



# FORMALDÉHYDE : EXPOSITIONS INTÉRIEURES ET PATHOLOGIES RESPIRATOIRES

## RÉSUMÉ

*Le formaldéhyde est un polluant chimique gazeux du milieu intérieur très ubiquitaire. Les expositions à de fortes concentrations en milieu professionnel ont révélé son caractère irritant et allergisant. Cependant, les concentrations d'exposition plus faibles en milieu domestique pourraient également avoir un effet sur la santé respiratoire et être suffisantes pour provoquer une sensibilisation mais également une aggravation des symptômes chez les sujets présentant un asthme allergique. Compte tenu des arguments publiés, il conviendrait que soient connues les concentrations de formaldéhyde dans les produits utilisés au sein de l'habitat afin de permettre d'améliorer la qualité de l'air intérieur.*

## INTRODUCTION

Le formaldéhyde est un Composé Organique Volatil (COV) polluant l'environnement intérieur. Les concentrations mesurées en milieu extérieur sont faibles, de l'ordre de  $5 \mu\text{g.m}^{-3}$  tandis que les concentrations en milieu intérieur sont généralement 8 à 12 fois plus élevées, révélant ainsi l'existence de sources de formaldéhyde à l'intérieur même des bâtiments. Deux sources principales d'émission de formaldéhyde peuvent être identifiées en atmosphère intérieure : les matériaux de construction et d'aménagement et le tabagisme des occupants, le formaldéhyde faisant partie des

nombreux constituants de la phase gazeuse de la fumée de cigarette. Les concentrations mesurées dans l'habitat sont généralement très inférieures aux concentrations rencontrées en milieu industriel et varient d'une dizaine à quelques dizaines de microgrammes par mètre cube d'air. A Strasbourg, une teneur moyenne de  $32,2 \mu\text{g.m}^{-3}$  (valeurs limites observées : 7 et  $83 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) a été mesurée dans 162 logements (Marchand et al., 2007). Quels sont les effets potentiels d'une exposition chronique à ces faibles concentrations ? Différents mécanismes ont été proposés et étudiés : mécanismes non spécifiques résultant des propriétés irritantes du formaldéhyde, réponse immunitaire spécifique et modification de la réponse à l'allergène.

## I- MÉCANISMES NON SPÉCIFIQUES

### 1 - Aggravation de la réponse bronchique

Le formaldéhyde en exposition aiguë peut avoir un impact sur la santé en particulier respiratoire de façon non spécifique puisque retrouvé également pour d'autres polluants. Ce composé chimique est connu sur le plan clinique pour ses propriétés irritantes, notamment pour être capable d'induire un syndrome d'irritation bronchique, le RADS (Reactive Airways Dysfunction Syndrome).

**Données épidémiologiques :** Les premières études épidémiologiques, ont mis en évidence un

<sup>1</sup> Département de Pneumologie, Unité de Pneumologie générale, d'asthme et d'allergologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, BP 426, 67091 STRASBOURG Cedex.  
Frederic.deblay@chru-strasbourg.fr

lien entre l'exposition au formaldéhyde au domicile et une aggravation de la réponse bronchique. Comme par exemple au sein d'une population de 298 enfants âgés de 6 à 15 ans, une décroissance linéaire du Débit de Pointe a été observée lorsque les enfants étaient exposés à des concentrations plus élevées de formaldéhyde. Pour une concentration de  $72 \mu\text{g.m}^{-3}$  la diminution était de 22 % par rapport aux enfants non exposés. D'autres études ont mis en évidence un lien chez des adultes avec une prévalence d'asthme augmentée ou la présence de symptômes nocturnes.

