cancers de la thyroïde avaient été obtenus (comme par exemple chez des salariées du secteur médical) mais l'existence de co-exposition notamment avec des rayons ionisants n'avait pas permis d'envisager le rôle du formaldéhyde. Au final, les données existantes à l'heure actuelle à notre connaissance, sont insuffisantes pour établir un lien entre formaldéhyde et cancer de la thyroïde.

Les résultats des études épidémiologiques soulignent le risque faible de développement d'un cancer au niveau de cibles éloignées du site de contact du formaldéhyde avec l'organisme. Les propriétés physico-chimiques, la métabolisation et la réactivité du formaldéhyde ainsi que les résultats obtenus en laboratoire sont autant d'arguments venant compléter ces observations.

CONCLUSION

Cet article présente un résumé des conclusions de travaux publiés dans la période 2000-2008. Il en ressort que le formaldéhyde inhalé est un irritant puissant, pouvant parfois entraîner un RADS (Reactive Airways Dysfunction Syndrome) et un asthme. Cependant, en milieu professionnel, les cas d'asthme dus à l'exposition au formaldéhyde, restent relativement rares. En milieu intérieur, l'exposition au formaldéhyde a été reliée à la survenue de symptômes respiratoires et d'asthme. La compréhension des mécanismes physiologiques et immunologiques impliqués reste encore à approfondir. Malgré des controverses assez vives, il semble que le caractère cancérigène du formaldéhyde pour le nasopharynx soit bien établi. Pour d'autres cibles telles que le système hématopoïétique, le cerveau, les poumons, le pancréas et la thyroïde, les résultats obtenus ne permettent pas de tirer de conclusions. Cependant, les différents arguments présentés dans la littérature ne plaident pas pour un effet réel. Il convient également de souligner que, dans de nombreuses études, certains effets positifs ont été attribués à des facteurs confondants tels que la présence d'autres xénobiotiques comme le benzène. Néanmoins, même si ces arguments sont tout à fait raisonnables, il ne faut pas perdre de vue les synergies éventuelles entre les polluants. Ces mécanismes, encore difficiles à

caractériser et à évaluer, peuvent impliquer le formaldéhyde. Ils sont présents non seulement en milieu professionnel mais aussi dans les locaux en étant vraisemblablement impliqués dans le SBM.

