

Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Évaluation 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]

- **Avis de l'Afsset**
- **Rapport d'expertise collective**

))) afsset.)))

Décembre 2008



Le Directeur général par interim

Maisons-Alfort, le 09/12/2008

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

**Relatif à la proposition 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**

L'Afsset a pour mission de contribuer à assurer la sécurité sanitaire dans le domaine de l'environnement et du travail et d'évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter. Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque.

L'Afsset a été saisie dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST) par le ministère chargé du travail afin de mener la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP).

Présentation de la question posée

L'Afsset a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour une vingtaine de substances dont le formaldéhyde.

Contexte

Le comité scientifique européen chargé de mener l'expertise en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques (CSLEP ou SCOEL dans sa dénomination anglaise) a rendu un avis sur les effets sanitaires du formaldéhyde en février 2008. Ce comité européen a recommandé, sur la base d'une analyse des effets sanitaires, une valeur limite (8 heures) de 0,2 ppm (soit 0,25 mg/m³) et une valeur limite court terme (VLCT) sur 15 minutes de 0,4 ppm (soit 0,5 mg/m³) (cf SCOEL/SUM/125). Le comité européen ne propose pas d'attribuer une mention peau pour le formaldéhyde.

Par ailleurs, l'Afsset a été saisie le 24 novembre 2004 par les ministères chargés de la santé et de l'écologie afin de procéder à une évaluation des risques sanitaires liés à la présence de formaldéhyde dans les environnements intérieurs et extérieurs. Le champ de cette saisine a été étendu le 30 décembre 2004 par le ministère chargé du travail aux aspects relatifs à l'exposition des travailleurs. Dans le cadre de ces saisines, l'Afsset a publié en juillet 2008 un rapport de synthèse sur la toxicité du formaldéhyde et un rapport sur l'évaluation des risques sanitaires en population générale. L'évaluation des risques sanitaires pour les travailleurs est encore en cours d'instruction et les résultats sont prévus pour la fin de l'année 2008.

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) » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

L'Afsset a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » l'instruction de cette saisine. Ce dernier a mandaté deux rapporteurs parmi les experts de ce CES pour la réalisation de rapports de synthèse.

Les travaux des rapporteurs ont été soumis régulièrement au CES. Les rapports produits tiennent compte des observations et éléments complémentaires transmis par les autres membres du CES et par le groupe de travail de l'Afsset en charge de l'évaluation des risques du formaldéhyde.

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

Cet avis est basé sur « le rapport d'expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » de juillet 2008, portant sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le formaldéhyde. Ce rapport a été adopté par le comité d'experts spécialisé le 03 juillet 2008.

Avis et recommandations de l'Afsset

Conformément aux conclusions du rapport d'expertise collective de son Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », l'Afsset recommande pour le formaldéhyde :

- de fixer une **valeur limite (8h) de 0,2 ppm** (soit 0,25 mg/m³) ;
- de fixer une valeur limite court terme sur 15 min (**VLCT) de 0,4 ppm** (soit 0,5 mg/m³) ;
- de ne pas attribuer de mention peau.

Il est recommandé de fixer une valeur limite (8h) réglementaire pour le formaldéhyde à 0,2 ppm (soit 0,25 mg/m³), soit une valeur inférieure à la valeur actuellement applicable par la circulaire du 12 juillet 1993, afin de prévenir d'éventuels effets irritants sur le tractus respiratoire, événements précurseurs dans le mécanisme à seuil retenu pour le développement des cancers du nasopharynx associés à cette substance.

Il est par ailleurs recommandé de fixer une VLCT à 0,4 ppm (soit 0,5 mg/m³), soit une valeur inférieure à la valeur actuellement applicable par la circulaire du 12 juillet 1993, afin de limiter les pics d'exposition et de prévenir d'éventuels effets irritants oculaires (effet le plus sensible en terme d'irritation pour le formaldéhyde).

La mention « peau » pour le formaldéhyde n'est pas retenue en raison de la forte réactivité du formaldéhyde au site de contact, la contribution de cette voie d'exposition à un éventuel effet systémique apparaissant alors comme négligeable. L'Afsset tient cependant à souligner que le formaldéhyde est un sensibilisant par voie cutanée (ce qui est précisé par un étiquetage mentionnant la phrase de risque R43).

En outre, après analyse, il est conclu qu'il existe des méthodes de mesure validées convenant pour l'évaluation des expositions professionnelles. Ces méthodes permettent non seulement la mesure de la valeur limite 8 heures de 0,2 ppm (soit 0,25 mg/m³) mais également celle de la VLCT sur 15 min à 0,4 ppm (soit 0,5 mg/m³).

Le Directeur général par intérim



Henri POINSIGNON

**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**

FORMALDEHYDE [N° CAS : 50-00-0]

**RAPPORT
d'expertise collective**

**CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en
milieu professionnel »**

Juillet 2008

Mots clés

VLEP, valeurs limites, fixation, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, expertise collective, formaldéhyde, effets sur la santé, métrologie, méthodes de mesure, lieu de travail, valeur référence, formaldéhyde

ADOPTION DU RAPPORT D'EXPERTISE PAR LE COMITE D'EXPERTS SPÉCIALISES

Le présent rapport d'expertise collective a été adopté par le Comité d'experts spécialisés (CES) « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 03/07/2008 :

Président

M. François Paquet

Membres

M. Stéphane Binet ;
Mme Michèle Bisson ;
Mme Brigitte Diers ;
Mme Marie Donnadieu-Claraz ;
M. Pierre-Olivier Droz ;
M. Michel Falcy ;
Mme Françoise Falson ;
M. Antony Fastier ;
M. Jean-Marie Haguenoer ;
M. Benoît Hervé-Bazin ;
Mme Yuriko Iwatsubo ;
Mme Saadia Kerdine-Roemer ;
M. Christian Lecarpentier ;
Mme Tatiana Macé ;
Mme Mireille Matrat ;
Mme Catherine Nisse ;
Mme Florence Pillière ;
Mme Marie-Odile Rambourg ;
M. Jean-Paul Sandino ;
M. Michel Sloïm ;
M. Alain Soyez ;
Mme Muriel Stoklov ;
Mme Maylis Telle-Lamberton ;
M. Claude Viau ;
M. Raymond Vincent.

PARTICIPATION AFSSET

Coordination scientifique

Mme Mounia El Yamani – secrétaire scientifique du CES – Afsset

Mme Dominique Brunet – Afsset

Contribution scientifique

Mme Muriel Mazzuca – Afsset

M. Hugues Modelon – Afsset

Mme Amandine Paillat – Afsset

Mme Anne Thuret – Afsset

Secrétariat administratif

Mme Véronique Quesnel – Afsset

PREAMBULE

Le dispositif français d'établissement des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) comporte trois phases successives et distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante confiée à l'Afsset ;
- une phase d'élaboration par le ministère chargé du travail d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil supérieur de prévention des risques professionnels (CSPRP) et de la Commission nationale d'hygiène et de sécurité du travail en agriculture (CNHSTA) qui permet de déterminer d'éventuels délais d'application liés aux problèmes de faisabilité technico-économique.

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST).

Les VLEP telles que recommandées par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », consistent à déterminer des niveaux de concentration de polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération de la santé est négligeable. Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs. Ces niveaux de concentration sont déterminés en considérant que la population exposée (les travailleurs) est une population homogène qui ne comprend ni d'enfants ni de personnes âgées.

Ces niveaux de concentration sont déterminés par les experts du CES à partir des informations disponibles dans des études épidémiologiques, cliniques ou toxicologiques. La détermination de ces concentrations sans effet pour la santé humaine nécessitent généralement de choisir des facteurs de sécurité applicables aux valeurs identifiées directement par les études. Le choix de ces facteurs permet de prendre en compte un certain nombre d'éléments d'incertitude inhérents à la démarche d'extrapolation conduite dans le cadre d'une évaluation des effets sanitaires des substances chimiques sur l'Homme.

Deux types de valeurs sont recommandées par le CES :

- une valeur limite d'exposition professionnelle-8 heures (VLEP-8h) : il s'agit, sauf indication contraire, de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration d'un agent chimique, dans l'air de la zone de respiration d'un travailleur au cours d'une journée de travail de 8 heures.

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie), la VLEP-8h est censée protéger à moyen et long termes, la santé des travailleurs exposés régulièrement et ce pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré.

- une valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) : il s'agit d'une valeur limite correspondant à une exposition mesurée sur une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation) sur la santé dus à des pics d'exposition.

Ces deux types de valeurs sont exprimés :

- soit en mg/m^3 , c'est-à-dire en milligrammes d'agent chimique par mètre cube d'air pour les gaz et les vapeurs et en ppm (parties par million), c'est-à-dire en centimètres cube d'agent chimique par mètre cube d'air ;
- soit en mg/m^3 uniquement, pour les aérosols liquides et solides.
- soit en fibres par cm^3 (f/cm^3) pour les matériaux fibreux.

La VLEP-8h peut être dépassée sur de courtes périodes à condition de ne pas dépasser la VLCT quand elle existe.

Le CES évalue également la nécessité d'attribuer ou non une mention « peau » en plus des VLEP lorsqu'une pénétration cutanée importante est possible. Cette mention indique la nécessité de prendre en compte cette voie d'exposition dans l'évaluation de l'exposition et, le cas échéant, de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (telles que le port de gants de protection). La pénétration cutanée des substances n'est pas prise en compte pour la détermination des niveaux de valeurs limites atmosphériques et peut donc potentiellement entraîner des effets sanitaires indépendamment du respect de ces dernières.

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. Les différents protocoles permettant de mesurer des niveaux d'exposition sur les lieux de travail sont classés en fonction des différents types de méthodes mises en œuvre. Ces méthodes sont ensuite évaluées et classées en fonction de leur conformité aux exigences de performance définies par la norme EN 482 : « Atmosphère des lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques » de 2006. Le classement est réalisé selon deux catégories :

- la catégorie 1 pour des méthodes entièrement validées : fiabilité, précision, spécificité, sensibilité, conservation des prélèvements...
- la catégorie 2 pour des méthodes indicatives : des critères de validation ne sont pas précisés dans le protocole ou ne sont pas suffisamment explicités.

Les méthodes de catégorie 1 sont celles qui sont recommandées de façon préférentielle pour les contrôles d'exposition en référence à des VLEP réglementaires contraignantes. En l'absence de méthodes de catégorie 1, les méthodes de catégorie 2 sont recommandées pour les contrôles d'exposition en référence à des VLEP réglementaires indicatives.

SOMMAIRE

EXPERTISE COLLECTIVE :	10
SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS	10
Présentation de la question posée	10
Organisation de l'expertise	10
Description de la méthode.....	11
Conclusions de l'expertise collective.....	11
Abréviations	13
Glossaire :	14
A - Rapport d'évaluation des effets sur la santé	15
1. Informations générales	16
1.1. Identification	16
1.2. Propriétés physico-chimiques.....	16
1.3. Classifications et tableaux professionnels	16
2. VLEP existantes	17
2.1. VLEP européennes	17
2.1.1. France	17
2.1.2. Allemagne.....	17
2.1.3. Angleterre	17
2.2. VLEP américaines	18
2.2.1. OSHA	18
2.2.2. ACGIH	18
2.2.3. NIOSH	18
3. Résumé critique de la synthèse du SCOEL	19
4. Toxicocinétique – Métabolisme	20
5. Toxicité générale	21
5.1. Toxicité chez l'homme.....	21
5.1.1. Expositions simples et multiples chez l'homme : données d'études contrôlées chez des volontaires et chez des travailleurs	21
5.1.2. Etudes épidémiologiques chez l'homme	24
5.2. Toxicité chez l'animal	27
5.2.1. Toxicité aiguë	27
5.2.2. Toxicité subaiguë, subchronique et chronique.....	27
5.2.3. Génotoxicité et mutagénicité.....	27

5.2.4. Cancérogénicité	28
5.2.5. Reprotoxicité	28
5.3. Cohérence homme-animal	28
6. Construction des VLEP.....	30
6.1. Valeur limite d'exposition professionnelle – 8h.....	30
6.1.1. Choix de l'effet critique (et étude(s) correspondante(s)).....	30
6.1.2. Choix des facteurs de sécurité.....	30
6.1.3. Recommandation pour la valeur limite d'exposition professionnelle-8 heures à retenir	31
6.2. Valeur Limite Court Terme	31
6.2.1. Choix de l'effet critique (et étude(s) correspondante(s)).....	31
6.2.2. Choix des facteurs de sécurité.....	31
6.2.3. Recommandation pour la valeur de VLCT à retenir	32
6.3. Mention peau	32
7. Conclusions.....	32
8. Bibliographie partie « effets sur la santé »	33
B - Rapport d'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail	38
1 - Présentation et discussion des méthodes de mesure retenues	39
1.1 Méthode 1 : Prélèvement actif par pompage sur tube adsorbant de gel de silice imprégné de 2,4-dinitrophénylhydrazine, désorption en milieu solvant et analyse par HPLC-UV	40
1.2 Méthode 2 : Prélèvement actif par pompage sur tube adsorbant de résine XAD2 imprégnée de 2-hydroxyméthylpiperidine à 10%, désorption en milieu solvant et analyse par GC/FID ou NPD:	41
1.3 Méthode 3 : Prélèvement par diffusion passive sur badge imprégné de 2,4-dinitrophénylhydrazine, désorption en milieu solvant et analyse par HPLC/UV	42
2 - Conclusions et recommandations du groupe	43
3 – Support technique du rapport	44
3.1 Liste des principaux paramètres évalués.....	44
3.2 Liste des principales sources consultées pour l'identification des méthodes de prélèvement analyse pour l'évaluation de l'exposition professionnelle	44
3.3 Présentation détaillée des méthodes de mesure du formaldéhyde sur les lieux de travail	45
Méthode n°1 : pompage sur tube adsorbant imprégné de 2,4-dinitrophénylhydrazine - Désorption en milieu solvant - Analyse par HPLC avec détection UV	46
Méthode n°2 : Echantillonnage par pompage sur tube adsorbant (résine XAD2 imprégnée de 2-hydroxyméthylpiperidine à 10%) - Désorption en milieu solvant - Analyse par GC/FID	49
Méthode n°3 : Echantillonnage passif sur badge imprégné de 2,4-dinitrophénylhydrazine - Désorption en milieu solvant - Analyse par HPLC/UV	52
ANNEXES	57

Annexe 1 : Suivi des mises à jour du rapport.....58

**Annexe 2 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au
champ de la saisine59**

EXPERTISE COLLECTIVE : SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS

Relatives à « l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel »

Portant sur l'évaluation 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]

Ce document synthétise et présente les travaux du Comité d'Experts Spécialisés.

