

anses

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Mise à jour de valeurs guides de qualité d'air intérieur

## Le formaldéhyde

Avis de l'Anses  
Rapport d'expertise collective

Février 2018

Édition scientifique





# Mise à jour de valeurs guides de qualité d'air intérieur

Le formaldéhyde

Avis de l'Anses  
Rapport d'expertise collective

Février 2018

Édition scientifique



Le directeur général

Maisons-Alfort, le 2 février 2018

## **AVIS** **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

**relatif à la révision des valeurs de référence de l'Anses pour le formaldéhyde : valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP), *derived no-effect levels* pour les professionnels (DNEL), valeurs toxicologiques de référence (VTR) et valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI)**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.*

*L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont publiés sur son site internet.*

---

L'Anses s'est autosaisie fin 2015 en vue d'une éventuelle révision des valeurs de référence du formaldéhyde : valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) et *derived no-effect levels* pour les professionnels (DNEL) (autosaisine 2016-SA-0257), valeurs toxicologiques de référence (VTR) (autosaisine 2017-SA-0040) et valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI) (autosaisine 2017-SA-0041).

### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

En novembre 2015, la Commission européenne (Direction Générale emploi, affaires sociales et inclusion) a mis en consultation publique des recommandations émises par le comité scientifique européen d'expertise sur les valeurs limites d'exposition professionnelle (SCOEL<sup>1</sup>) relatives au formaldéhyde. La phase de consultation était ouverte jusqu'au 17 février 2016. L'Anses, dans le cadre de sa mission pérenne sur les VLEP, se prononce habituellement sur les recommandations émises par le SCOEL, en s'appuyant sur les contributions du comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP).

L'Anses avait déjà conduit plusieurs expertises sur les valeurs de référence pour le formaldéhyde.

- Concernant le milieu du travail
  - En 2008, une valeur limite court terme (VLCT-15 min) de 500 µg.m<sup>-3</sup> (0,4 ppm) a été recommandée par le CES VLEP, basée sur l'étude de Lang *et al.* (2008) protégeant des effets irritants du formaldéhyde. Une valeur limite d'exposition professionnelle-8 heures (VLEP-8h) de 250 µg.m<sup>-3</sup> (0,2 ppm) a également été recommandée. Les

---

<sup>1</sup> Scientific committee on occupational exposure limits

effets critiques retenus étaient l'irritation sensorielle et l'irritation oculaire. Pour cette valeur, les études de Paustenbach *et al.* (1997) pour l'irritation oculaire et Arts *et al.* (2006) pour l'irritation sensorielle avaient été retenues comme études clés.

- En 2014, lors de l'évaluation du formaldéhyde pour les professionnels dans le cadre du règlement REACH<sup>2</sup>, le CES « Substances chimiques visées par les Règlements REACH et CLP » (CES REACH) a proposé en première approche une DNEL long terme par inhalation basée sur l'étude clé de Lang *et al.* (2008), de 123  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (0,1 ppm). Une DNEL à court terme a également été proposée à 246  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (0,2 ppm) fondée sur la même étude clé. L'Anses, qui avait la charge de l'évaluation des risques pour les travailleurs, a conclu à l'existence de risques quant à l'utilisation professionnelle du formaldéhyde dans plusieurs secteurs d'activités. Conformément aux pratiques de mise en œuvre du Règlement REACH, l'Anses a initié fin 2015 une analyse de la meilleure option de gestion des risques ou *Risk Management Option Analysis* (RMOA), visant à éclairer la gestion des risques professionnels générés par le formaldéhyde.
- Concernant la population générale
  - En 2007, l'Agence avait sélectionné des VTR pour le formaldéhyde par voie inhalée dans l'objectif d'une évaluation des risques pour la population générale. L'Agence avait alors sélectionné les VTR de l'OEHHA<sup>3</sup> et l'ATSDR<sup>4</sup>, respectivement de 94 et 50  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  en exposition aiguë, et 3 et 10  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  en exposition chronique.
  - Suite à cette expertise, l'Agence avait recommandé des VGAI de 50  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour les expositions court terme et de 10  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour les expositions long terme. Cette proposition reposait sur le choix des VTR de l'ATSDR. La VTR aiguë était basée sur l'étude de Pazdrack *et al.* (1993) indiquant l'apparition de signes inflammatoires infra cliniques au niveau nasal. La VTR chronique de l'ATSDR était fondée sur l'étude de Wilhelmsson et Holmstrom (1992), indiquant des modifications histologiques au niveau nasal chez des individus exposés spécifiquement au formaldéhyde dans le cadre de leur activité professionnelle.

Dans le but de répondre à la consultation publique susmentionnée lancée par la Commission européenne fin 2015 et d'harmoniser et actualiser les valeurs de référence de l'Anses pour les professionnels (VLCT-15 min, VLEP-8h et DNEL professionnelles) (autosaisine 2016-SA-0257), l'Anses a créé un groupe d'expertise collective en urgence (GECU) « Formaldéhyde ».

Au vu des conclusions du GECU, il a été jugé pertinent de réviser les valeurs de référence pour la population générale en procédant à une revue actualisée des données toxicologiques du formaldéhyde par inhalation. En conséquence, l'Agence s'est autosaisie en 2017 pour réviser les VTR et les VGAI proposées en 2007 (autosaisines 2017-SA-0040 et 2017-SA-0041).

Le présent avis rend compte des résultats et conclusions de l'expertise sur la toxicité du formaldéhyde et l'actualisation des valeurs de référence suivantes pour le formaldéhyde : VLEP, DNEL professionnelles, VTR et VGAI. Les rapports d'expertise sur les VLEP et VGAI remplacent ainsi les rapports de l'agence publiés en 2008 et 2007 :

- Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset). 2007. Valeurs guides de qualité d'air intérieur. Le formaldéhyde.
- Afsset. 2008. Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le formaldéhyde [n°CAS : 50-00-0].

<sup>2</sup> Règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil, du 18 décembre 2006, concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH).

<sup>3</sup> Office for Environmental Health Hazard Assessment (Etats-Unis).

<sup>4</sup> Agency for Toxic Substances and Disease Registry (Etats-Unis).



## 2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

⇒ Concernant l'autosaisine 2016-SA-0257 (VLEP)

Le rapport de synthèse sur les effets sur la santé du formaldéhyde a été réalisé avec l'appui du GECU Formaldéhyde susmentionné, réuni à cinq reprises entre le 5 janvier et le 15 février 2016. Les méthodes applicables pour la mesure des niveaux d'exposition du formaldéhyde sur le lieu de travail ont été évaluées par le groupe de travail « Métrologie ». Ces évaluations ont été soumises au CES VLEP qui les a commentées.

Le rapport « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le formaldéhyde » ainsi que les conclusions de l'expertise collective actualisée ont été adoptés par le CES VLEP le 13 mars 2017.

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 5 août au 30 septembre 2017. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES qui a adopté la version finalisée le 17 octobre 2017.

⇒ Concernant l'analyse de la meilleure option de gestion des risques (RMOA) professionnels générés par le formaldéhyde (DNEL)

L'analyse a été réalisée par le CES REACH. Les travaux du GECU Formaldéhyde ont permis de proposer de nouvelles VLEP reprises en DNEL dans le cadre du RMOA. Le ministère chargé de l'environnement a conduit une consultation publique sur ce document du 7 juillet au 31 octobre 2016. Suite à cette consultation, l'Anses a adopté le 29 mars 2017, un « Avis relatif à l'analyse de la meilleure option de gestion des risques professionnels générés par le formaldéhyde », accompagnant le RMOA final.

⇒ Concernant l'autosaisine 2017-SA-0040 (VTR)

L'expertise collective a été réalisée par le CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » (CES Substances) entre mai 2016 et mai 2017. Une mise à jour du profil toxicologique du formaldéhyde par inhalation a été réalisée avec l'appui d'experts rapporteurs du CES Substances et du CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » (CES Air). Une élaboration de VTR aiguë et chronique a été proposée par ces experts rapporteurs et validée par le CES Substances le 11 mai 2017.

⇒ Concernant l'autosaisine 2017-SA-0041 (VGAI)

L'expertise collective a été réalisée par le CES Air. Une mise à jour des VGAI existantes a été réalisée selon la méthode actualisée d'élaboration des VGAI au regard des VTR proposées par le CES Substances, amenant une actualisation du rapport d'expertise collective de 2007 recommandant des VGAI pour le formaldéhyde.

Les méthodes de mesure du formaldéhyde dans l'air intérieur ont été évaluées par le groupe de travail « Métrologie » et ont fait l'objet de recommandations selon les VGAI proposées. Les VGAI et l'évaluation des méthodes de mesures ont été validées par le CES Air le 15 juin 2017.

Les données provenant de rapports de l'Anses précédemment publiés ont été reprises *in extenso* en vue de la mise à jour du profil toxicologique du formaldéhyde. Il s'agit des rapports suivants :

- Valeurs guides de qualité d'air intérieur. Le formaldéhyde (2007) ;
- Evaluation des risques sanitaires liés à la présence de formaldéhyde dans les environnements intérieurs et extérieurs. Toxicité du formaldéhyde. Etat des connaissances sur la caractérisation des dangers et choix des valeurs toxicologiques de référence (2008) ;

- Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le formaldéhyde [n°CAS : 50-00-0] (2008) ;
- *CLH report Proposal for Harmonised Classification and Labelling Based on Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2. Substance Name: FORMALDEHYDE* (2011) ;
- *Substance Evaluation Report (SeV Report) on Formaldehyde* (2014) : expertise non publiée, élaborée dans le cadre du règlement REACH ;
- Avis de l'Anses relatif à une analyse de la meilleure option de gestion des risques professionnels générés par le formaldéhyde (n°CAS 50-00-0) (2017).

Concernant le profil toxicologique ayant servi à élaborer les VLEP et DNEL professionnelles : les données bibliographiques utilisées dans les précédents rapports de l'Anses susmentionnés ont été complétées par une revue de la littérature sur Medline et Toxline entre 2008 et 2016, le rapport du CIRC<sup>5</sup> (2012) et le document du SCOEL « *SCOEL/REC/125 Formaldehyde Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits* » publié en 2016.

Concernant le profil toxicologique ayant servi à élaborer les VTR et les VGAI : les données bibliographiques utilisées dans le rapport SeV susmentionné ont été complétées par les références documentaires identifiées pour l'élaboration des VLEP et DNEL professionnelles, par une recherche sur Medline et Scopus entre 2014 et 2016 et par les contributions des experts impliqués dans ces travaux.

Enfin, concernant la métrologie, l'évaluation des méthodes de mesures du formaldéhyde dans l'air intérieur a été réalisée selon la démarche harmonisée élaborée par l'Anses et détaillée dans le rapport méthodologie (Anses, 2016). L'évaluation des méthodes de mesure du formaldéhyde dans l'air des lieux de travail précédemment publiée (Anses, 2008) a été actualisée selon la même méthodologie.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

### **3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DES CES**

#### **3.1. DONNEES TOXICOLOGIQUES DU FORMALDEHYDE**

Les données présentées ci-dessous concernent le profil toxicologique du formaldéhyde mis à jour, qui a servi à élaborer les différentes valeurs de références. Cette partie a été adoptée par les CES Substances et VLEP et présentée aux CES Air et REACH.

##### **3.1.1. Toxicocinétique**

Le formaldéhyde est un composé endogène, formé naturellement par l'organisme par catabolisme d'acides aminés. Sa concentration physiologique sanguine est d'environ 100  $\mu\text{mol.L}^{-1}$  (BfR, 2006b).

Que ce soit chez l'animal ou chez l'Homme, quelle que soit la voie d'exposition, la rétention du formaldéhyde est limitée au site de premier contact dans l'organisme, du fait de sa réactivité avec les macromolécules biologiques, ce qui limite son passage systémique (ATSDR, 1999). Plusieurs études ont montré l'absence de différences entre les niveaux sanguins de formaldéhyde avant et après exposition respiratoire au formaldéhyde, chez l'Homme et le rat (Heck *et al.*, 1985 ; Casanova *et al.*, 1988).

Le formaldéhyde est rapidement métabolisé en formiate puis en  $\text{CO}_2$  par plusieurs enzymes, la plus importante étant l'enzyme formaldéhyde déshydrogénase  $\text{NAD}^+$ -dépendante (FDH). Le

<sup>5</sup> Centre international de recherche sur le cancer



formaldéhyde réagit rapidement avec le glutathion (GSH) pour former l'hydroxyméthylglutathion (GS-CH<sub>2</sub>OH) qui est ultérieurement oxydé en présence de la FDH en S-formylglutathion (G-S-CHO). L'hydrolyse de ce composé libère du glutathion et un ion formiate (HCOO<sup>-</sup>) qui est soit éliminé dans les urines, soit oxydé en CO<sub>2</sub> éliminé surtout au niveau pulmonaire (ATSDR 1999 ; BfR, 2006b). Ce mécanisme est saturable : l'augmentation importante de la toxicité chez le rat à partir de 6 ppm serait liée à une saturation de la FDH ou une déplétion de GSH (BfR, 2006).

Quand il n'est pas métabolisé, le formaldéhyde peut, en raison de sa forte réactivité avec les groupements fonctionnels des molécules, se lier de manière covalente avec les sites nucléophiles des protéines, des petites et moyennes molécules et de l'ADN (ATSDR 1999, National Institute for Working Life, 2003). Cette voie est à l'origine de la formation d'adduits ADN-protéines (DPX) dans la muqueuse nasale, jouant un rôle crucial dans le mécanisme d'action cancérigène du formaldéhyde au niveau du nasopharynx. Aucune augmentation des DPX lié au formaldéhyde exogène n'a été observée au niveau de la moelle osseuse ou à distance du site d'absorption (Heck et Casanova, 2004 ; Lu *et al.*, 2010 ; Golden, 2011).

L'air expiré est la voie majeure d'élimination avec environ 40% du formaldéhyde éliminé sous forme de dioxyde de carbone. Quelle que soit la concentration en formaldéhyde à laquelle sont exposés les animaux, les taux d'élimination par les trois voies sont du même ordre (Heck *et al.*, 1983 ; CIRC, 2006).

### 3.1.2. Toxicité aiguë

Si des effets graves peuvent être observés au-dessus de 12 000 µg.m<sup>-3</sup> (difficultés respiratoires, œdème, congestion pulmonaire...), la plupart des effets observés aux concentrations inférieures sont de type irritant (INRS, 2006).

### 3.1.3. Irritation

De nombreuses études ont été réalisées afin de décrire et évaluer le potentiel irritant du formaldéhyde chez l'Homme. Il s'agit d'études cas témoins et d'études d'exposition contrôlée.

Certaines études ont également étudié l'irritation sensorielle. Cette dernière est définie comme un effet chimio-sensoriel, c'est-à-dire une interaction entre la substance chimique et les terminaisons nerveuses sensorielles du nerf trijumeau. Il s'agit d'un processus extrêmement rapide qui se produit en l'espace de quelques millisecondes entre la stimulation et la réaction. Au regard des relations dose-réponse chez l'Homme et chez les animaux, cette irritation sensorielle apparaît à de plus faibles concentrations que l'irritation proprement dite induisant des dommages tissulaires. A de très faibles concentrations donc, les effets aigus tels que la gêne ou les sensations de démangeaisons ou de brûlures, piqûres sont des sensations désagréables totalement réversibles. Il apparaît cependant aujourd'hui que la stimulation nerveuse prolongée peut entraîner une réponse en cascade menant à des effets néfastes chroniques. En particulier, l'inflammation neurogénique semble jouer un rôle important : elle reflète en effet le passage d'effets purement sensoriels, réversibles, à des effets plus généraux et à des mécanismes de défenses inflammatoires, comme ceux observés dans l'irritation proprement dite ou tissulaire. A un certain niveau de réponse, l'irritation tissulaire et l'irritation sensorielle peuvent donc devenir indifférenciables l'une de l'autre. L'irritation sensorielle pouvant donc être un préalable à l'irritation tissulaire, Brüning *et al.* (2014) suggèrent de considérer les premiers effets observés de l'irritation sensorielle comme une NOAEC<sup>6</sup> (Brüning *et al.*, 2014).

Pazdrack *et al.* (1993) ont conduit une étude d'exposition contrôlée chez 9 personnes présentant une hypersensibilité cutanée au formaldéhyde par exposition professionnelle (sans autres manifestations d'allergies ou de rhinites mais avec des signes d'irritations oculaires au poste de travail) et un second groupe de 11 hommes sans antécédents allergiques, tous exposés à 500

<sup>6</sup> No observed adverse effect concentration (concentration maximale sans effet néfaste observé)

$\mu\text{g.m}^{-3}$  pendant 2 heures. Les auteurs ont conclu à l'apparition d'effets pro-inflammatoires au niveau de la muqueuse nasale chez les deux groupes.

Dans deux études récentes (Lang *et al.*, 2008 et Mueller *et al.*, 2013), des tests objectifs de mesure de l'irritation sensorielle tels que la fréquence de clignement oculaire, le flux et la résistance nasale ont été évalués. Ces tests permettent de s'affranchir de toute perception faussée d'irritation, due par exemple à l'odeur du formaldéhyde. De plus, ces études ont intégré des expositions avec des pics ce qui se rapproche des conditions réelles d'exposition professionnelle.

Une grille d'analyse des résultats de ces deux études est disponible en annexe 1 de cet avis.

L'étude de Lang *et al.* (2008) a été réalisée chez 21 volontaires (11 hommes et 10 femmes). Les paramètres objectivés étaient la rougeur oculaire, la fréquence de clignement oculaire, la résistance et le flux nasal, la fonction pulmonaire. Dix conditions d'exposition différentes, décrites ci-après, ont été mises en œuvre, correspondant à des niveaux de concentration en formaldéhyde différents dans l'air. L'exposition durait 4 heures et incluait ou non des pics d'une durée de 15 minutes :

- 0 ; 185 ; 369 ; 615  $\mu\text{g.m}^{-3}$  ;
- 369 + 4 pics de 738 ; 615 + 4 pics de 1230  $\mu\text{g.m}^{-3}$  ;
- Avec agent masquant (acétate d'éthyle) : 0 ; 369 ; 615 ; 615 + 4 pics 1230  $\mu\text{g.m}^{-3}$ .

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

Aucune modification significative n'a été rapportée suite à l'exposition au formaldéhyde pour la résistance et le flux nasal, la fonction pulmonaire ainsi que le temps de réaction. Concernant la rougeur oculaire, la seule observation statistiquement significative n'est mise en évidence qu'à l'exposition la plus élevée de 615  $\mu\text{g.m}^{-3}$  + 4 pics de 1230  $\mu\text{g.m}^{-3}$ . L'augmentation de fréquence de clignement oculaire devient significative à la même condition d'exposition, et ce également avec l'agent masquant. Concernant les effets subjectifs analysés (irritation oculaire, nasale, respiratoire, symptômes olfactifs, gêne), les premiers effets apparaissent généralement dès 369  $\mu\text{g.m}^{-3}$  mais ne sont pas toujours significatifs avec l'agent masquant.

L'étude de Mueller *et al.* (2013) a été réalisée chez 41 hommes volontaires. Les effets objectivés étudiés étaient la rougeur conjonctivale, la fréquence de clignement oculaire, la rupture du film lacrymal (*Tear breakup time* reflétant la sécheresse oculaire), le flux nasal. L'analyse statistique a été conduite par ANOVA sur un plan expérimental de mesures répétées en *cross-over*. Cinq conditions d'exposition différentes, décrites ci-après, ont été mises en œuvre. L'exposition durait 4 heures et incluait ou non des pics d'une durée de 15 minutes :

- 0 ; 615 ; 861  $\mu\text{g.m}^{-3}$  ;
- 369 + 4 pics de 615 ; 492 + 4 pics de 984  $\mu\text{g.m}^{-3}$ .

Tous les sujets ont été exposés à chacune des 5 conditions d'exposition pendant 5 jours consécutifs. Il est à noter que cette étude a réparti les volontaires en « hypersensibles » et « hyposensibles » à l'aide d'un test de sensibilité au  $\text{CO}_2$ .

Aucune modification significative n'a été observée en ce qui concerne la rougeur conjonctivale et la fréquence de clignement oculaire par rapport aux témoins. Le temps de rupture du film lacrymal a été diminué chez les personnes « hyposensibles » exposées à 369 + 4 pics de 615  $\mu\text{g.m}^{-3}$  et 861  $\mu\text{g.m}^{-3}$  par rapport aux témoins. Cependant, aucune relation dose-réponse n'est apparue et les mêmes observations n'ont pas été réalisées chez les « hypersensibles ». De façon similaire pour le flux nasal, celui-ci était augmenté uniquement à 369 + 4 pics de 615  $\mu\text{g.m}^{-3}$  chez les « hyposensibles ». Concernant les effets subjectifs, aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée pour les tests d'irritation nasale et oculaire. Pour les symptômes olfactifs et la perception d'un « air impur », une augmentation des effets, majoritairement chez les personnes « hypersensibles » a été observée.

Seules deux études transversales ont porté sur les effets irritants du formaldéhyde : Holmstrom *et al.* (1989) et Wilhelmsson et Holmstrom (1992). Il s'agit d'études épidémiologiques chez des travailleurs distinguant différents groupes d'exposition. L'effet irritant du formaldéhyde a été

analysé à partir de biopsies nasales et de tests biologiques réalisés à l'issue de la période d'exposition étudiée.

Dans l'étude d'Holmstrom, la différence par rapport au groupe témoin était considérée comme significative ( $p < 0,05$ ). Les auteurs ont mentionné le fait que la concentration moyenne en formaldéhyde à  $500 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  dans l'air ne provoque pas d'effets à long terme différents des effets à court terme.

Dans l'autre étude de la même équipe (Wilhelmsson and Holmstrom, 1992), un inconfort nasal relié au travail a été observé chez plus de la moitié des travailleurs exposés au formaldéhyde. Chez les sujets ayant manifesté ces symptômes, les individus atopiques ne représentaient pas une part plus importante que les individus non atopiques. Les symptômes irritatifs étaient d'ordre oculaire, pulmonaire et nasal (toux et rhinorrhée). Les auteurs ont conclu que le formaldéhyde pouvait induire une réaction d'hypersensibilité de type 1 (médiée par les IgE) au niveau nasal mais que, dans la plupart des cas rapportés dans cette étude, les symptômes ont été causés par une hyperréactivité induite par le formaldéhyde lui-même.

#### 3.1.4. Sensibilisation

Concernant la sensibilisation respiratoire, les résultats des études divergent.

Certaines études ont montré un effet potentialisateur du formaldéhyde sur la réponse bronchique immédiate et tardive lors d'une exposition à des allergènes (Casset *et al.*, 2006). De plus, a également été observée une sévérité significativement plus importante de la réponse tardive et de l'asthme après inhalation du formaldéhyde (Casset *et al.*, 2006 ; Marchand, 2005).

Toutefois, plusieurs revues récentes de la littérature portant spécifiquement sur l'air intérieur de logements ou le milieu professionnel aboutissent à la conclusion qu'une sensibilisation respiratoire causée par le formaldéhyde est très peu probable, en particulier à de faibles concentrations (MAK, 2014 ; Golden, 2011 ; Schram-Bijkerk *et al.*, 2013). En effet, les associations entre formaldéhyde et symptômes respiratoires pourraient s'expliquer par l'influence de co-expositions ou résulter de facteurs de confusion tels que des facteurs psychosociaux.

Par ailleurs, au titre du règlement (CE) n°1272/2008 (dit « CLP »), le formaldéhyde dispose d'une classification harmonisée notamment en tant que sensibilisant cutané de catégorie 1, avec la mention H317 « peut causer une allergie cutanée » (ECHA, 2016).

#### 3.1.5. Toxicité chronique

Les effets irritants liés à une exposition chronique au formaldéhyde sont similaires à ceux observés lors d'une exposition aiguë.

Chez l'Homme, des irritations des yeux, de la gorge et des voies respiratoires, une fatigue et des maux de tête ont été rapportés en milieu professionnel et en population générale, dans de nombreuses études réalisées notamment chez des habitants de « mobile homes ». Ces symptômes apparaissent dès  $120 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  en population générale, de façon non significative (augmentation de l'ordre de 1 à 2 %) (IPCS, 2002 ; Ritchie *et al.*, 1987).

Parmi les études épidémiologiques récentes s'intéressant spécifiquement à la pollution de l'air intérieur, quatre études ont identifié une relation statistiquement significative entre la survenue de symptômes respiratoires et les expositions aux plus fortes concentrations en formaldéhyde ; cinq études n'ont toutefois pas retrouvé une telle relation.

Certaines études ont mis en évidence des phénomènes de sensibilisation et des pathologies asthmatiques, mais présentaient un certain nombre de biais de confusion, rendant de ce fait difficile l'interprétation des résultats. De plus, de nombreuses autres études ont échoué à mettre en évidence de telles relations.

#### 3.1.6. Effets sur la reproduction et le développement

Duong *et al.* (2011) ont réalisé une revue systématique des données des effets du formaldéhyde sur la reproduction et le développement, ainsi qu'une méta-analyse. Les résultats de cette méta-

analyse (par ailleurs cohérents avec ceux de la méta-analyse de Collins *et al.*, 2001) montrent qu'une exposition maternelle au formaldéhyde est associée à des risques d'avortement spontané. Les auteurs précisent eux-mêmes que des facteurs de confusion (co-expositions avec d'autres composés pouvant induire des effets sur la reproduction dans les études, risque relatif (RR) non ajustés) et des biais de mémorisation peuvent être la cause d'une surestimation de ces RR, qu'ils n'estiment pas pouvoir être en mesure d'évaluer (Duong *et al.*, 2011).

### 3.1.7. Génotoxicité

Le formaldéhyde est génotoxique *in vitro* à des concentrations élevées dans de nombreux tests, aussi bien sur bactéries que sur cellules de mammifères (CIRC, 1997 ; Santé Canada, 2001). Le pouvoir mutagène du formaldéhyde est diminué par l'ajout d'un système exogène d'activation métabolique, ce qui indique que le formaldéhyde est probablement lui-même génotoxique (INRS, 2006). Le formaldéhyde forme également des adduits DPX dont la réparation incomplète peut alors conduire à des mutations (Barker *et al.*, 2005) ou des effets clastogènes (Anses, 2011).

Concernant les effets génotoxiques du formaldéhyde à distance du site de contact, les résultats des différentes études conduites chez l'Homme sont contradictoires et ambigus. L'agence européenne des produits chimiques (ECHA) a d'ailleurs considéré qu'il n'était pas possible de les utiliser pour évaluer le potentiel mutagène du formaldéhyde. Elle rappelle que d'un point de vue purement biologique, des effets systémiques ne sont pas attendus puisque l'exposition au formaldéhyde ne fait pas augmenter la concentration sanguine de formaldéhyde (ECHA, 2012).

En conclusion, il n'y a pas de preuves suffisantes pour conclure à la génotoxicité systémique du formaldéhyde chez l'Homme. Les résultats des tests du micronoyau sur lymphocytes circulants issus de différentes études chez des travailleurs exposés au formaldéhyde indiquent une corrélation entre le niveau et la durée d'exposition au formaldéhyde et la présence d'une instabilité génétique dans les lymphocytes circulants sous la forme de micronoyaux lorsque les lymphocytes sont mis en culture *ex-vivo*. Cependant, ce test ne permet pas de distinguer si les micronoyaux observés proviennent de l'effet du formaldéhyde sur les lymphocytes circulants lorsque ceux-ci sont dans la circulation sanguine, ce qui serait plutôt un marqueur d'exposition au formaldéhyde, ou d'un effet sur les progéniteurs lymphoïdes localisés dans la moelle osseuse, qui en accumulant des mutations généreraient des lymphocytes circulants pourvus d'une plus grande instabilité génétique. Il apparaît donc difficile de conclure avec certitude à un potentiel effet génotoxique systémique du formaldéhyde, le poids de la preuve étant considéré comme moyen ou faible.

Comme indiqué précédemment, il est très peu probable que le formaldéhyde puisse être distribué au niveau des cellules gonadiques après inhalation. Les quelques études disponibles sur les cellules germinales souffrent de biais méthodologiques et ne peuvent être retenues.

### 3.1.8. Cancérogénicité

#### 3.1.8.1. Nasopharynx

Dans sa monographie de 2004, le CIRC conclut que le formaldéhyde est une substance cancérogène pour l'Homme (classification dans le groupe 1). En 2014, au niveau de la réglementation européenne, le formaldéhyde a été classé en cancérogène de catégorie 1B, substance dont le potentiel cancérogène pour l'être humain est supposé (ATP 06 - règlement (CE) n°1272/2008).

Les nombreuses données prouvent que le formaldéhyde provoque chez l'Homme l'apparition de cancers du nasopharynx. La génotoxicité du formaldéhyde n'est observée expérimentalement qu'à de fortes concentrations. L'effet cancérogène au niveau du nasopharynx repose sur la cytotoxicité et la génotoxicité du formaldéhyde. Une réévaluation des résultats de l'étude de Monticello *et al.* (1996) par Gaylor *et al.* (2004) a confirmé que la survenue du cancer du nasopharynx résulte de deux événements distincts répondant à une relation dose-réponse à seuil : a) la cytotoxicité du formaldéhyde, à l'origine d'une prolifération régénérative cellulaire, b) la superposition des effets génotoxiques du formaldéhyde dont la formation de DPX qui devient irréversible au-delà d'une concentration élevée en formaldéhyde (BfR, 2006).



Les études mesurant le taux de formation de DPX chez l'animal concluent à l'existence d'un seuil de 2,5 mg.m<sup>-3</sup> au-delà duquel ce taux augmente de façon significative. A des concentrations inférieures, les adduits sont rapidement réparés et ne peuvent donc pas s'accumuler (OMS, 2010). Toujours chez l'animal, la prolifération régénérative cellulaire en réponse à la cytotoxicité du formaldéhyde n'est pas augmentée en dessous de 2,5 mg.m<sup>-3</sup>, chez des rats exposés pendant 2 ans (Monticello *et al.*, 1991 ; Connolly *et al.*, 2002).

Les études épidémiologiques en milieu professionnel indiquent que le risque relatif de cancer du nasopharynx par le formaldéhyde n'est augmenté qu'aux plus fortes concentrations d'exposition (pics > 5 mg.m<sup>-3</sup>). Les expositions moyennes inférieures à 1,25 mg.m<sup>-3</sup> ne sont pas associées à une augmentation de ce risque.

Les effets cancérigènes du formaldéhyde au niveau du nasopharynx sont donc observés dans un contexte d'exposition répétée à des concentrations élevées, causant préalablement une cytotoxicité se traduisant par des irritations locales.

### **3.1.8.2. Leucémies**

De nombreuses études conduites chez l'Homme ont évalué l'association entre la mortalité par leucémies et l'exposition professionnelle au formaldéhyde. Les résultats sont équivoques mais tendent à mettre en évidence une association entre leucémies et exposition au formaldéhyde à des concentrations élevées uniquement.

Des études plus récentes ont cherché à évaluer le potentiel toxique du formaldéhyde sur des cellules souches périphériques prélevées chez des travailleurs exposés au formaldéhyde. L'une des limites de ces études est liée à la difficulté d'obtenir une caractérisation fiable de l'exposition au formaldéhyde. Certaines études ne renseignent pas, ou insuffisamment, les niveaux d'exposition associés aux effets étudiés. En particulier, l'un des biais majeurs de certaines de ces études est l'absence de données sur les co-expositions à d'autres composés. L'interprétation des résultats pose donc des difficultés en ce sens qu'il n'est pas possible d'imputer de façon certaine les résultats observés au formaldéhyde seul. Enfin, certaines études se fondent sur une approche méthodologique contestable s'agissant de la constitution des groupes de référence. En effet, comme conclu par le comité d'évaluation des risques (RAC) de l'ECHA en 2012, les auteurs des études de cohorte professionnelle ont utilisé comme groupe de référence les travailleurs du groupe exposé aux faibles concentrations de formaldéhyde, alors que les études ou mises à jour suivantes ont pris comme groupe de référence des individus hors milieu du travail, non exposés spécifiquement. Considérant les différences importantes entre des travailleurs exposés au formaldéhyde et des individus hors milieu du travail, le choix méthodologique de ces groupes de référence constitue un biais influençant l'interprétation des résultats.

Les hypothèses avancées permettant de décrire le mécanisme d'action leucémogène du formaldéhyde ne sont actuellement pas vérifiées par des études expérimentales chez l'animal et/ou *in vitro*. En effet, les concentrations sanguines de formaldéhyde augmentent peu ou de façon négligeable après une exposition exogène au formaldéhyde, même à des concentrations élevées. De plus, l'hypothèse selon laquelle le formaldéhyde aurait une action cytotoxique ciblée au niveau des cellules de la moelle osseuse est discutable car le formaldéhyde est un cytotoxique, quel que soit le type de cellules.

Enfin, les études conduites chez l'animal n'apportent pas d'éléments en faveur de la survenue de leucémies aux niveaux d'exposition au formaldéhyde associés à la survenue de cancers au niveau nasal. En effet, l'incidence de leucémies ou de lymphomes chez l'animal est augmentée uniquement dans les groupes aux plus fortes concentrations testées. Les études expérimentales conduites par voie orale aboutissent à la même conclusion.



Les données publiées permettent d'indiquer que :

- aucun excès de mortalité par leucémies n'a été observé à des concentrations moyennes inférieures à 0,93 mg.m<sup>-3</sup> ou des pics d'exposition inférieurs à 5 mg.m<sup>-3</sup> (Hauptmann *et al.*, 2003) ;
- aucun excès de mortalité par lymphome Hodgkinien n'est observé à des concentrations moyennes inférieures à 0,63 mg.m<sup>-3</sup> ou des pics d'exposition inférieurs à 2,5 mg.m<sup>-3</sup> (Marsh *et al.*, 2004) ;
- aucun excès de mortalité par leucémies myéloïdes n'a été observé à des concentrations moyennes inférieures à 1,23 mg.m<sup>-3</sup> et pour des pics d'exposition inférieurs à 5 mg.m<sup>-3</sup> (Beane-Freeman *et al.*, 2009) ;
- aucun excès de mortalité n'est observé par lymphomes non-Hodgkiniens, myélomes multiples, leucémies et leucémies myéloïdes à des niveaux d'exposition supérieurs à 2,5 mg.m<sup>-3</sup> (groupe le plus exposé au formaldéhyde dans l'étude de Coggon *et al.*, 2014) ;
- des effets du formaldéhyde sur les cellules souches myéloïdes circulantes (anomalies génétiques, diminution de la croissance cellulaire) et sur les paramètres hématologiques chez des travailleurs exposés ont été mis en évidence à des concentrations moyennes de 1,6 à 5,18 mg.m<sup>-3</sup> (Zhang *et al.*, 2010).

Malgré les incertitudes sur les données mécanistiques et l'absence de données consolidées chez l'animal, et considérant les résultats des études épidémiologiques chez l'Homme, l'association entre l'exposition au formaldéhyde et la survenue de leucémies chez l'Homme ne peut être écartée. Pour autant, le lien de causalité ne peut être confirmé (biais de confusion ou incertitudes sur la caractérisation de l'exposition notamment). De plus, l'association est observée à des niveaux de concentrations plus élevés que ceux associés à la survenue du cancer du nasopharynx dont le lien de causalité au formaldéhyde est certain. Les effets cancérigènes au niveau du nasopharynx constitueraient donc l'effet critique le plus sensible lors d'une exposition chronique au formaldéhyde chez l'Homme.

### 3.1.9. Populations sensibles

Aucune sensibilité particulière au formaldéhyde n'a été mise en évidence chez les individus asthmatiques ou atopiques (Wilhelmsson et Holmstrom, 1992 ; Pazdrack *et al.*, 1993 ; Paustenbach *et al.*, 1997 ; Krakowiak *et al.*, 1998 ; Arts, 2006 ; OMS, 2010).

Les études recherchant une relation entre la survenue d'effets respiratoires chez l'enfant et l'exposition au formaldéhyde à leur domicile ou leur école n'ont pas permis de conclure avec certitude à l'existence d'une association, en raison de co-facteurs d'exposition (allergènes animaux, moisissures, trafic routier, facteurs socio-économiques) (Paustenbach, 1997 ; IPCS, 2002 ; Afsset, 2008 ; OMS, 2010 ; Golden, 2011).

Aucune étude n'a permis de rapporter une sensibilité accrue des personnes âgées (Doty *et al.*, 2004).

Néanmoins, concernant l'irritation oculaire, plusieurs ophtalmologues contactés dans le cadre de ce travail ont indiqué l'existence d'une variabilité interindividuelle concernant l'irritation oculaire aux substances chimiques, notamment au formaldéhyde. La sécheresse oculaire est l'un des facteurs aggravants, pouvant être corrélée à l'existence de pathologies (syndrome de l'œil sec par exemple), ou d'états physiologiques spécifiques (ménopause, porteurs de lentilles par exemple). L'étude de Wolkoff *et al.* (2016) liste ainsi un certain nombre de facteurs de risque associés à la sécheresse oculaire dont l'âge.

## 3.2. MISE A JOUR DES VALEURS DE REFERENCE DE L'ANSES

Depuis les publications antérieures de l'Anses portant sur les valeurs de référence pour le formaldéhyde, de nouvelles données ont été identifiées. Elles portent sur la toxicocinétique, les effets irritants (études d'exposition contrôlée chez l'Homme), la sensibilisation respiratoire, l'association entre pollution de l'air intérieur et effets respiratoires (études épidémiologiques), la génotoxicité (études conduites chez l'Homme) et les effets cancérigènes du formaldéhyde (cancer

du nasopharynx et leucémies). L'analyse de ces données a permis d'actualiser les valeurs de référence suivantes : VLEP, DNEL professionnelles, VTR et VGAI adoptées par les CES VLEP, REACH, Substances et Air.

### 3.2.1. Choix de l'effet critique aigu

L'irritation oculaire, qu'elle soit sensorielle ou tissulaire, est un effet précoce par rapport à l'irritation nasale et respiratoire. Les résultats des études chez l'Homme indiquent que l'irritation oculaire est l'effet le plus sensible induit par une exposition au formaldéhyde. Elle est observée à des concentrations inférieures à celles associées à l'irritation nasale et respiratoire (Paustenbach *et al.*, 1997 ; Afsset, 2008 ; Doty *et al.*, 2004 ; OMS, 2010 ; Anses, 2017). Il apparaît ainsi pertinent de la retenir comme effet critique.

### 3.2.2. Choix de l'étude clé pour les valeurs de référence aiguës

L'actualisation de la bibliographie a permis d'examiner en détail deux nouvelles études d'exposition contrôlée permettant de déterminer une relation dose-réponse associant l'exposition au formaldéhyde et la survenue d'effets aigus chez l'Homme : Lang *et al.* (2008) et Mueller *et al.* (2013). Ces deux études, financées par des consortiums industriels (producteurs et utilisateurs de formaldéhyde), sont de bonne qualité et ont été conduites sur un nombre important de sujets. Elles présentent un plan expérimental rigoureux et détaillé (indicateurs d'exposition standardisés, questionnaires renseignés de manière rigoureuse) ainsi qu'une analyse statistique des données, de qualité. Leurs résultats sont cohérents avec ceux publiés précédemment.

Dans l'étude de Lang *et al.* (2008), les sujets ont été exposés à 10 niveaux de concentrations de formaldéhyde différents, de façon continue pendant 4 heures avec ou sans pics d'exposition de 15 minutes. Les concentrations varient de 185 à 615  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , correspondant aux concentrations les plus faiblement testées parmi les études d'exposition contrôlée disponibles.

L'étude de Mueller *et al.* (2013) complète les résultats obtenus par Lang *et al.* (2008). Elle dispose d'un nombre de sujets plus élevé (41 individus) exposés pendant 1 semaine, mais n'a été conduite que chez des sujets de sexe masculin. De plus, la répartition des sujets en deux groupes distincts « hypersensibles » et « hyposensibles » à l'irritation sensorielle nasale n'est pas jugée pertinente. En effet, le test d'irritation au CO<sub>2</sub> utilisé pour cette répartition est considéré comme un test à la douleur, non pertinent pour identifier des individus sensibles aux effets du formaldéhyde. Enfin, l'étude a été conduite sur 1 semaine au lieu de 2 consécutives dans l'étude de Lang *et al.* (2008).

L'étude de Lang *et al.* (2008) est donc retenue comme étude clé pour la proposition des valeurs de références aiguës pour la population professionnelle et générale.

### 3.2.3. Choix de l'effet critique chronique

L'effet critique retenu suite à une exposition chronique au formaldéhyde est le cancer du nasopharynx. En effet, il s'agit de l'effet cancérigène du formaldéhyde le mieux décrit, pour lequel une relation causale est établie à partir de nombreuses données humaines, animales et mécanistiques. Le développement de cancers du nasopharynx est lié à une altération répétée et prolongée de l'épithélium nasal, donc à des expositions suffisamment importantes et prolongées causant préalablement une irritation. Les données sur le mécanisme d'action permettent de déterminer une relation dose-réponse à seuil, inscrivant une succession d'événements clés conduisant à la formation de tumeurs au niveau du nasopharynx dont le premier est l'irritation oculaire et nasale.

Concernant les leucémies, le niveau de preuve est considéré suffisant par le CIRC pour l'exposition au formaldéhyde à des concentrations fortes auxquelles des cancers du nasopharynx sont également observés. Pour autant, le lien de causalité ne peut être confirmé en raison de biais de confusion ou d'incertitudes sur la caractérisation de l'exposition notamment. De plus, les

hypothèses avancées permettant de décrire le mécanisme d'action ne sont actuellement pas vérifiées par des études expérimentales chez l'animal ou *in vitro*. Les études conduites chez l'animal ne mettent pas en évidence de leucémies aux niveaux d'exposition au formaldéhyde associés à la survenue de cancers au niveau nasal. Les études expérimentales conduites par voie orale aboutissent à la même conclusion.

Les effets cancérogènes au niveau du nasopharynx constitueraient donc l'effet critique le plus sensible lors d'une exposition chronique au formaldéhyde chez l'Homme.

Comme dit précédemment, l'irritation oculaire est observée à des concentrations en formaldéhyde inférieures à celles associées à l'irritation nasale et respiratoire. Par ailleurs, ces effets sont généralement réversibles à l'arrêt de l'exposition dans les études d'exposition contrôlée chez l'Homme. L'irritation oculaire constitue donc le premier événement clé, précurseur d'effets irréversibles et plus sévères tels que les effets cancérogènes du formaldéhyde au niveau du nasopharynx. Son choix comme effet critique pour la construction d'une valeur chronique apparaît comme étant le plus protecteur pour prévenir la survenue d'effets à long terme.

Afin de protéger de la survenue des cancers du nasopharynx, l'effet retenu est donc l'irritation oculaire.

### **3.2.4. Choix de l'étude clé pour les valeurs de référence chroniques**

Concernant les effets irritants du formaldéhyde pour une exposition chronique, seules deux études chez l'Homme ont cherché à évaluer ces effets par la réalisation de biopsies nasales et de tests biologiques, qui sont des critères objectifs (Holmstrom et al., 1989 ; Wilhelmsson et Holmstrom, 1992). Toutefois, ces études anciennes reposent sur une série de campagnes de mesures peu détaillées et dont les stratégies de prélèvements sont peu renseignées. L'effet irritant du formaldéhyde n'a pas été suivi en continu mais uniquement évalué au moment de la mise en place des études, ce qui ne permet pas d'explorer la relation dose-réponse. La description des groupes et la justification du mode de recrutement des sujets sont limitées. Hormis le tabagisme et l'exposition aux poussières de bois dans l'étude de Holmstrom et al. (1989), les auteurs n'ont pas effectué de recherche d'autres facteurs de confusion. Dans l'étude de Wilhelmsson et Holmstrom (1992), la présence de co-facteurs n'est pas prise en compte dans l'interprétation des résultats. L'analyse statistique des données est en outre limitée. Tous ces éléments constituent des biais dévaluant la qualité de ces études.

Considérant les données récentes sur les effets irritants du formaldéhyde documentés par des études d'exposition contrôlée, l'étude de Lang *et al.* (2008) est donc retenue comme étude clé pour la proposition des valeurs de références chroniques pour la population professionnelle et générale.

### **3.2.5. Valeurs de référence pour la population générale adoptées par les CES Substances et Air**

#### **3.2.5.1. Concentrations critiques et facteurs d'incertitude**

##### **3.2.5.1.1. Exposition aiguë**

D'après le tableau joint en annexe 1, les effets irritants oculaires objectifs (augmentation de la fréquence de clignement oculaire et rougeur oculaire, donc sensoriels et tissulaires), sont observés à partir de  $615 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  avec 4 pics de  $1230 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . Cette concentration est donc considérée comme une LOAEC<sup>7</sup>. Aucun effet n'a été observé à la concentration inférieure. La NOAEC est donc définie comme la concentration d'essai inférieure, soit  $369 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ .

<sup>7</sup> Lowest observed adverse effect concentration (concentration minimale entraînant un effet néfaste observé)

Aucun ajustement temporel et allométrique n'est appliqué, l'étude de Lang *et al.* (2008) étant conduite chez l'Homme pour des durées d'exposition aiguë de 4 heures (pics de 15 minutes).

L'étude clé ayant été conduite chez l'Homme, seul un facteur d'incertitude prenant en compte la variabilité interindividuelle ( $UF_H$ ) est appliqué (Anses, 2015). En effet, en comparaison d'une population générale, un nombre limité de sujets a été inclus dans l'étude de Lang *et al.* (2008) : 21 jeunes hommes et jeunes femmes volontaires sans sensibilité spécifique à des substances chimiques. Les résultats de cette étude ne peuvent donc pas être transposés à l'ensemble de la population générale incluant des sujets d'âge, d'état de santé et de sensibilité différents. L'application d'un facteur de variabilité interindividuelle apparaît alors justifiée.

La valeur de l' $UF_H$  peut être réduite par rapport aux préconisations par défaut de l'Anses (2015) (valeur de 10). En effet, la variabilité toxicocinétique interindividuelle est considérée comme négligeable car l'irritation oculaire est un effet local uniquement (Wolkoff, 2016). Concernant l'existence de populations sensibles, aucune sensibilité particulière au formaldéhyde n'a été mise en évidence. Néanmoins, il est considéré que des facteurs physiologiques ou exogènes peuvent provoquer une sensibilité oculaire accrue aux irritants chimiques, en particulier dans la population générale. La variabilité toxicodynamique interindividuelle ( $UF_{H-TD}$ ) doit ainsi être prise en compte.

Le facteur de variabilité interindividuelle  $UF_H$  pour la construction d'une VTR aiguë est donc de 3.

### 3.2.5.1.2. Exposition chronique

La NOAEC à  $369 \mu\text{g.m}^{-3}$ , déterminée pour la construction de la VTR aiguë sur la base des effets irritants oculaires aigus objectivés, est retenue pour la construction d'une VTR chronique.

Les sujets de l'étude de Lang *et al.* (2008) ayant été exposés pendant 4 heures, la pertinence d'effectuer un ajustement temporel pour correspondre à une durée d'exposition chronique a été discutée. Plusieurs arguments peuvent être présentés en faveur d'un effet concentration-dépendant du formaldéhyde, en fonction des durées d'exposition.

Pour une exposition aiguë, l'intensité et la sévérité des irritations oculaires et nasales observées après exposition au formaldéhyde sont comparables, quelle que soit la durée d'exposition.

- Une augmentation de la sévérité de ces irritations n'est généralement observée qu'en fonction de l'augmentation des concentrations testées et non de la durée d'exposition (Afsset, 2007 ; Belkebir *et al.*, 2011 ; Wilmer *et al.*, 1987, 1989).
- Chez l'animal, une augmentation de la cytotoxicité et de la prolifération cellulaire au niveau de l'épithélium nasal est influencée par la concentration d'exposition et non par la durée. En effet, pour une même concentration appliquée selon 3 protocoles d'exposition différents ( $13,5 \text{ mg.m}^{-3}$  pendant 3h ;  $6,7 \text{ mg.m}^{-3}$  pendant 6h et  $3,4 \text{ mg.m}^{-3}$  pendant 12h), les effets sont plus sévères chez les animaux fortement exposés (Swenberg *et al.*, 1983; Belkebir *et al.*, 2011).
- Des études d'exposition contrôlée chez l'Homme montrent une diminution voire une disparition des symptômes irritatifs après plusieurs heures d'exposition (Paustenbach *et al.*, 1997) ce qui n'exclut pas une persistance des effets histologiques.

Pour une exposition subchronique, la même conclusion peut être formulée.

- Cinq groupes de 10 rats mâles Wistar ont été exposés au formaldéhyde à 0, 5,6 et 11,2  $\text{mg.m}^{-3}$  de formaldéhyde de façon continue 8h/j, et 11,2 et 22,4  $\text{mg.m}^{-3}$  de formaldéhyde de façon intermittente (cycle de 30 minutes puis 30 minutes sans exposition, pendant 8h/j), 5j/7 pendant 4 semaines. La sévérité des lésions nasales (rhinites, métaplasie de l'épithélium respiratoire) était plus importante chez les animaux exposés de façon intermittente. Ces résultats ont été confortés par une étude complémentaire exposant des rats mâles Wistar à 0, 1,1 et 2,2  $\text{mg.m}^{-3}$  de formaldéhyde de façon continue (8h/j), et 2,2 et 4,5  $\text{mg.m}^{-3}$  de formaldéhyde de façon intermittente (cycle de 30 minutes puis 30 minutes sans exposition, pendant 8h/j, 5j/7 pendant 13 semaines). Les lésions nasales étaient plus sévères chez les animaux exposés de façon intermittente (Belkebir *et al.*, 2011).

- Plusieurs études conduites en milieu professionnel ont montré une diminution de la sensibilité des individus exposés au formaldéhyde en fonction de la durée d'exposition. L'occurrence des irritations oculaires, nasales et respiratoires tend à diminuer avec le temps ce qui n'exclut pas une persistance des effets histologiques.

Suite à une exposition chronique, le développement de cancers du nasopharynx repose sur une altération prolongée et répétée des cellules épithéliales nasales (cytotoxicité) à des concentrations élevées et répétées en formaldéhyde (génotoxicité).

- Chez l'animal
  - La prolifération régénérative cellulaire en réponse à la cytotoxicité du formaldéhyde n'est pas augmentée en dessous de  $2,5 \text{ mg.m}^{-3}$ , chez des rats exposés pendant 2 ans (Monticello *et al.*, 1991 ; Connolly *et al.*, 2002).
  - Un seuil identique a été déterminé à partir des résultats d'une étude exposant des rats pendant 9 jours, prouvant que la concentration associée à l'absence de prolifération cellulaire régénérative chez l'animal de  $2,5 \text{ mg.m}^{-3}$  reste constante quelle que soit la durée d'exposition (Swenberg *et al.*, 1983).
  - Au niveau nasal, le formaldéhyde induit la formation de DPX chez l'animal, rapidement éliminés à des concentrations inférieures à  $2 \text{ mg.m}^{-3}$ . Il n'y a pas d'accumulation des DPX avec le temps après exposition répétée au formaldéhyde, seule la concentration impacte l'augmentation de la formation de ces adduits chez l'animal (CIRC, 2006 ; OMS, 2010).
  - Monticello *et al.* (1996) a conclu que l'effet cancérigène du formaldéhyde au niveau du nasopharynx est corrélé à la quantité de cellules exposées au formaldéhyde et non pas à la durée d'exposition. En effet, le nombre et la localisation des cellules exposées au formaldéhyde sont des paramètres déterminants dans l'augmentation de la prolifération régénérative cellulaire (BfR, 2006b).
- Chez l'Homme
  - Les résultats des études épidémiologiques indiquent tous une augmentation de la mortalité par cancer du nasopharynx chez les individus exposés par pics et non par exposition cumulée, ce qui est en faveur d'un effet lié aux concentrations élevées répétées plutôt qu'à une durée plus longue d'exposition. L'étude de Holmstrom *et al.* (1989) indique qu'aucune corrélation n'a été identifiée entre la durée d'exposition au formaldéhyde ou la variable concentration-année et les modifications histopathologiques. En effet, l'étude montre qu'une exposition cumulée plus longue au formaldéhyde n'entraîne pas de modifications histopathologiques nasales plus sévères chez les travailleurs exposés (Holmstrom *et al.*, 1989 ; Afsset, 2007).
  - Enfin, les résultats issus d'exposition contrôlée jusqu'à  $2,2 \text{ mg.m}^{-3}$  de formaldéhyde chez des individus sains d'une part, et chez des techniciens de laboratoire exposés professionnellement de façon chronique au formaldéhyde d'autre part, concluent aux mêmes résultats. L'exposition répétée au formaldéhyde des techniciens de laboratoire n'augmenterait pas la sensibilité au formaldéhyde lors d'une exposition court-terme contrôlée. Au contraire, la proportion d'individus rapportant une irritation oculaire et nasale est plus faible que chez des individus sains (Paustenbach *et al.*, 1997).

Considérant l'ensemble de ces justifications, les effets irritants chroniques du formaldéhyde suivent une relation concentration-dépendante. Ainsi, l'application d'un ajustement temporel à la NOAEC déterminée préalablement n'est pas justifiée.

Comme pour la construction de la VTR aiguë, seul un facteur d'incertitude de variabilité interindividuelle ( $UF_H$ ) a été appliqué. Les justifications concernant l'absence de variabilité toxicocinétique ( $UF_{H-TK}$ ) sont identiques, à savoir l'absence d'une population spécifique plus sensible aux effets irritants du formaldéhyde et le caractère local de ces effets.

Pour la variabilité toxicodynamique ( $UF_{H-TD}$ ), l'étude de Firestone *et al.* (2008) a modélisé le taux de formation d'adduits ADN-protéines (DPX) générés par une exposition au formaldéhyde



comparativement chez l'adulte et chez l'enfant. Ce modèle a permis de conclure que l'exposition au formaldéhyde conduit à une formation 1,5 fois plus élevée de DPX chez l'adulte que chez l'enfant, pour un même niveau d'exposition au formaldéhyde. Considérant le rôle déterminant de la génotoxicité du formaldéhyde dans la survenue du cancer du nasopharynx, reposant notamment sur la formation de DPX, les enfants ne seraient donc pas plus sensibles à l'effet cancérigène du formaldéhyde que les adultes (OMS, 2010).

Le facteur de variabilité interindividuelle  $UF_H$  pour la construction d'une VTR chronique est donc de 3.

### 3.2.5.2. Proposition de VTR par le CES Substances

#### Le CES Substances recommande une VTR aiguë par inhalation de $123 \mu\text{g.m}^{-3}$ .

Le niveau de confiance global a été attribué à cette VTR en se basant sur les critères suivants :

- Niveau de confiance dans la nature et la qualité des données : **fort** : nombreuses monographies, publications et rapports d'expertise étayant les hypothèses de construction de la VTR aiguë ;
- Niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action : **fort** : données étayées de la littérature, choix de l'effet irritant oculaire comme effet critique le plus sensible à l'exposition au formaldéhyde, permettant de protéger des effets irritants au niveau nasal et respiratoire ;
- Niveau de confiance dans choix de l'étude clé : **fort** : étude clé de bonne qualité, bien renseignée, protocole expérimental solide, nombre de concentrations testées élevées, analyse statistique poussée, justifications nombreuses apportées permettant de conforter les conclusions des auteurs. Toutefois, financement par consortium industriel.
- Niveau de confiance dans le choix de la concentration critique : **moyen** : concentration critique déterminée sur un effet critique sensible déterminé de façon objective. Toutefois, difficultés d'interprétation des résultats notamment pour les effets subjectifs avec les conditions d'exposition avec et sans agent masquant. De même, la concentration critique correspond à la condition avec pics d'exposition.

Le niveau de confiance global pour cette VTR est donc **fort**.

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR aiguë
Irritation oculaire (Lang <i>et al.</i> , 2008)	NOAEC = $369 \mu\text{g.m}^{-3}$	3 $UF_H = 3$	VTR = $123 \mu\text{g.m}^{-3}$
			Niveau de confiance Fort

Une VTR chronique est également proposée, fondée sur le même effet et la même concentration critiques que la VTR aiguë, mais protégeant des effets cancérigènes au niveau du nasopharynx considérés comme un effet à seuil.

#### Le CES Substances recommande une VTR chronique par inhalation de $123 \mu\text{g.m}^{-3}$ .

Le niveau de confiance global a été attribué à cette VTR en se basant sur les critères suivants :

- Niveau de confiance dans la nature et la qualité des données : **moyen** : nombreuses monographies, publications et rapports d'expertise étayant les hypothèses de construction de la VTR chronique. Seules 2 études portent sur les effets irritants chroniques du formaldéhyde et ne sont pas retenues en raison de limites méthodologiques ;
- Niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action : **fort** : données étayées de la littérature, choix d'un événement clé précurseur pour protéger d'un effet cancérigène à seuil ;

- Niveau de confiance dans choix de l'étude clé : **moyen** : manque d'une étude de qualité, au protocole expérimental permettant d'évaluer les effets irritants du formaldéhyde suivis de façon chronique chez l'Homme. A défaut, étude clé retenue de bonne qualité, bien renseignée, protocole expérimental solide, nombre de concentrations testées élevées, analyse statistique poussée, justifications nombreuses apportées permettant de conforter les conclusions des auteurs. Toutefois, financement par consortium industriel.
- Niveau de confiance dans le choix de la concentration critique : **moyen** : concentration critique déterminée sur un effet critique sensible et précurseur, déterminé de façon objective. Toutefois, difficultés d'interprétation des résultats notamment pour les effets subjectifs avec les conditions d'exposition avec et sans agent masquant.

Le niveau de confiance global pour cette VTR est donc **moyen**.

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR chronique
Irritation oculaire (Lang <i>et al.</i> , 2008)	NOAEC = 369 µg.m <sup>-3</sup>	3 UF <sub>H</sub> = 3	VTR = 123 µg.m <sup>-3</sup>
			Niveau de confiance Moyen

La VTR aiguë étant identique à la VTR chronique, le respect de cette valeur quel que soit le pas de temps d'exposition permet seul de garantir l'absence d'effet.

Les données épidémiologiques ne mettent pas en évidence de risque de cancer du nasopharynx en deçà de concentrations moyennes en formaldéhyde 10 fois supérieures à la VTR chronique.

### 3.2.5.3. Proposition de VGAI par le CES Air

Le CES Air rappelle que :

- les sources de formaldéhyde dans l'air intérieur sont très nombreuses du fait de sa présence dans des produits manufacturés. Le formaldéhyde est par ailleurs émis par combustion (cuisson, feux de cheminée, combustion d'encens, de bougies, de cigarettes) et formé par réaction chimique à partir d'autres polluants ;
- le formaldéhyde est fréquemment mesuré dans l'air intérieur principalement sur plusieurs jours afin de caractériser une exposition de longue durée. Les niveaux de concentration en formaldéhyde habituellement mesurés dans l'air intérieur sont de l'ordre de quelques dizaines de µg.m<sup>-3</sup> : médiane à 19,6 µg.m<sup>-3</sup> et percentile 75 à 28,3 µg.m<sup>-3</sup> lors de la campagne nationale « Logements », réalisée par l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI) entre 2003 et 2005. Des niveaux de concentration plus élevés d'environ 200 µg.m<sup>-3</sup> ont été rapportés notamment en lien avec la fumée de tabac. Très peu de mesures du formaldéhyde sur de courtes durées ressortent des données de la littérature scientifique ;
- l'exposition au formaldéhyde dans l'air intérieur est souvent simultanée à celles d'autres substances chimiques, en particulier d'autres aldéhydes dont l'acétaldéhyde ou l'acroléine qui sont également des irritants des voies aériennes. Leurs effets pourraient s'additionner voire se potentialiser. Le CES Air concourt actuellement aux travaux d'expertise de l'Anses visant à l'élaboration de VGAI pour un mélange de polluants. Dans un premier temps, un état des lieux des méthodes existantes pour prendre en compte les mélanges dans le domaine de l'évaluation des risques sur la santé sera réalisé. En fonction des résultats obtenus, suivront alors la construction de valeurs de référence et la mise en application pour la proposition de VGAI pour un mélange de substances.

Sur la base des résultats d'expertise, le CES Air conclut :

- concernant la mise à jour des VGAI du formaldéhyde, une VGAI unique pour une exposition à court terme est proposée pour la protection de la population générale pour des effets aigus et chroniques.

Les raisons justifiant cette proposition sont les suivantes. L'irritation oculaire a été retenue pour la construction des VTR aiguë et chronique. Cet effet constitue le premier événement clé précurseur d'effets irréversibles et plus sévères tels que les effets cancérigènes du formaldéhyde au niveau du nasopharynx. Considérant le mode d'action à seuil de dose pour le développement du cancer du nasopharynx, le respect de la valeur aiguë, caractérisée par un niveau de confiance fort, protégera donc de la survenue d'effets à long terme. Pour ce faire, et comme souligné par l'OMS en 2010, la valeur proposée est à respecter pour une exposition à court terme et ce, de manière répétée et continue pour toute la journée.

Du fait des VTR à  $123 \mu\text{g.m}^{-3}$  et par cohérence avec la valeur guide pour l'air intérieur proposée par l'OMS en 2010 de  $100 \mu\text{g.m}^{-3}$ , le CES Air propose une VGAI court terme égale à  $100 \mu\text{g.m}^{-3}$ .

- concernant les méthodes de mesure du formaldéhyde dans l'air intérieur, leur évaluation a été réalisée au regard de durées de prélèvement de 30 minutes, 1 heure et 4 heures en considérant un domaine de concentration de 0,1 à 2 fois la VGAI nouvellement proposée<sup>8</sup> :
  - trente minutes considérant la durée d'application de la valeur proposée par l'OMS qui précise qu'elle s'applique toutes les 30 minutes d'une journée, mais sans justification particulière cependant ;
  - une heure afin d'être pragmatique et assurer une certaine logique vis-à-vis de la durée de prélèvement habituellement retenue pour une exposition de courte durée dans le cadre d'investigations ou de campagnes réalisées dans les environnements intérieurs ;
  - quatre heures correspondant aux conditions d'exposition contrôlée de l'étude de Lang *et al.* (2008) sur laquelle se base la proposition de VGAI court terme.

Parmi les neuf méthodes de mesure du formaldéhyde dans l'air recensées (cf. annexe 2), trois concernent plus particulièrement la mesure dans l'air intérieur :

- deux méthodes de mesure sur les trois recensées, relatives à l'air intérieur, sont recommandées pour la comparaison avec la VGAI du formaldéhyde de  $100 \mu\text{g.m}^{-3}$  pour des prélèvements d'une durée comprise entre 1 et 4 heures (cf. annexe 2) : prélèvement actif ou passif sur tube adsorbant imprégné de 2,4 DNPH, désorption solvant et analyse en chromatographie liquide et détection UV. Elles ont été classées en catégorie 1B correspondant à la qualification « méthode partiellement validée ». Ces méthodes ne sont en revanche pas recommandées pour un prélèvement d'une durée de 30 minutes du fait de limites de quantification supérieures au dixième de la VGAI court terme ;
- la troisième méthode n'est pas recommandée car aucune donnée de validation spécifique au formaldéhyde n'est disponible.

Il est à noter que cette évaluation des méthodes de mesure s'applique uniquement à des mesures de courte durée dont les résultats seraient comparés à la VGAI court terme de  $100 \mu\text{g.m}^{-3}$ .

Au cours de ces dernières années, plusieurs dispositifs de mesure en continu et à lecture directe ont été développés. Certains ont été commercialisés. Cependant, les caractéristiques techniques et performances de ces instruments restent insuffisamment documentées à ce jour pour conduire une évaluation des méthodes de mesure associées.

---

<sup>8</sup> Pour le suivi de la VGAI Court terme :  $10 - 200 \mu\text{g.m}^{-3}$  (0,1 à 2 x VGAI-CT).

## - Recommandations

Au regard de la mise à jour réalisée, le CES Air recommande une VGAI unique de  $100 \mu\text{g.m}^{-3}$  à respecter pour une exposition à court terme et ce de manière répétée et continue pour toute la journée.

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VGAI	Durée d'application
Irritation oculaire (Lang <i>et al.</i> , 2008)	NOAEC = $369 \mu\text{g.m}^{-3}$	3 $UF_H = 3$	<b><math>100 \mu\text{g.m}^{-3}</math></b> (valeur arrondie en cohérence avec la VGAI de l'OMS (2010))	1h à 4h

Par ailleurs, le CES Air recommande :

- de réaliser la mesure du formaldéhyde dans l'air intérieur préférentiellement sur des durées de prélèvement comprises entre 1 heure et 4 heures par prélèvement actif ou passif sur tube adsorbant imprégné de 2,4 DNPH suivie d'une désorption solvant et d'une analyse par chromatographie liquide et détection UV ;
- de définir une stratégie d'échantillonnage qui permette d'identifier les pics d'exposition au formaldéhyde dans les espaces clos étant donné que les sources de formaldéhyde en air intérieur peuvent conduire à des variations de concentration ;
- de documenter les variations des concentrations en formaldéhyde dont les pics et leurs déterminants dans les espaces clos ;
- de valider expérimentalement, notamment en termes de spécificité, les instruments de mesure en continu et à lecture directe qui sont particulièrement utiles pour aider à l'identification des sources.

### 3.2.6. Valeurs de référence en milieu de travail adoptées par les CES VLEP et REACH

#### 3.2.6.1. Concentrations critiques et facteurs d'incertitude

##### 3.2.6.1.1. Exposition chronique

Une NOAEC de  $369 \mu\text{g.m}^{-3}$  (0,3 ppm) pour les effets chroniques, basée sur l'exposition en formaldéhyde de  $369 \mu\text{g.m}^{-3} + 4 \times 738 \mu\text{g.m}^{-3}$  (0,3 + 4 x 0,6 ppm) de l'étude de Lang *et al.* (2008), a été retenue.

Comme indiqué précédemment (cf. 3.1.9.), les données indiquent qu'aucune sensibilité particulière au formaldéhyde n'est notée. De plus, l'effet critique retenu (irritation sensorielle) apparaît à des concentrations inférieures à celles produisant une irritation tissulaire. Considérant le mécanisme d'action cancérigène du formaldéhyde, cette irritation tissulaire est précurseur des événements pouvant conduire à l'apparition d'un cancer du nasopharynx.

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

La durée des expositions dans l'étude clé étant de 4 heures, la pertinence d'effectuer un ajustement temporel pour correspondre à la durée d'une journée de travail (8 heures) a été discutée. Cependant, comme indiqué précédemment, les phénomènes irritatifs sont des effets plus dépendants de la concentration que de la durée d'exposition (Belkebir *et al.*, 2011). Cela est d'ailleurs confirmé par les études avec des durées d'expositions plus longues dans lesquelles les effets sont observés à des doses comparables. Un ajustement temporel n'a donc pas été jugé nécessaire.

**3.2.6.1.2. Exposition aiguë**

Une NOAEC de  $738 \mu\text{g.m}^{-3}$  (0,6 ppm) pour les effets aigus, basée sur l'exposition en formaldéhyde de  $369 \mu\text{g.m}^{-3} + 4 \times 738 \mu\text{g.m}^{-3}$  (0,3 + 4 x 0,6 ppm), a été retenue pour des effets d'irritations oculaires objectivables.

L'application d'un facteur d'ajustement a été discutée pour cette valeur considérant l'existence très probable d'une variabilité interindividuelle de l'irritation oculaire, et plus particulièrement, la sécheresse oculaire. Néanmoins, en milieu de travail, celle-ci était déjà prise en compte par les nombreuses études disponibles sur le formaldéhyde (nombre total de sujets exposés dans les deux études clés et les études épidémiologiques). Aucun autre facteur d'ajustement n'étant jugé pertinent, le choix a donc été fait de ne pas appliquer de facteur d'ajustement.

**3.2.6.2. Proposition de VLEP par le CES VLEP**

## ○ VLEP-8h

Le CES VLEP recommande une VLEP-8h de  $369 \mu\text{g.m}^{-3}$  arrondie à  $350 \mu\text{g.m}^{-3}$ .

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VLEP-8h
Irritation sensorielle (Lang <i>et al.</i> , 2008)	NOAEC = 0,3 ppm ( $369 \mu\text{g.m}^{-3}$ )	/	<b>VLEP-8h = <math>350 \mu\text{g.m}^{-3}</math> (arrondi)</b>

## ○ VLCT-15 min

Le CES VLEP recommande une VLCT-15 min de  $738 \mu\text{g.m}^{-3}$  arrondie à  $700 \mu\text{g.m}^{-3}$ .

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VLCT-15 min
Irritation oculaire (Lang <i>et al.</i> , 2008)	NOAEC = 0,6 ppm ( $738 \mu\text{g.m}^{-3}$ )	/	<b>VLCT-15 min = <math>700 \mu\text{g.m}^{-3}</math> (arrondi)</b>

## ○ Mention « peau »

En raison de la très forte réactivité du formaldéhyde au site de contact, la pénétration par voie cutanée apparaît comme très faible et la contribution de cette voie à un éventuel effet systémique (non démontré pour le formaldéhyde actuellement) apparaît comme négligeable. La mention « peau » n'est donc pas retenue pour le formaldéhyde.

## ○ Mention « bruit »

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

## ○ Accompagnement métrologique des VLEP

Parmi les neuf méthodes de mesures de formaldéhyde dans l'air recensées, huit concernent l'air des lieux de travail et ont été évaluées au regard des VLEP (cf. annexe 2). Le CES recommande pour le suivi de la VLEP-8h, pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min ou pour le suivi des expositions court terme la mise en œuvre des deux méthodes classées en catégorie 1B suivantes :

- La méthode, décrite dans de nombreux protocoles, qui consiste à effectuer un prélèvement actif sur tube de gel de silice imprégné de 2,4-DNPH, une désorption acétonitrile puis un dosage par chromatographie en phase liquide (détecteur UV/visible). Par contre, la mise en œuvre de cette méthode avec un filtre de verre imprégné de 2,4-DNPH comme support de prélèvement n'est pas recommandée.



- La méthode qui consiste à effectuer un prélèvement passif sur badge imprégné de 2,4-DNPH/H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, une désorption acétonitrile, puis un dosage par chromatographie en phase liquide (détecteur UV/visible). Pour la mise en œuvre de cette méthode pour le contrôle de la VLCT-15min, le CES recommande de mettre en œuvre les badges ChemDisk et DSD-DNPH ou de valider une limite de quantification plus basse pour le badge UMEX 100.

A noter que ces deux méthodes sont également celles recommandées pour le suivi de la VGAI court terme.

Parmi les six autres méthodes :

- 5 méthodes de mesures ne sont pas recommandées pour le suivi de la VLEP-8h, le suivi des expositions court terme et le contrôle technique de la VLCT-15min car elles ont une limite de quantification trop élevée, ou bien elles ne disposent pas de données de validation, ou bien ne permettent pas la mesure individuelle du formaldéhyde dans l'air.
- Une méthode est classée en catégorie 2, c'est-à-dire considérée comme indicative, pour le suivi de la VLEP-8h et le suivi des expositions court terme, mais classée en catégorie 3 pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min et n'est donc pas recommandée à cette fin.

### 3.2.6.3. Proposition de DNEL professionnelles par le CES REACH

- o DNEL long terme

Le CES REACH recommande une DNEL long terme de 369 µg.m<sup>-3</sup>. Cette valeur permet d'éviter la survenue de symptômes d'irritation chez les personnes exposées en milieu de travail, mais pourrait ne pas être suffisamment protectrice contre les nuisances causées par des symptômes subjectifs d'irritation liés à l'odeur du formaldéhyde comme le confirment les données de Lang *et al.* (2008) et Mueller *et al.* (2013).

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	DNEL long terme
Irritation sensorielle (Lang <i>et al.</i> , 2008)	NOAEC = 0,3 ppm (369 µg.m <sup>-3</sup> )	/	DNEL long terme = 0,3 ppm (369 µg.m <sup>-3</sup> )

- o DNEL court terme

Le CES REACH recommande une DNEL court terme de 738 µg.m<sup>-3</sup>.

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	DNEL court terme
Irritation oculaire (Lang <i>et al.</i> , 2008)	NOAEC = 0,6 ppm (738 µg.m <sup>-3</sup> )	/	DNEL court terme = 0,6 ppm (738 µg.m <sup>-3</sup> )

## 4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions des CES VLEP, REACH, Substances et Air concernant la révision des valeurs de référence pour le formaldéhyde. Ces valeurs sont présentées dans le tableau de synthèse en annexe 3 de cet avis.

En complément, l'Anses souligne les points suivants.

### ◆ Concernant les Valeurs toxicologiques de référence (VTR)

En cas de mise en œuvre d'une évaluation quantitative des risques liés à une exposition au formaldéhyde, l'Anses recommande d'accorder une attention particulière à l'analyse de la

représentativité des niveaux d'exposition chronique à cette substance. En effet, les données d'exposition correspondent en général à des concentrations moyennées. Il convient dans ce cas de discuter leur représentativité et notamment de s'interroger sur les sources d'émission en formaldéhyde, afin d'évaluer l'éventualité de survenue de pics d'exposition. Différentes configurations sont possibles :

1. Les sources de formaldéhyde sont clairement identifiées et conduisent à des émissions continues : la comparaison des concentrations moyennées à la VTR chronique est appropriée ;
2. Les sources de formaldéhyde sont clairement identifiées et certaines peuvent conduire à des émissions intermittentes pouvant générer des concentrations variables dans le temps et par exemple des pics de concentration : la comparaison des concentrations moyennées à la VTR chronique devra être accompagnée d'une discussion ;
3. Les sources de formaldéhyde ne sont pas connues : la comparaison des concentrations moyennées à la VTR chronique devra être accompagnée d'une discussion en particulier liée à cette incertitude.

#### ◆ Concernant la Valeur guide de qualité d'air intérieur (VGAI)

L'actualisation des connaissances sur les effets sur la santé du formaldéhyde conduit l'Anses à recommander une VGAI unique court terme de  $100 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour la protection de la population générale vis-à-vis des effets aigus et chroniques. Cette valeur est à respecter pour une exposition à court terme et ce de manière répétée et continue pour toute la journée.

L'Anses insiste sur la nécessité de développer des méthodes de mesures adaptées pour la comparaison à la VGAI unique court terme de  $100 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  à respecter de manière répétée et continue pour toute la journée.

La réglementation française actuelle relative à la surveillance de la qualité de l'air intérieur dans certains établissements recevant du public repose d'une part, sur des valeurs guides pour l'air intérieur fixées par la réglementation, et d'autre part sur une stratégie d'échantillonnage visant à caractériser une exposition à long terme avec des prélèvements réalisés sur plusieurs jours répétés sur deux périodes de l'année différentes<sup>9</sup>. Ces modalités de surveillance, et notamment les durées de prélèvement requises, ne permettent pas d'évaluer la variabilité horaire des concentrations au cours du temps, particulièrement l'existence de pics d'exposition, et par conséquent de s'assurer du respect de la VGAI pour le formaldéhyde établie à  $100 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  avec une durée d'application entre 1 et 4 heures.

En attendant la définition éventuelle de nouvelles modalités de surveillance au regard de la proposition d'une VGAI unique court terme, une option pragmatique pourrait être considérée afin d'interpréter les résultats de mesure de concentration obtenus sur plusieurs jours et visant à caractériser une exposition à long terme tel que cela est préconisé actuellement dans la réglementation. Pour cela, l'application d'un facteur de sécurité supplémentaire par le gestionnaire à la VGAI unique court terme pourrait être envisagée. Cela permettrait une comparaison avec des mesures obtenues sur plusieurs jours en réduisant le risque lié à de potentiels dépassements de la VGAI unique de  $100 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  sur de courtes durées (pics de concentration).

#### ◆ Concernant les Valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP)

L'Anses rappelle qu'au niveau européen, le formaldéhyde est classé cancérigène de catégorie 1B c'est-à-dire dont le potentiel cancérigène pour l'être humain est supposé (ATP 06 - règlement (CE) n°1272/2008). A cet égard, la substitution des substances cancérigènes par des substances ou des procédés moins nocifs est une démarche prioritaire pour la prévention du risque chimique

<sup>9</sup> Décret n° 2012-14 du 5 janvier 2012 relatif à l'évaluation des moyens d'aération et à la mesure des polluants effectuées au titre de la surveillance de la qualité de l'air intérieur de certains établissements recevant du public

sur les lieux de travail qui s'applique au formaldéhyde. Lorsque la substitution est impossible, l'exposition doit être réduite à un niveau aussi bas que techniquement possible.

L'Anses a été saisie le 9 octobre 2014 sur l'intérêt de substituts au formaldéhyde dans différents secteurs d'activités : l'anatomie et cytologie pathologiques, la thanatopraxie, la production et utilisation de produits alimentaires en alimentation animale et humaine. En complément, l'Anses, via l'Agence du médicament vétérinaire (ANMV) s'est autosaisie le 8 février 2016 pour inclure dans le champ de la saisine l'usage du formaldéhyde dans les activités de piscicultures. L'expertise, consistant à comparer les alternatives entre elles et avec le formaldéhyde, a été confiée au groupe de travail « Formaldéhyde et substituts ». Ces travaux devraient être finalisés en 2018.

Par ailleurs, sur le site de l'Anses [www.substitution-cmr.fr](http://www.substitution-cmr.fr), quelques entreprises ont accepté de faire part des démarches de substitution qu'elles ont mises en place : onze témoignages<sup>10</sup> de substitution figurent pour le formaldéhyde.