**Données expérimentales :** Des expositions expérimentales chez l'homme ont été réalisées afin d'objectiver l'effet de l'inhalation de formaldéhyde sur la réponse bronchique. Une exposition à  $2\ 400 \mu\text{g.m}^{-3}$  ne provoquait pas de bronchoconstriction immédiate ou tardive chez des sujets asthmatiques (Witek et al., 1987). Néanmoins, les patients décrivaient au moment du test une irritation de la gorge et des yeux. D'autres expositions à des concentrations supérieures, jusque  $3\ 600 \mu\text{g.m}^{-3}$ , ont induit rarement des modifications du calibre bronchique et aucune augmentation de la résistance des voies aériennes n'avait été observée. Les concentrations utilisées, relativement élevées, ne reflètent pas une exposition chronique en environnement intérieur domestique mais peuvent simuler un pic d'exposition susceptible de survenir dans des conditions particulières telles que rénovation, bricolage, fumée de cigarettes....

## 2 - Effets pro-inflammatoires

L'aggravation de la réponse bronchique (symptômes nocturnes, sifflements) révélée dans les études épidémiologiques tend à supposer une modification de la réponse inflammatoire sous-jacente. L'exposition d'adultes sains à  $500 \mu\text{g.m}^{-3}$  de formaldéhyde a montré une augmentation de la réponse éosinophile dans le lavage nasal après l'exposition. L'étude d'une population de 226 enfants sains âgés de 6 à 13 ans montrait un état inflammatoire « subclinique », apprécié par une augmentation du NO exhalé (monoxyde d'azote, traceur d'une inflammation pulmonaire), qui a été retrouvée chez les enfants exposés au domicile à des concentrations de formaldéhyde supérieures à  $60 \mu\text{g.m}^{-3}$  par rapport aux enfants exposés à des concentrations moindres (Franklin et al., 2000). Cependant, les mécanismes sous-jacents et la relevance clinique de ces effets ne sont pas bien identifiés.

## 3 - Syndrome des bâtiments malsains

Ce syndrome regroupe un grand nombre de symptômes souvent peu spécifiques comme des effets neurotoxiques (céphalées, fatigue), une irritation des muqueuses, des symptômes respiratoires ou des altérations sensorielles (perception accrue ou anormale des odeurs, troubles visuels). La famille de polluants intérieurs la plus fréquemment mise en cause est celle des COV et plus particulièrement le formaldéhyde. Les observations épidémiolo-

giques montrent généralement une fréquence plus élevée de ces symptômes parmi les sujets exposés à des concentrations importantes de formaldéhyde dans l'environnement incriminé.

## II - RÉPONSE IMMUNOLOGIQUE SPÉCIFIQUE

### 1 - Sensibilisation IgE dépendante spécifique au formaldéhyde

Le premier cas décrivant un sujet ayant développé des anticorps de type immunoglobuline E (IgE) contre le formaldéhyde, qui sont impliqués dans la réponse allergique, concernait une exposition professionnelle. Lors d'exposition en milieux non industriels, les résultats sont plus contradictoires. Wantke et coll. ont trouvé un nombre de cas relativement élevé, 24 des 62 enfants qui fréquentaient des écoles dans lesquelles des concentrations de formaldéhyde de  $90 ; 82,6$  et  $51,6 \mu\text{g.m}^{-3}$  ont été mesurées présentaient des IgE spécifiques du formaldéhyde (Wantke et al., 1996). Par contre, deux études réalisées au Japon ne retrouvaient pas une fréquence aussi élevée. De plus, il est important de noter que la relevance clinique d'une telle sensibilisation n'est pas bien connue. Aucune corrélation des taux d'IgE spécifiques avec les symptômes n'a été observée par Wantke et coll.

### 2 - Réponse bronchique spécifique au formaldéhyde

L'asthme professionnel au formaldéhyde existe, bien que peu fréquent au regard de la très large utilisation de ce produit en milieu industriel. Dans le cas de sujets exposés au domicile, peu de données sont disponibles concernant la réponse bronchique spécifique au formaldéhyde. Frigas et coll. ont réalisé des tests de provocation aux concentrations de  $120, 1\ 200$  et  $3\ 600 \mu\text{g.m}^{-3}$  chez huit sujets et tous les tests se sont avérés négatifs.