BIBLIOGRAPHIE

- AFSSET, 2008, Risques sanitaires liés à la présence de formaldéhyde dans les environnements intérieurs et extérieurs, Rapport d'expertise collective, 79p.
- Ameille J., Escatha A., 2004, Asthmes professionnels, La Presse Médicale, 33, 882-890.
- Ameille J., Guillemin M., Luce D., Kurt S., Raymond V. (2007) Exposition professionnelle au formaldéhyde et effets sur la santé, rapport INVS, 49p.
- Armstrong R.W., Imrey P.B., Lye M.S., Armstrong M. J., Yu M.C., Sani S. (2000) Nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese: occupational exposures to particles, formaldehyde and heat, *International Journal of Epidemiology*, 29, p. 991-998.
- Arts J.H.E., Rennen M.A.J., de Heer C. (2006). Inhaled formaldehyde: evaluation of sensory irritation in relation to carcinogenicity, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 44, p. 144-160.
- A.T.S.D.R. (Agency for toxic Substances and Disease Registry), 1999, Toxicological profile for formaldehyde, rapport ATSDR, 468 p.
- Berrino F., Richiardi L., Boffetta P., Estève J., Belletti, Raymond L., Troschel L., Pisani P., Zubiri L., Ascunce N., Gubéran E., Tuyns A., Terracini B., Merletti F., The Milan Jem Working Group (2003). Occupation and larynx and hypopharynx cancer: a job exposure matrix approach in an international case-control study in France, Italy, Spain and Switzerland, *Cancer Cause and Control*, 14, p. 213-223.
- de Blay F, Casset A. (2007). Formaldéhyde et pathologie respiratoire en milieu domestique, *Pollution Atmosphérique*, 194, p. 158-159.
- Bonnard N., Falcy M., Pasquier E., Protois J.-C. (2008). Aldéhyde formique et solutions aqueuses, Fiche toxicologique INRS, 9p.
- Bosetti C., McLaughlin J.K., Tarone R.E., Pira E., La Vecchia C. (2008). Formaldehyde and cancer risk : a quantitative review of cohort studies through 2006, *Annals of Oncology*, 19, p. 29-43.
- Casset A., Marchand C., Purohit A., le Calve S., Uring-Lambert B., Donnay C., Meyer P., de Blay F. (2006) Inhaled formaldehyde exposure : effect on bronchial response to mite allergen in sensitized asthma patients, *Allergy*, 61, p. 1344-1350.
- Casset A., Purohit A., Marchand C., Le Calvé S., Donnay C., Uring-Lambert B., Bahram S., Pauli G., de Blay F. (2006b). Le formaldéhyde inhalé et la réponse bronchique, *Revue des Maladies Respiratoires*, 23, p. 3S25-3S34.
- Coggon D., Harris E.C., Poole J., Palmer K.T. (2003). Extended Follow-up of a cohorte of British Chemical Workers exposed to formaldehyde, *Journal of the National Cancer Institute*, 95, p. 1608-1614.
- Cole P, Axten C. (2004) Formaldehyde and leukaemia: an improbable causal relationship, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 40, p. 107-112.
- Collins J.J., Lineker G.A. (2004). A review and meta-analysis of formaldehyde exposure and leukaemia, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 40, p. 81-91.
- Collins J.J., Esmen N.A., Hall T.A. (2001a). A review and meta-analysis of formaldehyde exposure and pancreatic cancer, *American Journal of Industrial Medicine*, 39, p. 336-345.
- Collins J.J., Ness R., Tyl R.W., Krivanek N., Esmen N.A., Hall T.A. (2001b). A review of adverse pregnancy outcomes and formaldehyde exposure in human and animal studies, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 34, p. 17-34.
- Ezratty V., Bonay M., Neukirch C., Orset-Guillossou G., Dehoux M., Koscielny S., Cabanes P.-A., Lambrozo J., Aubier M. (2007). Effect of formaldehyde on asthmatic response to inhaled allergen challenge, *Environmental Health Perspectives*, 2, p. 210-214.
- Franklin P., Dingle P, Stick S. (2000). Raised exhaled nitric oxide in healthy children is associated with domestic formaldehyde levels, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161, p. 1757-1759.
- Fransman W., McLean D., Douwes J., Demers P.A., Leung V, Pearce N. (2003). Respiratory symptoms and occupational exposures in New Zealand plywood mill workers, *The Annals of Occupational Hygiene*, 47, p. 287-295.
- Hauptmann M., Lubin J.H., Stewart P.A., Hayes R.B., Blair A. (2003). Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries, *Journal of the National Cancer Institute*, 95, p. 1615-1623.
- Hauptmann M., Lubin J.H., Stewart P.A., Hayes R.B., Blair A. (2004). Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries, *American Journal of Epidemiology*, 159, p. 1117-1130.
- Heck H.A., Casanova M. (2004). The implausibility of leukaemia induction by formaldehyde: critical review of the biological evidence on distant-site toxicity, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 40, p. 92-106.
- IARC. (2006). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans
Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol Volume 88, 478p.
- INERIS. (2005). Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques : le formaldéhyde, 53p.
- Jones A.P. (1999). Indoor quality and health, *Atmospheric Environment*, 33, p. 4535-4564.
- Kernan J.K., Ji B.-T., Dosemeci M., Silverman D.T., Balbus J., Zahm S.H. (1999). Occupational risk factors for pancreatic cancer: a case-control study based on death certificates from 24 U.S. states, *American Journal of Industrial Medicine*, 36, p. 260-270.
- Kim W.J., Terada N., Nomura T., Takahashi R., Lee S.D., Park J.H., Konno A. (2002). Effect of formaldehyde on the expression of adhesion molecules in nasal microvascular endothelial cells: the role of formaldehyde in the pathogenesis of sick building syndrome, *Clinical & Experimental Allergy*, 32, p. 287-295.
- Kotzias D., Koistinen K., Kephelopoulou S., Schlitt C., Carrer P, Maroni M., Jantunen M., Cochet C., Kirchner S., Lindvall T., McLaughlin J., Molhave L., de Olivera Fernandes R., Seikert B. (2005) Final report of the INDEX Project, Critical Appraisal of the Setting and Implementation of indoor exposure limits in the EU, Office for Official Publication of the European Communities, Luxembourg, 281p.
- Lauwerys R.R. (2000). Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles, Masson (ed.), 961pp.
- Lemière C., Kopferschmitt-Kubler M.C. (2001). Syndrome d'irritation bronchique, *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 41, p. 294-300.