Dr Roger Genet

#### **MOTS-CLÉS**

Valeur toxicologique de référence, valeur guide de qualité d'air intérieur, valeur limite d'exposition professionnelle, formaldéhyde, inhalation, irritation, cancer, métrologie, méthodes de mesure, lieux de travail, air intérieur

Toxicity reference value, air quality guideline, occupational exposure limit value, formaldehyde, inhalation, irritation, cancer, metrology, measurement methods, workplaces, indoor air

---

<sup>10</sup> L'Anses ne réalise pas d'évaluation des risques des substituts identifiés sur ce site internet. Ces exemples de substitution ne doivent pas être considérés comme des modèles de substitution directe par les substances citées mais uniquement comme une incitation à engager une démarche de substitution.

**Avis de l'Anses**  
**Saisines 2016-SA-0257, 2017-SA-0040, 2017-SA-0041**

**ANNEXE 1**

**Grille d'analyse des résultats des études de Lang *et al.* (2008) et Mueller *et al.* (2013)**

Etude	Conc. (µg.m <sup>-3</sup> )	Nombre d'individus	Effets oculaires								Effets nasaux								Effets respiratoires				Gène											
			Rougeur conjonctivale		Irritation oculaire		Fréquence clignement		Temps de rupture du film lacrymal		Irritation nasale		Marqueurs lavage nasal		Mesure du flux nasal		Résistance flux nasal		Sympt. olfactifs		Questionnaire SPES - sympt. olfactifs		Sympt. respiratoires		EFR		Test métabolique		Gène		Questionnaire SPES - plaintes		Questionnaire SPES - "perception air impur"	
			Objectif		Subjective		Objectif		Subjective		Subjectif		Objectif		Objectif		Objectif		Subjectif		Subjectif		Subjectif		Objectif		Objectif		Subjectif		Subjectif		Subjectif	
			-EA	+EA	-EA	+EA	-EA	+EA	hypo	hyper	-EA	+EA		hypo	hyper		-EA	+EA	hypo	hyper	-EA	+EA			-EA	+EA	hypo	hyper	hypo	hyper	hypo	hyper		
Lang et al. 2008	0	21																																
Lang et al. 2008	185	21																																
Lang et al. 2008	369	21			*										*					*	*													
Mueller et al., 2012	369 + 738	41					hypo	hyper	*				*																					
Lang et al. 2008	369 + 738	21			*										*																			
Mueller et al., 2012	492 + 984	41					hypo	hyper									*																	
Lang et al. 2008	615 + 1230	21	*		**	**	*	*			**	**			**	**			*	**			**	**			**	**						
Lang et al. 2008	615	21			*										*					**				*										
Mueller et al., 2012	615	41					hypo	hyper																										
Mueller et al., 2012	861	41					hypo	hyper	*																									
	Pas de données																																	
	Absence de significativité																																	
	*	Faible significativité (significatif avec p entre 0,05 et 0,01)																																
	**	Forte significativité (significatif avec p inférieur à 0,01)																																

\* EA : acétate d'éthyle ; hypo/hyper : populations hypo ou hypersensibles au test du CO<sub>2</sub>.

**Avis de l'Anses**  
**Saisines 2016-SA-0257, 2017-SA-0040, 2017-SA-0041**

**ANNEXE 2**

**Classement des méthodes de mesure du formaldéhyde dans l'air intérieur et des lieux de travail pour comparaison à la VGAI CT et aux VLEP**

N°	Méthode	Protocole		VLEP			VGAI CT		
	support	Air des lieux de travail	Air intérieur	VLEP-8h	VLCT-15min	Expositions court terme	Sur 30 min d'exposition	Sur 1 h d'exposition	Sur 4 h d'exposition
1	Prélèvement actif sur tube de gel de silice imprégné de DNPH – Dosage par HPLC/UV/visible	INRS M- 4 (2011), INSHT-MTA/MA-062/A08 (2008), DFG aldehyde méthode 2 (1995), NIOSH 2016 (2003), Norme NF X 43-264 (2011), HSE MDHS 102 (2010), DFG aldehyde méthode 1 (1989), BGIA 6045 (2007), BGIA 7520 (2007)	NF ISO 16000-3 (2011) US EPA IP-6A (1990) US EPA 0100/8315A (1996) US EPA TO11A (1999)	1B			2	1B	1B
	Prélèvement actif filtre imprégné de DNPH- Dosage par HPLC/ UV/visible	DFG –aldehyde méthode 1 HSE MDHS 102 BGIA 7520	/	2	3	2	/		
2	Prélèvement actif sur résine XAD2- imprégnée de 2 HMP- dosage par GC/FID- NPD ou MS	NIOSH 2541 (1994) OSHA 52 (1989) IRSST 295-1	/	2	3	2	/		
3	Prélèvement actif dans une solution d'hydroxyde de lithium- dosage par polarographie à impulsion différentielle (électrode Hg)	DFG méthode 3 (1989)	/	3 (* - méthode non évaluable classée en catégorie 3 du fait d'une absence de données de validation)			/		
4	Prélèvement actif sur un ensemble filtre + solution de bisulfite de sodium- dosage par spectrophotométrie	NIOSH 3500,2 (1994) INSHT- MTA/MA-018/A89 (1989)	/	3			/		
5	Prélèvement actif sur filtre – dosage par HPLC/UV	NIOSH 5700 – dust (1994)	/	3			/		
6	Prélèvement actif sur gel de silice	DFG –formaldéhyde –méthode 2 (1977)	/	3 (*)			/		
7	Prélèvement passif sur badge imprégné de bisulfite de sodium- dosage par spectrophotométrie	OSHA ID 205 (1990)	/	3			/		
8	Prélèvement passif sur badge imprégné de DNPH/H3PO4 (DSD – DNPH, UMEX 100, ChemDisk, Radiello 165) – dosage par HPLC/UV ou HPLC/DAD	OSHA 1007 (2005) IRSST 357-1	NF ISO 16000-4 (2012) OSHA 1007 US EPA IP-6C (1990) – air intérieur	1B (Le classement de cette méthode en catégorie 1B pour le contrôle technique de la VLCT-15min n'est valable qu'en utilisant le badge de type ChemDisk ou DSD-DNPH).			3	1B	1B
				3 si utilisation des badges de type ChemDisk, Umex 100 et Radiello 165					
9	Barbotage dans l'eau et dosage par DNPH et détection par spectrophotométrie ou HPLC/UV	/	US EPA – TO-5 (1984) – air ambiant abandonnée au profit de la TO-11A	/			3 (*)		



**Avis de l'Anses**  
**Saisines 2016-SA-0257, 2017-SA-0040, 2017-SA-0041**

**ANNEXE 3**

**Synthèse des valeurs de référence construites par l'Anses**

	Type de valeur	Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	Valeur	Durée d'application	Observations et/ou recommandations complémentaires	Commentaires	
VLEP	VLEP-8h	Irritation oculaire (Lang <i>et al.</i> , 2008)	NOAEC = 369 $\mu\text{g.m}^{-3}$	/	350 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (valeur arrondie)	8 heures	<u>Méthodes de mesure (catégorie 1) recommandées</u> Prélèvement actif sur tube de gel de silice imprégné de DNPH – Dosage par chromatographie en phase liquide détecteur UV/visible ou		
	VLCT-15 min		NOAEC = 738 $\mu\text{g.m}^{-3}$		700 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (valeur arrondie)	15 min			Prélèvement passif sur badge imprégné de DNPH/H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> – dosage par chromatographie en phase liquide avec détecteur UV/visible**
DNEL professionnelles*	DNEL long terme		NOAEC = 369 $\mu\text{g.m}^{-3}$		0,3 ppm				
	DNEL court terme		NOAEC = 738 $\mu\text{g.m}^{-3}$		0,6 ppm				
VTR	VTR chronique					VTR aigue = VTR chronique : 123 $\mu\text{g.m}^{-3}$		Attention particulière à porter à la caractérisation de l'exposition chronique au formaldéhyde notamment pour évaluer les pics d'exposition	Niveau de confiance : Moyen
	VTR aigue								Niveau de confiance : Fort
VGAI			NOAEC = 369 $\mu\text{g.m}^{-3}$	3 UF <sub>H</sub> = 3	100 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (valeur arrondie)	1 à 4 heures	<u>Méthodes de mesure (catégorie 1) recommandées</u> Prélèvement actif sur tube de gel de silice imprégné de DNPH – Dosage par chromatographie en phase liquide détecteur UV/visible ou Prélèvement passif sur badge imprégné de DNPH/H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (cartouche DSD-DNPH) – dosage par chromatographie en phase liquide avec détecteur UV/visible	A respecter de manière répétée et continue pour toute la journée	

\*Les DNEL exprimées en ppm correspondent à des valeurs identiques à celles des VLEP exprimées en  $\mu\text{g.m}^{-3}$ .

\*\* Cette méthode n'est recommandée pour le contrôle technique de la VLCT-15min qu'en utilisant le badge de type ChemDisk ou DSD-DNPH.



---

## Mise à jour des valeurs guides de qualité d'air intérieur

### Formaldéhyde

---

**Saisine «2017-SA-0041 – VGAI Formaldéhyde»  
Saisine liée « 2017-SA-0040 – VTR Formaldéhyde»**

## RAPPORT d'expertise collective

**Comité d'experts spécialisé « Evaluation risques liés aux milieux aériens »**

**Comité d'experts spécialisé « Caractérisation des dangers des substances et  
valeurs toxicologiques de référence »**

**Groupe de travail « Métrologie »**

**Juin 2017**

### **Mots clés**

---

Valeur guide de qualité d'air intérieur, formaldéhyde, inhalation, irritation, cancer

### **Key words**

---

Air quality guideline, formaldehyde, inhalation, irritation, cancer

## Présentation des intervenants

**PRÉAMBULE** : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

### GROUPE DE TRAVAIL MÉTROLOGIE (2014-2017)

---

#### Président

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

#### Vice-Présidente

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

#### Membres

Mme Ghislaine GOUPIL – Chef de département Pôle Environnement au Laboratoire Central de la Préfecture de Police (LCPP) – Compétences : métrologie - qualité de l'air

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

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

M. Jérôme NICOLLE - Chef de projet à l'Université de la Rochelle – Compétences : Chimie analytique - métrologie - air intérieur - santé environnement

Mme Nathalie LECLERC – Responsable des projets « air intérieur » à l'Association pour la surveillance et l'étude de la pollution atmosphérique en Alsace (ASPA) – Compétences : métrologie - qualité de l'air intérieur - santé environnement

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

Mme Virginie MATERA – Responsable d'études au laboratoire de chimie analytique inorganique de l'INRS – Compétences : mise au point de méthode de mesure, chimie inorganique - santé travail

M. Benoît OURY – Responsable d'études au laboratoire de chimie analytique organique de l'INRS – Compétences : mise au point de méthode de mesure, chimie organique - santé travail



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

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

M. Michel SLOIM – Ingénieur chimiste au LCPP – Compétences : métrologie, chimie analytique - santé travail

## COMITÉS D'EXPERTS SPÉCIALISÉS

---

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » – (2014-2017) – 17 novembre 2016, 30 janvier, 4 avril, 15 et 29 juin 2017

### Président

M. Christophe PARIS – Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Lorraine EA7298 INGRES, – Centre hospitalier universitaire CHU Nancy). Spécialités : épidémiologie des risques professionnels, pathologies professionnelles

### Vice-présidente

Mme Séverine KIRCHNER – Directrice adjointe de la Direction santé confort (CSTB), coordinatrice de l'OQAI – Spécialités : chimie et pollution de l'atmosphère, air intérieur, expologie

### Membres

M. Gille AYMOZ – Chef de service qualité de l'air (Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie - ADEME) - Spécialités : physico-chimie de l'atmosphère, rejets atmosphériques (démission le 24 mars 2016).

Mme Armelle BAEZA – Professeur des universités (Université Paris Diderot) – Spécialité : toxicologie.

M. Claude BEAUBESTRE – Chef de département (Laboratoire d'hygiène de la ville de Paris - LHVP) - Spécialités : pollution de l'air intérieur, microbiologie.

M. Olivier BLANCHARD – Enseignant chercheur (Ecole des hautes études en santé publique - EHESP) – Spécialités : évaluation des risques sanitaires, pollution atmosphérique, qualité de l'air intérieur.

Mme Nathalie BONVALLOT – Enseignant chercheur (EHESP) – Spécialités : toxicologie, évaluation des risques sanitaires.

M. Patrick BROCHARD – Professeur des universités, praticien hospitalier (Université Bordeaux II – Centre hospitalier universitaire CHU Bordeaux) – Spécialités : médecine du travail, évaluation des risques sanitaires, agents polluants (démission le 15 novembre 2016).

M. Denis CHARPIN – Professeur des universités, praticien hospitalier (Aix Marseille Université) – Spécialités : médecine, agents polluants et allergènes, épidémiologie des risques liés à l'environnement.

M. Jean-Dominique DEWITTE - Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Brest) – Spécialités : Santé travail, pneumologie.

Mme Emilie FREALLE – Praticien hospitalier (Centre hospitalier régional universitaire CHRU Lille) – Spécialités : Ecologie microbienne de l'air, microbiologie analytique, évaluation et prévention du risque microbiologique, surveillance de l'environnement intérieur.

M. Philippe GLORENNEC – Enseignant chercheur (EHESP – Institut de recherche sur la santé, l'environnement et le travail, UMR Inserm 1085) – Spécialités : expologie, évaluation des risques sanitaires.

Mme Muriel ISMERT – Responsable unité impact sanitaire et exposition (Ineris) – Spécialités : écotoxicologie, évaluation des risques sanitaires, qualité de l'air intérieur (démission le 26 novembre 2014).

M. Eddy LANGLOIS – Ingénieur, responsable de laboratoire (INRS) – Spécialités : métrologie des polluants, air des lieux de travail (santé travail), surveillance et méthodes d'analyse.

Mme Danièle LUCE – Directrice de recherche (Institut national de la santé et de la recherche médicale - Inserm) – Spécialités : Epidémiologie, santé travail.

Mme Christelle MONTEIL – Enseignant-chercheur (Université de Rouen) – Spécialités : toxicologie.

Mme Anne OPPLIGER – Chef de projets (IST) – Spécialités : Santé travail, bioaérosols.

M. Loïc PAILLAT – Ingénieur, responsable technique (LCPP) – Spécialités : métrologie des polluants, air intérieur, air ambiant et air des lieux de travail.

Mme Mathilde PASCAL – Chargée de projets (InVS) – Spécialités : épidémiologie, santé environnement, air et climat. (Démission le 2 janvier 2017).

M. Emmanuel RIVIERE – Directeur adjoint (ASPA) – Spécialités : Méthode d'analyse et de surveillance, modélisation des émissions, évaluation de l'exposition.

Mme Sandrine ROUSSEL – Ingénieur hospitalier (Centre hospitalier régional universitaire CHRU Besançon) – Spécialités : microbiologie, pathologies respiratoires et allergiques, microorganisme de l'environnement.

M. Rémy SLAMA – Directeur de recherche (Inserm) – Epidémiologie environnementale, reproduction et fertilité, santé des enfants, milieux aériens et environnement, perturbateurs endocriniens

- CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » – (2013-2017) – 12 mai 2016, 20 octobre 2016, 8 décembre 2016, 12 janvier 2017, 23 février 2017, 30 mars 2017, 11 mai 2017.

### **Président**

M. Michel GUERBET – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue

### **Vice-président**

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue chez Nexter Group – Médecine du travail, toxicologie, reprotoxicité

## Membres

M. Marc BARIL - Professeur associé à l'Université de Montréal – Chimiste toxicologue, VLEP

M. Sylvain BILLET – Enseignant chercheur / maître de conférence en toxicologie à l'Université du Littoral Côte d'Opale – Toxicologie respiratoire, nanomatériaux

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

Mme Anne CHEVALIER – Epidémiologiste retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire

M. François CLINARD – Epidémiologiste à l'Institut de Veille Sanitaire – Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires

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

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à l'Institut de Veille sanitaire – Docteur es science en biochimie, toxicologie, VLEP

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

M. Guillaume GARCON – Professeur de toxicologie à l'Université de Lille 2 – Toxicologie générale, cancérologie, modèles expérimentaux, toxicologie respiratoire, pollution atmosphérique

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants - Anses – Laboratoire de Fougères- Toxicologie, génotoxicité, nanomatériaux

M. Karim MAGHNI – Professeur sous octroi agrégé à l'Université de Montréal – Toxicologie, immunologie, asthme, allergies, nanomatériaux – démission en mars 2016

Mme Véronique MALARD – Ingénieur chercheur en toxicologie au Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives, Centre de Marcoule. – Toxicologie « *in vitro* », biologie cellulaire, nanotoxicologie, protéomique.

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

M. Jean-Paul PAYAN – Chef du laboratoire Pénétration Cutanée, Cinétique et Métabolisme à l'INRS, Nancy – Pharmacien toxicologue, toxicocinétique

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

M. Alain SIMONNARD – Chef de département à l'INRS, Nancy - Pharmacien toxicologue, toxicologie générale et reprotoxicité, anatomopathologie

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

Mme Lydie SPARFEL – Professeur à l'Université de Rennes 1 / IRSET 'Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail' UMR INSERM 1085– Pharmacien Toxicologue, immunotoxicologie, toxicogénomique, cancérologie, biologie cellulaire et moléculaire

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

---

**RAPPORTEURS DU COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ « CARACTÉRISATION DES DANGERS DES SUBSTANCES ET VALEURS TOXICOLOGIQUES DE RÉFÉRENCE »**

---

M. Marc BARIL - Professeur associé à l'Université de Montréal – Chimiste toxicologue, VLEP

M. Sylvain BILLET – Enseignant chercheur / maître de conférences en toxicologie à l'Université du Littoral Côte d'Opale – Toxicologie respiratoire, nanomatériaux

M. François CLINARD – Epidémiologiste à Agence nationale de santé publique (ANSP) – Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants - Anses – Laboratoire de Fougères- Toxicologie, génotoxicité, nanomatériaux

---

**RAPPORTEUR DU COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ « EVALUATION DES RISQUES LIÉS AUX MILIEUX AÉRIENS »**

---

Mme Nathalie BONVALLOT – Enseignant chercheur (Ecole des hautes études en santé publique) – Spécialités : toxicologie, évaluation des risques sanitaires

---

**RAPPORTEUR DU GROUPE DE TRAVAIL « MÉTROLOGIE »**

---

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

---

**PARTICIPATION ANSES**

---

**Coordination et contribution scientifique**

Mme Marion KEIRSBULCK

Mme Amandine PAILLAT

Mme Cécilia SOLAL

**Secrétariat administratif**

Mme Séverine BOIX-PETRE – Anses

## SOMMAIRE

<b>Présentation des intervenants .....</b>	<b>3</b>
<b>Sigles et abréviations.....</b>	<b>12</b>
<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>16</b>
<b>Liste des figures.....</b>	<b>17</b>
1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise.....	18
<b>1.1 Contexte .....</b>	<b>18</b>
<b>1.2 Objet de la saisine .....</b>	<b>19</b>
<b>1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation .....</b>	<b>19</b>
<b>1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts.....</b>	<b>20</b>
2 Introduction .....	21
3 Informations générales.....	22
<b>3.1 Identification de la substance.....</b>	<b>22</b>
<b>3.2 Propriétés physico-chimiques.....</b>	<b>22</b>
<b>3.3 Réglementation.....</b>	<b>23</b>
3.3.1 Classification européenne .....	23
3.3.2 Le règlement (CE) n°1907/2006 dit Règlement REACH .....	23
3.3.3 Autres dispositions réglementaires.....	24
3.3.4 Réglementations relatives à la qualité de l'air intérieur .....	24
<b>3.4 Sources d'émission.....</b>	<b>26</b>
3.4.1 Milieu intérieur .....	27
3.4.1.1 Situations d'exposition.....	27
3.4.1.2 Concentrations dans l'air intérieur .....	28
3.4.1.2.1 <i>Concentrations dans l'habitat .....</i>	<i>28</i>
3.4.1.2.2 <i>Concentrations dans des locaux accueillant du public.....</i>	<i>31</i>
3.4.1.2.3 <i>Concentrations dans des bureaux.....</i>	<i>33</i>
3.4.1.2.4 <i>Concentrations dans des habitacles de véhicules en circulation et parcs de stationnement couverts.....</i>	<i>34</i>
3.4.2 Milieu extérieur .....	34
3.4.2.1 Situations d'exposition.....	34
3.4.2.2 Concentrations dans l'air extérieur .....	35
3.4.3 Ratio des concentrations intérieures/extérieures .....	35
<b>3.5 Contributions des sources d'émission aux concentrations intérieures et des voies d'exposition dans l'exposition globale .....</b>	<b>36</b>
4 Effets sur la santé.....	38
<b>4.1 Toxicocinétique .....</b>	<b>38</b>
4.1.1 Absorption.....	38
4.1.2 Distribution.....	38
4.1.3 Métabolisme.....	38
4.1.4 Elimination .....	40



<b>4.2 Toxicité aiguë</b> .....	<b>41</b>
4.2.1 Effets aigus .....	41
4.2.1.1 Chez l'Homme .....	41
4.2.1.2 Chez l'animal .....	41
4.2.2 Irritation .....	41
4.2.2.1 Chez l'Homme .....	41
4.2.2.1.1 <i>Etudes d'exposition contrôlée</i> .....	41
4.2.2.1.2 <i>Etudes cas-témoins et transversales</i> .....	47
4.2.2.1 Chez l'animal .....	48
<b>4.3 Sensibilisation respiratoire</b> .....	<b>48</b>
4.3.1 Chez l'Homme .....	48
4.3.2 Chez l'animal .....	50
<b>4.4 Toxicité chronique</b> .....	<b>50</b>
4.4.1 Chez l'Homme .....	50
4.4.2 Chez l'animal .....	63
<b>4.5 Effets sur la reproduction et le développement</b> .....	<b>63</b>
4.5.1 Chez l'Homme .....	63
4.5.2 Chez l'animal .....	63
<b>4.6 Génotoxicité</b> .....	<b>64</b>
4.6.1 Tests <i>in vitro</i> .....	64
4.6.2 Tests <i>in vivo</i> .....	64
4.6.3 Données chez l'Homme.....	64
4.6.4 Conclusion .....	65
<b>4.7 Cancérogénicité</b> .....	<b>66</b>
4.7.1 Nasopharynx.....	66
4.7.1.1 Chez l'Homme .....	66
4.7.1.2 Chez l'animal .....	67
4.7.1.3 Mécanisme d'action .....	68
4.7.1.4 Conclusion.....	69
4.7.2 Leucémies.....	69
4.7.2.1 Chez l'Homme .....	69
4.7.2.1.1 <i>Etudes expérimentales</i> .....	69
4.7.2.1.2 <i>Etudes de cohortes et cas-témoins</i> .....	70
4.7.2.1.3 <i>Méta-analyses</i> .....	73
4.7.2.2 Chez l'animal .....	73
4.7.2.3 Mécanisme d'action .....	73
4.7.2.4 Conclusion.....	74
<b>4.8 Populations sensibles</b> .....	<b>75</b>
5 Recueil des valeurs guides et valeurs toxicologiques de référence .....	77
<b>5.1 Valeurs guides</b> .....	<b>77</b>
5.1.1 Valeurs guides proposées par l'OMS (2010).....	77
5.1.1.1 Court terme.....	77
5.1.1.2 Long terme .....	77
5.1.2 Valeurs guides établies par des instances supranationales ou nationales .....	78
5.1.3 Autres valeurs guides .....	81
<b>5.2 Valeurs toxicologiques de référence par inhalation</b> .....	<b>84</b>
5.2.1 Court terme .....	84
5.2.2 Long terme.....	85
<b>5.3 Seuils olfactifs</b> .....	<b>89</b>

6	Mise à jour des VGAI françaises.....	91
<b>6.1</b>	<b>Valeurs guides proposées par l'Anses (2007).....</b>	<b>91</b>
6.1.1	Court terme.....	91
6.1.2	Long terme.....	91
<b>6.2</b>	<b>Valeurs toxicologiques de référence proposées par l'Anses en 2017.....</b>	<b>92</b>
6.2.1	Exposition aiguë .....	92
6.2.1.1	Choix de l'effet critique .....	92
6.2.1.2	Analyse des différentes valeurs par inhalation .....	92
6.2.1.3	Construction d'une VTR aiguë.....	93
6.2.1.3.1	<i>Choix de l'étude clé</i> .....	93
6.2.1.3.2	<i>Choix de la concentration critique</i> .....	97
6.2.1.3.3	<i>Ajustements</i> .....	97
6.2.1.3.4	<i>Choix des facteurs d'incertitude</i> .....	97
6.2.1.3.5	<i>Proposition de VTR aiguë par inhalation</i> .....	97
6.2.2	Exposition subchronique/chronique.....	98
6.2.2.1	Choix de l'effet critique .....	98
6.2.2.2	Analyse des différentes valeurs par inhalation .....	98
6.2.2.3	Construction d'une VTR chronique.....	99
6.2.2.3.1	<i>Choix de l'étude clé</i> .....	99
6.2.2.3.2	<i>Choix de la concentration critique</i> .....	100
6.2.2.3.3	<i>Ajustement temporel</i> .....	100
6.2.2.3.4	<i>Choix des facteurs d'incertitude</i> .....	101
6.2.2.3.5	<i>Proposition de VTR chronique par inhalation</i> .....	102
<b>6.3</b>	<b>Conclusions sur les nouvelles VGAI françaises .....</b>	<b>102</b>
7	Accompagnement des VGAI françaises .....	104
<b>7.1</b>	<b>Méthodes de mesure et stratégie d'échantillonnage du formaldéhyde dans l'air intérieur.....</b>	<b>104</b>
7.1.1	Recensement des méthodes de mesure du formaldéhyde.....	105
7.1.2	Evaluation détaillée des méthodes de mesure pour la comparaison aux VGAI .....	106
7.1.2.1	Evaluation détaillée des méthodes classées en catégorie 1A.....	109
7.1.2.2	Evaluation détaillée des méthodes classées en catégorie 1B.....	109
7.1.2.2.1	<i>Méthode n° 1 : Prélèvement actif par pompage sur cartouche imprégnée de 2,4-DNPH, désorption à l'acétonitrile et analyse par chromatographie en phase liquide et détection UV</i> .....	109
7.1.2.2.2	<i>Méthode n°8 : Prélèvement passif sur badge, filtre ou cartouche imprégnée de 2,4-DNPH, désorption à l'acétonitrile et analyse par chromatographie en phase liquide et détection UV</i> .....	119
7.1.2.3	Evaluation détaillée des méthodes classées en catégorie 2.....	130
7.1.2.4	Evaluation détaillée des méthodes classées en catégorie 3.....	130
7.1.3	Discussion sur la mesure de concentration dans l'air intérieur .....	131
7.1.3.1	Orientation sur la stratégie d'échantillonnage spatiale et temporelle :.....	131
7.1.3.2	Dispositif de mesure en continu.....	131
<b>7.2</b>	<b>Conclusions.....</b>	<b>132</b>
8	Conclusions et recommandations .....	134
9	Bibliographie.....	137
<b>9.1</b>	<b>Publications scientifiques.....</b>	<b>137</b>
<b>9.2</b>	<b>Rapports.....</b>	<b>150</b>
<b>9.3</b>	<b>Thèses et Mémoire .....</b>	<b>156</b>
	ANNEXES.....	157

<b>Annexe 1 : Données de concentration dans l'air intérieur entre 1990 et 2004.....</b>	<b>158</b>
<b>Annexe 2 : Proposition de VGAI françaises (2007) – analyse des valeurs existantes.....</b>	<b>162</b>
<b>Annexe 3 : Support technique : présentation détaillée des méthodes de mesure dans l'air des environnements intérieurs .....</b>	<b>164</b>
<b>Annexe 4 : Présentation des méthodes de mesure en continu et de détection pour la mesure du formaldéhyde (INERIS, 2013) .....</b>	<b>178</b>

## Sigles et abréviations

Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation environnement travail

ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry

BfR : Bundesinstitut für Risikobewertung (en français : institut fédéral d'évaluation des risques)

BGIA : Berufsgenossenschaftliche Institut für Arbeitsschutz (= institut allemand pour la sécurité au travail des caisses mutuelles professionnelles)

BMC : Benchmark concentration

BMCL : Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la BMC

BMCL<sub>MCA</sub> : Valeurs critiques de concentrations artérielles moyennes d'EB

BMC<sub>xL<sub>y</sub></sub> : Limite inférieure de l'intervalle de confiance à  $y\%$  de la BMC associée à un BMR de  $x$

BMR : Benchmark response level (= niveau de réponse jugé adverse)

BPC : Biocidal product committee (en français : comité des produits biocides)

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CE : Commission européenne

CES : Comité d'experts spécialisé

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CL<sub>50</sub> : Concentration létale 50%

CLI : concentration limite d'intérêt

CLH : Classification and Labelling Harmonised (en français : classification et étiquetage harmonisés)

CLP : Classification, Labelling, Packaging (en français : classification, étiquetage et emballage)

CoRAP : Community Rolling Action Plan (en français : plan d'action continu communautaire)

COV : Composés organiques volatils

CSTB : Centre scientifique et technique du bâtiment

CVF : Capacité vitale forcée

DECOS : Dutch Expert Committee on Occupational Safety (en français : comité danois d'expert en sécurité professionnelle)

DEP : Débit expiratoire de pointe

DGS : Direction générale de la santé

DNEL : Derived No Effect Level (en français : dose dérivée sans effet)

DNPH : 2,4-dinitrophényl hydrazine

DPX : DNA-Protein Crosslinks (adduits ADN-protéines)

EA : Ethylacetate (acétate d'éthyle)

EBC : Exhaled Breath Condensate (condensats de l'air exhalé)

ECHA : European chemicals agency (agence européenne sur les substances chimiques)

EFR : Exploration fonctionnelle respiratoire

ERP : établissements recevant du public

ERI : Excès de risque individuel

EPA : Environmental protection agency (agence américaine de protection de l'environnement)

FDH : Formaldéhyde déshydrogénase

FENO : Fraction expirée du monoxyde d'azote

FTE : fumée de tabac environnementale

GECU : Groupe d'expertise collective en urgence

GSH : Glutathion

GT : groupe de travail

HPLC : high pressure liquid chromatography (en français: chromatographie en phase liquide à haute performance)

HSE : Health and Safety Executive

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

IgE : Immunoglobuline de type E

INERIS : Institut national de l'environnement industriel et des risques

INRS : Institut national de recherche et sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles

INSHT : Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (institut espagnol de sécurité et d'hygiène professionnelle)

IPCS : International Programme on Chemical Safety (programme internationale sur la sécurité chimique)

LCPP : Laboratoire central de la préfecture de police

LCSQA : Laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air

LD : limite de détection

LOAEC : Low observed adverse effect concentration (concentration minimale entraînant un effet néfaste observé)

LQ : limite de quantification

MAK : Maximale arbeitsplatz-konzentration (concentration maximale des lieux de travail)

MDHS : Methods for the determination of hazardous substances (méthode de mesure pour les substances dangereuses)

MRL : Minimal Risk Level



NCI : national Cancer Institute (institut américain du cancer)

NICNAS : National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme

NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health (institut américain de santé et sécurité au travail)

NOAEC : No observed adverse effect concentration (concentration maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)

NRC : National Research Council (conseil américain de la recherche)

OEHHA : Office of Environmental Health Hazard Assessment (Californie – Etats-Unis)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OQAI : Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur

OR : Odds ratio

OSHA: Occupational Safety and Health Administration (=administration américaine de santé et sécurité au travail)

PBPK : Pharmacocinétique physiologique

RAC : Risk Assessment Committee (comité d'évaluation des risques)

RD10/50 : Concentration associée à une diminution de 10/50% du rythme respiratoire

REL : Risk exposure level

RMOA : Risk Management Options Analysis (analyse de meilleure option de gestion de risque)

RR : risque relatif

SCOEL : Scientific Committee on Occupational Exposure Levels (comité scientifique sur les limites d'exposition professionnelle)

SEv : substance evaluation report (rapport d'évaluation)

SGH : Système Global Harmonisé

SMR : Standardized mortality ratio (ratios standardisés de mortalité)

SPES: Swedish Performance Evaluation System

TCA : Tolerable concentration in air

TCEQ : Texas Commission for Environmental Quality (commission texane pour la qualité environnementale)

THF : Tétrahydrofolate

TP : type de produits

UF : Uncertainty factor (facteur d'incertitude)

UF<sub>A</sub> : Facteur d'incertitude inter-espèces

UF<sub>A-TD</sub> : Composante toxicodynamique du facteur d'incertitude inter-espèces

UF<sub>A-TK</sub> : Composante toxicocinétique du facteur d'incertitude inter-espèces

UF<sub>D</sub> : Facteur d'incertitude lié au manque de données

UF<sub>H</sub> : Facteur d'incertitude interindividuel

UF<sub>H-TD</sub> : Composante toxicodynamique du facteur d'incertitude interindividuel

UF<sub>H-TK</sub> : Composante toxicocinétique du facteur d'incertitude interindividuel

UF<sub>L</sub> : Facteur d'incertitude lié à l'utilisation d'un LOAEL ou d'une BMD

UF<sub>S</sub> : Facteur d'incertitude lié à la transposition subchronique à chronique

US-EPA : United States Environmental Protection Agency

UV : ultraviolet

VEF : Volume expiratoire forcé

VGAI : Valeurs guides de qualité d'air intérieur

VGPI : Valeurs guides pour les poussières intérieures

VLCT : valeur limite court terme

VLEP : Valeurs limites d'exposition professionnelle

VTR : Valeurs toxicologiques de référence

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Identification du formaldéhyde _____	22
Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du formaldéhyde _____	22
Tableau 3 : Classification harmonisée du formaldéhyde _____	23
Tableau 4 : Concentrations publiées en formaldéhyde dans l'air intérieur de logements en France _	29
Tableau 5 : Concentrations publiées en formaldéhyde dans l'air intérieur en France dans les locaux accueillant du public _____	32
Tableau 6 : Concentrations en formaldéhyde, en $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ mesurées en extérieur par ATMO AURA _	35
Tableau 7 : Ratio $C_{\text{int}}/C_{\text{ext}}$ du formaldéhyde (OQAI 2006) _____	36
Tableau 8 : Concentrations repères issues de la littérature pour les effets irritants chez l'Homme __	43
Tableau 9 : Résultats d'études épidémiologiques d'exposition chronique au formaldéhyde _____	51
Tableau 10 : Synthèse des études épidémiologiques sur la pollution de l'air intérieur ayant mis en relation les données de concentration en formaldéhyde avec la survenue d'effets respiratoires	55
Tableau 11: Valeurs Guides du formaldéhyde pour des expositions par inhalation _____	81
Tableau 12 : Présentation des valeurs guides proposées par d'autres pays _____	83
Tableau 13 : Valeurs de références aiguës du formaldéhyde _____	87
Tableau 14 : Valeurs de référence chroniques du formaldéhyde _____	88
Tableau 15 : Relation dose-réponse des effets irritants aigus oculaires du formaldéhyde chez l'Homme _____	94
Tableau 16 : Relation dose-réponse des effets irritants oculaires aigus du formaldéhyde chez l'Homme _____	96
Tableau 17: VGAI court terme mise à jour pour le formaldéhyde _____	102
Tableau 18 : Tableau récapitulatif des méthodes de mesurage du formaldéhyde dans l'air des lieux de travail et dans l'air intérieur _____	105
Tableau 19 : Classement des méthodes de mesure du formaldéhyde dans l'air intérieur _____	107
Tableau 20: Masse résiduelle de formaldéhyde dans les cartouches de prélèvement actif _____	112
Tableau 21 : Limite de détection et de quantification _____	114
Tableau 22 : Domaine de mesure accessible des badges/cartouches selon la durée d'exposition_	115
Tableau 23 : Taux de récupération de formaldéhyde (%) selon différentes cartouches et différentes conditions environnementales (adapté de Herrington, 2007) _____	116
Tableau 24 : Masse résiduelle de formaldéhyde dans les badges/cartouches de prélèvement passif _____	122
Tableau 25 : Capacité de piégeage des badges/cartouches _____	123
Tableau 26 : Débit d'échantillonnage des badges/cartouches _____	123
Tableau 27 : Limites de détection (LD) et de quantification (LQ) des badges/cartouches _____	124
Tableau 28 : Domaine de mesure accessible des badges/cartouches selon la durée d'exposition_	125
Tableau 29 : Plage de linéarité du détecteur selon les badges/cartouches et la durée d'exposition	129

Tableau 30 : Méthodes recommandées pour la mesure du formaldéhyde dans l'air des environnements intérieurs _____	133
Tableau 31: Synthèse des principaux résultats issus des études françaises (1990-2001) relatives à la pollution intérieure en formaldéhyde _____	158
Tableau 32: Concentrations moyennes ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) mesurées dans l'air intérieur des bâtiments en France au cours de la période 2001 – 2004 _____	158
Tableau 33 : Comparaison des concentrations médianes de formaldéhyde ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) dans l'air intérieur de logements en Europe et aux Etats-Unis _____	160
Tableau 34 : Concentrations dans l'air intérieur (pas de spécificité des bâtiments) _____	160
Tableau 35 : Paramètres descriptifs de la méthode 1 _____	164
Tableau 36 : Données de validation de la méthode 1 _____	165
Tableau 37 : Paramètres descriptifs de la méthode 8 _____	169
Tableau 38 : Données de validation de la méthode 8 _____	171

## Liste des figures

Figure 1 : Concentrations en formaldéhyde, en $\mu\text{g.m}^{-3}$ , dans la chambre principale ou pièce assimilée, issue de la campagne Logements de l'OQAI [OQAI 2006] _____	28
Figure 2 : Concentrations moyennes en formaldéhyde mesurées dans différents ERP des études recensées (LCSQA, 2013) _____	33
Figure 3 : Concentrations en formaldéhyde, en $\mu\text{g.m}^{-3}$ mesurées en extérieur, issue de la campagne Logements de l'OQAI (OQAI 2006] _____	35
Figure 4 : Contribution de l'air intérieur, l'air extérieur et le trafic automobile dans l'exposition quotidienne au formaldéhyde par voie respiratoire [European Commission, 2005c] _____	36
Figure 5 : Métabolisme du formaldéhyde (adapté de Inserm, 2001 ; ATSDR, 1999 ; IPCS, 1989) __	40
Figure 6 : Principe général (Anses, 2016) _____	104
Figure 7 : Domaine de validité et limite de quantification des méthodes classée 1B et 2 comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI recommandée par le CES AIR pour une durée d'exposition de 30 min (données en $\mu\text{g.m}^{-3}$ ). _____	108
Figure 8 : Domaine de validité et limite de quantification des méthodes classée 1B et 2 comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI recommandée par le CES AIR pour une durée d'exposition de 1 heure (données en $\mu\text{g.m}^{-3}$ ). _____	108
Figure 9 : Domaine de validité et limite de quantification des méthodes classée 1B et 2 comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI recommandée par le CES AIR pour une durée d'exposition de 4 heures (données en $\mu\text{g.m}^{-3}$ ). _____	109

# 1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise

## 1.1 Contexte

En novembre 2015, la Commission européenne (Direction Générale emploi, affaires sociales et inclusion) a mis en consultation publique des recommandations émises par le comité scientifique européen d'expertise sur les valeurs limites d'exposition professionnelle (SCOEL<sup>1</sup>) relatives au formaldéhyde. La phase de consultation était ouverte jusqu'au 17 février 2016. L'Anses, dans le cadre de sa mission pérenne sur les VLEP, se prononce habituellement sur les recommandations émises par le SCOEL, en s'appuyant sur les contributions du comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP).

L'Anses avait déjà conduit plusieurs expertises sur les valeurs de référence pour le formaldéhyde.

- Concernant le milieu du travail
  - En 2008, une valeur limite court terme (VLCT-15 min) de 500  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (0,4 ppm) a été recommandée par le CES VLEP, basée sur l'étude de Lang *et al.* (2008) protégeant des effets irritants du formaldéhyde. Une valeur limite d'exposition professionnelle-8 heures (VLEP-8h) de 250  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (0,2 ppm) a également été recommandée. Les effets critiques retenus étaient l'irritation sensorielle et l'irritation oculaire. Pour cette valeur, les études de Paustenbach *et al.* (1997) pour l'irritation oculaire et Arts *et al.* (2006) pour l'irritation sensorielle avaient été retenues comme études clés.
  - En 2014, lors de l'évaluation du formaldéhyde pour les professionnels dans le cadre du règlement REACH<sup>2</sup>, le CES « Substances chimiques visées par les Règlements REACH et CLP » (CES Reach-CLP) a considéré en première approche une DNEL long terme par inhalation basée sur l'étude clé de Lang *et al.* (2008), de 123  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (0,1 ppm). Une DNEL à court terme avait également été proposée à 246  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (0,2 ppm) fondée sur la même étude clé. L'Anses, qui avait la charge de l'évaluation des risques pour les travailleurs, a conclu à l'existence de risques quant à l'utilisation professionnelle du formaldéhyde dans plusieurs secteurs d'activités. Conformément aux pratiques de mise en œuvre du Règlement REACH, l'Anses a initié fin 2015 une analyse de la meilleure option de gestion des risques ou *Risk Management Option Analysis* (RMOA), visant à éclairer la gestion des risques professionnels générés par le formaldéhyde.
- Concernant la population générale
  - En 2007, l'Agence avait sélectionné des VTR pour le formaldéhyde par voie inhalée dans l'objectif d'une évaluation des risques pour la population

---

<sup>1</sup> Scientific committee on occupational exposure limits

<sup>2</sup> Règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil, du 18 décembre 2006, concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (Reach).



générale. L'Agence avait alors sélectionné les VTR de l'OEHHA<sup>3</sup> et l'ATSDR<sup>4</sup>, respectivement de 94 et 50  $\mu\text{g.m}^{-3}$  en exposition aiguë, et 3 et 10  $\mu\text{g.m}^{-3}$  en exposition chronique.

- Suite à cette expertise, l'Agence avait recommandé des VGAI de 50  $\mu\text{g.m}^{-3}$  pour les expositions court terme et de 10  $\mu\text{g.m}^{-3}$  pour les expositions long terme. Cette proposition reposait sur le choix des VTR de l'ATSDR. La VTR aiguë était basée sur l'étude de Pazdrack *et al.* (1993) indiquant l'apparition de signes inflammatoires infra cliniques au niveau nasal. La VTR chronique de l'ATSDR était fondée sur l'étude de Wilhelmsson et Holmstrom (1992), indiquant des modifications histologiques au niveau nasal chez des individus exposés spécifiquement au formaldéhyde dans le cadre de leur activité professionnelle.

Suite à la consultation publique du SCOEL, lancée par la Commission européenne fin 2015, l'Anses a créé un groupe d'expertise collective en urgence (GECU) « Formaldéhyde » afin de répondre à cette consultation publique et d'harmoniser et actualiser les valeurs de référence de l'Anses pour les professionnels (VLCT-15 min, VLEP-8h et DNEL professionnelles) (autosaisine 2016-SA-0257).

Au vu des conclusions du GECU concernant les valeurs en milieu professionnel, il a été jugé pertinent de réviser les valeurs de référence pour la population générale en procédant à une revue actualisée des données toxicologiques du formaldéhyde par inhalation.

## 1.2 Objet de la saisine

L'autosaisine 2017-SA-0041 a eu pour objet la révision des valeurs guides de qualité d'air intérieur proposées par l'Anses en 2008.

## 1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

Pour poursuivre les travaux d'expertise relatifs aux VGAI réalisés à l'Anses depuis 2005, une nouvelle organisation a été mise en place en janvier 2014 reposant sur les instances d'expertise suivantes :

- le comité d'experts spécialisés (CES) «Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence», appelé CES Substances, notamment chargé de l'élaboration de profils toxicologiques pour des substances chimiques en vue de dériver des valeurs de référence (VTR, VLEP, VGAI).
- le groupe de travail (GT) « Métrologie », notamment en charge de recommander des méthodes de mesures à des fins de comparaison avec les VGAI et VLEP et de documenter les niveaux de concentration et d'exposition pour les polluants étudiés.
- le CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens », appelé CES Air, chargé d'adopter in fine les travaux d'expertise VGAI dans leur globalité alimentés par les travaux du CES Substances et du GT Métrologie.

Compte tenu de ce nouveau mandat pour les CES et GT précités, une phase de concertation et de réflexion s'est ouverte en 2014 sur une éventuelle actualisation de la méthode d'élaboration (Anses, 2016), le choix des substances d'intérêt à étudier et le développement de nouvelles valeurs.

---

<sup>3</sup> Office for Environmental Health Hazard Assessment

<sup>4</sup> Agency for Toxic Substances and Disease Registry

Les données provenant de rapports de l'Anses précédemment publiés ont été reprises *in extenso* en vue de la mise à jour du profil toxicologique du formaldéhyde. Il s'agit des rapports suivants :

- Valeurs guides de qualité d'air intérieur. Le formaldéhyde (2007) ;
- Evaluation des risques sanitaires liés à la présence de formaldéhyde dans les environnements intérieurs et extérieurs. Toxicité du formaldéhyde. Etat des connaissances sur la caractérisation des dangers et choix des valeurs toxicologiques de référence (2008) ;
- Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le formaldéhyde [n°CAS : 50-00-0] (2008) ;
- *CLH report Proposal for Harmonised Classification and Labelling Based on Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2. Substance Name: FORMALDEHYDE* (2011) ;
- *Substance Evaluation Report (SeV Report) on Formaldehyde* (2014) : expertise non publiée, élaborée dans le cadre du règlement REACH ;
- Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à une analyse de la meilleure option de gestion des risques professionnels générés par le formaldéhyde (n°CAS 50-00-0) (2017).

Concernant le profil toxicologique, les données bibliographiques utilisées dans le rapport SeV susmentionné ont été complétées par les références documentaires identifiées pour l'élaboration des VLEP et DNEL professionnelles, par une recherche sur Medline et Scopus entre 2014 et 2016 et par les contributions des experts impliqués dans ces travaux.

Les travaux d'expertise ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) »

## 1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'agence ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

## 2 Introduction

Selon la définition retenue par l'Anses, une valeur guide de qualité de l'air intérieur (VGAI), est une valeur numérique associée à un temps d'exposition correspondant à une concentration dans l'air d'une substance chimique en dessous de laquelle aucun effet sanitaire ou aucune nuisance ayant un retentissement sur la santé (dans le cas de composés odorants) ne sont en principe attendus pour la population générale. Cette définition est généralement applicable dans le cadre de valeurs guides construites pour protéger d'effets à seuil de dose. Dans le cas d'effets sans seuil de dose identifié, tels que les effets cancérogènes pour lesquels un mode d'action génotoxique est évoqué, les valeurs guides sont exprimées sous la forme de niveaux de risque correspondant à une probabilité de survenue de la maladie.

Selon la nouvelle méthode d'élaboration de VGAI définie en 2011 par l'Anses, la démarche adoptée par les experts de l'Anses et appliquée dans le présent rapport au toluène repose sur les étapes suivantes :

1. Analyse critique d'une éventuelle valeur proposée spécifique pour l'air intérieur par l'OMS et adoption de celle-ci par les experts de l'Anses, si elle est jugée de bonne qualité et pertinente pour la situation étudiée ;
2. Pour les substances ne faisant pas l'objet d'une valeur proposée spécifique pour l'air intérieur par l'OMS, ou si la valeur proposée par l'OMS n'est pas jugée pertinente par les experts de l'Anses, élaboration de VGAI selon le processus suivant : Analyse de la cohérence des données de toxicocinétique, de toxicodynamie et des effets liés à la substance ainsi qu'un recueil des différentes valeurs guides (VG) et valeurs toxicologiques de référence (VTR) avec le détail de leur construction et des études de référence ;
  - a. Choix d'un ou de plusieurs effets critiques, du ou des mécanismes d'action et des durées d'exposition pertinentes (aiguë, intermédiaire, chronique) ;
  - b. Construction d'une ou de plusieurs VGAI selon les principes développés dans les guides méthodologiques publiés par l'Agence pour l'élaboration des VTR.

Au final, des VGAI sont proposées pour le ou les effets critiques retenus, le ou les mécanismes d'action établis et la ou les durées d'exposition pertinentes. Par ailleurs, les VGAI sont accompagnées de recommandations pour les méthodes de mesure et la stratégie d'échantillonnage. Enfin, une mise en perspective des valeurs établies est proposée, incluant l'identification des situations à risque ; une discussion sur la part de l'exposition via l'air intérieur par rapport à l'exposition globale et, lorsque cela est disponible, des éléments permettant la quantification du gain sanitaire lié au respect de la VGAI, sont fournis.

## 3 Informations générales

### 3.1 Identification de la substance

Tableau 1 : Identification du formaldéhyde

Identification de la substance		Sources consultées
Nom (IUPAC) :	Formaldéhyde	ECHA : <a href="https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.000.002">https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.000.002</a>
Synonymes :	Acide 2-propèneoïque ; acide prop-2-énoïque ; méthanal ; oxométhane	
N° CAS :	50-00-0	
N° CE (EINECS ou ELINCS)	201-177-9	
Formule brute :	CH <sub>2</sub> O	
Formule semi-développée :	$O = CH_2$	
Famille chimique	aldéhydes	

### 3.2 Propriétés physico-chimiques

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du formaldéhyde




Identification de la substance		Sources consultées
Forme physique à T°C ambiante	gazeux	fiche toxicologique INRS
Poids moléculaire (g.mol <sup>-1</sup> ) :	30,03	fiche Toxicologiques INRS
Point d'ébullition (°C) :	-21 à P=1013 hPa	ECHA
Point de fusion (°C) :	-118,3 à P=1013 hPa	ECHA
Densité vapeur	0,815 à -20°C	ECHA
Tension de vapeur (hPa) :	5170 à 5190 à 25°C	fiche toxicologique INRS
Solubilité dans l'eau (g.L <sup>-1</sup> ) :	400 à 20°C	ECHA
Facteur de conversion	1 ppm = 1,23 mg.m <sup>-3</sup> (T=20°C – P=1013 hPa)	rapport SCOEL/REC/125
Principales impuretés	-	ECHA

### 3.3 Réglementation

#### 3.3.1 Classification européenne

Dans le cadre de la mise en place du Système Global Harmonisé (SGH) au sein de l'Union Européenne, le règlement (CE) n°1272/2008 ou CLP (Classification, Labelling, Packaging) définit les obligations concernant la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges.

Tableau 3 : Classification harmonisée du formaldéhyde

Numéro INDEX du formaldéhyde : 605 001 00 5				
	ATP du CLP	Classes et catégories de danger	Mentions de danger	Pictogrammes
<b>Règlement (CE) N°1272/2008</b>	CLP100	Toxicité aiguë par contact avec la peau cat. 3	H311 – toxique par contact avec la peau	 GHS05
		Toxicité aiguë par ingestion cat 3	H301 – toxique en cas d'ingestion	
		Toxicité cutanée cat 1B	H 314 – cause de sévères brûlures et des dommages à l'œil	 GHS08
		Sensibilité cutanée cat 1	H317 – peut causer une allergie cutanée	
		Toxicité par inhalation de catégorie 3	H331 – toxique par inhalation	
		Mutagène cat 2	H341 – peut causer des effets génétiques	 GHS06
Cancérogène cat 1B	H350 – peut causer le cancer			

[source : ECHA :<https://echa.europa.eu/fr> consulté le 10/09/16]

#### 3.3.2 Le règlement (CE) n°1907/2006 dit Règlement REACH

Dans le cadre du règlement Reach, le formaldéhyde a fait l'objet de :

- nombreux dossiers d'enregistrement correspondant à un tonnage de plus de 1 000 000 tonnes par an.
- une évaluation dans le plan d'action continu communautaire (CoRAP) en 2013 portée par la France (Anses). Les propositions formulées concernent le rapport sur la sécurité chimique élaboré par les déclarants notamment sur les scénarios d'exposition du consommateur dans les environnements intérieurs. Il est demandé de faire une revue des données de la littérature incluant celles des déclarants sur les taux d'émissions des sources les plus importantes de formaldéhyde et leur contribution relative à la concentration totale dans l'air intérieur. L'objectif est de hiérarchiser les sources intérieures de formaldéhyde. L'exposition des consommateurs devraient prendre en compte l'exposition au formaldéhyde provenant

de sources pertinentes en distinguant des scénarios prenant en compte des sources ponctuelles.

- une analyse de meilleure option de gestion de risque (Risk Management Option Analysis ou RMOA) est en cours de réalisation par l'Anses pour la France. Une consultation publique a été organisée par le ministère chargé de l'environnement du 07/07/2017 au 31/10/2016 sur le rapport de l'Anses concernant la gestion des risques du formaldéhyde.

### 3.3.3 Autres dispositions réglementaires

Conformément à la réglementation biocide, les produits biocides contenant du formaldéhyde ne peuvent être mis sur le marché que pour les types de produits (TP) inscrits au programme d'examen des substances actives biocides, à savoir les TP 2,3 et 22 :

- TP 2 : désinfectants et produits algicides non destinés à l'application directe sur des êtres humains ou des animaux,
- TP 3 : produits utilisés pour l'hygiène vétérinaire,
- TP 22 : fluides utilisés pour l'embaumement et la taxidermie.

L'évaluation est réalisée par des Etats membres rapporteurs et le rapport d'évaluation est validé au niveau du comité des produits biocides (BPC) de l'ECHA.

Pour le formaldéhyde, l'Allemagne est l'Etat membre rapporteur pour les 3 TP (2,3 et 22). La première étape relative à l'évaluation du couple formaldéhyde/ TP 2 et 3 par l'Allemagne est terminée et des opinions du BPC ont déjà été établies en vue de leur approbation ou non par la Commission européenne.

Si le couple est approuvé, il est inscrit sur la liste des substances actives approuvées de l'Union et les produits le contenant doivent être soumis à une autorisation de mise sur le marché au niveau national ou au niveau européen. Si en revanche, le couple substance active/TP n'est pas approuvé, les produits contenant ce couple, en cours de commercialisation sont retirés du marché sous un délai de grâce d'environ 1 an.

Dans l'attente de la décision de la Commission européenne, des produits à base de formaldéhyde TP 2, 3 sont en vente sur le marché national considérant les dispositions nationales prévues dans la période transitoire. Ces produits, comme tous les produits à base d'autres substances actives biocides, sont soumis à une déclaration obligatoire dans la base de données « SIMMBAD », dans la base de l'INRS et à un étiquetage conforme au guide de l'étiquetage.

Pour le formaldéhyde TP 22, l'évaluation est encore en cours par l'Allemagne et les produits contenant le couple formaldéhyde/TP 22, actuellement en vente, sont en outre soumis à un agrément de la DGS.

La circulaire interministérielle du 25 février 2005 relative à la prise en compte des effets sur la santé de la pollution de l'air dans les études d'impact des infrastructures routières indique le formaldéhyde dans la liste de substances recommandées pour l'évaluation des risques sanitaires liés à ces infrastructures.

### 3.3.4 Réglementations relatives à la qualité de l'air intérieur

La réglementation dans le domaine de la qualité de l'air intérieur repose à la fois sur la prévention de la santé publique associée à certains polluants (amiante, radon, monoxyde de carbone (CO), tabagisme passif) mais aussi sur les engagements du Grenelle de l'environnement suivants:

- Mise en place d'un étiquetage des matériaux pouvant émettre des polluants dans l'air intérieur;



- Surveillance de la qualité de l'air intérieur dans les établissements recevant du public (ERP).

La surveillance de la qualité de l'air intérieur va se mettre en place progressivement notamment dans les établissements accueillant des enfants<sup>5</sup>. Les moyens d'aération devront être évalués et la mesure de certains polluants (formaldéhyde, du benzène, du dioxyde de carbone et tétrachloroéthylène si l'établissement est contigu à une installation de nettoyage à sec) sera réalisée dans certains établissements recevant du public<sup>6</sup>. Les mesures de polluants seront en particulier mises en regard des valeurs-guides pour l'air intérieur et de valeurs déclenchant des investigations complémentaires. À défaut de la réalisation de la campagne de mesure, l'établissement peut mettre en place un plan d'actions sur la base d'une évaluation réalisée à partir du guide pratique pour une meilleure qualité de l'air intérieur dans les lieux accueillant des enfants.

Les premières échéances pour la mise en œuvre de cette surveillance sont fixées au 1er janvier 2018 pour les établissements d'accueil collectif d'enfants de moins de 6 ans, les écoles maternelles et les écoles élémentaires puis au 1er janvier 2020 pour les accueils de loisirs, les établissements d'enseignement ou de formation professionnelle du 2nd degré<sup>7</sup>.

Conformément à la loi du 1er août 2008 relative à la responsabilité environnementale, des valeurs guides pour l'air intérieur réglementaires sont établies par le ministère chargé de l'écologie, inscrites dans le code de l'environnement.

A ce jour, des valeurs-guides pour l'air intérieur sont définies<sup>8</sup> pour le formaldéhyde et le benzène.

La valeur-guide pour le formaldéhyde est fixée pour une exposition de longue durée à 30  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , et est en vigueur depuis le 1er janvier 2015 et sera abaissée à 10  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  au 1er janvier 2023.

Dans le cadre du Grenelle de l'environnement, l'étiquetage obligatoire des produits de construction et d'ameublement ainsi que des revêtements muraux et de sol, des peintures et vernis qui émettent des substances dans l'air ambiant a été proposée et inscrite dans le code de l'environnement<sup>9</sup>.

La réglementation en France concerne les produits de construction et de décoration et les produits désodorisants à combustion avec un étiquetage obligatoire.

Les modalités de l'étiquetage sont différentes avec une information sur les émissions en COV des produits de construction et de décoration et avec une information sur les précautions d'usage des produits désodorisants à combustion<sup>10</sup>

Les produits de construction et de décoration sont considérés comme des sources non négligeables d'émission de composés organiques volatils. Face à ce constat, certains pays européens, dont la France (Anses, 2009), proposent différentes procédures de qualification des produits de construction, afin de réduire les émissions de polluants à leur source.

Les modalités de cet étiquetage<sup>11</sup> repose sur la caractérisation de dix substances et le paramètre « composés organiques volatils totaux » (COVT) à l'émission dont le

<sup>5</sup> Décret 2011-1728 du 2 décembre 2011 et décret n° 2015-1000 du 17 août 2015

<sup>6</sup> Décret n°2012-14 du 5 janvier 2012

<sup>7</sup> Décret n°2012-14 du 5 janvier 2012

<sup>8</sup> Décret 2011-1727 du 2 décembre 2011

<sup>9</sup> Article L221-10

<sup>10</sup> <http://www.consultations-publiques.developpement-durable.gouv.fr/affichage-d-informations-sur-les-precautions-d-a1283.html>

formaldéhyde. Quatre classes notées de A+ à C sont proposées ; les exigences à respecter sont des seuils limites des concentrations d'exposition définies pour chaque substance et paramètre (exprimés en  $\mu\text{g.m}^{-3}$ ). La note la plus pénalisante des différentes substances émises par un matériau est retenue sur l'étiquette. Les caractéristiques graphiques de cette dernière sont également détaillées dans l'arrêté du ministère de l'écologie : elle porte l'intitulé « Émissions dans l'air intérieur », un pictogramme, une échelle de classe et une lettre grand format correspondant à la classification du produit.

### 3.4 Sources d'émission

Le formaldéhyde se retrouve à l'état naturel dans l'environnement car il peut résulter de processus naturels tels que la combustion de la biomasse (feux de forêt par exemple), qui constitue donc une source éventuelle d'exposition de la population au formaldéhyde.

Le formaldéhyde est utilisé dans différentes industries<sup>12</sup> :

- Utilisation dans la composition des liants ou agglomérats de particules ; L'industrie du bois est la plus grande consommatrice (fabrication de panneaux, contre plaqués, charpentes°...)
- Fonderie
- dans l'industrie textile comme fixateur de tissus
- Industrie du papier
- Fabrication du caoutchouc et plastique
- Production de colles et produits de scellement
- Production de polymères
- Production de composés de revêtements pour le bâtiment
- Production de cosmétiques, de produits de soins pour l'hygiène de la personne.

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

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

---

<sup>11</sup> définies par décret n°2011-321 et arrêté du 19 avril 2011 relatif à l'étiquetage des produits de construction ou de revêtement de mur ou de sol et des peintures et vernis sur leurs émissions de polluants volatils

<sup>12</sup> Sources : ECHA : <https://echa.europa.eu/fr> et INRS : [www.inrs.fr](http://www.inrs.fr) consultés le 03/11/16

### 3.4.1 Milieu intérieur

#### 3.4.1.1 Situations d'exposition

Seul ou en combinaison avec d'autres substances chimiques, le formaldéhyde a de nombreuses utilisations dans les produits manufacturés. Il est utilisé par exemple pour l'apprêt des vêtements et des textiles, comme composant des colles et des adhésifs et comme agent de conservation dans les peintures et les revêtements.

Les sources de formaldéhyde dans l'air intérieur sont ainsi très nombreuses et comprennent notamment :

- les émissions issues des phénomènes de combustion : fumée de tabac<sup>13</sup>, bougies, bâtonnets d'encens, cheminées à foyer ouvert, appareils à combustion tels que les cuisinières à gaz, les poêles à pétrole... ;
- les meubles, armoires et matériaux de construction en agglomérés de bois, de panneaux de fibres à densité moyenne et de certains plastiques moulés ;
- les produits de bricolage comme certaines peintures au latex, papiers peints, colles, adhésifs, vernis, laques ;
- les apprêts utilisés dans certains tissus infroissables (rideaux, draps ou vêtements par exemple) ;
- les produits d'entretien comme des détergents à vaisselle, des désinfectants, des assouplissants, des nettoyeurs pour tapis, des produits pour les chaussures ;
- les cosmétiques<sup>14</sup>, tels que les produits d'hygiène corporelle (savons liquides, shampoings), les vernis à ongles ou les durcisseurs d'ongles ;
- d'autres produits de consommation tels que les insecticides.

Le formaldéhyde peut également être issu de la réactivité chimique de composés organiques insaturés avec l'ozone.

L'émission de formaldéhyde par les matériaux de construction est largement documentée. Des procédures de qualification des produits de construction basées sur leurs niveaux d'émission en polluants volatils sont proposées par différents pays dont la France. Ces procédures conduisent à identifier et à promouvoir auprès des consommateurs les matériaux de construction et les produits de décoration considérés comme « faiblement émissifs ». En 2006 et 2009, l'Agence a publié et mis à jour procédure de qualification des émissions issues des produits de construction et de décoration, qui a été utile pour élaborer la réglementation française en la matière (Anses, 2009).

Concernant les produits d'ameublement, l'Anses a souligné les multiples matériaux pouvant les constituer qui peuvent être traités, décorés ou protégés. Plus de 600 substances ont été recensées comme pouvant être émises par les produits d'ameublement. Le travail de hiérarchisation a abouti à la proposition d'une liste de 31 substances prioritaires dont le formaldéhyde

---

<sup>13</sup> Le rapport HEXPOC mentionne le fait qu'une cigarette contient environ 1500 µg de formaldéhyde. En conséquence, en admettant une consommation moyenne de 20 cigarettes par jour, les auteurs concluent que cela revient à une exposition du fumeur d'environ 31 000 µg/jour de formaldéhyde par inhalation [European Commission 2005c].

<sup>14</sup> Selon le code de la santé publique, article L5131-1 : « On entend par produit cosmétique toute substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes, ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles ».

Des travaux expérimentaux se sont intéressés aux phénomènes de transfert et de sorption (adsorption et désorption) sur les surfaces et concluent qu'ils pourraient se produire (Bourdin, 2014a ; Plaisance, 2013).

### 3.4.1.2 Concentrations dans l'air intérieur

Les données de concentration dans l'air sont autant que possible **des données françaises récentes**. Les données recensées dans le cadre des premiers travaux d'expertise sur l'élaboration de VGAI pour le formaldéhyde de l'Anses publiés en 2007 sont reprises en Annexe 1. Les données de concentrations dans l'air intérieur publiées dans la littérature ont été identifiées à partir d'une requête lancée<sup>15</sup> dans la base de données Scopus en date du 30 mars 2017 et complétées par les données de l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI) et du Laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air (LCSQA).

#### 3.4.1.2.1 Concentrations dans l'habitat

Dans les habitats en France, les données de l'OQAI sur 554 logements indiquent des concentrations en formaldéhyde dans les chambres variant de 1,3 à 86,3  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (moyenne sur 7 jours) avec une médiane à 19,6  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (OQAI, 2006). La Figure 1 illustre les distributions des concentrations retrouvées dans les logements français lors de cette campagne. Les principales données relatives à la mesure du formaldéhyde lors de la campagne nationale Logements de l'OQAI figurent en Figure 1 (OQAI 2006). Des niveaux de concentrations semblables ont été constatés lors de campagnes de mesures à plus petite échelle menées en France et sont rapportées des revues bibliographiques de l'OQAI (Mosqueron et Nedellec 2002 ; 2004a).

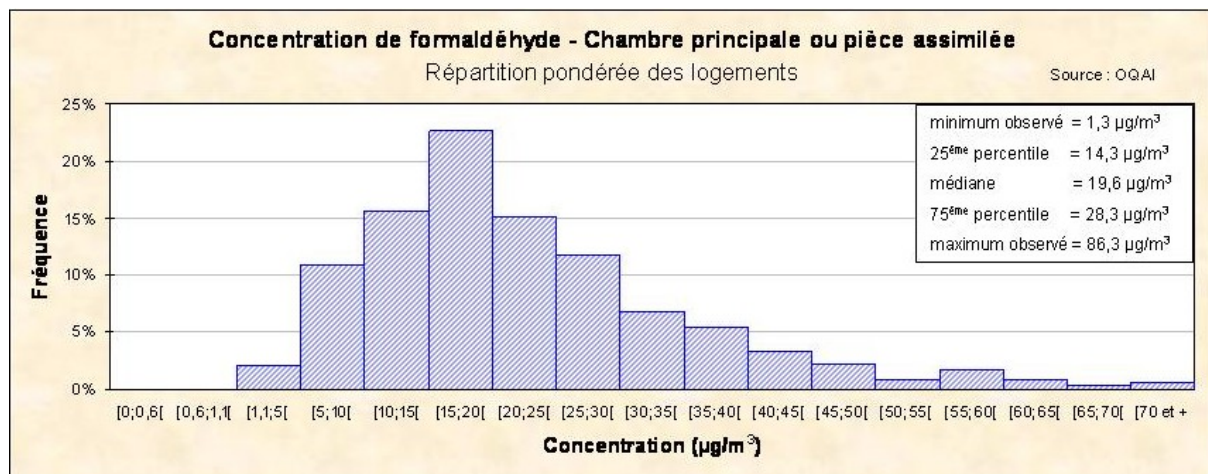


Figure 1 : Concentrations en formaldéhyde, en  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , dans la chambre principale ou pièce assimilée, issue de la campagne Logements de l'OQAI [OQAI 2006]

L'analyse statistique des données de la campagne nationale Logements réalisée par Duboudin *et al.* (2009) a mis en évidence 4 groupes de polluants présentés par ordre décroissant des corrélations intra et intergroupes. Le 3<sup>ème</sup> groupe est composé d'aldéhydes dont le formaldéhyde, l'acétaldéhyde, l'hexaldéhyde et l'acroléine corrélés entre eux à hauteur de 0,5 (OQAI, 2011). Ces résultats vont dans le sens de sources communes d'émission pour ces polluants. L'étude transversale de Billionnet *et al.* (2011) a été réalisée sur un sous-échantillon (490 Logements) de cette campagne nationale ciblant la population de plus de 15 ans et les effets respiratoires. L'article renseigne les plus fortes corrélations

<sup>15</sup> TITLE-ABS-KEY ( "formaldehyde" ) AND TITLE-ABS-KEY ( "indoor air" ) AND PUBYEAR > 2004 AND ( LIMIT-TO ( AFFILCOUNTRY , "France" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) OR LIMIT-TO ( LANGUAGE , "French" ) ) = 117publications

qui ne concernent pas l'exposition au formaldéhyde et d'a a été observée (0,65). Cette étude ne met pas en évidence d'association significative entre les symptômes de rhinites et d'asthme avec une exposition au formaldéhyde prise individuellement ( $ORa^{16}= 1,43$  ( $IC95^{17} : 0,8-2,4$ )) en considérant une variable binaire (0 si exposition  $<28,03 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (3<sup>ème</sup> quartile) et 1 si exposition supérieure à ce quartile) ni pour le score globale établie pour l'exposition aux aldéhydes ( $ORa=1,05$  ( $IC95^4 : 0,9-1,2$ )).

L'analyse statistique des données concernant les variables socio-économiques des ménages a fait ressortir comme prédicteurs des concentrations en formaldéhyde (Brown, 2015) : statut d'emploi (haut niveau, qualifié, revenu élevé), densité d'occupation (suroccupation).

Une autre analyse des données françaises a porté sur les relations entre les concentrations de  $\text{CO}_2$  et d'autres polluants de l'air intérieur à partir de campagnes de mesures dans les logements, les écoles et crèches, et les bureaux. Des corrélations positives significatives entre le  $\text{CO}_2$  et certains polluants, en particulier le formaldéhyde (dans les logements, pas dans les bureaux) mais faibles (Anses, 2013 ; Ramalho, 2015).

Dans le cadre des actions de l'OQAI dédiées aux bâtiments performants en énergie, des données de concentration ont été publiées pour 63 logements de bâtiments PREBAT (Plateforme de recherche et d'expérimentation sur l'énergie dans le bâtiment). Des mesures ont été réalisées dans la chambre et le séjour à 2 périodes différentes de l'année correspondant l'une à période de chauffe et l'autre sans. La concentration médiane est de  $17,2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (maximum à  $38,4 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) (OQAI, 2017). La comparaison avec les données de la campagne nationale Logement fait apparaître une différence significative en période de chauffe ( $p<0,001$ ) et de hors-chauffe ( $p<0,01$ ). Pour ces deux périodes d'enquête, les concentrations moyennes en formaldéhyde des logements de cette étude sont inférieures à celles de la campagne nationale logements comme l'ont confirmé les résultats des tests unilatéraux

Le Tableau 4 synthétise les articles publiés sur les 10 dernières années dans la littérature rapportant des concentrations en formaldéhyde mesurées dans l'air intérieur de logements en France.

**Tableau 4 : Concentrations publiées en formaldéhyde dans l'air intérieur de logements en France**

Étude Source	Ville (région)	Description de l'étude	Données sur la technique de mesure	Concentration mesurée
Marchand <i>et al.</i> 2006	Strasbourg et sa banlieue	22 logements dont 5 situés à la campagne 4 catégories définies en fonction de la surface au sol : 6 maisons de 20 à 50 m <sup>2</sup> ; 6 de 50 à 80 m <sup>2</sup> ; 3 de 80 à 120 m <sup>2</sup> et 7 de plus de 120 m <sup>2</sup> Septembre 2004 et janvier 2005	Prélèvement actif de 20 à 90 minutes Tube imprégné de 2,4 DNPH Extraction acétonitrile Analyse CLHP-UV	n=16 35,7 – 46,1 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ en moyenne [13,3 – 123,4]  Lors de l'expérience de tabagisme (5 cigarettes) 217,1 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ en moyenne [213 – 221,1]

<sup>16</sup>Ajustement au genre, à l'âge, aux habitudes tabagiques, à l'humidité relative, période de l'enquête, à la présence d'animaux, à la présence de moisissures, au niveau élevée d'études e et à la pollution extérieure. .

<sup>17</sup> Valeur approximative issue de la lecture graphique des Fig 3 et 4 de l'article (Billionnet, 2011)



Étude Source	Ville (région)	Description de l'étude	Données sur la technique de mesure	Concentration mesurée
Marchand et al. 2008	Strasbourg et sa banlieue (partie d'une étude cas/témoins sur des sujets asthmatiques)	162 logements 2 prélèvements simultanés dans la chambre et le salon de chaque logement Février 2004 à mai 2004 et octobre 2004 à mai 2005	Prélèvement actif de 30 à 95 minutes Tube avec 2 cartouches en série imprégnée de 2,4 DNPH Extraction acétonitrile Analyse CLHP-UV	n=162 (2 <sup>ème</sup> série de mesure) 29,2 µg.m <sup>-3</sup> (SD±14,6) (médiane) [7-83]
Dassonville et al. (2009) Roda et al. (2013)	Paris (Ile de France, Cohorte de naissance PARIS)	196 logements de 1 à 4 visites sur la première année de vie de l'enfant (1,6,9 et 12 mois)	Prélèvement passif (Radiello®), Support Florisil imprégné de 2,4 DNPH, sur 7 jours Désorption à l'acétonitrile Analyse HPLC-UV	n variant de 157 à 187 7,7 à 19,4 µg.m <sup>-3</sup> (médiane) Variance au sein des logements / variance entre les logements : ( $\sigma^2W/\sigma^2b$ ) = 0,734 Corrélation des concentrations en formaldéhyde avec celles du pentanal et hexanal (r~0,4)
Rancière et al. (2011)		196 logements de 1 à 2 visites Février 2003 et juin 2006		Hiver : n=185 17,1 µg.m <sup>-3</sup> (médiane) Été : n=180 21 µg.m <sup>-3</sup> (médiane) Niveau plus élevé en été (p<0,001). Analyse de la variabilité des niveaux en formaldéhyde : concentration en styrène, en NO <sub>2</sub> et en O <sub>3</sub> dans l'air extérieur
Hulin et al. (2010)	Clermont-Ferrand et zones rurales voisines (Auvergne, Etude cas-témoins)	114 logements 2003-2004 (été/hiver) sur Clermont-Ferrand 2006-2007 sur les zones avoisinantes	Prélèvement passif (Radiello®) sur 7 jours	n =112 19,2 µg.m <sup>-3</sup> (médiane) [3,7-75,1] Différence de concentration significative dans cette étude épidémiologique entre la zone urbaine et rurale (p<0,05) et entre les cas-témoins (p= 0,0182)
Annesi-Maesano et al. (2013) Bentayeb et al. (2015)	Reims (Etude européenne (GERIE <sup>18</sup> ))	9 maisons de retraite au niveau européen Mai à juillet 2010	Prélèvement passif (Radiello® ou autre) sur une semaine	7,21 µg.m <sup>-3</sup> (moyenne)
Derbez et al. (2014)	4 régions de France (Centre, Pays-de-la-Loire, Ile-de-France and	7 maisons neuves individuelles - BBC	Prélèvement passif (Radiello®) Support Florisil imprégné de 2,4	concentrations variant de 13 et 41,7 µg.m <sup>-3</sup> (Été) et 12 et 39,7 µg.m <sup>-3</sup> (Hiver). Maximum = 61,3 µg.m <sup>-3</sup>

<sup>18</sup>GERIE: Geriatric study on health effects of air quality in nursing homes in Europe



Étude Source	Ville (région)	Description de l'étude	Données sur la technique de mesure	Concentration mesurée
	Rhône-Alpes)	Entre février 2009 et juillet 2010 (avant occupation, été et hiver)	DNPH, sur 7 jours Analyse HPLC-UV	(pré-occupation)  Ratio médian de 1,03 par rapport aux concentrations médianes de la campagne logement de l'OQAI
Dallongeville <i>et al.</i> (2016)	(Bretagne ; cohorte PELAGIE)	150 maisons (120 en zone rurale et 30 en zone urbaine) Septembre 2012 à octobre 2013	Prélèvement passif (Radiello®) imprégné de 2,4 DNPH sur 5 jours Extraction à l'acétonitrile Analyse HPLC-UV	n = 147 28,6 µg.m <sup>-3</sup> (médiane) [7,1–113] Corrélation entre les concentrations de différents aldéhydes (formaldéhyde, acétaldéhyde et hexanal)

#### 3.4.1.2.2 Concentrations dans des locaux accueillant du public

Les établissements recevant du public (ERP) sont définis à l'article R123-2 du Code de la construction et de l'habitation, comme « tous bâtiments, locaux et enceintes dans lesquels des personnes sont admises, soit librement, soit moyennant une rétribution ou une participation quelconque, ou dans lesquels sont tenues des réunions ouvertes à tout venant ou sur invitation, payantes ou non. Sont considérées comme faisant partie du public toutes les personnes admises dans l'établissement à quelque titre que ce soit en plus du personnel ».

Le terme d'ERP regroupe un très grand nombre d'établissements comme les cinémas, théâtres, magasins (de l'échoppe à la grande surface), bibliothèques, établissements d'enseignement, hôtels, restaurants, hôpitaux, etc. que ce soient des structures fixes ou provisoires (chapiteau, structures gonflables).

Les données de concentrations en formaldéhyde dans l'air intérieur des ERP mesurées en France sont synthétisées dans le Tableau 5. Il s'agit des articles publiés dans la littérature sur les 10 dernières années.

En lien avec la réglementation portant sur la surveillance de la qualité de l'air dans les écoles et crèches décidée à l'occasion du Grenelle de l'Environnement, une campagne pilote (2009-2011) a été financée par le ministère chargé de l'écologie. Les résultats de la première phase couvrant 13 régions de France ont été publiés (Michelot, 2011 ; 2013).

Globalement, les niveaux de concentration en formaldéhyde mesurés dans différents types d'ERP en France sont légèrement plus faibles que dans les logements.

L'OQAI a élargi son champ d'actions aux lieux de vie accueillant les enfants avec le lancement d'une campagne nationale « écoles et crèches » en 2013 avec 600 classes en France étudiées entre 2013 et 2016. Au-delà de leur implication dans la campagne pilote de surveillance, les AASQA ont également mené plusieurs campagnes de mesure de la qualité de l'air intérieur dans différents environnements (enceintes ferroviaires, bâtiments performants en énergie, ...).