Présentation de la question posée

L'Afsset a été saisie le 14 septembre 2005 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour le formaldéhyde.

L'Afsset a été également saisie le 24 novembre 2004 afin de procéder à une évaluation des risques sanitaires liés à la présence de formaldéhyde dans les environnements intérieurs et extérieurs. Le champ de cette saisine a été étendu le 30 décembre 2004 aux aspects relatifs à l'exposition des travailleurs. Dans le cadre de ces saisines, l'Afsset a publié un rapport de synthèse sur la toxicité du formaldéhyde en 2006 (mise à jour courant 2008).

De plus, le comité scientifique d'experts européens chargé de mener l'expertise en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques (CSLEP ou SCOEL selon la dénomination anglaise) a rendu un avis sur les effets sanitaires du formaldéhyde en février 2008 (cf. SCOEL/SUM/125 de février 2008). Ce comité d'experts recommande, sur la base d'une analyse des effets sanitaires, les valeurs limites suivantes : une valeur moyenne sur 8 heures de 0,2 ppm et une valeur limite court-terme (15 min) de 0,4 ppm. Le comité ne retient pas de mention « peau », l'action du formaldéhyde étant jugée locale.

Organisation de l'expertise

L'Afsset a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » l'instruction de cette saisine. Ce dernier a mandaté deux rapporteurs parmi les experts de ce CES pour la réalisation des rapports de synthèse.

Les travaux des rapporteurs ont été soumis régulièrement au CES. Les rapports produits tiennent compte des observations et éléments complémentaires transmis par les autres membres du CES.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

Description de la méthode

1- pour l'évaluation des effets sur la santé :

Le rapport de synthèse relatif aux effets sanitaires du formaldéhyde est essentiellement fondé sur une actualisation des données disponibles dans la littérature et relatives aux effets sanitaires du formaldéhyde à partir du rapport 2008 « Toxicité du formaldéhyde. Etat des connaissances sur la caractérisation des dangers et choix des valeurs toxicologiques de référence. » et du document du SCOEL de février 2008. La recherche bibliographique a été effectuée dans les bases de données suivantes : MedLine, ToxNet (CCRIS, GENE-TOX, IRIS), ScienceDirect.

2- pour l'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail :

Le rapport de synthèse répertorie et classe les méthodes de mesure existantes jusqu'en août 2007, figurant parmi la liste des principales sources indiquées au paragraphe 3.2 du rapport correspondant. La recherche des méthodes existantes a été effectuée par l'Afsset.

Le Comité d'Experts Spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » a adopté :

- le rapport de synthèse pour l'évaluation des effets sur la santé lors de la séance du 03/07/2008.
- le rapport de synthèse relatif aux méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail lors de la séance du 30/10/2007.

La synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptées par le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » le 03/07/2008.

Conclusions de l'expertise collective

Le CES recommande de fixer une **valeur limite d'exposition professionnelle-8h** pour le formaldéhyde à **0,2 ppm (soit 0,25 mg/m³)**.

Cette recommandation a pour objectif de prévenir, sur les lieux de travail, d'éventuels effets entraînant une irritation respiratoire, élément précurseur du cancer du nasopharynx. Après analyse de la littérature, le CES a jugé que les éléments toxicologiques issus de la base de données étaient concordants (études animales, études contrôlées chez l'homme et études épidémiologiques). Ainsi, en retenant 2 études faisant des synthèses de la littérature (Paustenbach et al. 1997 ; Arts et al. 2006), le CES arrive aux mêmes conclusions que le SCOEL et retient donc la même VLEP-8h.

Le CES recommande par ailleurs de fixer une **VLCT à 0,4 ppm (soit 0,5 mg/m³)** afin de limiter les pics d'exposition et de prévenir ainsi d'éventuels effets d'irritation oculaire Cette valeur a été construite sur la base d'une étude d'exposition contrôlée chez l'homme, très proche des conditions d'exposition professionnelle, étudiant les effets liés à une exposition continue consécutive à des pics d'exposition (Lang et al. 2008). Cette valeur est identique à la valeur de 0,4 ppm recommandée par le SCOEL en 2008 qui se sert de la même étude pour son argumentation.

Le CES ne recommande pas de mention « peau » pour le formaldéhyde car ce composé a une action locale et ne contribue pas substantiellement à une augmentation de la charge corporelle

systémique. Il convient cependant de rappeler que le formaldéhyde est classé comme sensibilisant par voie cutanée (R 43).

Le CES indique qu'il existe des méthodes de mesure validées convenant pour l'évaluation des expositions professionnelles. Ces méthodes permettent non seulement la mesure de la valeur limite 8 heures de 0,2 ppm (soit 0,25 mg/m³) mais également celle de la VLCT à 0,4 ppm (soit 0,5 mg/m³).

Le CES préconise par ailleurs l'utilisation des méthodes basées sur un prélèvement actif ou passif sur support adsorbant imprégné de 2,4-dinitrophénylhydrazine, puis désorption en milieu solvant et analyse de l'éluat par chromatographie liquide haute performance avec détection ultra-violet (HPLC-UV) dans la mesure où elles ont fait leur preuve depuis longtemps et qu'il s'agit de méthodes sensibles qui restent la référence.

Il précise qu'une méthode basée sur le piégeage sur support adsorbant à base de résine XAD2 imprégnée de 2-hydroxyméthylpiperidine à 10%, désorption en milieu solvant et analyse par GC/NPD peut également être mise en œuvre bien que moins sensible et n'ayant pas fait l'objet d'une réactualisation depuis 1989.

Maisons-Alfort, le 03/07/2008

Au nom des experts du CES

François Paquet, Président du CES

Abréviations

ACGIH : american conference of governmental industrial hygienists

ADN : acide désoxyribonucléique

AFNOR : association française de normalisation

CES : comité d'experts spécialisés

CPG : chromatographie en phase gazeuse

CSLEP : comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques (SCOEL en anglais)

CE : commission européenne

CV : coefficient de variation

DECOS : Dutch Expert Committee on Occupational Standards

DFG : deutsche forschungsgemeinschaft

EINECS : european inventory of existing commercial substances (inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes)

ELINCS : european list of notified chemical substances (liste européenne des substances chimiques notifiées)

GC/FID : chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme

GESTIS : gefahrstoffinformationssystem (système d'information sur les substances dangereuses)

HSE : health and safety executive

IDLH : immediately dangerous to life or health (valeurs définies par le NIOSH)

LOAEL : lowest observed adverse effect level (dose minimale entraînant un effet néfaste observé)

LOD : limit of detection (limite de détection)

LOQ : limit of quantification (limite de quantification)

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

MDHS : methods for the determination of hazardous substances (méthodes définies par le HSE)

NIOSH : national institute for occupational safety and health

NOAEL : no observed adverse effect level (dose maximale sans effet néfaste observé)

NR : non renseigné

OSHA : occupational safety and health administration

PEL : permissible exposure limits (valeurs définies par l'OSHA ; limites d'exposition acceptables)

PM : poids moléculaire

ppm : parties par million

REL : recommended exposure limits (valeurs définies par le NIOSH ; limites d'exposition recommandées)

SCOEL : scientific committee for occupational exposure limits (ou CSLEP en français)

STEL : short term exposure limit (limite d'exposition court terme)

TWA : time weighted average (moyenne pondérée dans le temps)

VLCT : valeur limite court terme

VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle

Glossaire :

Numéro CAS (numéro du Chemical Abstract Service) d'une substance chimique : c'est le numéro d'enregistrement de cette substance auprès de la banque de données du Chemical Abstract Service, qui est une division de l'American Chemical Society. Un numéro unique et spécifique est ainsi assigné à chaque substance qui a été décrite dans la littérature.

Numéro CE : il s'agit suivant le cas du numéro EINECS ou du numéro ELINCS. Le numéro EINECS identifie la substance dans l'inventaire des substances chimiques existantes commercialisées en Europe avant le 18 septembre 1981. Le numéro ELINCS identifie la substance dans la liste des substances chimiques introduites sur le marché européen après le 18 septembre 1981 et notifiées conformément à la directive 67/548/CEE.

Numéro Index : il s'agit du numéro attribué aux substances dangereuses inscrites sur la liste de l'Annexe I de la directive 67/548/CEE.

LOAEL : il s'agit de la dose ou de la concentration minimale entraînant un effet néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin.

NOAEL : il s'agit de la dose ou de la concentration maximale n'entraînant pas d'effet néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin.

Valeur limite d'exposition professionnelle-8 heures (VLEP-8h): Il s'agit, sauf indication contraire, de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration d'un agent chimique, dans l'air de la zone de respiration d'un travailleur au cours d'une journée de travail de 8 heures. Elle correspond à la valeur moyenne d'exposition (VME) évoquée dans la circulaire du 19 juillet 1982 modifiée.

VLCT : il s'agit d'une valeur limite qui se rapporte à une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) pendant le pic d'exposition.

VLE : il s'agit d'une valeur qui ne devrait jamais être dépassée et qui est mesurée sur une durée maximale de 15 minutes : le prélèvement est limité à la durée du pic d'exposition (quand cela est techniquement possible) sans dépasser 15 minutes.

A - Rapport d'évaluation des effets sur la santé

1. Informations générales

1.1. Identification

Numéro CAS	50-00-0
Nom usuel	Formaldéhyde
Synonymes	Français : Formaline, méthanal, aldéhyde formique, formol Anglais : Formalin, formic aldehyde, methanal, methyl aldehyde, methaldehyde, methyloxide, methylene oxide
Formule brute	CH ₂ O

1.2. Propriétés physico-chimiques

Forme physique	Gaz incolore à température ambiante, odeur « piquante »
Poids moléculaire	30,026 g.mol ⁻¹
Point d'ébullition	-19,1°C
Point de fusion	-92 °C
Limite d'explosivité	Inférieure : 7% ; Supérieure : 73%
Pression de vapeur	440 kPa à 20 °C ; 516-519 kPa à 25 °C
Densité	1,03 à 1,06 (air = 1)
Facteurs de conversion	1 ppm = 1,23 mg.m ⁻³ à 25°C
Solubilité	Très soluble dans l'eau (400-500 g.L ⁻¹) ; Soluble dans les solvants organiques : éther, alcool, etc.
LogKow	0,35 à 25°C
Koc	11,75 g/g
Bioconcentration factor (BCF)	1,07 L.kg ⁻¹
Bioaccumulation factor (BAF)	3,2 L.kg ⁻¹
Produits de dégradation environnementale	Essentiellement acide formique, méthylène glycol, H ₂ O et CO ₂ .
Impuretés principales	Non Applicable

1.3. Classifications et tableaux professionnels

Classification européenne	<p>Catégorie 3 « cancérogène possible pour l'homme » R40 (effets suspectés, preuves insuffisantes)</p> <p>Substance toxique R23/24/25 (Inhalation/contact peau/ingestion)</p> <p>Substance corrosive R34 (brûlures)</p> <p>Substance sensibilisante R43 (sensibilisation par contact avec la</p>
---------------------------	--

	peau)
CIRC	Groupe 1 « cancérogène certain pour l'homme »
Tableau des maladies professionnelles	Régime général : Tableau 43 Régime agricole : tableau 28

En France, l'arrêté du 13 juillet 2006 (modifiant l'arrêté du 5 janvier 1993 qui fixe la liste des substances, préparations et procédés cancérogènes) a ajouté les travaux exposant au formaldéhyde à la liste des procédés cancérogènes du code du travail. Depuis le 1^{er} janvier 2007, les travaux exposant au formaldéhyde sont donc considérés en France comme des procédés cancérogènes.

2. VLEP existantes

2.1. VLEP européennes

2.1.1. France

Source / date		Circulaire DRT n°93-18 du 12/07/93	
Contraignant / indicatif		Valeur limite indicative non réglementaire	
VLEP – 8h	mg/m ³	0,61	
	ppm	0,5	
VLCT – 15 min	mg/m ³	1,23	
	ppm	1	
Mention peau			

2.1.2. Allemagne

Source / date		Base de données gestis (http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/limit_values/index.html , consulté le 17/09/07)	
Valeurs MAK (DFG)	TWA- 8h	mg/m ³	0,37
		ppm	0,3
	STEL - 15min	mg/m ³	0.74
		ppm	0,6
Mention peau			

2.1.3. Angleterre

Source / date		Base de données gestis (http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/limit_values/index.html , consulté le 17/09/07)	
TWA – 8h	mg/m ³	2,5	
	ppm	2	

STEL	mg/m3	2,5
	ppm	2
Mention peau		

2.2. VLEP américaines

2.2.1. OSHA

Source / date		Site de l'Osha : http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=STANDARDS&p_id=10075 , consulté le 24/09/07
TWA	mg/m3	0,61
	ppm	0,5
STEL	mg/m3	2,5
	ppm	2
PEL	mg/m3	0,92 (TWA)
	ppm	0,75 (TWA)
Mention peau		

2.2.2. ACGIH

Source / date		Livre : 2006 TLVs and BEIs
TLV-TWA	mg/m3	
	ppm	
TLV-STEL	mg/m3	
	ppm	
TLV-C	mg/m3	0,37
	ppm	0,3
Mention peau		

2.2.3. NIOSH

Source / date		NIOSH pocket guide hazard (http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0293.html , consulté le 17/09/07)
REL-TWA	mg/m3	0.02
	ppm	0,016
REL-ST	mg/m3	0,12
	ppm	0,1
Mention peau		

3. Résumé critique de la synthèse du SCOEL

Recommandations du SCOEL pour le formaldéhyde : SCOEL/SUM/125, version février 2008 après consultation.

Les recommandations du SCOEL reprises ci-dessous ont été traduites le plus fidèlement possible afin de ne pas modifier l'argumentation

Pour déterminer une VLEP8h, le SCOEL a pris en considération le risque cancérigène, la prolifération cellulaire due à l'irritation du tractus respiratoire supérieur provoquée par le formaldéhyde étant considérée comme l'événement critique du processus de cancérogénèse. Les données étant jugées insuffisantes pour caractériser un NOAEL pour cette irritation respiratoire, l'irritation oculaire jugée plus sensible a été retenue. Cet effet critique protège, avec une marge de sécurité, d'effets irritants locaux induisant une prolifération cellulaire précurseur des tumeurs.