- Lyapina M., Zhelezova G., Petrova E., Boev M. (2004). Flow cytometric determination of neutrophil respiratory burst activity in workers exposed to formaldehyde, *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 77, p. 335-340.
- Malo J.L., Lemièrre C., Desjardins A., Cartier A. (1997). Prevalence and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma, *European Respiratory Journal*, 10, p. 1513-1515.
- Marmot A.F., Eley J., Stafford M., Stansfeld S.A., Warwick E., Marmot M.G. (2006) Building health: an epidemiological study of "sick building syndrome" in the Whitehall II study, *Occupational and Environmental Medicine*, 63, p. 283-289.
- Medinsky M., Bond J.A. (2001). Sites and mechanisms for uptake of gases and vapors in the respiratory tract, *Toxicology*, 160, p. 164-172.
- Marsh G.M., Youk A.O. (2004). Reevaluation of mortality risks from leukaemia in the formaldehyde cohort study of the National Cancer Institute, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 40, p. 113-124.
- Marsh G.M., Youk A.O. (2005). Reevaluation of mortality risks from nasopharyngeal cancer in the formaldehyde cohort study of the National Cancer Institute, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 42, p. 275-283.
- Marsh G.M., Youk A.O., Morfeld P. (2007a). Mis-specified and non robust mortality risk models for nasopharyngeal cancer in the National Cancer Institute formaldehyde worker cohort study, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 47, p. 59-67.
- Marsh G.M., Youk A.O., Buchanich J.M., Erdal S., Esmen N.A. (2007b). Work in the metal industry and nasopharyngeal cancer mortality among formaldehyde-exposed workers, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 48, p. 308-319.
- Mi Y.-H., Nörback D., Tao J., Mi Y.-L., Ferm M. (2006). Current asthma and respiratory symptoms among pupils in Shanghai, China: influence of building ventilation, nitrogen dioxide, ozone and formaldehyde in classrooms, *Indoor Air*, 16, p. 454-464.
- OQAI (Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur). (2007). Campagne nationale de logements, état de la qualité de l'air dans les logements français, rapport final, 183p.
- Palot A., Charpin-Kadouch C., Ercoli J., Charpin D. (2008). Composés organiques volatils intérieurs : concentrations, sources, facteurs de variabilité, *Revue des Maladies Respiratoires*, 25, p. 725-730.
- Pinkerton L.E., Hein M.J., Stayner L.T. (2004). Mortality among a cohort of garment workers exposed to formaldehyde: an update, *Occupational and Environmental Medicine*, 61, p. 193-200.
- Pons-Lebeau F. (2007). Hypersensibilité au formaldéhyde : mécanisme d'action, *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 47, p. 139-143.
- Pyatt D., Natelson E., Golden R. (2008). Is inhalation exposure to formaldehyde a biologically plausible cause of lymphohematopoietic malignancies? *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 51, p. 119-133.
- Rumchev K.B., Spickett J.T., Bulsara M.K., Phillips M.R., Stick S.M. (2002). Domestic exposure to formaldehyde significantly increases the risk of asthma in young children, *European Respiratory Journal*, 20, p. 403-408.
- Sakamoto T., Doi S., Torii S. (1999). Effects of formaldehyde, as an indoor air pollutant, on the airway, *Allergology International*, 48, p. 151-160.
- Sul D., Kim H., Oh E., Phark S., Cho E., Choi S., Kang H.-S., Kim E.-M., Hwang K.-W., Jung W.-W. (2007) Gene expression profiling in lung tissues from rats exposed to formaldehyde, *Archives of Toxicology*, 81, p. 589-597.
- Vandenplas O., Fievez P., Delwiche J.P., Boulanger J. Thimpont J. (2004). Persistent asthma following accidental exposure to formaldehyde, *Allergy*, 59, p. 115-116.
- Venn A.J., Cooper M., Antoniak M., Laughlin C., Britton J., Lewis S.A. (2003). Effects of volatile organic compounds, damp and other environmental exposures in the home on wheezing illness in children, *Thorax*, 2003, 58, p. 955-960.
- Wong E.Y., Ray R., Gao D.L., Wernli K.J., Li W., Fitzgibbons E.D., Feng Z., Thomas D.B., Checkoway H. (2006) Reproductive history occupational exposures and thyroid cancer risk among women textile workers in Shanghai, China, *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 79, p. 251-258.
- Zhao Z., Zhang Z., Wang Z., Ferm M., Liang Y., Norbäck D. (2008) Asthmatic symptoms among pupils in relation to winter indoor and outdoor air pollution in schools in Taiyuan, Cina, *Environmental Health Perspectives*, 116, p. 90-97.