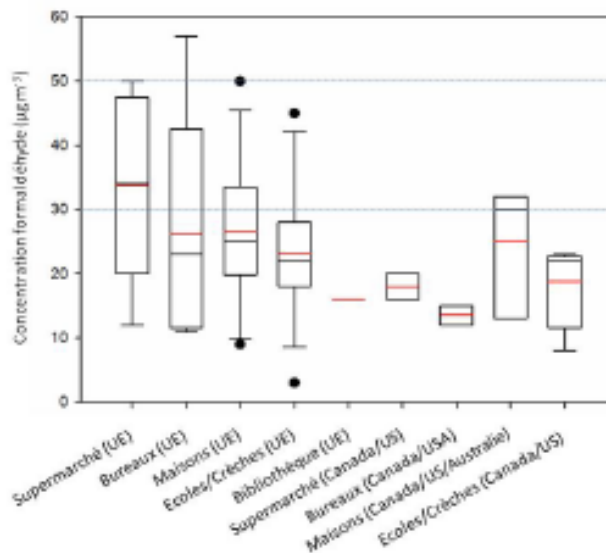
Dans le cadre de la campagne pilote du programme de l'OQAI consacré aux écoles, la moyenne des concentrations en formaldéhyde dans l'air intérieur est de 19 µg.m<sup>-3</sup> en période de chauffe et 31 µg.m<sup>-3</sup> en période de hors-chauffe. Sur l'ensemble des classes investiguées (n=51), la concentration médiane en formaldéhyde est de 19,2 µg.m<sup>-3</sup> (maximum = 66,2 µg.m<sup>-3</sup>) (Canha, 2016).

**Tableau 5 : Concentrations publiées en formaldéhyde dans l'air intérieur en France dans les locaux accueillant du public**

Étude Source	Ville (région)	Description de l'étude	Données sur la technique de mesure	Concentration mesurée
Marchand <i>et al.</i> 2006	Strasbourg et sa banlieue	Différents ERP : centre commercial, gare, aéroport, parking souterrains, librairies Septembre 2004 et janvier 2005	Prélèvement actif de 20 à 90 minutes Tube imprégné de 2,4 DNPH Extraction acétonitrile Analyse CLHP-UV	n=27 moyenne allant de 5,7 – 63,9 $\mu\text{g.m}^{-3}$ [4,4 – 73,8]
Allou <i>et al.</i> 2008	Strasbourg et environs (Alsace)	20 bibliothèques universitaires Mai et juin 2005	Prélèvement passif (Radiello®), Support Florisil imprégné de 2,4 DNPH, sur 4 à 7 jours (Débit de diffusion : 99 mL.min <sup>-1</sup> ) Désorption à l'acétonitrile Analyse HPLC-UV	n = 20 28,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$ en moyenne
Roda <i>et al.</i> (2011)	Paris (Ile de France, Cohorte de naissance PARIS)	28 crèches	Prélèvement passif (Radiello®), Support Florisil imprégné de 2,4 DNPH, sur 5 jours Désorption à l'acétonitrile Analyse HPLC-UV	Hiver : 10,2 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (médiane) Eté : 14,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (médiane) [4,8 – 40,1]
Michelot <i>et al.</i> (2011)		13 régions 160 écoles et crèches – 431 salles de classes septembre 2009 à mai 2010		n =431 15,9 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (médiane) [3,7–75,1] Ecart moyen entre la mesure « été » et « hiver » : 4 $\mu\text{g.m}^{-3}$
Ramalho <i>et al.</i> (2015)	France campagne pilote de la surveillance réglementaire	310 écoles et crèches – 896 salles de classes 2009-2011	Prélèvement passif (Radiello®) sur 4,5 jours Analyse par HPLC-UV Mesure sur 2 périodes (été et hiver)	Crèches n=278 12 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (médiane) [2,5–181] Ecoles maternelles n=297 19 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (médiane) [2–98] Ecoles élémentaires n=769 17 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (médiane) [1,6 - 70]
Annesi-Maesano <i>et al.</i> (2012) Banerjee <i>et</i>	Bordeaux, Clermont-Ferrand, Créteil, Marseille, Strasbourg et	108 écoles – 401 classes (CM1 et CM2) Mars 1999 et octobre 200	Prélèvement passif (Radiello®) sur 5 jours (Débit de diffusion : 20,4 mL.min <sup>-1</sup> )	n=540 21,54 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (moyenne ; SD 15,54)

Étude Source	Ville (région)	Description de l'étude	Données sur la technique de mesure	Concentration mesurée
al. (2012)	Reims  (Etude ISAAC <sup>19</sup> – volet français)		Analyse par HPLC	[12-55] <sup>20</sup>
Verrielle et al. (2014)	(Nord et Alsace ; Etude MERMAID)	10 écoles avec une faible consommation énergétique (primaire, secondaire et supérieure)  2013	Prélèvement passif (Radiello®) imprégné de 2,4 DNPH sur 4,5 jours Extraction à l'acétonitrile Analyse HPLC-UV	~ 13 µg.m <sup>-3</sup> (médiane)  [9 – 37]

Une étude bibliographique réalisée par l'INERIS dans le cadre de ses missions pour le LCSQA fait un état des lieux des niveaux de concentration en formaldéhyde dans l'air intérieur axé principalement sur les ERP couvrant jusqu'à l'année 2012 (LCSQA-INERIS, 2013). La synthèse des données recensées dans cette étude bibliographique souligne que 75 % des concentrations moyennes en formaldéhyde tout milieu et toute localisation confondue (exceptée la Chine qui présente des niveaux de concentration moyens élevés > 50 µg.m<sup>-3</sup>), sont comprises entre 0 et 30 µg.m<sup>-3</sup>, 23 % entre 30 et 50 µg.m<sup>-3</sup> et 2 % sont supérieures à 50 µg.m<sup>-3</sup>. En Europe, les données de concentration dans les supermarchés sont globalement plus élevées suivies par celles dans les bureaux par rapport aux logements et écoles/crèches. Les données nord-américaines recensées indiquent des niveaux de concentration plus faibles qu'en Europe (Figure 2).



**Figure 2 : Concentrations moyennes en formaldéhyde mesurées dans différents ERP des études recensées (LCSQA, 2013)**

#### 3.4.1.2.3 Concentrations dans des bureaux

Très peu d'études ont mesuré les concentrations intérieures en formaldéhyde dans les

<sup>19</sup> ISAAC

<sup>20</sup> En italique les valeurs sont approximatives car issues de la lecture graphique de figure.

bureaux. Les données recensées dans le cadre de la précédente expertise (Annexe 1) décrivaient des concentrations globalement plus élevées que dans les logements.

Un inventaire de l'OQAI sur la période 2009-2012 a recensé uniquement 8 études s'intéressant à des immeubles de bureaux (OQAI, 2014). Le projet européen Officair (2010-2014) impliquant 13 partenaires dont le CSTB a permis de disposer de premiers résultats sur les concentrations intérieures en formaldéhyde dans 37 immeubles de bureaux dont 9 en France sur différentes saisons.

Les immeubles français étaient situés à Paris, Meylan et Strasbourg. Les concentrations moyennes arithmétiques en formaldéhyde dans l'air intérieur en fonction des saisons étaient de  $15 \mu\text{g.m}^{-3}$  en été et  $7 \mu\text{g.m}^{-3}$  en hiver (les niveaux moyens et médians à l'échelle de tous les immeubles étaient respectivement de 16 et  $14 \mu\text{g.m}^{-3}$ ,  $n=143$ ) (Mandin, 2017).

L'OQAI a lancé en 2013 une campagne nationale « Bureaux » articulée en 2 phases ; la deuxième devant intégrer des mesures de la qualité de l'air intérieur.

#### 3.4.1.2.4 Concentrations dans des habitacles de véhicules en circulation et parcs de stationnement couverts

Il existe très peu de travaux rapportant des mesures de formaldéhyde dans les habitacles automobiles. Le niveau moyen de concentration en formaldéhyde mesuré de  $63,9 \mu\text{g.m}^{-3}$  dans un parc de stationnement souterrain avec le moteur d'un véhicule en marche à 5 mètres du préleveur était le plus élevé de l'étude de Marchand *et al.* (2006). Dans le cadre de travaux d'expertise de l'Agence publié en 2007 relatifs aux parcs de stationnement couverts, le Laboratoire central de la préfecture de police (LCCP) a procédé à des mesures de formaldéhyde dans 3 parkings souterrains de la ville de Paris (voitures particulières exclusivement). Les prélèvements actifs sur cartouches Sep-Pack pendant 8 heures fournissent des concentrations allant de  $11 \mu\text{g.m}^{-3}$  à  $36 \mu\text{g.m}^{-3}$  (6 mesures ; moyenne arithmétique à  $22 \mu\text{g.m}^{-3}$ ). Dans les mêmes parkings, les prélèvements par tubes passifs exposés 4 jours donnent des concentrations allant de  $10 \mu\text{g.m}^{-3}$  à  $22 \mu\text{g.m}^{-3}$  (9 tubes ; moyenne arithmétique à  $17 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) (Anses, 2007).

Des mesures dans l'habitacle de différents modes de transport en agglomération parisienne indiquent une concentration moyenne et maximale plus faible (respectivement inférieure à  $20 \mu\text{g.m}^{-3}$  et  $45 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) (LCCP/LHVP/RATP, 2010).

### 3.4.2 Milieu extérieur

#### 3.4.2.1 Situations d'exposition

Les sources anthropiques majeures de formaldéhyde dans les environnements extérieurs sont liées au trafic routier. Tous les moteurs à combustion interne peuvent produire du formaldéhyde (combustion incomplète), en fonction du type de moteur, de la composition du carburant, du dispositif anti-pollution, de la température ou encore de l'âge du véhicule. Les autres sources en air extérieur sont issues des processus de combustion (centrales thermiques, incinérateurs, écobuage...). A l'instar de ce qui est observé dans l'air intérieur, le formaldéhyde peut aussi être issu de la réactivité chimique des composés organiques insaturés avec l'ozone (European Commission, 2005a & 2005b ; INERIS, 2005 ; Santé Canada, 2001 ; CIRC, 2004).

### 3.4.2.2 Concentrations dans l'air extérieur

En France, dans les environnements extérieurs, les concentrations sont moindres. La valeur maximale relevée lors de la dernière campagne de mesure menée par l'OQAI était de 15,4  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (moyenne sur 7 jours) avec une médiane à 1,9  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (voir Figure 3) (OQAI 2006).

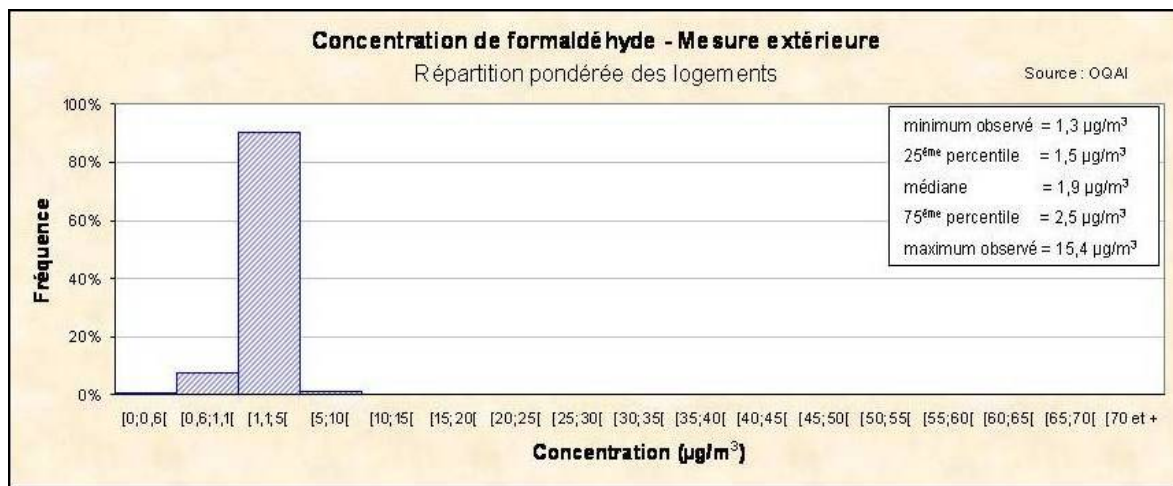


Figure 3 : Concentrations en formaldéhyde, en  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  mesurées en extérieur, issue de la campagne Logements de l'OQAI (OQAI 2006)

Les valeurs mesurées par l'OQAI sont proches des niveaux observés lors de précédentes campagnes de mesures faites en France (Mosqueron et Nedellec 2002 ; 2004a).

Atmo AURA (auvergne Rhône-Alpes) réalise depuis 2007 des mesures de formaldéhyde dans l'air ambiant sur 2 sites urbains. Les teneurs en formaldéhyde mesurés sont synthétisés dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Concentrations en formaldéhyde, en  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  mesurées en extérieur par ATMO AURA

Étude Source	Ville (région)	Données sur la technique de mesure	Concentration mesurée
ATMO AURA	Grenoble	tubes passifs sur 1 semaine depuis 2007	n=461 moyenne = 2 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ médiane = 2,1 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ [0,6 – 5,3]
	Lyon	tubes passifs sur 1 semaine en 2012 et 2013	n = 89 moyenne = 2,2 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ médiane = 2,2 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ [1,1 – 3,8]

Les données du rapport HEXPOC, recueillies dans de nombreux pays (Pays-Bas, États-Unis, Italie, Brésil, Allemagne, Mexique et Canada) donnent des concentrations de 1,5 à 16,4  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  avec une moyenne à 7,2  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (déviations standard 5,1  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ), sans pour autant préciser les pas de temps utilisés pour ces mesures (European Commission, 2005c).

### 3.4.3 Ratio des concentrations intérieures/extérieures

Le Tableau 7 présente les ratios entre les concentrations de formaldéhyde intérieures et extérieures pour les logements français, calculés grâce aux mesures effectuées lors de la campagne logements de l'OQAI. Ces données confirment que l'air intérieur contribue de manière beaucoup plus importante que l'air extérieur à l'exposition respiratoire de la population générale, compte tenu des niveaux mais aussi des temps que l'on peut associer à l'exposition en air intérieur.

Tableau 7 : Ratio  $C_{int}/C_{ext}$  du formaldéhyde (OQAI 2006)

Nombre de logements pris en compte pour le calcul du ratio	Effectif national représenté	% de logements pour lesquels $C_{int} < LD^*$ $C_{ext} < LD^*$	% de logements pour lesquels $C_{int} < LD^*$ $C_{ext} \geq LD^*$	Répartition pondérée des logements (%) en fonction de la valeur du Ratio $C_{int}/C_{ext}$				% de logements pour lesquels $C_{int} \geq LD^*$ $C_{ext} < LD^*$
				]0 ; 1[	]1 ; 5[	]5 ; 50[	> à 50	
523	22 311 876	0,0	0,0	0,0	16,1	83,3	0,1	0,5

\* LD : Limite de Détection

### 3.5 Contributions des sources d'émission aux concentrations intérieures et des voies d'exposition dans l'exposition globale

Au vu des mesures dans différents environnements rapportées dans ce chapitre, l'exposition de la population générale serait de l'ordre du  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  avec des concentrations intérieures supérieures à celles mesurées dans l'air extérieur.

Le rapport HEXPOC indique une contribution de l'air intérieur de 98%, de l'air extérieur de 1% et de l'air intérieur dans les transports de 1%, dans l'exposition globale respiratoire pour la population générale (les calculs sont fondés sur des données de budget espace-temps comprenant différents environnements) Comme schématisé en Figure 4, l'essentiel de l'exposition atmosphérique au formaldéhyde est liée à sa présence à des niveaux variables dans l'air des environnements intérieurs. (European Commission, 2005c).

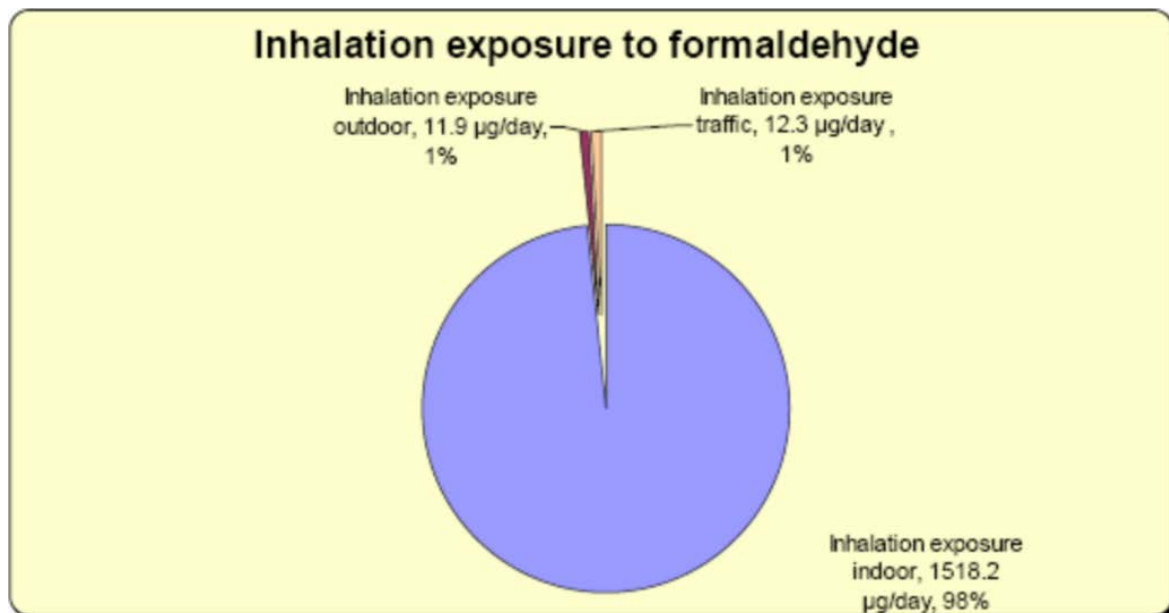


Figure 4 : Contribution de l'air intérieur, l'air extérieur et le trafic automobile dans l'exposition quotidienne au formaldéhyde par voie respiratoire [European Commission, 2005c]

Le formaldéhyde est un composé très volatil dont les principales sources dans l'environnement sont liées au processus de combustion de matières organiques, à l'émission de matériaux de construction, de décoration et d'ameublement ainsi que l'usage de produits de consommation. Le formaldéhyde est généralement mesuré dans l'air intérieur en mélange associant d'autres aldéhydes et composés organiques volatils.

Des travaux récents de l'Ecole des Mines de Douai ont porté sur la caractérisation des sources de formaldéhyde afin d'identifier leurs contributions aux concentrations dans l'air



intérieur ainsi que les moyens de réduction des expositions (Plaisance, 2011 ; Desauziers, 2015). Les matériaux à base de bois émettent principalement des aldéhydes dont le formaldéhyde.

Dans le cadre des investigations environnementales de la cohorte Paris, des niveaux plus élevés de formaldéhyde est associé à la déclaration des parents sur l'utilisation des produits de nettoyage et désodorisants au moins une fois par semaine. Les habitudes tabagiques ont à l'inverse un impact faible sur les niveaux de formaldéhyde dans cette étude (Dassonville, 2009).

Au niveau des analyses des données de la campagne nationale Logement de l'OQAI, l'influence de la saison ainsi que l'influence des paramètres de confort (température et humidité relative) ressort avec des niveaux plus élevés en saison chaude (avril à septembre) qu'en saison froide (octobre – mars) (Langer, 2016).

Concernant les voies d'exposition aux COV, il est en général considéré uniquement l'exposition par inhalation voire par ingestion. Celles-ci sont mieux appréhendées notamment dans le cadre de la démarche d'évaluation des risques sur la santé. L'adsorption de la substance dans l'organisme est considérée par défaut comme totale.

Des travaux récents se sont intéressés à la voie cutanée qui est classiquement considérée comme négligeable. L'exposition aux polluants organiques de l'air intérieur présents en phase gazeuse par voie cutanée a été étudiée notamment pour des composés semi-volatils (phtalates, parabènes...) (Fogh and Andersson, 2000 ; Little, 2012 ; Weschler and Nazaroff, 2008 et 2012). Le rôle des vêtements est aussi appréhendé dans ce cadre (Morrison, 2015 ; Morrison, 2016). Weschler et Nazaroff (2014) s'est intéressée à l'exposition cutanée aux polluants organiques en phase gazeuse de façon plus large, en considérant ceux classiquement mesurés dans l'air intérieur. Cet article montre que pour le formaldéhyde que l'exposition cutanée via l'air n'est pas importante par rapport à l'exposition par inhalation.

## 4 Effets sur la santé

Les parties ci-dessous ont été reprises du rapport relatif à l'élaboration de VTR pour le formaldéhyde (Anses, 2017c). Les références bibliographiques citées ci-dessous peuvent y être consultées.

### 4.1 Toxicocinétique

Le formaldéhyde est un composé endogène formé naturellement par l'organisme, par catabolisme de la glycine et de la sérine (acides aminés). Il est ensuite utilisé pour la synthèse des bases puriques. Sa concentration physiologique sanguine est d'environ  $100 \mu\text{mol.L}^{-1}$ , soit  $3 \mu\text{g.g}^{-1}$  (BfR, 2006b).

#### 4.1.1 Absorption

Chez les rongeurs (respiration exclusivement nasale), la rétention du formaldéhyde se fait principalement au niveau de la cavité nasale (Chang *et al.*, 1983 ; ATSDR, 1999). Chez les primates et l'Homme (respiration oronasale), la rétention se fait au niveau de la cavité nasale, mais également des muqueuses orales, de la trachée et des bronches proximales (Monticello *et al.*, 1989 ; Casanova *et al.*, 1991). Ces différences entre espèces conduisent à des différences de localisation des lésions du tractus respiratoire supérieur engendrées par le formaldéhyde.

Six volontaires ont été exposés à  $2,3 \text{ mg.m}^{-3}$  de formaldéhyde pendant 40 minutes. Il n'a pas été observé de différences entre les niveaux sanguins de formaldéhyde avant et après exposition respiratoire ( $2,61 \pm 0,14 \mu\text{g.g}^{-1}$  et  $2,77 \pm 0,28 \mu\text{g.g}^{-1}$ ). La même observation a été faite chez des rats Fischer 344 : les niveaux sanguins en formaldéhyde étaient de  $2,24 \pm 0,07 \mu\text{g.g}^{-1}$  chez les non exposés, et  $2,25 \pm 0,07 \mu\text{g.g}^{-1}$  chez les rats exposés à  $17,7 \text{ mg.m}^{-3}$  pendant 2 heures (Heck *et al.*, 1985). Enfin, une exposition à  $7,4 \text{ mg.m}^{-3}$  pendant 6 heures chez le singe n'a pas non plus montré d'augmentation des concentrations sanguines en formaldéhyde (Casanova *et al.*, 1988).

Patterson *et al.* (1986) ont observé une rétention pulmonaire supérieure à 93%, indépendante de la concentration reçue, chez des rats exposés à 2,5 ; 7,5 ; 18,5 ou  $61,5 \text{ mg.m}^{-3}$  de formaldéhyde pendant 30 minutes.

Dans tous les cas, la rétention semble être limitée au site de premier contact du fait de la réactivité du formaldéhyde avec les macromolécules biologiques, ce qui limite son passage systémique (ATSDR, 1999). Ceci est également observé lors d'une exposition par voie orale et cutanée.

#### 4.1.2 Distribution

Après inhalation de formaldéhyde radiomarqué au carbone 14 chez des rats ( $18 \text{ mg.m}^{-3}$  pendant 6 heures), la radioactivité est retrouvée principalement dans l'œsophage et la trachée, et à un moindre degré dans les reins, le foie, les intestins et les poumons (ATSDR, 1999).

#### 4.1.3 Métabolisme

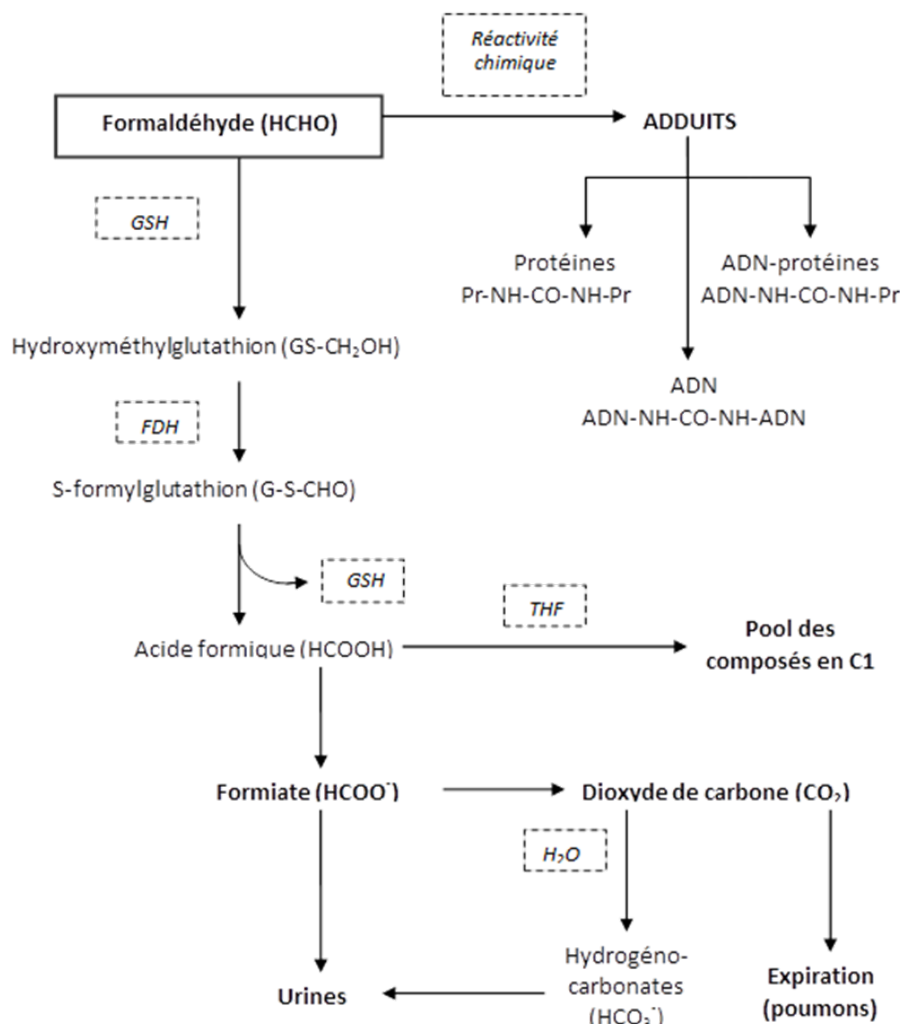
Le formaldéhyde est rapidement métabolisé en formiate puis en  $\text{CO}_2$  par plusieurs enzymes cellulaires hydrosolubles, la plus importante étant la formaldéhyde déshydrogénase  $\text{NAD}^+$ -

dépendante (FDH). Le formaldéhyde réagit rapidement avec le glutathion (GSH) pour former dans une première étape l'hydroxyméthylglutathion (GS-CH<sub>2</sub>OH) qui est ultérieurement oxydé en présence de la FDH en S-formylglutathion (G-S-CHO). L'hydrolyse de ce composé libère du glutathion et un ion formiate (HCOO<sup>-</sup>) qui est soit éliminé dans les urines, soit oxydé en CO<sub>2</sub> éliminé surtout au niveau pulmonaire ou intégré dans le pool des composés en C1 via la voie dépendante du tétrahydrofolate (THF) (ATSDR 1999, BfR, 2006b). Ce mécanisme est saturable. D'autres enzymes proches (autres aldéhydes déshydrogénases) ayant une forte affinité avec le formaldéhyde libre peuvent contribuer à son métabolisme à plus forte concentration. Les enzymes impliquées dans le métabolisme du formaldéhyde sont bien conservées entre les espèces animales et l'Homme (BfR, 2006b).

Quand il n'est pas métabolisé, le formaldéhyde peut, en raison de sa forte réactivité avec les groupements fonctionnels des molécules, se lier de manière covalente avec les sites nucléophiles des protéines, des petites et moyennes molécules et de l'ADN (ATSDR 1999, National Institute for Working Life, 2003). Cette voie est à l'origine de la formation d'adduits ADN-protéines (DPX) dans la muqueuse nasale, jouant un rôle crucial dans le mécanisme d'action cancérigène du formaldéhyde au niveau du nasopharynx. Par inhalation, le formaldéhyde n'induirait la formation de ces adduits qu'au site de contact. Aucune augmentation des DPX au niveau de la moelle osseuse n'a été observée chez des rats exposés jusqu'à 18,5 mg.m<sup>-3</sup> ou des singes Rhésus exposés jusqu'à 7,4 mg.m<sup>-3</sup> (Heck et Casanova, 2004).

Golden (2011) rapporte les résultats de l'étude de Lu *et al.* (2010) confirmant la formation d'adduits à l'ADN chez des rats F344 à 10 ppm d'isotopes <sup>13</sup>CD<sub>2</sub>-formaldéhyde. Les auteurs ont comparé les adduits formés avec le formaldéhyde <sup>13</sup>C et le formaldéhyde endogène <sup>12</sup>C. Les deux types d'adduits ont été détectés dans l'épithélium nasal, seuls les adduits endogènes ont été détectés à distance (poumon, rate, foie, thymus, moelle osseuse, lymphocytes). Ces résultats ont été confirmés chez le primate (macaques) par Moeller *et al.* (2010).

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



(FDH : formaldéhyde déshydrogénase ; GSH : glutathion ; THF : tétrahydrofolate)

Figure 5 : Métabolisme du formaldéhyde (adapté de Inserm, 2001 ; ATSDR, 1999 ; IPCS, 1989)

#### 4.1.4 Elimination

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

Selon l'ATSDR (1999), Heck *et al.* (1983) ont étudié l'élimination du  $^{14}\text{C}$ -formaldéhyde. Des rats ont été exposés à 0,8 et 16,1  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$  pendant 6 heures puis placés dans des cages métaboliques. La radioactivité dans les urines était d'environ 17,6% et 17,3% de la radioactivité totale mesurée, respectivement ; dans les fèces 4,2 et 5,3%. L'air expiré est la voie majeure d'élimination avec respectivement 39,4% et 41,9% du formaldéhyde éliminé sous forme de dioxyde de carbone. Enfin, la quantité de  $^{14}\text{C}$  restant dans la carcasse après 70 heures était respectivement de 39,9 et 35,2% de la radioactivité initiale. Cette étude indique que quelle que soit la concentration en formaldéhyde exposant les animaux, les taux d'élimination par les 3 voies restent du même ordre. Une exposition au formaldéhyde à des concentrations élevées n'augmente pas en conséquence les quantités éliminées par l'organisme, indiquant un métabolisme efficace de la substance au niveau cellulaire.

D'après une étude conduite chez des étudiants en médecine vétérinaire, exposés au formaldéhyde pendant 3 semaines, les concentrations moyennes d'acide formique urinaire mesurées étaient de 12,5  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ . Une forte variabilité intra et interindividuelle a été mise en évidence (2,4 – 28,4  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ) (CIRC, 2006). Toutefois, ce marqueur est peu spécifique à une

exposition au formaldéhyde, comme l'attestent de nombreuses études réalisées chez l'Homme (cf. chapitre 4.6.3).

## 4.2 Toxicité aiguë

### 4.2.1 Effets aigus

#### 4.2.1.1 Chez l'Homme

Suite à une exposition aiguë par inhalation, aucun décès n'a été constaté chez l'Homme. Si des effets graves peuvent être observés au-dessus de  $12 \text{ mg.m}^{-3}$  (difficultés respiratoires, œdème, congestion pulmonaire...), la plupart des effets observés aux concentrations inférieures sont de type irritant (INRS, 2006).

#### 4.2.1.2 Chez l'animal

Chez le rat, la  $CL_{50}$  est inférieure à  $570 \text{ mg.m}^{-3}/4 \text{ h}$  (ECHA, 2016) et  $1\,003 \text{ mg.m}^{-3}/30 \text{ min}$  (mortalité par œdème pulmonaire) (Skog, 1950). La souris semble être légèrement plus sensible aux effets aigus du formaldéhyde que le rat avec une  $CL_{50}$  de  $443 \text{ mg.m}^{-3}/4 \text{ h}$  (INERIS, 2004).

La  $RD_{50}$  (concentration correspondant à une réduction de 50% du rythme respiratoire après une exposition court terme) est comprise entre  $3,7$  et  $6,2 \text{ mg.m}^{-3}$  chez la souris (Kuwabara *et al.*, 2007) et entre  $12,3$  et  $36,9 \text{ mg.m}^{-3}$  chez le rat (Chang *et al.*, 1981; Schaper, 1993). Une NOAEC pour l'irritation nasale basée sur la  $RD_{10}$  (concentration diminuant de 10% la fréquence respiratoire) a été identifiée chez la souris à  $0,37 \text{ mg.m}^{-3}$  (Nielsen *et al.*, 1999).

### 4.2.2 Irritation

#### 4.2.2.1 Chez l'Homme

##### 4.2.2.1.1 *Etudes d'exposition contrôlée*

Les études sur volontaires permettent de recueillir de manière prospective des informations précises sur l'exposition comme sur les effets sanitaires dans un environnement très contrôlé. Elles peuvent être donc considérées comme plus fiables que les enquêtes d'observation. Les données issues de ces études chez différentes catégories d'individus (travailleurs, volontaires sains ou asthmatiques) confirment le caractère irritant du formaldéhyde. Dans les études disponibles, nombreuses mais de qualité inégale avec des schémas d'exposition variés, les auteurs définissent des concentrations critiques pour l'irritation chez l'Homme, allant de  $295$  à  $1230 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$  (

Tableau 8).



**Tableau 8 : Concentrations repères issues de la littérature pour les effets irritants chez l'Homme**

Références	Population d'étude	Effet critique	Concentration critique		Financements
(Pazdrack <i>et al.</i> , 1993)	9 sujets allergiques au formaldéhyde 11 sujets témoins	<b>Irritation sensorielle oculaire et nasale</b>	500 µg.m <sup>-3</sup>	LOAEC**	Non précisé
(Kulle <i>et al.</i> , 1987)	19 sujets sains		615 µg.m <sup>-3</sup>	LOAEC	Contrat avec l'Université de Maryland, Etats-Unis
(Bender, 2002)	Revue d'études contrôlées, épidémiologiques en population générale et professionnelle		1230 µg.m <sup>-3</sup>	LOAEC	Cabinet de conseil - Etats-Unis
(Arts <i>et al.</i> , 2006)	Revue d'études contrôlées sur les effets irritants et épidémiologiques sur les effets cancérigènes		295 µg.m <sup>-3</sup>	BMC <sub>10%</sub> L <sub>95%</sub> *	Dutch Chemical Industry Association
(Lang <i>et al.</i> , 2008)	21 volontaires non-fumeurs sans allergie sévère		369 µg.m <sup>-3</sup> + pics 738 µg.m <sup>-3</sup> 615 µg.m <sup>-3</sup> + pics 1230 µg.m <sup>-3</sup>	NOAEC LOEC	FormaCare sector group of CEFIC, Bruxelles, Belgique
(Mueller <i>et al.</i> , 2013)	41 hommes volontaires non-fumeurs sans allergie ou maladie de peau		492 µg.m <sup>-3</sup> + pics 984 µg.m <sup>-3</sup> 569 µg.m <sup>-3</sup>	NOAEC	FormaCare, CEFIC Sector Group European Panel Federation Verband der Deutschen, Holzwerkstoffindustrie e.V., Allemagne
(Paustenbach <i>et al.</i> , 1997)	Revue sur 18 études		< 369 µg.m <sup>-3</sup> 369 µg.m <sup>-3</sup>	LOEC*** NOAEC****	Chemrisk, société de conseil
(Arts <i>et al.</i> , 2006)	Revue d'études contrôlées sur les effets irritants et épidémiologiques sur les effets cancérigènes	<b>Irritation oculaire</b>	689 µg.m <sup>-3</sup>	BMC <sub>10%</sub> L <sub>95%</sub>	Dutch Chemical Industry Association

\* Limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la concentration (BMC) associée à un taux de réponse de 10%

\*\* Lowest Observed Adverse Effect Concentration ; \*\*\* Lowest Observed Effect Concentration ; \*\*\*\* No Observed Adverse Effect Concentration

Un panel d'experts de l'*Industrial Health Foundation (IHF panel)* a réalisé une méta-analyse de 150 articles scientifiques dans le but d'établir une VLEP basée sur l'irritation (Paustenbach *et al.*, 1997). Parmi les 150 articles analysés (études animales, études contrôlées chez l'Homme, études épidémiologiques chez les travailleurs ou en population générale), 18 ont été considérés utiles par les auteurs pour la construction d'une VLEP basée sur l'irritation. Les experts de l'IHF concluent que l'effet délétère le plus sensible est l'irritation oculaire. Pour la plupart des personnes, cet effet est observé à des concentrations plus faibles que l'irritation nasale ou de la gorge. Il est également ressorti de leur analyse que les asthmatiques n'étaient pas particulièrement plus sensibles aux effets du formaldéhyde que la population générale. Cela est notamment démontré dans les publications de Green *et al.* (1987) et Sauder *et al.* (1986, 1987) qui ont étudié les réponses au formaldéhyde chez des sujets sains et asthmatiques. Enfin, les auteurs de cette méta-analyse ont conclu que les observations d'irritation oculaire à des concentrations inférieures à  $369\text{-}615\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (selon les études clés) n'étaient pas suffisamment robustes pour être attribuées uniquement au formaldéhyde.

Bender et son équipe ont également mené une revue bibliographique pour l'irritation sensorielle (les effets irritants étant pris au sens large sans distinction oculaire ou respiratoire). Ils ont conclu, de façon similaire à Arts *et al.*, que les irritations sensorielles sont difficiles à distinguer des effets observés chez les individus non exposés en dessous de  $1,23\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$  (Bender *et al.*, 2002).

Une étude d'exposition contrôlée a été conduite par Pazdrack *et al.* (1993) chez 9 personnes présentant une hypersensibilité cutanée au formaldéhyde par exposition professionnelle (pas d'autres allergies d'après prick-tests, pas de rhinites mais des irritations oculaires au poste de travail) et un second groupe correspondant à 11 hommes sans antécédents allergiques (tests épicutanés négatifs). Les deux groupes ont été exposés à  $500\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pendant 2 heures en chambre d'exposition contrôlée. Les symptômes, les modifications morphologiques et biochimiques ont été comparés à l'aide de tests statistiques non paramétriques (Wilcoxon, Mann-Whitney). Des démangeaisons, des éternuements et une congestion nasale ont été observés dans les 2 groupes exposés. Une augmentation des taux sanguins d'éosinophiles, d'albumine, des protéines totales et des cellules épithéliales dans le liquide de lavage nasal a également été indiquée. Aucun marqueur de dégranulation des mastocytes et aucune augmentation des basophiles n'ont été notés. Les auteurs ont conclu à l'apparition d'effets pro-inflammatoires au niveau de la muqueuse nasale pour une exposition au formaldéhyde à  $500\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . Le mécanisme d'action impliqué ne semble pas reposer sur un processus allergique.

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

- concernant l'irritation sensorielle, les données d'Andersen et Molhave (1983) ont été utilisées. En prenant une BMR de 10% pour un léger inconfort suite à une exposition de 2h30 au formaldéhyde, la BMCL se situe à  $295\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (pour un intervalle de confiance à 95%) ;
- en comparaison, cette même approche appliquée aux données de Kulle *et al.* (1987) donne une BMCL à  $689\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour une irritation oculaire « légère » (les irritations étant classées dans les catégories « aucune, légère, modérée et sévère »). Dans cette étude, 19 individus non-fumeurs, non asthmatiques et sans antécédents allergiques, ont inhalé plusieurs concentrations de formaldéhyde ( $0$  ;  $625$  ;  $1250$  ;  $2500$  ;  $3750\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) administrées aléatoirement pendant 3 heures, dans une chambre à environnement contrôlé. Un score de symptômes a été calculé grâce à un questionnaire, un examen de la résistance nasale et une EFR ont été réalisés. Les auteurs précisent que les niveaux de formaldéhyde inférieurs

à 1,23 mg.m<sup>-3</sup> semblent suffisants pour protéger les travailleurs de dommages cellulaires nasaux.

Une étude en condition d'exposition contrôlée a été réalisée chez 21 volontaires (11 hommes et 10 femmes) afin d'étudier les effets irritants du formaldéhyde, et plus particulièrement l'irritation sensorielle (Lang *et al.*, 2008). Les volontaires, non-fumeurs, âgés de 18 à 40 ans (moyenne d'âge : 26 ans ± 6), ne présentaient aucune allergie sévère, ne consommaient pas plus de 50 g d'alcool par jour, ne portaient pas de lentilles de contact, n'étaient pas exposés au formaldéhyde sur leur lieu de travail ou chez eux, et ne présentaient pas de pathologie des voies aériennes supérieures, des poumons, du cœur ou de la peau. Dix conditions d'exposition différentes ont été mises en œuvre. L'exposition durait 4 heures et incluait ou non des pics d'une durée de 15 minutes :

- 0 ; 185 ; 369 ; 615 µg.m<sup>-3</sup> ;
- 369 + 4 pics de 738 ; 615 + 4 pics de 1230 µg.m<sup>-3</sup> ;
- Avec agent masquant (acétate d'éthyle) : 0 ; 369 ; 615 ; 615 + 4 pics 1230 µg.m<sup>-3</sup>.

Tous les sujets ont été exposés à chacune des conditions d'exposition, programmée de façon aléatoire, sur deux semaines consécutives (lundi au vendredi).

Les paramètres objectivés analysés dans cette étude étaient la rougeur oculaire, la fréquence de clignement des yeux, la résistance et le flux nasal, la fonction pulmonaire. Les symptômes ressentis ont été recueillis par le questionnaire SPES (*Swedish Performance Evaluation System*) standardisé et validé par la communauté scientifique. L'analyse statistique des résultats a été conduite par ANOVA et tests *post-hoc* (*a posteriori*).

Aucune modification significative n'a été rapportée suite à l'exposition au formaldéhyde pour la résistance et le flux nasal, la fonction pulmonaire ainsi que le temps de réaction. Concernant la rougeur oculaire, la seule observation statistiquement significative n'est mise en évidence qu'à l'exposition la plus élevée de 615 µg.m<sup>-3</sup> + 4 pics de 1,23 mg.m<sup>-3</sup>. L'augmentation de fréquence de clignement des yeux devient significative à la même condition d'exposition, et également avec l'agent masquant. Concernant les effets subjectifs analysés (irritation oculaire, nasale, respiratoire, symptômes olfactifs, gêne), les premiers effets apparaissent généralement dès 369 µg.m<sup>-3</sup> mais ne sont pas toujours significatifs avec l'agent masquant.

L'étude de Mueller *et al.* (2013) a complété ces résultats en réalisant une étude dans la même chambre d'exposition et dans des conditions d'expositions contrôlées similaires afin d'étudier sur 41 hommes volontaires, les effets irritants du formaldéhyde et plus particulièrement l'irritation sensorielle. Les volontaires étaient non-fumeurs, de moyenne d'âge 32 ans (± 10 ans), ne présentaient aucune allergie ou maladie de peau, ne consommaient pas plus de 50 g d'alcool par jour, n'avaient pas de troubles de la vue, n'étaient pas exposés au formaldéhyde sur leur lieu de travail ou chez eux, ne présentaient pas de clignements oculaires supérieurs à 20/min et ne présentaient pas de pathologie cardiaque, métabolique ou respiratoire. Cinq conditions d'exposition différentes ont été mises en œuvre de façon aléatoire sur 5 jours consécutifs (lundi au vendredi) avec un maximum de 4 sujets par semaine séparés en 2 groupes. L'exposition durait 4 heures et incluait ou non des pics d'une durée de 15 minutes toutes les heures :

- 0 ; 615 ; 861 µg.m<sup>-3</sup> ;
- 369 + 4 pics de 615 ; 492 + 4 pics de 984 µg.m<sup>-3</sup>.

Il est à noter que cette étude a réparti les sujets en « hypersensibles » et « hyposensibles » à l'aide d'un test de sensibilité au CO<sub>2</sub>. Cela a permis aux auteurs d'analyser les résultats en fonction de la sensibilité aux produits chimiques de chaque volontaire.

Les effets objectivés étudiés dans cette publication étaient la rougeur conjonctivale, la fréquence de clignement des yeux, la rupture du film lacrymal (*Tear breakup time* reflétant la sécheresse oculaire), le flux nasal. Les symptômes ressentis ont été recueillis par un

questionnaire SPES validé. L'analyse statistique a été conduite par ANOVA sur un plan expérimental de mesures répétées en *cross-over*.

Aucune modification significative n'a été observée pour la rougeur conjonctivale et la fréquence de clignement des yeux par rapport aux témoins. Le temps de rupture du film lacrymal a été diminué chez les personnes « hyposensibles » exposées à 369 + 4 pics de 615  $\mu\text{g.m}^{-3}$  et 861  $\mu\text{g.m}^{-3}$  par rapport aux témoins. Cependant, aucune relation dose-réponse n'apparaît et les mêmes observations n'ont pas été réalisées chez les « hypersensibles ». De façon similaire pour le flux nasal, celui-ci était augmenté uniquement à 369 + 4 pics de 615  $\mu\text{g.m}^{-3}$  chez les « hyposensibles ».

Concernant les effets subjectifs, aucune différence statistiquement significative n'était rapportée pour les tests d'irritation nasale et oculaire. Pour les symptômes olfactifs et la perception d'un « air impur », il a été observé une augmentation des effets, majoritairement chez les personnes « hypersensibles ».

L'irritation sensorielle est définie comme un effet chimio-sensoriel, c'est-à-dire une interaction entre la substance chimique et les terminaisons nerveuses sensorielles du nerf trijumeau (Afsset, 2007 ; Nielsen, 2017). Il s'agit d'un processus extrêmement rapide qui se produit en l'espace de quelques millisecondes entre la stimulation et la réaction. Au regard des effets dose-réponse chez l'Homme et chez les animaux, cette irritation sensorielle apparaît à de plus faibles concentrations que l'irritation proprement dite induisant des dommages tissulaires. A de très faibles concentrations, les effets aigus tels que la gêne ou les sensations de démangeaisons ou de brûlures, piqûres sont des sensations désagréables totalement réversibles. Il apparaît cependant aujourd'hui que la stimulation nerveuse prolongée peut entraîner une réponse en cascade menant à des effets néfastes chroniques. En particulier, l'inflammation neurogénique semble jouer un rôle important : elle reflète en effet le passage d'effets purement sensoriels, réversibles, à des effets plus généraux et de mécanismes de défenses inflammatoires, comme ceux observés dans l'irritation proprement dite ou tissulaire. Par exemple, lors de la sensation de douleur, le système nerveux va sécréter des médiateurs chimiques comme la substance P, qui va stimuler les cellules du système immunitaire. A un certain niveau de réponse, l'irritation tissulaire et l'irritation sensorielle peuvent donc devenir indifférenciables l'une de l'autre. L'irritation sensorielle pouvant être un préalable à l'irritation tissulaire, Brüning *et al.* (2014)<sup>21</sup> suggèrent de considérer les premiers effets observés de l'irritation sensorielle comme une NOAEC (Brüning *et al.*, 2014).

Compte tenu des effets observés après exposition par voie aérienne au formaldéhyde notamment les phénomènes d'irritations oculaires et nasales, il paraît nécessaire de préciser qu'il existe une variabilité entre les niveaux de réponse des individus, d'une étude à l'autre, et d'un individu à l'autre. Ceci est lié à plusieurs facteurs :

- la mesure de la réponse, qui varie de la simple symptomatologie ressentie par les individus (auto questionnaire avec des « classes de sévérité » pour l'inconfort oculaire et nasal), à un diagnostic objectif (mesure du larmolement, histopathologie...). Il faut noter que l'irritation ressentie par les individus a un caractère subjectif non négligeable. L'étude d'Arts *et al.* (2006) précise d'ailleurs que les individus non exposés au formaldéhyde (groupes témoins généralement exposés à un placebo : air pur) peuvent répondre positivement aux irritations des yeux, du nez et de la gorge, dans une proportion de l'ordre de 20% ;

---

<sup>21</sup> Affiliations des auteurs : IPA, MAK, BfR, BASF, Bayer Pharma.

- les conditions d'exposition, qui varient d'une étude à l'autre en termes de température, d'humidité et de durée (dans les études contrôlées, la durée d'exposition varie de quelques minutes à 5 heures) ;
- la présence possible dans certaines études d'autres substances présentant un caractère irritant et qui n'auraient pas été prises en compte ;
- enfin, l'existence d'une variabilité interindividuelle, bien que celle-ci semble faible (effets mis en évidence similaires chez les individus adultes non-fumeurs, fumeurs, asthmatiques ou hypersensibles au formaldéhyde d'après les études d'exposition contrôlée).

#### 4.2.2.1.2 Etudes cas-témoins et transversales

Plusieurs équipes ont mené des études cas-témoin en milieu professionnel pour étayer les effets du formaldéhyde (Ballarin *et al.*, 1992; Berke, 1987 ; Boysen *et al.*, 1990 ; Edling *et al.*, 1988). Ces études, excepté celle de Berke, ont mis en évidence, pour des expositions moyennes comprises entre 0,25 et 1,23 mg.m<sup>-3</sup>, des modifications histologiques de l'épithélium nasal telles que des métaplasies, des dysplasies ou des pertes de cils de cellules épithéliales.

Deux études transversales ont été reprises pour l'élaboration de VTR par plusieurs organismes (cf. chapitre 5.2.2). Holmstrom *et al.* (1989) ont évalué les modifications histologiques de la muqueuse nasale chez des travailleurs exposés au formaldéhyde avec ou sans présence de poussières de bois. Trois groupes de sujets ont été déterminés, pour lesquels les années-concentration ont été calculées :

- 1) 70 salariés exposés au formaldéhyde (résines) : exposés en moyenne 10 ans de 50 à 500 µg.m<sup>-3</sup> (médiane = 300 µg.m<sup>-3</sup>). Des dosimètres individuels (1 à 2 h) ont été utilisés pour chaque zone de travail en 1985. Les mesures entre 1979 et 1984 ont été réalisés en air ambiant. Une exposition moyenne annuelle a ensuite été déterminée ;
- 2) 100 salariés de 5 usines exposés au formaldéhyde et aux poussières de bois : exposés au formaldéhyde en moyenne 7 ans de 200 à 300 µg.m<sup>-3</sup> ; exposition moyenne aux poussières de bois de 1 à 2 mg.m<sup>-3</sup>. Les mesures ont été réalisées en air ambiant. Une moyenne annuelle a été déterminée sur les mesures de l'année 1985 ;
- 3) 36 salariés considérés comme non exposés correspondant à des agents administratifs du gouvernement travaillant dans la même ville : exposés en moyenne 11 ans de 90 à 170 µg.m<sup>-3</sup> (moyenne = 90 µg.m<sup>-3</sup>). Les mesures ont été réalisées en air ambiant. Une moyenne annuelle a été déterminée à partir de 4 mesures effectuées à chaque saison.

Des biopsies nasales ont été pratiquées chez les sujets et ont été évaluées en aveugle. Une graduation de 0 (état normal) à 8 (carcinome) a été appliquée. L'analyse statistique des scores histologiques moyens entre groupes a été réalisée suivant des tests non paramétriques bivariés. Les scores étaient respectivement de 2,16, 2,07 et 1,56. La différence par rapport au groupe témoin était considérée comme significative ( $p < 0,05$ ) pour les deux groupes exposés (score moyen de 2,11) et pour le groupe exposé au formaldéhyde seul. La différence entre le groupe 2 et le groupe témoin n'a pas été considérée comme significative. Parmi les sujets de l'étude, ont été détectés deux cas de dysplasie mais aucun cas de cancer. L'influence du tabagisme a été prise en compte (plus de fumeurs dans les groupes exposés) et ne met pas en évidence de relation avec les scores biopsiques. Enfin, les auteurs indiquent que la concentration moyenne en formaldéhyde à 500 µg.m<sup>-3</sup> ne provoque pas d'effets à long terme différents des effets à court terme.



La même équipe a évalué en 1992 les effets irritants chroniques du formaldéhyde et le mode d'action associé (hyperréactivité chez des individus atopiques, hyperréactivité induite par le formaldéhyde chez des individus non atopiques, réaction d'hypersensibilité de type I induite par le formaldéhyde) (Wilhelmsson and Holmstrom, 1992). L'étude concerne :

- 1) 66 travailleurs exposés (production de formaldéhyde) : âge moyen de 38 ans ; 24 travailleurs fumeurs (36%) ; exposés en moyenne pendant 10 ans de 50 à 600  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (moyenne = 260  $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) ; les mesures ont été réalisées en air ambiant ;
- 2) 36 employés de bureau non exposés : âge moyen de 39,9 ans ; exposés en moyenne à 90  $\mu\text{g.m}^{-3}$  ; les mesures ont été réalisées en air ambiant. Ce groupe témoin est identique à celui retenu dans l'étude de Holmstrom *et al.* (1989).

Un questionnaire a été renseigné sur les symptômes ressentis au niveau oculaire, nasal pulmonaire et allergique et des tests biologiques d'allergie ont été réalisés (tests cutanés, recherche d'IgE spécifiques et totaux). Les résultats ont été analysés par un test du Chi2. Un inconfort nasal a été retrouvé chez plus de la moitié des 66 travailleurs (67% vs 25% ;  $p < 0,001$ ). Un inconfort nasal relié au travail a été déterminé à 53% vs 3% ( $p < 0,001$ ). Les individus atopiques ne représentaient pas une part plus importante chez les sujets ayant manifesté ces symptômes (11% vs 33%, confirmé par une analyse en sous-groupe chez les non atopiques). Les symptômes irritatifs étaient d'ordre oculaire (24% vs 6%), pulmonaire et nasal (toux et rhinorrhée : 44% vs 14%). Les symptômes d'inconfort au niveau des sinus et de la gorge n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes. Deux travailleurs souffrant d'inconfort nasal ont été testés positifs à un test d'allergénicité au formaldéhyde. Les auteurs ont conclu que le formaldéhyde peut induire une réaction d'hypersensibilité de type 1 (médiée par les IgE) au niveau nasal mais que, dans la plupart des cas rapportés dans cette étude, les symptômes ont été causés par une hyperréactivité induite par le formaldéhyde lui-même.

#### 4.2.2.1 Chez l'animal

L'irritation sensorielle a été étudiée chez les animaux dans de nombreuses études, par l'analyse de la diminution de la fréquence respiratoire.

Des rats et des souris ont été exposés 4 jours, 6h/j à 2,5, 7,4 18,5  $\text{mg.m}^{-3}$  de formaldéhyde. Les  $\text{RD}_{50}$  étaient de 6  $\text{mg.m}^{-3}$  pour les souris et 39  $\text{mg.m}^{-3}$  pour les rats. Une autre étude a montré qu'à la  $\text{RD}_{50}$  (établie à 3,8  $\text{mg.m}^{-3}$  par les auteurs), les souris exposées 5 jours, 6h/j présentaient des lésions histopathologiques moyennes dans la partie antérieure de la cavité nasale (Buckley *et al.*, 1984).

Toutes les études disponibles ont montré que la souris est bien plus sensible que le rat aux effets du formaldéhyde (CIRC, 2006).

### 4.3 Sensibilisation respiratoire

#### 4.3.1 Chez l'Homme

Une étude cas/témoin conduite chez des patients asthmatiques dans 162 logements du Bas-Rhin a montré que les concentrations en formaldéhyde sont similaires dans les logements des personnes asthmatiques et dans les logements des individus témoins (respectivement 32,6 et 31,7  $\mu\text{g m}^{-3}$ ). Il existe toutefois une relation entre des concentrations plus élevées de formaldéhyde et une sévérité plus importante de l'asthme (Marchand, 2005). Une étude expérimentale réalisée chez 19 sujets asthmatiques a démontré l'effet potentialisateur d'une pré-exposition au formaldéhyde sur la réponse bronchique immédiate et tardive lors d'une exposition à des allergènes. En effet, après inhalation de formaldéhyde, la concentration d'allergènes d'acariens déclenchant la réponse bronchique immédiate est diminuée de façon



significative de 25% par rapport à celle nécessaire pour obtenir une même réponse lors de l'exposition au placebo. De plus, une sévérité significativement plus importante de la réponse tardive a été observée après inhalation du formaldéhyde (Casset *et al.*, 2006). Par ailleurs, quelques données montrent que le formaldéhyde peut provoquer des effets respiratoires à partir de 3 mg.m<sup>-3</sup> chez certains sujets très sensibles présentant une hyperréactivité respiratoire (BfR, 2006b ; DECOS, 2003 ; NICNAS, 2006).

Chez l'enfant, il a été suggéré une association entre l'exposition au formaldéhyde et la survenue de symptômes respiratoires. En effet, en milieu scolaire, une relation entre les concentrations de formaldéhyde dans les classes et l'incidence du diagnostic d'asthme a été mise en évidence (Marchand, 2005). Des expositions de 60 µg.m<sup>-3</sup> et plus entraîneraient un risque accru d'hospitalisations pour asthme de 39% chez les enfants de 6 mois à 3 ans (Santé Canada, 2005). Une réponse inflammatoire ou un risque d'atopie ont été montrés significativement plus importants chez les enfants vivant dans des maisons où les expositions étaient respectivement supérieures à 62 µg.m<sup>-3</sup> et 38 µg.m<sup>-3</sup>. Une étude a conclu que les concentrations maximales de formaldéhyde dans les maisons d'enfants atopiques (38 µg.m<sup>-3</sup>) étaient significativement plus élevées d'après les auteurs que celles dans les maisons d'enfants n'ayant pas d'atopie (29 µg.m<sup>-3</sup>) sans qu'aucune autre association n'ait été trouvée (asthme, symptômes respiratoires...) (Garrett *et al.*, 1999).

Pour autant, la relation entre la survenue d'asthme et l'exposition au formaldéhyde n'est pas avérée. Il peut être la résultante de facteurs de confusion tels que des facteurs psychosociaux ou s'expliquer par l'influence d'autres composés organiques volatils (COV).

Dans une étude d'exposition contrôlée où ces facteurs de confusion sont peu probables, Krakowiak *et al.* (1998) n'ont pas trouvé de différence entre sujets sains et asthmatiques. Dix salariés asthmatiques, exposés professionnellement au formaldéhyde (dont 5 fumeurs) et 10 sujets sains témoins ont été exposés à 500 µg.m<sup>-3</sup> de formaldéhyde pendant 2 heures. Des lavements au niveau nasal ont été réalisés à 30 minutes, 4h et 24h. Un score des symptômes perçus, une EFR et un comptage des cellules épithéliales nasales (à la recherche d'une inflammation avec hyperéosinophilie associée) ont permis d'évaluer les effets du formaldéhyde. Les résultats indiquent qu'aucune différence n'est notée entre les sujets sains et asthmatiques au niveau nasal. Aucune réaction n'est observée au niveau des voies respiratoires supérieures et inférieures. Les scores de symptômes perçus (éternuements, démangeaisons, rhinorrhée) étaient plus élevés immédiatement après l'exposition et diminuaient 4 heures après l'exposition.

La revue de Paustenbach *et al.* (1997) confirme que les sujets asthmatiques n'ont pas plus de risque de développer une crise d'asthme ou une irritation des voies respiratoires que les sujets sains, suite à une exposition au formaldéhyde.

Une étude de sensibilisation par le formaldéhyde, conduite chez 12 sujets asthmatiques et allergiques au pollen, corrobore ces conclusions. Dans cette étude, l'exposition à 500 µg.m<sup>-3</sup> de formaldéhyde n'aggrave pas de façon significative la réponse allergique des sujets asthmatiques, une tendance opposée étant même observée (Ezratty, 2007).

Plusieurs revues récentes de la littérature évaluant spécifiquement l'air intérieur de logements ou le milieu professionnel concluent toutes qu'une origine immunologique des réactions respiratoires causées par le formaldéhyde est très peu probable, en particulier aux faibles concentrations (OMS, 2010 ; Golden, 2011 ; Schram-Bijkerk *et al.*, 2013 ; MAK, 2014).

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

### 4.3.2 Chez l'animal

L'étude de Lee *et al.* (1984) chez le cobaye a évalué la sensibilisation respiratoire après exposition à 7,2 mg.m<sup>-3</sup> pendant 6 heures ou 12 mg.m<sup>-3</sup> pendant 8 heures durant 5 jours consécutifs. Les auteurs n'ont pas observé de phénomènes sensibilisants au niveau pulmonaire.

## 4.4 Toxicité chronique

### 4.4.1 Chez l'Homme

Les effets irritants liés à une exposition chronique au formaldéhyde sont similaires à ceux observés lors d'une exposition aiguë.

Chez l'Homme, des irritations des yeux, de la gorge et des voies respiratoires, une fatigue et des maux de tête ont été rapportés en population professionnelle et générale, dans de nombreuses études réalisées notamment chez des habitants de « mobile homes ». Ces symptômes apparaissent dès 120 µg.m<sup>-3</sup> en population générale de façon non significative (augmentation de l'ordre de 1 à 2 %) (IPCS, 2002 ; Ritchie *et al.*, 1987).

Des lésions histopathologiques au niveau de l'épithélium nasal ont été observées en population professionnelle pour des concentrations de l'ordre de 300 µg.m<sup>-3</sup> (IPCS, 2002).

Enfin, des effets sur la capacité respiratoire, des phénomènes de sensibilisation (atopie) et de pathologies asthmatiques ont été mis en évidence dans plusieurs études épidémiologiques mais subsiste un certain nombre de biais de confusion rendant difficile l'interprétation des résultats (Santé Canada, 2005). En effet, dans les études évaluant la relation entre la qualité de l'air intérieur et la survenue d'effets chez les personnes exposées, d'autres polluants de l'air intérieur peuvent également être responsables d'un risque accru de pathologies allergiques ou asthmatiques (cf. chapitres 4.2.2.1 et 4.3.1).

Les effets liés aux expositions considérées comme chroniques au formaldéhyde sont regroupés dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Résultats d'études épidémiologiques d'exposition chronique au formaldéhyde

Référence	Durée de l'exposition	Effet pris en compte et mesure	Nombre et type d'individus exposés	Concentration ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et réponse (%)
<b>Expositions professionnelles</b>				
Horvath <i>et al.</i> , 1988	10 ans (moy)	Symptômes d'irritation respiratoire	109 travailleurs (panneaux de particules et plastiques moulés) Contrôle : 264 travailleurs alimentaires	Exposés : 200 à 3600 moy = 860 non exposés : ? 20-40% vs 3-14%
Edling, 1988	10 ans (moy)	Irritations oculaires et nasales, lésions histopathologiques	75 travailleurs (panneaux de particules et usines de laminés) Contrôle : 25 personnes (aucune info)	Exposés = 100 à 1125 (point central : 600) 60-75% pour irritation, 70-96% pour lésions histo
Holmstrom <i>et al.</i> 1989	9 ans (moy)	Lésions histopathologiques (scores)	70 travailleurs industrie chimique 100 travailleurs usines de fournitures Contrôle : 36 travailleurs de bureaux	Exposés chimie = 300 Exposés fournitures = 250 Contrôle = 90 Scores lésions : 2,16 vs 2,07** et 1,46
Wilhelmsson et Holmstrom, 1992	10 ans (moy)	Irritations de l'appareil respiratoire (symptômes ressentis) et lésions histopathologiques	66 travailleurs industrie chimique Contrôle : 36 employés de bureaux	Exposés = 260 (53%) Contrôle = 90 (3%)
Olsen et Dossing, 1982	Pas d'indication sur la durée	Irritations du nez et de la gorge, maux de tête, fatigue inhabituelle (symptômes ressentis)	70 employés de garderies comportant des panneaux agglomérés urée-formol 34 employés de garderies « standard »	Garderies mobiles : 250 à 550 (médiane 400) Autres : 50 à 110 (médiane 80)
<b>Population générale</b>				

Référence	Durée de l'exposition	Effet pris en compte et mesure	Nombre et type d'individus exposés	Concentration ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et réponse (%)
Ritchie et Lehnen, 1987	Pas d'indication sur la durée de résidence	Irritations nasales et oculaires, maux de tête, éruptions cutanées (symptômes ressentis, questionnaires)	2000 résidents (397 <i>mobile homes</i> et 494 maisons conventionnelles) Echantillonnage formaldéhyde sur 30 minutes (2 fois)	Classes : < 120 (1-2%) 120 – 360 (20%) > 360 (80%) (relation dose-réponse + : 70-99% pour tous les effets)
Hanrahan <i>et al.</i> , 1984	Pas d'indication sur la durée	Irritations oculaires (symptômes ressentis)	61 adultes et adolescents vivant dans des <i>mobile homes</i>	123 à 984 (moy = 197)
Broder <i>et al.</i> , 1988	Mesure sur 2 jours, 2 fois à 12 mois d'intervalle	Irritations oculaires (questionnaires)	1726 occupants de maisons contenant des mousses urée-formol 720 résidents de maison « témoins »	
Krzyzanowski <i>et al.</i> , 1990	Mesures sur une semaine deux fois	Bronchite chronique et asthme diagnostiqué par le médecin	298 enfants de 6 à 15 ans (+ 613 adultes)	Classes : < 49 ; 49 à 74 et > 74 Prévalence significativement plus élevée chez les enfants > 74 + fumée de tabac environnementale (FTE) que FTE seule Aucune association chez les enfants > 74 sans FTE
Krzyzanowski <i>et al.</i> , 1990	Mesure sur une semaine deux fois	Diminution du débit expiratoire de pointe (altération fonction pulmonaire)	298 enfants de 6 à 15 ans.	Classes : < 49 ; 49 à 74 et > 74 -10 % du DEP à 37 -22 % du DEP à 74
Smedje and Norbak, 2001	Echantillon non précisé. Mesure deux fois à 4 ans	Apparition de nouveaux cas d'asthme	1347 enfants dans différentes écoles (mesures dans les salles de classes)	Le rapport de cote des nouveaux cas d'asthme associés à la présence de formaldéhyde = 1,7

Référence	Durée de l'exposition	Effet pris en compte et mesure	Nombre et type d'individus exposés	Concentration ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et réponse (%)
	d'intervalle			
Franklin <i>et al.</i> , 2000	Non indiqué	Augmentation de l'oxyde d'azote expiré (diagnostic asthme, réponse inflammatoire)	224 enfants de 6 à 13 ans en bonne santé	Significativité pour les enfants vivant dans les maisons > 61,5
Rumchev <i>et al.</i> , 2002	Mesure sur 8 heures 2 fois sur une année (hiver, été)	Diagnostic d'asthme aux urgences	88 enfants de 6 mois à 3 ans recrutés aux urgences pour diagnostic d'asthme 104 contrôles	> 60 : risque accru de 39% de développer un asthme
Rumchev <i>et al.</i> , 2002	Mesure sur 8 heures 2 fois sur une année (hiver, été)	Symptômes respiratoires (sifflements)	88 enfants de 6 mois à 3 ans recrutés aux urgences pour diagnostic d'asthme 104 contrôles n'ayant pas d'asthme	Les enfants avec sifflements étaient plus exposés au formaldéhyde que ceux n'en présentant pas.
Garrett <i>et al.</i> , 1999	Mesure 96h 4 fois sur une année	Présence d'atopie	148 enfants dans 80 logements, atopiques et non atopiques	Pour les enfants atopiques = 19 (max 38,3) Pour les enfants non atopiques = 16,4 (max 28,6). Association significative pour les maximales

\* absence d'analyse statistique par rapport au contrôle \*\* non significatif \*\*\* statistiquement significatif

De nouvelles études épidémiologiques s'intéressant à la pollution de l'air intérieur ont mis en relation les données de concentration en formaldéhyde avec la survenue d'effets respiratoires. Elles sont synthétisées dans le Tableau 10.

La plupart sont des études transversales hormis 4 cas-témoins et 2 études de cohorte. Ces travaux ont mis en relation les concentrations en formaldéhyde mesurées dans des lieux de vie (école, domicile, maison de retraite) avec deux effets sanitaires : d'une part des symptômes respiratoires généralement recueillis par auto-questionnaire ou parfois objectivés par des tests fonctionnels ou biologiques, et d'autre part la survenue ou l'exacerbation d'asthme.

Concernant les symptômes respiratoires, 4 études identifient une relation statistiquement significative entre la présence de ces symptômes et les plus fortes concentrations en formaldéhyde et 5 n'en retrouvent pas.

Aucune des 7 études explorant l'asthme ne met en évidence de relation avec le formaldéhyde.

Enfin, McGwin *et al.* (2010) a fait une revue systématique de 7 études sur la relation entre l'exposition au formaldéhyde et l'asthme de l'enfant entre 1990 et 2008. Elle repose sur des études principalement transversales considérant différents environnements intérieurs (écoles, logement) dont Mi *et al.* (2006) et Zhao *et al.* (2008) présentées dans le tableau 6. Seules les études les plus anciennes présentaient individuellement des résultats significatifs.

Prises globalement, la méta-analyse de McGwin *et al.* (2010) conclut à l'existence d'une relation significative (OR = 1,17, IC<sub>95%</sub> = 1,01 – 1,36) pour une augmentation de 10 µg.m<sup>-3</sup> de formaldéhyde, dans un modèle à effet aléatoire.



**Tableau 10 : Synthèse des études épidémiologiques sur la pollution de l'air intérieur ayant mis en relation les données de concentration en formaldéhyde avec la survenue d'effets respiratoires**

Références	Type d'étude	Population	Effectif	Objectif de l'étude	Mesures Formaldéhyde	Effets recherchés et durée d'observation	Analyse et relation doses- réponses	Autres facteurs
Venn <i>et al.</i> (2003)	Etude cas-témoins	Angleterre Enfants scolarisés en 1 <sup>ère</sup> ou 2 <sup>ème</sup> année (6 à 8 ans)	383/243, soit n = 626	Etude sur l'exposition à la pollution issue du trafic chez des enfants scolarisés en 1 <sup>ère</sup> ou 2 <sup>ème</sup> année (6 à 8 ans)	Prélèvements passifs sur 3 jours dans la chambre de l'enfant  Analyse des données pour 4 catégories d'exposition : 0-16 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 16,1 – 22 $\mu\text{g.m}^{-3}$ 22,1- 32 $\mu\text{g.m}^{-3}$ >32 $\mu\text{g.m}^{-3}$	Auto-questionnaire sur la consommation médicamenteuse, le débit de pointe et un score sur les symptômes respiratoires matin et soir.	Association significative entre symptômes respiratoires nocturnes et exposition au formaldéhyde (augmentation de quartile : OR = 1,45, IC35% = 1,06 -1,98) qui est retrouvé pour les symptômes diurnes pour les participants allergiques définis par rapport aux résultats de test cutané. Des analyses de sensibilité sont réalisées et montrent des résultats stables.	âge, sexe, et statut socio-économique  Etude portant aussi sur l'exposition au COV totaux, NO <sub>2</sub> , humidité
Mi <i>et al.</i> (2006)	Etude transversale	Chine Enfants scolarisés au secondaire (13 ans en moyenne ; 5 écoles ; 30 classes investiguées)	1414	Relation entre la qualité de l'air de classe d'écoles et les symptômes respiratoires	Prélèvement actif sur 4 h – analyse LC  Analyse pour une augmentation d'exposition de 10 $\mu\text{g.m}^{-3}$	Auto-questionnaire standardisé sur les symptômes les 12 derniers mois	Aucune association significative entre les symptômes respiratoires et l'exposition au formaldéhyde, après ajustement : Asthme : OR = 1,43 ; IC <sub>95%</sub> = 0,8 -2,4 ; Rhinite : OR = 1,14 ; IC <sub>95%</sub> = 0,7 -1,6	âge, sexe, tabagisme, dégât des eaux visibles et moisissures intérieures dans une école  Etude portant aussi sur l'exposition au CO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , à O <sub>3</sub> : corrélation entre les différents paramètres intérieurs étudiés

Références	Type d'étude	Population	Effectif	Objectif de l'étude	Mesures Formaldéhyde	Effets recherchés et durée d'observation	Analyse et relation doses- réponses	Autres facteurs
Zhao <i>et al.</i> (2008)	Etude transversale	Chine - Taiyuan Enfants scolarisés au secondaire (13 ans en moyenne ; 10 écoles ; 31 classes investiguées)	1993	Relation entre la pollution élevée de l'air de classes d'écoles dans une ville industrielle et les symptômes respiratoires des élèves	Prélèvement passif (SKC-UME*100) 7 jours  Concentration moyenne = $2,3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (1 – $5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )  Analyse pour une augmentation d'exposition de $1 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	Auto-questionnaire standardisé sur les symptômes les 12 derniers mois	Modèle conventionnel puis hiérarchique  Association significative entre des épisodes nocturnes d'essoufflement et l'exposition au formaldéhyde : OR = 1,92 (1,24–2,97) ; $p < 0,01$	âge, sexe, asthme ou allergie parental, tabagisme passif, travaux dans les 12 derniers mois au domicile (peintures, sol, ameublement)  Etude portant aussi sur l'exposition au $\text{SO}_2$ , $\text{NO}_2$ , $\text{O}_3$
Hulin <i>et al.</i> (2010)	Etude cas-témoins FERMA et des 6 villes françaises	France Enfants vivant en ville ou en zone rurale avoisinant	56 asthmatiques / 58 non asthmatiques	Etude transversale sur la prévalence et la sévérité de l'asthme et allergies dans l'enfance et l'identification des facteurs de risque	Prélèvement passif sur 7 jours  Comparaison des intervalles de concentration  Analyse des données pour deux catégories d'exposition : faible vs élevée selon la médiane et en tant que variable continue	Réponse à 3 questions sur l'asthme	Différence significative ( $p < 0,05$ ) entre urbain et rural et entre les cas et contrôle pour le formaldéhyde : $19,8 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ vs $17,2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  Relation non significative pour les 2 catégories d'exposition : ORa = 1,7 (0,7 – 4,4)	âge, sexe, rhinite allergique, allergie parentale, tabagisme passif, zone d'habitation et saison  Etude portant aussi sur l'exposition au $\text{NO}_2$ , aux $\text{PM}_{2,5}$ , à l'acétaldéhyde et BTEX
Raaschou-Nielsen <i>et al.</i> (2010)	Etude de cohorte COPSAC	Danemark Enfants de moins de 18 mois de mères asthmatiques	378	Etude de la relation entre l'exposition à long terme à différents polluants de l'air intérieur et les symptômes respiratoires de jeunes enfants	Tubes passifs (Radiello) (pose du matériel et renvoi par les parents) jusqu'à 3 campagnes de mesure sur 10 semaines à 6-12-18 mois dans la chambre  Concentrations : Moyenne = $20,3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	Symptôme respiratoires recueillis chaque jour sur 18 mois : respiration sifflante, essoufflement, toux gênante	Associations non significatives Q4 : OR = 0,67 (0,29 – 1,54) pour au moins un symptôme par jour  Q4 : RR = 0,87 (0,57 – 1,32) pour une augmentation en % du nombre de symptômes par jour	sexe, lieux d'habitation, niveau d'éducation maternelle, $\text{VEF}_{0,5}$ à 1 mois  Etude portant aussi sur $\text{NO}_x$ , $\text{PM}_{2,5}$ et fumée noire

Références	Type d'étude	Population	Effectif	Objectif de l'étude	Mesures Formaldéhyde	Effets recherchés et durée d'observation	Analyse et relation doses- réponses	Autres facteurs
					Q5 = 7,9 $\mu\text{g.m}^{-3}$ Q50 = 17,7 $\mu\text{g.m}^{-3}$ Q95 = 36,7 $\mu\text{g.m}^{-3}$ Normalisation des données par rapport au mois de mesure  Analyse des données par quintile : Q1 : < 12,4 $\mu\text{g.m}^{-3}$ Q2 : 12,4 – 16,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ Q3 : 16,3 – 20,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ Q4 : 20,3 – 25,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$ Q5 : > 25,6 $\mu\text{g.m}^{-3}$			
Billionnet <i>et al.</i> (2011)	Etude transversale	France individus de plus de 15 ans, 490 foyers	1012	Etude des liens entre la pollution intérieure et les pathologies allergiques et respiratoires	Première campagne nationale de l'OQAI sur la qualité de l'air dans les logements (2003-2005). Tubes passifs (Radiello)  Analyse des données pour deux catégories d'exposition basées sur le 3 <sup>ème</sup> quartile d'exposition de 28,3 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour le formaldéhyde : faible vs élevé.	Auto-questionnaires standardisés	Aucune association significative entre l'asthme ni la rhinite et l'exposition au formaldéhyde, après ajustement : Asthme : OR = 1,43 ; IC <sub>95%</sub> = 0,8 -2,4 ; Rhinite : OR = 1,14 ; IC <sub>95%</sub> = 0,7 -1,6	sexe, âge, tabagisme, humidité, période de l'étude, présence d'animaux domestiques, présence de moisissures, niveau d'éducation le plus élevé parmi les personnes logeant dans un même domicile et sources de pollution extérieure dans un rayon de 500 m (autoroute, train, aéroport, installations industrielles, usine de traitement des eaux).