Dans ses recommandations, le SCOEL a repris les travaux de groupes d'experts internationaux. Ainsi sont cités les travaux effectués par un groupe d'experts américains au sein de l'IHF (Industrial Health Fondation) conduisant à un OEL-8h de 0,3 ppm protégeant « pratiquement tous les travailleurs » des effets irritants oculaires, cette valeur ayant été proposée à partir d'un « practical NOAEL » à 0,3 ppm (Paustenbach et al., 1997). En partant des mêmes données sources, les experts du DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational Standards, 2003) et du « Nordic expert group » ont choisi de retenir un LOAEL à 0,24 ppm pour lequel « une irritation sensorielle peut se produire chez un pourcentage faible mais significatif de travailleurs ». En même temps, il était conclu que « pour la majorité des études animales court et long termes, un NOAEL est identifié à 1-2 ppm avec des modifications histopathologiques mineures de l'épithélium nasal observées entre 0,3 et 2 ppm ». Les valeurs du DECOS 2003 sont ensuite rappelées.

Les études conduisant le DECOS et l'IHF à leurs recommandations (Andersen and Molhave, 1983; Wilhelmsson and Holmstrom, 1992) sont brièvement décrites pour illustrer les divergences à partir de données identiques. Il est également mentionné une approche par Benchmark dose appliquée aux données de Anderson, 1983 (Arts et al., 2006) concluant « qu'une concentration en formaldéhyde de 0,24 ppm pouvait être acceptable, en se basant sur un intervalle de confiance de 95% et sur une réponse résiduelle de 1/16 ».

Une étude plus récente chez le volontaire sain (Lang et al., 2008) est résumée et les conclusions des auteurs rapportées : « un NOAEL pour l'irritation oculaire subjective et objective a été retenu à 0,5 ppm pour une exposition continue et à 0,3 ppm avec des pics d'exposition à 0,6 ppm pour des expositions court-terme ».

Au vu de ces éléments, le SCOEL considère que le formaldéhyde est un « cancérigène génotoxique pour lequel un seuil pratique peut être proposé », l'irritation oculaire étant un paramètre très sensible pour prévenir, avec une marge de sécurité, la cytotoxicité induite par l'irritation ainsi que la prolifération cellulaire.

Un NOAEL de 0,3 ppm pour l'irritation oculaire subjective est retenu à partir des travaux de Lang, 2008 en intégrant « les traits personnels d'affectivité négative comme co-variable ».

Une TWA-OEL peut être alors fixée à partir de ce NOAEL, en notant que le nombre de personnes incluses dans l'étude était limité (21 personnes) et que « l'exclusion de personnes particulièrement sensibles avec une affectivité négative apparaît problématique ».

Le SCOEL propose une 8h-TWA à 0,2 ppm afin de tenir compte des « différences inter-individuelles dans la sensibilité à l'irritation par le formaldéhyde ».

Une 15min-STEL à 0,4 ppm est proposée, cette valeur étant en dessous du seuil d'irritation oculaire objectif repris dans l'étude de Lang. « A ces niveaux, aucun effet systémique n'est attendu ».

Le formaldéhyde ayant une action locale, la notation peau n'est pas retenue. Le formaldéhyde est un sensibilisant par voie cutanée, la sensibilisation par voie respiratoire n'ayant été rapportée que dans un cas (DECOS, 2003).

4. Toxicocinétique – Métabolisme

Le formaldéhyde est un composé chimique endogène présent dans la plupart des formes de vie, provenant du métabolisme de xénobiotiques et d'acides aminés (glycine et sérine).

La concentration sanguine de formaldéhyde endogène est comprise entre 2 et 3 mg/L chez l'homme ; des concentrations similaires sont retrouvées chez le rat et le singe. Cette concentration présente une grande stabilité même après exposition externe à de fortes concentrations.

Du fait d'une forte réactivité chimique du composé avec les protéines et l'ADN des cellules présentes au point d'entrée, le formaldéhyde conduit à la formation d'adduits aux protéines, à l'ADN ou de type ADN-protéines.

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans l'inactivation du formaldéhyde. Par voie aérienne, le mucus représente la première barrière au niveau du tractus respiratoire (réaction du formaldéhyde avec des composés du mucus et action mécanique de clairance) ; à partir d'expositions à 2 ppm, on observe des changements dans le flux du mucus chez le rat (Morgan et al., 1986). Diverses voies enzymatiques peuvent également métaboliser le formaldéhyde. La voie principale est la voie FDH/GSH (formaldéhyde-deshydrogénase NAD⁺ dépendante dont le co-facteur est le glutathion). Ce mécanisme saturable (à partir de 4 ppm chez le rat) conduit à l'élimination du formaldéhyde sous forme de formiate dans les urines et sous forme de CO₂ expiré par les poumons.

Ainsi, du fait de sa très forte réactivité avec les macromolécules biologiques, la majeure partie du formaldéhyde inhalé est retenue au niveau de l'appareil respiratoire supérieur (93% chez le rat). Des différences de localisation sont observées en fonction du type de respiration, nasale ou oronasale, selon l'espèce exposée (rat et primates-homme respectivement).

De même, l'exposition par voie orale entraîne une rétention de l'ordre de 90% au niveau du tube digestif chez le rat et la souris.

L'exposition par voie cutanée induit une absorption très faible et variable en fonction des espèces.

La figure 1 présente de manière schématique le métabolisme du formaldéhyde chez les mammifères.

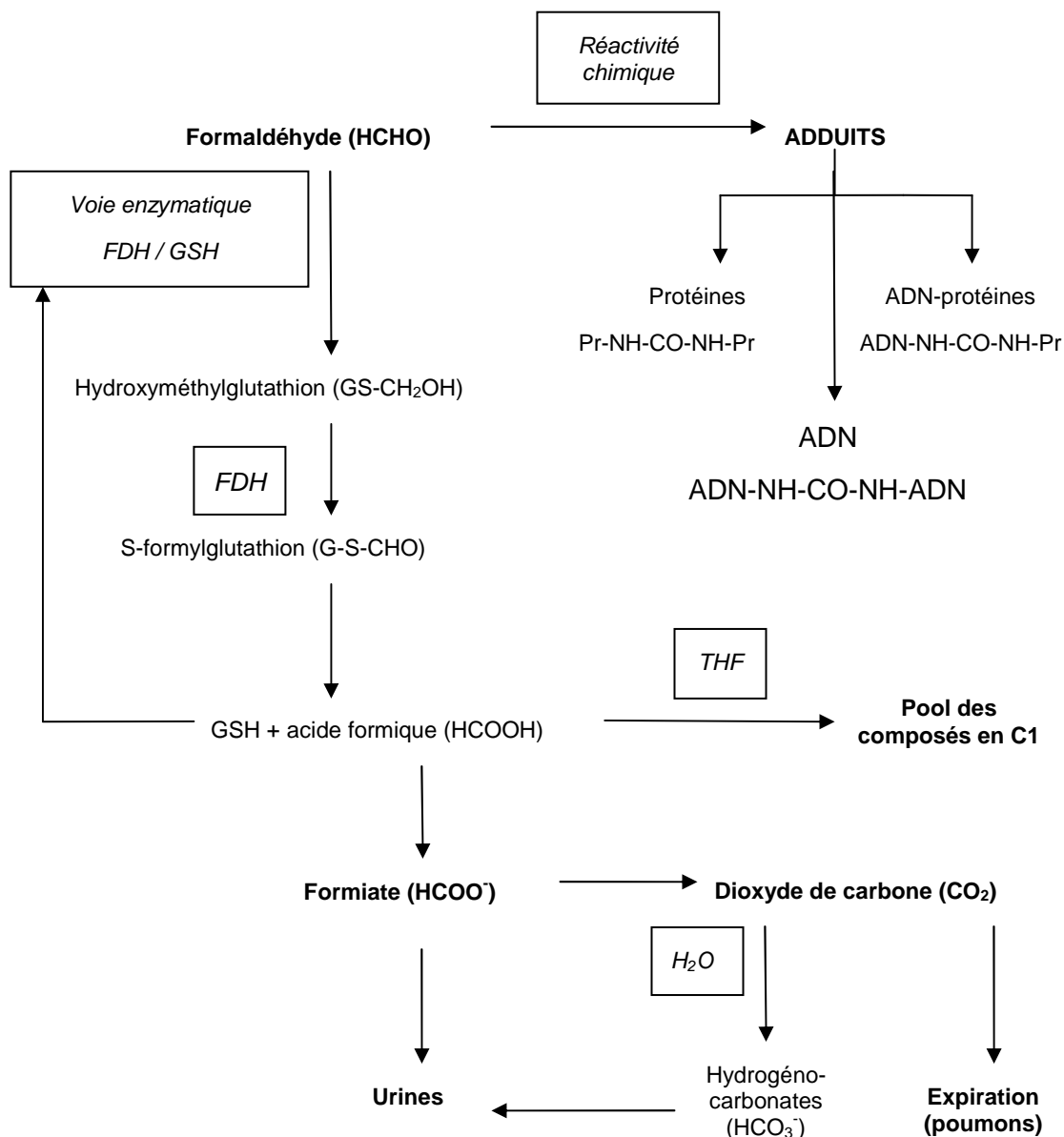


Figure 1 : Métabolisme du formaldéhyde (FDH : formaldéhyde déshydrogénase ; GSH : glutathion ; THF : tétrahydrofolate)

5. Toxicité générale

5.1. Toxicité chez l'homme

En **exposition aiguë**, aucun décès n'a été constaté chez l'homme à la suite d'une inhalation ou d'une exposition cutanée. Si des effets graves peuvent être observés (difficultés respiratoires, œdème, congestion pulmonaire...) au dessus de 10 ppm (INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2006), la plupart des effets observés aux doses inférieures sont de types irritants.

5.1.1. Expositions simples et multiples chez l'homme : données d'études contrôlées chez des volontaires et chez des travailleurs

Les observations issues d'études cliniques contrôlées chez différentes catégories d'individus (travailleurs, volontaires sains ou asthmatiques) montrent que le formaldéhyde induit des

phénomènes d'irritation. Les études disponibles, nombreuses mais de qualités inégales avec des schémas d'exposition variés, permettent néanmoins d'établir des relations doses/effets chez l'homme (Tableau 1) :

Tableau 1: Doses repères issues de la littérature pour les effets irritants chez l'homme (hors

Effet observés	Gamme de dose	Type d'effet	Références
Seuil d'odeur	0,04 à 0,4 ppm	Perception de l'odeur	(van Gemert, 2003)
Irritation sensorielle	0,24 ppm	BMDL ¹	(Arts et al., 2006)
	1 ppm	LOAEL ²	(Bender, 2002)
Irritation oculaire	<0,3 ppm	LOEL ³	(Paustenbach et al., 1997)
	0,3 ppm	NOAEL ⁴	
	0,56 ppm	BMDL	(Arts et al., 2006)
	0,3 ppm + pics 0,6 ppm	NOAEL	(Lang et al., 2008)
0,5 ppm + pics 1 ppm	LOEL		

Ainsi si l'**irritation respiratoire et l'irritation oculaire** ont été démontrées par ces études d'expositions contrôlées, la subjectivité de la perception d'une irritation rend difficile l'identification d'un NOAEL : dans plusieurs études (Kulle et al., 1987; Sauder et al., 1986; Witek, Jr. et al., 1987) il a été observé un effet « placebo », les sujets rapportant des manifestations d'irritation en absence d'exposition au formaldéhyde.

Un groupe d'hygiénistes américain de l'IHF (Industrial Health Fondation) a examiné un nombre très important de données (150 articles étudiés, 18 études retenues) pour établir des valeurs limites d'exposition professionnelle (Paustenbach et al., 1997) : ce groupe a conclu, entre autre, que l'irritation oculaire était l'effet le plus sensible et a construit une courbe dose-réponse pour cet effet. En considérant que des irritations oculaires étaient rapportées par 15 à 20% des sujets soumis aux essais en absence d'exposition du formaldéhyde, il a été convenu qu'il n'était pas possible d'attribuer des effets irritants au formaldéhyde en dessous de ce niveau de réponse et que, entre 0 et 0,3 ppm de formaldéhyde, il n'y avait pas d'augmentation du taux de réponses liées à l'irritation par rapport au taux de réponses rapportées en l'absence d'exposition au formaldéhyde (10 à 20%).

Pour l'**irritation oculaire**, une étude récente sur 21 volontaires (Lang et al., 2008) a évalué les effets irritants selon des critères subjectifs (scores subjectifs pour l'irritation oculaire, nasale et perception olfactive) et selon des critères objectifs (rougeur et clignement des yeux, fonction pulmonaire...) avec différents schémas d'exposition (10 sessions de 4h avec des concentrations d'exposition allant de 0 ppm à 0,5 ppm avec ou sans pics d'exposition (pic à 0,6 ppm ou 1 ppm)). Il est conclu que l'effet le plus sensible est l'irritation oculaire et qu'un LOEL (effets objectivés) est observé pour une exposition durant 4h à une concentration de 0,5 ppm et associées à des pics de 1 ppm. Un NOAEL à 0,5 ppm en exposition continue et un NOAEL à 0,3 ppm en exposition continue associée à des pics de 0,6 ppm sont identifiés pour les effets objectivement

¹ BMDL : correspond généralement à la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la dose (BMD) associée à un taux de réponse de 10% (BMD_{10L-95}).

² LOAEL : Low Observed Adverse Effect Level

³ LOEL : Low Observed Adverse Effect Level

⁴ NOAEL : No Observed Adverse Effect Level

mesurables. Il est rapporté que, pour les mesures subjectives, des irritations oculaires, nasales et perceptions olfactives sont enregistrées à 0,3 ppm.