Ainsi, au vu des résultats des études expérimentales, il semble peu probable que le formaldéhyde soit à lui seul responsable de bronchoconstriction chez des sujets exposés dans un environnement intérieur clos non industriel. L'air intérieur étant un milieu complexe, formé d'une grande diversité de substances chimiques et biologiques, il semble de plus en plus nécessaire de se pencher sur les interactions possibles entre les différents constituants. Dès lors, l'inhalation concomitante de formaldéhyde et d'aéro-allergènes (de chats, de chiens, d'acariens, de moisissures...) pourrait avoir un impact sur la réponse allergique comme cela a été montré pour d'autres polluants chimiques comme l'ozone ou le dioxyde d'azote.

## III - MODIFICATION DE LA RÉPONSE À L'ALLERGÈNE

### 1 - Modification de la sensibilisation IgE dépendante à l'allergène

L'exposition concomitante à un allergène et à de faibles doses de formaldéhyde affecterait diverses fonctions immunes chez l'animal. Ainsi, l'exposition à  $2\ 000 \mu\text{g.m}^{-3}$  de formaldéhyde de souris

ensuite sensibilisées à l'ovalbumine par instillation intranasale, provoquait une élévation du taux d'anticorps spécifiques anti-ovalbumine. Lorsque la sensibilisation à l'ovalbumine était réalisée par voie intra-péritonéale aucune élévation des anticorps n'était observée, suggérant ainsi que la facilitation de la sensibilisation aux allergènes nécessitait une voie d'entrée pulmonaire pour le polluant chimique et pour l'allergène.

Ces données expérimentales semblent être confirmées chez l'homme par les résultats d'une étude épidémiologique réalisée auprès de 148 enfants âgés de 7 à 14 ans pour lesquels une plus grande fréquence de sensibilisation aux pneumallergènes domestiques (acariens, chats, chiens, moisissures...) a été retrouvée chez les enfants atopiques exposés au domicile à des concentrations de formaldéhyde supérieures à  $50 \mu\text{g.m}^{-3}$  (Garret et al., 1999).

## 2 - Modification de la réponse bronchique spécifique à l'allergène

**Données fondamentales :** Diverses observations *in vitro* semblent montrer que le formaldéhyde pourrait, comme d'autres polluants, modifier l'état et le fonctionnement des cellules épithéliales et endothéliales. En effet, une augmentation de la perméabilité membranaire de cellules épithéliales avait été obtenue après une exposition au dioxyde d'azote tandis qu'une exposition de 60 minutes à une solution de formaldéhyde avait provoqué une diminution de la clairance mucociliaire mesurée sur des épithélia de grenouille. De plus, l'exposition au formaldéhyde de cellules endothéliales de la muqueuse nasale provoquait une augmentation de la synthèse de molécules d'adhésion (ICAM 1 et VCAM 1) impliquées dans les mécanismes d'adhésion et de recrutements cellulaires lors de la réponse inflammatoire allergique. Toutes ces observations permettent de supposer un rôle du formaldéhyde, potentialisateur de la réponse à l'allergène, soit par une pénétration facilitée de l'allergène et/ou par une augmentation de la réponse inflammatoire locale.

**Données épidémiologiques :** Chez l'homme, une étude épidémiologique cas-témoins sur 192 enfants âgés de 6 mois à 3 ans a cherché à évaluer le rôle de l'exposition précoce aux polluants chimiques intérieurs comme facteur de risque d'asthme chez le jeune enfant. Des prélèvements d'air ambiant, réalisés en hiver et en été dans la chambre et le salon de chaque logement, donnaient des concentrations moyennes de formaldéhyde de  $30,2$  et  $27,5 \mu\text{g.m}^{-3}$ , respectivement. Les enfants exposés à des concentrations supérieures à  $60 \mu\text{g.m}^{-3}$  révélaient un risque augmenté de 39 % de développer un asthme comparés aux enfants exposés à des concentrations plus faibles (Rumchev et al., 2002). De plus, une autre équipe a suivi des enfants en milieu scolaire sur une période de 4 ans et mis en évidence un lien entre les concentrations de formaldéhyde mesu-

rées dans les classes et l'incidence du diagnostic d'asthme chez ces enfants.