Références	Type d'étude	Population	Effectif	Objectif de l'étude	Mesures Formaldéhyde	Effets recherchés et durée d'observation	Analyse et relation doses- réponses	Autres facteurs
								Etude portant sur 30 polluants mesurés dans l'air intérieur : corrélation entre les polluants a été analysée (Test de rang Spearman). Un score global sur les COV a été proposé pour étudier la multi-exposition considérant 5 scores spécifiques dont un pour les aldéhydes.
Kim <i>et al.</i> (2011)	Etude transversale	Corée – 3 villes urbaines Enfants scolarisés en écoles primaires (4 <sup>ème</sup> année, 10 ans en moyenne ; 12 écoles, 34 classes investiguées)	1028	Associations entre l'environnement intérieur et extérieur et la santé respiratoire chez les écoliers de 3 villes coréennes	Prélèvement passif (SKC-UME*100) 7 jours  Concentration moyenne = 27,7 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (16 – 47 $\mu\text{g.m}^{-3}$ )  Analyse pour une augmentation d'exposition de 10 $\mu\text{g.m}^{-3}$	Auto-questionnaires standardisés sur les symptômes des 12 derniers mois	Aucune association significative entre les sifflements, l'asthme diagnostiqué ou l'asthme actuel et l'exposition au formaldéhyde, après ajustement : Sifflements OR = 1,15 ; IC <sub>95%</sub> = 0,88 -1,50 ; p=0,30 ; Asthme diagnostiqué : OR = 0,92 ; IC <sub>95%</sub> = 0,67 - 1,26 ; p = 0,59 asthme actuel : OR = 1,04 ; IC <sub>95%</sub> = 0,78 - 1,40 ; p = 0,78	âge, sexe, animaux à fourrure, allergie aux pollens et environnement du domicile (rénovation, âge du bâtiment, tabagisme passif, humidité)  Etude portant aussi sur O <sub>3</sub> , NO <sub>2</sub> , particules ultrafines
Martins <i>et al.</i> (2011)	Etude de panel Saud'Ar	Portugal - Viseu Enfants scolarisés en écoles primaires ayant des sifflements	51	Relation entre l'exposition totale à différents polluants de l'air et les effets respiratoires sur un groupe d'enfants ayant des sifflements	Tubes passifs Ecoles et Domicile 4 visites  Evaluation de l'exposition : BET + concentration pour une semaine d'étude de 5 jours	Visite médicale à l'hôpital avec consigne d'arrêt des traitements médicamenteux 3 semaines avant l'étude  Test de la fonction	Aucune association significative entre les paramètres de la fonction et l'inflammation pulmonaire et l'exposition au formaldéhyde	âge, sexe, tabagisme parental, niveau d'éducation parental, atopie, température et humidité le jour de visite médicale,  Etude portant sur

Références	Type d'étude	Population	Effectif	Objectif de l'étude	Mesures Formaldéhyde	Effets recherchés et durée d'observation	Analyse et relation doses- réponses	Autres facteurs
					Analyse pour une augmentation d'exposition de 10 $\mu\text{g.m}^{-3}$ par semaine	pulmonaire et l'inflammation pulmonaire – spirométrie : VEF1, FEF25-75%, FeNO, EBC		les polluants de l'air : Ambiant : O <sub>3</sub> , NO, NO <sub>2</sub> , CO et BTEX Intérieur : COV, O <sub>3</sub> et NO <sub>2</sub> : corrélation entre les polluants étudiée
Hwang <i>et al.</i> (2011)	Etude cas-témoins	Corée Enfants scolarisés en écoles élémentaires - Séoul	33 asthmatiques vs 40 témoins	Etude de la relation entre l'asthme dans l'enfance et la pollution de l'air (personnelle, intérieure, extérieure) en investiguant les facteurs environnementaux sur le lieu de résidence	Tubes passifs Comparaison des concentrations	Prévalence de l'asthme déterminée en considérant l'asthme rapporté par questionnaire standardisé rempli par les parents et l'asthme diagnostiqué par un médecin	Aucune association entre l'asthme et les facteurs de risque environnementaux, après ajustement, n'a été mise en évidence (formaldéhyde : OR = 1,0; IC <sub>95%</sub> = 1,0 – 1,1 ; p = 0,492).	âge, sexe, revenu familial, niveaux d'études parental, tabagisme passif  Etude portant sur les polluants de l'air intérieur – analyse des COV
Annesi-Maesano <i>et al.</i> (2012)	Etude ISAAC – volet français	France Enfants scolarisés en écoles (9-10 ans, 108 écoles 401 classes de CM1 et CM2)	6 590	Etude des liens entre la pollution intérieure et les pathologies allergiques et respiratoires	3 groupes (exposition faible, moyenne, élevée) selon les tertiles des concentrations mesurées sur 5 jours.  faible $\leq 19,1 \mu\text{g.m}^{-3}$ ; moyen $> 19,1$ à $28,4 \mu\text{g.m}^{-3}$ ; élevé $> 28,4 \mu\text{g.m}^{-3}$ .	Visite médicale - des tests cutanés pour 10 allergènes courants et un test de course pour détecter un éventuel asthme à l'effort.  Questionnaire de santé standardisé rempli par les parents, sur les symptômes durant les 12 derniers mois.	Prévalence de rhinoconjonctivites dans les 12 derniers mois était plus élevée chez les enfants des salles de classe avec les niveaux les plus élevés en formaldéhyde ( $> 28,4 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) : OR = 1,19 ; IC <sub>95%</sub> = 1,05-1,35)  Association non significatifs pour les indicateurs d'asthme même en stratifiant les populations sur l'atopie.	sexe, âge, tabagisme, humidité, période de l'étude, présence d'animaux domestiques, présence de moisissures, niveau d'éducation le plus élevé parmi les personnes logeant dans un même domicile et les sources de pollution extérieure dans un rayon de 500 m (autoroute, train, aéroport, installations

Références	Type d'étude	Population	Effectif	Objectif de l'étude	Mesures Formaldéhyde	Effets recherchés et durée d'observation	Analyse et relation doses- réponses	Autres facteurs
								industrielles, usine de traitement des eaux).
Hsu <i>et al.</i> (2012)	Etude cas-témoins	Taiwan Enfants recrutés entre 2 et 6 ans (crèches et écoles maternelles)	59 cas / 42 témoins Enfants âgés de 3 à 9 ans	Etude sur l'association entre l'exposition aux phtalates et l'asthme dans l'enfance et les allergies en considérant en même temps les autres polluants de l'air intérieur	Questionnaire sur les conditions environnementales (étude DBH)  Mesure sur 2 h : prélèvement actif (ASTM 5197-3 – analyse HPLC-UV)	Questionnaire sur les symptômes d'asthmes et d'allergie (ISAAC) pour la sélection des cas-témoins.  Visite médicale pour confirmation le statut de santé	Différence significative entre les cas et contrôle pour l'asthme et la rhinite (p=0,03 et 0,02) : 4,3 µg.m <sup>-3</sup> vs 13,8 µg.m <sup>-3</sup>	sexe, âge, fièvre, prise de médicaments, tabagisme parental, allergie parentale, niveau d'éducation parentale, le mois du prélèvement
Yeatts <i>et al.</i> (2012)	Etude transversale	Emirats Arabe Unis Population générale (628 logements)	1590 6 à 50 ans	Etude de la pollution de l'air intérieur et la santé dans un pays ayant un développement économique rapide	Prélèvement passif sur 7 jours  Analyse des données en variable dichotomique pour le formaldéhyde : 7,37–168,2 µg.m <sup>-3</sup> < 7,37 µg.m <sup>-3</sup>	Interview en face à face – questionnaire sur la santé (NHANES) et les symptômes respiratoires (ISAAC)	Association significative pour certains symptômes respiratoires et l'exposition au formaldéhyde : dyspnée, oppression thoracique et toux.	sexe, zone urbaine/rurale, âge, tabagisme passif, niveau d'éducation, moisissures dans le logement, animaux de compagnie, allergies et asthme parentales.  Etude portant aussi sur le dioxyde de soufre (SO <sub>2</sub> ), dioxyde d'azote (NO <sub>2</sub> ), sulfure d'hydrogène (H <sub>2</sub> S), le monoxyde de carbone (CO), et les particules
Roda <i>et al.</i> (2013)	Cohorte de naissance PARIS (Pollution and Asthma Risk : an Infant Study)	Enfants suivis dès l'enfance Recrutement à la maternité	2 898	Etude sur le suivi à 1 an de la santé des enfants, de son environnement et mode de vie	Exposition au formaldéhyde à la fin de la première année de vie  Mesure dans un échantillon aléatoire de logements	Auto-questionnaires rempli par les parents, sur les symptômes aux âges suivants : 1, 3, 6, 9 et 12 mois.	Association pour la toux sèche nocturne pour une augmentation de 10 µg.m <sup>-3</sup> de formaldéhyde : OR = 1,45 (IC <sub>95%</sub> = 1,08 – 1,96)	sexe, catégorie socio-économique, trois niveaux d'éducation, allergie parentale (asthme et/ou eczéma et/ou rhinite), infections respiratoires,



Références	Type d'étude	Population	Effectif	Objectif de l'étude	Mesures Formaldéhyde	Effets recherchés et durée d'observation	Analyse et relation doses- réponses	Autres facteurs
					représentatifs de ceux de la cohorte.  Tubes passifs (Radiello)  Analyse des données pour 2 catégories d'exposition basées sur médiane d'exposition de 19,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour le formaldéhyde : faible vs élevé		Analyse de sensibilité prenant en compte l'incertitude sur les mesures de formaldéhyde :  OR = 1,12 (IC <sub>95%</sub> = 0,91–1,36)	tabagisme passif, humidité, chauffage, présence d'animaux, blattes visibles, âge du matelas, facteurs psychosociaux (maladie, mort ou séparation des parents)
Bentayeb <i>et al.</i> (2015)	Etude européenne (GERIE <sup>22</sup> )	Belgique, Danemark, France, Grèce, Italie, Pologne et Suède personnes âgées (moyenne d'âge de 82 ans, 9 maisons de retraite)	600	Etude sur la pollution de l'air de maison de repos et la santé respiratoire de personnes âgées.	Tubes passifs + analyse LC  Analyse des données pour deux catégories d'exposition basées sur la concentration médiane d'environ 6 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour le formaldéhyde : faible vs élevée	Examen médical et tests cliniques : obstruction des voies respiratoires VEF <sub>1</sub> /CVF <70%; fonction pulmonaire, inflammation des voies respiratoires (eNO)  Entretien en face à face pour documenter les facteurs sociodémographiques et de risques - questionnaires standardisés (asthme, BPCO, difficultés	Aucune association significative entre l'asthme et l'exposition au formaldéhyde : OR = 0,44 (IC <sub>95%</sub> = 0,12 – 1,56)  Association significative entre la BPCO rapportée par questionnaire et l'exposition au formaldéhyde : OR = 3,49 (IC <sub>95%</sub> = 1,17 – 10,3)  Association significative pour certaines mesures de l'obstruction et l'inflammation des voies respiratoires : CVF : OR	sexe, l'âge, le pays, le niveau d'éducation le plus élevé, le tabagisme, la saison et la ventilation  Etude portant aussi sur les particules PM <sub>10</sub> et PM <sub>0,1</sub> , NO <sub>2</sub> et ozone (O <sub>3</sub> )

<sup>22</sup> Geriatric study on health effects of air quality in nursing homes in Europe

Références	Type d'étude	Population	Effectif	Objectif de l'étude	Mesures Formaldéhyde	Effets recherchés et durée d'observation	Analyse et relation doses- réponses	Autres facteurs
						respiratoires, toux, mucosités, sifflements, troubles fonctionnels respiratoires).	= 1,16 (IC <sub>95%</sub> = 1,06–1,28, p=0.001) ; eCO : OR = 1.25 ; IC <sub>95%</sub> = 1,02–1,55, p = 0.031	
Madureira <i>et al.</i> (2015)	Etude transversale	Portugal Enfants scolarisés en écoles (8-10 ans, 20 écoles publiques primaires de Porto, 73 classes)	978 enfants	Relation entre la pollution de l'air intérieur à l'école et la santé respiratoire des enfants	<p><u>Méthode de mesure :</u> Tubes passifs (Radiello) + analyse HPLC-UV 5 jours d'occupation</p> <p><u>Concentrations :</u> Q25 = 13,8 µg.m<sup>-3</sup> Q50 = 17,5 µg.m<sup>-3</sup> Q75 = 23,1 µg.m<sup>-3</sup></p> <p>Analyse des données par tertile – 3 catégories d'exposition : &lt;14,92 µg.m<sup>-3</sup> 14,92-20,13 µg.m<sup>-3</sup> ≥ 20,14 µg.m<sup>-3</sup></p>	Questionnaire sur la santé respiratoire et allergique rempli par le tuteur légal : symptômes sur les 12 derniers mois (sifflements, allergies, toux, sécrétions)  Examen clinique à l'école comprenant un test sur la fonction pulmonaire (CVF, VEF <sub>1</sub> , FEF <sub>25-75%</sub> , eNO)	<p>Pas d'association entre les symptômes respiratoires et paramètres spirométriques et l'exposition au formaldéhyde :</p> <p>Sifflements : T2 : aOR=2,11 ; IC<sub>95%</sub> = 1,20-3,68, p&lt;0,05  T3 : aOR=1.12 ; IC<sub>95%</sub> = 0,56 –2,24</p>	<p>âge, sexe, niveau d'éducation maternelle, IMC, humidité et température</p> <p>Etude portant la pollution de l'air intérieur – analyse COV, aldéhydes, PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>, agents biologiques (bactérie, champignons)</p>

Des troubles neurologiques (perte de mémoire, trouble de la concentration) ont été décrits dans quelques études où la présence de formaldéhyde était concomitante à celle d'autres solvants neurotoxiques. Il semblerait y avoir une corrélation entre l'exposition au formaldéhyde et la baisse de performance évaluée par une batterie de tests explorant dextérité, mémoire et coordination, sans preuve de causalité (INVS, 2007 ; Kilburn *et al.*, 1985 ; Kilburn, 1994).

#### 4.4.2 Chez l'animal

Chez le rongeur, pour des expositions de 90 jours, des modifications histopathologiques ont également été observées dans la cavité nasale, le larynx, la trachée et les bronches (rhinites, métaplasie et hyperplasie de l'épithélium respiratoire, inflammation) pour des concentrations supérieures à 2,4 mg.m<sup>-3</sup>. Les NOAEC sont habituellement comprises entre 1,2 et 2,4 mg.m<sup>-3</sup>. Toutefois, une LOAEC pour le même type d'effets de 0,36 mg.m<sup>-3</sup> a été rapportée dans une étude de 2 ans chez le rat mâle et a été imputée à l'exposition au formaldéhyde (effet non statistiquement significatif par rapport au témoin mais relation dose-réponse clairement établie) (Kamata *et al.*, 1997). D'autres synthèses bibliographiques rapportent une irritation des voies aériennes supérieures (NICNAS, 2006). Au cours d'une étude chez la souris, les fonctions immunologiques impliquant les lymphocytes B et T n'ont pas été altérées après une exposition de 3 semaines (Dean *et al.*, 1984).

### 4.5 Effets sur la reproduction et le développement

#### 4.5.1 Chez l'Homme

Duong *et al.* (2011) ont réalisé une revue systématique des études portant sur les effets reprotoxiques du formaldéhyde. Ils ont retenu 18 études pertinentes traitant des effets sur la reproduction du formaldéhyde chez l'Homme. Au-delà de l'évaluation de ces 18 études et de la méta-analyse de Collins *et al.* (2001), les auteurs ont également réalisé eux même une méta-analyse. Parmi les 18 études identifiées, 5 ont été exclues de la méta-analyse (RR non fourni, pas de groupe contrôle indépendant, exposition au formaldéhyde non indiquée). La méta-analyse a été réalisée sur 2 catégories d'effets : les avortements spontanés et tous les effets sur la reproduction et le développement combinés. Les résultats montrent qu'une exposition maternelle au formaldéhyde est associée à un risque d'avortement spontané (RR = 1,76) et à des effets sur la reproduction (RR = 1,54). Le fait que plus de 70% des RR des études individuelles soient supérieurs à 1 indique que les résultats obtenus sont consistants entre les études. Les résultats obtenus sont cohérents avec ceux de Collins *et al.* (2001) mais les auteurs précisent eux même que des facteurs confondants (co-expositions avec d'autres composés pouvant induire des effets sur la reproduction dans les études, et RR non ajustés) et des biais de mémorisation (« souvenirs différentiels ») peuvent être la cause d'une surestimation de ces RR. Cependant, les auteurs estiment ne pas être en mesure de les évaluer (Duong *et al.*, 2011).

#### 4.5.2 Chez l'animal

Chez l'animal, deux études de 13 et 52 semaines chez des rats Wistar (Woutersen *et al.*, 1987 ; Appelman *et al.*, 1988) n'ont montré aucune altération morphologique des testicules ou des ovaires liée à des expositions au formaldéhyde. Cependant, une étude a mis en évidence des lésions ovariennes chez la souris exposée pendant 13 semaines à 50 mg.m<sup>-3</sup>. Elles seraient cependant, d'après les auteurs, une conséquence d'un affaiblissement général des souris (sans explications plus précises) (Maronpot *et al.*, 1986).

Le CIRC a attribué les effets observés chez les femelles gestantes et sur le développement embryofœtal à une toxicité maternelle : ils n'ont pas été clairement observés à des concentrations non toxiques pour la mère (CIRC, 2006). De son côté, suite à sa revue systématique, Duong *et al.*

(2011) ont considéré que les données des études animales ont montré une forte association entre les effets sur la reproduction et le développement et l'exposition au formaldéhyde.

## 4.6 Génotoxicité

Le formaldéhyde est classé comme génotoxique de catégorie 2 (Muta. 2, H341 : Susceptible d'induire des anomalies génétiques) d'après la classification européenne CLP. Cette classification repose sur des effets génotoxiques *in vivo* sur les cellules somatiques au site de contact (ECHA, 2012).

Les données disponibles concernant la génotoxicité du formaldéhyde ont récemment été analysées par le Risk Assessment Committee (RAC) de l'ECHA (ECHA, 2012). Du fait du très grand nombre d'études sur le formaldéhyde et de ses propriétés toxicocinétiques (absorption très faible voire nulle), le RAC a présenté séparément les données de génotoxicité « locale » et « à distance » du site de contact, estimant que cela permettait une meilleure lisibilité des résultats.

Des études mesurant des marqueurs de génotoxicité chez des sujets exposés au formaldéhyde sont également présentées ci-dessous, en particulier la revue systématique de Fenech *et al.* (2016) portant sur les résultats de test du micronoyau sur lymphocytes circulants.

### 4.6.1 Tests *in vitro*

Les études disponibles montrent que le formaldéhyde induit des effets génotoxiques et mutagènes sur les cellules directement exposées. Il peut donc être considéré comme un mutagène *in vitro* avec un mode d'action clastogénique (Speit *et al.*, 2011).

### 4.6.2 Tests *in vivo*

*In vivo*, le formaldéhyde est génotoxique sur les cellules somatiques au site de contact. En particulier, des pontages ADN-protéine ont été induits dans la muqueuse nasale des rats et dans les cornets nasaux des singes exposés par inhalation. Cependant, les études *in vivo* n'ont pas montré de potentiel génotoxique du formaldéhyde sur les cellules somatiques à distance du site de contact (ECHA, 2012).

### 4.6.3 Données chez l'Homme

De nombreuses études, publiées depuis une vingtaine d'années, ont été conduites afin d'évaluer la relation entre l'exposition au formaldéhyde et la fréquence de marqueurs de génotoxicité, notamment en milieu professionnel.

Wang *et al.* (2009) ont mesuré la formation d'adduits DPX après extraction de l'ADN de lymphocytes circulants, chez 32 sujets fumeurs (> 10 cigarettes par jour) et 30 sujets non-fumeurs. Des adduits ont été détectés chez 29 sujets fumeurs et seulement 7 sujets non-fumeurs. D'après les auteurs, la formation de ces adduits n'est pas uniquement imputable au formaldéhyde inhalé *via* la fumée de cigarette mais à d'autres composés comme le 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone ou la nicotine (CIRC, 2006).

Une revue systématique des études évaluant l'exposition professionnelle au formaldéhyde et l'instabilité génétique au niveau des lymphocytes circulants par le test du micronoyau a été publiée par Fenech *et al.* en 2016. Les auteurs ont une parfaite connaissance de ce test car ils sont entre autres à l'origine de l'utilisation de ce test comme biomarqueur d'effets de cancérogènes génotoxiques. Dix-sept études correspondant à 21 explorations ont été retenues et classées selon la taille des groupes, l'homogénéité des sujets, les durées d'exposition, le fait d'avoir réalisé des mesures d'exposition au formaldéhyde et le nombre de cellules comptées. Les sujets exposés travaillaient soit dans des laboratoires notamment en anatomopathologie, soit dans des usines de fabrication de panneaux de contreplaqué, de résines et de colles. Les expositions variaient entre

61 et 3 149  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . Les auteurs ont conclu que 13 explorations sur 21 ont montré des différences significatives dans les proportions de micronoyaux observés chez les exposés par rapport aux groupes témoins, même pour de faibles expositions ( $< 492 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ). Ces résultats ont été corrélés avec la durée d'exposition au formaldéhyde mais pas avec les niveaux de concentration. Ceci pourrait s'expliquer par la faible fiabilité des données de concentration : mesures d'ambiance et non individuelles, pas de connaissance de pics d'exposition, hétérogénéité dans les méthodes de mesures entre les études, pas de données sur la présence d'autres contaminants potentiellement génotoxiques. Les auteurs précisent qu'un autre biais à prendre en compte est le statut nutritionnel qui peut influencer les résultats du test du micronoyau. Ils indiquent également qu'un manque d'expérience dans la lecture des lames de micronoyaux peut biaiser les résultats et donner des résultats faussement positifs. Enfin, les auteurs concluent à l'absence de micronoyaux chez les individus exposés à moins de  $100 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ .

Petteffi *et al.* (2016) ont cherché à évaluer la relation entre l'exposition professionnelle au formaldéhyde, le taux d'acide formique urinaire et la génotoxicité. Cette étude brésilienne a été conduite chez 46 travailleurs d'une fabrique de meubles exposés au formaldéhyde (moyenne par prélèvements pendant 8 heures sur 7 sites : 37 à  $111 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) vs 45 sujets non exposés recrutés sur un campus universitaire (moyenne sur 5 lieux du campus :  $15 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ). La moyenne d'âge était de 35 ans ; 66% et 43% respectivement étaient des femmes. Un seul individu était fumeur (dans le groupe exposé). La génotoxicité a été évaluée à l'aide du test du micronoyau sur cellules de muqueuse buccale et du test des comètes sur cellules de sang périphérique. Les résultats du test des comètes ont montré un index et une fréquence de dommages de l'ADN plus élevés chez les sujets exposés, ainsi qu'une fréquence augmentée de cellules binucléées micronucléées par le test du micronoyau. Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre les marqueurs de génotoxicité et le taux d'acide formique urinaire, ce dernier étant considéré comme trop peu spécifique. Cette étude apporte des éléments de preuve faible de génotoxicité du formaldéhyde à des niveaux compris entre 40 et  $100 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  en moyenne, sans connaissance d'éventuels pics ou de co-expositions liés à l'exposition professionnelle notamment les poussières de bois. Le relargage métallique des appareils dentaires n'a pas non plus été pris en compte dans les biais possibles. Enfin, la relation dose-réponse n'a pas été déterminée car les coefficients de corrélation (test de Spearman) ont été calculés pour l'ensemble du groupe exposé. Enfin, le groupe témoin dispose de caractéristiques très différentes du groupe exposé, aucune information n'est donnée sur les critères de sélection des sujets.

#### 4.6.4 Conclusion

Le formaldéhyde est génotoxique *in vitro* à des concentrations élevées dans de nombreux tests, aussi bien sur bactéries que sur cellules de mammifères (CIRC, 1997 ; Santé Canada, 2001). Le pouvoir mutagène du formaldéhyde est diminué par l'ajout d'un système exogène d'activation métabolique, ce qui indique que le formaldéhyde est probablement lui-même génotoxique (INRS, 2006). Le formaldéhyde forme également des adduits DPX dont la réparation incomplète peut alors conduire à des mutations (Barker *et al.*, 2005) ou des effets clastogènes (Anses, 2011).

Concernant les effets génotoxiques du formaldéhyde à distance du site de contact, les résultats des différentes études conduites chez l'Homme sont contradictoires et ambigus. L'ECHA a d'ailleurs considéré qu'il n'était pas possible de les utiliser pour évaluer le potentiel mutagène du formaldéhyde. Elle rappelle que d'un point de vue purement biologique, des effets systémiques ne sont pas attendus puisque l'exposition au formaldéhyde ne fait pas augmenter le niveau sanguin de formaldéhyde (ECHA, 2012).

Les résultats de ces études concluent à l'existence d'effets génotoxiques du formaldéhyde chez des travailleurs exposés, sans pouvoir expliquer le mécanisme d'action. Certaines études ont observé une corrélation entre les résultats obtenus par le test du micronoyau et celui des comètes or la formation d'adduits à l'ADN par le formaldéhyde devrait entraîner un effet retard dans le test des comètes, compromettant alors la corrélation des résultats observés.

Par ailleurs, ce type d'études ne permet pas de disposer de données d'exposition précises, ni de caractériser de relation dose-réponse. Idéalement, ce type d'études devrait être réalisé avec des dosimètres individuels, en tenant compte de l'exposition domestique et des co-expositions professionnelles.

En conclusion, il n'y a pas de preuves suffisantes pour conclure à la génotoxicité systémique du formaldéhyde chez l'Homme. Les résultats des tests du micronoyau sur lymphocytes circulants issus de différentes études chez des travailleurs exposés au formaldéhyde indiquent une corrélation entre le niveau et la durée d'exposition au formaldéhyde et la présence d'une instabilité génétique dans les lymphocytes circulants sous la forme de micronoyaux lorsque les lymphocytes sont mis en culture *ex-vivo*. Cependant, ce test ne permet pas de distinguer si les micronoyaux observés proviennent de l'effet du formaldéhyde sur les lymphocytes circulants lorsque ceux-ci sont dans la circulation sanguine, ce qui serait plutôt un marqueur d'exposition au formaldéhyde, ou d'un effet sur les progéniteurs lymphoïdes localisés dans la moelle osseuse, qui en accumulant des mutations généreraient des lymphocytes circulants pourvus d'une plus grande instabilité génétique. Il apparaît donc difficile de conclure avec certitude à un potentiel effet génotoxique systémique du formaldéhyde, le poids de la preuve étant considéré comme moyen ou faible.

Comme indiqué précédemment, il est très peu probable que le formaldéhyde soit disponible au niveau des gonades après inhalation. Les quelques études disponibles sur les cellules germinales souffrent de biais méthodologiques et ne peuvent être retenues.

## 4.7 Cancérogénicité

### 4.7.1 Nasopharynx

#### 4.7.1.1 Chez l'Homme

Chez l'Homme, une relation a été établie entre l'exposition au formaldéhyde en milieu professionnel et l'excès de mortalité par cancer du nasopharynx (site de contact du formaldéhyde par inhalation).

La cohorte la plus informative (en termes de taille et de suivi) est une cohorte conduite chez 25 619 travailleurs de l'industrie exposés au formaldéhyde, aux Etats-Unis, conduite par le NCI (Hauptmann *et al.*, 2004). La durée moyenne du suivi dans cette étude est de 35 ans. Les âges médians à l'entrée et à la sortie de l'étude étaient respectivement de 26 et 64 ans, Parmi les travailleurs de la cohorte, 17,5% n'avaient jamais été exposés au formaldéhyde, 4,7% avaient toujours été exposés professionnellement au formaldéhyde à une intensité de 2,5 mg.m<sup>-3</sup> ou supérieure, et 22,6% ont toujours été exposés professionnellement à des pics d'exposition au formaldéhyde de 5 mg.m<sup>-3</sup> ou plus. Pour les expositions moyennes, 3 groupes d'exposition ont été déterminés : 0 - 0,63 mg.m<sup>-3</sup>; 0,63 - < 1,25 mg.m<sup>-3</sup> et > 1,25 mg.m<sup>-3</sup>. Le risque relatif était uniquement augmenté aux plus fortes concentrations (> 1,25 mg.m<sup>-3</sup>), de façon non significative. Pour les expositions en pics, l'augmentation n'était associée significativement qu'aux expositions supérieures à 5 mg.m<sup>-3</sup>. L'augmentation du risque de cancer du nasopharynx a ainsi été associée aux pics d'exposition et à l'exposition cumulée. Ces résultats sont confirmés lors de la comparaison des cancers du nasopharynx avec les taux de mortalité locaux pour prendre en compte les facteurs environnementaux régionaux.

Un suivi de 10 ans de cette cohorte a été réalisé par Beane Freeman *et al.* (2013). Un cas de décès par cancer du nasopharynx a été observé pendant cette période, contre 1,2 attendu, pour les catégories d'exposition les plus faibles (pics, moyennée et cumulée). Ce suivi confirme l'augmentation du risque relatif de mortalité par cancer du nasopharynx pour les catégories d'exposition les plus élevées.



Deux autres études de cohorte ont évalué les effets cancérigènes du formaldéhyde en milieu professionnel. Une étude industrielle britannique comprenant 14 014 hommes répartis en 5 catégories d'exposition (exposition de fond < 0,123 mg.m<sup>-3</sup> ; faible : 0,123-0,615 mg.m<sup>-3</sup> ; modérée : 0,615-2,46 mg.m<sup>-3</sup> ; forte > 2,46 mg.m<sup>-3</sup> ; exposition inconnue) a trouvé une faible augmentation, non statistiquement significative, du risque de développer une tumeur du nasopharynx (Coggon *et al.*, 2003). Un suivi de l'étude de cohorte britannique a été réalisé jusqu'en décembre 2012. Des études cas-témoins nichées confirment qu'il n'y a pas d'augmentation du risque pour le cancer du nasopharynx (Coggon *et al.*, 2014).

Une étude américaine réalisée par le NIOSH s'est limitée à comparer l'incidence de tumeurs chez les 11 039 travailleurs de l'étude avec l'incidence de la population générale. L'exposition moyenne au formaldéhyde était de 185 µg.m<sup>-3</sup>, sans pics substantiels. Les durées d'exposition allaient de quelques mois à plus de 10 ans, avec 48% des travailleurs de la cohorte qui ont été exposés moins de 3 ans. L'apparition de tumeurs du nasopharynx était plus faible qu'attendu (Pinkerton *et al.*, 2004).

De nombreuses études ont cherché à réfuter l'augmentation du risque de cancer du nasopharynx après exposition au formaldéhyde en milieu professionnel. Récemment, Marsh *et al.* (2016)<sup>23</sup> ont réévalué les données issues de la cohorte NCI et n'ont pas conclu à une augmentation du risque du cancer du nasopharynx, considérant que l'analyse statistique retenue (test de régression) par Hauptmann *et al.* (2004) et Beane Freeman *et al.* (2013) n'était pas pertinente. Möhner et Wendt (2016)<sup>24</sup> ont avancé l'hypothèse d'une mauvaise classification des cancers observés dans l'étude de cohorte du NCI, surestimant la mortalité par cancer du nasopharynx chez les travailleurs exposés de façon cumulée au formaldéhyde.

Le CIRC a considéré que l'ensemble des résultats positifs mis en évidence pour le cancer du nasopharynx (principalement dans l'étude du NCI) ne peut s'expliquer par des biais ou des facteurs de confusion. Ainsi, les résultats de cette étude ont été jugés concluants et confortés par ceux de nombreuses autres études positives (cas-témoins et cohortes), apportant des preuves épidémiologiques suffisantes permettant d'affirmer que le formaldéhyde entraîne des cancers du nasopharynx chez l'Homme (CIRC, 2012). Dans son avis sur la classification du formaldéhyde, le RAC (ECHA, 2012) confirme qu'une association positive entre l'exposition au formaldéhyde et la survenue de cancers du nasopharynx a été observée dans une étude de cohorte, pour laquelle une relation de cause à effet semble plausible.

Par ailleurs, chez l'Homme, le formaldéhyde et ses polymères sont responsables de carcinomes du nasopharynx, classés dans le tableau 43bis des maladies professionnelles concernant une liste limitative de travaux susceptibles de provoquer cette maladie notamment les expositions à l'aldéhyde formique et ses solutions (formol).

#### 4.7.1.2 Chez l'animal

Chez le rat, à 2,46 mg.m<sup>-3</sup>, une augmentation des signes d'inflammation et des phénomènes de prolifération régénérative dans la cavité nasale est observée. Une augmentation des tumeurs

---

<sup>23</sup> Travail financé par l'université de Pittsburgh et la Research Foundation Health and Environmental Effects, fondation à but non lucratif affiliée à l'American Chemistry Council ; financement dédié par l' Institute for Occupational Epidemiology and Risk Assessment de Evonik Industries et RFHEE. Evonik Industries ne produit pas de formaldéhyde et n'a aucun lien économique avec la production ou l'utilisation de formaldéhyde.

<sup>24</sup> Affiliation des auteurs au Federal Institute for Occupational Safety and Health, Division Work and Health, Allemagne. Aucun financement n'est déclaré.

bénignes (papillomes, adénomes polyplœïdes) est également observée à partir de ce seuil chez les deux sexes mais pas de tumeurs malignes. Sont également observés des adénocarcinomes, des rhabdomyosarcomes et des papillomes à cellules squameuses. Le type de tumeurs dominant est le carcinome à cellules squameuses dont l'incidence augmente à partir de  $6,89 \text{ mg.m}^{-3}$ . A partir de ce seuil sont également observés une inflammation de la muqueuse nasale, une métaplasie squameuse, et une dysplasie épithéliale, qui ne semblent pas réversibles (ECHA, 2012 ; Kerns *et al.*, 1983).

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

#### 4.7.1.3 Mécanisme d'action

Le formaldéhyde est un composé fortement électrophile (propriété liée au groupement carbonyle). Il peut ainsi réagir avec les groupements amines, thiols et hydroxyles des macromolécules de l'organisme (sites nucléophiles des protéines, des petites et moyennes molécules (cystéine, glutathion) et de l'ADN).

Par ailleurs, les ions formiates inactivent la cytochrome-oxydase conduisant à des perturbations de l'intégrité des membranes, des systèmes enzymatiques et du métabolisme énergétique cellulaire. Cette cytotoxicité entraîne un épuisement des réserves en glutathion (saturation de la détoxification par le glutathion chez le rat au-delà d'un seuil d'exposition de  $5 \text{ mg.m}^{-3}$ ), une modification de l'homéostasie (concentration intracellulaire du  $\text{Ca}^{2+}$  augmentée après quelques minutes de contact), une augmentation de l'acidité sanguine (acidose) et une inhibition de la fonction respiratoire mitochondriale (Casanova et Heck, 1987 ; ATSDR, 1999 ; Afsset, 2008).

Le formaldéhyde forme des adduits à l'ADN et des adduits ADN-protéines de façon concentration-dépendante et non linéaire. Chez le rat, il a été mis en évidence une augmentation de la formation d'adduits à l'ADN et ADN-protéines au-delà de  $5 \text{ mg.m}^{-3}$ .

L'hypothèse admise actuellement au sein de la communauté scientifique est une augmentation de la prolifération régénérative des cellules épithéliales de la muqueuse nasale résultant de la saturation de la détoxification par le glutathion, à l'origine de la cytotoxicité, étape clé de l'induction du cancer par le formaldéhyde (BfR, 2006b ; DECOS, 2003 ; CIRC, 2006 ; McGregor *et al.*, 2006). Cette prolifération induit une augmentation du nombre de réplifications, qui résulte d'erreurs plus fréquentes de réplication, puis à des mutations. Des mutations ponctuelles au niveau des paires de bases GC de plusieurs codons (le codon 271 inclus) de la région conservée du gène *p53* de tumeurs nasales de rats ont été montrées (Santé Canada, 2001 ; BfR, 2006b). A ces fortes concentrations, le formaldéhyde inhibe également la fonction de clairance mucociliaire.

Ainsi, le développement de cancers du nasopharynx serait lié à une altération répétée et prolongée de l'épithélium nasal, donc à des expositions suffisamment importantes et prolongées causant préalablement une irritation.

Ces mécanismes ont également été observés chez le singe. L'augmentation de la prolifération cellulaire et de la formation d'adduits à l'ADN et ADN-protéines ont été observées au niveau de l'épithélium des voies aériennes supérieures chez le singe exposé à des vapeurs de formaldéhyde. La possibilité d'un mécanisme d'action similaire chez l'Homme est confortée par l'observation d'une augmentation de la prolifération cellulaire dans une expérimentation *in situ* où des cellules épithéliales trachéo-bronchiques ont été transplantées dans un modèle de souris athymiques et par la faible variabilité toxicodynamique d'une espèce à l'autre (IPCS, 2002). Les mécanismes protecteurs tels que la clairance mucociliaire et la détoxification enzymatique en présence de glutathion sont également présents chez l'Homme.

A partir des données expérimentales et épidémiologiques, il est possible de conclure que le mode d'action du formaldéhyde en tant que cancérigène local chez les rongeurs et l'Homme est

similaire, bien que le tissu cible ne soit pas exactement le même. Le site exact de la tumeur dépend de l'endroit où la substance se dépose, ce qui est déterminé par le flux d'air.

#### 4.7.1.4 Conclusion

Les nombreuses données disponibles prouvent que le formaldéhyde est une substance cancérigène chez l'Homme, provoquant l'apparition de cancers du nasopharynx. La génotoxicité du formaldéhyde n'est observée expérimentalement qu'à de fortes concentrations et l'effet cancérigène au niveau du nasopharynx repose sur la cytotoxicité et la génotoxicité du formaldéhyde. Une réévaluation des résultats de Monticello *et al.* (1996) par Gaylor *et al.* (2004) a confirmé que la survenue du cancer du nasopharynx résulte de deux événements distincts répondant à une relation dose-réponse à seuil : i) la cytotoxicité du formaldéhyde à l'origine d'une prolifération régénérative cellulaire, ii) la superposition des effets génotoxiques du formaldéhyde dont la formation de DPX qui devient irréversible au-delà d'une concentration élevée en formaldéhyde (BfR, 2006b).

Les études mesurant le taux de formation de DPX chez l'animal concluent au seuil de  $2,5 \text{ mg.m}^{-3}$  au-delà duquel ce taux augmente de façon significative. A des concentrations inférieures, les adduits sont rapidement réparés et ne peuvent donc pas s'accumuler (OMS, 2010). Toujours chez l'animal, la prolifération régénérative cellulaire en réponse à la cytotoxicité du formaldéhyde n'est pas augmentée en dessous de  $2,5 \text{ mg.m}^{-3}$ , chez des rats exposés pendant 2 ans (Monticello *et al.*, 1991 ; Connolly *et al.*, 2002).

Les études épidémiologiques en milieu professionnel indiquent que le risque relatif de cancer du nasopharynx par le formaldéhyde n'est augmenté qu'aux plus fortes concentrations d'exposition (pics  $> 5 \text{ mg.m}^{-3}$ ). Les expositions moyennes inférieures à  $1,25 \text{ mg.m}^{-3}$  ne sont pas associées à une augmentation de ce risque. Ainsi, le risque de cancer du nasopharynx lié à l'exposition au formaldéhyde pour des concentrations inférieures à ces niveaux est négligeable.

Les effets cancérigènes du formaldéhyde au niveau du nasopharynx sont donc observés dans un contexte d'exposition répétée à des concentrations élevées, causant préalablement une cytotoxicité se manifestant par des irritations locales.

### 4.7.2 Leucémies

#### 4.7.2.1 Chez l'Homme

##### 4.7.2.1.1 *Etudes expérimentales*

Dans l'étude exposés-non exposés de Zhang *et al.* (2010), des cellules sanguines périphériques prélevées chez 43 individus exposés au formaldéhyde ( $1,6 \text{ mg.m}^{-3}$  ; 90<sup>ème</sup> percentile  $3,14 \text{ mg.m}^{-3}$ ) vs 51 témoins ( $0,03 \text{ mg.m}^{-3}$ ) ont été mises en culture pour former des cellules souches myéloïdes. Le nombre de cellules observées sur culture cellulaire issues des travailleurs exposés au formaldéhyde est diminué de façon non significative de 20%. Des cellules circulantes prélevées chez les témoins ont été cultivées *in vitro* afin de former des cellules souches sur lesquelles différentes concentrations de formaline ont été appliquées. Les résultats ont montré une diminution du nombre de colonies de cellules souches en présence de formaldéhyde. Enfin, des cellules souches myéloïdes périphériques ont été prélevées chez 10 travailleurs exposés (moyenne de  $2,67 \text{ mg.m}^{-3}$  ; 90<sup>ème</sup> percentile  $5,18 \text{ mg.m}^{-3}$ ) vs 12 témoins (moyenne de  $0,03 \text{ mg.m}^{-3}$  ; 90<sup>ème</sup> percentile  $0,03 \text{ mg.m}^{-3}$ ), montrant une augmentation de la monosomie du chromosome 7 et de la trisomie du chromosome 8 chez les exposés. Ces événements d'aneuploïdie sont observés dans le développement de leucémies myéloïdes et syndromes myélodysplasiques. Aucune information n'est donnée sur les niveaux des pics d'exposition au formaldéhyde chez les travailleurs exposés.

#### 4.7.2.1.2 Etudes de cohortes et cas-témoins

L'étude de cohorte du NCI a évalué en 2003 la relation entre l'exposition au formaldéhyde et la survenue de leucémies. Pour les deux groupes exposés aux plus fortes concentrations moyennes ( $0,6 - 1,1 \text{ mg.m}^{-3}$  et  $> 1,25 \text{ mg.m}^{-3}$ ), une augmentation significative des leucémies a été observée. Parmi les groupes exposés aux pics, les risques relatifs étaient significativement plus élevés dans les groupes les plus exposés ( $2,5 - 4,9 \text{ mg.m}^{-3}$  et  $> 5 \text{ mg.m}^{-3}$ ). Aucune augmentation n'a été associée à l'exposition cumulée au formaldéhyde (Hauptmann *et al.*, 2003<sup>25</sup>).

La ré-analyse de ces résultats par Marsh *et al.* (2004)<sup>26</sup> a mis en évidence que ces augmentations étaient dues à un taux de mortalité plus faible dans le groupe témoin comparé aux ratios standardisés de mortalité (SMR) locaux. Après correction, les risques relatifs calculés pour des expositions moyennes  $> 0,93 \text{ mg.m}^{-3}$  ou des pics  $> 5 \text{ mg.m}^{-3}$  n'étaient pas significativement augmentés.

L'étude américaine portant sur des travailleurs exposés au formaldéhyde dans le secteur du textile (cohorte du NIOSH) (Pinkerton *et al.*, 2004<sup>27</sup>) a indiqué une augmentation de la mortalité par leucémies myéloïdes chez des travailleurs exposés.

Bosetti *et al.* (2008)<sup>28</sup> a mis en évidence un risque relatif augmenté de leucémies uniquement chez des professionnels utilisant du formaldéhyde dans leur activité (anatomopathologistes, anatomistes, thanatopracteurs) (RR = 1,39 ; IC<sub>95%</sub> = 1,15–1,68). Ce risque était significativement réduit chez les professionnels exposés au formaldéhyde travaillant en industrie.

Beane Freeman *et al.* (2009) ont mis à jour les données de la cohorte NCI en calculant des ratios de risque de mortalité par leucémies selon les conditions d'exposition au formaldéhyde (pics d'exposition, exposition moyenne, exposition cumulée). Le groupe le plus faiblement exposé était considéré comme le groupe de référence. Aucune association significative n'a été mise en évidence avec l'exposition cumulée au formaldéhyde, quel que soit le type de leucémies considéré. Le risque de leucémies myéloïdes n'était pas augmenté pour des concentrations moyennes en formaldéhyde inférieures à  $1,23 \text{ mg.m}^{-3}$  et pour des pics d'exposition inférieurs à  $4,92 \text{ mg.m}^{-3}$ . Une augmentation du risque est notée pour les lymphomes hodgkiniens à des concentrations moyennes supérieures à  $0,615 \text{ mg.m}^{-3}$  et des pics d'exposition supérieurs à  $2,46 \text{ mg.m}^{-3}$ .

En 2009, Hauptmann *et al.* ont publié les résultats d'une étude de mortalité chez 168 thanatopracteurs exposés au formaldéhyde ( $0,125-2,5 \text{ mg.m}^{-3}$ ; pics  $10-13 \text{ mg.m}^{-3}$ ) vs 265 témoins issus de la même entreprise, n'ayant jamais pratiqué de thanatopraxie. Seule une association significative a été établie entre l'exposition au formaldéhyde lors des actes de thanatopraxie et la mortalité par leucémies myéloïdes (OR = 11,2 ; IC<sub>95%</sub> = 1,3-95,6). Une tendance significative a été démontrée entre l'augmentation de la mortalité par ce type de leucémies et la durée d'exercice (OR = 13,6, IC<sub>95%</sub> = 1,6-119,7 pour des expositions supérieures à 34 ans vs OR = 5,0, IC<sub>95%</sub> = 0,5-51,6 pour des expositions durant 20 ans). Des analyses selon différentes catégories d'exposition (pics, moyennes, exposition cumulée, moyennées sur 8 heures) ont été réalisées mais n'ont pas permis de mettre en évidence une augmentation de l'excès de mortalité avec l'augmentation de l'exposition au formaldéhyde. Il est à noter que les expositions ont été majoritairement modélisées dans cette étude et que le modèle utilisé pour les pics d'exposition n'a pas été validé par les auteurs.

---

<sup>25</sup> Financement NCI/NIH

<sup>26</sup> Financement : Formaldehyde Council, Inc.

<sup>27</sup> Affiliation NIOSH

<sup>28</sup> Financement : Italian Association for Cancer Research, and the Italian League Against Cancer

La même équipe en 2010 a exploré le potentiel leucémogène du formaldéhyde chez 43 travailleurs exposés (moyenne de 1,6 mg.m<sup>-3</sup> ; 90<sup>ème</sup> percentile 3,14 mg.m<sup>-3</sup>) vs 51 témoins (moyenne de 0,03 mg.m<sup>-3</sup> ; 90<sup>ème</sup> percentile 0,03 mg.m<sup>-3</sup>). L'exposition au formaldéhyde était significativement associée à une diminution du nombre de lymphocytes, granulocytes, plaquettes et hématies. Les concentrations urinaires en benzène étant faibles dans les deux groupes, le biais d'exposition concomitante au benzène était écarté. Aucune information n'est donnée sur les niveaux des pics d'exposition au formaldéhyde chez les travailleurs exposés.

Meyers *et al.*, (2013)<sup>29</sup> ont réalisé un suivi de l'étude de cohorte du NIOSH de Pinkerton *et al.* (2004), de 1960 à 2008. Les auteurs ont trouvé une mortalité par leucémie dans la cohorte similaire à celle de la population générale (leucémies, maladie de Hodgkin, lymphomes non Hodgkiniens et myélome multiple). En stratifiant les expositions des travailleurs de la cohorte, aucune augmentation n'est observée selon l'année de première exposition (avant 1963, 1963-1970 et après 1971) ou selon la durée d'exposition (< 10 ans, 10-19 ans et > 20 ans). Les auteurs ont conclu à des preuves limitées d'une association entre une exposition au formaldéhyde et l'apparition d'une leucémie. Ils indiquent également que l'étude ne dispose pas d'une caractérisation appropriée de l'exposition au formaldéhyde et que le tabagisme n'a pu être pris en compte.

Pira *et al.* (2014)<sup>30</sup> ont analysé, dans une étude de cohorte regroupant 2750 personnes (2 227 hommes et 523 femmes) travaillant dans une usine de plastique stratifié, la relation entre l'exposition au formaldéhyde et la mortalité par leucémies. Ils n'ont trouvé aucun excès de mortalité pour les cancers lymphohématopoïétiques en comparaison avec les taux de décès nationaux et régionaux.

Coggon *et al.* (2014) ont actualisé les données de leur étude de cohorte professionnelle chez 14 008 travailleurs exposés au formaldéhyde dans 6 usines au Royaume-Uni. Aucune augmentation des ratios de mortalité standardisés calculés n'a été observée pour les différents types de leucémies. Parmi le groupe le plus exposé au formaldéhyde (concentrations supérieures à 2,46 mg.m<sup>-3</sup>), aucune augmentation n'est observée pour les lymphomes non-Hodgkiniens (0,90 ; 0,48-1,55), les myélomes multiples (1,18 ; 0,57-2,18), les leucémies (0,82 ; 0,44-1,41) et les leucémies myéloïdes (0,93 ; 0,40-1,82). Ces résultats ont été confirmés par l'étude cas-témoin mise en place par les auteurs.

Checkoway *et al.* (2015)<sup>31</sup> ont réanalysé les résultats de la cohorte NCI, en repartant de la dernière mise à jour des données par Beane Freeman *et al.* (2009) en se focalisant sur les cancers lymphohématopoïétiques. Aucune association statistiquement significative n'a été retrouvée entre l'exposition cumulée au formaldéhyde et les leucémies myéloïdes de tous types, malgré une légère association observée chez les travailleurs employés pendant plus d'un an. Concernant les sous types de leucémies myéloïdes, aucune association n'a été retrouvée pour les

---

<sup>29</sup> Affiliation NIOSH - Disclaimer: The findings and conclusions in this report are those of the author(s) and do not necessarily represent the views of the National Institute for Occupational Safety and Health. Disclosure Statement: The authors report no conflicts of interests.

<sup>30</sup> ABET LAMINATI S.p.A partly supported the study (grant to the Department of Public Health and Pediatrics of the University of Turin). The sponsors had no role in the design, conduct, or reporting of this study, or in the decision to submit the manuscript for publication

<sup>31</sup> Financement - Research Foundation for Health and Environmental Effects (RFHEE), a tax exempt public foundation described in Section 501(c)(3) of the Internal Revenue Code. The sponsor had no role in the design, conduct, analysis, or reporting of results. At the request of the National Research Council (NRC), HC served as a reviewer of the NRC review of the Formaldehyde Assessment, National Toxicology Program 12<sup>th</sup> Report on Carcinogens. KAM has provided consulting services to Momentive Specialty Chemicals, a producer of formaldehyde, outside the submitted work. KAM, LDD, AEG, and LC are salaried employees of ENVIRON International, a health and environmental consulting firm, that serves various commercial and government clients. No conflicts of interest are declared by PB or by PSJL.



leucémies aiguës. Cependant, une association a été observée pour les leucémies chroniques. Selon les auteurs, ces observations étant basées sur un faible effectif, et aucun mécanisme pathogénique n'expliquant ces résultats, il y a des doutes quant au lien causal avec l'exposition au formaldéhyde.

Starr et Swenberg<sup>32</sup> (2016) ont réalisé une modélisation linéaire des données brutes issues de la cohorte NCI, en se focalisant sur les risques de leucémies. Aucune association n'a été mise en évidence d'après leur réévaluation de ces données et la modélisation linéaire indique l'existence d'un risque négligeable aux niveaux d'exposition professionnelle renseignés dans la cohorte NCI. Les auteurs en concluent que les risques associés à une exposition environnementale, c'est-à-dire à des concentrations en formaldéhyde beaucoup plus faibles qu'en milieu professionnel, ne sont pas préoccupants. Les données mécanistiques proposées par Yu *et al.* (2015) sont également discutées : elles portent sur la proportion de DPX chez le singe et la comparaison entre la formation endogène et l'augmentation éventuelle par exposition exogène au formaldéhyde. Aucune augmentation n'est observée après exposition exogène au formaldéhyde, confortant d'après les auteurs, l'absence d'un mécanisme d'action systémique de la substance.

Le CIRC a considéré qu'il y avait des preuves suffisantes (« sufficient evidence ») que le formaldéhyde provoque des leucémies chez l'Homme, en particulier de type myéloïde. Il a notamment pointé le fait que dans deux des trois plus importantes études de cohorte industrielles (NCI et NIOSH), une association positive pour les leucémies a été observée, en particulier les leucémies myéloïdes. Malgré l'absence d'association positive observée dans la troisième étude de cohorte et dans les études cas témoin, il ne semble pas, selon le CIRC, y avoir d'élément permettant de penser que des biais ou des facteurs confondants puissent expliquer ces associations positives. L'Agence a donc conclu que l'exposition professionnelle au formaldéhyde pouvait être la cause de leucémies (CIRC, 2012).

Malgré l'association positive observée par les auteurs dans la cohorte NCI (Hauptmann, 2004), le RAC, après réanalyse et mise à jour des données de cette cohorte, a conclu à l'absence d'association (ECHA, 2012). Cela s'explique en partie par une différence méthodologique : les auteurs originaux avaient utilisé les travailleurs du groupe exposé aux faibles concentrations de formaldéhyde comme référence pour leurs calculs, alors que les auteurs suivants (Marsh and Youk, 2004, et Beane Freeman *et al.*, 2009), ont utilisé 2 populations générales en référence : la population américaine et une population locale.

Le NRC en 2014 a réalisé une revue des données pour le formaldéhyde afin de mettre à jour le 12<sup>ème</sup> rapport sur les substances cancérigènes (NRC, 2014). Les auteurs ont conclu que les données épidémiologiques étaient suffisamment claires et convaincantes pour établir une relation causale entre l'exposition au formaldéhyde et la survenue de leucémies myéloïdes. Ce niveau de preuve suffisant (*sufficient evidence*) repose sur les résultats des études de Beane Freeman *et al.* (2009, 2013), Hauptmann *et al.* (2009) et Meyers *et al.* (2013). Ces études ont été jugées robustes : population suivie de caractéristique différente entre ces études, exposition chronique au formaldéhyde bien caractérisée, suivi suffisamment long des personnes exposés, catégories d'exposition différentes, protocole d'analyse des résultats différent. Elles montrent toutes une association entre l'exposition au formaldéhyde et les leucémies myéloïdes. Les facteurs de confusion et autres biais ont été identifiés et écartés dans la mise en cause de cette association. Le NRC ne considère pas comme nécessaire de disposer d'un mécanisme d'action démontré ni de prouver que le formaldéhyde exogène peut être distribué au niveau systémique.

---

<sup>32</sup> Auteur principal travaillant chez TBS, consultant pour l'American Chemistry Council, et ayant servi de consultant pour la société ENVIRON International. Travaux financés par le NIEHS, l'American Chemistry Council, Formacare et la Texas Commission for Environmental Quality (TCEQ)



#### 4.7.2.1.3 Méta-analyses

La méta-analyse de Collins *et al.* (2004)<sup>33</sup> sur les études de Coggon *et al.* (2003), Hauptmann *et al.* (2003) et Pinkerton *et al.* (2004), qui ont évalué la relation entre l'exposition au formaldéhyde et la survenue de leucémies, a conclu à l'absence de relation causale.

La méta-analyse de Zhang *et al.* (2009)<sup>34</sup> a mis en évidence par contre, une augmentation des risques relatifs chez des individus exposés professionnellement au formaldéhyde pour les leucémies (RR = 1,54 ; IC<sub>95%</sub> = 1,24–1,91; n = 15), pour les leucémies myéloïdes (RR = 1,90 ; IC<sub>95%</sub> = 1,41–2,55; n = 6) et les myélomes multiples (RR = 1,31; IC<sub>95%</sub> = 1,02–1,67; n = 9). Cette augmentation a été observée uniquement chez les individus les plus exposés au formaldéhyde : > 2,46 mg.m<sup>-3</sup> avec des pics > 4,92 mg.m<sup>-3</sup>.

Bachand *et al.* (2010)<sup>35</sup> a réalisé une méta-analyse de l'ensemble des données provenant d'études de cohorte et cas-témoin. Le risque relatif pour les études de cohorte était de 1,05 (IC<sub>95%</sub> = 0,93-1,20) et l'odds ratio pour les études cas-témoin était de 0,99 (IC<sub>95%</sub> = 0,71-1,37). Les auteurs ont conclu à l'absence d'augmentation des leucémies chez les individus exposés au formaldéhyde.

Le RAC indique que les méta-analyses réalisées concluent toutes à un manque d'association entre l'exposition au formaldéhyde et l'apparition de leucémies dans les cohortes industrielles. La faible association observée cependant dans les cohortes professionnelles (embaumeurs, anatomo-pathologistes) suggérerait selon eux l'existence de facteurs confondants qui mériteraient d'être investigués (ECHA, 2012).

#### 4.7.2.2 Chez l'animal

Une étude a été conduite chez des rats Fischer et des souris C57BL/6, exposés à 0, 2,5, 7 et 18 mg.m<sup>-3</sup> de formaldéhyde 6h/j, 5j/7 pendant 24 mois, suivi d'une période de non exposition de 6 mois. Des lymphomes ont été observés chez les souris femelles de façon significative (17%, 16%, 9% et 29% respectivement), non retrouvés chez les souris mâles (1%, 1%, 1% et 0%). Toutefois, l'incidence de ces lymphomes chez les souris femelles est plus élevée uniquement à la plus forte concentration testée (Soffritti *et al.*, 2002).

Une autre étude a exposé vie entière, 100 rats Sprague-Dawley à 18 mg.m<sup>-3</sup> de formaldéhyde 6h/j, 5j/7. Seuls 3 lymphomes ont été comptabilisés dans le groupe exposé vs 2 lymphomes dans le groupe témoin (Sellakumar *et al.*, 1985).

Dans une étude 28 mois, des rats F344 mâles ont été exposés à 0, 0,38, 2,5 et 18,8 mg.m<sup>-3</sup> de formaldéhyde 6h/j, 5j/7. Seules des lésions histopathologiques ont été observées au niveau nasal, aucune pathologie hématologique n'ayant été observée.

#### 4.7.2.3 Mécanisme d'action

Plusieurs hypothèses sont avancées afin de décrire le mécanisme d'action leucémogène du formaldéhyde.

Le formaldéhyde serait transporté par la circulation sanguine jusqu'à la moelle osseuse et pourrait entraîner une toxicité *in situ* au contact des cellules souches. Cette hypothèse a été explorée par Zhang *et al.* (2010) montrant qu'une augmentation des concentrations en formaldéhyde au contact

---

<sup>33</sup> Affiliation Dow Chemical

<sup>34</sup> Affiliation universitaire ou institutionnelles (OEHHA)

<sup>35</sup> Financement Formaldehyde Council, Inc.

de cellules souches hématopoïétiques, en culture cellulaire, diminue la prolifération des lignées cellulaires, prouvant le caractère cytotoxique du formaldéhyde au contact de ces cellules.

Une autre hypothèse avance que les cellules souches circulantes au niveau sanguin seraient mutées par l'effet génotoxique du formaldéhyde absorbé et distribué au niveau sanguin. Ces cellules souches circulantes mutées se multiplieraient au niveau de la moelle osseuse, à l'origine d'une inscription des mutations dans les lignées cellulaires filles.

Ces deux hypothèses supposent que les concentrations en formaldéhyde au niveau sanguin augmentent suite à une exposition exogène au formaldéhyde. Or les études évaluant l'augmentation de formaldéhyde sanguin suite à une exposition exogène concluent que l'augmentation est faible voire nulle. Aucune augmentation du taux de DPX et du taux d'aberrations chromosomiques au niveau de la moelle osseuse n'a été observée chez des rats et des singes exposés au formaldéhyde (cf. chapitres 4.1.1 et 4.1.3). L'hypothèse selon laquelle le formaldéhyde exogène serait transporté au niveau sanguin sous la forme de méthannediol n'a pas été confirmée d'après des essais expérimentaux chez le rat F344. En effet, Lu *et al.* (2010) ont conclu à l'absence de méthannediol marqué au  $^{13}\text{C}$  à distance du site d'absorption (Golden, 2011).

Une autre hypothèse repose sur la possibilité d'une mutation des cellules souches circulantes au niveau de la muqueuse nasale, par action locale du formaldéhyde au niveau nasal. Ces cellules souches mutées circuleraient alors vers la moelle osseuse, pouvant entraîner une mutation des cellules souches hématopoïétiques de lignée myéloïde à l'origine de la survenue de leucémies myéloïdes aiguës. En effet, les données épidémiologiques indiqueraient que ce type de leucémies est davantage associé à l'exposition au formaldéhyde. Pour autant, aucune donnée expérimentale actuelle ne permet de confirmer cette hypothèse.

Une dernière hypothèse reposerait sur la circulation de cellules souches mutées au niveau nasal vers les ganglions lymphatiques à l'origine d'une mutation des cellules *in situ* et de la survenue de lymphomes. Or les données épidémiologiques ne permettent pas de mettre en évidence une association causale entre l'exposition au formaldéhyde et l'excès de mortalité par lymphomes. Il est à noter que certaines formes histologiques du cancer du nasopharynx sont à l'origine de lymphomes secondaires (métastases ganglionnaires) situés au niveau nasal et cervical.

Il faut également souligner que le formaldéhyde est rapidement métabolisé au niveau cellulaire par plusieurs enzymes dont la FDH et le glutathion. Les métabolites sont ensuite éliminés dans les urines ou au niveau pulmonaire (cf. chapitre 4.1.3). Ces voies sont saturables mais d'autres enzymes ayant une forte affinité avec le formaldéhyde libre peuvent contribuer à son métabolisme à plus forte concentration. Ce mécanisme contribue à éliminer le formaldéhyde formé de façon endogène et absorbé par voie exogène par formation de métabolites. Certains de ces métabolites sont ensuite éliminés par voie pulmonaire, urinaire et fécale, à des taux ne variant pas quelle que soit la concentration en formaldéhyde (cf. chapitre 4.1.4).

#### 4.7.2.4 Conclusion

De nombreuses études conduites chez l'Homme ont évalué l'association entre la mortalité par leucémies et l'exposition professionnelle au formaldéhyde. Les résultats sont équivoques mais tendent à mettre en évidence une association entre leucémies et exposition au formaldéhyde à des concentrations élevées uniquement.

Des études plus récentes cherchent à évaluer le potentiel toxique du formaldéhyde sur des cellules souches périphériques chez des travailleurs exposés au formaldéhyde. L'une des limites de ces études repose sur la caractérisation fiable de l'exposition au formaldéhyde. Certaines études ne renseignent pas ou pas suffisamment les niveaux d'exposition associés aux effets étudiés. L'un des biais majeurs de certaines de ces études est la co-exposition non renseignée à d'autres composés. L'interprétation des résultats pose donc des difficultés en ce sens qu'il n'est pas possible d'imputer de façon certaine les résultats observés au formaldéhyde seul. Enfin, selon les études, l'approche méthodologique reposant sur la constitution des groupes de référence est

contestable. Comme conclu par le RAC en 2012, les auteurs des études de cohorte professionnelle avaient utilisé les travailleurs du groupe exposé aux faibles concentrations de formaldéhyde comme référence pour leurs calculs, alors que les études ou mises à jour suivantes ont considéré des populations générales en référence. Les populations de travailleurs diffèrent des populations générales. De nombreux biais de confusions peuvent survenir et influencer l'interprétation des résultats comme cités précédemment (par exemple, co-exposition éventuelle, mesures non fiables de l'exposition).

Les hypothèses avancées permettant de décrire le mécanisme d'action ne sont actuellement pas vérifiées par des études expérimentales chez l'animal et/ou *in vitro*. En effet, les concentrations sanguines de formaldéhyde augmentent peu ou de façon négligeable après une exposition exogène au formaldéhyde, même à des concentrations élevées. De plus, l'hypothèse selon laquelle le formaldéhyde aurait une action cytotoxique ciblée au niveau des cellules de la moelle osseuse est discutable car le formaldéhyde est un cytotoxique, quelque soit le type de cellules.

Enfin, les études conduites chez l'animal n'apportent pas d'éléments en faveur de la survenue de leucémies aux niveaux d'exposition au formaldéhyde associés à la survenue de cancers au niveau nasal. En effet, l'incidence de leucémies ou de lymphomes chez l'animal est augmentée uniquement dans les groupes aux plus fortes concentrations testées. Les études expérimentales conduites par voie orale aboutissent à la même conclusion.

Les données publiées permettent d'indiquer que :

- aucun excès de mortalité par leucémies n'a été observé pour des concentrations moyennes inférieures à 0,93 mg.m<sup>-3</sup> ou des pics d'exposition inférieurs à 5 mg.m<sup>-3</sup> (Hauptmann *et al.*, 2003) ;
- aucun excès de mortalité par lymphome Hodgkinien n'est observé pour des concentrations moyennes inférieures à 0,63 mg.m<sup>-3</sup> ou des pics d'exposition inférieurs à 2,5 mg.m<sup>-3</sup> (Marsh *et al.*, 2004) ;
- aucun excès de mortalité par leucémies myéloïdes n'a été observé pour des concentrations moyennes inférieures à 1,23 mg.m<sup>-3</sup> et pour des pics d'exposition inférieurs à 5 mg.m<sup>-3</sup> (Beane Freeman *et al.*, 2009) ;
- aucun excès de mortalité n'est observé pour les lymphomes non-Hodgkiniens, les myélomes multiples, les leucémies et les leucémies myéloïdes pour des expositions supérieures à 2,5 mg.m<sup>-3</sup> (Coggon *et al.*, 2014) ;
- des effets du formaldéhyde sur les cellules souches myéloïdes circulantes (anomalies génétiques, diminution de la croissance cellulaire) et sur les paramètres hématologiques chez des travailleurs exposés ont été mis en évidence à des concentrations moyennes de 1,6 à 5,18 mg.m<sup>-3</sup> (Zhang *et al.*, 2010).

Malgré les incertitudes sur les données mécanistiques et l'absence de données consolidées chez l'animal, considérant les résultats des études épidémiologiques, l'association entre l'exposition au formaldéhyde et la survenue de leucémies chez l'Homme ne peut être écartée. Pour autant, le lien de causalité ne peut être confirmé (biais de confusion ou incertitudes sur la caractérisation de l'exposition notamment). De plus, l'association est observée à des concentrations plus élevées que celles associées de façon causale et certaine au cancer du nasopharynx. Les effets cancérogènes au niveau du nasopharynx constitueraient donc l'effet critique le plus sensible lors d'une exposition chronique au formaldéhyde chez l'Homme.

## 4.8 Populations sensibles

Aucune sensibilité particulière au formaldéhyde n'a été mise en évidence chez les individus asthmatiques. En effet, à concentrations égales, des individus asthmatiques ou hypersensibles bronchiques ne développent pas plus d'irritations que des individus sains. Le formaldéhyde ne

provoque pas non plus de crises d'asthme chez cette population (Paustenbach *et al.*, 1997 ; Krakowiak *et al.*, 1998 ; Arts, 2006 ; OMS, 2010).

De façon identique, les individus souffrant d'atopie ne sont pas plus sensibles au formaldéhyde (Wilhelmsson et Holmstrom, 1992 ; Pazdrack *et al.*, 1993).

Les études évaluant l'association entre la survenue d'effets respiratoires chez l'enfant et l'exposition au formaldéhyde à leur domicile ou leur école n'ont pas permis de conclure avec certitude, en raison de co-facteurs d'exposition (allergènes animaux, moisissures, trafic routier, facteurs socio-économiques) (Paustenbach, 1997 ; IPCS, 2002 ; Afsset, 2008 ; OMS, 2010 ; Golden, 2011). Une étude ayant modélisé les taux d'absorption du formaldéhyde chez l'Homme, en fonction de la surface de la cavité nasale, a conclu à des taux d'absorption similaires entre l'adulte et l'enfant (OMS, 2010). Par ailleurs, les études évaluant la relation entre la qualité de l'air intérieur et l'asthme chez l'enfant comportent, en plus de facteurs génétiques et sociaux différents entre les enfants, de nombreux facteurs confondants tels que le tabagisme passif, le fonctionnement de gazinières sources d'émission en dioxyde d'azote et particules, l'utilisation de détergents, les travaux de rénovation, la présence d'animaux domestiques. Le diagnostic de l'asthme chez les enfants suivis est également source d'incertitude car souvent posé par questionnaire. Ces résultats permettent de conclure que les enfants ne sont pas une population plus sensible au formaldéhyde par inhalation.

Enfin, aucune étude n'a permis de rapporter une sensibilité accrue des personnes âgées (Doty *et al.*, 2004).

Néanmoins, concernant l'effet critique retenu, plusieurs ophtalmologues contactés dans le cadre de ce travail ont indiqué l'existence d'une variabilité interindividuelle concernant l'irritation oculaire aux substances chimiques, notamment au formaldéhyde. La sécheresse oculaire est l'un des facteurs aggravants, pouvant être corrélée à l'existence de pathologies (syndrome de l'œil sec par exemple), ou d'états physiologiques spécifiques (ménopause, porteurs de lentilles par exemple). L'étude de Wolkoff (2016) liste ainsi un certain nombre de facteurs de risque associés à la sécheresse oculaire dont l'âge. Des facteurs exogènes tels que le port de lentilles de contact, l'application de cosmétiques ou l'alimentation peuvent également aggraver un syndrome de sécheresse oculaire pouvant exacerber une irritation oculaire aux substances chimiques dont le formaldéhyde (Wolkoff, 2016).

## 5 Recueil des valeurs guides et valeurs toxicologiques de référence

### 5.1 Valeurs guides

#### 5.1.1 Valeurs guides proposées par l'OMS (2010)

##### 5.1.1.1 Court terme

L'OMS a proposé une valeur guide dédiée spécifiquement à la qualité de l'air intérieur en 2010 de  $100 \mu\text{g.m}^{-3}$  applicable pour une exposition de 30 minutes, protégeant de l'irritation sensorielle. Ce seuil ne doit pas être dépassé toutes les 30 minutes sur une journée (OMS, 2010). Le chapitre « Guidelines » précise que « la plus faible concentration associée à une irritation sensorielle oculaire est de  $380 \mu\text{g.m}^{-3}$  pendant 4 heures. L'augmentation de la fréquence de clignement oculaire et la rougeur conjonctivale apparaissent à  $600 \mu\text{g.m}^{-3}$ , considéré comme une NOAEC. ». En considérant cette NOAEC, l'OMS a appliqué un facteur d'incertitude de 5 pour tenir compte de la variabilité interindividuelle des seuils d'irritation sensorielle. La valeur finale obtenue de  $120 \mu\text{g.m}^{-3}$  a été arrondie par l'OMS à  $100 \mu\text{g.m}^{-3}$ . Cette valeur est considérée valable pour une exposition aiguë (30 minutes) et ne devrait pas être dépassée toutes les 30 minutes d'une journée. La valeur du facteur d'incertitude interindividuelle appliqué par l'OMS repose sur une étude visant à déterminer la déviation standard appliquée aux seuils d'irritation nasale chez l'Homme, exposés à plusieurs polluants de l'air intérieur dont le formaldéhyde. Ce facteur n'est pas spécifique au formaldéhyde mais à l'irritation sensorielle qu'il induit.

##### 5.1.1.2 Long terme

Suite à une exposition chronique, les effets cancérogènes du formaldéhyde au niveau du nasopharynx sont observés à des concentrations élevées uniquement. L'OMS propose alors la construction d'une VGAI protégeant des effets chroniques et cancérogènes du formaldéhyde selon deux approches :

- A seuil : VGAI de  $210 \mu\text{g.m}^{-3}$  :
  - o NOAEC= $1,25 \text{ mg.m}^{-3}$  pour l'augmentation de la prolifération cellulaire au niveau de la muqueuse nasale chez le rat, observée à des concentrations supérieures à  $2,5 \text{ mg.m}^{-3}$ ,
  - o  $UF_A$  de 3 car l'effet cancérogène du formaldéhyde est uniquement local et ne repose pas sur un mécanisme d'action systémique et est uniquement dû à la toxicité du formaldéhyde lui-même,
  - o  $UF_H$  de 2 en raison de l'absence probable de variabilité interindividuelle (non démontré chez les asthmatiques, les enfants et personnes âgées) ;
- Sans seuil : excès de risque individuel (ERI) inférieur à  $10^{-6}$  pour une exposition à  $250 \mu\text{g.m}^{-3}$  chez les non-fumeurs :
  - o Utilisation d'un modèle biologique,
  - o ERI de  $2,7.10^{-8}$  pour une exposition continue de  $125 \mu\text{g.m}^{-3}$ .



Selon ces deux approches, les valeurs obtenues sont proches de  $200 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , supérieures à la VGAI court-terme à  $100 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . L'OMS considère que la VGAI court-terme de  $100 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  protégerait donc également des effets chroniques du formaldéhyde incluant les effets cancérigènes au niveau du nasopharynx et les leucémies myéloïdes (OMS, 2010).

### 5.1.2 Valeurs guides établies par des instances supranationales ou nationales

Une valeur guide de qualité d'air ambiant pour une exposition aiguë a été proposée par l'OMS (OMS, 2000). Cette valeur prend en compte les effets sensoriels et les nuisances olfactives associées à l'exposition au formaldéhyde dans le cas de pics d'exposition au formaldéhyde.

Santé Canada a proposé deux valeurs guides de l'air intérieur pour une exposition aiguë et chronique définies selon des temps d'exposition différents dans un rapport publié en 2006.

Concernant la protection des effets sur un temps d'exposition court, **Santé Canada** a proposé la valeur de  **$123 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  sur une heure (en moyenne)**, fondée sur une étude de Kulle *et al.* (1987, 1993). Les auteurs ont mis en évidence une irritation chez 19 volontaires sains pour une exposition de  $1,25 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$  pendant trois heures. Les individus ont été exposés de manière aléatoire à  $0 - 1,25 - 2,50$  ou  $0,625 - 3,75 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ . Les irritations ont été décrites à partir de questionnaires (items relatifs à la sensation d'odeur, aux irritations du nez, des yeux ou de la gorge...) et classées selon la sévérité (absence, moyenne, modérée et sévère). Aucune irritation oculaire sévère n'a été mise en évidence. Les individus n'ont pas présenté d'irritation à la concentration de  $0,625 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ . Dix sujets sur 19 (50%) et 9 sujets sur 9 (100%) ont présenté des irritations modérées ou légères respectivement pour les concentrations de  $2,5$  et  $3,75 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$  (augmentation statistiquement significative). A  $1,25 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ , 5 sujets sur 19, soit 26% de l'échantillon, a présenté une irritation modérée ou légère. Cette augmentation n'était pas significative, mais les auteurs concluent que le seuil pour l'irritation oculaire se situe entre  $0,625$  et  $1,25 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ . La fonction pulmonaire n'a jamais été altérée. Si on prend en compte la présence d'une irritation oculaire, déclarée par les individus, et qu'on ne prend pas en compte la significativité des tests statistiques, on peut proposer un LOAEL à  $1,25 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$  (incidence = 26% sur 19 sujets) et un NOAEL à  $0,625 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$  pour cette étude. Santé Canada a appliqué un facteur de 10 au LOAEL pour tenir compte de la variabilité intra-espèce.

**Santé Canada** a proposé la **valeur de  $50 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$**  comme valeur guide de qualité d'air intérieur résidentiel, définie pour une exposition à long terme (**teneur moyenne sur 8 heures**). Cette valeur est fondée sur une étude chez des jeunes enfants de 6 mois à 3 ans, pour lesquels les expositions au formaldéhyde ont été examinées en relation avec l'hospitalisation pour asthme (Rumchev *et al.* 2002). 88 cas ont été sélectionnés dans un hôpital (diagnostic d'asthme aux urgences) et 104 contrôles du même âge et sans asthme ont été choisis grâce au registre des naissances. Les événements de santé chez les enfants ont été étudiés à l'aide d'un questionnaire auto administré et de tests pour mettre en évidence une éventuelle atopie. Le formaldéhyde, les températures moyennes et l'humidité relative ont été mesurés deux fois dans l'année, en hiver et en été, dans les chambres des enfants et dans les salons. Le formaldéhyde a été mesuré sur 8 heures (de 9h à 17h). L'étude a montré des différences saisonnières dans les niveaux de formaldéhyde, avec des expositions plus importantes en hiver qu'en été, pour les cas comme pour les témoins. Les enfants ayant des symptômes respiratoires (sifflements) étaient également plus exposés au formaldéhyde que ceux n'en présentant pas ( $40,5$  versus  $26,7 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ). La différence n'était pas significative pour les autres types de symptômes respiratoires. Un modèle a permis d'estimer que les enfants exposés au formaldéhyde au-delà de  $60 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  avaient un risque accru de 39% de développer un asthme par rapport aux enfants exposés à moins de  $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . En deçà de  $49 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , l'Odds Ratio<sup>36</sup> est inférieur à 1 et pour les expositions de  $50$  à  $59 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , l'augmentation n'était pas

<sup>36</sup> Dans une étude cas-témoins, l'Odds Ratio, ou rapport de cotes, correspond au risque d'exposition des « cas » comparé au risque d'exposition des « témoins ».



significative. Santé Canada a donc utilisé la valeur de  $50 \mu\text{g.m}^{-3}$  comme un NOAEL. Aucun facteur d'évaluation n'est pris en compte car l'étude a été réalisée chez des enfants (population considérée comme sensible).