L'irritation sensorielle (traduit de l'anglais *sensory irritation*) est une notion difficile à définir. Ainsi l'irritation sensorielle est définie comme un effet chimio-sensoriel c'est-à-dire une interaction entre la substance chimique et les terminaisons nerveuses du nerf trijumeau (Arts et al., 2006;Nielsen et al., 2007). Cette irritation sensorielle pourrait être une composante de l'irritation oculaire et respiratoire, la stimulation du nerf trijumeau conduisant alors à des phénomènes de protection pour l'individu (réduction de la fréquence respiratoire par exemple) et n'induisant pas nécessairement un dommage des tissus ou des cellules ; ces effets seraient à distinguer de la perception olfactive (Cain et al., 1983;Cain and Cometto-Muniz, 1995). Ainsi, les irritations oculaires et respiratoires peuvent induire des réponses physiopathologiques localisées telles que des rougeurs, des démangeaisons ou des douleurs ; l'irritation sensorielle ne provoquerait pas ces symptômes dus à l'effet irritant « classique » mais pourrait être responsable d'autres effets observés (inconfort décrits par les sujets par exemple) aux doses concomitantes ou aux doses inférieures à celles associées aux effets irritants classiques. Il est difficile de savoir exactement ce que désigne cette irritation sensorielle, certains auteurs pouvant l'utiliser de façon assez large pour déterminer des doses repères ; Bender et son équipe ont ainsi mené une revue bibliographique pour l'irritation sensorielle (les effets irritants étant pris au sens large sans distinction oculaire ou respiratoire) et conclu que les irritations sensorielles sont difficiles à distinguer des effets observés chez les individus contrôlés en dessous de 1 ppm (Bender, 2002). Une Benchmark dose a été élaborée à partir des données de Andersen (Andersen and Molhave, 1983) (Arts et al., 2006) ; ainsi, si un risque supplémentaire de 10% pour un léger inconfort est accepté comme BMR pour une exposition de 2h30 au formaldéhyde, la BMDL se situe à 0,24 ppm (pour un intervalle de confiance à 95% et un taux de réponse résiduel de 1/16). Pour comparaison, cette même approche appliquée aux données de Kulle (Kulle et al., 1987) donne une BMDL à 0,56 ppm pour une irritation oculaire « mild » (les irritations étant classées dans les catégories « none, mild moderate and severe »).

En conclusion pour les effets irritants, même s'il existe un nombre conséquent de données chez l'homme, il est difficile d'établir des doses repères pour ce type d'effets. Les données présentées ci-dessus ne prennent pas en compte les personnes dites sensibles.

Concernant **la sensibilisation**, le formaldéhyde est classé comme un sensibilisant par voie cutanée (R43 : peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau). Un seuil de sensibilisation a été rapporté à 37µg/cm².

Par ailleurs, quelques données montrent que le formaldéhyde peut provoquer des effets indésirables sur la fonction respiratoire à partir de 3 ppm chez certains sujets très sensibles présentant une hyperactivité respiratoire, probablement via une irritation des voies pulmonaires (NICMAS (National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme), 2006;Schulte et al., 2006). Par contre, il n'a pas été mis en évidence de sensibilité particulière au formaldéhyde chez des sujets asthmatiques par rapport à des sujets sains à des niveaux inférieurs à 3 ppm (Ezratty et al., 2007;Green et al., 1987;Sauder et al., 1987;Witek, Jr. et al., 1987). Concernant le potentiel sensibilisant et allergisant du formaldéhyde par voie respiratoire, il est difficile de conclure, les résultats des études étant contradictoires

Des troubles neurologiques (perte de mémoire, trouble de la concentration) ont été décrits dans plusieurs 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 alliant dextérité, mémoire et coordination (Kilburn et al., 1985;Kilburn, 1994). En dépit de ces résultats, on peut considérer que les effets du formaldéhyde sur le système nerveux central et sur le comportement cognitif des personnes exposées n'ont pas fait l'objet de recherches suffisantes et que les quelques publications disponibles ne permettent pas de conclure à des effets avérés d'une exposition professionnelle (INVS (Institut National de Veille Sanitaire), 2007).

Concernant **les effets sur la reproduction**, des analyses sur le sperme de 11 travailleurs pratiquant des autopsies et exposés à des concentrations de formaldéhyde comprises entre 0,6 et 1,3 ppm ont été pratiquées (Ward, Jr. et al., 1984) ; il n'a pas été mis en évidence de différences avec les contrôles. Cependant, le nombre de travailleurs et les niveaux d'exposition sont faibles. L'ATSDR a conclu que, au vu des résultats d'études expérimentales chez l'animal et d'études chez l'homme, il est peu probable que de faibles expositions au formaldéhyde puissent provoquer des problèmes sur le développement et la reproduction (Agency for Toxic Substances and Diseases Registry (ATSDR), 1999).

Pour les **effets génotoxiques**, une augmentation des micronoyaux dans les cellules des muqueuses nasale et buccale de sujets exposés a été observée mais les résultats de ces études sont contradictoires (Speit and Schmid, 2006).

5.1.2. Etudes épidémiologiques chez l'homme

Plus de 25 études sur cohorte de travailleurs ont été menées pour évaluer les effets du formaldéhyde sur la santé, en particulier les effets cancérogènes. Des études ont été conduites sur des travailleurs exposés au formaldéhyde dans diverses industries (chimie, vêtements, fibres de verre, bois, plastiques...), d'autres sur des groupes professionnels (professionnels de santé, embaumeurs...). Des études cas-témoin ont aussi été menées pour évaluer l'association entre l'exposition au formaldéhyde et la survenue d'effets.

Etudes cas-témoin

Plusieurs équipes ont mené des études cas-témoin, en particulier chez les travailleurs, pour étayer les effets du formaldéhyde pour des expositions professionnelles (Ballarin et al., 1992; Berke, 1987; Boysen et al., 1990; Edling et al., 1988; Holmstrom et al., 1989). Ces études (sauf celle de Berke) ont mis en évidence, dans un intervalle de valeurs moyennes d'exposition estimées entre 0,2 et 1 ppm, des modifications de l'épithélium nasal telles que des métaplasies, des dysplasies ou des pertes de cils de cellules épithéliales. Certains organismes, comme l'ATSDR, ont utilisé, à partir de l'étude la mieux documentée pour l'exposition (Holmstrom et al., 1989), ces modifications histologiques comme point de départ pour construire des valeurs sanitaires environnementales (cMRL⁵) (Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (Afsset), 2008; Agency for Toxic Substances and Diseases Registry (ATSDR), 1999). La même équipe (Wilhelmsson and Holmstrom, 1992) a étudié, dans des conditions similaires de protocole, les effets atopiques et irritants du formaldéhyde; ainsi la moitié du groupe de travailleurs de 67 personnes, exposés à une valeur moyenne de 0,21 ppm a déclaré un inconfort nasal ; cette étude a servi comme point de départ à l'OEHHA⁶ pour établir une valeur sanitaire environnementale chronique (cREL⁷) (Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA), 1999).

Pour d'autres organismes tels que Santé Canada, les modifications histologiques observées dans ces études confirment les propriétés irritatives du formaldéhyde et son mécanisme d'action. Cependant, pour l'IPCS, « la preuve d'une causalité est faible, le nombre d'études, faites sur des populations de travailleurs relativement petites, étant limité et elles ne permettent pas la mise en évidence d'une relation dose-réponse par exemple » (IPCS (International Program on Chemical Safety), 2002). Pour le BFR, aucune de ces études ne fournit assez de précisions dans la

⁵ chronic Minimal Risk Level

⁶ Office of Environmental Health Hazard assessment (EPA California)

⁷ chronic Reference Exposure Level

méthodologie, que ce soit pour les estimations des expositions, l'échantillonnage des tissus (partie nasale ou du nasopharynx), le nombre d'échantillons de tissu (suffisance 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) (Schulte et al., 2006). Ainsi, il semble actuellement difficile d'établir une relation dose-réponse pour ces effets, d'établir la signifiante clinique et leurs conséquences dans le processus physiopathologique des changements histologiques observés dans ces études et de les attribuer de façon certaine au formaldéhyde.

Etudes de cohorte

Le CIRC a classé le formaldéhyde comme agent cancérigène certain pour l'homme (catégorie 1) pour le risque de cancer du nasopharynx. De plus, le groupe de travail du CIRC a conclu qu'il y avait des preuves fortes mais non suffisantes pour une association causale entre la leucémie et une exposition professionnelle au formaldéhyde (Barker et al., 2005; Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), 2006). Les 3 principales cohortes sont présentées ci dessous.

Une cohorte de 25619 travailleurs dans 10 usines américaines a été constituée par l'Institut National du Cancer des USA (cohorte NCI). Le taux de cancers solides a été étudié et il a été établi que le risque relatif de cancer de nasopharynx était augmenté avec des preuves d'une relation dose-réponse pour les pics d'exposition et pour l'exposition cumulée (Hauptmann et al., 2004). La publication de la mise à jour des résultats de cette cohorte par cette même équipe est attendue pour l'année 2008 mais ne semble pas modifier ces conclusions (un nouveau cas de cancer du nasopharynx semblant plutôt les consolider).

Une réanalyse critique des résultats de l'étude de mortalité du NCI a été publiée par une autre équipe (Marsh et al., 2007b). Les auteurs estiment que la relation dose-effet est entièrement due à un large excès dans une des 10 entreprises (cohorte 1) alors qu'aucun excès n'est observé dans les 9 autres entreprises. De plus cet article vise à démontrer que la relation dose-effet est peu robuste. La méthodologie utilisée pour cette démonstration est contestable. L'INVS a considéré qu'« elle ne semble pas apporter des éléments décisifs permettant d'infirmer les résultats du NCI » (INVS (Institut National de Veille Sanitaire), 2007).

La même équipe a publié une seconde analyse (Marsh et al., 2007a). L'objectif était de vérifier si l'excès singulier de cancers du nasopharynx observés dans la cohorte 1 de l'étude du NCI pouvait être relié à des facteurs professionnels externes à l'usine en particulier à d'autres facteurs de risque rencontrés dans l'industrie des métaux ferreux et non ferreux de la zone géographique locale (brouillards d'acide sulfurique, acides minéraux, poussières métalliques et chaleur). Les auteurs ont donc conduit une étude cas-témoins nichée dans la cohorte 1 du NCI et montrent qu'il y a une co-exposition mais à des facteurs qui n'ont pas vraiment été identifiés comme facteurs de risque : l'excès de risque est essentiellement parmi les sujets ayant la double exposition formaldéhyde et travail de l'argent. Néanmoins, ce constat n'est en aucun cas susceptible d'invalider un possible risque formaldéhyde.

Une autre équipe a considéré que « les études chez l'homme ont échoué à établir une conclusion convaincante concernant la cancérogénicité du formaldéhyde » (Duhayon et al., 2008). En particulier, les auteurs affirment que l'excès observé dans la cohorte 1 du NCI n'est pas attribuable au formaldéhyde malgré ces conclusions trop catégoriques, la synthèse de la bibliographie est complète et leurs arguments visent à démontrer que l'évidence épidémiologique est faible. Il en est de même pour d'autres synthèses récentes (Bosetti et al., 2008)

D'autres cohortes de travailleurs ont été établies pour essayer de documenter l'existence d'un lien ou non entre formaldéhyde et cancers. Ainsi une autre cohorte américaine a été constituée par le NIOSH avec 11039 travailleurs d'usines de vêtements. La mortalité, pour tous cancers confondus, était inférieure à celle attendue en se basant sur les taux de mortalité américains ; cependant, une augmentation non significative de la mortalité par leucémies myéloïdes était observée. L'étude

présente des limites telles qu'un manque de puissance pour mettre en évidence des cancers rares (type nasopharynx) ou des manques dans l'estimation des expositions individuelles (Pinkerton et al., 2004).

Une troisième cohorte d'envergure a été conduite au Royaume-Uni sur 14014 travailleurs ayant été exposés au formaldéhyde dans des usines britanniques. Cette étude n'a pas mis en évidence un risque plus élevé de cancer du nasopharynx mais une augmentation de la mortalité par cancer du poumon dans le groupe le plus exposé a été observée. Cependant les résultats de cette cohorte sont difficilement interprétables, une diminution du risque non significative par cancer du poumon ayant été retrouvée en considérant la durée d'exposition et aucune tendance n'ayant été mise en évidence en considérant le temps écoulé depuis la première exposition à forte dose (Coggon et al., 2003).

Cancer du nasopharynx

Le CIRC a considéré que la cohorte du NCI fournissait des preuves suffisantes avec un excès de risque significatif pour le cancer du nasopharynx, le mécanisme d'action chez le rat étant considéré comme pertinent chez l'homme et biologiquement plausible.

Pour autant, les études épidémiologiques ne semblent pas suffisantes pour établir une relation dose-réponse pour le cancer du nasopharynx. Des modèles mathématiques ont été recherchés pour essayer d'évaluer quantitativement l'excès de risque de cancer des voies respiratoires associé avec l'exposition professionnelle au formaldéhyde ; ainsi le "Chemical Industry Institute of Technology" (CIIT) a publié un modèle biologique de croissance clonale à deux étapes (Conolly et al., 2004), qui est présenté dans la partie « Cohérence homme-animal » de ce rapport.

Cancers nasosinusiens

Il n'est pas possible de conclure à une association causale entre exposition au formaldéhyde et cancer naso-sinusal en raison de la discordance entre les résultats des études de cohorte et des études cas-témoins, et de l'impossibilité d'exclure l'existence d'un biais de confusion lié à l'exposition aux poussières de bois dans les études positives (INVS (Institut National de Veille Sanitaire), 2007)

Leucémies

Le CIRC a considéré qu'il y avait de fortes présomptions que le formaldéhyde provoque des leucémies en particulier de type myéloïde (Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), 2006). Cette considération est fondée sur des excès de mortalité homogènes dans les cohortes de professionnels (embaumeurs, pathologistes, anatomistes...cohortes non présentées ci-dessus). De plus, dans son rapport 2007 sur le formaldéhyde, l'INVS conclut que « pour les leucémies, l'absence d'excès de leucémies dans une étude informative et le manque d'argumentation sur la plausibilité biologique amènent à considérer qu'une relation causale entre exposition au formaldéhyde et leucémie n'est pas établie avec suffisamment de certitude, malgré une tendance plutôt positive dans les études épidémiologiques »(INVS (Institut National de Veille Sanitaire), 2007).

5.2. Toxicité chez l'animal

5.2.1. Toxicité aiguë

La CL50 chez le rat est de 480 ppm/4 h et 815 ppm/30 min (mortalité par œdème pulmonaire). La CL50 chez la souris est de 414 ppm/4 h. La souris semble donc être plus sensible aux effets aigus du formaldéhyde que le rat. De même, la RD50 (concentration correspondant à une réduction de 50% du rythme respiratoire après une exposition court terme) est comprise entre 3 et 5 ppm chez la souris et entre 10 à 30 ppm chez le rat (Chang et al., 1981; Schaper, 1993). Un NOEL pour l'irritation nasale a été identifiée chez la souris à 0,3 ppm (Nielsen et al., 1999).