**Données expérimentales chez l'animal :** Le rôle de l'exposition au formaldéhyde dans l'apparition des symptômes bronchiques a été étudié chez le cobaye. Des instillations intranasales répétées d'une solution de formaldéhyde associées à une sensibilisation active à l'ovalbumine provoquaient une augmentation dose dépendante des symptômes bronchiques (bronchoconstriction) induits lors d'un test de provocation à l'ovalbumine. En cas d'exposition concomitante formaldéhyde-allergène, le formaldéhyde semble également exacerber la réaction locale éosinophile lors de la réponse bronchique à l'allergène. Ainsi, des souris sensibilisées par voie intrapéritonéale aux acariens domestiques *Dermatophagoides farinae* (*Der f*) ont également été exposées à un aérosol de formaldéhyde avant de subir une provocation allergénique par instillation intra-trachéale d'allergènes d'acariens *Der f*. Une aggravation de l'inflammation éosinophilique a été observée chez les souris exposées au formaldéhyde et à l'allergène avec une augmentation locale du taux et de l'expression de médiateurs impliqués dans les processus inflammatoires (IL 5 et RANTES) par rapport aux souris contrôles non exposées au formaldéhyde.

**Données expérimentales chez l'homme :** Seuls deux travaux expérimentaux ont été réalisés chez l'homme. En effet, nous avons exposé 19 asthmatiques non fumeurs à une concentration légèrement inférieure à  $100 \mu\text{g.m}^{-3}$  de formaldéhyde gazeux pendant 30 minutes avant de leur faire réaliser un test de provocation bronchique (TPB) aux allergènes d'acariens (Casset et al., 2006). L'exposition au domicile des patients au formaldéhyde était en moyenne de  $37,8 \mu\text{g.m}^{-3}$  soit une valeur proche de la concentration mesurée dans la chambre expérimentale lors de l'exposition au placebo, c'est à dire à l'air de la cabine ( $32 \mu\text{g.m}^{-3}$ ). Après exposition au formaldéhyde, la réaction bronchique immédiate à l'allergène est survenue pour une dose d'allergène significativement plus faible qu'après l'exposition à l'air : dose déclenchant les symptômes ( $\text{PD}_{20}$  moyenne, dose d'allergène provoquant une diminution de 20 % du VEMS-Volume Expiratoire Maximum par Seconde) de  $54,7$  ng d'allergène majeur d'acariens après l'exposition au formaldéhyde et de  $73,1$  ng après le placebo ( $p = 0,05$ ). De plus, lors des 6 heures de suivi de la fonction respiratoire après le TPB, une diminution maximale du VEMS plus importante était observée après l'exposition au formaldéhyde : 15 % contre 11 % après le placebo ( $p = 0,046$ ). Ces résultats cliniques semblaient montrer que l'inhalation de formaldéhyde à de faibles doses, pouvant reproduire l'exposition au domicile, potentialiserait la réponse bronchique à l'allergène chez des sujets sensibilisés.

Une seconde étude clinique réalisée chez 12 sujets asthmatiques exposés à  $500 \mu\text{g.m}^{-3}$  de formaldéhyde pendant 60 minutes avant la réalisation d'un TPB aux allergènes de graminées n'a

pas retrouvé cet effet délétère (Ezratty et al., 2007). En effet, les doses déclenchant les symptômes (PD 15) après l'inhalation de formaldéhyde ou de placebo n'étaient pas significativement différentes : 0,80 IR (indice de réactivité qui constitue l'unité de concentration de la solution allergénique inhalée) après le formaldéhyde et 0,25 IR après l'air filtré ( $p = 0,06$ ). Les auteurs ont avancé l'hypothèse d'un possible « effet protecteur » mais les résultats de la mesure de l'hyperréactivité bronchique (test de provocation bronchique à la métacholine) et des facteurs biologiques de l'inflammation n'ont pas confirmé cette tendance.