L'OMS a proposé en **2000** une valeur guide pour l'air ambiant de  **$100 \mu\text{g.m}^{-3}$  sur 30 minutes**. Elle correspond à la plus faible concentration associée à une irritation du nez et de la gorge chez l'homme en population générale identifiée dans la littérature. En effet, une étude américaine a analysé la relation entre les symptômes décrits chez près de 2000 résidents et les teneurs en formaldéhyde mesurées dans leur habitat (397 mobile homes et 494 maisons conventionnelles) (Ritchie and Lehnen 1987). Les mesures de formaldéhyde ont été faites dans deux pièces en une seule occasion (échantillonnage sur 30 minutes). Des classifications des expositions ont ensuite été réalisées : expositions faibles ( $< 120 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) ; moyennes (entre  $120$  et  $360 \mu\text{g.m}^{-3}$ ) et élevées ( $> 360 \mu\text{g.m}^{-3}$ ), fondées sur la valeur moyenne des deux échantillons. Chacun des individus, qui ne connaissaient pas les résultats des mesures, a été classé à partir de l'étude de 4 variables pour les effets sanitaires (oui/non pour : irritation des yeux, de la gorge et du nez, maux de têtes et éruptions cutanées) et quatre variables explicatives potentielles (âge, sexe, statut de fumeur, et exposition faible, moyenne ou forte au formaldéhyde). Dans chaque cas, les effets du formaldéhyde étaient plus importants au-delà de  $360 \mu\text{g.m}^{-3}$  qu'en deçà. Les irritations des yeux étaient les plus fréquentes, suivies des irritations du nez et de la gorge, des maux de têtes et des éruptions cutanées. La proportion de la population présentant des irritations et des maux de tête était importante pour des expositions au-delà de  $360 \mu\text{g.m}^{-3}$  (71 à 99 %), alors qu'elle était faible en deçà de  $120 \mu\text{g.m}^{-3}$  (1-2 % pour les irritations des yeux, 0-11 % pour les irritations du nez et de la gorge, et 2-10 % pour les maux de tête). La prévalence des éruptions cutanées était comprise entre 5 et 44 % pour les individus exposés au-delà de  $360 \mu\text{g.m}^{-3}$  et entre 0 et 3 % pour ceux exposés en deçà de  $120 \mu\text{g.m}^{-3}$ . L'OMS a utilisé cette valeur de  $120 \mu\text{g.m}^{-3}$ , pour laquelle des plaintes des résidents ont été indiquées, comme la valeur la plus faible pour laquelle des irritations ont été ressenties (sachant que les incidences n'excèdent pas 10 % pour tous les effets). Il peut donc être considéré qu'il s'agisse d'un LOAEL, avec une incidence faible. Aucun facteur d'évaluation n'a été rajouté. L'OMS a arrondi la valeur à  $100 \mu\text{g.m}^{-3}$ .

Enfin, le groupe de travail européen **INDEX** a proposé en **2005** une valeur guide de  **$1 \mu\text{g.m}^{-3}$  pour des expositions court et long terme**, sans distinction (European Commission, 2005b). Elle est fondée sur la VTR proposée par l'OEHHA (1999) de  $3 \mu\text{g.m}^{-3}$ , provenant d'un NOAEL en milieu professionnel de  $90 \mu\text{g.m}^{-3}$ , et à laquelle un facteur d'évaluation supplémentaire de 3 a été ajouté pour tenir compte de la sensibilité particulière des enfants. Cette faible valeur conduisant à considérer que la quasi-totalité de la population est couramment exposée à cette concentration, le groupe INDEX a également proposé un objectif de  $30 \mu\text{g.m}^{-3}$ , correspondant au NOAEL ajusté sur la durée d'exposition, utilisé par l'OEHHA.

Le

Tableau 11 résume les valeurs guides proposées par l'OMS en 2000, par Santé Canada en 2006 et le projet INDEX de la commission européenne en 2005.

Tableau 11: Valeurs Guides du formaldéhyde pour des expositions par inhalation

Organisme	VTR/ NOAEL/ LOAEL* étude source	Effets critiques	Milieu concerné	FE	VG/ durée d'exposition associée
<b>Exposition court terme</b>					
Santé Canada (2006)	LOAEL=1230 µg.m <sup>-3</sup> la plus faible concentration pour laquelle une irritation des yeux a été montrée dans une étude contrôlée [Kulle 1993] (NOAEL=625 µg.m <sup>-3</sup> )	Irritation des yeux chez le volontaire sain (ressentie via un questionnaire)	Air intérieur	10 (intra-espèce)	<b>123 µg.m<sup>-3</sup> (1h)</b>
OMS « European air quality guidelines » (2000)	LOAEL = 100 µg.m <sup>-3</sup> la plus faible concentration associée à une irritation du nez et de la gorge chez l'homme après une exposition aiguë (pas de référence)	Irritation des voies respiratoires hautes (yeux, nez, gorge) chez l'homme (sujet sain)	Air	Aucun	<b>100 µg.m<sup>-3</sup> (30 minutes)</b>
<b>Exposition intermédiaire</b>					
Santé Canada (2006)	NOAEL = 50 µg.m <sup>-3</sup> chez les enfants [Rumchev <i>et al.</i> , 2002]	Diagnostic de crise d'asthme chez l'enfant (hospitalisation)	Air intérieur	Aucun	<b>50 µg.m<sup>-3</sup> (8h)</b>
<b>Exposition court et long terme</b>					
Projet INDEX, Union Européenne (2005)	NOAEL = 30 µg.m <sup>-3</sup> issu du rapport de construction de la VTR OEHHA (fondée sur l'étude de Wilhelmsson & Holmstrom 1992)	Irritation, inflammation, dégénérescence et hyperplasie de la muqueuse nasale (homme)	Air intérieur	30 (10 intra-espèce + 3 sensibilité particulière enfants)	<b>1 µg.m<sup>-3</sup>  Objectif à atteindre : 30 µg.m<sup>-3</sup></b>

\*Remarque : les appellations « NOAEL » et « LOAEL » ne sont pas à utiliser de manière littéraire. En effet, au sens strict du terme, le LOAEL est la concentration la plus faible du protocole expérimental qui a entraîné un effet statistiquement significatif. Or, dans les études contrôlées, les effets identifiés ne sont pas toujours statistiquement significatifs (parfois, on rapporte des augmentations non significatives, qui peuvent être utilisées comme des « LOAEL »).

### 5.1.3 Autres valeurs guides

L'inventaire des valeurs guides proposées par d'autres pays est apparu intéressant, car informatif des actions menées dans le monde dans le cadre de l'amélioration de la qualité de l'air intérieur. Les valeurs proposées par d'autres pays sont présentées ci-dessous de façon succincte dans le

Tableau 12.

Tableau 12 : Présentation des valeurs guides proposées par d'autres pays

Organisme	VTR/ NOAEL/ LOAEL* étude source	Effets critiques	Milieu concerné	FE	VG/ durée d'exposition associée
<b>Exposition court terme</b>					
Chine (Ministère de la santé)	-	-	Air intérieur	-	80 µg.m <sup>-3</sup> (1 heure)
Cal EPA (Californie 2004)	OEHHA - RELa ( <i>acute Reference Exposure Level</i> ) de 94 µg.m <sup>-3</sup> (voir 3.2.1 VTR pour des expositions aiguës)	Irritation oculaire, symptômes ressentis (homme, volontaire sain non-fumeur)	Air	10 (intra espèce)	95 µg.m <sup>-3</sup> (1 heure)
MHLW (Japon 2002)	-	Irritations du nez et de la gorge	Air	-	100 µg.m <sup>-3</sup> (30 minutes)
COMEAP (Royaume-Uni 2004)	Etudes IEH et VG OMS	Irritation des voies respiratoires hautes (yeux, nez, gorge) chez l'homme (sujet sain)	Air	Aucun	100 µg.m <sup>-3</sup> (30 minutes)
NIPH (Norvège 1999)	Becher 1999	-	Air	-	100 µg.m <sup>-3</sup> (30 minutes)
<b>Exposition moyen et long terme</b>					
Cal EPA (Californie 2004)	OEHHA	Irritation des voies respiratoires hautes (yeux, nez, gorge)	Air intérieur	-	34 µg.m <sup>-3</sup> (8 heures)
FISIAQ (Finlande 2000)	-	-	Air intérieur bâtiments publics	-	S1 : 30 µg.m <sup>-3</sup> S2 : 50 µg.m <sup>-3</sup> S3 : 100 µg.m <sup>-3</sup> (long terme)
The Government of the Hong Kong Special Administrative Region (Hong Kong 2003)	-	-	Air intérieur Bâtiments publics	-	<30 µg.m <sup>-3</sup> (8 heures) (classe excellente) <100 µg.m <sup>-3</sup> (8 heures) (bonne classe)
TDH (Texas 2002)	-	irritations	Air intérieur bâtiments publics	-	50 µg.m <sup>-3</sup> (long terme)
Chine (Ministère de la construction 2002)	-	-	Air intérieur logements et bâtiments publics	-	groupe 1 : 80 µg.m <sup>-3</sup> groupe 2 : 120 µg.m <sup>-3</sup>

Organisme	VTR/ NOAEL/ LOAEL* étude source	Effets critiques	Milieu concerné	FE	VG/ durée d'exposition associée
Pologne (1996)	-	-	Air intérieur		50 µg.m <sup>-3</sup> (exposition continue) 100 µg.m <sup>-3</sup> (exposition limitée à 8-10 heures/jour)
<b>« Pas de temps » d'exposition non renseigné</b>					
Allemagne/UBA - agence fédérale pour l'environnement (Umweltbundesamt)  Comité allemand sur les valeurs guides  (UBA, 2016)	-	-	Air intérieur	-	0,1 mg.m <sup>-3</sup> (RW I*)
Pays-Bas/ RIVM - Institut National de Santé Publique et Environnement (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu)  (RIVM, 2007)			Air intérieur		1,2 µg.m <sup>-3</sup>

\*RW I : concentration dans l'air intérieur d'une substance, qui considéré individuellement, pour laquelle il n'a pas été mis en évidence pour le moment d'impacts sur la santé dus à une exposition vie entière

## 5.2 Valeurs toxicologiques de référence par inhalation

### 5.2.1 Court terme

L'ATSDR propose un MRLa (acute Minimal Risk Level) de 50 µg.m<sup>-3</sup> pour une exposition inférieure à 14 jours, provenant de l'analyse de données humaines contrôlées chez des volontaires non-fumeurs sur la base d'une irritation ressentie et objectivée (ATSDR, 1999). Pazdrack *et al.* (1993) ont étudié la proportion d'éosinophiles et la concentration d'albumine et de protéines totales dans le liquide de lavage nasal de 9 volontaires ayant une hypersensibilité cutanée et de 11 volontaires sains sans allergie, et exposés au formaldéhyde pendant 2 heures à environ 500 µg.m<sup>-3</sup> (ATSDR 1999). Les symptômes d'irritation ont été relevés jusqu'à 18 heures après la période d'exposition. Les résultats ont confirmé une augmentation statistiquement significative du score calculé à partir des symptômes ressentis (symptômes comprenant une toux, des reniflements, une congestion nasale, des irritations) et de paramètres biologiques (augmentation du nombre d'éosinophiles et de la concentration d'albumine dans le liquide de lavage nasal) par rapport à une exposition placebo (score 4 versus score < 0,5). Les incidences ne sont pas décrites. La même équipe avait précédemment montré qu'une exposition à 500 µg.m<sup>-3</sup> entraînait une irritation oculaire et nasale pour 23% des sujets ayant une hypersensibilité cutanée (3/13) et 20% des sujets non sensibles (1/5). La seule concentration testée de 500 µg.m<sup>-3</sup> a été considérée comme un LOAEC par l'ATSDR qui a appliqué un facteur d'incertitude de 3 pour l'utilisation d'un LOAEC et de 3 pour la variabilité individuelle (les auteurs indiquent que l'étude a été réalisée sur des individus relativement sensibles).

L'OEHHA a choisi d'élaborer une VTR aiguë de 55 µg.m<sup>-3</sup> à partir de l'étude de Kulle *et al.* (1987) (OEHHA, 2014). Dix-neuf individus, hommes et femmes, non-fumeurs, non asthmatiques et sans antécédents allergiques, ont inhalé plusieurs concentrations de formaldéhyde (0 ; 625 ; 1250 ;



2500 ; 3750  $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) administrées aléatoirement pendant 3 heures, dans une chambre à environnement contrôlé assurant une mesure précise de l'exposition. Les effets recherchés étaient l'irritation oculaire, nasale, orale et la perception d'odeur. Un score de symptômes (nul, léger, modéré, sévère) a été calculé grâce à un questionnaire, un examen de la résistance nasale et une EFR. Les effets reportés sont l'irritation oculaire. D'après cette étude, l'OEHHA suggère une LOAEC oculaire de 1250  $\mu\text{g.m}^{-3}$ , une NOAEC oculaire de 625  $\mu\text{g.m}^{-3}$  et une  $\text{BMC}_{05\text{L}_{95}}$  (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la concentration correspondant à une augmentation du taux de réponse de 5%) de 530  $\mu\text{g.m}^{-3}$ . Après application du facteur d'incertitude  $\text{UF}_{\text{H-TD}}$  de 10 (composante toxicodynamique du facteur de variabilité interindividuelle, prenant en compte le potentiel d'exacerbation de l'asthme chez les enfants), la VTR proposée par cet organisme est de 55  $\mu\text{g.m}^{-3}$ .

La Texas Commission for Environmental Quality (TCEQ) a proposé une VTR ayant la même construction que la VTR de l'ATSDR de 1999 (TCEQ, 2015). Une LOAEC de 500  $\mu\text{g.m}^{-3}$  a été déterminée par l'étude de Pazdrack *et al.* (1993) supportée par l'étude de Krakowiak *et al.* (1998). Dans cette dernière, les sujets recrutés sont 10 salariés asthmatiques professionnellement exposés au formaldéhyde (dont 5 fumeurs) et 10 sujets sains considérés comme des témoins. Ils ont été exposés, comme dans l'étude de Pazdrack *et al.* (1993) à 500  $\mu\text{g.m}^{-3}$  pendant 2 heures dans une chambre d'exposition contrôlée. Des lavements au niveau nasal ont été effectués à 30 minutes, 4 heures et 24 heures après l'exposition. Des scores de symptômes perçus, une EFR et un comptage des cellules épithéliales nasales (recherche d'une inflammation avec hyperéosinophilie) ont été réalisés. Les résultats montrent l'absence de différence entre les sujets sains et allergiques : le formaldéhyde à 500  $\mu\text{g.m}^{-3}$  ne semble pas induire de réaction allergique respiratoire. Les scores de symptômes perçus (éternuements, démangeaisons, rhinorrhées) sont plus élevés immédiatement après l'exposition (une diminution est observée 4 heures après l'exposition).

### 5.2.2 Long terme

L'ATSDR propose un MRLc (chronic Minimal Risk Level) de 10  $\mu\text{g.m}^{-3}$ , construit à partir de l'étude de Holmstrom *et al.* (1989) (ATSDR, 1999). Des modifications histologiques au niveau nasal ont été mises en évidence chez 70 travailleurs de l'industrie chimique exposés en moyenne à 300  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (destruction de cellules ciliées, prolifération de foyers de cellules hyperplasiques ou plus rarement dysplasiques). La population d'étude était composée d'un groupe de 70 travailleurs dans une industrie chimique produisant du formaldéhyde, d'un groupe de 100 travailleurs dans une usine de fournitures en contact avec des panneaux de particules et des composants de colles, et d'un groupe témoins de 36 travailleurs de bureaux. Les durées d'exposition étaient en moyenne de 9 ans. Les médianes des expositions estimées étaient de 300  $\mu\text{g.m}^{-3}$  pour les travailleurs de l'industrie chimique, 250  $\mu\text{g.m}^{-3}$  pour les travailleurs de l'usine de fournitures et 90  $\mu\text{g.m}^{-3}$  pour les employés de bureaux. Les concentrations en poussière de bois dans l'usine de fournitures étaient de 1000 à 2000  $\mu\text{g.m}^{-3}$ . La moyenne des scores pour l'histologie nasale (scores calculés en fonction de la sévérité des lésions) était significativement plus élevée pour les travailleurs de l'industrie chimique que pour les autres (2,16 et 2,07 versus 1,46 respectivement). L'ATSDR a utilisé la valeur de 300  $\mu\text{g.m}^{-3}$  comme LOAEC sans ajustement au temps et a appliqué un facteur d'incertitude global de 3 pour l'utilisation d'une LOAEC et de 10 pour la variabilité interindividuelle.

L'OEHHA propose un RELc (chronic Reference Exposure Level) de 9  $\mu\text{g.m}^{-3}$  construit par exploitation de données épidémiologiques humaines en milieu professionnel sur la base d'une irritation ressentie (OEHHA, 2014). Wilhelmsson et Holmstrom (1992) ont étudié 66 travailleurs de l'industrie chimique (dont 24 fumeurs). Les individus étaient exposés à une concentration de 260  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (moyenne retrouvée dans les locaux professionnels) pendant en moyenne 10 ans. Un groupe d'individus considéré comme non exposé était constitué de 36 employés de bureaux (dont 10 fumeurs) exposés au formaldéhyde à 90  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (valeur basée sur plusieurs mesures pendant l'année). Les irritations de l'appareil respiratoire ont été qualifiées à partir de questionnaires (symptômes ressentis). Des tests cutanés ont été réalisés en parallèle pour identifier d'éventuelles atopies. A 260  $\mu\text{g.m}^{-3}$ , 53% des individus ont déclaré avoir un inconfort oculaire et nasal (irritations

oculaires : analyse significative) alors qu'ils n'étaient que 3% pour le groupe exposé à  $90 \mu\text{g.m}^{-3}$ . L'ensemble des effets rapportés dans l'étude était une irritation des yeux et du nez, une obstruction nasale, des lésions histopathologiques au niveau du nez incluant une rhinite, une métaplasie et une dysplasie. Les sujets atopiques n'étaient pas plus touchés que les autres. Les auteurs ont donc considéré que la LOAEC correspondait à la concentration de  $260 \mu\text{g.m}^{-3}$  (incidence = 53%) et la NOAEC de  $90 \mu\text{g.m}^{-3}$  (incidence = 3%). Un facteur de 10 a été ajouté pour tenir compte de la variabilité individuelle.

La TCEQ a construit une VTR chronique non cancérogène de  $11 \mu\text{g.m}^{-3}$  également à partir de l'étude de Wilhelmsson et Holmstrom (1992) (TCEQ, 2015). Une NOAEC de  $90 \mu\text{g.m}^{-3}$  est retenue, sur laquelle est appliqué un facteur d'ajustement « dosimétrique » amenant à une concentration critique de  $32 \mu\text{g.m}^{-3}$ . Un facteur d'incertitude liée à la variabilité interindividuelle de 3 est finalement utilisé.

Enfin, la TCEQ a proposé une VTR cancérogène, c'est-à-dire fondée sur des effets cancérogènes observés chez l'animal, de  $18 \mu\text{g.m}^{-3}$  (TCEQ, 2015). Cette VTR correspond à la concentration associée à une augmentation de 1% de prolifération cellulaire, précurseur de la formation de tumeurs au niveau du nasopharynx. L'étude clé retenue (Schlosser *et al.*, 2003) a modélisé la relation dose-réponse des effets cancérogènes du formaldéhyde à partir des résultats publiés de Kerns *et al.* (1983), Monticello *et al.* (1996) et 94 autres études expérimentales chez l'animal (CIIT, 1999). Un facteur d'incertitude global de 30 est appliqué ( $UF_A$  de 3 pour la variabilité interespèce ;  $UF_H$  de 10 pour la variabilité interindividuelle).

Tableau 13 : Valeurs de références aiguës du formaldéhyde

Etude clé	VTR	Organisme	Date	Valeur	Durée d'application	Effet critique retenu	POD	Valeur du POD	Facteurs d'incertitude
Kulle <i>et al.</i> , 1987	RELa (acute Reference Exposure Level)	OEHHA	2014	55 µg.m <sup>-3</sup>	3 heures	Irritation oculaire	BMC <sub>05L95</sub> (LOAEC = 1250 et NOAEC = 625 µg.m <sup>-3</sup> )	530 µg.m <sup>-3</sup>	UF <sub>H-TD</sub> = 10
Pazdrack <i>et al.</i> , 1993	MRLa (acute Minimal Risk Level)	ATSDR	1999	50 µg.m <sup>-3</sup>	Exposition inférieure à 14 jours	Irritation ressentie et objectivée	LOAEC (1 seule concentration testée)	500 µg.m <sup>-3</sup>	UF <sub>L</sub> = 3 (utilisation d'une LOAEC) UF <sub>H</sub> = 3 (variabilité interindividuelle (individus sensibles présents))
Pazdrack <i>et al.</i> , 1993	acute ReV	TCEQ	2015		1 heure	Sensation transitoire de brûlure oculaire et nasale et symptômes transitoires de rhinite	LOAEC		UF <sub>L</sub> = 3 (LOAEC au lieu de NOAEC) UF <sub>H</sub> = 3 (variabilité humaine) UF <sub>D</sub> = 1
Krakowiak <i>et al.</i> , 1998									

Tableau 14 : Valeurs de référence chroniques du formaldéhyde

Etude clé	VTR	organisme	Date	Valeur	Effet critique retenu	POD	Valeur du POD	Facteurs d'incertitude
Holmstrom <i>et al.</i> , 1989	MRL	ATSDR	1999	<b>10 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math></b>	Lésions histologiques nasales	LOAEC	300 $\mu\text{g.m}^{-3}$	UF <sub>L</sub> = 3 (utilisation d'un LOAEC) UF <sub>H</sub> = 10 (variabilité humaine)
Wilhelmsson et Holmstrom 1992	MRL	OEHHA	2014	<b>9 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math></b>	Obstruction nasale et inconfort, irritation oculaire	LOAEC = moy 260 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (50-600) NOAEC = moy 90 $\mu\text{g.m}^{-3}$ (contrôle)	90 $\mu\text{g.m}^{-3}$	UF <sub>H-TD</sub> = 10
	chronic non carcinogenic ReV	TCEQ	2015	<b>11 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math></b>	inconfort oculaire, nasal et voies inférieures	LOAEC = 260 $\mu\text{g.m}^{-3}$ NOAEC = 90 $\mu\text{g.m}^{-3}$	32 $\mu\text{g.m}^{-3}$ après ajustement « dosimétrique »	UF <sub>H</sub> = 3 (variabilité humaine) UF <sub>D</sub> = 1
Schlosser <i>et al.</i> (2003)	chronic carcinogenic ReV			<b>18 <math>\mu\text{g.m}^{-3}</math></b>	Prolifération cellulaire (précurseur de la genèse des tumeurs)	BMCL <sub>01</sub>	541 $\mu\text{g.m}^{-3}$	UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>A</sub> = 3 UF <sub>D</sub> = 1

### 5.3 Seuils olfactifs

Le seuil olfactif également appelé seuil de perception olfactif existe sous deux sous-classes (Baudas, 2016) :

- Le seuil de détection qui est la concentration pour laquelle 50% des sujets identifient la présence de l'odeur ou d'un odorant.
- Le seuil de reconnaissance qui est la concentration pour laquelle 50% des sujets sont capables de discriminer une odeur et de la classer selon sa tonalité hédonique.

L'acceptabilité d'une odeur et sa qualité sont deux notions trop subjectives qui ne permettent pas une mesure d'odeur. La mesure de l'intensité perçue d'une substance odorante pure permet d'estimer son seuil olfactif, ceci est à distinguer de l'olfactométrie qui mesure l'intensité d'un mélange d'odeur par la mesure de la concentration. La mesure du seuil olfactif repose sur une formule linéaire qui suit la loi de Stevens :

$$I = (C/Co)^n$$

- I : Intensité
- C = Concentration dans l'air inhalé (corps pur)
- N : Coefficient de Stevens qui traduit la croissance de l'intensité selon la concentration.
- Co : Concentration du corps pur au seuil de détection

Cette mesure est exclusivement faite en laboratoire en utilisant des dilutions dans l'air ou dans l'eau (Benoit, 1982; Amoore, 1983). La méthode d'élaboration des seuils olfactifs est subjective, les seuils recueillis dans la littérature peuvent varier de facteurs de 1 à 100. C'est le cas du butane-1-ol pourtant utilisé comme composé de référence en olfactométrie. Un manque de standardisation est à souligner sur ce test.

Les seuils de 529 substances tirés de 105 références de la littérature sont recueillis et homogénéisés dans un ouvrage (Devos, 1990). Dans le cas où la méthodologie n'est pas claire, et qu'elle entraîne des valeurs très différentes, l'INRS préconise de prendre la valeur la plus basse (INRS, 2005). La détection olfactive dépend de la pureté de l'échantillon, des dilutions présentées aux experts, des conditions de dispersion atmosphérique, des méthodes statistiques, de l'ordre dans lequel sont présentées les concentrations, et des sensibilités individuelles du jury (Amoore, 1983 - INRS, 2005).

Les différents seuils olfactifs identifiés dans des rapports institutionnels pour le formaldéhyde sont synthétisés ci-dessous :

- L'OMS renseigne un seuil de détection pour le formaldéhyde compris entre 30 et 600  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (OMS, 2000), soit un facteur de 20.
- Le projet INDEX reprend ces valeurs en précisant qu'il s'agit respectivement du percentile P10 et P90 de détection de l'odeur [European Commission 2005b].
  - Le seuil de détection correspondant à 50% de détection est de 180  $\mu\text{g.m}^{-3}$ .
  - 35  $\mu\text{g.m}^{-3}$  d'après l'ouvrage de Devos (1990)
  - Un seuil intolérable pour la plupart des gens est renseigné comme supérieur à 6  $\text{mg.m}^{-3}$

Le seuil de reconnaissance n'est pas connu. Il rapport aussi que des individus sensibles peuvent sentir des concentrations en formaldéhyde de 100  $\mu\text{g.m}^{-3}$  et peut-être même plus faible;

- Limite olfactive à 0,05 ppm (soit 62  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) retenue dans l'étude qui compare le seuil olfactif de plusieurs substances à des seuils de référence en vue d'utiliser le seuil olfactif comme éléments de sécurité (INRS 2005).
- Selon le Scoel, le seuil olfactif du formaldéhyde est compris entre 30 – 600  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (Scoel, 2016)
- La Commission du Texas sur la qualité environnementale (*Texas Commission on Environmental Quality – TCEQ*) a défini un seuil olfactif aigu à 610  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , valable quelle que soit la durée d'exposition considérant que l'odeur dépend de la concentration (TCEQ, 2015).

La perception d'une odeur trouve son origine dans l'interaction entre les composés chimiques volatils présents dans l'air, et les neurones olfactifs. Deux voies nerveuses distinctes au niveau de la cavité nasale peuvent être stimulées : le système olfactif et trigéminal. Les données disponibles suggèrent deux systèmes différents mais intriqués du fait qu'une même molécule peut les stimuler selon ses propriétés physico chimiques et sa concentration (Shusterman, 1992 ; Brüning 2014). Les effets liés à la stimulation du système trigéminal dépendent principalement de la substance (réactivité, propriété physico-chimique, concentration) contrairement à la stimulation olfactive qui dépend de facteurs multiples (environnementaux, physiologiques, psychologiques et individuels).

Dans la majorité des cas, la concentration associée à l'irritation sensorielle est supérieure au seuil de détection de l'odeur d'une substance irritante. Seules quelques substances comme l'isocyanate de méthyle provoquent une irritation sensorielle avant que l'odeur ne soit perçue (Shusterman 1992; Brüning, 2014 ; Wolkoff 2013). Le mécanisme de la stimulation trigéminal est encore actuellement discuté, il semble que la stimulation de ce système, soit spécifique et basée sur l'interaction d'un ligand avec un récepteur canal TRP (Bandell, 2004).



## 6 Mise à jour des VGAI françaises

### 6.1 Valeurs guides proposées par l'Anses (2007)

#### 6.1.1 Court terme

Lors de la proposition de VGAI pour le formaldéhyde en 2007 ainsi que l'évaluation des risques sur la santé pour la population générale en 2008, les VTR proposées par l'ATSDR (1999), de l'OEHHA (1999) et de Santé Canada (2006) avaient été analysées (Annexe 2).

L'Anses avait retenu la **VTR aiguë de l'ATSDR pour proposer une VGAI court terme de 50 µg.m<sup>-3</sup>**.

La VTR de l'ATSDR de 50 µg.m<sup>-3</sup> est basée sur les données de l'étude de Pazdrack *et al.* (1993) pour laquelle un LOAEL de 0,5 mg.m<sup>-3</sup> concernant les irritations des voies respiratoires et une inflammation infraclinique. Les personnes volontaires présentaient une hypersensibilité cutanée au formaldéhyde. Dans un souci de protection de la plus grande partie de la population, c'est un atout important.

Cette étude comprenait des individus sensibles dans la population d'étude, et l'effet critique retenu avait été mesuré à l'aide de paramètres biologiques (signes inflammatoires mis en évidence par l'analyse du liquide de lavage nasal).

La comparaison des valeurs existantes à l'époque soulignait l'existence d'une variabilité pour les effets de type irritatif, les différences d'un individu à l'autre pouvant également être liées au fait que la mesure de l'irritation est réalisée à partir de questionnaires, ce qui la rend très subjective.

#### 6.1.2 Long terme

Lors de la proposition de VGAI pour le formaldéhyde en 2007 ainsi que l'évaluation des risques sur la santé pour la population générale en 2008, deux valeurs guides (INDEX, 2005 ; Santé Canada, 2006), deux valeurs à seuil proposées par l'ATSDR (1999), l'OEHHA (1999) et trois valeurs construites sur un effet cancérigène (OEHHA, 2002 ; US EPA , 1991 ; Santé Canada, 2001) avaient été analysées (Annexe 2).

L'Anses avait retenu la **VTR chronique de l'ATSDR pour proposer une VGAI long terme à 10 µg.m<sup>-3</sup>**.

La proposition de l'ATSDR est basée sur les données de l'étude de Holmstrom *et al.* (1989) à partir d'un LOAEL de 300 µg.m<sup>-3</sup>, et l'application d'un facteur d'évaluation global de 30 (FE de 10 pour la variabilité intra espèce et FE de 3 pour l'utilisation d'un LOAEL).

La comparaison des valeurs existantes à l'époque montrait que les études clefs (Holmstrom, 1989 ; Wilhelmsson et Holmstrom, 1992) ont été conduites par la même équipe et que les résultats sont assez similaires à l'exception du groupe exposé au formaldéhyde et aux poussières de bois. La différence entre les valeurs provenait de l'interprétation des doses critiques ainsi que de l'application d'un ajustement temporel pour tenir compte de la différence d'exposition (travailleurs exposés 8h par jour, 5 jours sur 7, versus population générale exposée de manière continue tous les jours). Le choix d'utiliser un tel facteur n'est d'ailleurs pas argumenté mais suit plutôt une démarche appliquée régulièrement par l'organisme. Cet ajustement est réalisé en utilisant une loi de Haber à la puissance 1, supposant que l'effet observé est proportionnel au produit de la concentration par le temps. Concernant l'effet irritatif local toutefois, plusieurs études affirment qu'il

serait dépendant de la concentration en formaldéhyde plutôt que de la dose totale et/ou du temps d'exposition, tant pour les symptômes ressentis (OEHHA 1999a ; ATSDR 1999 ; Shusterman 2006) que pour le score de gravité des lésions de la muqueuse nasale (Holmstrom 1989).

## 6.2 Valeurs toxicologiques de référence proposées par l'Anses en 2017

### 6.2.1 Exposition aiguë

#### 6.2.1.1 Choix de l'effet critique

L'irritation oculaire est un effet précoce par rapport à l'irritation nasale et respiratoire. Les résultats des études chez l'Homme indiquent que l'irritation oculaire est l'effet le plus sensible induit par une exposition au formaldéhyde. Elle est observée à des concentrations inférieures à celles associées à l'irritation nasale et respiratoire (Paustenbach *et al.*, 1997 ; Afsset, 2008 ; Doty *et al.*, 2004 ; OMS, 2010 ; Anses, 2017). Il apparaît ainsi pertinent de la retenir comme effet critique.

#### 6.2.1.2 Analyse des différentes valeurs par inhalation

Le Tableau 15 illustre les relations dose-réponse des études clés retenues pour les VTR existantes. Il s'agit d'études conduites chez des volontaires en conditions d'exposition contrôlée : Kulle *et al.* (1987), Pazdrack *et al.* (1993), Krakowiak *et al.* (1998).

L'OEHHA a mis à jour sa VTR en 2008, sur la base de l'étude clé de Kulle *et al.* (1987). Les auteurs ont exposé 19 volontaires hommes et femmes, sains et non-fumeurs, à des concentrations plus élevées que celles testées par les autres auteurs (Tableau 15). L'OEHHA a considéré une LOAEC à  $1250 \mu\text{g.m}^{-3}$  et une NOAEC à  $625 \mu\text{g.m}^{-3}$ . Une modélisation benchmark-dose sur 1 heure a défini une concentration critique de  $530 \mu\text{g.m}^{-3}$  (l'ancienne VTR proposée par l'OEHHA en 1999 prenait en compte un ajustement temporel supplémentaire conduisant à une valeur de  $940 \mu\text{g.m}^{-3}$ ). En effet, malgré un protocole expérimental rigoureux et de qualité, l'exposition des sujets est de plus faible durée que les autres études (3h) à des concentrations relativement élevées dans un contexte d'exposition environnementale ( $> 615 \mu\text{g.m}^{-3}$  jusqu'à  $3,7 \text{ mg.m}^{-3}$ ). L'irritation oculaire est donc perçue à  $1249 \mu\text{g.m}^{-3}$  avec une tendance significative dès la plus faible concentration testée ( $615 \mu\text{g.m}^{-3}$ ). Aucune NOAEC ne peut être déterminée à partir de cette étude. Les résultats sont donc moins informatifs et pertinents que ceux issus d'expositions à de plus faibles concentrations.

L'ATSDR a proposé en 1999 une VTR de  $50 \mu\text{g.m}^{-3}$ , sur la base d'une LOAEC de  $500 \mu\text{g.m}^{-3}$  définie dans l'étude de Pazdrack *et al.* (1993). Les sujets recrutés présentaient une hypersensibilité cutanée au formaldéhyde. A ce niveau de concentration, des irritations des voies respiratoires et une inflammation infraclinique ont été observées.

La TCEQ a construit en 2014 une VTR ayant la même construction que la VTR de l'ATSDR de 1999. Une LOAEC de  $500 \mu\text{g.m}^{-3}$  a été déterminée par l'étude de Pazdrack *et al.* (1993) supportée par l'étude de Krakowiak *et al.* (1998). Dans cette dernière, les sujets recrutés sont des salariés asthmatiques professionnellement exposés au formaldéhyde et 10 sujets sains considérés comme des témoins. Ils ont été exposés, comme dans l'étude de Pazdrack *et al.* (1993), à  $500 \mu\text{g.m}^{-3}$  pendant 2 heures dans une chambre d'exposition contrôlée. A ce niveau de concentration, une sensation transitoire de brûlure oculaire et nasale et des symptômes transitoires de rhinite ont été observés.

Les études de Pazdrack *et al.* (1993) et de Krakowiak *et al.* (1998) reposent sur un protocole expérimental similaire, de bonne qualité et rigoureux et conduits chez des individus sensibles mais exposant à une seule concentration de formaldéhyde ( $500 \mu\text{g.m}^{-3}$ ). L'analyse statistique effectuée

est minimale. Ces deux études ne permettent pas d'établir de relation dose-réponse pour les effets évalués.

**Aucune VTR aiguë existante n'est donc retenue, orientant vers la construction d'une VTR aiguë par inhalation pour le formaldéhyde.**

### 6.2.1.3 Construction d'une VTR aiguë

#### 6.2.1.3.1 *Choix de l'étude clé*

L'actualisation de la bibliographie a permis d'identifier deux nouvelles études d'exposition contrôlée permettant de déterminer une relation dose-réponse associant l'exposition au formaldéhyde et la survenue d'effets aigus chez l'Homme : Lang *et al.* (2008) et Mueller *et al.* (2013). Ces deux études ont été financées par des consortiums industriels (producteurs et utilisateurs de formaldéhyde). Cependant, ces études sont de bonne qualité et ont été conduites sur un nombre de sujets important. Elles présentent un plan expérimental rigoureux et détaillé (indicateurs d'exposition standardisés, questionnaires renseignés de manière rigoureuse) ainsi qu'une analyse statistique des données de qualité. Les résultats obtenus par les auteurs sont cohérents avec ceux publiés précédemment. Tableau 15 illustre les relations dose-réponse obtenues à partir de ces études.



Dans l'étude de Lang *et al.* (2008), les sujets ont été exposés à 10 concentrations différentes de formaldéhyde, de façon continue pendant 4 heures avec ou sans pics d'exposition de 15 minutes. Les concentrations varient de 185 à 615  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , correspondant aux concentrations les plus faiblement testées parmi les études d'exposition contrôlée disponibles.

L'étude de Mueller *et al.* (2013) complète les résultats obtenus par Lang *et al.* (2008). Elle dispose d'un nombre de sujets plus élevé (41 individus) exposés pendant 1 semaine, mais n'a été conduite que chez des hommes. De plus, la distinction en deux groupes « hypersensibles » et « hyposensibles » à l'irritation sensorielle nasale n'est pas jugée pertinente. En effet, le test d'irritation au  $\text{CO}_2$  est davantage considéré comme un test à la douleur non pertinent pour identifier des individus spécifiquement sensibles aux effets du formaldéhyde. Enfin, l'étude a été conduite sur 1 semaine au lieu de 2 consécutives pour l'étude de Lang *et al.* (2008).

### **L'étude de Lang *et al.* (2008) est donc retenue comme étude clé.**

Les effets oculaires évalués dans l'étude de Lang *et al.* (2008) sont subjectifs et objectifs (Tableau 15). Les effets subjectifs reposent sur la perception d'une irritation oculaire recueillie par questionnaire. L'enregistrement de ces symptômes repose sur un questionnaire standardisé SPES renseigné chaque jour avant exposition, 3 fois pendant l'exposition et quelques minutes après avoir quitté la chambre d'exposition. Un score total a ainsi été calculé pour chaque individu, et des sous-scores ont été déterminés pour les irritations oculaires et nasales et les symptômes olfactifs. Pour les irritations oculaires, le sous-score a été évalué à partir de 7 indicateurs : fatigue, démangeaisons, brûlures, irritation, sécheresse, larmoiement, rougeur. En fonction des symptômes, le sous-score pouvait varier de 0 à 6 (absence de symptômes à présence très forte de symptômes) (Lang *et al.*, 2008).

Les effets objectifs correspondent à la mesure de la rougeur conjonctivale et de la fréquence de clignement oculaire après exposition. La rougeur conjonctivale a été évaluée par comparaison de photographies standardisées des yeux des sujets exposés à trois temps différents. La dilatation des vaisseaux sanguins oculaires, indiquant une irritation de la muqueuse membranaire oculaire, a été comparée selon les photographies analysées en aveugle et de façon aléatoire par deux expérimentateurs de l'étude. Le test de symétrie de McNemar conduit pendant l'expérimentation a montré l'absence d'influence de l'heure de la journée sur la rougeur oculaire. La fréquence de clignement oculaire a été évaluée par comparaison de vidéos enregistrées à 3 temps différents chez les individus exposés. L'enregistrement de ces vidéos a suivi un protocole standardisé et les individus n'étaient pas informés du moment pendant lequel l'enregistrement était effectif. Les vidéos obtenues ont ensuite été analysées par un logiciel informatique afin de déterminer des portions de films de 90 secondes pendant lesquelles les yeux des individus étaient immobiles. Ces portions de films ont ensuite été comptabilisées en aveugle et de façon aléatoire par des expérimentateurs (Lang *et al.*, 2008).

**Tableau 16 : Relation dose-réponse des effets irritants oculaires aigus du formaldéhyde chez l'Homme**

Etude	Conc. ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ )	Nombre d'individus	Effets oculaires							
			Rougeur conjonctiva le		Irritation oculaire		Fréquence clignement		Temps de rupture du film lacrymal	
			Objectif		Subjective		Objectif		Subjective	
			- EA	+ EA	- EA	+EA	- EA	+EA	hypo	hyper
Lang et al. 2008	0	21								
Lang et al. 2008	185	21								
Lang et al. 2008	369	21			*					
Mueller et al., 2012	369 + 738	41					hypo	hyper	*	
Lang et al. 2008	369 + 738	21			*					
Mueller et al., 2012	492 + 984	41					hypo	hyper		
Krakowiak et al., 1998	492	10E + 10T								
Pazdrack et al., 1993	492	20								
Lang et al. 2008	615 + 1230	21	*		**	**	*	*		
Lang et al. 2008	615	21			*					
Kulle et al., 1987	615	19			*					
Mueller et al., 2012	615	41					hypo	hyper		
Mueller et al., 2012	861	41					hypo	hyper	*	
Kulle et al., 1987	1230	19			**					
Kulle et al., 1987	2460	19			**					
Kulle et al., 1987	3690	19			**					
	Pas de données									
	Absence de significativité									
	*	Faible significativité (significatif avec p entre 0,05 et 0,01)								
	**	Forte significativité (significatif avec p inférieur à 0,01)								

Dans cette étude, pour 4 groupes de concentrations testées (0, 369, 615 et 615 + 4 pics de 1230  $\mu\text{g.m}^{-3}$ ), les effets ont été évalués en l'absence et en présence d'un gaz masquant d'odeur, l'acétate d'éthyle (EA). En effet, en raison de l'odeur piquante et suffocante du formaldéhyde, les auteurs ont souhaité évaluer la part de subjectivité dans la survenue des effets étudiés. L'acétate d'éthyle a été retenu en raison de son odeur suffisamment intense pour masquer celle du formaldéhyde et de l'absence d'effets irritants chez l'Homme à des concentrations inférieures à 400 ppm d'acétate d'éthyle. Des concentrations moyennes de 12 à 16 ppm d'acétate d'éthyle ont ainsi été utilisées pour les 4 groupes de concentrations testées.

Comme l'indique le Tableau 16, les effets irritants subjectifs, rapportés par questionnaire, n'étaient plus significatifs en présence d'acétate d'éthyle hormis pour le groupe 615 + 4 pics de 1230  $\mu\text{g.m}^{-3}$ . Le recueil par questionnaire ne permet donc pas d'objectiver l'augmentation de l'incidence des effets irritants liés au formaldéhyde. Par ailleurs, les effets irritants subjectifs considérés comme fortement significatifs dans l'étude de Lang *et al.* (2008) correspondent à un score moyen inférieur à 2, c'est-à-dire à la perception d'une irritation oculaire légère. Les effets rapportés sont donc bénins et soumis à une incertitude liée à leur méthode de recueil.



**Pour ces raisons et compte tenu de la précision de la méthode retenue pour évaluer les effets objectifs d'irritation oculaire, seuls ces effets (rougeur conjonctivale et fréquence de clignement oculaire) sont retenus comme effet critique.**

#### 6.2.1.3.2 Choix de la concentration critique

D'après le Tableau 15, les effets irritants oculaires objectifs (augmentation de la fréquence de clignement oculaire et rougeur oculaire) sont observés à partir de  $615 \mu\text{g.m}^{-3}$  avec 4 pics de  $1230 \mu\text{g.m}^{-3}$ . Cette concentration est donc considérée comme une LOAEC. Aucun effet n'a été observé à la concentration inférieure.

**La NOAEC est donc définie comme la concentration d'essai inférieure, soit  $369 \mu\text{g.m}^{-3}$ .**

#### 6.2.1.3.3 Ajustements

**Aucun ajustement temporel et allométrique n'est appliqué**, l'étude de Lang *et al.* (2008) étant conduite chez l'Homme pour des durées d'exposition aiguë de 4 heures (pics de 15 minutes).

#### 6.2.1.3.4 Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2015) :

- Variabilité inter-espèces ( $UF_A$ ) : 1 (étude chez l'Homme) ;
- Variabilité interindividuelle ( $UF_H$ ) : l'étude clé ayant été conduite chez l'Homme, seul un facteur d'incertitude prenant en compte la variabilité interindividuelle ( $UF_H$ ) est appliqué (Anses, 2015).

Un nombre limité de sujets a été inclus dans l'étude de Lang *et al.* (2008) : 21 jeunes hommes et femmes volontaires sans sensibilité spécifique à des substances chimiques. Les résultats de cette étude ne peuvent donc pas être transposés à l'ensemble de la population générale incluant des sujets d'âge, d'état de santé et de sensibilité différents. L'application d'un facteur de variabilité interindividuelle apparaît alors justifiée.

La valeur de l' $UF_H$  peut être réduite par rapport aux préconisations par défaut de l'Anses (2015) (valeur de 10). En effet, la variabilité toxicocinétique interindividuelle est considérée comme négligeable car l'irritation oculaire est un effet local uniquement (Wolkoff, 2016).

Concernant l'existence de populations sensibles, comme indiqué au chapitre 4.8, aucune sensibilité particulière au formaldéhyde n'a été mise en évidence hormis des facteurs physiologiques ou exogènes pouvant provoquer une sensibilité oculaire accrue aux irritants chimiques. La variabilité toxicodynamique interindividuelle doit ainsi être prise en compte. **La valeur de l' $UF_{H-TD}$  finalement retenue est de 3.**

- Transposition subchronique à chronique ( $UF_S$ ) : 1
- Utilisation d'une BMDL, d'une LOAEC ( $UF_{B/L}$ ) : 1
- Insuffisance des données ( $UF_D$ ) : 1

**Un facteur d'incertitude global de 3 est donc utilisé pour la construction de la VTR.**

#### 6.2.1.3.5 Proposition de VTR aiguë par inhalation

$$\text{VTR} = 123 \mu\text{g.m}^{-3}$$

## 6.2.2 Exposition subchronique/chronique

### 6.2.2.1 Choix de l'effet critique

L'effet critique retenu suite à une exposition chronique au formaldéhyde est le cancer du nasopharynx. En effet, il s'agit de l'effet cancérigène du formaldéhyde le mieux décrit, pour lequel une relation causale est établie à partir de nombreuses données humaines, animales et mécanistiques.

Concernant les leucémies, le niveau de preuve est considéré suffisant par le CIRC pour l'association entre l'exposition au formaldéhyde à des concentrations fortes auxquelles des cancers du nasopharynx sont également observés. Pour autant, le lien de causalité ne peut être confirmé en raison de biais de confusion ou d'incertitudes sur la caractérisation de l'exposition notamment. De plus, les hypothèses avancées permettant de décrire le mécanisme d'action ne sont actuellement pas vérifiées par des études expérimentales chez l'animal ou *in vitro*. Les études conduites chez l'animal ne mettent pas en évidence de leucémies aux niveaux d'exposition au formaldéhyde associés à la survenue de cancers au niveau nasal. Les études expérimentales conduites par voie orale aboutissent à la même conclusion.

Les effets cancérigènes au niveau du nasopharynx constitueraient donc l'effet critique le plus sensible lors d'une exposition chronique au formaldéhyde chez l'Homme.

Le développement de cancers du nasopharynx est lié à une altération répétée et prolongée de l'épithélium nasal, donc à des expositions suffisamment importantes et prolongées causant préalablement une irritation. Les données sur le mécanisme d'action permettent de déterminer une relation dose-réponse à seuil, inscrivant une succession d'évènements clés conduisant à la formation de tumeurs au niveau du nasopharynx dont le premier est l'irritation oculaire et nasale (cf. chapitre 4.7.1.3).

Les résultats des études chez l'Homme indiquent que l'irritation oculaire est l'effet le plus sensible induit par une exposition au formaldéhyde. Il est observé à des concentrations en formaldéhyde inférieures à celles associées à l'irritation nasale et respiratoire. Par ailleurs, ces effets sont généralement réversibles à l'arrêt de l'exposition dans les études d'exposition contrôlée chez l'Homme. L'irritation oculaire constitue donc le premier évènement clé précurseur d'effets irréversibles et plus sévères tels que les effets cancérigènes du formaldéhyde au niveau du nasopharynx. Son choix comme effet critique pour la construction d'une VTR chronique renforce le caractère précautionneux pour protéger de la survenue d'effets à long terme.

**L'effet critique retenu pour la VTR chronique du formaldéhyde est donc l'irritation oculaire, protégeant de la survenue des cancers du nasopharynx.**

### 6.2.2.2 Analyse des différentes valeurs par inhalation

Les VTR chroniques existantes de l'ATSDR, de l'OEHHA et de la TCEQ sont toutes basées sur les études de Holmstrom (1989) et Wilhelmsson et Holmstrom (1992). Ces études ont été conduites par la même équipe et leurs résultats sont assez similaires.

L'ATSDR a retenu les résultats de l'étude de Holmstrom (1989), retenant une LOAEC de  $300 \mu\text{g.m}^{-3}$  déterminé pour des effets d'irritation nasale objectivés (histologie nasale). Un facteur d'incertitude global de 30 est appliqué (10 pour la variabilité interindividuelle et 3 pour l'utilisation d'une LOAEC). Une VTR de  $10 \mu\text{g.m}^{-3}$  est ainsi proposée.

L'OEHHA et la TCEQ ont considéré les résultats de l'étude de Wilhelmsson et Holmstrom (1992) en retenant une NOAEC à  $90 \mu\text{g.m}^{-3}$  (correspondant à la concentration moyenne d'exposition du groupe témoin). La TCEQ a appliqué un ajustement temporel à cette NOAEC, qualifié de « dosimétrique » dans leur rapport. Le choix d'utiliser un tel ajustement n'est d'ailleurs pas argumenté mais suit plutôt une démarche conservatrice appliquée régulièrement. Dans la mise à

jour de sa VTR, l'OEHHA a supprimé cet ajustement temporel, aboutissant à une VTR est de  $9 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . L'organisme a en effet considéré que l'effet irritant du formaldéhyde est davantage dépendant de la concentration que de la durée d'exposition.

Les études de Holmstrom *et al.* (1989) et Wilhelmsson et Holmstrom (1992) sont les seules études chez l'Homme cherchant à évaluer les effets irritants du formaldéhyde pour une exposition chronique. Leur intérêt est d'avoir évalué et mesuré l'effet irritant du formaldéhyde par la réalisation de biopsies nasales et de tests biologiques, qui sont des critères objectifs. Toutefois, ces études anciennes reposent sur une série de campagnes de mesures peu décrites et dont les stratégies de prélèvements sont peu renseignées. L'effet irritant du formaldéhyde n'a pas été suivi en continu mais uniquement évalué au moment de la mise en place des études, ce qui ne permet pas d'explorer la relation dose-réponse. La description des groupes et la justification du mode de recrutement des sujets sont limitées. Hormis le tabagisme et l'exposition aux poussières de bois dans l'étude de Holmstrom *et al.* (1989), les auteurs n'ont pas effectué de recherche d'autres facteurs de confusion. Dans l'étude de Wilhelmsson et Holmstrom (1992), la présence de co-facteurs n'est pas prise en compte dans l'interprétation des résultats notamment le biais de sélection à l'origine d'un probable effet « travailleur sain » avec un très faible taux de sujets atopiques dans le groupe exposé. Par ailleurs dans cette étude, les auteurs n'apportent pas d'explication sur la distinction entre l'inconfort nasal général et l'inconfort nasal lié au poste de travail. L'analyse statistique des données est en outre limitée. Tous ces éléments constituent des biais dévaluant la qualité de ces études.

Les résultats de ces deux études ont été différemment considérés par les agences sanitaires internationales. Alors que Santé Canada affirmait que les modifications histologiques observées dans ces études confirmaient les propriétés irritantes du formaldéhyde et son mécanisme d'action (Santé Canada, 2001), l'International Programme on Chemical Safety (IPCS) indique que « la preuve d'une causalité est faible, compte tenu du nombre limité d'études, faites sur des populations de travailleurs relativement petites, ne permettant pas la mise en évidence d'une relation dose-réponse » (IPCS, 2002). Pour le Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), aucune de ces études ne fournit assez de précisions dans la méthodologie, que ce soit pour les estimations des expositions, l'échantillonnage des tissus au niveau nasal, le nombre d'échantillons de tissu (suffisants pour une évaluation statistique), l'évaluation histopathologique de l'incidence des anomalies et la prise en compte des facteurs confondants (âge, habitudes tabagiques, co-exposition à d'autres cancérigènes) (BfR, 2006a). Ainsi, il semble difficile, à partir de ces études, d'établir une relation dose-réponse pour ces effets, d'établir la signification clinique et les conséquences physiopathologiques de ces changements histologiques observés voire de les attribuer de façon certaine au formaldéhyde.

La TCEQ a également construit une valeur chronique prenant en compte les effets cancérigènes chez l'animal, modélisant les relations dose-réponse issues de plusieurs essais conduits chez le rongeur. Considérant le nombre important de résultats issus d'études conduites chez l'Homme, il ne paraît pas pertinent de proposer une VTR fondée sur des données animales, qui plus est construite sur l'incidence d'effets cancérigènes.

**Aucune VTR chronique existante n'est donc retenue. Considérant les données récentes sur les effets irritants du formaldéhyde documentés par des études d'exposition contrôlée, la construction d'une VTR chronique par inhalation pour le formaldéhyde est adoptée.**

### 6.2.2.3 Construction d'une VTR chronique

#### 6.2.2.3.1 *Choix de l'étude clé*

**L'étude de Lang *et al.* (2008) est retenue comme étude clé.** En effet, l'effet critique retenu pour la VTR chronique du formaldéhyde est l'irritation oculaire, protégeant de la survenue des cancers du nasopharynx. L'étude de Lang *et al.* (2008) permet de décrire le plus précisément possible, la survenue de ces effets chez l'Homme suite à une exposition aiguë. Les avantages et limites de cette étude sont présentés au chapitre 6.2.1.3.1.

### 6.2.2.3.2 Choix de la concentration critique

Pour les raisons énoncées au chapitre 6.2.1.3.2, la **NOAEC à 369  $\mu\text{g.m}^{-3}$** , déterminée pour la construction de la VTR aiguë sur la base des effets irritants oculaires aigus objectivés, est retenue pour la construction d'une VTR chronique.

### 6.2.2.3.3 Ajustement temporel

L'exposition des sujets de l'étude de Lang *et al.* (2008) ayant duré 4 heures, la question d'effectuer un ajustement temporel pour correspondre à une durée d'exposition chronique s'est posée. Plusieurs arguments peuvent être présentés en faveur d'un effet concentration-dépendant du formaldéhyde, en fonction des durées d'exposition.

Pour une exposition aiguë, d'après la littérature, les effets des substances irritantes dont le formaldéhyde, sont plus dépendant de la concentration que de la durée d'exposition. En effet, l'intensité et la sévérité des irritations oculaires et nasales observées après exposition au formaldéhyde sont comparables, quelle que soit la durée d'exposition.

- Une augmentation de la sévérité de ces irritations n'est généralement observée qu'en fonction de l'augmentation des concentrations testées (Afsset, 2007 ; Belkebir *et al.*, 2011 ; Wilmer *et al.*, 1987, 1989).
- Chez l'animal, une augmentation de la cytotoxicité et de la prolifération cellulaire au niveau de l'épithélium nasal est influencée par la concentration d'exposition et non par la durée. En effet, pour une même concentration appliquée selon 3 protocoles d'exposition différents (13,5  $\text{mg.m}^{-3}$  pendant 3h ; 6,7  $\text{mg.m}^{-3}$  pendant 6h et 3,4  $\text{mg.m}^{-3}$  pendant 12h), les effets sont plus sévères chez les animaux fortement exposés (Svenberg *et al.*, 1983 ; Belkebir *et al.*, 2011).
- Des études d'exposition contrôlée chez l'Homme montrent une diminution voire une disparition des symptômes irritatifs après plusieurs heures d'exposition (Paustenbach *et al.*, 1997) ce qui n'exclut pas une persistance des effets histologiques.

Pour une exposition subchronique, la même conclusion peut être formulée.

- Cinq groupes de 10 rats mâles Wistar ont été exposés au formaldéhyde à 0, 5,6 et 11,2  $\text{mg.m}^{-3}$  de formaldéhyde de façon continue 8h/j, et 11,2 et 22,4  $\text{mg.m}^{-3}$  de formaldéhyde de façon intermittente (cycle de 30 minutes puis 30 minutes sans exposition, pendant 8h/j), 5j/7 pendant 4 semaines. La sévérité des lésions nasales (rhinites, métaplasie de l'épithélium respiratoire) était plus importante chez les animaux exposés de façon intermittente. Ces résultats ont été confortés par une étude complémentaire exposant des rats mâles Wistar à 0, 1,1 et 2,2  $\text{mg.m}^{-3}$  de formaldéhyde de façon continue (8h/j), et 2,2 et 4,5  $\text{mg.m}^{-3}$  de formaldéhyde de façon intermittente (cycle de 30 minutes puis 30 minutes sans exposition, pendant 8h/j, 5j/7 pendant 13 semaines). Les lésions nasales étaient plus sévères chez les animaux exposés de façon intermittente (Belkebir *et al.*, 2011).
- Plusieurs études conduites en milieu professionnel ont montré une diminution de la sensibilité des individus exposés au formaldéhyde en fonction de la durée d'exposition. L'occurrence des irritations oculaires, nasales et respiratoires tend à diminuer avec le temps ce qui n'exclut pas une persistance des effets histologiques. Kriebel *et al.* (2001) a conduit une étude chez 38 étudiants en anatomie, exposés au formaldéhyde 2h30 par semaine pendant 14 semaines. Les expositions individuelles étaient de 1,4  $\text{mg.m}^{-3}$ . L'exploration de la fonction respiratoire était faiblement diminuée pendant les 4 premières semaines d'exposition mais s'est rétablie ensuite, suggérant un phénomène « d'acclimatation » des étudiants.

Suite à une exposition chronique, le développement de cancers du nasopharynx repose sur une altération prolongée et répétée des cellules épithéliales nasales (cytotoxicité) à des concentrations élevées et répétées en formaldéhyde (génotoxicité).

- Chez l'animal
  - La prolifération régénérative cellulaire en réponse à la cytotoxicité du formaldéhyde n'est pas augmenté en dessous de  $2,5 \text{ mg.m}^{-3}$ , chez des rats exposés pendant 2 ans (Monticello *et al.*, 1991 ; Connolly *et al.*, 2002).
  - Un seuil identique a été déterminé à partir des résultats d'une étude exposant des rats pendant 9 jours, prouvant que la concentration associée à l'absence de prolifération cellulaire régénérative chez l'animal de  $2,5 \text{ mg.m}^{-3}$  reste constante quelle que soit la durée d'exposition (Swenberg *et al.*, 1983).
  - Au niveau nasal, le formaldéhyde induit la formation de DPX chez l'animal, rapidement éliminés à des concentrations inférieures à  $2 \text{ mg.m}^{-3}$ . Il n'y a pas d'accumulation des DPX avec le temps après exposition répétée au formaldéhyde, seule la concentration impacte l'augmentation de la formation de ces adduits chez l'animal (CIRC, 2006 ; OMS, 2010).
  - Monticello *et al.* (1996) a conclu que l'effet cancérigène du formaldéhyde au niveau du nasopharynx est corrélé à la quantité de cellules exposées au formaldéhyde et non pas à la durée d'exposition. En effet, le nombre et la localisation des cellules exposées au formaldéhyde sont des paramètres déterminants dans l'augmentation de la prolifération régénérative cellulaire (BfR, 2006b).
- Chez l'Homme
  - Les résultats des études épidémiologiques indiquent tous une augmentation de la mortalité par cancer du nasopharynx chez les individus exposés par pics et non par exposition cumulée, indiquant un effet lié aux concentrations élevées répétées plutôt qu'à une durée plus longue d'exposition. L'étude de Holmstrom *et al.* (1989) indique qu'aucune corrélation n'a été identifiée entre la durée d'exposition au formaldéhyde ou la variable concentration-année et les modifications histopathologiques. En effet, l'étude montre qu'une exposition cumulée plus longue au formaldéhyde n'entraîne pas de modifications histopathologiques nasales plus sévères chez les travailleurs exposés (Holmstrom *et al.*, 1989 ; Afsset, 2007).
  - Enfin, les résultats issus d'exposition contrôlée jusqu'à  $2,2 \text{ mg.m}^{-3}$  de formaldéhyde chez des individus sains d'une part, et chez des techniciens de laboratoire exposés professionnellement de façon chronique au formaldéhyde d'autre part, concluent aux mêmes résultats. L'exposition répétée au formaldéhyde des techniciens de laboratoire n'augmenterait pas la sensibilité au formaldéhyde lors d'une exposition court-terme contrôlée. Au contraire, la proportion d'individus rapportant une irritation oculaire et nasale est plus faible que chez des individus sains (Paustenbach *et al.*, 1997).

**Considérant l'ensemble de ces justifications, les effets irritants chroniques du formaldéhyde suivent une relation concentration-dépendante. Ainsi, l'application d'un ajustement temporel à la NOAEC déterminée préalablement n'est pas justifiée.**

#### 6.2.2.3.4 Choix des facteurs d'incertitude

Comme pour la construction de la VTR aiguë (chapitre 0), seul un facteur d'incertitude de variabilité interindividuelle ( $UF_H$ ) a été appliqué. Les justifications concernant l'absence d' $UF_{H-TK}$  sont identiques, à savoir l'absence d'une population spécifique plus sensible aux effets irritants du formaldéhyde et le caractère local de ces effets.

Pour la variabilité toxicodynamique, l'étude de Firestone *et al.* (2008) a modélisé le taux de formation d'adduits ADN-protéines (DPX) générés par une exposition au formaldéhyde comparativement chez l'adulte et chez l'enfant. Ce modèle a permis de conclure que l'exposition au formaldéhyde conduit à une formation 1,5 fois plus élevée de DPX chez l'adulte que chez l'enfant, pour un même niveau d'exposition au formaldéhyde. Considérant le rôle déterminant de la



génotoxicité du formaldéhyde dans la survenue du cancer du nasopharynx, reposant notamment sur la formation de DPX, les enfants ne seraient donc pas plus sensibles à l'effet cancérigène du formaldéhyde que les adultes (OMS, 2010).

**Le facteur de variabilité interindividuelle  $UF_H$  pour la construction d'une VTR chronique est donc de 3.**

#### 6.2.2.3.5 Proposition de VTR chronique par inhalation

$$VTR = 123 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$$

### 6.3 Conclusions sur les nouvelles VGAI françaises

A l'issue de cette expertise, une seule VGAI française pour une exposition à court terme est proposée pour la protection de la population générale pour des effets **aigus et chroniques**.

Par cohérence avec la valeur guide pour l'air intérieur proposée par l'OMS en 2010 et établie à  $100 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , il est proposé une VGAI court terme équivalente et cohérente avec l'ordre de grandeur de la VTR élaborée.

Les raisons justifiant la proposition d'une seule VGAI court terme sont les suivantes. L'irritation oculaire a été retenue pour la construction des VTR aiguë et chronique. Cet effet constitue le premier évènement clé précurseur d'effets irréversibles et plus sévères tels que les effets cancérigènes du formaldéhyde au niveau du nasopharynx. Considérant le mode d'action à seuil de dose pour le développement du cancer du nasopharynx, le respect de la valeur aiguë, caractérisée par un niveau de confiance fort, protégera donc de la survenue d'effets à long terme. Pour ce faire, et comme souligné par l'OMS en 2010, la valeur proposée est à respecter pour une exposition à court terme et ce de manière répétée et continue pour toute la journée.

Tableau 17: VGAI court terme mise à jour pour le formaldéhyde

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VGAI
Irritation oculaire (Lang <i>et al.</i> , 2008)	NOAEC = $369 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	3 $UF_H = 3$	<b><math>100 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}</math></b> <b>(valeur arrondie en cohérence avec la VGAI de l'OMS (2010))</b>

Plusieurs durées de prélèvement ont été proposées pour l'évaluation des méthodes de mesure dans l'air intérieur afin de caractériser une exposition de courte durée :

- 30 minutes considérant la durée d'application de la valeur proposée par l'OMS qui précise qu'elle s'applique toute les 30 minutes d'une journée sans justification particulière.
- 4 heures correspondant aux conditions d'exposition contrôlée de l'étude de Lang *et al.* (2008) sur laquelle se base la proposition de VGAI court terme
- 1 heure afin d'être pragmatique et assurer une certaine logique vis-à-vis de la durée de prélèvement habituellement retenue pour une exposition de courte durée.

Par ailleurs, il est à noter que l'exposition au formaldéhyde dans l'air intérieur est souvent simultanée à celles d'autres substances chimiques, en particulier d'autres aldéhydes. Du fait de leurs similitudes structurales, les aldéhydes, tels que l'acétaldéhyde, le formaldéhyde ou l'acroléine, ont un comportement toxicodynamique similaire au niveau du tractus respiratoire qui est connu pour être leur cible principale. Leurs effets pourraient s'additionner voire se potentialiser.



Malgré le manque de connaissances sur les effets sanitaires liés aux expositions à des mélanges d'aldéhydes, des approches relativement simples, prenant en compte cette problématique, peuvent être proposées.

Ainsi sous l'hypothèse d'additivité, la méthode du Hazard Index<sup>37</sup> a été proposée par Santé Canada en 1987, afin de tenir compte des co-expositions à plusieurs aldéhydes *via* l'environnement intérieur. Il s'agit que la somme des ratios des concentrations d'expositions en formaldéhyde, acétaldéhyde et acroléine mesurées (formaldéhyde, acétaldéhyde, acroléine), sur les valeurs de référence respectives ne dépasse pas 1. Après avoir vérifié que les concentrations de chacun des aldéhydes ne dépassent pas leurs propres valeurs guide, la formule suivante peut être appliquée :

$$\sum \frac{C_f}{VG_f} + \frac{C_{acro}}{VG_{acro}} + \frac{C_{acet}}{VG_{acet}} \leq 1$$

avec :

- Pour les expositions aiguës :  $C_f$ ,  $C_{acro}$  et  $C_{acet}$ , les concentrations aériennes de formaldéhyde, acroléine et acétaldéhyde mesurées sur du court terme et  $VG_f$ ,  $VG_{acro}$  et  $VG_{acet}$ , les VGAI court-terme respectives de formaldéhyde, acroléine et acétaldéhyde (à savoir 100 ; 7 et 3000  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ).

---

<sup>37</sup> « la méthode du Hazard index développée par l'US EPA est une méthode d'évaluation des risques simple permettant de prendre en compte l'exposition simultanée à des polluants ayant des effets ou des modes d'action commun ».

## 7 Accompagnement des VGAI françaises

La comparaison des niveaux de concentrations mesurés dans les environnements intérieurs aux VGAI élaborées par l'Anses nécessite d'accompagner celles-ci de préconisations en termes de méthodes de mesure et de stratégies d'échantillonnage (Anses, 2016).

Ainsi, et pour chaque substance étudiée, les méthodes recensées sont évaluées sur la base des critères et exigences de la norme NF EN 482. Cette évaluation doit permettre de comparer les méthodes disponibles et de sélectionner celles adaptées aux gammes de concentrations visées par les VGAI, afin que la comparaison des niveaux mesurés à celles-ci soit pertinente. L'objectif de l'Anses est ainsi de fournir des recommandations sur les méthodes existantes et non d'en établir de nouvelles si aucune n'est jugée satisfaisante.

De même, des orientations sur la stratégie d'échantillonnage sont proposées afin de renseigner le pas de temps de prélèvement et la représentativité spatio-temporelle de la mesure. Là encore, il s'agit de recommandations générales qui pourront être adaptées aux contextes et aux spécificités des campagnes de mesure.

### 7.1 Méthodes de mesure et stratégie d'échantillonnage du formaldéhyde dans l'air intérieur

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

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

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

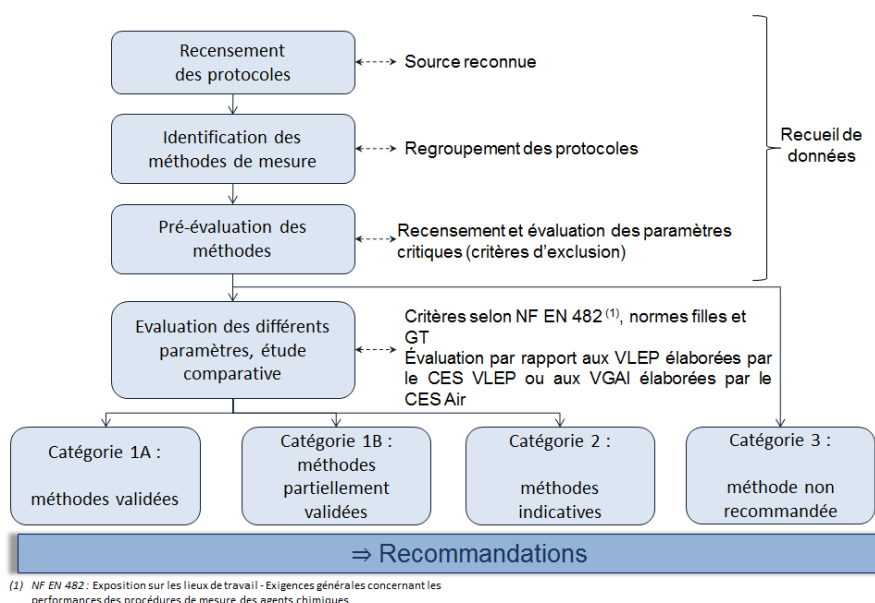


Figure 6 : Principe général (Anses, 2016)

### 7.1.1 Recensement des méthodes de mesure du formaldéhyde

Les méthodes et protocoles de mesure de la concentration en formaldéhyde dans l'air des lieux de travail dans l'air intérieur recensés sont présentés dans le Tableau 18.

**Tableau 18 : Tableau récapitulatif des méthodes de mesurage du formaldéhyde dans l'air des lieux de travail et dans l'air intérieur**

N°	Méthode			Protocole	
	prélèvement	support	analyse	Air des lieux de travail	Air intérieur
1	actif	Gel de silice/filtre imprégné de DNPH	Désorption dans l'acétonitrile – chromatographie en phase liquide (détecteur UV)	INRS M- 4 (2011) INSHT-MTA/MA-062/A08 (2008) DFG aldehyde méthode 2 (1995) NIOSH 2016 (2003) Norme NF X 43-264 (2011) HSE MDHS 102 (2010) DFG aldehyde méthode 1 (1989) BGIA 6045 (2007) BGIA 7520 (2007)	NF ISO 16000-3 (2011) US EPA IP-6A (1990) – air intérieur US EPA 0100/8315A (1996) – intérieur US EPA TO-11A (1999) - <i>ambient</i> NF EN 13999-3+A1 (2009) – <i>adhésifs</i> NF ISO 12219-1 (2012) – <i>habitacles</i> NF ISO 18560-1 (2014) - <i>épurateurs</i>
2		Résine XAD2 imprégnée de 2 hydroxyméthylpipéridine	Désorption dans le toluène - chromatographie en phase gazeuse (détecteur FID spécifique N ou masse)	NIOSH 2541 (1994) OSHA 52 (1989) IRSST 295-1	/
3		Barbotage dans une solution de LiOH	Polarographie à impulsion différentielle à goutte de mercure	DFG méthode 3 (1989)	/
4		Barboteur/filtre dans une solution de bisulfite de sodium	Spectrophotométrie	NIOSH 3500,2 (1994) INSHT- MTA/MA-018/A89 (1989)	/
5		Filtre sec	Désorption dans l'eau distillée- spectrophotométrie du complexe avec l'acide chromotrope	NIOSH 5700 – dust (1994)	/
6		Gel de silice	Désorption dans l'eau distillée- spectrophotométrie du complexe à la pararosaniline	DFG -formaldéhyde – méthode 2 (1977)	/
7	passif	Badge imprégné de bisulfite de sodium	Spectrophotométrie du complexe avec l'acide chromotrope	OSHA ID 205 (1990)	/
8		Badge imprégné de DNPH/H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Chromatographie en phase liquide (détecteur UV)	OSHA 1007 (2005) IRSST 357-1	NF ISO 16000-4 (2012) US EPA IP-6C (1990) – air intérieur
9	actif	Barbotage dans l'eau avec DNPH/HCl	Détection par spectrophotométrie ou HPLC/UV	/	US EPA – TO-5 (1984) – air <i>ambient</i> <i>abandonnée au profit de la TO-11A</i>

Parmi les 9 méthodes de mesure du formaldéhyde recensées, 2 méthodes sont communes au domaine de l'air intérieur et l'air des lieux de travail, 6 méthodes sont spécifique au domaine de l'air des lieux de travail et 1 méthode est spécifique au domaine de l'air intérieur.

Les méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail ont fait l'objet d'une évaluation détaillée pour la comparaison aux VLEP établies par le CES VLEP et sont présentés dans le rapport correspondant (Anses, 2017b).

Les méthodes de mesures pour l'air intérieur ont fait l'objet d'une évaluation détaillée pour la comparaison aux VGAI établies par le CES Air dans la partie 7.1.2.

A titre informatif, d'autres méthodes de mesurage ont été développées pour caractériser la teneur du formaldéhyde gazeux émis par certains matériaux dans des enceintes environnementales soit par barbotage dans l'eau et dosage à l'acétyl acétone et détection par photométrie/fluorimétrie (NF EN 717-1 (2005) et NF EN ISO 12460-3 (2016) pour les panneaux de bois ; NF EN ISO 15234 (2011) pour les peintures), soit par absorption du formaldéhyde gazeux dans l'eau et dosage à l'acétyl acétone et détection par colorimétrie/photométrie (NF EN 717-3 (1996) et NF EN ISO 12460-4 (2016) pour les panneaux de bois, NF EN ISO 14184-2 (2011) pour les textiles, NF EN ISO 17226-3 (2011) pour les cuirs et NF EN 12149 (1997) pour les revêtements muraux en rouleaux, et soit par Barbotage du formaldéhyde gazeux dans l'eau et dosage par acide chromotrope et détection par spectrophotométrie ou HPLC/UV (NF X70-100-1 (2006) pour les essais de comportement au feu des matériaux). Ces méthodes restent spécifiques à la caractérisation des matériaux et aucune n'a été déclinée pour la mesure dans l'air. Par conséquent, elles ne font pas l'objet d'une évaluation détaillée.

Une recherche dans la littérature dans le domaine de l'air intérieur a permis de mettre en évidence des méthodes similaires aux méthodes 1 et 2 mais utilisant un autre réactif que le 2,4-DNPH ont émergées ces dernières années ou sont encore en cours de développement. C'est le cas des méthodes basées sur la réaction du formaldéhyde avec le Fluoral-P (4-amino-3-penten-2-one, lui-même issu de la réaction entre une bêta-dicétone comme l'acétyl acétone et l'acétate d'ammonium) (Dagnélie et al., 2009 ; Allouchen et al., 2013 ; François et al., 2016) ou la o-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzyl)hydroxylamine (PFBHA) (Bourdin & Desauziers, 2014).

### 7.1.2 Evaluation détaillée des méthodes de mesure pour la comparaison aux VGAI

**Exigences** : Compte tenu de la VGAI court terme, les méthodes doivent être validées sur l'intervalle de concentrations suivant :

- 10 à 200  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (0,1 à 2 \* VGAI-CT)

Plusieurs durées de prélèvement ont été étudiées pour l'évaluation des méthodes de mesure afin de caractériser une exposition de courte durée :

- 30 minutes considérant la durée d'application de la valeur proposée par l'OMS qui précise qu'elle s'applique toute les 30 minutes d'une journée sans justification particulière.
- 4 heures correspondant aux conditions d'exposition contrôlée de l'étude de Lang et al. (2008) sur laquelle se base la proposition de VGAI court terme
- 1 heure afin d'être pragmatique et assurer une certaine logique vis-à-vis de la durée de prélèvement habituellement retenue pour une exposition de courte durée.

Le tableau suivant présente le classement des méthodes recensées et évaluées pour l'air intérieur.

L'évaluation est explicitée dans les paragraphes suivants.

Tableau 19 : Classement des méthodes de mesure du formaldéhyde dans l'air intérieur

Méthode		Protocoles	Suivi de la VGAI		
			Sur 30 min d'exposition	Sur 1 h d'exposition	Sur 4 h d'exposition
1	Prélèvement actif par pompage sur cartouche imprégnée de 2,4-DNPH, désorption au solvant et analyse par HPLC/UV ou HPLC/DAD	NF ISO 16000-3 (2011) US EPA IP-6A (1990) US EPA 0100/8315A (1996) US EPA TO11A (1999)	2	1B	1B
8	Prélèvement passif sur cartouche imprégnée de 2,4-DNPH, désorption au solvant et analyse par HPLC/UV ou HPLC/DAD	cartouche DSD - DNPH	NF ISO 16000-4 (2012) OSHA 1007 (2005)	3	1B
		UMEX-100 Radiello 165 ChemDisk	NF ISO 16000-4 (2012) US EPA IP-6C (1990)	3	
9	Barbotage du formaldéhyde gazeux dans l'eau et dosage par DNPH et détection par spectrophotométrie ou HPLC/UV	US EPA – TO-5 (1984)	3*		

*\*\*Méthode non évaluable classée en catégorie 3 du fait d'une absence de données de validation.*

Les graphiques ci-dessous présentent le domaine de validation des différentes méthodes classées en catégorie 1B et 2, ainsi que leur limite de quantification au regard de la VGAI recommandée par le CES AIR sur 30 min, 1h ou 4 h.