5.2.2. Toxicité subaiguë, subchronique et chronique

Les données animales sur la toxicité du formaldéhyde ont été compilées dans plusieurs synthèses (DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational Standards), 2003; IPCS (International Program on Chemical Safety), 2002; NICMAS (National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme), 2006). Chez toutes les espèces animales exposées par inhalation, les effets toxiques les plus notables correspondent à des irritations des voies supérieures lors des études par inhalation ; ces effets ont été observés dans de nombreuses études.

Chez le rat exposé à des concentrations de formaldéhyde de 1 ppm pendant 2 ans, aucun changement histopathologique n'a été observé (NOEAL (Woutersen et al., 1987)).

Pour les modifications histologiques (dysplasies épithéliales, adénomes et métaplasies de l'épithélium nasal), un LOAEL de 2 ppm peut être déterminé à partir de deux études long terme chez le rat de 18 mois (Swenberg et al., 1980) et 24 mois (Kerns et al., 1983).

A partir de 6 ppm, des carcinomes des cellules épidermoïdes sont observés chez le rat ; à cette concentration, le taux de prolifération cellulaire est augmenté de façon transitoire, il est augmenté de façon permanente à 10 ppm (Monticello et al., 1996). Chez la souris, des résultats du même ordre sont retrouvés (Kerns et al., 1983).

Chez le singe cynomolgus exposé de façon presque continue (22 heures par jour, 7 jours par semaine) pendant 26 semaines à des concentrations de 0,2, 1 ou 2 ppm, des métaplasies et hyperplasies ont été observées sur 1/6 et 6/6 animaux pour respectivement 1 et 2 ppm. Aucun changement histopathologique n'a été observé à 0,2 ppm (Rusch et al., 1983).

De plus, certains auteurs indiquent que la toxicité du formaldéhyde sur l'épithélium nasal serait davantage corrélée aux pics de concentrations qu'aux doses totales (toxicité concentration-dépendante plutôt que dose-dépendante) (Wilmer et al., 1989).

5.2.3. Génotoxicité et mutagénicité

La génotoxicité et la mutagénicité du formaldéhyde ont été évaluées par des études *in vivo* et *in vitro*. Le formaldéhyde est génotoxique par formation de pontages ADN-protéines (DNA-protein crosslinks, DPX) ; une réparation incomplète de ces pontages peut alors conduire à des mutations (Barker et al., 2005).

In vitro, les résultats des études montrent que le formaldéhyde est génotoxique et mutagène dans de nombreux tests, aussi bien sur bactéries que sur cellules de mammifères, à de fortes doses entraînant une cytotoxicité.

In vivo, le formaldéhyde est très réactif et se lie rapidement avec les macromolécules du site de contact. Il agit donc localement et atteint difficilement d'autres organes cibles : aucune étude fiable ne montre un effet génotoxique ou des liaisons covalentes du formaldéhyde à l'ADN à distance du point de contact chez les mammifères.

Des DPX ont été caractérisés dans la muqueuse nasale à partir de 0,3 ppm/6h chez le rat et à partir de 0,7 ppm/6h chez le singe rhésus (Casanova et al., 1989;Casanova et al., 1991). En-dessous de 2 ppm, le taux de DPX est linéaire avec la concentration (réparation de l'ADN et détoxification efficaces). Au dessus de 2 ppm, on observe une saturation des capacités cellulaires de détoxification par le glutathion, une augmentation de la formation des DPX avec une relation dose/réponse non-linéaire (Schulte et al., 2006). La courbe liant la concentration avec la formation de DPX est bi-phasique avec une pente plus marquée pour les concentrations supérieures à 2 ppm chez le rat Fischer 344. Des résultats similaires ont été trouvés chez le singe Rhésus bien que la courbe soit moins marquée pour cette espèce. Au-delà de 6 ppm, la génotoxicité est très amplifiée par la prolifération cellulaire.

Une équipe (Sul et al., 2007) a exposé des rats à 0, 5 et 10 ppm (10 rats/groupe), 6h/j, 5j/s durant 2 semaines. Les résultats sont significatifs dans le tissu pulmonaire à 5 ppm pour la génotoxicité (test des comètes), à 10 ppm pour la peroxydation lipidique et l'oxydation des protéines.

5.2.4. Cancérogénicité

Plusieurs études de cancérogenèse par inhalation ont mis en évidence le potentiel cancérogène du formaldéhyde chez le rat (Kerns et al., 1983;Monticello et al., 1996;Swenberg et al., 1980;Woutersen et al., 1989). Ainsi, une augmentation significative des carcinomes nasaux à cellules épidermoïdes est mise en évidence à partir de 6 ppm (Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), 2006). Ces carcinomes sont associés à des métaplasies et à des dysplasies de la muqueuse à des doses plus faibles.

Les données suggèrent une différence d'espèces puisqu'aucune augmentation n'a été observée chez la souris et le hamster à des concentrations cancérogènes chez le rat (respectivement 14,3 et 10 ppm) (Dalbey, 1982;Kerns et al., 1983).

Ainsi, par inhalation, le risque cancérogène apparaît aux concentrations induisant une cytotoxicité et une prolifération cellulaire.

5.2.5. Reprotoxicité

Des effets toxiques du formaldéhyde sur les cellules germinales ont été démontrés lors de tests sur des drosophiles (Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), 1982).

Quelques études menées chez le rat et la souris (Fontignie-Houbrechts, 1981;Odeigah, 1997) mettent en évidence des effets toxiques sur la reproduction ; cependant, les effets observés par voie intra-péritonéale ne peuvent être transposés simplement à une autre voie d'exposition, type inhalation. Ainsi, le formaldéhyde peut être considéré comme un mutagène potentiel pour les cellules germinales de rongeurs, à condition qu'il atteigne les organes cibles à des quantités suffisantes, comme démontré par les injections intra-péritonéales.

5.3. Cohérence homme-animal

Expérimentalement, le formaldéhyde induit des tumeurs locales du tractus respiratoire supérieur chez l'animal après inhalation. Il est plausible que l'apparition de ces tumeurs soit consécutive à une prolifération chronique des tissus induit par une cytotoxicité du formaldéhyde, confirmée par les modifications histologiques de l'épithélium nasale observé chez l'homme et l'animal lors d'exposition chronique. De plus, un des mécanismes moléculaires de la toxicité du formaldéhyde est la formation d'adduits et en particulier la formation d'adduits avec l'ADN (DPX) pour lesquels il existe des systèmes de réparation cellulaire efficaces ; cependant, la possibilité de formation de DPX à basses concentrations ne peut être écartée. Le taux de renouvellement des épithéliums cellulaires étant physiologiquement faible, la probabilité que ces DPX soient alors transformés en mutation est également faible. Par contre, en associant un taux de renouvellement cellulaire plus

important provoqué par la cytotoxicité du formaldéhyde (conséquence de la saturation du système de détoxification par la formaldéhyde-déshydrogénase par exemple) et un nombre accru de DPX, la probabilité de mutations augmente ainsi que celle de l'apparition d'un cancer. Les données suggèrent une similitude entre les espèces pour ce mécanisme d'action mais suggèrent aussi une différence dans la relation dose-effet en fonction des caractéristiques particulières d'espèces sur la répartition des flux gazeux à travers l'appareil respiratoire en particulier.

A partir des données animales et humaines, des modèles mathématiques ont donc été mis au point, avec, par exemple, un modèle biologique de croissance clonale à deux étapes (Conolly et al., 2004). Ce modèle est basé sur des données toxicologiques, mécanistiques, sur la physiologie du tractus respiratoire et la circulation des flux d'air chez l'homme et l'animal ainsi que sur un modèle de cancérogenèse à deux étapes qui prend en compte l'effet mutagène direct et le potentiel cytotoxique du formaldéhyde entraînant une prolifération régénérative des cellules. Ce modèle a été utilisé pour déterminer les excès de risque en fonction de plusieurs situations : exposition environnementale vie entière, expositions professionnelles avec différents niveaux d'activité physique (influence sur le taux de ventilation) et statut fumeur/non fumeur. Les données ont été compilées pour une exposition professionnelle de 40 ans à partir de 18 ans, 8h par jour, 5 jours par semaine et une exposition environnementale de 0,004 ppm pendant 80 ans. Ainsi, par exemple, dans les situations « pire cas » on observe les niveaux de risque suivants pour le cancer du nasopharynx : $2,5 \cdot 10^{-6}$ à 0,2 ppm, $7,1 \cdot 10^{-6}$ à 0,5 ppm, $2,8 \cdot 10^{-4}$ à 0,8 ppm, $1,4 \cdot 10^{-3}$ à 1 ppm).

En conclusion, il est observé que la relation dose-réponse du cancer du nasopharynx n'est pas linéaire (courbe en forme de cross de hockey avec un point d'inflexion situé aux alentours de 0,7-0,8 ppm) avec des niveaux de risques calculés bas aux concentrations inférieures à 0,5 ppm ; ces données sont étayées par les études épidémiologiques chez l'homme et par les études mécanistiques chez l'animal.

L'induction possible de leucémies myéloïdes chez l'homme n'est pas clairement établie, le mécanisme d'action n'étant pas élucidé malgré diverses hypothèses (Pyatt et al., 2008) ; les études épidémiologiques fournissent des indications sur le fait que le formaldéhyde pourrait induire ce type de cancer sans donner d'informations précises sur une éventuelle relation dose-réponse.

Ainsi, en l'état actuel des connaissances, le formaldéhyde est considéré comme un agent cancérogène génotoxique avec seuil d'effet pour le cancer du naso-pharynx.

6. Construction des VLEP

6.1. Valeur limite d'exposition professionnelle – 8h

6.1.1. Choix de l'effet critique (et étude(s) correspondante(s))

Le CES propose une VLEP-8h pour protéger les travailleurs du cancer du nasopharynx ; ainsi l'effet critique retenu est l'irritation du tractus respiratoire qui induit une cytotoxicité conduisant à des modifications histologiques de l'épithélium et un renouvellement cellulaire plus important avec probabilité accrue d'une prolifération cellulaire maligne. Ainsi, en évitant cette irritation et donc cette cytotoxicité, il est admis que la probabilité d'apparition d'un cancer du nasopharynx est négligeable.

La base de données pour le formaldéhyde est très riche d'un point de vue quantitatif: De nombreuses études expérimentales, de qualités variables, ont été menées chez l'homme pour évaluer l'effet irritatif (études aiguës et subaiguës). De plus, de nombreuses études épidémiologiques ont été menées pour évaluer les effets du formaldéhyde dans des conditions d'exposition réelles, particulièrement en milieu professionnel. Cependant, il est difficile d'obtenir une relation dose-effet à partir des données épidémiologiques ; les données expérimentales étant plus précises pour établir des doses repères relative à l'irritation, le CES a décidé de partir de ces données pour la fixation de la VLEP-8h, les données épidémiologiques et expérimentales étant globalement concordantes.

Deux types d'irritations, jugées précoces par rapport à l'irritation respiratoire, peuvent être retenus :

- Soit l'irritation oculaire est retenue comme effet critique, considérée comme un paramètre sensible (premier type d'irritation observé aux doses les plus faibles) et qui prévient d'autres effets irritants types respiratoires intervenant à des doses plus élevées. Dans ce cas, un NOAEL établi à 0,3 ppm (soit 0,37 mg/m³) par un groupe d'expert américain de l'IHF (Industrial Health Fondation) (Paustenbach et al., 1997) sur la base d'une revue très large de la bibliographie peut être proposé. Il est à noter que des effets sont rapportés à des doses inférieures mais que le groupe d'expert a estimé qu'il n'était pas possible de distinguer, entre 0 et 0,3 ppm, les effets propres au formaldéhyde du bruit de fond (irritations oculaires rapportées par 10 à 20% des individus en l'absence d'exposition) observés pour tels types d'effets, en particulier lorsqu'ils étaient évalués de façon subjective (essentiellement report des effets par les sujets sans mesure objective de l'effet).
- Soit l'irritation sensorielle est retenue comme effet critique prenant en compte une part de perception subjective, et dans ce cas il semble justifié de proposer la BMDL de 0,24 ppm (soit 0,3 mg/m³) proposée par l'équipe de Arts (Arts et al., 2006) ; cette valeur est construite à partir d'évaluations subjectives des effets (questionnaire sur la gêne oculaire, nasale ou respiratoire et autres) (Andersen and Molhave, 1983) en prenant en compte le bruit de fond (fixé par les auteurs à 6 % des sujets déclarant ce type d'effet en l'absence d'exposition au formaldéhyde) ; ainsi, la BMDL proposé ci dessus correspond, selon le modèle utilisé par les auteurs, à une réponse de 10% des sujets (à ce niveau, 10% des sujets devraient déclarer les effets pris en compte lors de l'étude source, c'est-à-dire une gêne oculaire ou nasale).

6.1.2. Choix des facteurs de sécurité

Aux doses critiques proposées ci dessus, il n'a pas été mis en évidence de sensibilité particulière par l'étude de populations asthmatiques. De plus, les effets critiques retenus ci-dessus (irritation oculaire et sensorielle) apparaissent à des doses inférieures à l'irritation respiratoire, prédictif selon

le mécanisme d'action retenu, de la cytotoxicité pouvant conduire à l'apparition d'un cancer du nasopharynx.

Ainsi les effets critiques retenus protègent de l'irritation respiratoire et il n'est pas nécessaire de retenir des facteurs de sécurité à appliquer aux valeurs retenues, les études ayant été effectuées chez l'homme et les effets décrits à ces doses par certains sujets étant réversibles (gênes oculaires), difficilement distinguables du bruit de fond et jugés compatible avec la fixation d'une VLEP.

6.1.3. Recommandation pour la valeur limite d'exposition professionnelle-8 heures à retenir

En accord avec les études retenues dans ce document et les informations issues de la base de données, il est proposé de retenir **une VLEP 8h de 0,2 ppm ou 0,25 mg/m³**. Cette proposition est en accord avec celle du SCOEL, aucun argument scientifique ne permettant de la réfuter dans le cadre de cette évaluation.