La différence des résultats obtenus par ces deux études cliniques pourrait tenir au fait que nous avons cherché, dans notre modèle expérimental, à cibler la même région d'impact dans les voies aériennes pour le formaldéhyde et les allergènes d'acariens. En effet, le formaldéhyde, du fait de sa forte solubilité dans l'eau est rapidement absorbé dans les muqueuses des voies proximales et ne pénètre pas jusqu'au poumon profond. Aussi, nous avons utilisé lors du TPB, contrairement aux particules de 1-5  $\mu\text{m}$  généralement utilisées dans ces tests, un aérosol générant des particules de grand diamètre (11 à 12  $\mu\text{m}$ ) associées aux allergènes d'acariens, particules dont le dépôt est préférentiellement trachéobronchique, donc également dans les voies proximales.

#### IV - CONCLUSION

Le formaldéhyde, polluant chimique ubiquitaire, est impliqué dans l'apparition de symptômes respiratoires par des mécanismes de sensibilisation IgE dépendante ou d'irritation non spécifique comme cela a été montré en milieu professionnel. Cependant, l'exposition à de plus faibles doses dans les milieux intérieurs clos non industriels ne semble pas être sans impact sur la santé respiratoire. Les médecins, et plus particulièrement les pneumologues, devront répondre de plus en plus souvent aux questions des patients sur les liens entre symptômes respiratoires et habitat, et sur les méthodes d'amélioration de la qualité de l'air intérieur. Ainsi, il conviendrait d'améliorer le partenariat entre professionnels de santé et professionnels du bâtiment. Il apparaît désormais néces-

saire que les industriels fournissent des informations sur l'émission de formaldéhyde par leurs produits, ce qui permettrait d'améliorer la qualité de l'air intérieur, tout spécialement concernant l'exposition à ce composé chimique.

#### BIBLIOGRAPHIE

- Casset A., Marchand C., Purohit A., Le Calvé S., Donnay C., Meyer P., Pauli G., de Blay F. (2006). Inhaled formaldehyde exposure: effect on bronchial response to mite allergen in sensitized asthma patients. *Allergy*, 61,344-50.
- 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. *Environ Health Perspect*, 115, 210-214.
- Franklin P., Dingle P., Stick S. (2000). Raised exhaled nitric oxide in healthy children is associated with domestic formaldehyde levels. *Am J Respir Crit Care med*, 16, 1757-1759.
- Garret M.H., Hooper M.A., Hooper B.M., Rayment P.R., Abramson M.J. (1999). Increased risk of allergy in children due to formaldehyde exposure in homes. *Allergy*, 54, 330-337.
- Marchand C., Le Calvé S., Mirabel P., Glasser N., Casset A., Schneider N., de Blay F. (2007). Concentrations and determinants of gaseous aldehydes in 162 homes in Strasbourg (France). *Atmos Env* (sous presse).
- 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. *Eur Respir J*, 20, 403-408.
- Wantke F., Demmer C.M., Tappler P., Götz M., Jarish R. (1996). Exposure to gaseous formaldehyde induces IgE-mediated sensitization to formaldehyde in school-children. *Clin Exp Allergy*, 26, 276-280.
- Witek T.J., Schachter E.N., Tosun T., Beck G.J., Leaderer B.P. (1987). An evaluation of respiratory effects following exposure to 2.0ppm formaldehyde in asthmatics: lung function, symptoms, and airway reactivity. *Arch Environ Health*, 42, 230-237.