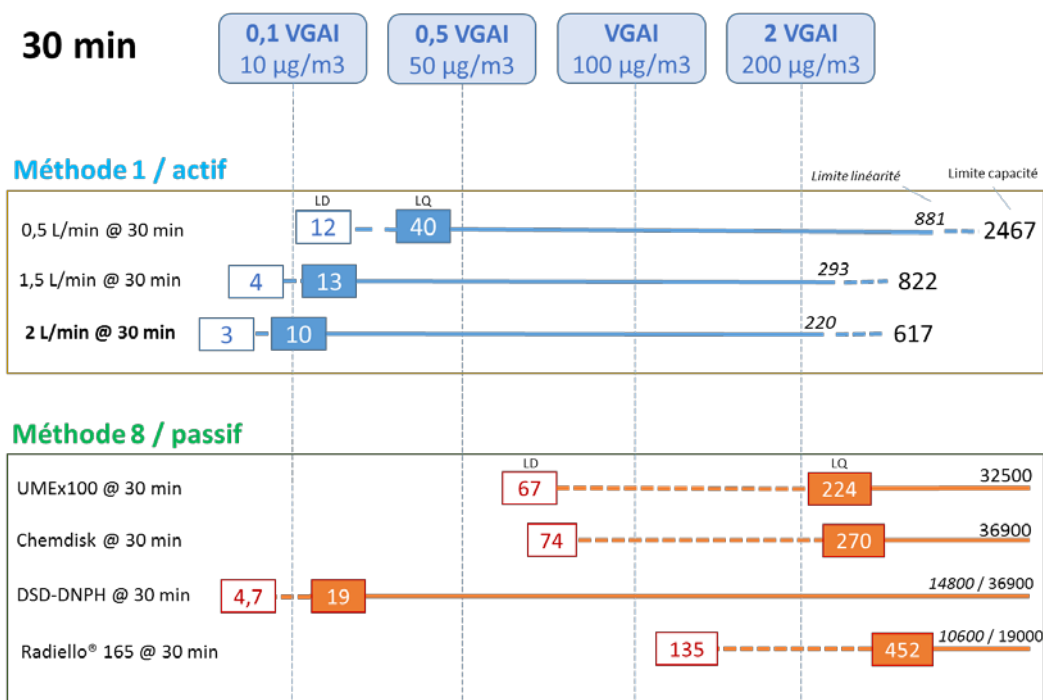


Figure 7 : Domaine de validité et limite de quantification des méthodes classée 1B et 2 comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI recommandée par le CES AIR pour une durée d'exposition de 30 min (données en µg.m<sup>-3</sup>).

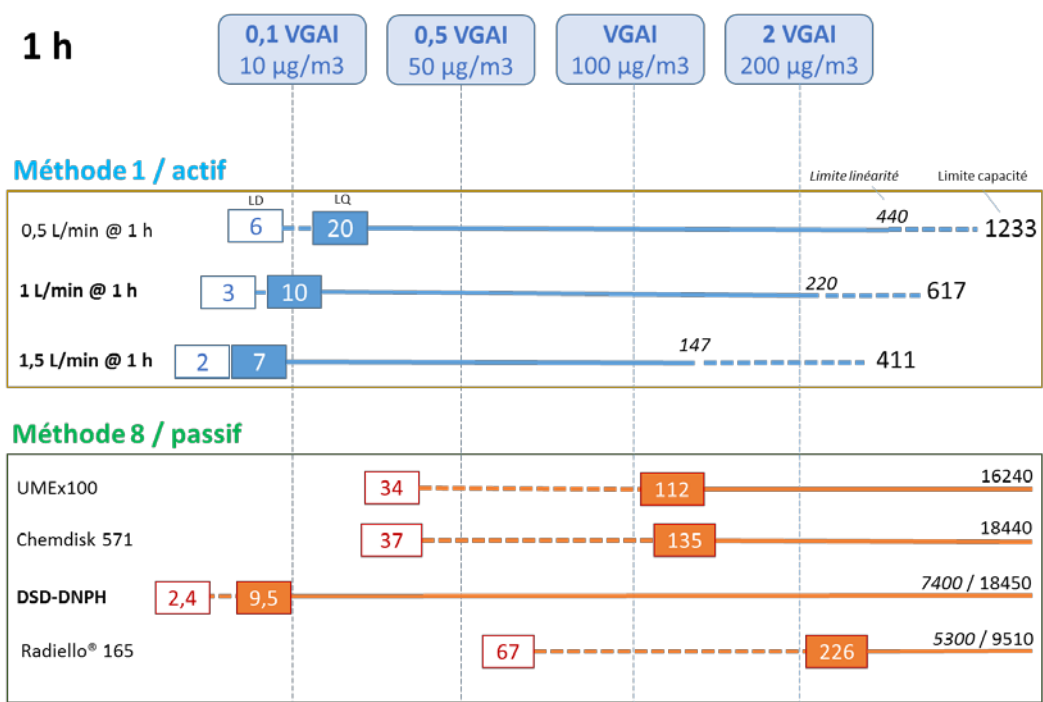


Figure 8 : Domaine de validité et limite de quantification des méthodes classée 1B et 2 comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI recommandée par le CES AIR pour une durée d'exposition de 1 heure (données en µg.m<sup>-3</sup>).



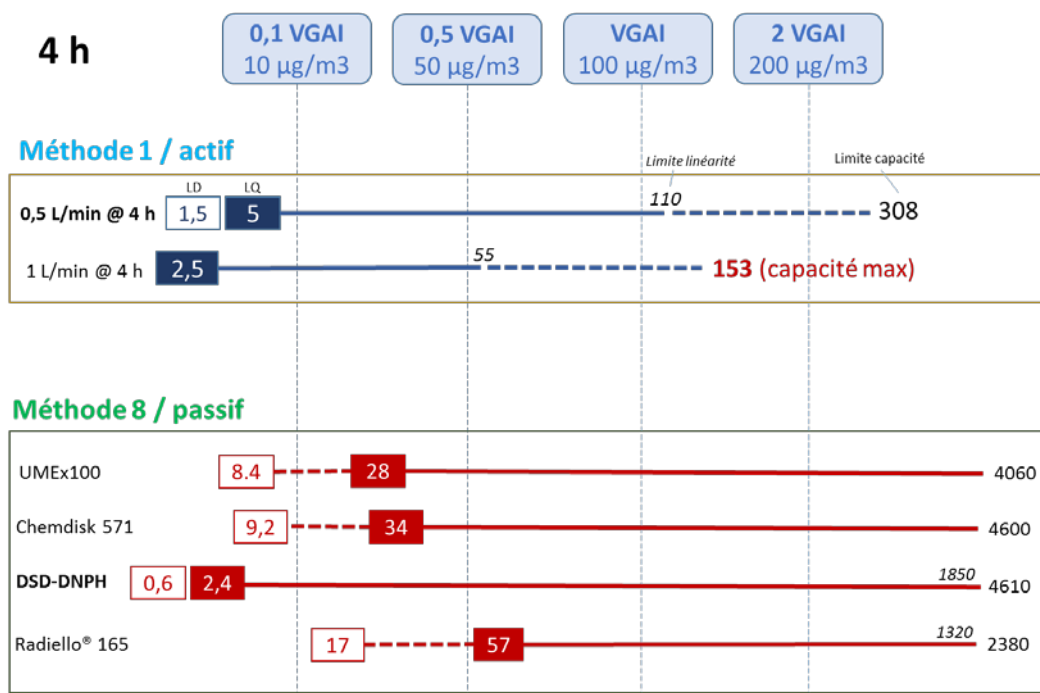


Figure 9 : Domaine de validité et limite de quantification des méthodes classées 1B et 2 comparés au domaine 0,1 à 2 fois la VGAI recommandée par le CES AIR pour une durée d'exposition de 4 heures (données en µg.m<sup>-3</sup>).

#### 7.1.2.1 Evaluation détaillée des méthodes classées en catégorie 1A

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

#### 7.1.2.2 Evaluation détaillée des méthodes classées en catégorie 1B

Deux méthodes ont été classées en catégorie 1B pour la réalisation d'une mesure de courte durée de 1h ou 4 heures :

- Méthode 1 : Prélèvement actif sur cartouche imprégnée de DNPH, désorption à l'acétonitrile, analyse par chromatographie liquide à haute performance et détection aux ultraviolets
- Méthode 8 : Prélèvement passif sur tube contenant un adsorbant imprégné de DNPH, désorption à l'acétonitrile, analyse par chromatographie liquide à haute performance et détection aux ultraviolets

Ces deux méthodes sont communes au domaine de l'air intérieur et l'air des lieux de travail. Les données de certains protocoles spécifiques permettant d'évaluer l'exposition professionnelle ont été prises en compte afin de compléter les données de validation pour l'évaluation de ces méthodes pour la comparaison à la VGAI court terme. De plus, les données de validation disponibles dans des rapports de fabricants ainsi que celles publiées dans la littérature ont été prises en considération par le groupe de travail, afin de compléter les données disponibles dans les protocoles recensés. Les documents pris en compte sont précisés dans les parties suivantes pour chaque méthode.

##### 7.1.2.2.1 *Méthode n° 1 : Prélèvement actif par pompage sur cartouche imprégnée de 2,4-DNPH, désorption à l'acétonitrile et analyse par chromatographie en phase liquide et détection UV*

L'air est prélevé par pompage au travers d'une cartouche de gel de silice imprégnée d'un réactif, la 2,4-dinitrophényl hydrazine (DNPH) réagissant avec les fonctions carbonyles (aldéhydes et cétones) des composés organiques volatils, en particulier le formaldéhyde. Les dérivés ainsi

formés sont ensuite désorbés de la cartouche par élution d'un faible volume d'acétonitrile. Un aliquot de l'éluat est ensuite injecté dans un chromatographe en phase liquide haute performance (HPLC) pour séparer les différents dérivés, qui sont ensuite détectés par absorbance dans l'ultraviolet à une longueur d'onde comprise entre 360 et 370 nm.

Pour les environnements intérieurs, cette méthode s'appuie en particulier sur la norme NF ISO 16000-3 (2011), basée en partie sur le protocole US EPA method TO-11A (1999) destiné aux mesures de formaldéhyde dans l'air ambiant, mais également sur les protocoles US EPA method IP-6A (1990) et US EPA method 0100 (1996), ce dernier étant associé au protocole analytique US EPA method 8315A (1996).

D'autres normes décrivant la mesure du formaldéhyde dans l'air selon la méthode 1 sont spécifiques à des situations particulières de l'environnement intérieur : la caractérisation des habitacles automobiles (NF 12219-1, 2012), l'évaluation des performances d'épurateurs pour l'élimination du formaldéhyde (NF ISO 18560-1, 2014) ou encore les caractéristiques émissives des adhésifs (NF EN 13999-3+A1, 2009). Ces 3 normes font référence à la norme NF ISO 16000-3 sans apporter d'informations complémentaires utiles.

Les documents suivants ont complété les données de validation de la méthode 1 :

- Protocole NIOSH 2016 ayant étudié la capacité de piégeage
- Données de l'OQAI pour les supports ORBO-555 et SKC-226-119 : campagne nationale bureau en cours d'exploitation
- Données de la littérature pour le support Lp-DNPH (Lee, 2016) et Lp-DNPH H10 (Feng, 2004).
- Données de fabricant pour le support Sep-Pak DNPH par Waters ; Lp-DNPH S 10 et ORBO-555 par Supelco, SKC-226-119 par SKC

#### Caractéristiques des supports de prélèvement :

La norme NF ISO 16000-3 préconise d'utiliser des cartouches contenant  $\geq 350$  mg gel de silice (avec  $\geq 0,29\%$  DNPH m/m) et avec un rapport diamètre / longueur  $< 1:1$ . Plusieurs types de cartouches commerciales répondant à ces critères sont disponibles, en particulier les quatre suivantes pour lesquelles le niveau de contamination résiduelle de formaldéhyde dans les supports est certifié :

- La cartouche en polypropylène Sep-Pak® DNPH-Silica (Waters) avec 350 mg de gel de silice imprégnée de réactif DNPH et un niveau résiduel de formaldéhyde  $< 0,15 \mu\text{g}$ . Capacité d'environ 75  $\mu\text{g}$ . Débit jusqu'à 2 L.min<sup>-1</sup> ;
- La cartouche en verre SKC 226-119 avec un double lit de 300/150 mg de gel de silice imprégnée de DNPH et un niveau résiduel de formaldéhyde certifié par le fabricant  $< 0,15 \mu\text{g}$  (document SKC 1661, année 2004). Capacité  $< 75 \mu\text{g}$ . Débit maximal de 0,5 L.min<sup>-1</sup> indiqué pour ces tubes de petit diamètre (6 mm) (documents SKC 1049 – 1305). D'autres cartouches à des diamètres plus larges (références SKC 226-119-7 et SKC 226-120) peuvent être utilisées à un débit de 1 L.min<sup>-1</sup>.
- La cartouche en polypropylène Lp-DNPH S10 (Supelco, Sigma-Aldrich) avec 350 mg de gel de silice imprégnée de réactif DNPH et un niveau résiduel de formaldéhyde annoncé  $< 0,10 \mu\text{g}$ . Capacité d'environ 75  $\mu\text{g}$ . Utilisable à des débits élevés de 1,5 à 2 L.min<sup>-1</sup> (documents Supelco T396092A, T495028B).
- La cartouche en verre ORBO-555 Lp-DNPH (Supelco, Sigma-Aldrich) avec un double lit de 300/150 mg de gel de silice imprégnée de DNPH et un niveau résiduel de formaldéhyde

< 0,15 µg. Capacité <96 µg comprenant le claquage. Utilisable à des débits élevés de 1,5 à 2 L.min<sup>-1</sup> (document Supelco T710123).

D'autres cartouches de plus forte capacité (>75 - 225 µg) sont également disponibles sur le marché, mais elles présentent un niveau résiduel de formaldéhyde plus élevé, comme par exemple la cartouche Lp-DNPH H10 avec une masse résiduelle < 0,3 µg de formaldéhyde (pour 3 mg de DNPH) (Supelco W798025A).

#### Niveau de contamination résiduelle de formaldéhyde :

La présence résiduelle de formaldéhyde de façon systématique dans les supports (et également dans le solvant d'élution, l'acétonitrile) oblige à analyser des cartouches vierges du même lot pour en déterminer la masse moyenne résiduelle et de retrancher cette valeur de la masse observée dans les échantillons.

Les protocoles préconisent des quantités résiduelles de formaldéhyde sur cartouche inférieures à 0,15 µg. De plus, l'exposition au formaldéhyde est souvent simultanée à celles d'autres substances chimiques, en particulier d'autres aldéhydes. Des quantités résiduelles sur les cartouches sont aussi préconisées pour d'autres composés carbonylés : <0,1 µg pour l'acétaldéhyde et autres aldéhydes et <0,3 µg pour l'acétone. Le solvant d'élution, l'acétonitrile, doit également être exempt de formaldéhyde avec une limite de 1,5 ng/mL d'acétonitrile (EPA-TO11A).

Du fait de sa soustraction, cette contamination résiduelle n'a que peu d'impact sur la méthode de mesure. Par contre, le paramètre le plus important est la stabilité de cette contamination résiduelle au sein d'un lot, étant donné que la vérification de la masse résiduelle de formaldéhyde est déterminée sur un petit nombre de cartouches pris au hasard au sein d'un même lot. La variabilité de la contamination résiduelle de formaldéhyde doit être la plus faible possible pour que la différence entre la masse observée et la masse résiduelle soit significativement différente de zéro. L'écart-type de la masse résiduelle au sein d'un même lot va ainsi définir la masse réellement détectable et quantifiable par la méthode.

Malheureusement, cette information n'est pas disponible de façon systématique dans les protocoles. Il est dès lors nécessaire de rechercher cette information dans la littérature, ou encore dans les campagnes nationales déjà menées, comme celle menée dans les bureaux par l'OQAI de 2013 à 2016 en utilisant deux types de cartouches : SKC 226-119 et ORBO-555.

Le Tableau 20 présente les masses résiduelles de formaldéhyde en µg par cartouche. A partir de ces données, il est possible de déterminer les masses détectables et quantifiables de formaldéhyde, respectivement égale à la moyenne plus 3 écarts-type et à la moyenne plus 10 écarts-type de la masse résiduelle. Les masses détectables et quantifiables de formaldéhyde représentent la quantité minimale de formaldéhyde dans l'échantillon à mesurer pour s'assurer que le résultat est significativement différent du bruit de fond résiduel de la cartouche.

Tous les protocoles préconisent de retrancher la masse résiduelle moyenne de la masse observée au sein de la cartouche d'un même lot.

La limite de quantification de la méthode repose aussi sur la variation de la masse résiduelle de formaldéhyde contenue dans les cartouches et accessoirement dans le solvant utilisé pour l'élution, La différence détectable est égale à 3 fois l'écart-type de la masse résiduelle intra-lot. La différence quantifiable est égale à 10 fois l'écart-type de la masse résiduelle intra-lot. Ce sont ces deux derniers paramètres plus contraignants que les performances analytiques qui vont définir les limites de détection et de quantification de la méthode.

Tableau 20: Masse résiduelle de formaldéhyde dans les cartouches de prélèvement actif

Cartouche	Masse résiduelle (µg)		Masse détectable	Masse quantifiable	Différence détectable = LD	Différence quantifiable = LQ	Références
	moyenne	Ecart-type	(µg)	(µg)	(µg)	(µg)	
<b>SEP-PAK DNPH-Silica</b>	<b>0.13</b>	<b>0.060</b>	<b>0.31</b>	<b>0.73</b>	<b>0.18</b>	<b>0.60</b>	<b>EPA TO-11A, NF ISO 16000-3</b>
SEP-PAK DNPH Plus short	0.033	0.030	0.12	0.33	<b>0.09</b>	<b>0.30</b>	Waters certificats (n = 2)**
Lp-DNPH S10 (350 mg)	0.036	--					Supelco Note 96 (1996)
Lp-DNPH	- < LD ou < LQ	--			0.03 - 0.09	0.03 - 0.20	Lee (2016)
ORBO-555 (Lp-DNPH)	0.036	0.011*	0.07	0.15	<b>0.03</b>	<b>0.11</b>	OQAI-CNB (9 lots, 3/lots)
SKC 226-119 (pour 300 mg)	0.031	0.009	0.06	0.12	<b>0.03</b>	<b>0.09</b>	SKC (22 certificats)**
SKC 226-119 (pour 300 mg)	0.039	0.016*	0.09	0.20	<b>0.05</b>	<b>0.16</b>	OQAI-CNB (4 lots, 4/lots)
Lp-DNPH H10 (225 µg capacité)	<0.3	0.12			<b>0.36</b>	<b>1.20</b>	Feng (2004)

OQAI-CNB : Observatoire de la qualité de l'air intérieur, campagne nationale bureaux en cours d'exploitation (communication personnelle)

\*maximum de l'écart-type intra-lot observé

\*\*variabilité inter-lots, généralement supérieure à la variabilité intra-lots, déterminée par l'analyse de certificats issus du fabricant, accompagnant différents lots de cartouches et disponibles en ligne ([http://www.skcinco.com/catalog/sorbentlist.php?Select\\_Sorbent=25](http://www.skcinco.com/catalog/sorbentlist.php?Select_Sorbent=25)). Sur les 22 certificats disponibles, seuls 7 lots affichaient une masse résiduelle supérieure à la limite de détection du fabricant de 0,029 µg permettant de calculer la variabilité.

Le Tableau 20 indique que les masses résiduelles de formaldéhyde observées sont généralement plus faibles parmi les données des fabricants et de la littérature au regard des données reprises dans la norme NF ISO 16000-3, ASTM D5197-09 et le protocole EPA-TO11A. Néanmoins, ces dernières sources, correspondent à l'approche méthodologique du groupe de travail, qui est retenue pour la suite de l'évaluation de la méthode.

**En conséquence, la différence minimale détectable par la méthode 1 est de 0,18 µg de formaldéhyde par cartouche. La différence minimale quantifiable est de 0,60 µg de formaldéhyde par cartouche.**

#### Capacité de piégeage

La capacité de piégeage est fonction de la quantité de réactif DNPH contenue dans la cartouche. Le réactif n'étant pas spécifique au formaldéhyde mais à tous les aldéhydes et cétones, la capacité réelle varie selon la composition du mélange gazeux prélevé.

La capacité de piégeage de formaldéhyde est estimée par les fabricants à environ 75 µg équivalent formaldéhyde pour les cartouches usuelles contenant 350 mg de gel de silice imprégnée de 1 mg de DNPH (Sep-Pak Waters et SKC 226-119). Elle est plus importante dans les cartouches ORBO-555 avec 64 µg de formaldéhyde (même si il est revendiqué par le fabricant

une capacité de 96 µg en considérant 64 µg pour le premier lit et 32 µg pour le second lit de secours).

La capacité de piégeage est plus importante dans des cartouches de plus forte capacité comme la Lp-DNPH H10 avec 3 mg de DNPH et une capacité < 225 µg de formaldéhyde. Mais le choix de ces cartouches s'accompagne d'un niveau résiduel de formaldéhyde plus important.

Le protocole NIOSH 2016 spécifique aux atmosphères de travail a vérifié la capacité de piégeage en utilisant des cartouches similaires, et recommande une capacité maximale de 37 µg.

**Par conséquent, la capacité de piégeage recommandée pour la méthode 1 dans les environnements intérieurs est au maximum de 37 µg.**

### Volume de claquage

Le volume de claquage est supérieur à 100 L pour des concentrations inférieures à 500 ppbv (615 µg.m<sup>-3</sup>) pour les cartouches SEP-PAK DNPH-silica selon Waters. Pour des concentrations de l'ordre de 2 fois la VGAI, soit 200 µg.m<sup>-3</sup>, le volume de claquage est estimé, toujours selon le fabricant, supérieur à 200 L (document Waters WAT037506). Cela correspond à une quantité sur support supérieure à 40 µg.

Dans la littérature, on note l'absence de claquage pour un volume de 60 L de prélèvement (Gavin, 1995).

L'utilisation de cartouches double lit permet de vérifier l'absence de claquage si les lits sont analysés séparément. La capacité du tube ORBO-555 à 96 µg comprend le claquage (64 µg pour le premier lit et 32 µg pour le second lit de secours).

### Conditions de prélèvement

Le débit de prélèvement recommandé est compris selon le protocole entre 0,1 et 2 L.min<sup>-1</sup>, mais il est recommandé de ne pas dépasser 1,5 L.min<sup>-1</sup> du fait de la forte perte de charge de la cartouche (19 kPa à ce débit pour les Sep-Pak DNPH-Silica). Un débit de 2 L.min<sup>-1</sup> est atteignable pour certaines cartouches à plus faible perte de charge (par exemple ORBO-555). Le débit typique est de 1 L.min<sup>-1</sup> (0,8 L.min<sup>-1</sup> pour deux cartouches en série). Il est également recommandé de vérifier la stabilité du débit dans les environnements fortement chargés en poussières.

La durée de prélèvement recommandée est de 5 min à 24 heures.

Le volume de prélèvement peut varier de 10 L à 1000 L. Toutefois, à forte concentration d'aldéhydes ou de cétones, un volume de prélèvement important peut entraîner une saturation de la cartouche ou un perçage.

### Limite de détection et de quantification

Les limites de détection et de quantification de la méthode sont définies à partir respectivement de la différence minimum détectable et quantifiable pour un volume et une durée de prélèvement donnée.

En fonction de la durée d'exposition, une augmentation du débit de prélèvement pour atteindre 0,1xVGAI Court terme a été étudiée. En considérant les différences détectable et quantifiable documentées par la norme NF ISO 16000-3 et le protocole EPA TO-11A, un volume minimum à prélever de 60 L est nécessaire pour atteindre 0,1xVGAI Court terme pour les expositions sur 30 min, ou de 45 L pour atteindre 0,1xVGAI Court terme pour les expositions sur 1 ou 4 h.

Cela correspond en termes de débit de prélèvement pour chacune des durées d'exposition considérées :

- Sur 30 minutes : Seul un débit à 2 L.min<sup>-1</sup> correspondant au débit maximal recommandé et utilisable seulement avec certaines cartouches à faible perte de charge permet d'atteindre une limite de quantification de 10 µg.m<sup>-3</sup> égale au 1/10<sup>ème</sup> de la VGAI.
- Pour 1 heure d'exposition : le débit à 1 L.min<sup>-1</sup>, soit 60 L d'air prélevé, permet d'atteindre une limite de quantification de 10 µg.m<sup>-3</sup>, égale au 1/10<sup>ème</sup> de la VGAI.
- Pour 4 heures d'exposition : le débit minimum recommandé de 0,5 L.min<sup>-1</sup> permet d'atteindre une limite de quantification de 5 µg.m<sup>-3</sup> pour 120 L d'air prélevé, inférieure au 1/10<sup>ème</sup> de la VGAI. Augmenter le débit améliorerait la limite de quantification, mais au détriment d'une probabilité de claquage plus importante et surtout d'une possible saturation de la cartouche.

A partir des données de fabricants et issues de la littérature, les limites de détection et de quantification atteignables au débit évalué ci-dessous sont présentées dans le Tableau 21 :

**Tableau 21 : Limite de détection et de quantification**

	30 min d'exposition (V=60L, Débit de 2 L.min <sup>-1</sup> ) 1h (V=60L, Débit de 1 L.min <sup>-1</sup> )			
	LD		LQ	
	µg	µg.m <sup>-3</sup>	µg	µg.m <sup>-3</sup>
<b>SEP-PAK DNPH-Silica</b>	<b>0.18</b>	<b>3</b>	<b>0.60</b>	<b>10</b>
SEP-PAK DNPH Plus short	<b>0.09</b>	<b>1,5</b>	<b>0.30</b>	<b>5</b>
ORBO-555 (Lp-DNPH)	<b>0.03</b>	<b>0,5</b>	<b>0.11</b>	<b>1,8</b>
SKC 226-119 (pour 300 mg)	<b>0.03</b>	<b>0,5</b>	<b>0.09</b>	<b>1,5</b>
SKC 226-119 (pour 300 mg)	<b>0.05</b>	<b>0,8</b>	<b>0.16</b>	<b>2,7</b>
<i>Lp-DNPH H10</i> (225 µg capacité)	<b>0.36</b>	<b>6</b>	<b>1.20</b>	<b>20</b>
	4 h d'exposition (V=120L, Débit de 0,5 L.min <sup>-1</sup> )			
	LD		LQ	
	µg	µg.m <sup>-3</sup>	µg	µg.m <sup>-3</sup>
<b>SEP-PAK DNPH-Silica</b>	<b>0.18</b>	<b>1,5</b>	<b>0.60</b>	<b>5</b>
SEP-PAK DNPH Plus short	<b>0.09</b>	<b>0,8</b>	<b>0.30</b>	<b>2,5</b>
ORBO-555 (Lp-DNPH)	<b>0.03</b>	<b>0,25</b>	<b>0.11</b>	<b>0,9</b>
SKC 226-119 (pour 300 mg)	<b>0.03</b>	<b>0,25</b>	<b>0.09</b>	<b>0,8</b>
SKC 226-119 (pour 300 mg)	<b>0.05</b>	<b>0,4</b>	<b>0.16</b>	<b>1,3</b>
<i>Lp-DNPH H10</i> (225 µg capacité)	<b>0.36</b>	<b>3</b>	<b>1.20</b>	<b>10</b>

D'un point de vue analytique, les protocoles EPA-0100/8315A et EPA-IP6A présentent des limites de détection en formaldéhyde de 1,45 ppb pour 10 L d'air prélevé (1,8 µg.m<sup>-3</sup>) à 0,03 ppb pour 500 L d'air prélevé (0,04 µg.m<sup>-3</sup>). Ces niveaux correspondent à des valeurs inférieures aux limites de



détection déterminées à partir des quantités résiduelles de formaldéhyde présentes dans les cartouches et dans le solvant d'éluion (acétonitrile).

#### Domaine de mesure accessible :

Le domaine de mesure accessible dépend de la limite de quantification de la méthode, de la capacité de piégeage, du débit de prélèvement et de la durée d'exposition recommandée.

**Tableau 22 : Domaine de mesure accessible des badges/cartouches selon la durée d'exposition**

	30 min d'exposition (V=60L, Débit de 2 L.min <sup>-1</sup> ) 1h (V=60L, Débit de 1 L.min <sup>-1</sup> )				
	LQ		Capacité		Fraction de la VGAI Court terme
	µg	µg.m <sup>-3</sup>	µg	µg.m <sup>-3</sup>	
<b>SEP-PAK DNPH-Silica</b>	<b>0.60</b>	<b>10</b>	<b>37</b>	<b>617</b>	<b>0,1 – 6</b>
SEP-PAK DNPH Plus short	<b>0.30</b>	<b>5</b>			<b>0,05 – 6</b>
ORBO-555 (Lp-DNPH)	0.11	1,8	64	1070	0,018 – 10,7
SKC 226-119 (pour 300 mg)	0.16	2,7	<75	1250	0,027 – 12,5
<i>Lp-DNPH H10 (225 µg capacité)</i>	<i>1.20</i>	<i>20</i>	<i>&lt;225</i>	<i>&lt; 5000</i>	<i>0,2– 375</i>
	4 h d'exposition (V=120L, Débit de 0,5 L.min <sup>-1</sup> )				
	LQ		LQ		Fraction de la VGAI Court terme
	µg	µg.m <sup>-3</sup>	µg	µg.m <sup>-3</sup>	
<b>SEP-PAK DNPH-Silica</b>	<b>0.60</b>	<b>5</b>	<b>37</b>	<b>309</b>	<b>0,05 - 3</b>
SEP-PAK DNPH Plus short	<b>0.30</b>	<b>2,5</b>			<b>0,025 – 3</b>
ORBO-555 (Lp-DNPH)	0.11	0,9	64	535	0,009 - 5
SKC 226-119 (pour 300 mg)	0.16	1,3	<225	<1875	0,013 - 19
<i>Lp-DNPH H10 (225 µg capacité)</i>	<i>1.20</i>	<i>10</i>			<i>0,1 - 19</i>

#### Taux de récupération

Le taux de récupération du formaldéhyde étudié par dopage liquide dans 12 cartouches à différents niveaux de concentrations est donné dans les normes NF ISO 16000-3, ASTM D5197-09 et le protocole EPA TO-11A sur cartouches Sep-Pak Waters DNPH-silica :

- 89 % (± 6,02 %) pour un niveau de 0,5 µg de formaldéhyde par cartouche
- 97,2 % (± 3,56 %) pour un niveau de 5 µg de formaldéhyde par cartouche
- 97,5 % (± 2,15 %) pour un niveau de 10 µg de formaldéhyde par cartouche

Les conditions de l'étude ne sont pas spécifiées.

D'autres données issues de la littérature, en particulier celles issues de Herrington (2007) permettent de renforcer ces éléments et de les étendre à d'autres types de cartouches pour

différentes conditions environnementales. Le tableau ci-après rassemble les taux de récupération observés pour une concentration de formaldéhyde de  $23 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  produite par un système dynamique de génération d'atmosphère.

**Tableau 23 : Taux de récupération de formaldéhyde (%) selon différentes cartouches et différentes conditions environnementales (adapté de Herrington, 2007)**

	Lp-DNPH Supelco	Sep-Pak DNPH-Silica Waters	Sep-Pak Xposure Waters
3h / T = 30 °C / HR 30 % / 0,15 L/min	89 ± 10		
24h / T = 30 °C / HR 30 % / 0,15 L/min	83 ± 4	87 ± 11	111 ± 4
48h / T = 30 °C / HR 30 % / 0,15 L/min	89 ± 8	93 ± 4	105 ± 19
24h / T = 30 °C / HR 60 % / 0,075 L/min	101 ± 8	101 ± 13	121 ± 32

### Conservation des échantillons

La durée de conservation des cartouches stockées au froid et à l'abri de la lumière est au maximum de 90 jours avant prélèvement (EPA-IP6A, EPA-0100). Le protocole NF ISO 16000-3 mentionne quant à lui une stabilité des cartouches sur une période pouvant aller jusqu'à 6 mois avant prélèvement dans les mêmes conditions.

Après prélèvement, la cartouche est conservée au froid et à l'abri de la lumière pour une durée inférieure à 15 jours (EPA TO-11A, préconisations du fabricant SKC) ou à 30 jours (NF ISO 16000-3, EPA-IP6A, EPA-0100/8315A).

Les protocoles spécifiques aux environnements intérieurs ne présentent pas de tests de conservation. Toutefois, ces tests ont été réalisés sur des cartouches similaires dans le cadre des protocoles spécifiques aux atmosphères de travail, notamment le NIOSH 2016, avec des taux de récupération supérieur à 90 % après 14 jours ou après 34 jours au froid.

### Influence des conditions environnementales

L'exposition à la lumière directe du soleil sur les cartouches peut créer des artefacts (NF ISO 16000-3).

La méthode est préconisée pour des températures d'air comprises entre 15 et 100 °C. Pour des températures inférieures à 15 °C, la cartouche de prélèvement doit être maintenue chauffée pour éviter tout risque de condensation. Les protocoles NF ISO 16000-3 et EPA IP6A préconisent le réchauffement de la cartouche en-deçà de 10 °C seulement.

Une humidité relative comprise entre 25 % et 90 % n'influence pas la mesure et ce quelle que soit la saison (EPA-TO11A). Par contre, une humidité relative inférieure à 25 % conduit à des valeurs plus faibles que celles attendues (biais négatif). Une humidité relative trop importante (>90 %) constitue un risque de condensation dans la cartouche qu'il convient d'éviter.

### Interférences

La réaction avec le 2,4-DNPH n'est pas spécifique au seul formaldéhyde, mais à tous les aldéhydes et cétones présents dans l'air. Chacune de ces substances va consommer une part de réactif disponible et peut amener à une saturation de la cartouche alors même que le formaldéhyde n'est pas en concentration très importante. L'acétone en particulier est très présente dans les environnements intérieurs, ainsi que dans les laboratoires d'analyse, et peut conduire à une saturation précoce des prélèvements.

La présence d'ozone dans l'atmosphère provoque une interférence négative en réagissant avec le réactif DNPH et les hydrazones formés. Son influence est variable selon la teneur en ozone et le

mélange d'aldéhydes et cétones prélevés. Elle est notamment visible sur le chromatographe par la présence de pics sortant avant le pic du DNPH. L'ensemble des protocoles préconise l'utilisation systématique d'un piège à ozone en amont de la cartouche, constitué le plus souvent d'iodure de potassium (KI).

La présence de dioxyde d'azote peut également interférer avec la mesure du formaldéhyde. En effet, le  $\text{NO}_2$  peut réagir avec le 2,4-DNPH pour former le 2,4-Dinitrophenylazide (DNPA) présentant un temps de rétention très voisin de celui du dérivé hydrazone du formaldéhyde et conduire ainsi à une surestimation de la concentration en formaldéhyde (NF ISO 16000-3 ; Herrington, 2012). C'est particulièrement le cas en présence de fortes concentrations de  $\text{NO}_2$ , notamment lors du fonctionnement des gazinières dans l'habitat. De plus, l'utilisation d'un piège à ozone, en favorisant la conversion de  $\text{NO}$  en  $\text{NO}_2$  renforce ce risque de surestimation. Pour pallier ce problème, il est possible en modifiant le gradient d'élution de séparer le DNPA du dérivé hydrazone-formaldéhyde. Une autre possibilité pour les séparer est d'utiliser une détection par absorption UV à double longueur d'onde : 360 nm (maximum d'absorption du dérivé formaldéhyde-DNPH) et 300 nm (maximum d'absorption du DNPA) (Herrington, 2012).

La 2,4-dinitroaniline peut représenter une impureté importante du DNPH si ce dernier n'est pas suffisamment bien purifié (EPA-0100).

### Spécificité de la méthode

Le dérivé hydrazone formaldéhyde-DNPH est séparé des autres hydrazones par chromatographie en phase liquide haute performance (HPLC) sur une colonne C18 inverse, au moyen d'une élution isocratique ou par gradient de composition de la phase mobile (méthanol/eau 70/30 ou acétonitrile/eau 60/40 par exemple).

Le détecteur par absorption UV à 360 nm est spécifique à la fonction hydrazone et ne permet pas de distinguer le dérivé formaldéhyde des autres dérivés. Toute la spécificité de la méthode repose donc sur la bonne séparation des dérivés hydrazone entre eux par un choix optimal de la phase mobile et de son mode d'élution.

### Linéarité du détecteur

La linéarité du détecteur UV à 360 nm a été déterminée entre 0,61 et 18,48  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  de dérivé formaldéhyde-DNPH avec un coefficient de corrélation R de 0,9999 (exemple de la norme NF ISO 16000-3). Cette plage de concentration correspond respectivement à 0,09 et 2,64  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  de formaldéhyde en solution. Ce qui correspond à une plage de 0,4 à 13  $\mu\text{g}/\text{cartouche}$  pour un volume d'élution de 5 mL d'acétonitrile.

Cette plage de linéarité correspond à un domaine de concentration de :

- 7,3 à 220  $\mu\text{g.m}^{-3}$  pour un prélèvement de 60 L durant 30 min.
- 4,8 à 147  $\mu\text{g.m}^{-3}$  pour un prélèvement de 90 L durant 1 heure.
- 3,6 à 110  $\mu\text{g.m}^{-3}$  pour un prélèvement de 120 L durant 4 heures.

**La linéarité du détecteur est respectée dans le domaine 0,1 fois à 2 fois la VGAI dans les trois configurations d'exposition. De plus, compte tenu du fait que seul un aliquot de l'éluat est injecté, il est toujours possible au besoin de diluer l'échantillon pour se situer dans la plage de linéarité du détecteur.**

### Incertitudes de mesure

Seuls la norme NF ISO 16000-3 et le protocole EPA-TO11A présentent des éléments d'incertitude qui s'avèrent être les mêmes. La norme NF EN 13999-3+A1 plus spécifique aux émissions issues des adhésifs fournit une gamme d'incertitude de la méthode comprise entre 6 % et 12 % pour la mesure du formaldéhyde, mais sans aucune précision.

Les éléments d'incertitude disponibles (principalement pour la cartouche Sep-Pak DNPH) sont les suivants :

- La fidélité analytique a été déterminée en répétant 45 injections d'une même solution de dérivé formaldéhyde-DNPH à une concentration non documentée sur une période de 2 mois. Le coefficient de variation observé entre ces injections était de 0,85 %.
- L'analyse en triplicats de 12 cartouches exposées à un même niveau de concentration de formaldéhyde (non renseignée) permet de déterminer un coefficient de variation de la mesure de 10,9 %.
- Une étude inter-laboratoire couvrant 16 laboratoires a mesuré la quantité de formaldéhyde issue de 31 mesures (13 jeux de cartouches exposées à du gaz d'échappement automobile dilué). La masse moyenne observée était de 5,93 µg avec un coefficient de variation de 12,6 %.
- L'analyse de 405 duplicats de mesure ambiante de formaldéhyde aux Etats-Unis en 1988 donne un écart absolu relatif moyen de 11,8 % (concentration comprise entre 0,3 et 9 ppb).
- Une autre analyse de duplicats menée en 1989 dans l'air ambiant donne un coefficient de variation moyen de 7 %, un coefficient de corrélation de 0,98 et une justesse (bais) de -5 %. Les concentrations étaient comprises entre 0,3 et 9 ppb mesurées sur 24 heures à un débit moyen de 0,8 L/min. Cela correspond à des masses sur cartouches comprises entre 0,4 et 1,3 µg pour un volume prélevé conséquent autour de 1152 L.
- L'incertitude de la méthode a été estimée en 1988 par l'analyse en aveugle de 14 cartouches dopées autour de +6,2 % en moyenne pour des quantités dopées variant de 0,9 à 5,3 µg.
- Une autre estimation de l'incertitude réalisée en 1989 sur 30 cartouches dopées aboutit à une valeur moyenne de +1 %(bais) (écarts relatifs moyens variant de -49 % à +28 %).

Ces éléments d'incertitude propres aux atmosphères ambiantes ne sont pas toujours suffisamment détaillés, mais associés aux éléments d'incertitudes fournis par les protocoles spécifiques aux atmosphères de travail, ils permettent de montrer que la méthode est valide dans une large gamme de concentrations, suffisante pour couvrir 0,1 à 2 fois la VGAI.

***En conclusion, la méthode 1 par prélèvement actif par pompage d'air sur des cartouches imprégnées de 2,4-DNPH, élution par solvant et analyse par HPLC/UV, est partiellement validée pour la mesure du formaldéhyde dans l'air intérieur pour 1 heure ou 4 heures.***

***Des niveaux résiduels de formaldéhyde ainsi qu'une variabilité au sein d'un lot sont mis en évidence pour les différents supports commercialisés. Il est important de les déterminer pour les prendre en compte dans les résultats. La limite de quantification de la méthode repose aussi sur la variation de la masse résiduelle de formaldéhyde contenue dans les cartouches et éventuellement dans le solvant utilisé pour l'élution. Celle-ci varie d'un fabricant de cartouche à l'autre et n'est pas toujours facilement accessible.***

***En considérant les niveaux résiduels de la norme NF ISO 16000-3, ASTM D5197-09 et du protocole EPA TO-11A, la méthode 1 permet de couvrir 0,1xVGAI court terme (10 µg.m<sup>-3</sup>) pour des prélèvements de 1h et de 4h. Les données de la littérature et des campagnes de***

**mesures de l'OQAI présentés précédemment tendent à indiquer que la limite de quantification pourrait être plus basse.**

**De nombreuses interférences ont été identifiées. La plupart des protocoles indiquent les moyens à mettre en œuvre pour limiter ou éliminer leur impact.**

**Plusieurs données d'incertitude sont disponibles pour qualifier la méthode de mesure. Néanmoins, leur détail n'est pas toujours accessible et aucune incertitude élargie établie selon les exigences de la norme EN 482 n'est déterminée dans le cadre de mesure dans les environnements intérieurs.**

**L'ensemble de ces éléments conduit à classer la méthode 1 en catégorie 1B pour l'évaluation de la VGAI sur 1 heure ou 4 heures avec les contraintes suivantes :**

- **Un piège à ozone est recommandé en amont de la cartouche de prélèvement. Il convient au préalable de s'assurer que le piège à ozone n'entraîne pas une baisse du taux de récupération du formaldéhyde de la cartouche.**
- **Pour un prélèvement de 1 heure, le débit recommandé de 1 L.min<sup>-1</sup> permet de couvrir 0,1 x VGAI Court terme**
- **Pour un prélèvement de 4 heures, un débit de 0,5 L.min<sup>-1</sup> permet de couvrir 0,1 x VGAI Court terme en évitant de saturer la cartouche.**

**La méthode 1 est classée en catégorie 2 pour l'évaluation de la VGAI sur 30 minutes avec la contrainte suivante : le débit maximal recommandé de 2 L.min<sup>-1</sup> est nécessaire. Les experts du GT Métrologie soulignent qu'un tel débit peut affecter la cinétique de réaction entre le formaldéhyde et la 2,4-DNPH et nécessite l'utilisation de cartouches à très faible perte de charge. Ce débit de prélèvement élevé pourrait être difficilement maintenu avec l'utilisation d'un piège à ozone entraînant une perte de charge encore plus importante. Les experts soulignent toutefois que l'évaluation de la VGAI sur 30 minutes serait possible à un débit de 1,5 L.min<sup>-1</sup> si la variation du niveau résiduel de formaldéhyde dans les cartouches d'un même lot demeure inférieure à 0,045 µg (écart-type). Une telle stabilité paraît possible à atteindre au regard des données observées plus récentes que celles mentionnées dans la norme NF ISO 16000-3 et le protocole EPA IP6-A. Si cette condition est remplie, la méthode 1 peut alors être classée en catégorie 1B pour l'évaluation de la VGAI sur 30 minutes.**

#### **7.1.2.2.2 Méthode n°8 : Prélèvement passif sur badge, filtre ou cartouche imprégnée de 2,4-DNPH, désorption à l'acétonitrile et analyse par chromatographie en phase liquide et détection UV**

Cette méthode n° 8 repose sur un prélèvement par diffusion sur un badge, filtre ou cartouche de gel de silice imprégnée d'un réactif, la 2,4-dinitrophényl hydrazine (DNPH) réagissant avec les fonctions carbonyles (aldéhydes et cétones) des composés organiques volatils, en particulier le formaldéhyde. Les dérivés ainsi formés sont ensuite désorbés de la cartouche par élution d'un faible volume d'acétonitrile. Un aliquot de l'éluat est ensuite injecté dans un chromatographe en phase liquide haute performance (HPLC) pour séparer les différents dérivés, qui sont alors détectés par absorbance dans l'ultraviolet à une longueur d'onde comprise entre 360 et 370 nm. La masse de formaldéhyde mesurée sur le badge, filtre ou cartouche est convertie en concentration dans l'air selon le débit d'échantillonnage propre au support utilisé et la durée d'exposition.

Pour les environnements intérieurs, cette méthode s'appuie en particulier sur la norme NF ISO 16000-4 (2012) et le protocole US EPA method IP-6C (1990).

Les documents suivants ont complété les données de validation de la méthode 8 :



- Protocole OSHA 1007 fournissant des données de validation pour 3 badges supplémentaires (ChemDisk 571 (Assay Technology), UMEEx 100 (SKC), DSD-DNPH (Supelco))
- Données de fabricant pour le support ChemDisk 571 par Assay Technology, UMEEx 100 par SKC, DSD-DNPH par Supelco, Radiello® code 165 par Fondazione Salvatore Maugeri (FSM)
- Données de l'OQAI pour les supports Radiello® code 165: campagne nationale Logements (CNL) publiée en 2006, la campagne nationale Ecoles (CNE) en cours
- Données de la littérature pour le support Chemdisk-571 (Lee, 2016), DSD-DNPH H10 (Onishi, 2007 ; Butsugan, 2009), Radiello ® code 165 (Chiappini, 2011 ; Vignau-Laulhere, 2015)

### Caractéristiques des supports de prélèvement :

La norme NF ISO 16000-4 ne spécifie pas d'échantillonneur passif particulier. Toutefois, ses références bibliographiques pointent vers le badge GMD 570 développé en Suède par Levin et al. (1988), qui est aujourd'hui commercialisé par SKC sous la dénomination UMEEx 100.

Le protocole EPA IP-6C se base sur un badge développé par l'US EPA, le passive sampling device, dénoté ci-après EPA-PSD (Personal Sampling Device, US EPA method IP-6C, 1989). Il s'agit d'un échantillonneur double face composé de 2 papiers filtres imprégnés de 2,4-DNPH situés derrière une série de barrières de diffusion pour contrôler le débit d'échantillonnage. Les données de validation renseignées par le protocole EPA-IP-6C sont limitées au débit d'échantillonnage et des éléments de comparaison passif/actif (Sep-Pak DNPH). Celui-ci ne semble plus commercialisé.

L'évaluation de la méthode a été complétée par d'autres échantillonneurs : les trois échantillonneurs décrits dans le protocole OSHA 1007 (2005) pour les ambiances de travail (ChemDisk 571 (Assay Technology), UMEEx 100 (SKC), DSD-DNPH (Supelco). Enfin, l'échantillonneur radial Radiello® code 165, a fait l'objet d'études pour la mesure du formaldéhyde dans l'air intérieur par le laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air (LCSQA) et l'OQAI.

Quatre supports de prélèvement ont été considérés pour évaluer la méthode de mesure en excluant le badge EPA-PSD pour lequel peu de données de validation sont disponibles :

- Le badge UMEEx 100 (SKC), anciennement dénommé GMD 570 : Filtre composé à partir d'un papier de gel de silice imprégné de 2,4-dinitrophenylhydrazine et d'acide phosphorique et monté sur une enveloppe en polypropylène (Levin et al., 1988 ; SKC, 2004). Le filtre est composé de deux parties, l'une exposée à l'aide d'un couvercle coulissant et l'autre non exposée servant de blanc de référence.
- Le badge ChemDisk 571 (Assay Technology) : filtre en fibres de verre imprégné de 2,4-DNPH protégé par un couvercle (AssayTech, 2014a et 2014b).
- La cartouche radiale DSD-DNPH (Supelco) constituée de 250 mg de gel de silice imprégné de 2,4-DNPH emprisonné dans une membrane de diffusion (1 mg / tube). La cartouche a été conçue par Uchiyama (1999, 2004) et commercialisée par Supelco (2008). Capacité de 150 µg. Débit de 71,9 mL.min<sup>-1</sup>.
- La cartouche radiale code 165 de Radiello® : cartouche en acier inoxydable remplie de silicate de magnésium (Florasil®) imprégné de 2,4-DNPH et introduite dans un corps diffusif bleu en polyéthylène (code 120-1) permettant de contrôler le débit d'échantillonnage (Fondazione Salvatore Maugeri, 2006). Conçu par la Fondazione Salvatore Maugeri (Italie), l'échantillonneur est aujourd'hui commercialisé par Sigma-Aldrich.



### Niveau de contamination résiduelle de formaldéhyde :

La présence résiduelle de formaldéhyde de façon systématique dans les supports (et également dans le solvant d'élution, l'acétonitrile) oblige à analyser des cartouches vierges du même lot pour en déterminer la masse moyenne résiduelle et de retrancher cette valeur de la masse observée dans les échantillons.

Du fait de sa soustraction, cette contamination résiduelle n'a que peu d'impact sur la méthode de mesure. Par contre, le paramètre le plus important est la stabilité de cette contamination résiduelle au sein d'un lot, étant donné que la vérification de la masse résiduelle de formaldéhyde est déterminée sur un petit nombre de cartouches pris au hasard au sein d'un même lot. La variabilité de la contamination résiduelle de formaldéhyde doit être la plus faible possible pour que la différence entre la masse observée et la masse résiduelle soit significativement différente de zéro. L'écart-type de la masse résiduelle au sein d'un même lot va ainsi définir la masse réellement détectable et quantifiable par la méthode.

L'information sur la variabilité de la masse résiduelle de formaldéhyde n'est pas disponible de façon systématique dans les protocoles. Il est dès lors nécessaire de rechercher cette information dans la littérature, ou encore dans les campagnes nationales déjà menées, ou en cours comme celle menée dans les écoles par l'OQAI de 2012 à 2017 en utilisant les cartouches Radiello® code 165.

Le tableau suivant présente les masses résiduelles de formaldéhyde en  $\mu\text{g}$  par cartouche. A partir de ces données, il est possible de déterminer les masses détectables et quantifiables de formaldéhyde, respectivement égale à la moyenne plus 3 écarts-type et à la moyenne plus 10 écarts-type de la masse résiduelle. Les masses détectables et quantifiables de formaldéhyde représentent la quantité minimale de formaldéhyde dans l'échantillon à mesurer pour s'assurer que le résultat est significativement différent du bruit de fond résiduel présent sur le badge.

Tous les protocoles préconisent de retrancher la masse résiduelle moyenne de la masse observée au sein de la cartouche d'un même lot. La limite de quantification de la méthode repose aussi sur la variation de la masse résiduelle de formaldéhyde contenue dans les cartouches et accessoirement dans le solvant utilisé pour l'élution. La différence détectable est égale à 3 fois l'écart-type de la masse résiduelle intra-lot. La différence quantifiable est égale à 10 fois l'écart-type de la masse résiduelle intra-lot. Ce sont ces deux derniers paramètres plus contraignants que les performances analytiques qui vont définir les limites de détection et de quantification de la méthode.

Cette contrainte ne s'applique normalement pas au badge UME<sub>x</sub> 100 pour lequel la partie non exposée du filtre sert de blanc de référence. Elle est analysée séparément et la masse résiduelle est systématiquement retranchée du résultat observé sur la partie exposée du filtre. Dès lors que le même badge permet de déterminer à la fois l'échantillon et le blanc associé, la variabilité de la masse résiduelle entre les badges ne rentre plus en ligne de compte pour les mesures réalisées avec l'UMEx 100. Un risque de contamination de la partie non exposée durant l'échantillonnage ou de diffusion du formaldéhyde ou du dérivé formaldéhyde-DNPH de la partie exposée vers la partie non exposée pourrait venir biaiser le résultat. Mais les bonnes performances du badge comparativement à d'autres méthodes de mesure devrait minimiser ce risque (Gavin et al., 1995 ; Berry et al., 1996). Néanmoins, l'OSHA lors de son évaluation du badge, a observé que la masse de formaldéhyde dans la partie non exposée du filtre augmentait avec l'exposition à des niveaux de concentration plus élevés en formaldéhyde. Aucun élément chiffré ne vient conforter cette observation, mais l'OSHA a dès lors considéré les deux parties du filtre comme étant l'échantillon. Le badge UME<sub>x</sub> 100 est finalement évalué dans les mêmes conditions que les autres échantillonneurs.

Tableau 24 : Masse résiduelle de formaldéhyde dans les badges/cartouches de prélèvement passif

Badge / Cartouche	Masse résiduelle (µg)		Masse détectable	Masse quantifiable	Différence détectable	Différence quantifiable	Références
	moyenne	Ecart-type	(µg)	(µg)	(µg)	(µg)	
<b>ChemDisk-571</b>	<b>0.028</b>	<b>0.011</b>	<b>0.06</b>	<b>0.14</b>	<b>0.03</b>	<b>0.11</b>	<b>AssayTech (12 certificats)**</b>
<i>ChemDisk-571</i>	--	--	--	--	<i>0.01-0.04</i>	<i>0.03-0.21</i>	<i>Lee (2016)***</i>
DSD-DNPH	0.038	0.0027	0.05	0.07	0.01	0.03	Onishi (2007), n=3
<b>DSD-DNPH</b>	<b>0.072</b>	<b>0.0036</b>	<b>0.08</b>	<b>0.11</b>	<b>0.01</b>	<b>0.04</b>	<b>Butsugan (2009)</b>
<b>UMEx 100</b>	<b>0.065</b>	<b>0.020</b>	<b>0.13</b>	<b>0.27</b>	<b>0.06</b>	<b>0.20</b>	<b>SKC (10 certificats)**</b>
Radiello® 165	0.384	0.071	0.60	1.10	0.21	0.71	OQAI-CNL (2007) interlots
Radiello® 165	0.266	0.128	0.65	1.55	0.38	1.28	OQAI-CNE (n=20 lots) interlots
<b>Radiello® 165</b>	<b>0.082 - 0.582</b>	<b>0.134</b>	<b>0,1 -0,9</b>	<b>0,2 – 1,7</b>	<b>0.40</b>	<b>1.34</b>	<b>OQAI-CNE (n=20 lots) intralots*</b>
Radiello® 165	0.314	0.125	0.69	1.56	0.37	1.25	calculé d'après Chiappini (2011), n=8
Radiello® 165	0.31	0.13	0.70	1.61	0.39	1.30	Vignau-Laulhere (2015), n=9
Radiello® 165	< 0.1	--	--	--	--	--	FSM (2006)

OQAI-CNE : Observatoire de la qualité de l'air intérieur, campagne nationale écoles menée entre 2013 et 2017, (communication personnelle).

OQAI-CNL : Observatoire de la qualité de l'air intérieur, campagne nationale logements menée entre 2003 et 2005, (Kirchner et al., 2007).

\*maximum de l'écart-type intra-lot observé

\*\*variabilité inter-lots, généralement supérieure à la variabilité intra-lots, déterminée par l'analyse de certificats issus du fabricant et accompagnant différents lots de cartouches. Pour SKC, 10 lots du 1000 au 10531, [http://www.skinc.com/catalog/sorbentlist.php?Select\\_Sorbent=11](http://www.skinc.com/catalog/sorbentlist.php?Select_Sorbent=11). Pour Assay Technology, 12 lots étudiés du 7A15 au 2D17, <http://www.assaytech.us/571back.htm>.

\*\*\*L'étude donne une plage de limite détection et de quantification exprimée en masse sur badge sans autre précision.

Aucun protocole ne fournit d'information sur la masse résiduelle de formaldéhyde dans les échantillonneurs passifs. Les seules données disponibles sont celles fournies dans la littérature, les campagnes de mesure en cours et les certificats d'analyse mis à disposition par les fabricants.

La cartouche radiale 165 de Radiello® présente les niveaux de masse résiduelle les plus élevés avec en moyenne 0,3 µg de formaldéhyde, valeur supérieure aux recommandations des protocoles (< 0,1 µg) ou des valeurs annoncées par le fabricant lui-même. La variation de la masse résiduelle entre les cartouches 165 de Radiello® semble également plus importante depuis 2010-2011 comparativement aux observations précédentes.

Les trois autres échantillonneurs passifs, évalués par le protocole OSHA 1007 pour les atmosphères de travail, présentent les niveaux de masse résiduelle de formaldéhyde les plus

faibles et qui sont de plus relativement stables. Des différences subsistent selon le type de badge ou de cartouche.

**En conséquence, les différences minimales détectable et quantifiable retenues sont les valeurs les plus élevées observées pour un échantillonneur passif donné (valeurs en gras dans le tableau).**

### Capacité de piégeage

Comme pour la méthode 1, la capacité de l'échantillonneur dépend de la quantité de réactif DNPH disponible et de la composition du mélange d'air dans lequel il est exposé. Aucune donnée n'est disponible sur les protocoles propres aux environnements intérieurs. Cette information a pu être déterminée à partir des données de la littérature, des fabricants et du protocole OSHA 1007 relatif aux ambiances de travail.

**Tableau 25 : Capacité de piégeage des badges/cartouches**

Badge / cartouche	Capacité (µg)	Référence
DSD-DNPH	150	Sigma-Aldrich (2008)
<b>DSD-DNPH</b>	<b>&gt;78</b>	<b>OSHA 1007</b>
DSD-DNPH	146	Mullen (2013)
UMEx 100	>33	OSHA 1007
UMEx 100	42	Mullen (2013)
<b>UMEx 100</b>	<b>29</b>	<b>SKC (2004)</b>
<b>ChemDisk-571</b>	<b>&gt;15</b>	<b>OSHA 1007</b>
ChemDisk-571	100	Mullen (2013), AssayTech (1994, 2014)
Radiello® 165	395	Mullen (2013)
<b>Radiello® 165</b>	<b>&gt;56.4</b>	<b>Fondazione Salvatore Maugeri (2000)</b>

**La capacité de piégeage retenue pour l'évaluation est la valeur minimale testée ou la valeur affichée par le fabricant si celle-ci est inférieure.**

### Débit d'échantillonnage / Conditions de prélèvement

Chaque badge/cartouche possède un débit d'échantillonnage généralement défini en conditions contrôlées en laboratoire qui permet de relier la masse de formaldéhyde collectée à une concentration dans l'air. Le tableau ci-dessous présente les valeurs de débit d'échantillonnage fournies par les fabricants ou déterminés expérimentalement par d'autres organismes ou laboratoires.

**Tableau 26 : Débit d'échantillonnage des badges/cartouches**

Badge / cartouche	Débit (mL/min) ± écart-type	Durée d'exposition	Référence
UMEx 100	28.6 ± 2.2*	15 min à 24 h	SKC (2004)
UMEx 100	20.4	1 à 7 jours	SKC (2004)
<b>UMEx 100</b>	<b>29.77 ± 0.62</b>	<b>5 min à 10 h</b>	<b>OSHA 1007**</b>
<b>ChemDisk-571</b>	<b>13.56 ± 0.45</b>	<b>5 min à 10 h</b>	<b>OSHA 1007**</b>
ChemDisk-571	16.2	15 min à 8 h	AssayTech (2014)
<b>DSD-DNPH</b>	<b>70.45 ± 1.58</b>	<b>5 min à 10 h</b>	<b>OSHA 1007**</b>
DSD-DNPH	71.9	8 h à 7 jours	Supelco (2008)
<b>Radiello 165</b>	<b>98.8 ± 13.6***</b>	<b>1 à 7 jours</b>	<b>FSM (2000), FSM (2006)</b>
Radiello 165	98.7 ± 2.8	4.5 jours****	Vignau-Laulhere (2015)

\*Débit d'échantillonnage déterminé expérimentalement pour une concentration de formaldéhyde comprise entre 0,06 et 3 ppm, entre 10 % et 80 % d'humidité relative et une vitesse de vent comprise entre 0,05 et 1 m/s. Masse/badge comprise entre 0,04 et 40 µg.

\*\*Débit d'échantillonnage déterminé expérimentalement pour une concentration de formaldéhyde de 1,87 mg/m<sup>3</sup> à 23 °C et 78 % HR sur des durées variables entre 5 min et 10 heures. Masse/badge comprise entre 0,28 et 33 µg (UMEx 100), entre 0,13 et 15 µg (ChemDisk-571) et entre 0,66 et 79 µg (DSD-DNPH). Les valeurs de débit sont exprimées pour T = 25 °C et une pression de 1 atm.

\*\*\*Incertitude élargie à 2 fois l'écart-type ; débit d'échantillonnage déterminé par exposition à deux concentrations de 10 et 60 µg/m<sup>3</sup> de formaldéhyde à 25 °C et 50 % d'humidité relative à différentes durées d'exposition en enceinte expérimentale. Masse/badge comprise entre 1,5 et 56 µg.

\*\*\*\*Débit d'échantillonnage déterminé expérimentalement pour une concentration de formaldéhyde de 32 µg/m<sup>3</sup> à 20 °C et 53 % HR, soit une masse par badge de 21 µg.

**Les valeurs de débits d'échantillonnage retenues pour l'évaluation et le plus compatibles avec les durées d'exposition de 30 minutes à 4 heures sont présentées en gras dans le tableau.**

#### Limites de détection et de quantification

La limite de détection de la méthode est définie à partir de la différence minimum détectable sur le support pour une durée d'exposition donnée. Le protocole OSHA 1007 relatif aux ambiances de travail a déterminé de façon analytique les limites de détection (DLOP) et de quantification (RQL) des 3 échantillonneurs passifs suivants : ChemDisk-571, DSD-DNPH et UMEx 100. Celles-ci sont inférieures aux différences minimales détectables ou quantifiables définies selon le niveau de contamination résiduel des supports. Ce sont ces dernières valeurs plus contraignantes qui s'appliquent pour déterminer les limites de détection et de quantification de la méthode.

**Tableau 27 : Limites de détection (LD) et de quantification (LQ) des badges/cartouches**

Badge	Débit (mL.min <sup>-1</sup> )	30 min d'exposition			
		LD		LQ	
		µg	µg.m <sup>-3</sup>	µg	µg.m <sup>-3</sup>
UMEx 100	29.77	0.06	67	0.20	224
ChemDisk-571	13.56	0.03	74	0.11	270
DSD-DNPH	70.45	0.01	4.7	0.04	19
Radiello® 165	98.8	0.40	135	1.34	452
Badge	Débit (mL.min <sup>-1</sup> )	1 h d'exposition			
		LD		LQ	
		µg	µg.m <sup>-3</sup>	µg	µg.m <sup>-3</sup>
UMEx 100	29.77	0.06	34	0.20	112
ChemDisk-571	13.56	0.03	37	0.11	135
DSD-DNPH	70.45	0.01	2.4	0.04	9.5
Radiello® 165	98.8	0.40	67	1.34	226
Badge	Débit (mL.min <sup>-1</sup> )	4 h d'exposition			
		LD		LQ	
		µg	µg.m <sup>-3</sup>	µg	µg.m <sup>-3</sup>
UMEx 100	29.77	0.06	8.4	0.20	28
ChemDisk-571	13.56	0.03	9.2	0.11	34
DSD-DNPH	70.45	0.01	0.6	0.04	2.4
Radiello® 165	98.8	0.40	17	1.34	57

Les badges ChemDisk-571, UMEEx 100 et Radiello® 165 présentent des limites de quantification systématiquement supérieures au 1/10<sup>ème</sup> de la VGAI et ce quelle que soit la durée d'exposition entre 30 min et 4 h.

Seule la cartouche DSD-DNPH y satisfait pour une durée de 1 ou 4 heures d'exposition.

#### Domaine de mesure accessible :

Le domaine de mesure accessible dépend de la limite de quantification, de la capacité de piégeage, de la durée d'exposition et du débit d'échantillonnage propre au badge/cartouche considéré.

**Tableau 28 : Domaine de mesure accessible des badges/cartouches selon la durée d'exposition**

		30 min d'exposition		Fraction de la VGAI Court terme
Badge	Débit (mL/min)	LQ ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Max (capacité) ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	
UMEx 100	29.77	224	32471	2,2 - 320
ChemDisk-571	13.56	270	36873	2,7 - 370
DSD-DNPH	70.45	19	36906	0,2 - 370
Radiello® 165	98.8	452	19028	4,5 - 190
		1 h d'exposition		Fraction de la VGAI Court terme
Badge	Débit (mL/min)	LQ ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Max (capacité) ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	
UMEx 100	29.77	112	16236	1,1 - 160
ChemDisk-571	13.56	135	18437	1,3 - 180
DSD-DNPH	70.45	9.5	18453	0,1 - 180
Radiello® 165	98.8	226	9514	2,3 - 95
		4 h d'exposition		Fraction de la VGAI Court terme
Badge	Débit (mL/min)	LQ ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Max (capacité) ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	
UMEx 100	29.77	28	4059	0,3 - 41
ChemDisk-571	13.56	34	4609	0,3 - 46
DSD-DNPH	70.45	2.4	4613	0,02 - 46
Radiello® 165	98.8	57	2379	0,6 - 24

La capacité des badges ou cartouches conjuguée à des faibles durées d'exposition permettent de pouvoir mesurer des concentrations très élevées de formaldéhyde, bien au-delà de 2 fois la VGAI. C'est dans ce cas la limite de quantification qui va être limitante pour le choix du badge ou de la cartouche le ou la plus approprié(e), en l'occurrence la cartouche DSD-DNPH.

#### Efficacité de désorption

Les protocoles spécifiques aux environnements intérieurs recommandent une efficacité de désorption > 85 % (NF ISO 16000-4) ou > 80 % (US EPA IP-6C). Par contre, ils ne fournissent pas de valeurs d'efficacité de désorption observées expérimentalement sur les différents badges ou cartouches. Le fabricant SKC spécifie pour le badge UMEEx 100 une efficacité de désorption de 100 %  $\pm$  3,95 % (SKC, 2004). Le fabricant des cartouches Radiello® intègre l'efficacité de désorption dans le débit d'échantillonnage et son incertitude.

Les 3 autres badges ont fait l'objet d'une évaluation de l'efficacité de désorption par l'OSHA au regard des ambiances de travail. Cette efficacité est comprise entre 99,3 % et 100,6 % pour les 3

badges pour des niveaux de dopage variant de 0,007 à 5,7 µg (ChemDisk-571), de 0,05 à 12,4 µg (UMEx 100) et de 0,01 à 31,3 µg (DSD-DNPH).

Le volume d'acétonitrile utilisé comme éluant pour la désorption des dérivés hydrazones varie selon les protocoles et fabricants : 2 mL (OSHA 1007, Radiello®, ChemDisk-571), 3 mL (SKC, NF ISO 16000-4) ou 5 mL (DSD-DNPH). Un faible volume assure une limite de détection analytique basse mais s'il est trop faible, cela peut nuire à l'efficacité de désorption. Un volume de 2 mL d'acétonitrile utilisé par l'OSHA fournit des résultats satisfaisant pour 3 échantillonneurs différents.

### Rétrodiffusion

Aucune donnée de rétrodiffusion n'est disponible pour la cartouche Radiello® 165. Les cartouches UMEx 100, ChemDisk-571 et DSD-DNPH ont été évaluées en termes de rétrodiffusion dans le cadre de leur utilisation dans les ambiances de travail par le protocole OSHA 1007. Aucune perte due à la rétrodiffusion n'a été observée après que trois cartouches aient été exposées pendant 1 heure à une concentration de 1,9 mg.m<sup>-3</sup> (soit entre 2,4 et 16 µg de formaldéhyde collectée sur support) puis pendant 3 heures à de l'air propre.

La réaction de dérivation du formaldéhyde en hydrazone limite de fait le phénomène de rétrodiffusion pour l'ensemble des badges et cartouches.

### Influence des conditions environnementales

Les protocoles spécifiques aux environnements intérieurs ne fournissent pas d'éléments permettant de juger de l'influence des conditions environnementales, si ce n'est de spécifier une vitesse d'air requise de l'ordre de 0,02 m.s<sup>-1</sup> sans plus de précisions.

Les fabricants fournissent quelques précisions :

- ChemDisk-571 : l'effet de la température sur le résultat est ≤ 5 % entre 0 et 50 °C. Pas d'effet de l'humidité entre 20 % et 80 % HR (AssayTech, 2014).
- UMEx 100 : Pas d'effet de l'humidité entre 10 et 80 % HR. Pas d'effet significatif de la vitesse du vent entre 0,05 et 1 m.s<sup>-1</sup>. L'orientation du badge au vent peut être parallèle ou perpendiculaire (SKC, 2004 ; Levin, 1988).
- DSD-DNPH : faible effet positif de la vitesse du vent entre 0 et 5 m.s<sup>-1</sup> entraînant une légère augmentation de la masse collectée de formaldéhyde avec une variation relative de 5,5 % (Uchiyama, 2004).
- Radiello® 165 : une augmentation/diminution de 10 °C par rapport à 25 °C entraîne une variation de ± 1 % du débit d'échantillonnage. Le débit est corrigé en multipliant le débit nominal à 25 °C par le rapport (T(K) / 298) porté à la puissance 0,35. Vignau-Laulhere (2015) montre par une série d'expérimentations variant la température, l'humidité relative et l'ozone, que la température présente l'influence la plus importante en augmentant le débit de +1,8 % par °C. L'humidité n'a pas d'effet entre 15 % et 90 % HR, tout comme la vitesse d'air entre 0,1 et 10 m.s<sup>-1</sup> (FSM, 2006). Cette dernière observation est en partie corroborée par les travaux du LCSQA qui ne montrent pas d'effet significatif sur les mesures de formaldéhydes entre 0,2 et 10 m.s<sup>-1</sup> avec ces échantillonneurs, bien qu'une dispersion plus importante soit observée à faible vitesse d'air (Fable, 2012).

L'effet de la température et de la pression est pris en compte par l'OSHA qui corrige le débit d'échantillonnage nominal suivant le rapport (T(K) / 298) porté à la puissance 1,5 et/ou le rapport (760 / P (mm Hg)).



Une faible humidité diminue les performances des échantillonneurs selon le protocole OSHA 1007 :

- A 20% HR et 23 °C, le taux de récupération des trois échantillonneurs testés (UMEx 100, DSD-DNPH et ChemDisk-571) est compris entre 93,5 % et 95,5 %.
- Pour une humidité relative < 20 %, le taux de récupération chute proportionnellement pour atteindre à 5 % RH la valeur de 66 % (ChemDisk-571), de 76 % (UMEx 100) et de 77 % (DSD-DNPH).

L'effet de la concentration du formaldéhyde dans l'air est négligeable sur la capacité de piégeage des échantillonneurs, comme l'atteste la stabilité du débit d'échantillonnage pour des concentrations d'exposition variables (voir les conditions expérimentales du Tableau 20).

### Interférences

La présence d'autres aldéhydes ou cétones dans l'air n'affecte pas la collecte du formaldéhyde qui affiche un taux de récupération supérieur à 99 % en présence à forte concentration de 4 autres aldéhydes (OSHA 1007). Par contre, leur présence en trop fortes concentrations peut épuiser le réactif DNPH du badge et ainsi saturer la cartouche.

La présence d'ozone est susceptible d'interférer sur la mesure en réagissant à la fois sur le réactif DNPH et les dérivés hydrazones formés, en particulier à forte concentration d'ozone. Son influence pourrait être différente selon le type d'échantillonneur passif considéré. La norme NF ISO 16000-4 indique qu'aucune interférence de l'ozone n'a été observée avec l'échantillonneur par diffusion.

Le fabricant des cartouches Radiello® 165 indique que l'interférence liée à l'ozone commence à être perceptible à partir de 100 ppb d'ozone (200 µg.m<sup>-3</sup>). En-deçà de cette concentration, aucune correction n'est nécessaire et au-delà, le débit d'échantillonnage est corrigé selon l'équation suivante : débit corrigé = 99 - 0,02 x [O<sub>3</sub> (ppb)]. Ceci semble être corroboré par les travaux du LCSQA qui ne montre pas d'influence significative de la présence d'ozone à 20 ppb ou à 100 ppb sur les mesures réalisées par 6 échantillonneurs Radiello® 165 exposés à 25 µg.m<sup>-3</sup> de formaldéhyde pendant 8 heures (Chiappini, 2007). Les mesures donnent en moyenne 25,84 ± 1,55 µg.m<sup>-3</sup> (20 ppb d'ozone) et 28,04 ± 0,7 µg.m<sup>-3</sup> (100 ppb d'ozone). Vignau-Laulhere (2015) souligne également l'absence d'influence de l'ozone pour un niveau de 25 ppb sur ces mêmes échantillonneurs. Par contre, l'étude met en avant l'effet conjugué de la température et de la concentration d'ozone sur la mesure. Les auteurs proposent à la suite de leurs expérimentations un débit d'échantillonnage modélisé tenant compte de la température, de l'humidité relative et de la concentration d'ozone.

L'OSHA a réalisé des expérimentations en exposant des badges ChemDisk-571 et UMEx 100 ainsi que des cartouches DSD-DNPH, tous préalablement exposés à 0,78 ppm de formaldéhyde durant 4 heures, à une concentration croissante d'ozone de 154 ppb (308 µg.m<sup>-3</sup>) à 719 ppb (1438 µg.m<sup>-3</sup>). Le taux de récupération observé est pratiquement identique pour les trois échantillonneurs avec en moyenne 97 % après exposition à 154 ppb d'ozone, 93 % après exposition à 577 ppb puis 87 % à 719 ppb (OSHA 1007). L'OSHA considère que l'interférence de l'ozone n'est pas significative pour une concentration d'ozone < 500 ppb.

En conséquence, considérant ces différents éléments et sachant que les concentrations d'ozone dans les environnements intérieurs est faible compte tenu de sa réactivité sur les surfaces, la méthode 2 est peu sujette à une interférence par l'ozone dans les environnements intérieurs, contrairement à la méthode 1.

A noter que l'utilisation de solutions de formaldéhyde stabilisée au méthanol (formaline) pour générer des atmosphères de contrôle peut interférer avec la méthode et réduire le taux de

récupération, une partie du formaldéhyde se trouvant sous forme de méthoxyméthanol (OSHA 1007).

### Conservation des échantillons / Taux de récupération

La norme NF ISO 16000-4 spécifie que les échantillonneurs (faisant référence en particulier au badge UME<sub>x</sub> 100) sont stables pendant au moins 6 mois avant exposition s'ils sont conservés à -18 °C dans un récipient hermétiquement fermé. Elle préconise que les badges exposés soient stables pendant au moins 2 semaines au réfrigérateur. L'éluat quant à lui doit être analysé dans les 3 jours. Le fabricant des badges UME<sub>x</sub> 100 spécifie une conservation avant exposition de 12 mois à 4 °C (SKC, 2004). Cette conservation est réduite à 3 semaines à 4 °C après exposition. Le taux de récupération a été déterminé par l'OSHA après 17 jours comme étant  $\geq 94\%$  aussi bien à 4 °C qu'à température ambiante.

La cartouche Radiello® 165 est donnée comme stable pendant au moins 6 mois à 4 °C (FSM, 2006). Le fabricant indique qu'une durée de conservation plus longue tend à augmenter la masse résiduelle de formaldéhyde sur la cartouche. Après exposition, la cartouche peut être conservée 60 jours à 4 °C sans perte significative de formaldéhyde selon le fabricant (plutôt 28 jours au regard des données présentées). L'éluat reste stable pendant 42 jours à 4 °C selon le fabricant. Des essais de conservation menés par l'OQAI en 2006 ont montré une perte moyenne de 8 % en formaldéhyde dans des triplicats conservés 1 mois à 4 °C par rapport à des triplicats conservés 15 jours à 4 °C (Ramalho, 2006). Une perte de 24 % de formaldéhyde a également été observée entre des triplicats conservés à température ambiante pendant 15 jours par rapport à des triplicats conservés à 4 °C pendant 15 jours (Ramalho, 2006).

Avant exposition, le badge ChemDisk-571 est considéré stable 12 mois à 4 °C et après exposition 28 jours à température ambiante. Le taux de récupération a été vérifié par l'OSHA après 17 jours à 4 °C ( $\geq 98\%$ ) ou à température ambiante ( $\geq 94\%$ ).

La cartouche DSD-DNPH est conservée au congélateur à  $< -20$  °C avant exposition sans limitation de durée ou au réfrigérateur à 4 °C pendant 1 mois au maximum (Supelco, 2008). Après exposition, la cartouche doit être conservée au réfrigérateur dans le noir au plus 1 semaine avant analyse selon le fabricant. Le taux de récupération vérifié par l'OSHA après 17 jours était  $\geq 98\%$  à 4 °C et  $\geq 94\%$  à température ambiante (23 °C).

**Les différents éléments indiquent qu'une durée de conservation de 15 jours à 4 °C des badges ou cartouches exposées n'entraîne pas de perte significative du formaldéhyde.**

### Spécificité de la méthode

Comme pour la méthode 1, le dérivé hydrazone formaldéhyde-DNPH est séparé des autres hydrazones par chromatographie en phase liquide haute performance (HPLC) sur une colonne C18 inverse, au moyen d'une élution isocratique ou par gradient de composition de la phase mobile (méthanol/eau 70/30 ou acétonitrile/eau 60/40 par exemple).

Le détecteur par absorption UV à 360 nm est spécifique à la fonction hydrazone et ne permet pas de distinguer le dérivé formaldéhyde des autres dérivés. Toute la spécificité de la méthode repose donc sur la bonne séparation des dérivés hydrazone entre eux par un choix optimal de la phase mobile et de son mode d'élution.

### Linéarité du détecteur

L'OSHA fournit une courbe d'étalonnage linéaire entre 0,002 et 15,67  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  d'acétonitrile correspondant à une plage de 0,004 à 31,34  $\mu\text{g}/\text{support}$ . Ce qui correspond au domaine de concentration décrit dans le tableau suivant.