6.2. Valeur Limite Court Terme

6.2.1. Choix de l'effet critique (et étude(s) correspondante(s))

La valeur limite court terme doit permettre de protéger les travailleurs contre les effets irritants du formaldéhyde, d'autant plus qu'il est admis que le mécanisme toxique du formaldéhyde est davantage du à l'intensité des expositions (effets des pics) plutôt qu'aux cumuls des doses. La base de données étant très riche pour le formaldéhyde, une étude avec un protocole d'exposition original (Lang et al., 2008) est disponible et explore les effets liés à une exposition continue sur 4h associée ou non à des pics d'exposition. Ainsi cette étude semble se rapprocher des situations réelles d'exposition court-terme en milieu professionnel. Un NOAEL a été déterminé pour des effets d'irritations oculaires objectivables après une exposition de 4h à 0,5 ppm en exposition continue et un autre NOAEL à 0,3 ppm en exposition continue associée à des pics de 0,6 ppm. Un LOEL est donné pour une exposition à 0,5 ppm en exposition continue associée à des pics de 1 ppm. Ainsi en choisissant une dose de 0,5 ppm, on se prémunit des effets courts termes dus aux pics d'exposition.

6.2.2. Choix des facteurs de sécurité

Comme pour le VLEP-8h, il n'est pas nécessaire de retenir de facteur de sécurité, l'effet prévenu pour l'étude de Lang étant l'irritation oculaire objectivée, évaluée chez l'homme, et pour laquelle une variabilité interindividuelle particulière n'est pas attendue. De plus, les expositions étant faites sur 4 heures dans l'étude de Lang et la VLCT étant fixée pour une durée de 15 minutes, un ajustement temporel n'est pas nécessaire.

6.2.3. Recommandation pour la valeur de VLCT à retenir

Ainsi il est proposé de retenir la valeur de **0,4 ppm ou 0,5 mg/m³** pour la VLCT. Cette valeur est en accord avec celle du SCOEL, aucun argument scientifique ne permettant de la réfuter.

6.3. Mention peau

En raison de la très forte réactivité du formaldéhyde sur le 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.

Il convient cependant de rappeler que le formaldéhyde est classé comme sensibilisant par voie cutanée (R 43).

7. Conclusions

VLEP - 8h : 0,2 ppm soit 0,25 mg/m³

VLCT : 0,4 ppm soit 0,5 mg/m³

Mention peau : Non

8. Bibliographie partie « effets sur la santé »

Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (Afsset). Toxicité du formaldéhyde. Etat des connaissances sur la caractérisation des dangers et choix des valeurs toxicologiques de référence. 2008. www.afsse.fr/.

Agency for Toxic Substances and Diseases Registry (ATSDR). Toxicological Profile for formaldehyde. 251-262. 1999. Public Health Service, US Department of Health and Human Services.

Andersen, I., and L. Molhave, 1983, Controlled human studies with formaldehyde, in Gibson JE ed., Formaldehyde toxicity: Washington, Hemisphere Publishing Corporation, p. 154-165.

Arts, J. H. E., M. A. J. Rennen, and C. de Heer, 2006, Inhaled formaldehyde: Evaluation of sensory irritation in relation to carcinogenicity: Regulatory Toxicology and Pharmacology, v. 44, no. 2, p. 144-160.

Ballarin, C., F. Sarto, L. Giacomelli, G. B. Bartolucci, and E. Clonfero, 1992, Micronucleated cells in nasal mucosa of formaldehyde-exposed workers: Mutat.Res., v. 280, no. 1, p. 1-7.

Barker, S., M. Weinfeld, and D. Murray, 2005, DNA-protein crosslinks: their induction, repair, and biological consequences: Mutat.Res., v. 589, no. 2, p. 111-135.

Bender, J., 2002, The Use of Noncancer Endpoints as a Basis for Establishing a Reference Concentration for Formaldehyde: Regulatory Toxicology and Pharmacology, v. 35, no. 1, p. 23-31.

Berke, J. H., 1987, Cytologic examination of the nasal mucosa in formaldehyde-exposed workers: J.Occup.Med., v. 29, no. 8, p. 681-684.

Bosetti, C., J. K. McLaughlin, R. E. Tarone, E. Pira, and V. C. La, 2008, Formaldehyde and cancer risk: a quantitative review of cohort studies through 2006: Ann.Oncol., v. 19, no. 1, p. 29-43.

Boysen, M., E. Zadig, V. Digernes, V. Abeler, and A. Reith, 1990, Nasal mucosa in workers exposed to formaldehyde: a pilot study: Br.J.Ind.Med., v. 47, no. 2, p. 116-121.

Cain, W. S., and J. E. Cometto-Muniz, 1995, Irritation and odor as indicators of indoor pollution: Occup.Med., v. 10, no. 1, p. 133-145.

Cain, W. S., J. Gent, F. A. Catalanotto, and R. B. Goodspeed, 1983, Clinical evaluation of olfaction: Am.J.Otolaryngol., v. 4, no. 4, p. 252-256.

Casanova, M., D. F. Deyo, and H. D. Heck, 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, p. 397-417.

Casanova, M., K. T. Morgan, W. H. Steinhagen, J. I. Everitt, J. A. Popp, and H. D. Heck, 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, p. 409-428.

Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk in Chemicals to humans, Formaldehyde. Vol 29. 1982. Lyon, IARC.

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.

Chang, J. C., W. H. Steinhagen, and C. S. Barrow, 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, p. 451-459.

Coggon, D., E. C. Harris, J. Poole, and K. T. Palmer, 2003, Extended follow-up of a cohort of british chemical workers exposed to formaldehyde: *J.Natl.Cancer Inst.*, v. 95, no. 21, p. 1608-1615.

Conolly, R. B., J. S. Kimbell, D. Janszen, P. M. Schlosser, D. Kalisak, J. Preston, and F. J. Miller, 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, p. 279-296.

Dalbey, W. E., 1982, Formaldehyde and tumors in hamster respiratory tract: *Toxicology*, v. 24, no. 1, p. 9-14.

DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational Standards). Formaldehyde. Health-based recommended occupational exposure limits. 2003/02OSH. 2003. The Hague, Health Council of the Netherlands.

Duhayon, S., P. Hoet, G. Van Maele-Fabry, and D. Lison, 2008, Carcinogenic potential of formaldehyde in occupational settings: a critical assessment and possible impact on occupational exposure levels: *Int.Arch.Occup.Environ.Health*, v. 81, no. 6, p. 695-710.

Edling, C., H. Hellquist, and L. Odkvist, 1988, Occupational exposure to formaldehyde and histopathological changes in the nasal mucosa: *Br.J.Ind.Med.*, v. 45, no. 11, p. 761-765.

Ezratty, V., M. Bonay, C. Neukirch, G. Orset-Guillossou, M. Dehoux, S. Koscielny, P. A. Cabanes, J. Lambrozo, and M. Aubier, 2007, Effect of formaldehyde on asthmatic response to inhaled allergen challenge: *Environ.Health Perspect.*, v. 115, no. 2, p. 210-214.

Fontignie-Houbrechts, N., 1981, Genetic effects of formaldehyde in the mouse: *Mutat.Res.*, v. 88, no. 1, p. 109-114.

Green, D. J., L. R. Sauder, T. J. Kulle, and R. Bascom, 1987, Acute response to 3.0 ppm formaldehyde in exercising healthy nonsmokers and asthmatics: *Am.Rev.Respir.Dis.*, v. 135, no. 6, p. 1261-1266.

Hauptmann, M., J. H. Lubin, P. A. Stewart, R. B. Hayes, and A. Blair, 2004, Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries: *Am.J.Epidemiol.*, v. 159, no. 12, p. 1117-1130.

Holmstrom, M., B. Wilhelmsson, H. Hellquist, and G. Rosen, 1989, Histological changes in the nasal mucosa in persons occupationally exposed to formaldehyde alone and in combination with wood dust: *Acta Otolaryngol.*, v. 107, no. 1-2, p. 120-129.

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), 2006, Aldéhyde formique et solutions aqueuses. Fiche toxicologique FT 7., <http://www.inrs.fr/>,

INVS (Institut National de Veille Sanitaire). Exposition professionnelle au formaldéhyde et effets sur la santé. rapport d'expertise. 2007. <http://www.invs.sante.fr/>, INVS.

IPCS (International Program on Chemical Safety). Concise International Chemical Assessment Documents CIDAD n°40. Formaldehyde. 2002. OMS, UN EP, ILO.
Ref Type: Report

Kerns, W. D., K. L. Pavkov, D. J. Donofrio, E. J. Gralla, and J. A. Swenberg, 1983, Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure: *Cancer Res.*, v. 43, no. 9, p. 4382-4392.

Kilburn, K. H., 1994, Neurobehavioral impairment and seizures from formaldehyde: *Arch. Environ. Health*, v. 49, no. 1, p. 37-44.

Kilburn, K. H., B. C. Seidman, and R. Warshaw, 1985, Neurobehavioral and respiratory symptoms of formaldehyde and xylene exposure in histology technicians: *Arch. Environ. Health*, v. 40, no. 4, p. 229-233.

Kulle, T. J., L. R. Sauder, J. R. Hebel, D. J. Green, and M. D. Chatham, 1987, Formaldehyde dose-response in healthy nonsmokers: *JAPCA.*, v. 37, no. 8, p. 919-924.

Lang, I., T. Bruckner, and G. Triebig, 2008, Formaldehyde and chemosensory irritation in humans: A controlled human exposure study: *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. 50, no. 1, p. 23-36.

Marsh, G. M., A. O. Youk, J. M. Buchanich, S. Erdal, and N. A. Esmen, 2007a, Work in the metal industry and nasopharyngeal cancer mortality among formaldehyde-exposed workers: *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. 48, no. 3, p. 308-319.

Marsh, G. M., A. O. Youk, and P. Morfeld, 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, p. 59-67.

Monticello, T. M., J. A. Swenberg, E. A. Gross, J. R. Leininger, J. S. Kimbell, S. Seilkop, T. B. Starr, J. E. Gibson, and K. T. Morgan, 1996, Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells: *Cancer Res.*, v. 56, no. 5, p. 1012-1022.

Morgan, K. T., D. L. Patterson, and E. A. Gross, 1986, Responses of the nasal mucociliary apparatus of F-344 rats to formaldehyde gas: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, v. 82, no. 1, p. 1-13.

NICMAS (National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme). Formaldehyde. Priority existing chemical assessment report n°28. 2006. Australian Government, Dtp of Health and Ageing.

Nielsen, G. D., K. S. Hougaard, S. T. Larsen, M. Hammer, P. Wolkoff, P. A. Clausen, C. K. Wilkins, and Y. Alarie, 1999, Acute airway effects of formaldehyde and ozone in BALB/c mice: *Hum. Exp. Toxicol.*, v. 18, no. 6, p. 400-409.

Nielsen, G. D., P. Wolkoff, and Y. Alarie, 2007, Sensory irritation: risk assessment approaches: Regul.Toxicol.Pharmacol., v. 48, no. 1, p. 6-18.

Odeigah, P. G., 1997, Sperm head abnormalities and dominant lethal effects of formaldehyde in albino rats: Mutat.Res., v. 389, no. 2-3, p. 141-148.

Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA). Determination of Chronic Reference Exposure Level for Airborne toxicants. Chronic toxicity Summary. Formaldehyde. 1999. <http://www.oehha.ca.gov/>.

Paustenbach, D., Y. Alarie, T. Kulle, N. Schachter, R. Smith, J. Swenberg, H. Witschi, and S. B. Horowitz, 1997, A recommended occupational exposure limit for formaldehyde based on irritation: J.Toxicol.Environ.Health, v. 50, no. 3, p. 217-263.

Pinkerton, L. E., M. J. Hein, and L. T. Stayner, 2004, Mortality among a cohort of garment workers exposed to formaldehyde: an update: Occup.Environ.Med., v. 61, no. 3, p. 193-200.

Pyatt, D., E. Natelson, and R. Golden, Is Inhalation Exposure to Formaldehyde a Biologically Plausible Cause of Lymphohematopoietic Malignancies?: Regulatory Toxicology and Pharmacology, v. In Press, Accepted Manuscript (2008).

Rusch, G. M., J. J. Clary, W. E. Rinehart, and H. F. Bolte, 1983, A 26-week inhalation toxicity study with formaldehyde in the monkey, rat, and hamster: Toxicol.Appl.Pharmacol., v. 68, no. 3, p. 329-343.

Sauder, L. R., M. D. Chatham, D. J. Green, and T. J. Kulle, 1986, Acute pulmonary response to formaldehyde exposure in healthy nonsmokers: J.Occup.Med., v. 28, no. 6, p. 420-424.

Sauder, L. R., D. J. Green, M. D. Chatham, and T. J. Kulle, 1987, Acute pulmonary response of asthmatics to 3.0 ppm formaldehyde: Toxicol.Ind.Health, v. 3, no. 4, p. 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., v. 54, no. 9, p. 488-544.

Schulte, A, U Bernauer, S Madle, H Mielke, U Herbst, H Richter-Reichhelm, K-E Apple, U Gundert-Remy. Assessment of the Carcinogenicity of Formaldehyde [CAS No. 50-00-0]. 2006. Thielallee 88-92, 14195 Berlin, BfR-Wissenschaft.

Speit, G., and O. Schmid, 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, p. 1-9.

Sul, D. et al., 2007, Gene expression profiling in lung tissues from rats exposed to formaldehyde: Arch.Toxicol., v. 81, no. 8, p. 589-597.

Swenberg, J. A., W. D. Kerns, R. I. Mitchell, E. J. Gralla, and K. L. Pavkov, 1980, Induction of squamous cell carcinomas of the rat nasal cavity by inhalation exposure to formaldehyde vapor: Cancer Res., v. 40, no. 9, p. 3398-3402.

van Gemert, L. J., 2003, Compilations of odour threshold values in air and water, www.leffingwel.com/bacis2.htm,

Ward, J. B., Jr., J. A. Hokanson, E. R. Smith, L. W. Chang, M. A. Pereira, E. B. Whorton, Jr., and M. S. Legator, 1984, Sperm count, morphology and fluorescent body frequency in autopsy service workers exposed to formaldehyde: *Mutat.Res.*, v. 130, no. 6, p. 417-424.

Wilhelmsson, B., and M. Holmstrom, 1992, Possible mechanisms of formaldehyde-induced discomfort in the upper airways: *Scand.J.Work Environ.Health*, v. 18, no. 6, p. 403-407.

Wilmer, J. W., R. A. Woutersen, L. M. Appelman, W. R. Leeman, and V. J. Feron, 1989, Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats: 8-hour intermittent versus 8-hour continuous exposures: *Toxicol.Lett.*, v. 47, no. 3, p. 287-293.

Witek, T. J., Jr., E. N. Schachter, T. Tosun, G. J. Beck, and B. P. Leaderer, 1987, An evaluation of respiratory effects following exposure to 2.0 ppm formaldehyde in asthmatics: lung function, symptoms, and airway reactivity: *Arch.Environ.Health*, v. 42, no. 4, p. 230-237.

Woutersen, R. A., L. M. Appelman, J. W. Wilmer, H. E. Falke, and V. J. Feron, 1987, Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in rats: *J.Appl.Toxicol.*, v. 7, no. 1, p. 43-49.

Woutersen, R. A., A. van Garderen-Hoetmer, J. P. Bruijntjes, A. Zwart, and V. J. Feron, 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, p. 39-46.

B - Rapport d'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail

1 - Présentation et discussion des méthodes de mesure retenues

Les méthodes de mesure recensées sont présentées dans le tableau suivant, ainsi que les protocoles similaires mettant en œuvre ces méthodes. Le classement des méthodes en catégorie 1 ou 2 est réalisé en 1 en fonction de leur conformité aux exigences de performance de l'EN 482 :2006, et de leur niveau de validation :

- Catégorie 1 : méthodes reconnues et validées (l'ensemble ou la majorité des critères est satisfait).
- Catégorie 2 : méthodes indicatives (des critères de validation ne sont pas précisés dans la méthode, ou pas suffisamment explicités).

Tableau récapitulatif des méthodes et protocoles similaires recensés :

N°	Méthode	Protocoles similaires	Catégorie
1	Prélèvement actif par pompage sur tube adsorbant de gel de silice imprégné de 2,4-dinitrophénylhydrazine, désorption en milieu solvant et analyse par HPLC-UV	INRS Metropol 001/V01 - 2005 AFNOR NFX 43-264 : 2002 NIOSH 2016, 2 - 2003	1
2	Prélèvement actif par pompage sur tube adsorbant de résine XAD2 imprégnée de 2-hydroxyméthylpiperidine à 10%, désorption en milieu solvant et analyse par GC/FID ou NPD	NIOSH 2541, 2 - 1994 OSHA - 52 - 1989	1
3	Prélèvement par diffusion passive sur badge imprégné de 2,4-dinitrophénylhydrazine, désorption en milieu solvant et analyse par HPLC/UV	OSHA - 1007 - 2005 HSE - MDHS 78 - 1994	1
4	Prélèvement actif par pompage sur barboteur contenant une solution à 1% de bisulfite de sodium, préparation de l'échantillon par réaction avec les acides chromotropique et sulfurique et analyse par spectrophotométrie visible	INSHT - MTA/MA-018/A89 - 1989	2
5	Prélèvement actif par pompage sur membrane PTFE et barboteur contenant une solution à 1% de bisulfite de sodium, préparation de l'échantillon par réaction avec les acides chromotropique et sulfurique et analyse par spectrophotométrie visible	NIOSH 3500, 2 - 1994	2
6	Prélèvement par diffusion passive sur badge imprégné de bisulfite de sodium, désorption à l'eau, traitement par les acides chromotropique et sulfurique et analyse par spectrophotométrie visible	OSHA - ID-205 - 1990	2

Ne sont analysées de manière détaillée ci-dessous que les **méthodes classées en catégorie 1**. La discussion porte notamment sur les critères de validation, de façon à évaluer la qualité des méthodes et leur applicabilité à la mesure pour une comparaison à une VLEP (VLEP-8H ou VLCT).

Il est important de noter que le protocole AFNOR NFX 43-264 : 2002, correspondant à la méthode n°1, bien que proche du protocole INRS Metropol 001/V01 – 2005, ne dispose que de données de validation insuffisantes. Il n'est donc indiqué que pour mémoire dans le tableau ci-dessus.

1.1 Méthode 1 : Prélèvement actif par pompage sur tube adsorbant de gel de silice imprégné de 2,4-dinitrophénylhydrazine, désorption en milieu solvant et analyse par HPLC-UV

- étendue de mesurage : de 0,015 à 2,5 mg/m³ pour un volume prélevé de 15 L (NIOSH 2016, 2-2003) - cette méthode est adaptée pour mesurer des niveaux d'exposition compris entre 0,1 à 2 fois la VLEP-8h ou la VLCT - elle peut être adaptée en faisant varier les conditions de prélèvement (durée, débit).
- incertitude élargie :
VLEP-8h : l'incertitude élargie doit être inférieure ou égale à :
50% pour des concentrations comprises entre 0,1 et 0,5 fois la VLEP-8h
30% pour des concentrations comprises entre 0,5 et 2 fois la VLEP-8h
VLCT : l'incertitude élargie doit être inférieure ou égale à :
50% pour des concentrations comprises entre 0,5 et 2 fois la VLCT
- limite de quantification : 0,036 mg/m³ pour 5L d'air (INRS Metropol 001/V01 – 2005)
- limite de détection : 0,001 mg/m³ pour un volume prélevé de 15 L (NIOSH 2016, 2-2003)
- méthode de désorption : la désorption est effectuée en milieu solvant seul ou en mélange (acétonitrile ou acétonitrile/dichlorométhane)
- efficacité de désorption : le mode opératoire de détermination des coefficients KD et KT est précisé, mais pas de valeurs citées (INRS Metropol 001/V01 – 2005)
- détermination de la capacité de piégeage ou le volume de claquage : capacité de piégeage de 1,5 mg/g de gel de silice imprégné (selon le protocole INRS Metropol 001/V01 – 2005 qui ne précise pas la technique de détermination) – le protocole NIOSH 2016, 2-2003 précise que la capacité de piégeage varie en fonction de l'humidité (55 µg pour concentration 1,2 mg/m³ et humidité relative < 10%)
- prise en compte des paramètres environnementaux (si approprié) : protéger de la lumière (NIOSH 2016, 2-2003) - à température et humidité relative élevée, risque de saturation plus rapide du support (INRS Metropol 001/V01 – 2005)
- sélectivité de la méthode : les cétones, l'ozone et les oxydes d'azote réagissent avec la DNPH et entrent en compétition avec le formaldéhyde
- étude de stockage de l'échantillon : tube fermé, conservé par réfrigération jusqu'à analyse (après désorption conservation de la solution de désorption au réfrigérateur), analyse rapide des tubes après le prélèvement (INRS Metropol 001/V01 – 2005) - Transport et conservation à l'abri de la lumière, à 0°C (NIOSH 2016, 2-2003)
- les conditions de prélèvement et d'analyse peuvent elles être adaptées en cas d'une baisse significative de la VLEP-8H ? oui
- capacité de la méthode pour le suivi d'une VLCT : la méthode est adaptée pour mesurer des expositions aux fins de comparaison à une VLEP-court terme.

- facilité de mise en œuvre (coût, matériel nécessaire...) : il s'agit d'une méthode classique de mesure de l'exposition aux agents chimiques qui nécessite un matériel habituel tant au niveau du prélèvement que de l'analyse.

1.2 Méthode 2 : Prélèvement actif par pompage sur tube adsorbant de résine XAD2 imprégnée de 2-hydroxyméthylpiperidine à 10%, désorption en milieu solvant et analyse par GC/FID ou NPD:

- étendue de mesurage : domaine de validation non renseigné
- incertitude élargie : non renseignée
- limite de quantification : non renseignée
- limite de détection : 0,020 mg/m³ (détermination par dopage de tubes et analyse après stockage pendant 16h à température ambiante, la quantité injectée est rapportée au volume d'air recommandé pour le prélèvement (24L)
- méthode de désorption : la désorption est effectuée en milieu solvants (diméthylformamide/toluène)
- efficacité de désorption : efficacité de désorption moyenne 96,2% (écart type 3.8%) par dopage de tubes, stockage une nuit à température ambiante avant analyse
- détermination de la capacité de piégeage ou le volume de claquage : volume de claquage moyen : 41L (détermination par prélèvement sous atmosphère contrôlée : concentration en formaldéhyde : 5.3 mg/m³ (2^{ème} test à 6.8 mg/m³), humidité relative : 49% (2^{ème} test à 38%) , température : 24°C, débit : 0.1L/min)
- prise en compte des paramètres environnementaux (si approprié) : non renseigné
- sélectivité de la méthode : toute substance susceptible de réagir avec la 2-hydroxyméthyl pipéridine est un interférent (principalement les composés carbonylés)
- étude de stockage de l'échantillon : échantillons stables au moins 18 jours à température ambiante (essais de conservation réalisés à température ambiante et température réfrigérée, après prélèvement en atmosphère contrôlée : 4.4 mg/m³ de formaldéhyde, 45% humidité relative, 24°C température, débit 0.1L/min, durée d'échantillonnage : 215min)
- les conditions de prélèvement et d'analyse peuvent elles être adaptées en cas d'une baisse significative de la VLEP-8H ? : la durée de prélèvement pour comparaison à la VLEP-8h est de 4 heures au débit de 0,1 L/min. Une baisse significative de la VLEP-8h nécessiterait d'augmenter la durée de prélèvement, ce qui poserait des difficultés de mise en oeuvre
- capacité de la méthode pour le suivi d'une VLCT : La méthode a été validée pour comparaison à une VLCT de 2,46mg/m³, valeur double de la VLCT indicative en vigueur en France actuellement.
- facilité de mise en œuvre (coût, matériel nécessaire...) : il s'agit d'une méthode classique de mesure de l'exposition aux agents chimiques qui nécessite un matériel habituel tant au niveau du prélèvement que de l'analyse.

1.3 Méthode 3 : Prélèvement par diffusion passive sur badge imprégné de 2,4-dinitrophénylhydrazine, désorption en milieu solvant et analyse par HPLC/UV

- étendue de mesurage : domaine de validation non renseigné
- incertitude élargie :
- VLEP-8H : précision à un niveau de confiance de 95% (calculée sur les essais de conservation à température ambiante, après échantillonnage réalisée en atmosphère contrôlée de 0,75 ppm de formaldéhyde. Le calcul inclut la variabilité du débit d'échantillonnage et de la température et de la pression atmosphérique) : ChemDisk-AL : 22,3 % - UMEx 100 : 22,7 % - DSD-DNPH : 22,0 %
VLCT : non renseigné
- limite de quantification : ChemDisk-AL : 2,30 mg/m³ - UMEx 100 : 6,93 mg/m³ - DSD-DNPH : 0,70 mg/m³ (dopage de badges)
- limite de détection : ChemDisk-AL : 0,69 µg/m³ UMEx 100 : 2,08 µg/m³ DSD-DNPH : 0,21 µg/m³ (dopage de badges)
- méthode de désorption : la désorption est effectuée en milieu solvant (acétonitrile)
- efficacité de désorption : taux de récupération : ChemDisk-AL : 100% - UMEx 100 : 99.8% - DSD-DNPH : 100% (essais réalisés par dopage de badge, sur une plage de concentration de la limite de quantification à 2 ppm)
- détermination de la capacité de piégeage ou le volume de claquage : non renseigné
- prise en compte des paramètres environnementaux (si approprié) : humidité relative > 10%
- sélectivité de la méthode : interférence avec l'ozone (des essais en atmosphère contrôlée (concentration de formaldéhyde et ozone) ont été réalisés afin d'étudier l'influence de la présence d'ozone)
- étude de stockage de l'échantillon : Les échantillonneurs doivent être stockés au réfrigérateur avant et après utilisation dans leur enveloppe en aluminium (essais réalisés sous atmosphère contrôlée : concentration formaldéhyde : 1ppm, humidité relative : 78%, température 23°C)
- les conditions de prélèvement et d'analyse peuvent elles être adaptées en cas d'une baisse significative de la VLEP-8H ? : oui
- capacité de la méthode pour le suivi d'une VLCT : la méthode est adaptée pour mesurer des expositions aux fins de comparaison à une VLEP-court terme.
- facilité de mise en œuvre (coût, matériel nécessaire...) : il s'agit d'une méthode de mesure de l'exposition aux agents chimiques facile de mise en œuvre au niveau du prélèvement puisqu'elle ne nécessite pas l'utilisation d'une pompe de prélèvement, et équivalente à la méthode active correspondante (méthode n°1) sur le plan analytique (HPLC/UV).

Notons que la méthode n'est pas adaptée pour les mesures de vapeurs de formaldéhyde lorsque la source d'émission est une solution de formaline.

2 - Conclusions et recommandations du groupe

Les méthodes active par pompage et passive sur badge, basées sur le piégeage sur support adsorbant imprégné de 2,4-dinitrophénylhydrazine, désorption en milieu solvant et analyse par HPLC-UV, conviennent parfaitement pour mesurer l'exposition professionnelle au formaldéhyde à l'état vapeur, aux fins de comparaison aux VLEP : l'étendue de mesurage, les limites de quantification et de détection (0,001 mg/m³ pour la méthode active) sont suffisantes.

Il faut souligner que la limite de détection de la méthode basée sur le piégeage sur support adsorbant XAD2 imprégné de 2-hydroxyméthylpiperidine à 10%, désorption en milieu solvant et analyse par GC/NPD, est beaucoup plus élevée (0,020 mg/m³). De plus, cette méthode qui date de 1989 n'a pas été réactualisée.

En outre, les conditions de prélèvement et d'analyse peuvent être adaptées en cas de diminution notable de la VLEP-8h et/ou de la VLCT. De plus, ces méthodes sont couramment utilisées en France à l'heure actuelle et ne nécessitent qu'un matériel aisément accessible en laboratoire.