**Tableau 29 : Plage de linéarité du détecteur selon les badges/cartouches et la durée d'exposition**

	Limite basse ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ )	Limite haute ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ )
<b>Badge/cartouche</b>	<b>30 minutes</b>	
UMEx 100	4.5	35091
ChemDisk-571	9.8	77040
DSD-DNPH	1.9	14828
Radiello® 165	1.3	10574
<b>Badge/cartouche</b>	<b>1 heure</b>	
UMEx 100	2.2	17546
ChemDisk-571	4.9	38520
DSD-DNPH	0.9	7414
Radiello® 165	0.7	5287
<b>Badge/cartouche</b>	<b>4 heures</b>	
UMEx 100	0.6	4386
ChemDisk-571	1.2	9630
DSD-DNPH	0.2	1854
Radiello® 165	0.2	1322

La plage de linéarité englobe systématiquement le 1/10<sup>ème</sup> de la VGAI, ainsi que les limites de quantification des différents échantillonneurs et elle s'étend bien au-delà de 2 fois la VGAI.

### Incertitudes de mesure

Pour la cartouche Radiello® 165, le fabricant fournit une incertitude élargie de 13,8 % sur le débit d'échantillonnage. Vignau-Laulhere (2015) donne une incertitude-type sur le débit d'échantillonnage de 11,9 %. L'OQAI a déterminé un coefficient de variation  $\leq 8,2$  % entre 6 cartouches exposées simultanément durant 7 jours dans 12 logements pour des concentrations variant de 1 à 60  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (Kirchner, 2007), correspondant à 1 à 60  $\mu\text{g}$  sur le support. Il a également déterminé que l'incertitude de mesure élargie était  $\leq 25$  % dans un domaine de concentration compris entre 9,6 et 85  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  sur 7 jours (soit 10 à 85  $\mu\text{g}$  sur cartouche). En comparaison avec la méthode active utilisant des cartouches Sep-Pak DNPH, l'écart relatif des mesures avec cartouches Radiello® 165 varie de +15 % à +42 % sur 8 heures (concentrations de 7,6 à 40  $\mu\text{g.m}^{-3}$ , soit 0,4 à 1,9  $\mu\text{g}/\text{support}$ ), et de -23 % à +41 % sur 48 heures (concentrations de 6,7 à 57,6  $\mu\text{g.m}^{-3}$ , soit 1,9 à 16  $\mu\text{g}/\text{support}$ ) (travaux du LCSQA, Chiappini, 2011).

La norme NF ISO 16000-4 fournit quelques éléments d'incertitudes issus de Levin (1988), Gavin (1995) et Berry (1996) applicables au badge UMEx 100. Le coefficient de variation entre 6 badges exposés simultanément durant 20 heures se situe entre 1 % et 9 % pour des concentrations variant de 27 à 1100  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (soit de 1 à 37  $\mu\text{g}/\text{badge}$ ) et avec un écart relatif par rapport à la mesure par prélèvement actif  $< 10$  %. Un coefficient de variation (CV) compris entre 6,7 % et 7,9 % a été observé entre trois badges exposés durant 24 heures à des concentrations de 7 à 95  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (0,3 à 4  $\mu\text{g}/\text{badge}$ ). Pour une exposition de 72 heures dans différents pièces de deux

bâtiments distincts, le coefficient de variation varie de 0,8 % à 10,9 % entre 4 badges pour des concentrations comprises entre 7 et 49  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (soit 0,9 à 6,3  $\mu\text{g}/\text{badge}$ ). Une comparaison inter-laboratoires impliquant 21 laboratoires a analysé des badges exposés expérimentalement à des concentrations comprises entre 230 et 1420  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (soit de 1,1 à 5,8  $\mu\text{g}/\text{badge}$ ). Elle conclut à une variation prononcée entre les laboratoires pour les faibles niveaux d'exposition (CV = 33 % pour 1,1  $\mu\text{g}/\text{badge}$ ) et à une variation inter-laboratoire plus faible comprise entre 13 % et 17 % (masses de 3 à 5,8  $\mu\text{g}/\text{badge}$ ). La justesse de la mesure, exprimée en écart relatif par rapport à la valeur théorique est plus variable, en moyenne  $11 \pm 4$  % pour 1,1  $\mu\text{g}/\text{badge}$ , et moins de  $5 \pm 2$  % pour les niveaux supérieurs (Berry, 1996). Cette dernière étude indique une incertitude : précision = 7,2 % en utilisant ce badge sur une durée d'exposition de 72 heures.

Le protocole OSHA 1007 spécifique aux ambiances de travail a calculé la fidélité globale (overall precision) à 16 % pour le badge UMEx 100 prenant en compte une conservation à température ambiante (bien que l'OSHA recommande une conservation au réfrigérateur) et la variation du débit d'échantillonnage corrigé de la température et de la pression. Elle est déterminée pour une concentration de 920  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour une durée d'exposition type de 4 heures (soit 6,6  $\mu\text{g}/\text{badge}$ ). Un niveau de répétabilité d'environ 15 % est trouvée pour les autres échantillonneurs : ChemDisk-571 et DSD-DNPH (associée respectivement à 3 et 15,6  $\mu\text{g}/\text{badge}$ ). Elle augmente de 1 à 2 % si la pression n'est pas connue. Si à la fois la température et la pression ne sont pas connues, alors l'incertitude augmente à 22 % pour les échantillonneurs ChemDisk-571 et DSD-DNPH et à 23 % pour le badge UMEx 100.

***En conclusion, la méthode 2 par prélèvement passif de l'air sur des badges ou des cartouches imprégnées de 2,4-DNPH, élution par solvant et analyse par HPLC/UV, est fortement dépendante de l'échantillonneur diffusif utilisé. Quatre échantillonneurs ont été retenus pour l'évaluation : les badges ChemDisk-571, UMEx 100 et les cartouches DSD-DNPH et Radiello® 165. L'évaluation est fortement dépendante des données disponibles sur les différents échantillonneurs et notamment la variation de la masse résiduelle de formaldéhyde sur les cartouches non exposées.***

***Sur la base des éléments disponibles, seule l'utilisation de la cartouche DSD-DNPH permet de couvrir l'étendue de mesure comprise entre 0,1 et 2 fois la VGAI et ce uniquement pour des durées d'exposition comprises entre 1 et 4 heures.***

***Les incertitudes disponibles pour cette cartouche ont été déterminées pour des concentrations ou des masses sur support supérieures au double de la VGAI. Le débit de prélèvement n'a été déterminé qu'à une seule concentration supérieure à 2\*VGAI.***

***La méthode est donc classée en catégorie 1B pour le suivi des expositions VGAI sur 1 heure ou 4 heures, à condition d'utiliser la cartouche DSD-DNPH ou toute autre cartouche / badge présentant des données de validation au moins équivalente et de mettre en œuvre une évaluation de l'incertitude de mesure pour une masse de formaldéhyde comprise entre 0,05 et 3  $\mu\text{g}/\text{cartouche}$ .***

***La méthode est classée en catégorie 3 pour le suivi des expositions VGAI sur 30 min.***

#### 7.1.2.3 Evaluation détaillée des méthodes classées en catégorie 2

Aucune méthode n'a été classée en catégorie 2.

#### 7.1.2.4 Evaluation détaillée des méthodes classées en catégorie 3

La méthode 3 décrite par le protocole US EPA method TO-5 consiste à prélever par pompage l'air ambiant dans un barboteur contenant une solution de 2,4-DNPH, de HCl et d'isooctane. La fraction aqueuse est extraite avec une solution en mélange 70/30 d'hexane et de dichlorométhane. Les fractions organiques sont recombinaées puis évaporées sous un flux d'azote. Le résidu est alors dissous dans du méthanol. Les dérivés DNPH des aldéhydes et cétones ainsi collectés sont ensuite déterminés par chromatographie liquide haute performance (HPLC) sur phase inverse et

détection de l'absorption UV à 370 nm. Cette méthode ancienne de 1984 destinée à l'air ambiant a été abandonnée au profit de la méthode 1 et notamment le protocole US EPA method TO-11A.

***L'absence complète de données de validation (limites de détection ou de quantification, domaine de mesure, incertitudes, ...) conduit à classer cette méthode en catégorie 3.***

### 7.1.3 Discussion sur la mesure de concentration dans l'air intérieur

Au-delà de la méthode à mettre en œuvre, la comparaison à une valeur guide pose la question de la stratégie d'échantillonnage à mettre en œuvre aussi bien d'un point de vue spatial que temporel étant donné les variations de concentrations observées pour le formaldéhyde en air intérieur.

#### 7.1.3.1 Orientation sur la stratégie d'échantillonnage spatiale et temporelle :

Pour des mesures visant à se comparer à la VGAI, les pièces à instrumenter principalement sont celles où les occupants passent le plus de temps (pour les logements, le séjour ou la chambre sont à privilégier). Pour le positionnement de l'échantillonneur, le centre de la pièce est le lieu le plus approprié. En cas d'impossibilité, les préconisations minimales à respecter sont au minimum à 1 m d'un mur et à une hauteur de 1 m voire 1,5 m (à la hauteur moyenne des voies respiratoires) en évitant les endroits surexposés (soleil, chauffage, ventilation...). Par ailleurs, les mesures doivent, dans la mesure du possible, être réalisées dans les conditions normales d'occupation des locaux (NF ISO 16000-2).

D'un point de vue temporel, la mesure en comparaison à une valeur court-terme pose la question du moment à laquelle doit se faire la mesure, afin de s'assurer que les mesures qui ont été faites sont représentatives des pics d'exposition qui peuvent se produire en situation d'occupation normale des locaux. A cette fin, une cartographie temporelle des niveaux de concentrations peut s'avérer pertinente afin d'identifier les plages horaires d'exposition durant laquelle/lesquelles il serait pertinent de réaliser la mesure.

#### 7.1.3.2 Dispositif de mesure en continu

Pour ce faire, le recours à des instruments de mesure en continu et à lecture directe est très intéressant. Au cours de ces dernières années, plusieurs dispositifs de ce type ont été développés et pour certains commercialisés afin de renseigner l'évolution des concentrations en air intérieur. **Les éléments de caractérisation de ces instruments restent insuffisants à ce jour pour conduire une évaluation des méthodes de mesure associées.**

Dans le cadre de ses travaux sur l'air intérieur pour le Laboratoire central de surveillance de la qualité air intérieur (LCSQA, [www.lcsqa.org](http://www.lcsqa.org)), l'INERIS a dressé, en 2013, un panorama des dispositifs de mesure du formaldéhyde disponibles dont les méthodes en continu (commercialisées ou en développement) (LCSQA-INERIS, 2013). Il convient de noter que selon l'instrument, il peut y avoir une forte disparité en termes de limite de quantification, spécificité de la technique et interférents possibles, résolution temporelle, portabilité et facilité de mise en œuvre, autonomie sur site, ...

L'annexe 4 extraite du rapport du LCSQA présente la synthèse des méthodes de mesure en continu et de détection avec pour chaque méthode, des informations sur le débit, le temps de prélèvement, le type d'analyse, les limites de détection, les applications (air intérieur ou extérieur, atmosphère de travail, mesure d'exposition, recherche de source ou étude de réactivité...). Un commentaire couvrant l'application en air intérieur est également donné ainsi que les publications ou les sites internet des constructeurs s'ils existent.

Certains des appareils recensés ont été testés par le LCSQA en conditions réelles et simulées (LCSQA-INERIS, 2008a ; 2008b, 2011).

Par ailleurs, certains peuvent à présent disposer d'un certificat de vérification ETV dont la liste actualisée est disponible ici : <http://www.verification-etv.fr/surveillance-et-traitement-de-l-air,72.htm>.



Le programme ETV permet de vérifier de manière indépendante les performances des technologies environnementales innovantes établies par les fabricants (procédure décrite dans le General Verification Protocol rédigé par la Commission européenne) et délivre une déclaration de vérification ETV selon le cahier. Deux fabricants ont lancé et terminé une vérification ETV de dispositifs qu'ils mettent sur le marché.

## 7.2 Conclusions

Pour la détermination du formaldéhyde dans l'atmosphère des environnements intérieurs, 3 méthodes ont été recensées dont 2 communes à l'air des lieux de travail (méthode n°1 et n°8). Ces méthodes reposent sur trois modes de prélèvement, le prélèvement actif et le prélèvement passif, sur des supports de différentes natures, soit :

- Cartouche contenant un gel de silice (prélèvement actif) imprégnée de 2,4 dinitrophénylhydrazine en prélèvement actif (méthode 1).
- Cartouche ou badge contenant un gel de silice imprégnée de 2,4 dinitrophénylhydrazine en prélèvement passif (méthode 8).
- Solution aqueuse de 2,4-dinitrophénylhydrazine en prélèvement actif (méthode 9)

Ces méthodes reposent sur une même technique d'analyse : la chromatographie en phase liquide avec détection UV.

La méthode 3 a été classée en catégorie 3 du fait de l'absence de données de validation.

Les méthodes 1 et 8 sont considérées comme partiellement validées :

- **La méthode 1** (prélèvement actif sur cartouche imprégnée de 2,4-DNPH) dispose de la plupart des données de validation, mais elle repose sur une parfaite connaissance et maîtrise des niveaux de contamination résiduels initialement présents dans les cartouches. L'utilisation systématique d'un piège à ozone, interférent avéré de la méthode, est nécessaire. Il convient au préalable de s'assurer que le piège à ozone utilisé n'entraîne pas une baisse du taux de récupération du formaldéhyde de la cartouche. Les éléments d'incertitude de la mesure ne tiennent pas compte de la présence de ce piège à ozone. Cette méthode est donc classée en catégorie 1B et **recommandée pour le suivi de la VGAI sur des durées d'exposition de 1 à 4 heures. L'utilisation de la méthode pour le suivi de la VGAI sur 30 minutes est considérée comme indicative du fait de la nécessité d'employer un débit de prélèvement plus élevé qui peut affecter la cinétique de réaction et qui peut induire une trop forte perte de charge dans la cartouche de prélèvement associé au piège à ozone. La méthode est classée en catégorie 2 et est indicative pour le suivi des expositions VGAI sur 30 min.**
- **La méthode 8** (prélèvement passif sur badge/cartouche imprégné de 2,4-DNPH) a été évaluée au regard de quatre échantillonneurs : les badges ChemDisk-571, UME<sub>x</sub> 100 et les cartouches DSD-DNPH et Radiello® 165. L'évaluation est fortement dépendante des données disponibles sur les différents échantillonneurs et notamment la variation de la masse résiduelle de formaldéhyde sur les cartouches non exposées. La méthode est donc classée en catégorie 1B **et recommandée pour le suivi de la VGAI sur des durées d'expositions de 1 heure ou 4 heures, à condition d'utiliser la cartouche DSD-DNPH ou toute autre cartouche / badge présentant des données de validation au moins équivalente et de mettre en œuvre une évaluation de l'incertitude de mesure pour une masse de formaldéhyde comprise entre 0,05 et 3 µg/cartouche. La méthode est classée en catégorie 3 et n'est pas recommandée pour le suivi des expositions VGAI sur 30 min.**



Des méthodes similaires aux méthodes 1 et 8 mais utilisant un autre réactif que le 2,4-DNPH ont émergées ces dernières années ou sont encore en cours de développement. C'est le cas des méthodes basées sur la réaction du formaldéhyde avec le Fluoral-P (4-amino-3-penten-2-one, lui-même issu de la réaction entre une bêta-dicétone comme l'acétyl acétone et l'acétate d'ammonium) ou la o-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzyl)hydroxylamine (PFBHA). Malheureusement, ces méthodes ne sont représentées par aucun protocole pour pouvoir évaluer leur aptitude à déterminer les niveaux d'exposition autour de la VGAI.

Les méthodes recommandées pour les environnements intérieurs sont précisées dans le tableau suivant :

**Tableau 30 : Méthodes recommandées pour la mesure du formaldéhyde dans l'air des environnements intérieurs**

Méthode	Protocoles	Suivi de la VGAI
		Sur 1 heure et 4 heures d'exposition
Méthode 1 : Prélèvement actif sur gel de silice imprégné de 2,4 DNPH – Dosage par chromatographie en phase liquide (détecteur UV/visible)	NF ISO 16000-3 US EPA IP-6A US EPA TO-11A US EPA 0100 / 8315A	1B
Méthode 8 : Prélèvement passif sur badge imprégné de DNPH-H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> ( <b>cartouche DSD-DNPH</b> ) – dosage par chromatographie en phase liquide avec détecteur UV/visible	NF ISO 16000-4 OSHA 1007	1B

Au-delà de la méthode à mettre en œuvre, le recours à une valeur guide court terme pose la question de la stratégie d'échantillonnage à mettre en œuvre aussi bien d'un point de vue spatial que temporel étant donné les sources de formaldéhyde en air intérieur pouvant engendrer des variations de concentration. Ce point est crucial afin d'identifier les sources et les situations à l'origine de pics d'exposition qui apparaissent les plus problématiques d'un point de vue sanitaire en vue de protéger du risque de cancer du nasopharynx.

Pour ce faire, le recours à des instruments de mesure en continu et à lecture directe est très intéressant. Au cours de ces dernières années, plusieurs dispositifs de ce type ont été développés et pour certains commercialisés afin de renseigner l'évolution des concentrations en air intérieur. Les caractéristiques techniques et performances de ces instruments restent insuffisamment documentées à ce jour pour conduire une évaluation des méthodes de mesure associées.

Il est à noter que cette évaluation des méthodes de mesure s'applique uniquement à des mesures de courte durée dont les résultats seraient comparés à la nouvelle VGAI à court terme de l'Anses proposée à 100 µg.m<sup>-3</sup>. La réglementation française actuelle relative à la surveillance de la qualité de l'air intérieur dans certains ERP repose sur des valeurs guides pour l'air intérieur fixées par la réglementation et une stratégie d'échantillonnage pour caractériser une exposition long terme.

La majorité des niveaux de concentrations documentés dans la présente expertise reposent sur des prélèvements réalisés sur plusieurs jours pouvant être répétés sur 2 périodes de l'année différentes. La concentration médiane mesurée en air intérieur dans les logements français dans la campagne nationale de l'OQAI sur 7 jours est de 19,6 µg.m<sup>-3</sup> qui est du même ordre de grandeur que celles retrouvées dans d'autres campagnes de mesures conduites en France.

Des concentrations de l'ordre de centaine de µg.m<sup>-3</sup> ont été renseignées notamment en lien avec la fumée de cigarette atteignant au maximum 221,1 µg.m<sup>-3</sup>. Ces données dépassent la VGAI recommandée pour une exposition court terme.

## 8 Conclusions et recommandations

Le CES Air rappelle que :

- les sources de formaldéhyde dans l'air intérieur sont très nombreuses du fait de sa présence dans des produits manufacturés. Le formaldéhyde est par ailleurs émis par combustion (cuisson, feux de cheminée, combustion d'encens, de bougies, de cigarettes) et formé par réaction chimique à partir d'autres polluants ;
- le formaldéhyde est fréquemment mesuré dans l'air intérieur principalement sur plusieurs jours afin de caractériser une exposition de longue durée. Les niveaux de concentration en formaldéhyde habituellement mesurés dans l'air intérieur sont de l'ordre de quelques dizaines de  $\mu\text{g.m}^{-3}$  : médiane à  $19,6 \mu\text{g.m}^{-3}$  et percentile 75 à  $28,3 \mu\text{g.m}^{-3}$  lors de la campagne nationale Logements, réalisée par l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur entre 2003 et 2005. Des niveaux de concentration plus élevés d'environ  $200 \mu\text{g.m}^{-3}$  ont été rapportés notamment en lien avec la fumée de tabac. Très peu de mesures du formaldéhyde sur de courtes durées ressortent des données de la littérature scientifique ;
- l'exposition au formaldéhyde dans l'air intérieur est souvent simultanée à celles d'autres substances chimiques, en particulier d'autres aldéhydes dont l'acétaldéhyde ou l'acroléine qui sont également des irritants des voies aériennes. Leurs effets pourraient s'additionner voire se potentialiser. Le CES Air concourt actuellement aux travaux d'expertise de l'Anses visant à l'élaboration de VGAI pour un mélange de polluants. Dans un premier temps, un état des lieux des méthodes existantes pour prendre en compte les mélanges dans le domaine de l'évaluation des risques sur la santé sera réalisé. En fonction des résultats obtenus, suivront alors la construction de valeurs de référence et la mise en application pour la proposition de VGAI pour un mélange de substances.

Sur la base des résultats d'expertise, le CES Air conclut :

### 1. Concernant la mise à jour des VGAI du formaldéhyde

Une VGAI unique pour une exposition à court terme est proposée pour la protection de la population générale pour des effets aigus et chroniques.

Les raisons justifiant cette proposition sont les suivantes. L'irritation oculaire a été retenue pour la construction des VTR aiguë et chronique. Cet effet constitue le premier évènement clé précurseur d'effets irréversibles et plus sévères tels que les effets cancérogènes du formaldéhyde au niveau du nasopharynx. Considérant le mode d'action à seuil de dose pour le développement du cancer du nasopharynx, le respect de la valeur aiguë, caractérisée par un niveau de confiance fort, protégera donc de la survenue d'effets à long terme. Pour ce faire, et comme souligné par l'OMS en 2010, la valeur proposée est à respecter pour une exposition à court terme et ce de manière répétée et continue pour toute la journée.

Du fait des VTR à  $123 \mu\text{g.m}^{-3}$  et par cohérence avec la valeur guide pour l'air intérieur proposée par l'OMS en 2010, le CES Air propose une VGAI court terme égale à  $100 \mu\text{g.m}^{-3}$ .

## 2. Concernant l'évaluation des méthodes de mesure du formaldéhyde dans l'air intérieur

L'évaluation des méthodes de mesure a été réalisée au regard de durées de prélèvement de 30 minutes, 1 heure et 4 heures en considérant un domaine de concentration de 0,1 à 2 fois la VGAI nouvellement proposée<sup>38</sup> :

- trente minutes considérant la durée d'application de la valeur proposée par l'OMS qui précise qu'elle s'applique toutes les 30 minutes d'une journée, mais sans justification particulière cependant ;
- une heure afin d'être pragmatique et assurer une certaine logique vis-à-vis de la durée de prélèvement habituellement retenue pour une exposition de courte durée dans le cadre d'investigations ou de campagnes réalisées dans les environnements intérieurs ;
- quatre heures correspondant aux conditions d'exposition contrôlée de l'étude de Lang *et al.* (2008) sur laquelle se base la proposition de VGAI court terme.

Parmi les neuf méthodes de mesure du formaldéhyde dans l'air recensées (cf. annexe 2), trois concernent plus particulièrement la mesure dans l'air intérieur :

- deux méthodes de mesure sur les trois recensées, relatives à l'air intérieur, sont recommandées pour la comparaison avec la VGAI du formaldéhyde de  $100 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  pour des prélèvements d'une durée comprise entre 1 et 4 heures (cf. annexe 2) : prélèvement actif ou passif sur tube adsorbant imprégné de 2,4 DNPH, désorption solvant et analyse en chromatographie liquide et détection UV. Elles ont été classées en catégorie 1B correspondant à la qualification « méthode partiellement validée ». Ces méthodes ne sont en revanche pas recommandées pour un prélèvement d'une durée de 30 minutes du fait de limites de quantification supérieures au dixième de la VGAI court terme ;
- la troisième méthode n'est pas recommandée car aucune donnée de validation spécifique au formaldéhyde n'est disponible.

Il est à noter que cette évaluation des méthodes de mesure s'applique uniquement à des mesures de courte durée dont les résultats seraient comparés à la VGAI court terme de  $100 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ .

Au cours de ces dernières années, plusieurs dispositifs de mesure en continu et à lecture directe ont été développés. Certains ont été commercialisés. Cependant, les caractéristiques techniques et performances de ces instruments restent insuffisamment documentées à ce jour pour conduire une évaluation des méthodes de mesure associées.

- Recommandations

Au regard de la mise à jour réalisée, le CES « Air » recommande une VGAI unique de  $100 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  à respecter pour une exposition à court terme et ce de manière répétée et continue pour toute la journée.

---

<sup>38</sup> Pour le suivi de la VGAI Court terme :  $10 - 200 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (0,1 à 2 x VGAI-CT).

## VGAI court terme par inhalation pour le formaldéhyde

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VGAI	Durée d'application
Irritation oculaire (Lang <i>et al.</i> , 2008)	NOAEC = 369 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$	3 UF <sub>H</sub> = 3	<b>100 <math>\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}</math></b> <b>(valeur arrondie en</b> <b>cohérence avec la</b> <b>VGAI de l'OMS</b> <b>(2010))</b>	<b>1h à 4h</b>

Par ailleurs, le CES « Air » recommande :

- de réaliser la mesure du formaldéhyde dans l'air intérieur préférentiellement sur des durées de prélèvement comprises entre 1 heure et 4 heures par prélèvement actif ou passif sur tube adsorbant imprégné de 2,4 DNPH suivie d'une désorption solvant et d'une analyse par chromatographie liquide et détection UV ;
- de définir une stratégie d'échantillonnage qui permet d'identifier les pics d'exposition au formaldéhyde dans les espaces clos étant donné que les sources de formaldéhyde en air intérieur peuvent conduire à des variations de concentration ;
- de documenter les variations des concentrations en formaldéhyde dont les pics et leurs déterminants dans les espaces clos ;
- de valider expérimentalement, notamment en terme de spécificité, les instruments de mesure en continu et à lecture directe qui sont particulièrement utiles pour aider à l'identification des sources.

**Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » : 29 juin 2017**

## 9 Bibliographie

### 9.1 Publications scientifiques

- Allou L, Marchand C, Mirabel P, Le Calvé S (2008) Aldehydes and BTEX measurements and exposures in university libraries in Strasbourg (France). *Indoor and Built Environment* 17(2), 138-145
- Allouch A, Guglielmino M, Bernhardt P, Serra CA, Le Calvé S, Transportable, fast and high sensitive near real-time analyzers: Formaldehyde detection, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 181, 2013, 551-558.
- Amoore J. E, Hautala E, Odor as an Aid to Chemical Safety: Odor Thresholds Compared with Threshold Limit Values and Volatilities for 214 Industrial Chemicals in Air and Water Dilution, *journal of applied toxicology*, vol. 3, no. 6, 1983.
- Andersen I et Molhave L. 1983. Controlled human studies with formaldehyde, in Gibson JE ed., *Formaldehyde toxicity: Washington, Hemisphere Publishing Corporation:154-165.*
- Annesi-Maesano I, Hulin M, Lavaud F, Raheison C, Kopferschmitt C, de Blay F, Charpin DA, Caillaud D. 2012. Poor air quality in classrooms related to asthma and rhinitis in primary schoolchildren of the French 6 Cities Study. *Thorax*.
- Annesi-Maesano I, Norback D, Zielinski J, Bernard A, Gratziou C, Sigsgaard T, Sestini P, Viegi G (2013) Geriatric study in Europe on health effects of air quality in nursing homes (GERIE study) profile: Objectives, study protocol and descriptive data. *Multidiscip Resp Med* 8 (1). doi:10.1186/2049-6958-8-71
- Appelman LM, Woutersen RA, Zwart A, Falke HE, Feron VJ. 1988. One-year inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats with a damaged or undamaged nasal mucosa. *J Appl Toxicol*, 8, 85-90.
- Arts JHE, Rennen MAJ, de Heer C. 2006. Inhaled formaldehyde: Evaluation of sensory irritation in relation to carcinogenicity. *Regul Toxicology Pharmacol*, v. 44, no. 2:144-160.
- Bachand AM, Mundt KA, Mundt DJ, Montgomery RR. 2010. Review article. Epidemiological studies of formaldehyde exposure and risk of leukemia and nasopharyngeal cancer: A meta-analysis. *Critical Reviews in Toxicology*; 40(2): 85–100.
- Ballarin C, Sarto F, Giacomelli L, Bartolucci GB, Clonfero E. 1992. Micronucleated cells in nasal mucosa of formaldehyde-exposed workers. *Mutat Res*, v. 280, no. 1:1-7.
- Bandell M., Story G. M., Hwan S.W., Viswanath V., Eid S.R., Petrus M.J, Taryn J. Earley, Ardem Patapoutian, Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin, *Neuron* Volume 41, Issue 6, Pages 849-857, 2004.
- Banerjee S, Annesi-Maesano I (2012) Spatial variability of indoor air pollutants in schools. A multilevel approach. *Atmos Environ* 61:558-561. doi:10.1016/j.atmosenv.2012.08.007
- Barker S, Weinfeld M, Murray D. 2005. DNA-protein crosslinks: their induction, repair, and biological consequences: *Mutat Res*, v. 589, no. 2:111-135.
- Beane Freeman LE, Blair A, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Hoover RN, Hauptmann M. 2009. Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries: The National Cancer Institute Cohort. *J Natl Cancer Inst* 101: 751 – 761

- Beane Freeman LE, Blair A, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Hoover RN, Hauptmann M. 2013. Mortality from solid tumors among workers in formaldehyde industries: an update of the NCI cohort. *Am J Ind Med*;56(9):1015-26.
- Belkebir E, Rousselle C, Duboudin C, Bodin L, Bonvallot N. 2011. Haber's rule duration adjustments should not be used systematically for risk assessment in public health decision-making. *Toxicol Letters*, 204:148-155.
- Bender J. 2002. The Use of Noncancer Endpoints as a Basis for Establishing a Reference Concentration for Formaldehyde. *Regul Toxicol Pharmacol*, v. 35, no. 1:23-31.
- Benoit O., Pannier G., Les Polluants atmosphériques et les odeurs, nature, mesures, méthode d'élimination, Benoit, Rapport de recherche LPC N° 117, Laboratoire central des ponts et chaussées, 1982.
- Bentayeb M, Norback D, Bednarek M, Bernard A, Cai G, Cerrai S, Eleftheriou KK, Gratziou C, Holst GJ, Lavaud F, Nasilowski J, Sestini P, Sarno G, Sigsgaard T, Wieslander G, Zielinski J, Viegi G, Annesi-Maesano I. 2015. Indoor air quality, ventilation and respiratory health in elderly residents living in nursing homes in Europe. *Eur Respir J*, 45: 1228–1238.
- Berke JH. 1987. Cytologic examination of the nasal mucosa in formaldehyde-exposed workers: *J Occup Med*, v. 29, no. 8:681-684.
- Berry RW, Brown VM, Coward SKD, Crump D, Gavin M, Grimes CP, Higham DF, Hull AV, Hunter CA, Jeffery IG, Lea RG, Llewellyn JW, Raw GJ (1996), Indoor air quality in homes: Part 1, The Building Research Establishment Indoor Environment Study, Building Research Establishment Report, Crown Copyright, 118 p.
- Billionnet C, Gay E, Kirchner S, Leynaert B, Annesi-Maesano I. 2011. Quantitative assessments of indoor air pollution and respiratory health in a population-based sample of French dwellings. *Environmental Research*. 111;425–434.
- Bosetti C, McLaughlin JK, Tarone RE, Pira E, La VC. 2008. Formaldehyde and cancer risk: a quantitative review of cohort studies through 2006: *Ann Oncol*, v. 19, no. 1:29-43.
- Bouraoui S, Mougou S, Brahem A, Tabka F, Ben Khelifa H, Harrabi I, Mrizek N, Elghezal H, Saad A. 2013. A combination of micronucleus assay and fluorescence in situ hybridization analysis to evaluate the genotoxicity of formaldehyde. *Arch Environ Contam Toxicol*, 64:337–344.
- Bourdin D, Mocho P, Desauziers V, Plaisance H (2014a) Formaldehyde emission behavior of building materials: On-site measurements and modeling approach to predict indoor air pollution. *J Hazard Mater* 280:164-173. doi:10.1016/j.jhazmat.2014.07.065
- Bourdin D, Desauziers V (2014b), Development of SPME on-fiber derivatization for the sampling of formaldehyde and other carbonyl compounds in indoor air, *Anal Bioanal Chem* (2014b) 406: 317–328.
- Boysen M, Zadig E, Digernes V, Abeler V, Reith A. 1990. Nasal mucosa in workers exposed to formaldehyde: a pilot study: *Br J Ind Med*, v. 47, no. 2:116-121.
- Buckley LA, Jiang XZ, James RA, Morgan KT, Barrow CS. 1984. *Toxicology and Applied Pharmacology*, V. 74, Issue 3:417-429.
- Broder I, Corey P, Cole P. 1988. Comparison of health of occupants and characteristics of houses among control homes and homes insulated with urea formaldehyde foam. II. Initial health and house variables and exposure-response relationships. *Environ Res* 45:156-178.
- Brown T, Dassonville C, Derbez M, Ramalho O, Kirchner S, Crump D, Mandin C (2015) Relationships between socioeconomic and lifestyle factors and indoor air quality in French dwellings. *Environ Res* 140:385-396. doi:10.1016/j.envres.2015.04.012



Brüning T, Bartsch R, Bolt HM, Desel H, Drexler H, Gundert-Remy U, Hartwig A, Jäckh R, Leibold E, Pallapies D, Rettenmeier AW, Schlüter G, Stropp G, Sucker K, Triebig G, Westphal G, van Thriel C. 2014. Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits. *Arch Toxicol* 88:1855–1879.

Butsugan M, Sekine Y, Oikawa D, Kado Y (2009), Measurements of aldehydes and volatile organic compounds in indoor air of museum by serially connected passive sampler, *Indoor Environment*, 12(1), 5-12 [en japonais].

Canha N, Mandin C, Ramalho O, Wyart G, Riberon J, Dassonville C, Hanninen O, Almeida SM, Derbez M (2016) Assessment of ventilation and indoor air pollutants in nursery and elementary schools in France. *Indoor Air* 26 (3):350-365. doi:10.1111/ina.12222

Casanova M, Deyo DF, Heck HD. 1989. Covalent binding of inhaled formaldehyde to DNA in the nasal mucosa of Fischer 344 rats: analysis of formaldehyde and DNA by high-performance liquid chromatography and provisional pharmacokinetic interpretation. *Fundam Appl Toxicol*, v. 12, no. 3:397-417.

Casanova M, Heck Hd'A. 1987. Further studies of the metabolic incorporation and covalent binding of inhaled [3H]- and [14C]formaldehyde in Fischer-344 rats: effects of glutathione depletion. *Toxicol Appl Pharmacol*. 15;89(1):105-21.

Casanova M, Heck HD, Everitt JI, Harrington WW, Jr., Popp JA. 1988. Formaldehyde concentrations in the blood of rhesus monkeys after inhalation exposure. *Food Chem Toxicol* 26(8):715-716.

Casanova M, Morgan KT, Steinhagen WH, Everitt JI, Popp JA, Heck HD. 1991. Covalent binding of inhaled formaldehyde to DNA in the respiratory tract of rhesus monkeys: pharmacokinetics, rat-to-monkey interspecies scaling, and extrapolation to man. *Fundam Appl Toxicol*, v. 17, no. 2:409-428.

Casset A, Marchand C, Purohit A, Le Calve S, Uring-Lambert B, Donnay C, Meyer P, De Blay F. 2006. Inhaled formaldehyde exposure: Effect on bronchial response to mite allergen in sensitized asthma patients *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, V. 61, Issue 11:1344-1350.

Chang JC, Steinhagen WH, Barrow CS. 1981. Effect of single or repeated formaldehyde exposure on minute volume of B6C3F1 mice and F-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol.*, v. 61, no. 3:451-459.

Chang JCF, Gross EA, Swenberg JA, Barrow CS. 1983. Nasal cavity deposition, histopathology, and cell proliferation after single or repeated formaldehyde exposures in B6C3F1 mice and F-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 68, 161-176.

Checkoway H, Dell LD, Boffetta P, Gallagher AE, Crawford L, Lees PSJ, Mundt KA. 2015. Formaldehyde Exposure and Mortality Risks From Acute Myeloid Leukemia and Other Lymphohematopoietic Malignancies in the US National Cancer Institute Cohort Study of Workers in Formaldehyde Industries. *J Occup Environ Med*; 57(7): 785–794.

Chiappini L, Rossignol S, Fable S, Leoz-Garziandia E, Ramel M (2007), Mesure du formaldéhyde - Comparaison de différentes méthodes de prélèvement des aldéhydes, en présence d'ozone, en conditions réelles et simulées, Rapport LCSQA, INERIS - DRC-07-85132-16587A version finale, Décembre 2007, 52 p.

Chiappini L, Dagnelie R, Sassine M, Fuvel F, Fable S, Tran-Thi TH, George C (2011), Multi-tool formaldehyde measurement in simulated and real atmospheres for indoor air survey and concentration change monitoring, *Air Quality of the Atmosphere and Health*, 4: 211-220.

Coggon D, Harris EC, Poole J, Palmer KT. 2003. Extended follow-up of a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde: *J Natl Cancer Inst*, v. 95, no. 21:1608-1615.

- Coggon D, Ntani G, Harris EC, Palmer KT. 2014. Upper airway cancer, myeloid leukemia, and other cancers in a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde. *Am J Epidemiol*;179(11):1301-11.
- Collins JJ, Lineker GA. 2004. A review and meta-analysis of formaldehyde exposure and leukemia. *Regul Toxicol Pharmacol*, 40:81–91.
- Collins JJ, Ness R, Tyl RW, Krivanek N, Esmen NA, Hall TA. 2001. A Review of Adverse Pregnancy Outcomes and Formaldehyde Exposure in Human and Animal Studies. *Regul Toxicol Pharmacol*; 34:17–34.
- Conolly RB, Kimbell JS, Janszen DB, Miller FJ. 2002. Dose Response for Formaldehyde-Induced Cytotoxicity in the Human Respiratory Tract. *Regul Toxicol Pharmacol* 35, 32–43.
- Conolly RB, Kimbell JS, Janszen D, Schlosser PM, Kalisak D, Preston J, Miller FJ. 2004. Human respiratory tract cancer risks of inhaled formaldehyde: dose-response predictions derived from biologically-motivated computational modeling of a combined rodent and human dataset. *Toxicol Sci*, v. 82, no. 1:279-296.
- Costa S, Coelho P, Costa C, Silva S, Mayan O, Santos LS, Gaspar J, Teixeira JP. 2008. Genotoxic damage in pathology anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde. *Toxicology*, 252:40–48.
- Costa S, Garcia-Leston J, Coelho M, Coelho P, Costa C, Silva S, Porto B, Laffon B, Teixeira JP. 2013. Cytogenetic and immunological effects associated with occupational formaldehyde exposure. *J Toxicol Environ Health A*, 76:217–229.
- Costa S, Pina C, Coelho P, Costa C, Silva S, Porto B, Laffon B, Teixeira JP. 2011. Occupational exposure to formaldehyde: genotoxic risk evaluation by comet assay and micronucleus test using human peripheral lymphocytes. *J Toxicol Environ Health A*, 74:1040–1051.
- Dagnelie R, Lepetit F, Piuze F, Porterat D, Tran-Thi T-H (2009) Développement d'un capteur sub-ppb miniaturisé pour la mesure du formaldéhyde gazeux en air intérieur, *POLLUTION ATMOSPHERIQUE N° 202 - AVRIL-JUIN 2009*, 179-191.
- Dallongeville A, Costet N, Zmirou-Navier D, Le Bot B, Chevrier C, Deguen S, Annesi-Maesano I, Blanchard O. 2015. Volatile and semi-volatile organic compounds of respiratory health relevance in French dwellings. *Indoor Air* 26: 426–438.
- Dannemiller KC, Murphy JS, Dixon SL, Penell KG, Suuberg EM, Jacobs DE, Sandel M. 2012. Formaldehyde concentrations in household air of asthma patients determined using colorimetric detector tubes. *Indoor Air* 23: 285–294.
- Dassonville C, Demattei C, Laurent AM, Le Moullec Y, Seta N, Momas I (2009) Assessment and predictor determination of indoor aldehyde levels in paris newborn babies' homes. *Indoor Air* 19 (4):314-323. doi:10.1111/j.1600-0668.2009.00594.x
- Derbez M., Berthineau B., Cochet V., Lethrosne M. et al. 2014, Indoor air quality and comfort in seven newly built, energy-efficient houses in France, *Building and Environment* 72: 173-187, <https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2013.10.017>.
- Desauziers V, Bourdin D, Mocho P, Plaisance H (2015) Innovative tools and modeling methodology for impact prediction and assessment of the contribution of materials on indoor air quality. *Herit Sci* 3 (1). doi:10.1186/s40494-015-0057-y
- Devos, M., Patte, F., Roualt, J., Laffort, P., Van Gemert, L.J. Standardized Human Olfactory Thresholds. IRL Press, Oxford, 1990.

- Doty RL, Cometto-Muniz JE, Jalowayski AA, Dalton P, Kendal-Reed M, Hodgson M. 2004. Assessment of upper respiratory tract and ocular irritative effects of volatile chemicals in humans. *Critic Rev Toxicol*, 34:85-142.
- Duboudin C (2009) Pollution inside the home: Descriptive analyses. Part I: Analysis of the statistical correlations between pollutants inside homes. *Environnement, Risques et Sante* 8(6), 485-496. [In English]
- Duong A, Steinmaus C, McHale CM, Vaughan CP, Zhang L. 2011. Reproductive and developmental toxicity of formaldehyde: A systematic review. *Mutat Res*, 728:118-138.
- Edling C, Hellquist H, Odkvist L. 1988. Occupational exposure to formaldehyde and histopathological changes in the nasal mucosa. *Br.J.Ind.Med*, v. 45, no. 11:761-765.
- Ezratty V, Bonay M, Neukirch C, Orset-Guillossou G, Dehoux M, Koscielny S, Cabanes PA, Lambrozo J, Aubier M. 2007. Effect of formaldehyde on asthmatic response to inhaled allergen challenge: *Environ Health Perspect*, v. 115, no. 2:210-214.
- Fable S, Chiappini L (2012), Note du LCSQA – Air intérieur : Métrologie du formaldéhyde, Rapport LCSQA-INERIS, Réf : DRC-11-118241-13918A, Avril 2012, 11 p.
- Fenech M, Nersesyan A, Knasmueller S. 2016. Review. A systematic review of the association between occupational exposure to formaldehyde and effects on chromosomal DNA damage measured using the cytokinesis-block micronucleus assay in lymphocytes. *Mutation Research* 770:46–57.
- Feng YL, Zhu J (2004), Separation and determination of carbonyl compounds in indoor air using two-step gradient capillary electrochromatography, *Analytical Sciences*, 20, 1691-1695.
- Fondazione Salvatore Maugeri (2000), Etude pour la mise au point definitive du protocole d'échantillonnage et d'analyse pour les COV, y compris les aldéhydes, Rapport final pour le CSTB, Prot. 231/2000 Dir, Décembre 2000, Padova, 160 p.
- Fondazione Salvatore Maugeri (2006), Radiello®, Manuel, edition 01/2006, 56 p.
- François R, Margeridon-Thermet S, Abedini F, Colomb S, Raulin K, Développement d'un capteur de mesure en continu du taux de formaldéhyde dans l'air intérieur : application au contrôle de la qualité de l'air intérieur dans les lieux accueillant des enfants, *POLLUTION ATMOSPHERIQUE N° 231-232 - DECEMBRE 2016*, 53-60.
- 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* 161:1757–1759.
- Garrett MH, Hooper MA, Hooper BM, Rayment PR, Abramson MJ. 1999. Increased risk of allergy in children due to formaldehyde exposure in homes. *Allergy* 54, 330-337.
- Gavin M, Crump DR, Brown VM (1995) Appropriate Sampling Strategies for the Measurement of Formaldehyde in Indoor Air, *Environmental Technology*, 16:6, 579-586.
- Gaylor DW, Lutz WK, Conolly RB. 2004. Statistical Analysis of Nonmonotonic Dose-Response Relationships: Research Design and Analysis of Nasal Cell Proliferation in Rats Exposed to Formaldehyde. *Toxicol Sci* 77, 158–164.
- Golden R, 2011. Identifying an indoor air exposure limit for formaldehyde considering both irritation and cancer hazards. *Crit Rev Toxicol*, 41(8):672-721.
- Golden R, Valentini M. 2014. Formaldehyde and methylene glycol equivalence: Critical assessment of chemical and toxicological aspects. *Regul Toxicol Pharmacol* 69:178-186.
- Green DJ, Sauder LR, Kulle TJ, Bascom R. 1987. Acute response to 3.0 ppm formaldehyde in exercising healthy nonsmokers and asthmatics. *Am Rev Respir Dis*, 135:1261-1266.

Hanrahan LP, Dally KA, Anderson HA, Kanarek MS, Rankin J. 1984. Formaldehyde vapor in mobile homes: a cross sectional survey of concentrations and irritant effects. *Am J Public Health*;74(9):1026–1027.

Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Blair A. 2003. Mortality From Lymphohematopoietic Malignancies Among Workers in Formaldehyde Industries. *J Natl Cancer Inst*;95:1615–23.

Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Blair A. 2004. Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *Am J Epidemiol*, v. 159, no. 12:1117-1130.

Hauptmann M, Stewart PA, Lubin JH, Beane Freeman LE, Hornung RW, Herrick RF, Hoover RN, Fraumeni Jr JF, Blair A, Hayes RB. 2009. Mortality From Lymphohematopoietic Malignancies and Brain Cancer Among Embalmers Exposed to Formaldehyde. *J Natl Cancer Inst*;101:1696–1708.

He JL, Jin LF, Jin HY. 1998. Detection of cytogenetic effects in peripheral lymphocytes of students exposed to formaldehyde with cytokinesis-blocked micronucleus assay. *Biomed Environ Sci*, 11:87–92.

Heck HD, Casanova M. 2004. The implausibility of leukemia induction by formaldehyde: a critical review of the biological evidence on distant-site toxicity. *Regul Toxicol Pharmacol*. Oct;40(2):92-106.

Heck HD, Casanova-Schmitz M, Dodd PB, Schachter EN, Witek TJ, Tosun T. 1985. Formaldehyde (CH<sub>2</sub>O) concentrations in the blood of humans and Fischer-344 rats exposed to CH<sub>2</sub>O under controlled conditions. *Am Ind Hyg Assoc J* 46(1): 1-3.

Heck HD A, Chin TY, Schmitz MC. 1983. Distribution of [<sup>14</sup>C]Formaldehyde in Rats after Inhalation Exposure. In *Formaldehyde Toxicity*. Gibson JE, ed. Washington, D.C.: Hemisphere Publishing Corporation:26-36.

Herrington JS, Fan ZH, Liyo PJ, Zhang J (2007), Low Acetaldehyde Collection Efficiencies for 24-Hour Sampling with 2,4-Dinitrophenylhydrazine (DNPH)-Coated Solid Sorbents, *Environmental Science & Technology*, 41(2), 580-585.

Herrington JS, Hays MD (2012), Concerns regarding 24-h sampling for formaldehyde, acetaldehyde, and acrolein using 2,4-dinitrophenylhydrazine (DNPH)-coated solid sorbents, *Atmospheric Environment*, 55 (2012), 179-184.

Holmström M, Wilhelmsson B, Hellquist H et Rosen G. 1989. Histological changes in the nasal mucosa in persons occupationally exposed to formaldehyde alone and in combination with wood dust. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 107:120-129.

Horvath EP, Anderson H, Pierce WE. 1988. Effects of formaldehyde on the mucous membranes and lungs: A study of an industrial population. *J Am Med Assoc* 259:701-707.

Hsu NY, Lee CC, Wang JY, Li YC, Chang HW, Chen CY, Bornehag CG, Wu PC, Sundell, Su HJ. 2012. Predicted risk of childhood allergy, asthma, and reported symptoms using measured phthalate exposure in dust and urine. *Indoor Air* 22:186–199.

Hulin M, Caillaud D, Annesi-Maesano I. 2010. Indoor air pollution and childhood asthma: variations between urban and rural areas. *Indoor Air* 20:502–514.

Hwang G, Yoon C, Choi J. 2011. A case-control study: exposure assessment of VOCs and formaldehyde for asthma in children. *Aerosol Air Qual Res* 11:908–914.

Iarmarcovai G, Bonassi S, Sari-Minodier I, Baciuchka-Palmaro M, Botta A, Orsiere T. 2007. Exposure to genotoxic agents, host factors, and lifestyle influence the number of centromeric signals in micronuclei: a pooled re-analysis. *Mutat Res*, 615:18–27.

- Jiang S, Yu L, Cheng J, Leng S, Dai Y, Zhang Y, Niu Y, Yan H, Qu W, Zhang C, Zhang K, Yang R, Zhou L, Zheng Y. 2010. Genomic damages in peripheral blood lymphocytes and association with polymorphisms of three glutathione S-transferases in workers exposed to formaldehyde. *Mutat Res*, 695:9–15.
- Kerns WD, Pavkov KL, Donofrio DJ, Gralla EJ, Swenberg JA. 1983. Carcinogenicity of Formaldehyde in Rats and Mice after Long-Term Inhalation Exposure. *Cancer Research*. Vol 43(9):4382-4392.
- Kilburn KH, Seidman BC, and Warshaw R. 1985. Neurobehavioral and respiratory symptoms of formaldehyde and xylene exposure in histology technicians: *Arch. Environ. Health*, v. 40, no. 4:229-233.
- Kilburn KH. 1994. Neurobehavioral impairment and seizures from formaldehyde. *Arch Environ Health*, v. 49, no. 1:37-44.
- Kim J-L, Elfman L, Wieslander G, Ferm M, Toren K, Nordbäck D. 2011. Respiratory health among Korean pupils in relation to home, school and outdoor environment. *J Korean Med Sci* 26:166–173.
- Kirchner S, Arenes JF, Cochet C, Derbez M, Duboudin C, Elias P, Gregoire A, Jedor B, Lucas JP, Pasquier N, Pigneret M, Ramalho O (2007), Etat de la Qualité de l'Air dans les Logements Français, Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur, Campagne Nationale Logements, Rapport DDD/SB 2006-57, Novembre 2006, mise à jour mai 2007 – version internet, [http://www.ogai.fr/userdata/documents/Document\\_133.pdf](http://www.ogai.fr/userdata/documents/Document_133.pdf), 183 p.
- Krakowiak A, Gorski P, Pazdrak K, Ruta U. 1998. Airway response to formaldehyde inhalation in asthmatic subjects with suspected respiratory formaldehyde sensitization. *Am J Ind Med*, 33,3:274-281.
- Kriebel D, Myers D, Cheng M, Woskie S, Cocanour B. 2001. Short-term effects of formaldehyde on peak expiratory flow and irritant symptoms. *Arch Environ Health*;56(1):11-8.
- Krzyzanowski M, Quackenboss JJ, Lebowitz MD. 1990. Chronic respiratory effects of indoor formaldehyde exposure. *Environ Res* 52:117-125.
- Kulle TJ, Sauder LR, Hebel JR, Green DJ, Chatham MD. 1987. Formaldehyde dose-response in healthy nonsmokers. *JAPCA*. Vol 37, no. 8:919-924.
- Kuwabara Y, Alexeeff GV, Broadwin R, Salmon AG. 2007. Evaluation and Application of the RD50 for Determining Acceptable Exposure Levels of Airborne Sensory Irritants for the General Public. *Environ Health Perspect*; 115(11): 1609–1616.
- Ladeira C, Viegas S, Carolino E, Gomes MC, Brito M. 2013. The influence of genetic polymorphisms in XRCC3 and ADH5 genes on the frequency of genotoxicity biomarkers in workers exposed to formaldehyde. *Environ Mol Mutagen*, 54:213–221
- Ladeira C, Viegas S, Carolino E, Prista J, Gomes MC, Brito M. 2011. Genotoxicity biomarkers in occupational exposure to formaldehyde—the case of histopathology laboratories. *Mutat Res*, 721:15–20.
- Lang I, Bruckner T, Triebig G. 2008. Formaldehyde and chemosensory irritation in humans: A controlled human exposure study. *Regul Toxicol Pharmacol*, 50:23–36.
- Langer S, Ramalho O, Derbez M, Ribéron J, Kirchner S, Mandin C (2016) Indoor environmental quality in French dwellings and building characteristics. *Atmos Environ* 128:82-91. doi:10.1016/j.atmosenv.2015.12.060
- Lee HK, Alarie Y, Karol MH. 1984. Induction of formaldehyde sensitivity in guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol*;75(1):147-55.



- Lee EG, Magrm R, Kusti M, Kashon ML, Guffey S, Costas MM, Boykin CJ, Harper M (2016): Comparison between active (pumped) and passive (diffusive) sampling methods for formaldehyde in pathology and histology laboratories, *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 14(1), 31-39.
- Levin JO, Lindahl R, Anersson K (1988), High-performance liquid chromatographic determination of formaldehyde in air in the ppb to ppm range using diffusive sampling and hydrazine formation, *Environmental Technology Letters*, 9: 4123-1430.
- Lin D, Guo Y, Yi J, Kuang D, Li X, Deng H, Huang K, Guan L, He Y, Zhang X, Hu D, Zhang Z, Zheng H, Zhang X, McHale CM, Wu T. 2013. Occupational exposure to formaldehyde and genetic damage in the peripheral blood lymphocytes of plywood workers. *J Occup Health*, 55:284–291
- Little JC, Weschler CJ, Nazaroff WW, Liu Z, et al. (2012) Rapid methods to estimate potential exposure to semivolatile organic compounds in the indoor environment. *Environmental Science and Technology* 46(20), 11171-11178.
- Lu K, Collins LB, Ru H, Bermudez E, Swenberg JA. 2010. Distribution of DNA adducts caused by inhaled formaldehyde is consistent with induction of nasal carcinoma but not leukemia. *Toxicol Sci* 116:441–451.
- Madureira J, Paciencia I, Rufo J, Ramos E, Barros H, Teixeira JP, Fernandes EO. 2015. Indoor air quality in schools and its relationship with children's respiratory symptoms. *Atmos Environ* 118:145–156.
- Mandin C, Trantallidi M, Cattaneo A, Canha N, Mihucz VG, Szigeti T, Mabilia R, Perreca E, Spinazzè A, Fossati S, De Kluizenaar Y, Cornelissen E, Sakellaris I, Saraga D, Hänninen O, De Oliveira Fernandes E, Ventura G, Wolkoff P, Carrer P, Bartzis J (2017) Assessment of indoor air quality in office buildings across Europe – The OFFICAIR study. *Sci Total Environ* 579:169-178. doi:10.1016/j.scitotenv.2016.10.238
- Marchand C, Bulliot B, Le Calvé S, Mirabel P (2006) Aldehyde measurements in indoor environments in Strasbourg (France). *Atmos Environ* 40 (7):1336-1345. doi:10.1016/j.atmosenv.2005.10.027
- Marchand C, Le Calvé S, Mirabel P, Glasser N, Casset A, Schneider N, de Blay F (2008) Concentrations and determinants of gaseous aldehydes in 162 homes in Strasbourg (France). *Atmos Environ* 42 (3):505-516. doi:10.1016/j.atmosenv.2007.09.054
- Maronpot RR, Miller RA, Clarke WJ, Westerberg RB, Decker JR, Moss OR. 1986. Toxicity of formaldehyde vapor in B6C3F1 mice exposed for 13 weeks. *Toxicology*, 41, 3, 253-266.
- Marcon A, Fracasso ME, Marchetti P, Doria D, Girardi P, Guarda L, Pesce G, Pironi V, Ricci P, de Marco R. 2014. Outdoor formaldehyde and NO<sub>2</sub> exposures and markers of genotoxicity in children living near chipboard industries. *Environ Health Perspect*, 122:639–645.
- Marsh GM, Youk AO. 2004. Reevaluation of mortality risks from leukemia in the formaldehyde cohort study of the National Cancer Institute. *Regul Toxicol Pharmacol* 40(2), 113-124.
- Marsh GM, Youk AO, Buchanich JM, Erdal S, Esmen NA. 2007a. Work in the metal industry and nasopharyngeal cancer mortality among formaldehyde-exposed workers: *Regul Toxicol Pharmacol*, v. 48, no. 3:308-319.
- Marsh GM, Youk AO, Morfeld P. 2007b. Mis-specified and non-robust mortality risk models for nasopharyngeal cancer in the National Cancer Institute formaldehyde worker cohort study: *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. 47, no. 1:59-67.
- Marsh GM, Morfeld P, Zimmerman SD, Liu Y, Balmert LC. 2016. An updated reanalysis of the mortality risk from nasopharyngeal cancer in the National Cancer Institute formaldehyde worker cohort study. *J Occup Med Toxicol*;11:8.



- Martins PC, Valente J, Papoila AL, Caires I, Araújo- Martins J, Mata P, Lopes M, Torres S, Rosado-Pinto J, Borrego C, Annesi-Maesano I, Neuparth N. 2012. Airways changes related to air pollution exposure in wheezing children. *Eur Respir J* 39:246–253.
- McGregor D, Bolt H, Cogliano V, Richter-Reichhelm HB. 2006. Formaldehyde and glutaraldehyde and nasal cytotoxicity: case study within the context of the 2006 IPCS Human Framework for the Analysis of a cancer mode of action for humans. *Crit Rev Toxicol*; 36(10): 821-835.
- McGwin Jr G, Lienert J, Kennedy Jr JI. 2010. Formaldehyde Exposure and Asthma in Children: A Systematic Review. *Environ Health Perspect* 118:313–317.
- Meyers AR, Pinkerton LE, Hein MJ. 2013. Cohort mortality study of garment industry workers exposed to formaldehyde: update and internal comparisons. *Am J Ind Med*; 56(9):1027-39.
- Mi YH, Norbäck D, Tao J, Mi YL, 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* 16:454–464.
- Michelot N, Mandin C, Ramalho O, Riberon J, Marchand C, Malherbe L, Ramel M, Personnaz MB, Delmas V, Urban S, Carrega M (2011) Monitoring indoor air quality in French schools and day-care centres Results from the first phase of the pilot survey. *Pollut Atmos* (211):267-279
- Moeller BC, Lu K, Doyle-Eisele M, McDonald J, Gigliotti A, Swenberg JA. 2011. Determination of N<sup>2</sup>-hydroxymethyl-dG adducts in the nasal epithelium and bone marrow of nonhuman primates following <sup>13</sup>CD<sub>2</sub>-formaldehyde inhalation exposure. *Chem Res Toxicol*;24:162–164.
- Möhner M, Wend A. 2016. A diagnostic bias might be a much simpler explanation for the apparently elevated risk for nasopharyngeal cancer with respect to formaldehyde. *J Occup Med Toxicol*;11:54.
- Monticello TM, Miller FJ, Morgan KT. 1991. Regional increases in rat nasal epithelial cell proliferation following acute and subchronic inhalation of formaldehyde. *Toxicol Appl Pharmacol* 111:409-421.
- Monticello TM, Morgan KT, Everitt JI, Popp JA. 1989. Effects of formaldehyde gas on the respiratory tract of rhesus monkeys. Pathology and cell proliferation. *Am J Pathol* 134(3): 515-527.
- Monticello TM, Swenberg JA, Gross EA, Leininger JR, Kimbell JS, Seilkop S, Starr TB, Gibson JE, Morgan KT. 1996. Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells: *Cancer Res.*, v. 56, no. 5:1012-1022.
- Morrison G, Li H, Mishra S, Buechlein M (2015) Airborne phthalate partitioning to cotton clothing. *Atmospheric Environment* 115, 149-152.
- Morrison GC, Weschler CJ, Bekö G, Koch HM, et al. (2016) Role of clothing in both accelerating and impeding dermal absorption of airborne SVOCs. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 26(1): 113-118.
- Mosqueron L, Nedellec V. Hiérarchisation sanitaire des paramètres mesurés dans les bâtiments par l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur. Rapport final. 2002.
- Mosqueron L, Nedellec V. Inventaire des données françaises sur la qualité de l'air a intérieur des bâtiments : Actualisation des données sur la période 2001-2004 ». 2004a.
- Mulik JD, Lewis RG, McClenny WA, Williams DD (1989), Modification of a high-efficiency passive sampler to determine nitrogen dioxide and formaldehyde in air, *Analytical Chemistry*, 61, 187-189.
- Mueller JU, Bruckner T. 2013. Exposure study to examine chemosensory effects of formaldehyde on hyposensitive and hypersensitive males, *International Archives of Occupational and Environmental Health* V. 86, Issue 1:107-117.

- Mullen NA, Russell ML, Lunden MM, Singer BC (2013), Investigation of formaldehyde and acetaldehyde sampling rate and ozone interference for passive deployment of Waters Sep-Pak XPoSure samplers, *Atmospheric Environment*, 80, 184-189.
- Nielsen GD, Hougaard KS, Larsen ST, Hammer M, Wolkoff P, Clausen PA, Wilkins CK, Alarie Y. 1999. Acute airway effects of formaldehyde and ozone in BALB/c mice. *Hum Exp Toxicol* 18:400–409.
- Nielsen GD, Larsen ST, Wolkoff P. 2017. Re- evaluation of the WHO (2010) formaldehyde indoor air quality guideline for cancer risk assessment. *Arch Toxicol*; 91(1): 35–61.
- Olsen JH, Dossing M. 1982. Formaldehyde induced symptoms in day care centers. *Am Ind Hyg Assoc J*;43:366-370.
- Onishi M, Sekine Y, Sugihara K, Kitasaka K, Shimajiri H (2007), A passive sampler for the determination of carbonyl compounds in indoor air employing o-(4-cyano-2-ethoxybenzyl)hydroxylamine as reactive adsorbent, *Journal of Health Science*, 53(4), 413-422.
- Orsiere T, Sari-Minodier I, Iarmarcovai G, Botta A. 2006. Genotoxic risk assessment of pathology and anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde by use of personal air sampling and analysis of DNA damage in peripheral lymphocytes. *Mutat Res*, 605:30–41.
- Pala M, Ugolini D, Ceppi M, Rizzo F, Maiorana L, Bolognesi C, Schiliro T, Gilli G, Bigatti P, Bono R, Vecchio D. 2008. Occupational exposure to formaldehyde and biological monitoring of Research Institute workers. *Cancer Detec Prev*, 32:121–126.
- Patterson R, Pateras V, Grammer LC, Harris KE. 1986. Human antibodies against formaldehyde-human serum albumin conjugates or human serum albumin in individuals exposed to formaldehyde. *Int Arch Allergy Appl Immunol*;79(1):53-9.
- Paustenbach D, Alarie Y, Kulle T, Smith R, Swenberg J, Witschi H, Horowitz S. 1997. A recommended occupational exposure limit for formaldehyde based on irritation. *J Toxicol Environ Health*, 50:217-263.
- Pazdrack K, Gorski P, Krakowiak A, Ruta U. 1993. Changes in nasal lavage fluid due to formaldehyde inhalation. *Int Arch Occup Environ Health*, 64:515-519.
- Peteffi GP, Basso da Silva L, Antunes MV, Wilhelm C, Valandro ET, Glaeser J, Kaefer D, Linden R. 2016. Evaluation of genotoxicity in workers exposed to low levels of formaldehyde in a furniture manufacturing facility. *Toxicol Industrial Health*. Vol. 32(10) 1763–1773.
- Pinkerton LE, Hein MJ, Stayner LT. 2004. Mortality among a cohort of garment workers exposed to formaldehyde: an update. *Occup Environ Med*, v. 61, no. 3:193-200.
- Pira E, Romano C, Verga F, La Vecchia C. 2014. Mortality from lymphohematopoietic neoplasms and other causes in a cohort of laminated plastic workers exposed to formaldehyde. *Cancer Causes & Control* V. 25, Issue 10:1343-1349.
- Plaisance H, Blondel A Application of passive flux sampler for measurement of formaldehyde emission rates in indoor environments. In: 12th International Conference on Indoor Air Quality and Climate 2011, Austin, TX, 2011. pp 1558-1563
- Plaisance H, Blondel A, Desauziers V, Mocho P (2013) Field investigation on the removal of formaldehyde in indoor air. *Build Environ* 70:277-283. doi:10.1016/j.buildenv.2013.08.032
- Raaschou-Nielsen, Hermansen MN, Loland L, Buchvald F, Pipper CB, Sørensen M, Loft S, Bisgaard H. 2010. Long-term exposure to indoor air pollution and wheezing symptoms in infants. *Indoor Air* 20:159–167.

- Ramalho O., Derbez M., Gregoire A., Garrigue J. & Kirchner S. (2006), French permanent survey on indoor air quality – Part 1: Measurement protocols and quality control, Proceedings Healthy Building'2006, Lisboa (Portugal), June 4-8, vol. 3, 321-326.
- Ramalho O, Wyart G, Mandin C, Blondeau P, Cabanes PA, Leclerc N, Mullot JU, Boulanger G, Redaelli M (2015) Association of carbon dioxide with indoor air pollutants and exceedance of health guideline values. *Build Environ* 93 (P1):115-124. doi:10.1016/j.buildenv.2015.03.018
- Rancière F, Dassonville C, Roda C, Laurent AM, Le Moullec Y, Momas I (2011) Contribution of ozone to airborne aldehyde formation in Paris homes. *Sci Total Environ* 409 (20):4480-4483. doi:10.1016/j.scitotenv.2011.04.058
- Rietbrock V. 1969. Kinetik und wege des Methanol-umsatzes. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmakol Exp Pathol.* 263:88-105.
- Ritchie IM, Lehnen RG. 1987. Formaldehyde-related health complaints of residents living in mobile and conventional homes. *Am J Public Health*;77(3):323-8.
- Roda C, Barral S, Ravelomanantsoa H, Dusséaux M, Tribout M, Le Moullec Y, Momas I (2011) Assessment of indoor environment in Paris child day care centers. *Environ Res* 111 (8):1010-1017. doi:10.1016/j.envres.2011.06.009
- Roda C, Guihenneuc-Jouyaux C, Momas I. 2013. Environmental triggers of nocturnal dry cough in infancy: new insights about chronic domestic exposure to formaldehyde in the PARIS birth cohort. *Environ Res* 123:46–51.
- Rumchev KB, Spickett JT, Bulsara MK, Phillips MR, Stick SM. 2002. Domestic exposure to formaldehyde significantly increases the risk of asthma in young children. *Eur Respir J*; 20:403–408.
- Schlosser PM, Lilly PD, Conolly RB. 2003. Benchmark dose risk assessment for formaldehyde using airflow modeling and a single-compartment, DNA-protein cross-link dosimetry model to estimate human equivalent doses. *Risk Anal* 23:473-487.
- Schram-Bijkerk D, van Kempen EE, Knol A. Boucher. 2013. The burden of disease related to indoor air in the Netherlands: do different methods lead to different results? *Occup Environ Med*;70(2):126-32.
- Sauder LR, Chatham MD, Green DJ, Kulle TJ. 1986. Acute pulmonary response to formaldehyde exposure in healthy subjects. *J Occup Med*, 28:420-424.
- Sauder LR, Green DJ, Chatham MD, Kulle TJ. 1987. Acute pulmonary response of asthmatics to 3.0 ppm formaldehyde. *Toxicol Ind Health*, 3:569-578.
- Schaper M. 1993. Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. *Am Ind Hyg Assoc J*;54(9):488–544.
- Sellakumar AR, Snyder CA, Solomon JJ, Albert RE. 1985. Carcinogenicity of formaldehyde and hydrogen chloride in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*;81(3 Pt 1):401-6.
- Shusterman D., Critical Review: The Health Significance of environmental Odor Pollution, *Archives of environmental Health*, Vol. 47(No.1), 1992.
- Shusterman D, Matovinovic E, Salmon A. Does Haber's Law Apply to Human Sensory Irritation? *Inhalation Toxicology*, 18:457–471. 2006
- 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.

- Smedje G, Norbäck D. 2001. Incidence of asthma diagnosis and self-reported allergy in relation to the school environment - a four-year follow-up study in schoolchildren. *Int J Tuberc Lung Dis*;5(11):1059-66.
- Soffritti M, Belpoggi F, Lambertini L, Lauriola M, Padovani M, Maltoni C. 2002. Results of Long-Term Experimental Studies on the Carcinogenicity of Formaldehyde and Acetaldehyde in Rats. *Ann NY Acad Sci*;982: 87–105.
- Souza AD, Devi R. 2014. Cytokinesis blocked micronucleus assay of peripheral lymphocytes revealing the genotoxic effect of formaldehyde exposure. *Clin Anat*, 27:308–312.
- Speit G, Schmid O. 2006. Local genotoxic effects of formaldehyde in humans measured by the micronucleus test with exfoliated epithelial cells. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, v. 613, no. 1:1-9.
- Speit G, Kühner S, Linsenmeyer R, Schütz P. 2011. Does formaldehyde induce aneuploidy? *Mutagenesis*. Nov;26(6):805-811.
- Starr TB, Swenberg JA. 2016. The bottom-up approach to bounding potential low-dose cancer risks from formaldehyde: an update. *Regul Toxicol Pharmacol*;77:167–174.
- Suruda A, Schulte P, Boeniger M, Hayes RB, Livingston GK, Steenland K, Stewart P, Herrick R, Douthit D, Fingerhut MA. 1993. Cytogenetic effects of formaldehyde exposure in students of mortuary science. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 2:453–460.
- Swenberg JA, Barrow CS, Boreiko CJ, Heck HD, Levine RJ, Morgan KT, Starr TB. 1983. Non-linear biological responses to formaldehyde and their implications for carcinogenic risk assessment. *Carcinogenesis*. Vol.4 No.8:945-952.
- Uchiyama S, Hasegawa S (1999), A reactive and sensitive diffusion sampler for the determination of aldehydes and ketones in ambient air, *Atmospheric Environment*, 33 (1999), 1999-2005.
- Uchiyama S, Aoyagi S, Ando M (2004), Evaluation of a diffusive sampler for measurement of carbonyl compounds in air, *Atmospheric Environment*, 38 (2004), 6319–6326.
- Venn AJ, Cooper M, Antoniak M, Laughlin C, Britton J, Lewis SA. 2003. Effects of volatile organic compounds, damp, and other environmental exposures in the home on wheezing illness in children. *Thorax* 58:955–960.
- Verrielle M, Schoemaeker C, Hanoune B, Leclerc N, Locoge N Do low energy public buildings (LEPB) comply with the recent IAQ regulations in france? What about unregulated VOC? In: 13th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, Indoor Air 2014, 2014. International Society of Indoor Air Quality and Climate, pp 608-614
- Viegas S, Ladeira C, Nunes C, Malta-Vacas J, Gomes M, Brito M, Mendonca P, Prista J. 2010. Genotoxic effects in occupational exposure to formaldehyde: a study in anatomy and pathology laboratories and formaldehyde-resins production. *J Occup Med Toxicol*, 5:25.
- Vignau-Laulhere, Plaisance H, Mocho P, Raulin K, Bigay Y, Desauziers V (2015), Performance of the Radiello® diffusive sampler for formaldehyde measurement: the influence of exposure conditions and ozone interference, *Analytical methods*, 7: 5497-5503.
- Wang M, Cheng G, Balbo S, Carmella SG, Villalta PW, Hecht SS. 2009. Clear Differences in Levels of a Formaldehyde-DNA Adduct un Leukocytes of Smokers and Nonsmokers. *Cancer Res* 69(18):7170-7174.
- Weschler CJ, Nazaroff WW (2008) Semivolatile organic compounds in indoor environments. *Atmospheric Environment* 42(40), 9018-9040.
- Weschler CJ, Nazaroff WW (2012) SVOC exposure indoors: Fresh look at dermal pathways. *Indoor Air* 22(5), 356-377.

- Weschler CJ, Nazaroff WW (2014) Dermal uptake of organic vapors commonly found in indoor air. *Environmental Science and Technology* **48**(2), 1230-1237
- Wilhelmsson B et Holmstrom M. 1992. Possible mechanisms of formaldehyde-induced discomfort in the upper airways. *Scand J Work Environ. Health*, v. 18, no. 6:403-407.
- Wilmer JWGM, Woutersen RA, Appelman LM, Leeman WR, Feron VJ. 1987. Subacute (4-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats: 8-hour intermittent versus 8-hour continuous exposures. *J Appl Toxicol*, Volume 7, Issue 1:15-16.
- Wilmer JW, Woutersen RA, Appelman LM. 1989. Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats: 8-hour intermittent versus 8-hour continuous exposures. *Toxicol Lett* **47**:287-293.
- Wolkoff P., Indoor air pollutants in office environments: Assessment of comfort, health, and performance. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* **216** 371– 394, 2013.
- Wolkoff P. 2016. External eye symptoms in indoor environments. *Indoor Air.*, **27**: 246–260. doi:10.1111/ina.12322
- Wolkoff P, Nielsen GD. 2010. Non-cancer effects of formaldehyde and relevance for setting an indoor air guideline. *Environ Int.*;36(7):788-99. doi: 10.1016/j.envint.2010.05.012
- Woutersen RA, Appelman LM, Wilmer JW, Falke HE, Feron VJ. 1987. Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in rats. *J Appl Toxicol*, v. 7, no. 1:43-49.
- Woutersen RA, van Garderen-Hoetmer A, Bruijntjes JP, Zwart A, Feron VJ. 1989. Nasal tumours in rats after severe injury to the nasal mucosa and prolonged exposure to 10 ppm formaldehyde: *J Appl Toxicol*, v. 9, no. 1:39-46.
- Yeatts KB, El-Sadig M, Leith D, Kalsbeek W, Al-Maskari F, Couper D, Funk WE, Zoubeidi T, Chan RL, Trent CB, Davidson CA, Boundy MG, Kassab MM, Hasan MY, Rusyn I, Gibson JM, Olshan AF. 2012. Indoor air pollutants and health in the United Arab Emirates. *Environ Health Perspect*;120:687–694.
- Ying CJ, Yan WS, Zhao MY, Ye XL, Xie H, Yin SY, Zhu XS. 1997. Micronuclei in nasal mucosa, oral mucosa and lymphocytes in students exposed to formaldehyde vapor in anatomy class. *Biomed Environ Sci*, **10**:451–455.
- Yu R, Lai Y, Hartwell HJ, Moeller BC, Doyle-Eisele M, Kracko D, Bodnar WM, Starr TB, Swenberg JA. 2015. Formation, Accumulation, and Hydrolysis of Endogenous and Exogenous Formaldehyde-Induced DNA Damage. *Toxicol Sci* **146**(1),170–182.
- Zeller J, Neuss S, Mueller JU, Kuhner S, Holzmann K, Hogel J, Klingmann C, Bruckner T, Triebig G, Speit G. 2011. Assessment of genotoxic effects and changes in gene expression in humans exposed to formaldehyde by inhalation under controlled conditions. *Mutagenesis*, **26**:555–561.
- Zhang L, Beane Freeman LE, Nakamura J, Hecht SS, Vandenberg JJ, Smith MT, Sonawane BR. 2010. Formaldehyde and Leukemia: Epidemiology, Potential Mechanisms, and Implications for Risk Assessment *Environmental and Molecular. Mutagenesis* **51**:181-191.
- Zhang L, Steinmaus C, Eastmond DA, Xin XK, Smith MT. 2009. Review. Formaldehyde exposure and leukemia: A new meta-analysis and potential Mechanisms. *Mutation Research* **681**:150–168.
- 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, China. *Environ Health Perspect* **116**:90–97.



## 9.2 Rapports

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 1999. Toxicological profile for formaldehyde. U.S. Department of Health Service.

Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset). 2007. Valeurs guides de qualité d'air intérieur. Le formaldéhyde. Rapport du groupe d'experts. Avis de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail

Afsset. 2008. Evaluation des risques sanitaires liés à la présence de formaldéhyde dans les environnements intérieurs et extérieurs. Toxicité du formaldéhyde. Etat des connaissances sur la caractérisation des dangers et choix des valeurs toxicologiques de référence.

Afsset (2009) Procédure de qualification des émissions de composés organiques volatils par les matériaux de construction et produits de décoration.

Agence nationale de sécurité sanitaire (Anses). 2011. CLH report Proposal for Harmonised Classification and Labelling Based on Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2. Substance Name: FORMALDEHYDE.

Anses (2013) Concentrations de CO<sub>2</sub> dans l'air intérieur et effets sur la santé. Avis de l'Anses et Rapport d'expertise collective. 294 pages.

Anses. 2015. Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Guide d'élaboration de VTR. Seconde édition. Mise à jour 2015.

Anses (2015) Expertise en appui à l'étiquetage des produits d'ameublement. Avis de l'Anses et Rapport d'expertise collective. 331 pages.

Anses (2016) Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur. Méthode d'élaboration de valeurs guides de qualité d'air intérieur. Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective. Seconde édition. Mise à jour en 2016.

Anses. 2017a. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à une analyse de la meilleure option de gestion des risques professionnels générés par le formaldéhyde (n°CAS 50-00-0).

Anses. 2017b. Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu du travail. Formaldéhyde.

AIRPARIF. Surveillance de la qualité de l'air en Ile-de-France. Rapport d'activités et Résultats. 2004.

Anses. 2017c. Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Elaboration de VTR par inhalation pour le formaldéhyde (CAS n°50-00-0).

Assay Technology (1994), Design rationale and validation scheme, ChemDisk™ personal monitor for aldehydes, Technical report, Document n° 564/568, Edition 9-04-94, 12 p.

Assay Technology (2014a), ChemDisk™ monitor for aldehydes, Technical Insert, Item N° 571, 1 p.

Assay Technology (2014b), ChemExpress™ personal monitor, Document 9169-1, 7/14, 2 p.

Assay technology (2016), 571 Badge Formaldehyde Background Level, <http://www.assaytech.com/571back.htm> (dernier accès mai 2017).

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). 2006a. Assessment of the Carcinogenicity of Formaldehyde [CAS No. 50-00-0]. Bericht zur Bewertung der Karzinogenität von Formaldehyd. Schulte A, Bernauer U, Madle S, Mielke H, Herbst U, Richter-Reichhelm H, Apple KE, Gundert-Remy U.



BfR. 2006b. Toxicological Assessment of Formaldehyde. Opinion of BfR. No. 023/2006 of 30 March 2006.

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

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

Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Formaldehyde, 2-butoxyethanol and 1-tert-butoxy-2-propanol. Vol 88. 2006. Lyon, CIRC.

CIRC. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Vol 100F. 2012. Lyon, CIRC.

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

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

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

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

ECHA (European Chemical Agency). 2012. Committee for Risk Assessment RAC. Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Formaldehyde.

ECHA. <https://echa.europa.eu/fr> . Consulté le 10/09/16.

European Commission. Joint Research Centre (JRC). Final Report. Critical Appraisal of the Setting and Implementation of Indoor Exposure Limits in the EU : The INDEX project. Institute for Health and Consumer Protection, Physical and Chemical Exposure Unit. 337 pages. I-21020 Ispra (VA), Italy. January, 2005b.

European Commission. Joint Research Centre (JRC). HEXPOC : Human Exposure Characterisation of Chemical substances, quantification of exposure routes. Physical and Chemical Exposure Unit, EU 21501 EN. 126 pages. I-21020 Ispra (VA), Italy. 2005c

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

INERIS (2010). Fiches de données toxicologiques et environnementales. Formaldéhyde. INERIS–DRC-01-25590-01DR023.doc. Version N°2-1-mai 53 pages. 2005. Institut National de la Recherche Industrielle et des Risques

LCSQA-INERIS (2008a) Air intérieur. Mesure du formaldéhyde. Rapport pour le LCSQA. LCSQA-INERIS-DRC-DRC-08-94304-15167A

LCSQA-INERIS (2008b) Air intérieur Evaluation des performances métrologiques des appareils de mesure spécifiques de l'air intérieur. Rapport pour le LCSQA. LCSQA-INERIS-DRC-11-118241-07683A,

LCSQA-INERIS (2011). Mesure du formaldéhyde, synthèse des travaux 2010. Note du LCSQA-INERIS. LCSQA-INERIS-DRC-11-118241-04733A

LCSQA-INERIS (2013) Air intérieur – Etude 8/3. Métrologie et niveaux de concentration du formaldéhyde en air intérieur : étude bibliographique. Rapport pour le LCSQA. LCSQA-INERIS-DRC-13-136111-05171A

INRS (2005) Comparaison des seuils olfactifs de substances chimiques avec des indicateurs de sécurité utilisés en milieu professionnel. Institut National de la Recherche et de la Sécurité

INRS (2011). Fiche toxicologique n°7. Aldéhyde formique et solutions aqueuses. Aldéhyde formique et solutions aqueuses. Edition: Mise à jour 2011

INRS MétroPol Formaldéhyde M- 4 (2016) ([www.inrs.fr/metropol](http://www.inrs.fr/metropol), accédé le 8 avril 2016)

Inserm (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale). Susceptibilités génétiques et expositions professionnelles. 2001:41-42.

INSHT-MTA/MA-062/A08 – Métodos de Toma de Muestras y Anàlisis – Determinación de formaldehído en aire – Método de captación en sílica gel impregnada con 2,4-dinitrofenihidracina / cromatografía líquida de alta resolución (2008) ([http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/MetodosAnalisis/Ficheros/MA/mta\\_ma\\_062\\_a08.pdf](http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/MetodosAnalisis/Ficheros/MA/mta_ma_062_a08.pdf), accédé le 11/04/2016)

INSHT- MTA/MA-018/A89 - Métodos de Toma de Muestras y Anàlisis - Determinación de formaldehído en aire - Método espectrofotométrico mediante la sal disódica del ácido 4,5-dihydroxinalftaleno 2,7- disulfónico (ácido cromotrópico) (1989) ([http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/MetodosAnalisis/Ficheros/MA/MA\\_018\\_A89.pdf](http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/MetodosAnalisis/Ficheros/MA/MA_018_A89.pdf), accédé le 11/04/16))

IRSST 295-1 et IRSST 357-1: IRSST Fiche des substances du Guide d'échantillonnage des contaminants de l'air en milieu de travail : Formaldéhyde

(<http://www.irsst.qc.ca/laboratoires/outils-references/contaminants-air-milieu-travail/substance/i/376>, accédé le 11/04/16))

IPCS (International Program on Chemical Safety). 1989. Environmental Health Criteria EHC n°89. Formaldehyde. WHO, UNEP, ILO.

LCPP/LHVP/RATP, 2010. Évaluation de l'exposition des citoyens aux polluants atmosphériques au cours de leurs déplacements dans l'agglomération parisienne: PROGRAMME PRIMEQUAL 2 / PREDIT. Convention n°0762C0047

NF EN 717-1 (2005), Panneaux à base de bois - Détermination du dégagement de formaldéhyde, Partie 1 : Émission de formaldéhyde par la méthode à la chambre, Mars 2005.

NF EN 717-3 (1996), Panneaux à base de bois - Détermination du dégagement de formaldéhyde, Partie 3 : Dégagement de formaldéhyde par la méthode au bocal, Mai 1996.

NF EN 12149 (1997), Revêtements muraux en rouleaux - Détermination de la migration de métaux lourds et certains autres éléments extractibles, de la teneur en chlorure de vinyle monomère et du dégagement de formaldéhyde, Décembre 1997.

NF EN ISO 12460-3 (2016), Panneaux à base de bois — Détermination du dégagement de formaldéhyde — Partie 3 : Méthode d'analyse de gaz, Janvier 2016.

NF EN ISO 12460-4 (2016), Panneaux à base de bois — Détermination du dégagement de formaldéhyde — Partie 4 : Méthode au dessiccateur, Mai 2016.

NF EN ISO 13999-3+A1 (2009), Adhésifs - Méthodes de mesurage rapide des caractéristiques émissives des adhésifs à teneur faible ou nulle en solvants après application, Partie 3 : Dosage des aldéhydes volatiles, Juillet 2009.

NF EN ISO 14184-2 (2011), Textiles - Dosage du formaldéhyde Partie 2 : Formaldéhyde dégagé (méthode par absorption de vapeur), Novembre 2011.

NF EN ISO 15234 (2011), Peintures et vernis - Essais des revêtements et mousses mélamines qui émettent du formaldéhyde Détermination de la concentration à l'équilibre du formaldéhyde dans une petite chambre d'essai, Janvier 2011.

NF EN ISO 17226-3 (2011), Cuir - Dosage chimique du formaldéhyde, Partie 3 : Dosage du formaldéhyde émis par le cuir, Août 2011.

NF ISO 12219-1 (2012), Air intérieur des véhicules routiers Partie 1 : Enceinte d'essai pour un véhicule complet — Spécification et méthode de détermination des composés organiques volatils dans les habitacles d'automobiles, Septembre 2012.

NF ISO 16000-3 (2011), Air intérieur - Dosage du formaldéhyde et d'autres composés carbonyles dans l'air intérieur et dans l'air des chambres d'essai, Partie 3 : Méthode par échantillonnage actif, Décembre 2011.

NF ISO 16000-4 (2012), Air intérieur, Partie 4 : Dosage du formaldéhyde — Méthode par échantillonnage diffusif, Février 2012.

NF ISO 18560-1 (2014), Céramiques techniques — Méthode d'essai pour mesurer les performances des matériaux photocatalytiques semiconducteurs pour purifier l'air selon la méthode de la chambre d'essai dans un environnement d'éclairage intérieur — Partie 1 : Élimination du formaldéhyde, Décembre 2014.

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

NF X70-100-1 (2006), Essais de comportement au feu - Analyse des effluents gazeux, Partie 1 : Méthodes d'analyses des gaz provenant de la dégradation thermique, Avril 2006.

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

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

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

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

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

NICNAS (National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme). 2006. Formaldehyde. Australian Government. Department of Health and Aging. Priority Existing Chemical. Assessment Report No. 28.

NRC (National Research Council of the National Academies). 2014. Review of the formaldehyde assessment in the National Toxicology Program, 12th Report on Carcinogens. The National Academies Press, Washington. ISBN-13: 978-0-309-31227-1.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment). 2014. TSD for Noncancer RELs. Appendix D. Individual Acute, 8-Hour, and Chronic Reference Exposure Level Summaries. December 2008 (updated July 2014).

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment). Determination of Chronic Reference Exposure Level for Airborne Toxicants. Chronic Toxicity Summary. Formaldehyde. 1999a. <http://www.oehha.ca.gov/>. Dernière consultation novembre 2005.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment). Determination of Acute Reference Exposure Level for Airborne Toxicants. Acute Toxicity Summary. Formaldehyde. 1999b. <http://www.oehha.ca.gov/>. Dernière consultation novembre 2005.

OMS (Organisation Mondiale de la Santé). WHO Air Quality Guidelines for Europe, second edition No.91 Formaldehyde. Page 87. 2000.

OMS (Organisation mondiale de la santé). 2010. WHO Guidelines for indoor air quality. Selected pollutants. WHO European Centre for Environment and Health, Bonn Office. WHO Regional Office for Europe. 484 p.

OQAI (Observatoire de la qualité de l'air intérieur) (2006). Campagne nationale Logements : État de la qualité de l'air dans les logements français, Rapport final référencé DDD/SB- 2006-57, Kirchner S., Arenes J-F., Cochet C. *et al.* ; Novembre 2006 – 165 pages

OQAI (2011). Qualité d'air intérieur, qualité de vie. 10 ans de recherche pour mieux respirer. Ouvrage collectif. Kirchner S., Mandin C., Derbez M., Ramalho O., Ribéron J., Dassonville C., Lucas J-P., Ouattara M. ; Août 2011 – 208 pages

OQAI (2017) Base de référence nationale sur la qualité de l'air intérieur et le confort des occupants de bâtiments performants en énergie : OQAI-BPE. Deuxième état descriptif de la qualité de l'air intérieur et du confort de bâtiments d'habitation performants en énergie. Mickaël DERBEZ, Guillaume WYART, Floran DOUCHIN, Olivier RAMALHO, Jacques RIBERON, Séverine KIRCHNER, Corinne MANDIN. Février 2016. Rapport CSTB-OQAI/2016-010

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

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

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

Santé Canada, Environnement Canada. Loi Canadienne sur la Protection de l'Environnement (1999). Liste des substances d'intérêt prioritaire, rapport d'évaluation : formaldéhyde. En40-215/61F. Ministère des Travaux Publics et des Services Gouvernementaux. 123 pages. Février 2001.

Santé Canada. Lignes directrices sur la qualité de l'air intérieur résidentiel, formaldéhyde. Cat.: H128-1/06-432-1F. 3 pages. Avril 2006.

Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. 2016. SCOEL/REC/125. Formaldehyde. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. Bolt HM, Johanson G, Nielsen GD, Papameletiou D, Klein CL. Adopted 30 June 2016.

SKC (2004), EPA IP-6 method update, Publication 1661 Rev 1609, [www.skcinc.com](http://www.skcinc.com), 30 p.

SKC (2004), Formaldehyde sample tubes, Publication 1049 Rev 1305, [www.skcinc.com](http://www.skcinc.com), 1 p.

SKC (2016), Certificate of analysis, Silica Gel, DNPH treated, High purity, Lot 7236, Batch 9668, Publication 5153 Issue 1105, 1 p. (exemple de certificats disponibles en ligne [http://www.skcinc.com/catalog/sorbentlist.php?Select\\_Sorbent=25](http://www.skcinc.com/catalog/sorbentlist.php?Select_Sorbent=25))

SKC (2016b), Certificate of analysis, Tape, DNPH Treated, 500-100, Lot 9849, Batch 12411, Publication 5510, Issue 1506, 1 p. (exemple de certificats disponibles en ligne [http://www.skcinc.com/catalog/sorbentlist.php?Select\\_Sorbent=11](http://www.skcinc.com/catalog/sorbentlist.php?Select_Sorbent=11)).

Supelco (1996), Monitoring Carbonyls in Air Using the LpDNPH S10 Cartridge with Analysis by HPLC, Application Note 92, 2 p.

Supelco (1997), LpDNPH S10, S10x, S10L Cartridges, Product specification, Sigma-Aldrich Co., 2 p.

Supelco (1998), LpDNPH High Capacity Air Monitoring Cartridges, Data Sheet, Sigma-Aldrich Co., 2 p.

Supelco (2008), DSD-DNPH passive sampling device, Commercial note, 2 p.

Supelco (2008), DSD-DNPH application manual, Aldehydes & Ketones Diffusive Sampling Device, Revision 2.0, 11 p.

Supelco (2010), Dual-Bed LpDNPH Air Monitoring ORBO™ Sorbent Tubes, Data Sheet, Sigma-Aldrich Co., 2 p.

Texas Commission on Environmental Quality (TCEQ). 2015. Formaldehyde. CAS Registry Number: 50-00-0. Development Support Document Final, August 7, 2008. Accessible 2013. 24-Hour Reference Value added, September 14, 2015. Prepared by Joseph T. Haney, Jr., M.S., Toxicology Division.

US EPA (1984), Method TO-5 – Method for the Determination of aldehydes and ketones in ambient air using high performance liquid chromatography (HPLC), Environmental Protection Agency, USA, Revision 1.0, April 1984.

US EPA (1989), Method IP-6A - Determination of formaldehyde and other aldehydes in indoor air using a solid adsorbent cartridge, Environmental Protection Agency, USA, Revised 9/30/89.

US EPA (1989) Method IP-6C - Determination of formaldehyde and other aldehydes in indoor air using passive sampling device, Environmental Protection Agency, USA, Revised 9/30/89.

US EPA (1996), Method 0100 - Sampling for formaldehyde and other carbonyl compounds in indoor air, Environmental Protection Agency, USA, Revision 0, December 1996.

US EPA (1996), Method 8315a - Determination of carbonyl compounds by high performance liquid chromatography (hplc), Environmental Protection Agency, USA, Revision 1, December 1996.

US EPA (1999), Compendium Method TO-11A - Determination of Formaldehyde in Ambient Air Using Adsorbent Cartridge Followed by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) [Active Sampling Methodology], Environmental Protection Agency, USA, EPA/625/R-96/010b, January 1999.

WATERS (2007), Determination of Formaldehyde in Ambient Air, Waters Corporation, 4 p.



WATERS (2009), Waters Sep-Pak DNPH Silica Cartridge, Care and Use Manual, Waters Corporation, 11 p.

### 9.3 Thèses et Mémoire

Baudas L. 2016. Odeurs et qualité de l'air intérieur :Quelle modalité d'évaluation ? Mémoire de Master 2 Toxicologie Environnement Santé Université Paris Diderot 2015-2016. Agence Nationale de sécurité sanitaire Alimentation, Environnement, Travail

Marchand C. 2005. Incidences des teneurs en aldéhydes mesurées dans l'air intérieur et extérieur sur des patients sujets à l'asthme. Thèse présentée à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg. Discipline : Chimie – Physique. Soutenue publiquement le 2 décembre 2005.



---

## ANNEXES

---

## Annexe 1 : Données de concentration dans l'air intérieur entre 1990 et 2004

Les tableaux ci-dessous synthétisent les niveaux de concentrations de formaldéhyde mesurés dans différents environnements intérieurs en France pour la population générale (données brutes, hors milieux à pollution spécifique) recensés dans le cadre des premiers travaux d'expertise sur l'élaboration de VGAI pour le formaldéhyde de l'Anses publiés en 2007.

**Tableau 31: Synthèse des principaux résultats issus des études françaises (1990-2001) relatives à la pollution intérieure en formaldéhyde**

Auteur (année)	Ville	Saison	Mesures répétées	Durée prélèvement	Mode recrutement / population	Méthodologie	N	Type de local	Résultats ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )	
									C <sub>int</sub>	C <sub>Ext</sub>
Cicolella (1998)	Nancy	Novembre	non	5 j	Volontariat	Passif (Radiello®)	10	Logement (chambre)	25,3	2,98
Parat (1993)	Paris	1 an	oui	?	1 immeuble climatisé + 1 immeuble ventilé naturellement	?	?	Immeubles de bureaux	Climatisé C <sub>maximale</sub> = 90 Ventilation naturelle C <sub>maximale</sub> = 50	- -
Laurent (1993)	Paris	Hiver + été	oui	1 h 7 j	Critères géographiques et bâti	Actif Passif (Tenax)	10	Ecoles + crèches	46 ± 32 60 ± 46	17 ± 12 -
Grimaldi (1992)	Marseille	Eté + hiver	oui	30 minutes matin et soir	?	Passif (SEP-PAK C18)	1	Ecole maternelle	Eté Matin : 32,6 ± 24,6 AM : 24,8 ± 20,8 Hiver Matin : 19,7 ± 9,3 AM : 17,9 ± 3,6	5,9 ± 2,6 8,4 ± 3,5 4,5 ± 2,8 4,7 ± 3,6
		Eté + hiver	oui	30 minutes matin et soir	?	Passif (SEP-PAK C18)	1	Université	Eté Matin : 3,8 ± 3,7 AM : 6,4 ± 8,2 Hiver Matin : 6,4 ± 3,2 AM : 7,4 ± 1,9	18,8 ± 12,2 19,4 ± 10,3 9,0 ± 2,9 14,8 ± 7,5
Barguil (1990)	Paris	Hiver + été	oui	24 h	Volontariat	Actif	9	Habitat	18	9

Source : [Mosqueron, 2001]

**Tableau 32: Concentrations moyennes ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) mesurées dans l'air intérieur des bâtiments en France au cours de la période 2001 – 2004**

Concentrations moyennes ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) en formaldéhyde, mesurées dans l'air intérieur des bâtiments en France au cours de la période 2001-2004 (Source : [Mosqueron, 2004a])

Nom de l'étude et/ou laboratoire responsable	Type de bâtiment*	Ville ou région	Sous-groupe de population, de bâtis ou saison	Concentration
Sentinelles	H	Lille Dunkerque Marseille Grenoble	Hiver/Eté	1,5/7,0
LHVP-LHSP	H	Paris	Appartements	27,7
LHVP-LHSP	H	Paris	Appartements et maisons	-
Drassif-LHVP	C	Paris	Salle des enfants Cuisine	14,9 11,7

Nom de l'étude et/ou laboratoire responsable	Type de bâtiment*	Ville ou région	Sous-groupe de population, de bâtis ou saison	Concentration
Atmosf'air	C	Bourgogne	Printemps (P) été (E)	20,1 (P) à 39,6 (E)
INERIS	E	Seine et Marne		20 à 25
ISAAC	E	6 villes		22 à 32 <sup>(1)</sup>
EDF-CETIAT	B	Paris		20 à 500
LHVP-LHSP	B	Paris		-
Atmosf'air	ERP	Bourgogne	Mairie	17,8 (P) à 41,6 (E)
			Bar	21,8 (E) à 44,4 (P)
			Salle de sport	6,7 (E) à 10,6 (P)
			MJC	12,2 (P) à 12,7 (E)
			Cafétéria	
			Cinéma (salles)	10,6 (P) à 32,8 (E)
Atmosf'air	T	Bourgogne	Habitacle voiture	7,3 (E) à 14,3 (P)
<i>OQAI campagne pilote</i>	<i>H</i>			24

\* H = Habitat C = crèches E = écoles B = immeubles de bureaux ERP = établissement recevant du public  
T = moyens de transports

<sup>(1)</sup> résultats préliminaires

Campagnes de mesure du formaldéhyde dans les établissements scolaires de petites enfances de la ville de Strasbourg :

Ecoles maternelles (n=53)	27 µg.m <sup>-3</sup>
Moyennes Ecoles élémentaire (n=58)	22 µg.m <sup>-3</sup>
Moyennes lieux d'accueil de la petite enfance (n= 33)	18 µg.m <sup>-3</sup>

Moyennes sur 48h (Mesures du 17 novembre au 16 décembre 2004 et du 04 janvier au 27 janvier 2005)

Source : Campagne de mesure du formaldéhyde dans les établissements scolaires et d'accueil de petite enfance de la ville de Strasbourg : bilan des niveaux mesurés, N Leclerc, juin 2005, ASPA 05061301, [www.atmo-alsace.net](http://www.atmo-alsace.net)

Au niveau international, la synthèse des principaux résultats des études relatives à la pollution intérieure en formaldéhyde fait état de concentrations médianes de l'ordre de 20 à 70  $\mu\text{g.m}^{-3}$  [Mosqueron et Nedellec, 2004b].

**Tableau 33 : Comparaison des concentrations médianes de formaldéhyde ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) dans l'air intérieur de logements en Europe et aux Etats-Unis**

Etude	GerES*			SIAQ**	NHEXAS***	EXPOLIS****
	1985-1986	1991-1992	2003			
Année	1985-1986	1991-1992	2003	1999	Arizona 1995 - 1997	Helsinki 1996 - 1997
Concentrations médianes	55	70	36	24	21	41,6

\*GerES : German Environmental Survey, Allemagne ; \*\*SIAQ : Survey of Indoor Air Quality, Grande Bretagne ; \*\*\*NHEXAS : National Human Exposure Assessment Survey, USA ; \*\*\*\*EXPOLIS: Exposure Distribution of Adult Urban Populations, Europe

Les concentrations relevées dans les écoles, les crèches et autres lieux publics sont également très variables.

Les concentrations maximales moyennées sur plusieurs jours (2 à 5 jours) rapportées dans les deux revues bibliographiques de Mosqueron et Nedellec (2002 ; 2004b) varient de 3  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (universités) à 60  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (écoles et crèches) (données Europe et Etats-Unis). Dans une étude récente (mesures 2004 et 2005) de l'ASPA de Strasbourg, le formaldéhyde a été mesuré dans les écoles (maternelles, élémentaires) et dans les établissements de petite enfance. Les résultats montrent des moyennes de formaldéhyde mesurées sur 48 heures de 23  $\mu\text{g.m}^{-3}$ , jusqu'à 54  $\mu\text{g.m}^{-3}$  en fonction des sites et des salles [ASPA 2005].

Des données recueillies dans le rapport HEXPOC mentionnent une moyenne des concentrations dans l'air intérieur, tous types de bâtiments confondus, de 79,3  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (déviations standard  $\pm 71,4 \mu\text{g.m}^{-3}$ ). De façon plus détaillée, ils donnent respectivement pour les bâtiments récents (inférieurs à 5 ans), les bâtiments anciens (plus de 5 ans), les bâtiments sans isolation urée-formol, et les bâtiments avec isolation urée-formol, des moyennes de 196  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (déviations standard  $\pm 120,9 \mu\text{g.m}^{-3}$ ), 46,8  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (déviations standard  $\pm 1,8 \mu\text{g.m}^{-3}$ ), 32  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (déviations standard  $\pm 15,6 \mu\text{g.m}^{-3}$ ), 64  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (déviations standard  $\pm 48,5 \mu\text{g.m}^{-3}$ ). Les durées de mesurages ne sont pas indiquées [European Commission 2005c].

**Tableau 34 : Concentrations dans l'air intérieur (pas de spécificité des bâtiments)**

Concentrations moyennes en $\mu\text{g.m}^{-3}$	Lieux	Références
39,9	New Mexican Metropolitan zone, résidences, bureaux, musées	Baez <i>et al.</i> 2003
35,9	Canada, air intérieur résidentiel (5 études)	Santé Canada 2000
79,0	Allemagne, salons résidentiels	Hoffmann <i>et al.</i> 2000
22,7	Finlande, Expolis, résidentiel et bureaux	Jantunen <i>et al.</i> 1999
21,0	Etats-Unis, étude NHEXAS	Gordon SM 1999
40,0	Rio de Janeiro	Brickus <i>et al.</i> 1998

Concentrations moyennes en $\mu\text{g.m}^{-3}$	Lieux	Références
45,5	Californie, Etats-Unis, maisons, bâtiments publics et bureaux	ARB 1992
27,4	Hong Kong, divers bâtiments (maison, bureaux, magasins, restaurants, école)	Lee <i>et al.</i> 2002
80,0	général	Stock and Mendez, 1985
200	Finlande	Niemala, 1985
110	Canada	Dumont <i>et al.</i> 1984
56,5	Etats-Unis (maisons résidentielles)	Grimsrud <i>et al.</i> 1983
65,0	Pays-Bas	Cornet 1982
38,5	Etats-Unis	Offerman <i>et al.</i> 1982
270	Pays-Bas	Dept. Nat. Housing and Phys. Planning, 1981

Très peu d'études françaises ont mesuré les concentrations intérieures en formaldéhyde dans les bureaux.

Les quelques travaux publiés rapportent des concentrations très élevées variant de 200 à 600  $\mu\text{g.m}^{-3}$  [Kirchner 1995 ; 6 immeubles de bureaux parisiens] et de 30 à 500  $\mu\text{g.m}^{-3}$  [Ginestet 2003 ; 1 immeuble de bureau parisien et 1 immeuble de bureaux lyonnais]. D'autres mesures effectuées par le LCPP (non publiées) ont révélé que, en situation de plainte, des symptômes peuvent être ressentis par la population pour des concentrations de formaldéhyde de l'ordre de 60  $\mu\text{g.m}^{-3}$  (personnes occupant des bureaux présentant un mobilier neuf, jour et nuit, et présentant des démangeaisons et une irritation oculaire). Les teneurs mesurées sur 72 heures par capteur passif étaient de 60 à 65  $\mu\text{g.m}^{-3}$  de formaldéhyde, de 30  $\mu\text{g.m}^{-3}$  d'acétaldéhyde et de 80  $\mu\text{g.m}^{-3}$  d'hexaldéhyde.

Concernant le milieu professionnel à pollution non spécifique, les données issues de l'OMS, et reprises par le Nordic Council of Ministers (2003), montrent que les concentrations mesurées varient de l'ordre de 30 à 60  $\mu\text{g.m}^{-3}$ .

Il existe très peu de travaux rapportant des mesures de formaldéhyde dans les habitacles automobiles. En France, Atmosf'Air Bourgogne a réalisé deux mesures par capteur passif dans une voiture, en été d'une part (concentration mesurée de 14,3  $\mu\text{g.m}^{-3}$ ), puis en hiver (7,3  $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) [Atmosf'Air Bourgogne 2003]. Dans une étude strasbourgeoise, les concentrations de formaldéhyde ont été mesurées par prélèvement actif sur cartouche DNPH dans des habitacles automobiles en stationnement (moyenne des 2 mesures = 13,9  $\mu\text{g.m}^{-3}$ ), dans une circulation dense (moyenne des 2 mesures = 26,8  $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) et en trafic fluide (moyenne des 2 mesures = 16,6  $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) [Marchand 2006]. Les quelques travaux étrangers disponibles sont en accord avec ces valeurs : concentrations dans des habitacles de voitures en Corée de l'ordre de 22  $\mu\text{g.m}^{-3}$  [Jo 2002].

## Annexe 2 : Proposition de VGAI françaises (2007) – analyse des valeurs existantes

### VGAI Court terme

Lors de la proposition de VGAI pour le formaldéhyde en 2007 ainsi que l'évaluation des risques sur la santé pour la population générale en 2008, les valeurs suivantes avaient été analysées :

- Santé Canada a construit sa valeur guide de 2006 pour des expositions d'une heure sur un LOAEL, alors que dans la même étude, une relation dose-réponse a été identifiée, avec un NOAEL à  $625 \mu\text{g.m}^{-3}$ . Il est légitime de s'interroger sur l'opportunité d'utiliser le NOAEL plutôt que le LOAEL pour construire une valeur guide (cela aurait donné une valeur guide à  $60 \mu\text{g.m}^{-3}$ ), méthode généralement utilisée quand un NOAEL est disponible.
- L'OEHHA proposait en 1999 une VTR de  $94 \mu\text{g.m}^{-3}$ . Elle résultait de la prise en compte de la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la concentration qui correspondait à un taux de réponse de 5 % chez les volontaires sains et de l'application d'un facteur d'évaluation de 10.
- L'ATSDR propose en 1999 une VTR de  $50 \mu\text{g.m}^{-3}$ , sur la base d'un LOAEL de  $0,5 \text{ mg.m}^{-3}$  concernant les irritations des voies respiratoires et une inflammation infraclinique. Les personnes volontaires présentaient une hypersensibilité cutanée au formaldéhyde. Dans un souci de protection de la plus grande partie de la population, c'est un atout important.

La comparaison des VTR de l'OEHHA et de l'ATSDR montre qu'il existe une variabilité pour les effets de type irritatif, les différences d'un individu à l'autre pouvant également être liées au fait que la mesure de l'irritation est réalisée à partir de questionnaires, ce qui la rend très subjective.

La valeur de l'OEHHA était issue d'une construction modélisée très pertinente, utilisant l'ensemble de la relation dose-réponse mise en évidence et est cohérente avec les valeurs guides analysées.

La valeur proposée par l'ATSDR avait été retenue pour la proposition de VGAI car elle comprenait des individus sensibles dans la population d'étude, et l'effet critique retenu avait été mesuré à l'aide de paramètres biologiques (signes inflammatoires mis en évidence par l'analyse du liquide de lavage nasal). De plus, l'utilisation du NOAEL dans l'étude de Santé Canada et l'application d'un facteur de sécurité de 10 aurait conduit à une cohérence avec la VTR de l'ATSDR.

### VGAI Long terme

Lors de la proposition de VGAI pour le formaldéhyde en 2007 ainsi que l'évaluation des risques sur la santé pour la population générale en 2008, les valeurs suivantes avaient été analysées :

- Le groupe INDEX a proposé une valeur guide de  $1 \mu\text{g.m}^{-3}$  sans distinction de durée d'exposition. Ce groupe a décidé de l'utilisation d'un facteur de sécurité de 3 supplémentaire appliqué à la VTR de l'OEHHA pour tenir compte d'une plus grande sensibilité des enfants aux effets du formaldéhyde. Rappelons que l'OEHHA a déjà appliqué un facteur de 10 intra espèce pour la construction de sa VTR, qui tient compte des différences de réponses (liés aux modes de vie, aux caractéristiques génétiques et aux différences de sensibilités). De plus, cette sensibilité accrue des enfants est encore équivoque au regard des données de la littérature. S'il a été suggéré la possibilité d'un risque accru de certains types de pathologies respiratoires liées à l'exposition des enfants au formaldéhyde (notamment avec la mise en évidence d'une diminution du débit expiratoire de pointe), les études sont encore peu nombreuses pour conclure à un lien de causalité.



- Santé Canada a proposé une VG fondée sur une étude ayant investigué l'association entre exposition au formaldéhyde et hospitalisation pour asthme chez de jeunes enfants. Dans cette étude, il existe un facteur de confusion dans la sélection des cas, car dans la littérature, il est dit qu'environ 2/3 des nourrissons siffleurs n'ont plus d'asthme après 6 ans. Ces enfants ne sont probablement pas tous de vrais asthmatiques. Par ailleurs, la fragilité de cette étude est grande dans la définition des cas (nourrissons inclus pour le diagnostic de l'asthme), leurs modalités de recrutement et l'estimation de l'exposition (une mesure sur 8 heures après l'apparition de la pathologie). Enfin, le développement de l'asthme est un effet plutôt grave par rapport aux effets retenus habituellement pour la construction d'une valeur guide. Il serait préférable de retenir des effets qui apparaissent pour des expositions plus faibles. La valeur de  $50 \mu\text{g.m}^{-3}$  proposée ne peut donc être sélectionnée.
- les ERU de l'OEHHA et de l'US EPA ont été construits sur la base d'une hypothèse d'absence de seuil, pour les carcinomes des cellules squameuses des cavités nasales chez le rat, à l'aide d'un modèle linéaire (notamment le modèle LMS). Bien que l'OEHHA ait effectué une transposition d'espèce tenant compte des différences de dosimétrie animal/homme, la base du calcul n'est pas en concordance avec l'hypothèse de seuil admise aujourd'hui par la communauté scientifique, pour les cancers du nasopharynx ;
- L'ERU de Santé Canada a été construit sur la base d'un modèle biologique plus complexe prenant en compte le mécanisme d'action du formaldéhyde. Cependant, l'effet cancérigène n'a pas été considéré comme critique pour la construction de la VGAI par le groupe de travail du fait que d'autres effets (irritations, sensibilisation...) peuvent survenir pour des expositions plus faibles. Il ne peut donc être retenu pour la proposition de la VGAI ;
- La concentration tumorigène de Santé Canada est une concentration correspondant à l'augmentation de 5 % de l'incidence des rats présentant des tumeurs. Cette concentration tumorigène n'est pas adaptée à la construction d'une valeur guide sur la base d'un autre effet que le cancer.
- L'OEHHA propose une VTR de  $3 \mu\text{g.m}^{-3}$ . Elle est fondée sur un NOAEL, corrigé linéairement du temps d'exposition, de  $30 \mu\text{g.m}^{-3}$ , auquel est appliqué un facteur de sécurité intra espèce de 10.
- L'ATSDR propose une MRL de  $10 \mu\text{g.m}^{-3}$ . A partir d'un LOAEL de  $300 \mu\text{g.m}^{-3}$ , un facteur d'évaluation global de 30 est appliqué (FE de 10 pour la variabilité intra espèce et FE de 3 pour l'utilisation d'un LOAEL)

La comparaison des deux VTR de l'OEHHA et de l'ATSDR montre que les études clés (Holmstrom, 1989 ; Wilhelmsson et Holmstrom, 1992) ont été conduites par la même équipe et que les résultats sont assez similaires à l'exception du groupe exposé au formaldéhyde et aux poussières de bois. La différence entre ces 2 VTR provient de l'utilisation par l'ATSDR d'un LOAEL plutôt que du NOAEL mais surtout, de l'ajustement du NOAEL par l'OEHHA pour tenir compte de la différence d'exposition (travailleurs exposés 8h par jour, 5 jours sur 7, versus population générale exposée de manière continue tous les jours). Le choix d'utiliser un tel facteur n'est d'ailleurs pas argumenté mais suit plutôt une démarche appliquée régulièrement par l'organisme. Cet ajustement est réalisé en utilisant une loi de Haber à la puissance 1, supposant que l'effet observé est proportionnel au produit de la concentration par le temps. Concernant l'effet irritatif local toutefois, plusieurs études affirment qu'il serait dépendant de la concentration en formaldéhyde plutôt que de la dose totale et/ou du temps d'exposition, tant pour les symptômes ressentis [OEHHA 1999a ; ATSDR 1999 ; Shusterman 2006] que pour le score de gravité des lésions de la muqueuse nasale [Holmstrom 1989].

### Annexe 3 : Support technique : présentation détaillée des méthodes de mesure dans l'air des environnements intérieurs

#### Annexe 3.1 : Méthode 1 - : Prélèvement actif par pompage au travers d'une cartouche imprégnée de 2,4 dinitrophénylhydrazine, désorption à l'acétonitrile, analyse par chromatographie en phase liquide et détection UV

Tableau 35 : Paramètres descriptifs de la méthode 1

		NF ISO 16000-3	EPA IP6A	EPA 0100/8315A	EPA TO-11A
<b>Gaz/vapeur - Aérosol - Mixte</b>		<i>GAZ</i>			
<b>Actif / passif</b>		<i>ACTIF</i>			
<b>Prélèvement</b>	<b>Système de prélèvement</b>	Prélèvement actif sur cartouches gel de silice imprégné de DNPH, formation de dérivé hydrazone  <i>Recommandation : ≥ 350 mg gel de silice (avec ≥ 0,29% DNPH m/m) et D/L &lt; 1:1</i>	Prélèvement actif sur cartouches gel de silice imprégné de DNPH, formation de dérivé hydrazone  <i>Sep-Pak (de préférence), Thermosorb/F 60-80-mesh Florisil (magnesium silicate) imprégné de DNPH (2 mg/cartouche)</i>	Prélèvement actif sur cartouches gel de silice imprégné de DNPH, formation de dérivé hydrazone  <i>Sep-Pak (de préférence), Thermosorb/F, LpDNPH</i>	Prélèvement actif sur cartouches gel de silice imprégné de DNPH, formation de dérivé hydrazone.  <i>Validation avec Sep-Pak Waters entre 1 et 3 mg DNPH/cartouche</i>
	<b>Débit</b>	≤ 1,5 L/min (chute 19 kPa, pb si pompes autonomes) 0,5 à 1,2 L/min Typique : 1 L/min ou 0,8 L/min (2 tubes série) Chute de pression > 8 kPa à 1 L/min	≤ 1,5 L/min (chute 19 kPa, pb si pompes autonomes) 0,5 à 1,2 L/min max 1 L/min @24h Typique : 1 L/min ou 0,8 L/min (2 tubes série)	0,5 à 1,2 L/min (max 1,5 L/min)	0,1 - 2 L/min Typique 1 L/min ou 0,8 L/min (2 tubes en série)
	<b>Volume</b>	--	10 L à 1000 L attention saturation et perçage à forte C		
	<b>Durée</b>	5 min à 24 h	5 min à 24 h		5 min à 24 h
<b>Analyse</b>	<b>Préparation échantillon</b>	Désorption 5 mL Acétonitrile			
	<b>Technique d'analyse</b>	HPLC/UV absorption à 360 nm			

	NF ISO 16000-3	EPA IP6A	EPA 0100/8315A	EPA TO-11A
<b>Paramètres analytiques</b>	colonne C18 inverse quantification externe étalons FA-DNPH Préc: stabilité t(rétention) < 2% Gradients solvants 70% méthanol/30% eau ou 60% acétonitrile/40% eau			Préc: stabilité t(rétention) < 7%

Tableau 36 : Données de validation de la méthode 1

Données de validation	NF ISO 16000-3	EPA IP6A	EPA 0100/8315A	EPA TO-11A
<b>Domaine de validation</b>	1 µg/m <sup>3</sup> - 1 mg/m <sup>3</sup> (recommandation) 10 µg/m <sup>3</sup> - 1 mg/m <sup>3</sup> (NF EN 13999-3+A1)			
<b>Coefficient de désorption / Efficacité de désorption / Taux de récupération</b>	<i>Préc: Efficacité &gt; 95 % @ 1,5 L/min</i> Taux de récupération sur cartouches dopées (n = 12) 0,5 µg : 89 % (CV= 6 %) 5 µg : 97,2 % (CV = 3,56 %) 10 µg : 97,5 % (CV = 2,15 %)	<i>Préc : Taux de récupération cartouches dopées &gt; 80%</i>	96% (CV=19%) @ 160 µg/L dopé	<i>Préc : Taux de récupération cartouches dopées &gt; 80% &gt;95% pour débits &lt; 2 L/min</i> Taux de récupération sur cartouches dopées (n = 12) 0,5 µg : 89 % (CV= 6 %) 5 µg : 97,2 % (CV = 3,56 %) 10 µg : 97,5 % (CV = 2,15 %)
<b>Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage</b>	N.A.			
<b>Données de stabilité du débit d'échantillonnage</b>	N.A.			
<b>Rétrodiffusion</b>	N.A.			

Données de validation	NF ISO 16000-3	EPA IP6A	EPA 0100/8315A	EPA TO-11A
<b>Capacité / Volume de claquage</b>	Préc: Capacité cartouche > 75 µg Utilisation de tubes en série (prec: < 15% retrouvés dans le 2nd tube) Vp < 500 L (spécifications Sep-Pak Waters, pour C = 100ppb) Préc : Tubes en série contrôle ≤ 25 % (NF EN 13999-3+A1) Pas de claquage à 60 L sur Sep-Pak (Gavin et al, 1995)	Max 200 µg HCHO (75% du DNPH en masse)	Max 200 µg HCHO (75% du DNPH en masse)	75 µg HCHO pour 50% de DNPH consommé Max 200 µg HCHO (75% du DNPH en masse) 77 µg (Sep-Pak, >85%HR) pour 1 mg DNPH, valable aussi LpDNPH 55 µg (Sep-Pak, <10%HR) --> 2/3 capacité = 37 µg <37 µg tube SKC
<b>Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)</b>	Préc: linéarité de 0,05 µg/ml à 20 µg/ml @ 25 µL injectés, r > 0.999 Linéarité de 0,6 à 18,5 µg/mL r = 0.9999 réanalyse possible après dilution avec une nouvelle injection d'un aliquote de l'éluat	Linéarité de 0,6 à 18,5 µg/mL r = 0.9999		Linéarité de 0,6 à 18,5 µg/mL r = 0.9999
<b>Essais de conservation et de stockage avant analyse</b>	Stabilité cartouches 6 mois à 4 °C, sans lumière (avant prélèvement) < 30 jours au frais sans lumière dans boîte hermétique ou sachet plastique thermosoudable (après prélèvement) T < 10 °C, max de 14 jours (NF EN 13999-3+A1)	conservation 90 jours au froid avant utilisation réfrigération et < 30 jours (15 jours SKC update) éluat < 30 jours	Conservation 90 jours au froid avant utilisation Réfrigération et < 30 jours Analyse des éluats < 3 jours Transport < 2 jours	Conservation au froid avant prélèvement réfrigération et < 15 jours éluat < 30 jours
<b>Conditions environnementales</b>	lumière directe du soleil (artefacts) Prélèvement à T > 10 °C ou réchauffer cartouche Pas d'effet HR qq soit saison	Utilisation d'un tube chauffé en amont si T < freezing 10 à 100°C	Utilisation d'un tube chauffé en amont si T < 15°C	Eviter l'exposition à la lumière naturelle Pas d'effet HR (25% - 90%), mais biais négatif si HR < 25% Risque de condensation si HR > 90% Température 10 - 100 °C Utilisation d'un tube chauffé en amont si T < freeze (voir systématique)

Données de validation		NF ISO 16000-3	EPA IP6A	EPA 0100/8315A	EPA TO-11A
<b>Sélectivité / Interférences</b>		<p>Sélectivité selon cdts HPLC+solvants Autres composés réagissant avec DNPH (aldéhydes, cétones) avec même temps de rétention, mais principalement NO2</p> <p>Interférence négative avec O3 (utilisation de piège KI)</p> <p><i>Préc : Contamination des cartouches (blanc) &lt; 0,15 µg</i> analyse conjointe obligatoire de blanc soustraction du blanc systématique Niveau de blanc moyen = 0,13 µg (CV = 46%, n = 33)</p>	<p>Sélectivité selon cdts HPLC+solvants Autres composés réagissant avec DNPH (aldéhydes, cétones) avec même temps de rétention</p> <p>Interférence négative avec O3 (utilisation de piège KI)</p> <p><i>Préc : Contamination des cartouches (blanc) &lt; 0,15 µg</i> Tubes SKC &lt; 0,15 µg certifiés (SKC update) analyse conjointe obligatoire de blanc et soustraction du blanc systématique Blanc : analyse de 3 cartouches / lot <i>Préc: utilisation de cartouches Sep-Pak (waters)</i></p>	<p>Acétone, 2,4-dinitroanaline Ozone (piège KI)</p> <p>Niveau de blanc</p>	<p>Interférence O3 même à faible concentration (piège KI) Si PM &gt; 50 µg/m3 --&gt; pb de débit possible</p> <p>Contamination du blanc &lt; 0,15 µg HCHO Qualité acétonitrile &lt; 1,5 ng/mL HCHO analyse de 3 blancs de lot</p>
<b>Spéciation</b>		Oui selon conditions chromatographiques			
<b>Conditions de détermination de la VGAI</b>	<b>Estimation de l'incertitude élargie</b>	<p><i>Préc : Répétabilité analytique CV ≤ ±20% @ &lt;0,5 µg/ml</i> <i>ou ≤ ±10% @ &gt;1 µg/ml (max de 15% TO-11A)</i></p> <p>Fidélité analytique (45 injections étalons) : CV = 0,85%</p> <p>Analyse en triple de 12 échantillons exposés : CV = 10,9%</p> <p>CV(interlabo) = 12,6 % @ 5,93 mg (n = 31)</p> <p>Duplicats (n = 405) :  Ecart relatif moyen  = 11,8 % (mesures ambiantes), RSD = ± 0.07 ppb</p> <p>Justesse moyenne (n = 14) = +6,2 % (-0,4 % à +28 %, tubes contrôles dopés 0,9 à 5,3 ppbv)</p> <p>Incertitude de la méthode d'analyse =</p>	--	--	<p>Analyse en triple de 12 échantillons exposés : CV = 10,9%</p> <p>Duplicats (n = 405) :  Ecart relatif moyen  = 11,8 % (mesures ambiantes), RSD = ± 0.07 ppb</p> <p>Justesse moyenne (n = 14) = +6,2 % (-0,4 % à +28 %, tubes contrôles dopés 0,9 à 5,3 ppbv)</p> <p>Fidélité analytique (45 injections étalons) : CV = 0,85%</p> <p><i>Préc : Répétabilité analytique CV ≤ ±15%</i></p>

Données de validation		NF ISO 16000-3	EPA IP6A	EPA 0100/8315A	EPA TO-11A
		6 % à 12 % (NF EN 13999-3+A1)			
	<b>Limite de détection</b>	Déterminée selon la variation de la masse résiduelle de formaldéhyde (3 x écart-type) 0,31 µg/cartouche (Sep-Pak) Soit 4 µg/m <sup>3</sup> pour 30 min à 1,5 L/min Ou 3 µg/m <sup>3</sup> pour 1 h à 1 L/min Ou 0,5 µg/m <sup>3</sup> pour 4 h à 0,5 L/min	--	--	Déterminée selon la variation de la masse résiduelle de formaldéhyde (3 x écart-type) 0,31 µg/cartouche (Sep-Pak) Soit 4 µg/m <sup>3</sup> pour 30 min à 1,5 L/min Ou 3 µg/m <sup>3</sup> pour 1 h à 1 L/min Ou 0,5 µg/m <sup>3</sup> pour 4 h à 0,5 L/min
	<b>Limite de quantification</b>	Déterminée selon la variation de la masse résiduelle de formaldéhyde (3 x écart-type) 0,73 µg/cartouche (Sep-Pak) Soit 13 µg/m <sup>3</sup> pour 30 min à 1,5 L/min Ou 10 µg/m <sup>3</sup> pour 1 h à 1 L/min Ou 5 µg/m <sup>3</sup> pour 4 h à 0,5 L/min	--	--	Déterminée selon la variation de la masse résiduelle de formaldéhyde (3 x écart-type) 0,73 µg/cartouche (Sep-Pak) Soit 13 µg/m <sup>3</sup> pour 30 min à 1,5 L/min Ou 10 µg/m <sup>3</sup> pour 1 h à 1 L/min Ou 5 µg/m <sup>3</sup> pour 4 h à 0,5 L/min
<b>Informations complémentaires</b>		Pratique, très utilisée, facile à mettre en œuvre, cartouches disponibles sur le marché Niveaux de blancs variables selon type de cartouches et lots			



### Annexe 3.2 : Méthode 8 - : Prélèvement passif sur une cartouche imprégnée de 2,4 dinitrophénylhydrazine, désorption à l'acétonitrile, analyse par chromatographie en phase liquide et détection UV

Tableau 37 : Paramètres descriptifs de la méthode 8

	NF ISO 16000-4 / OSHA Badge UME <sub>x</sub> 100 / GMD 570 (SKC)	EPA IP6C Badge EPA-PSD	Radiello (165) (Sigma-Aldrich)	OSHA ChemDisk-571 (Assay technology)	OSHA DSD-DNPH (Supelco)	
<b>Gaz/vapeur - Aérosol - Mixte</b>	Gaz					
<b>Actif / passif</b>	Passif					
<b>Prélèvement</b>	<b>Système de prélèvement</b>	Prélèvement par diffusion du formaldéhyde sur échantillonneur passif imprégné de DNPH, formation de dérivé hydrazone Papier de cellulose, chargé de gel de silice imprégné de DNPH composé de 2 parties une exposée pour l'échantillon et l'autre non exposée servant de blanc	Prélèvement par diffusion du formaldéhyde sur échantillonneur passif imprégné de DNPH, formation de dérivé hydrazone Double Papier de cellulose, chargé de gel de silice imprégné de DNPH. Une série de barrières à diffusion contrôle le débit d'échantillonnage.	Prélèvement par diffusion du formaldéhyde sur échantillonneur passif imprégné de DNPH, formation de dérivé hydrazone préleveur radial, Florisil imprégné de DNPH, diffusion contrôlée par un corps diffusif	Prélèvement par diffusion du formaldéhyde sur échantillonneur passif imprégné de DNPH, formation de dérivé hydrazone Badge comportant un filtre en fibre de verre imprégné de DNPH.	Prélèvement par diffusion du formaldéhyde sur échantillonneur passif imprégné de DNPH, formation de dérivé hydrazone Cartouche remplie de particules de gel de silice imprégné de DNPH, diffusion radiale à travers une membrane poreuse en polyéthylène fritté
	<b>Débit</b>	<i>Préconisé : indépendant de C, de HR &lt; 80% et de v = 0,02 m/s</i> UMEx 100 / GMD 570 25,2 ml/min (cv=6,7%) (Ex, Levin et al, 1988) indépendant de C (70 - 3700 µg/m <sup>3</sup> ) indépendant de t (15 - 480 min) 28,6 mL/min (±7,6 %) entre 15 min et 24 h (F) (SKC, 2004) 20,4 mL/min entre 1 à 7 jours (F) (SKC, 2004) (HR = 10-80%, v = 0,05 – 1 m/s, orientation, C = 5 ppb – 5 ppm, validation 60 ppb – 3	<b>103 mL/min</b> (Mulik, 1999)	<b>98,8 mL/min</b> (±13,8% inc.) (F/Ex) testé entre 10 et 60 µg/m <sup>3</sup> entre 1,6 et 57 µg sur tube entre 1444 et 9977 min à 25°C, 50% HR, et 0,45 m/s 98,7 mL/min (Vignau-Laulhere, 2015)	<b>13.56 ± 0.45 (OSHA)</b> 16,2 mL/min (AssayTech, 2014)	71,9 mL/min (Supelco) <b>70,45 ± 1,58 mL/min (OSHA)</b>

		NF ISO 16000-4 / OSHA Badge UME <sub>x</sub> 100 / GMD 570 (SKC)	EPA IP6C Badge EPA-PSD	Radiello (165) (Sigma-Aldrich)	OSHA ChemDisk-571 (Assay technology)	OSHA DSD-DNPH (Supelco)
		ppm) <b>Vérification OSHA = 29,77 mL/min (2,1%CV, 23°C, 78%HR, 0,4 m/s)</b>				
	<b>Volume</b>	--	--	--	--	--
	<b>Durée</b>	<i>Préconisé : 24 à 72 h</i> GMD 570 : 15 min à 72 h (risque saturation au-delà) (Levin, 1988) UMEx 100 : 15 min à 7 jours (SKC, 2004)	3 jours à 1 an	15 min à 7 jours (Radiello) Non conseillé ≤ 8 h (Chiappini, 2011)	15 min à 8 h (Assay Tech) Testé entre 5 min et 10 h (OSHA)	8 h à 7 jours (Supelco) Testé entre 5 min et 10 h (OSHA)
<b>Analyse</b>	<b>Préparation échantillon</b>	Extraction 3 mL acétonitrile avec agitation pdt 1 min Extraction 2 mL acétonitrile +15 min agitation (OSHA)	Extraction 5 mL acétonitrile 30 min / ultrasons	2 mL acétonitrile pdt 30 min	2 mL + 15 min agitation (OSHA)	5 mL acétonitrile (Supelco) 2 mL + 15 min agitation (OSHA)
	<b>Technique d'analyse</b>	HPLC/UV absorption 360 nm ou 365 nm	HPLC/UV absorption 360 nm	HPLC/UV absorption 360 nm		HPLC/UV absorption 360 nm
	<b>Paramètres analytiques</b>	colonne C18 inverse quantification externe étalons FA-DNPH Préc: stabilité t(rétention) < 2% Gradients solvants 70% méthanol/30% eau ou 60% acétonitrile/40% eau	colonne C18 inverse quantification externe étalons FA-DNPH Préc: stabilité t(rétention) < 2% Gradients solvants 70% méthanol/30% eau ou 60% acétonitrile/40% eau	colonne C18 inverse quantification externe étalons FA-DNPH	colonne C18 inverse quantification externe étalons FA-DNPH	colonne C18 inverse quantification externe étalons FA-DNPH Gradient eau/acétonitrile 60/40

Tableau 38 : Données de validation de la méthode 8

Données de validation	NF ISO 16000-4 / OSHA Badge UME <sub>x</sub> 100 / GMD 570 (SKC)	EPA IP6C Badge EPA-PSD	Radiello (165) (Sigma-Aldrich)	OSHA ChemDisk-571 (Assay technology)	OSHA DSD-DNPH (Supelco)
<b>Domaine de validation</b>	<p><i>Préconisations :</i> 3 µg/m<sup>3</sup> à 1 mg/m<sup>3</sup> (24 h) 1 µg/m<sup>3</sup> à 330 µg/m<sup>3</sup> (72 h) autre échantillonneur (&lt; 24 h)</p> <p>GMD 570 : 1 à 3700 µg/m<sup>3</sup> (Levin, 1988) Domaine de mesure accessible : 224 - &gt;30000 µg/m<sup>3</sup> @30 min 28 - &gt;4000 µg/m<sup>3</sup> @4 h</p>	Non renseigné	<p>Domaine de mesure accessible :</p> <p>452 - &gt;19000 µg/m<sup>3</sup> @ 30min 57 - 2379 µg/m<sup>3</sup> @4 h</p>	<p>Domaine de mesure accessible :</p> <p>270 - &gt;36000 µg/m<sup>3</sup> @30 min 34 - 4600 µg/m<sup>3</sup> @4 h</p>	<p>Domaine de mesure accessible :</p> <p>19 - 37000 µg/m<sup>3</sup> @30 min 9,5 - 18450 µg/m<sup>3</sup> @1 h 2,4 - 4600 µg/m<sup>3</sup> @4 h</p>
<b>Coefficient de désorption / Efficacité de désorption</b>	<p><i>Préc : &gt;95% (filtre imprégné) ou &gt;85% (dopage HCHO-DNPH)</i> GMD 570 : 99 % (Levin, 1988) UMEx 100 (SKC, 2004) : 100% (CV=3,95%) (F) OSHA: 99,3 % et 100,3 % pour des niveaux de dopage variant de 0,05 à 12,4 µg.</p>	<i>Préc : &gt;80% (dopage)</i>	intégré dans l'incertitude du débit d'échantillonnage	OSHA: 99,5 % et 100,5 % pour des niveaux de dopage variant de 0,007 à 5,7 µg	OSHA: 99,5 % et 100,6 % pour des niveaux de dopage variant de 0,01 à 31,3 µg.
<b>Taux de récupération</b>					
<b>Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage</b>	<p>concentration de formaldéhyde comprise entre 0,06 et 3 ppm, entre 10 % et 80 % d'humidité relative et une vitesse de vent comprise entre 0,05 et 1 m/s. Masse/badge comprise entre 0,04 et 40 µg (Levin, 1988)</p> <p>concentration de formaldéhyde de 1,87 mg/m<sup>3</sup> à 23 °C et 78 % HR sur des durées variables entre 5 min et 10 heures. Masse/badge comprise entre 0,28 et 33 µg. Les valeurs de débit sont exprimées pour T = 25 °C et une pression de 1 atm et une</p>	Non renseigné	<p>98,7 ± 2,8 mL/min (Vignau-Laulhere, 2015) 98,8 ± 13,6 mL/min (Ex) (FSM, 2000) testé entre 10 et 60 µg/m<sup>3</sup> entre 1,6 et 57 µg sur tube entre 1444 et 9977 min à 25°C, 50% HR, et 0,45 m/s</p>	<p>concentration de formaldéhyde de 1,87 mg/m<sup>3</sup> à 23 °C et 78 % HR sur des durées variables entre 5 min et 10 heures. Masse/badge comprise entre 0,13 et 15 µg. Les valeurs de débit sont exprimées pour T = 25 °C et une pression de 1 atm et une vitesse d'air de</p>	<p>concentration de formaldéhyde de 1,87 mg/m<sup>3</sup> à 23 °C et 78 % HR sur des durées variables entre 5 min et 10 heures. Masse/badge comprise entre 0,66 et 79 µg. Les valeurs de débit sont exprimées pour T = 25 °C et une pression de 1 atm et une vitesse d'air de 0,4 m/s (OSHA)</p>

Données de validation	NF ISO 16000-4 / OSHA Badge UMEEx 100 / GMD 570 (SKC)	EPA IP6C Badge EPA-PSD	Radiello (165) (Sigma-Aldrich)	OSHA ChemDisk-571 (Assay technology)	OSHA DSD-DNPH (Supelco)
	vitesse d'air de 0,4 m/s (OSHA)			0,4 m/s (OSHA)	
Données de stabilité du débit d'échantillonnage	8,06% (OSHA)	Non renseigné	Incertitude élargie 13,8 % (FSM, 2000) CV = 2,8 % (Vignau-Laulhere, 2015)	7.71 % (OSHA)	7.54 % (OSHA)
Rétrodiffusion	Exposition 1 h HCHO @ 1,9 mg/m <sup>3</sup> + 3h air zéro, 76%HR (3,4 µg/badge) : Tx recup = 101,3% Aucune perte due à la rétrodiffusion	Non renseigné	Mesures de débits à différents t et C sans variation du débit Forcément limitée du fait de la réaction de dérivation Pas de rétrodiffusion	Exposition 1 h HCHO @ 1,9 mg/m <sup>3</sup> + 3h air zéro, 76%HR (2,4 µg/badge) : Tx recup = 100,7% Aucune perte due à la rétrodiffusion	Exposition 1 h HCHO @ 1,9 mg/m <sup>3</sup> + 3h air zéro, 76%HR (16 µg/badge) : Tx recup = 100,6% Aucune perte due à la rétrodiffusion
Capacité / Volume de claquage	<b>SKC ~29 µg HCHO</b> >10h @ 1,5ppm HCHO (33 µg) OSHA 42 µg d'après Mullen (2013)	Non renseigné	<b>&gt; 56 µg (FSM, 2000)</b> 395 µg (Mullen, 2013)	<b>&gt; 15 µg (OSHA)</b> 100 µg (Mullen, 2013 ; Assaytech, 1994 et 2014)	150 µg HCHO (Supelco) 146 µg (Mullen, 2013) <b>&gt; 78 µg (OSHA)</b>
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	OSHA: 0,002 et 15,67 µg/mL d'acétonitrile soit 0,004 à 31,34 µg/support	Non renseigné	1000 - 4000000 µg/m <sup>3</sup> min (méthode)	OSHA: 0,002 et 15,67 µg/mL d'acétonitrile soit 0,004 à 31,34 µg/support	OSHA: 0,002 et 15,67 µg/mL d'acétonitrile soit 0,004 à 31,34 µg/support

Données de validation	NF ISO 16000-4 / OSHA Badge UME <sub>x</sub> 100 / GMD 570 (SKC)	EPA IP6C Badge EPA-PSD	Radiello (165) (Sigma-Aldrich)	OSHA ChemDisk-571 (Assay technology)	OSHA DSD-DNPH (Supelco)
<p><b>Essais de conservation et de stockage avant analyse</b> <b>Taux de récupération après stockage</b></p>	<p>Avant prélèvement : ≤ 6 mois @ -4°C / -18°C sans lumière (filtres imprégnés) (12 mois @ 4 °C selon SKC) Après prélèvement : &lt; 2 semaines @ 4°C (éluat max 3 jours) &lt; 3 semaines @ 4 °C (SKC) &lt; 1 mois @ 4 °C (Levin, 1988, pour GMD 570) Tx récup=93,8% (17 jours@23°C, OSHA) Tx recup=94,3% (17 jours@4°C,OSHA) Eluat stable &gt; 24h</p>	<p>Non renseigné</p>	<p>Avant: 6 mois @ 4°C Après: 60 jours @ 4°C (essai sur 6 cartouches) Eluat stable 42 jours @ 4°C  OQAI: Perte de 8 % (conservation 1 mois contre 15 jours @ 4 °C) Perte de 24 % (conservation T ambiante contre 4 °C sur 15 jours)</p>	<p>Tx récup=93,9% (17 jours@23°C, OSHA) Tx recup=97,8% (17 jours@4°C,OSHA) Eluat stable &gt; 24h</p>	<p>Tx récup=94,4% (17 jours@23°C, OSHA) Tx recup=97,9% (17 jours@4°C,OSHA) Eluat stable &gt; 24h</p>
<p><b>Conditions environnementales</b></p>	<p>Vitesse d'air requise ≥ 0.02 m/s UMEx 100 / GMD 570 : pas d'effet significatif de la vitesse d'air de 0,05 à 1 m/s ni de l'orientation parallèle, ou perpendiculaire, pas d'effet HR (10% - 80%) et pas d'effet T (10 à 30 °C) HR &gt; 10% nécessaire (OSHA) et O<sub>3</sub> &lt; 0,5 ppm nécessaire (OSHA) Correction systématique de T et P (OSHA) Pour une humidité relative &lt; 20 %, le taux de récupération chute proportionnellement pour atteindre à 5 % RH la valeur de 76 %.</p>	<p>Non renseigné</p>	<p>Equation de correction T Pas d'effet HR (15% - 90%) Pas d'effet vitesse d'air (0,1 - 10 m/s)</p>	<p>Effet de la température sur le résultat est ≤ 5 % entre 0 et 50 °C. Pas d'effet de l'humidité entre 20 % et 80 % HR (AssayTech, 2014) Correction systématique de T et P (formule OSHA) Pour une humidité relative &lt; 20 %, le taux de récupération chute proportionnellement pour atteindre à 5 % RH la valeur de 66 %.</p>	<p>Faible effet positif de la vitesse du vent entre 0 et 5 m/s entraînant une légère augmentation de la masse collectée de formaldéhyde avec une variation relative de 5,5 % (Uchiyama, 2004). Correction systématique de T et P (formule OSHA) Pour une humidité relative &lt; 20 %, le taux de récupération chute proportionnellement pour atteindre à 5 % RH la valeur de 77 %.</p>

Données de validation	NF ISO 16000-4 / OSHA Badge UME <sub>x</sub> 100 / GMD 570 (SKC)	EPA IP6C Badge EPA-PSD	Radiello (165) (Sigma-Aldrich)	OSHA ChemDisk-571 (Assay technology)	OSHA DSD-DNPH (Supelco)
<b>Sélectivité / Interférences</b>	Autres aldéhydes/cétones non séparées avec même temps de rétention et absorbance à 360 nm <i>Ozone (pas d'interférences, fonction de l'échantillonneur et de la durée de prélèvement), vérifier si apparition de pics avant pics HCHO-DNPH</i> Interférence négative O <sub>3</sub> (utiliser si O <sub>3</sub> < 0,5 ppm), Tx de récupération = 87,3 % @ 719 ppb O <sub>3</sub> Interférence négative du méthanol contenue dans les solutions de formaline	Autres aldéhydes/cétones non séparées avec même temps de rétention et absorbance à 360 nm Ozone (pas d'interférences, fonction de l'échantillonneur et de la durée de prélèvement), vérifier si apparition de pics avant pics HCHO-DNPH	Effet O <sub>3</sub> faible si [O <sub>3</sub> ] < 0,1 ppm sinon équation correction du débit	Interférence négative O <sub>3</sub> (utiliser si O <sub>3</sub> < 0,5 ppm), Tx de récupération = 87,3 % @ 719 ppb O <sub>3</sub> Interférence négative du méthanol contenue dans les solutions de formaline	Interférence négative O <sub>3</sub> (utiliser si O <sub>3</sub> < 0,5 ppm), Tx de récupération = 87 % @ 719 ppb O <sub>3</sub> Interférence négative du méthanol contenue dans les solutions de formaline
<b>Spéciation</b>	oui selon conditions chromatographiques				



Données de validation		NF ISO 16000-4 / OSHA Badge UME <sub>x</sub> 100 / GMD 570 (SKC)	EPA IP6C Badge EPA-PSD	Radiello (165) (Sigma-Aldrich)	OSHA ChemDisk-571 (Assay technology)	OSHA DSD-DNPH (Supelco)
Conditions de détermination de VGAI	Estimation de l'incertitude élargie	<p>Reproductibilité temps de rétention : écart relatif &lt; ± 10 %</p> <p>Fidélité de répétition &lt; 10 %</p> <p>Répétabilité analytique CV ≤ ±15-20 % @ &lt;0,5 µg/ml ou ≤ ±10 % @ &gt;1 µg/ml</p> <p>UMEx 100 / GMD 570 : CV inter-réplicats = 1 % à 9 % (27 – 1100 µg/m<sup>3</sup>, n = 6, 3 sites intérieurs) CV = 6,2 % à 8,7 % (7 à 10 µg/m<sup>3</sup>, 3 maisons) CV inter-réplicats = 0,8 % à 10,9 % (7 à 48 µg/m<sup>3</sup>, n = 4, 5 pièces) Comparaison avec actif : écart relatif &lt; -10% de 27 à 1100 µg/m<sup>3</sup> (20 h) Autres comparaisons = +13% et +14% (24h) Reproductibilité 6 badges = 2%-5%</p> <p>Justesse -7% à +1,6% Erreur de 0,051 µg pour m compris entre 3,92 et 31,34 µg/cartouche</p> <p>Incertitude globale (OSHA) à 6,6 µg/badge 16% (si T et P connus), 17% (T connu), 22% (P connu), 23% (T et P inconnus)</p>	<p>Comparaison passif / actif : PSD(EPA) / Sep-Pak Ecart = -0,7 à -3,9 µg/m<sup>3</sup> (pour C° = 25 à 34 µg/m<sup>3</sup>) (n = 4, 3 x 12 h)</p>	<p>OQAI : Réplicats (n = 6) dans 12 logements CV &lt; 8,2 % Incertitude de mesure &lt; 25 % pour C compris entre 9 et 85 µg/m<sup>3</sup> (7 jours) Incertitude-type = 11,9 % (Vignau-Laulhere, 2015)</p> <p>Comparaison avec méthode active (Sep-Pak DNPH), écart relatif varie de +15 % à +42 % sur 8 heures (concentrations de 7,6 à 40 µg/m<sup>3</sup>, soit 0,4 à 1,9 µg/support), et de -23 % à +41 % sur 48 heures (concentrations de 6,7 à 57,6 µg/m<sup>3</sup>, soit 1,9 à 16 µg/support) (Chiappini, 2011).</p>	<p>Incertitude globale (OSHA) à 3 µg/badge 15,3 % (si T et P connus), 16,3% (T connu), 21,6% (P connu), 22,3% (T et P inconnus)</p>	<p>Incertitude globale (OSHA) à 15,6 µg/badge 14,8 % (si T et P connus), 15,9% (T connu), 21,2% (P connu), 22% (T et P inconnus)</p>

Données de validation		NF ISO 16000-4 / OSHA Badge UME <sub>x</sub> 100 / GMD 570 (SKC)	EPA IP6C Badge EPA-PSD	Radiello (165) (Sigma-Aldrich)	OSHA ChemDisk-571 (Assay technology)	OSHA DSD-DNPH (Supelco)
	<b>Limite de détection</b>	UME <sub>x</sub> 100 / GMD 570 : 0,2 ppb@24h (8.9 ng) 1 µg/m <sup>3</sup> @72h SKC : 200 ppb @ 15 min / 5 ppb @ 8 h / 2 ppb @ 24 h 14,9 ng sur tube (OSHA) soit 2,08 µg/m <sup>3</sup> @8h ou 110 µg/m <sup>3</sup> @15min Niveau de contamination : soustraction du blanc requise (< 0,085 µg selon SKC), la masse résiduelle de la partie non exposée augmente avec le niveau d'exposition (OSHA) masse résiduelle = 0,065 ± 0,020 µg (analyse certificats SKC) <b>Soit LOD = 0,06 µg (soit 67 µg/m<sup>3</sup> @30 min / 8,4 µg/m<sup>3</sup> @4 h)</b>	non renseigné	0,1 µg/m <sup>3</sup> @ 7 jours (Radiello) 0,6 µg/m <sup>3</sup> @ 7 jours (OQAI-CNL) Masse résiduelle < 0,1 µg selon Radiello m = 0,384 ± 0,071 µg (Kirchner et al., 2007) m = 0,31 ± 0,13 (Chiappini, 2011 ; Vignau-Laulhere, 2015) m (intralots) = (0,08 - 0,58) ± 0,134 (OQAI) <b>Soit LOD = 0,4 µg (soit 135 µg/m<sup>3</sup> @30 min ou 17 µg/m<sup>3</sup> @4 h)</b>	2,25 ng (OSHA, DLOP) Entre 0,01 et 0,04 µg (Lee, 2016) masse résiduelle = 0,028 ± 0,011 µg (certificats AT) <b>Soit LOD = 0,03 µg/badge (soit 74 µg/m<sup>3</sup> @30 min ou 9,2 µg/m<sup>3</sup> @4 h)</b>	0,13 ppb @ 24 h (Uchiyama, 1999) 3,56 ng (OSHA, DLOP) m résiduelle < 0,1 µg (Supelco) m résiduelle = 0,038 ± 0,0027 µg (Onishi, 2007) m résiduelle = 0,072 ± 0,0036 µg (Butsugan, 2009) <b>Soit LOD = 0,01 µg (soit 4,7 µg/m<sup>3</sup> @30 min ou 0,6 µg/m<sup>3</sup> @4 h)</b>
	<b>Limite de quantification</b>	49,5 ng (OSHA) ne tient pas compte de la variation des blancs 6,93 µg/m <sup>3</sup> @4h (OSHA) <b>LOQ déduit de masse résiduelle = 0,20 µg (soit 224 µg/m<sup>3</sup> @30 min ou 28 µg/m<sup>3</sup> @ 4 h)</b>	non renseigné	0,7 µg/m <sup>3</sup> @ 7 jours (Kirchner, 2007) <b>LOQ déduite de m(intralots) = 1,34 µg (soit 452 µg/m<sup>3</sup> @30 min ou 57 µg/m<sup>3</sup> @4 h)</b>	7,49 ng (OSHA, RQL) soit 2,3 µg/m <sup>3</sup> @4 h Entre 0,03 et 0,21 µg/badge (Lee, 2016) <b>Soit LOQ = 0,11 µg/badge (soit 270 µg/m<sup>3</sup> @30 min ou 34 µg/m<sup>3</sup> @4 h)</b>	0,42 ppb @24 h (Uchiyama, 1999) 11,9 ng (OSHA, RQL) <b>LOQ déduite de m résiduelle = 0,04 µg (soit 19 µg/m<sup>3</sup> @30 min ; 9,5 µg/m<sup>3</sup> @ 1h ou 2,4 µg/m<sup>3</sup> @4 h)</b>
<b>INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES</b>		Levin (1988) Gavin (1995) Berry (1996) SKC (2004, 2017)	Mulik et al (1999)	FSM (2000, 2006) Kirchner (2007) ; Ramalho (2006) ; OQAI Chiappini (2011) ; Fable (2012) Vignau-Laulhere	Assay technology (1994, 2014, 2017) Lee (2016)	Uchiyama (1999, 2004) Supelco (2008)

<b>Données de validation</b>	NF ISO 16000-4 / OSHA Badge UMEEx 100 / GMD 570 (SKC)	EPA IP6C Badge EPA-PSD	Radiello (165) (Sigma-Aldrich)	OSHA ChemDisk-571 (Assay technology)	OSHA DSD-DNPH (Supelco)
			(2015)		

## Annexe 4 : Présentation des méthodes de mesure en continu et de détection pour la mesure du formaldéhyde (INERIS, 2013<sup>39</sup>)

Les méthodes en continu					
Méthode	Principe	Détection	Résolution temporelle	Limite de détection	Commentaire / Application
Spectrométrie Com	DOAS	UV/VIS	Qq s	ng m <sup>-3</sup>	Encombrant et couteux / peu adapté à l'AI, labo, réactivité, recherche sources
Spectrométrie Com	IRTF	IR	Qq s	ng m <sup>-3</sup>	Encombrant et couteux, peu adapté à l'AI, labo, réactivité, recherche sources
Spectrométrie Com	TDLAS	IR	Qq s	ng m <sup>-3</sup>	Encombrant et couteux, peu adapté à l'AI, labo, réactivité, recherche sources
Spectrométrie Com	LIFS	IR	Qq s	ng m <sup>-3</sup>	Encombrant et couteux, peu adapté à l'AI, labo, réactivité, recherche sources
Détecteur portable à diode / Dev	Dérivatisation MBTH	UV	5 minutes	0,1 µg m <sup>-3</sup>	Interférence acétaldéhyde, Portable AI, réactivité, recherche sources
Analyseur Dev	Réaction de Trautz-Schorigin	Chimieluminescence	2 minutes	0,8 µg m <sup>-3</sup>	Encombrement NR AI, réactivité, recherche sources
Analyseur Dev		Fluo	10 minutes	0,1 µg m <sup>-3</sup>	Encombrement NR AE, AI, réactivité, recherche sources
Analyseur Dev	Injection sous flux,	spectrométrie et fluorométrie	7 minutes	0,6 µg m <sup>-3</sup>	Portable, léger AE, AI, réactivité, recherche sources

<sup>39</sup>[https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwiut-jBs87UAhXL1RoKHUUCAsUQFggmMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.lcsqa.org%2Fsystem%2Ffiles%2Fdrc-13-136111-05171a\\_formaldehyde\\_biblio.pdf&usq=AFQjCNG4VVCiQw7Dxg-U1UTDIewglCq1xQ&cad=rja](https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwiut-jBs87UAhXL1RoKHUUCAsUQFggmMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.lcsqa.org%2Fsystem%2Ffiles%2Fdrc-13-136111-05171a_formaldehyde_biblio.pdf&usq=AFQjCNG4VVCiQw7Dxg-U1UTDIewglCq1xQ&cad=rja) ;

Méthode	Principe	Détection	Résolution temporelle	Limite de détection	Commentaire / Application
Spectrométrie de masse Com	PTR-MS	MS	Qq s	Utilisation controversée pour le formaldéhyde	Encombrant et couteux, peu adapté à l'AI, labo, réactivité, recherche sources
Aerolaser Com	Réaction de Hantsch	Fluo	Qq minutes	0,1 µg m <sup>-3</sup>	Lourd à mettre en œuvre en AI, labo, réactivité, recherche sources
Analyseur Dev	Réaction de Hantsch	Fluo	10 minutes	0,1 µg m <sup>-3</sup>	Autocalibration intégrée AE, AI, réactivité, recherche sources
Analyseur Dev	Réaction de Hantsch	Fluo	10 minutes	0,8 µg m <sup>-3</sup>	Adapté à des mesures aéroportées, robuste, Lourd à mettre en œuvre en AI
Interscan Com	Electrochimie		Seconde	Dizaine de µg m <sup>-3</sup>	Portable, léger / Peu précis mais pratique pour AI, outil de diagnostic rapide et pratique
Analyseur In'Air solution Dev	Dérivatisation	Fluo	Qq minutes	Qq µg m <sup>-3</sup>	Miniaturisation en cours, commercialisation prévue pour septembre 2013 AE, AI, réactivité, recherche sources
Analyseur IRCELYon Dev	Colorimétrie	UV	~5 minutes	Qq µg m <sup>-3</sup>	Pas parfaitement sélective, effets mémoire réactivité, recherche sources, nécessite miniaturisation pour application AI
Balises Fireflies® Com	Mesure des COV légers en équivalent formaldéhyde	Electrochimie	Qq s	10 µg m <sup>-3</sup>	Peu encombrant, léger / Outil non spécifique mais adapté à la mise en œuvre aisée de diagnostics rapides

Méthode	Principe	Détection	Résolution temporelle	Limite de détection	Commentaire / Application
Formaldemeter Com	Electrochimie		Qq s	60 µg m <sup>-3</sup>	Interférence avec les alcools Méthode qualitative, diagnostique rapide
FP-30 Com	Colorimétrie	photométrie	30 min	6 µg m <sup>-3</sup>	Méthode qualitative, diagnostique rapide
Kitagawa 710 Com	Colorimétrie		30 min	10 µg m <sup>-3</sup>	Méthode qualitative, diagnostique rapide
Détecteur Dev	Oxydation du formaldéhyde sur une nanosonde de V2Ti4O3	Cataluminescence	Seconde	60 µg m <sup>-3</sup>	Méthode qualitative, diagnostique rapide
Biodétecteur Dev	Conductimétrie		Seconde	60 µg m <sup>-3</sup>	Méthode qualitative, diagnostique rapide



**Les méthodes de détection****Les méthodes indirectes**

Prélèvement	Support	Débit/durée de prélèvement	Extraction	Analyse	Limite de détection	Commentaire / Application
Tubes Dräger actif Com	Colorimétrie	2 min	NR	NR	60 µg m <sup>-3</sup>	LQ élevée, de nombreux interférents (acétaldéhyde, styrene, acroleine...) <i>Expo travailleur</i>
Tubes Dräger passif Com	Biocapteur	2 h	NR	NR	60 µg m <sup>-3</sup>	LQ élevée, interférences faibles <i>Expo travailleur</i>
Biodétecteur passif Dev	Ampérométrie réaction enzymatique avec la FDH	~10 mL min <sup>-1</sup> 120 min	NR	NR	NR	<i>Méthode qualitative, diagnostique rapide</i>
Détecteur passif Dev	Colorimétrie Réaction avec la AHMT	3 min	NR	photodiode	50 µg m <sup>-3</sup>	LQ élevée <i>Méthode qualitative, diagnostique rapide</i>
Détecteur passif Dev	Réactif de Schiff	24 h	NR	Absorbance	50 µg m <sup>-3</sup>	<i>Méthode qualitative, diagnostique rapide</i>

## Notes

---





Agence nationale de sécurité sanitaire  
de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
14 rue Pierre et Marie Curie  
94701 Maisons-Alfort Cedex  
[www.anses.fr](http://www.anses.fr) / [@Anses\\_fr](https://twitter.com/Anses_fr)