Le groupe recommande donc les méthodes suivantes :

Méthode	Protocoles similaires
Prélèvement actif par pompage sur tube adsorbant de gel de silice imprégné de 2,4-dinitrophénylhydrazine, désorption en milieu solvant et analyse par HPLC/UV	INRS Metropol 001/V01 - 2005 NIOSH 2016, 2 - 2003
Prélèvement par diffusion passive sur badge imprégné de 2,4-dinitrophénylhydrazine, désorption en milieu solvant et analyse par HPLC/UV	OSHA - 1007 - 2005

3 – Support technique du rapport

3.1 Liste des principaux paramètres évalués

- étendue de mesurage : l'intervalle de mesure validé est-il compatible avec la valeur limite proposée (est-il au moins de $0.1VL - 2VL$?). Peut-il être adapté facilement ?
- incertitude élargie : cette incertitude devra être estimée à partir des données de validation de la méthode, ou bien si ces données sont indisponibles elle devra être estimée à partir des données précisées dans la norme NF EN 482 :2006.
- limite de quantification
- limite de détection
- méthode de dissolution de l'échantillon : prend-elle en compte les dépôts sur les parois ? (si applicable)
- utilisation (dans le cas d'aérosol) d'une tête de prélèvement sélective de la fraction conventionnelle à échantillonner ?
- utilisation d'un gaz étalon (si applicable)
- efficacité de désorption
- détermination de la capacité de piégeage ou le volume de claquage
- prise en compte des paramètres environnementaux (si approprié)
- sélectivité de la méthode : nature et influence des interférents
- spéciation : la méthode permet-elle la détermination de la forme chimique de la substance ?
- étude de stockage de l'échantillon
- méthodes équivalentes
- les conditions de prélèvement et d'analyse peuvent elles être adaptées en cas d'une baisse significative de la VLEP-8H ?
- capacité de la méthode pour le suivi d'une VLCT (valeur limite court terme généralement 15 min) (même en l'absence de ce type de valeur limite : dans ce cas on fera l'hypothèse d'une VLCT égale à 5 VLEP-8H avec un prélèvement sur 15 min).
- facilité de mise en œuvre (coût, matériel nécessaire...)

3.2 Liste des principales sources consultées pour l'identification des méthodes de prélèvement analyse pour l'évaluation de l'exposition professionnelle

- France : INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité - base de données MétroPol)
<http://www.inrs.fr/metropol/sommet.htm>
- Europe : Base de données Gestis : regroupement méthodes européennes validées, centralisées au BGIA (Berufsgenossenschaftliche Institut für Arbeitsschutz) Allemagne
http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/analytical_methods/index.html
- Espagne : INSHT (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo)
http://www.mtas.es/insht/en/MTA/I_sustancias_en.htm

- UK: HSE (Health and Safety Executive)
<http://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/index.htm>
- Canada : IRSST (Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail)
<http://www.irsst.qc.ca/fr/listersst.html#B>
- USA: NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health)
<http://www.cdc.gov/niosh/nmam/default.html>
- USA: OSHA (Occupational Safety and Health Administration)
<http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/toc.html>

Normes applicables à l'évaluation de l'exposition professionnelle.

- INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité - base de données MétroPol)
<http://www.inrs.fr/metropol/sommet.htm> : liste des normes applicables à l'évaluation de l'exposition professionnelle (dans fiches « générales » : normalisation). La liste est mise à jour au moins une fois par an :
- AFNOR : Normes préparées ou examinées par la commission X43C « Air des lieux de travail » (code ICS 13.040.30) : <http://www.afnor.fr>

3.3 Présentation détaillée des méthodes de mesure du formaldéhyde sur les lieux de travail

Méthode n°1 : pompage sur tube adsorbant imprégné de 2,4-dinitrophénylhydrazine - Désorption en milieu solvant - Analyse par HPLC avec détection UV

DESCRIPTION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Gaz/vapeur Aérosol Mixte	Vapeur	-
Prélèvement	Actif / passif	Actif
	Système de prélèvement	Tube à adsorption : gel de silice imprégné de 2,4-dinitrophénylhydrazine
	Débit	0,03 L.min ⁻¹ à 1,5 L.min ⁻¹
	Volume	Dépend du support choisi, du débit et de la durée d'échantillonnage
	Durée	15min – 8h
Analyse	Préparation échantillon	Désorption avec solvant (acétonitrile) ou mélange de solvant (acétonitrile/dichlorométhane)
	Technique d'analyse	HPLC détection UV à 360 nm
	Paramètres analytiques	Eluant : mélange acétonitrile/eau (60/40 v/v), débit environ 1 mL.min ⁻¹ . Etalonnage pratiqué avec un dérivé cristallisé (formaldéhyde-DNPH), isolé et purifié.
		AFNOR NF X 43-264 :2002 : 0,1 à 1 L.min ⁻¹ INRS Metropol 001/V01 :2005 : 0,2 à 1 L.min ⁻¹ NIOSH 2016 : 0,03 à 1,5 L.min ⁻¹
		INRS Metropol 001/ V01 :2005 : 60L NIOSH 2016 : 1L à 0,25 mg.m ⁻³ ; 15 L à 0,25 mg.m ⁻³
		INRS Metropol 001/ V01 :2005 : 60 – 300 min ; pour comparaison à la VLCT : 15min max.
		-
		INRS Metropol 001/ V01 :2005 : détection UV à 350 nm
		NIOSH 2016 : éluant : mélange acétonitrile/eau (45/55 v/v), débit 1,3 mL.min ⁻¹

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

DONNÉES DE VALIDATION		
Paramètres	Méthode générale	Détails particuliers ⁽¹⁾
Domaine de validation	0,015 à 2,5 mg.m ⁻³	INRS Metropol 001/ V01 :2005 : NR AFNOR NFX43-264 : 2002 : NR
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	NR	-
Taux de récupération	Efficacité de désorption doit être > 75% avec un coefficient de variation < 10%	-
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	NR	-
Capacité / Volume de claquage	NR	INRS Metropol 001/ V01: Technique de détermination : NR 1,5 mg / g de gel de silice imprégné
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	NR	-
Essais de conservation et de stockage avant analyse	Tube fermé, conservé par réfrigération jusqu'à analyse. Le tube doit être désorbé sous 15jours après l'échantillonnage, et la solution de désorption analysée le plus rapidement possible après désorption.	-
Conditions environnementales	L'échantillonneur doit être utilisable au moins entre 10°C et 30°C et entre 20% et 80% d'humidité relative A température et humidité relative élevée, risque de saturation plus rapide du support.	-
Sélectivité	Les cétones, l'ozone et les oxydes d'azote réagissent avec la DNPH et entrent en compétition avec le formaldéhyde	-
Spéciation	La méthode est spécifique de la molécule recherchée	-

(1) Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

CARACTÉRISTIQUES			
Paramètres		Méthode générale	Détails particuliers ⁽¹⁾
Conditions de détermination de VLEP-8H	Estimation de l'incertitude élargie	NR	NR
	Limite de détection	NR	NR
	Limite de quantification	NR	INRS Metropol 001/ V01: 0,036 mg/m ³ (pour 5L d'air). NIOSH 2016 : 0,001 mg/m ³ (pour 15L d'air). Mode de détermination : NR
Conditions de détermination de VLCT (ou 5 VLEP-8H-15min ⁽²⁾)	Estimation de l'incertitude élargie	NR	NR
	Limite de détection	NR	NR
	Limite de quantification	NR	INRS Metropol 001/ V01: 0,036 mg/m ³ (pour 5L d'air). Mode de détermination : NR
INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES			
Informations complémentaires	La norme ne détaille pas la méthode (conditions de prélèvement et d'analyse...) et ne précise pas de données de validation.		

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

⁽²⁾ Dans le cas où aucune VLCT n'est établie, il sera fait l'hypothèse d'une VLCT égale à 5 VLEP-8H avec un prélèvement sur 15 min

Méthode n°2 : Echantillonnage par pompage sur tube adsorbant (résine XAD2 imprégnée de 2-hydroxyméthylpiperidine à 10%) - Désorption en milieu solvant - Analyse par GC/FID

DESCRIPTION			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Gaz/vapeur Aérosol Mixte		Vapeur	-
Prélèvement	Actif / passif	Actif	-
	Système de prélèvement	Tube adsorbant : XAD2 imprégné à 10% de 2-hydroxyméthyl pipéridine – 120mg/60mg	OSHA 52 : tube 150/75mg
	Débit	0,01 à 0,10 L/min	OSHA 52 : 0,1L/min pour la VLEP8h 0,2 L/min pour la VLCT
	Volume	36 L (1L à 3ppm)	OSHA 52 : 24L pour la VLEP8h 3L pour la VLCT
	Durée	10min à 6h.	OSHA 52 : 4h pour la VLEP8h 15min pour la VLCT
Analyse	Préparation échantillon	Transfert dans deux vials distincts des deux parties d'adsorbants. Ajout de 1mL de toluène dans chaque vial. Scellement des vials et agitation dans un bain à ultra-sons pendant 60min.	OSHA 52 solution de désorption :10µL de diméthylformamide dans 100mL de toluène
	Technique d'analyse	GC/FID	-
	Paramètres analytiques	Gaz vecteur : He, 1 à 2 mL/min. Étalonnage : dopage de tube avec solution de formaldéhyde	OSHA 52 : Gaz vecteur : He, 30 mL/min. Étalonnage : dopage de tube avec solution de formaldéhyde

(1) Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

DONNÉES DE VALIDATION		
Paramètres	Méthode générale	Détails particuliers ⁽¹⁾
Domaine de validation	0,3 – 20 mg.m ⁻³ (pour un échantillon de 10L)	OHSA 52 : NR
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	NR	-
Taux de récupération	efficacité de désorption moyenne 96,2% (écart type 3,8% (Dopage de tubes, stockage une nuit à température ambiante avant analyse)	NIOSH 2541 : NR
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	NC	-
Capacité / Volume de claquage	Volume de claquage moyen : 41L (Détermination par prélèvement sous atmosphère contrôlée : concentration en formaldéhyde : 5.3 mg/m ³ (2 ^{ème} test à 6.8 mg/m ³), humidité relative : 49% (2 ^{ème} test à 38%) , température : 24°C, débit : 0.1L/min)	NIOSH 2541: NR
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	NR	NR
Essais de conservation et de stockage avant analyse	Stable 7 jours à température ambiante (dopage de tubes à 2 concentrations (10µg et 61 µg/échantillon). Etude à différentes températures de 3 tubes dopés pour chaque concentration).	OSHA 52 : Echantillons stables au moins 18 jours à température ambiante (essais de conservation réalisés à température ambiante et température réfrigérée, après prélèvement en atmosphère contrôlée : 4.4 mg/m ³ de formaldéhyde, 45% humidité relative, 24°C température, débit 0.1L/min, durée d'échantillonnage : 215min)
Conditions environnementales	NR	NR
Sélectivité	Toute substance susceptible de réagir avec la 2-hydroxyméthyl pipéridine est un interférent (principalement les composés carbonylés)	-
Spéciation	Méthode spécifique	-

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

CARACTÉRISTIQUES			
Paramètres		Méthode générale	Détails particuliers ⁽¹⁾
Conditions de détermination de VLEP-8H	Estimation de l'incertitude élargie	NR	OSHA 52 : Précision de la méthode : $\pm 25\%$ (intervalle de confiance à 95%)
	Limite de détection	0,03 mg.m ⁻³ (pour V=36L)	OSHA 52 : 20 μ g mg/m ³ . (détermination par dopage de tubes et analyse après stockage pendant 16h à température ambiante, la quantité injectée est rapportée au volume d'air recommandé pour le prélèvement (24L).
	Limite de quantification	NR	-
Conditions de détermination de VLCT (ou 5 VLEP-8H-15min ⁽²⁾)	Estimation de l'incertitude élargie	NR	-
	Limite de détection	NR	-
	Limite de quantification	NR	-
INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES			
Informations complémentaires		<p>Protocole OSHA n°52 similaire, mais la quantité d'absorbant plus importante. Ce qui explique les différences entre les données de validation</p> <p>Protocole NIOSH 2541 plus simple à mettre en œuvre que le protocole NIOSH 3500, mais moins sensible</p>	

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

⁽²⁾ Dans le cas où aucune VLCT n'est établie, il sera fait l'hypothèse d'une VLCT égale à 5 VLEP-8H avec un prélèvement sur 15 min

Méthode n°3 : Echantillonnage passif sur badge imprégné de 2,4-dinitrophenylhydrazine - Désorption en milieu solvant - Analyse par HPLC/UV

DESCRIPTION		
Paramètres	Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
Gaz/vapeur Aérosol Mixte	Vapeur	-
Prélèvement	Actif / passif	Passif
	Système de prélèvement	Badge diffusif imprégné de DNPH
	Débit	Dépend du type de badge étudié
	Volume	NC
	Durée	240 min (VLEP-8H) – 15 min (VLCT)
Analyse	Préparation échantillon	Désorption des badges avec acétonitrile et agitation
	Technique d'analyse	HPLC – UV Détection UV à 365 nm
		<p>OSHA 1007 : : 3 systèmes sont présentés dans la méthode : Assay technology ChemDisk Aldehyde Monitor 571 (ChemDisk-AL), SKC UMEEx 100 Passive Sampler (UMEEx 100), Supelco DSD-DNPH (DSD-DNPH)</p> <p>HSE MDHS 78 : le badge GMD 570 series formaldéhyde dosimeter badge</p> <p>OSHA 1007 : ChemDisk-AL : 13,56 mL/min (Ex) UMEEx 100 : 29,77 mL/min (Ex) DSD-DNPH : 70,45 mL/min (Ex) HSE MDHS 78 : 25,2±1,7 mL/min à 25°C (Ex)</p> <p>HSE MDHS 78 : 15min à 8h.</p>

DESCRIPTION			
Paramètres		Données générales	Détails particuliers ⁽¹⁾
	Paramètres analytiques	Eluant : mélange acétonitrile/eau/acide phosphorique (65/35/0,2-v/v/v) Etalonnage pratiqué avec un dérivé cristallisé (formaldéhyde-DNPH), isolé et purifié.	HSE MDHS 78 : NR

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

DONNÉES DE VALIDATION		
Paramètres	Méthode générale	Détails particuliers ⁽¹⁾
Domaine de validation	NR	0,1 – 4,0 mg/m ³
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	NC	NR
Taux de récupération	ChemDisk-AL : 100% UMEx 100 : 99.8% DSD-DNPH : 100% (essais réalisés par dopage de badge, sur une plage de concentration de la limite de quantification à 2 ppm).	HSE MDHS 78 : NR
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	Détermination en atmosphère contrôlée (concentration formaldéhyde : 2ppm, humidité relative : 78%, température 23°C – la durée d'échantillonnage varie).	HSE MDHS 78 : NR
Capacité / Volume de claquage	NC	-
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	NR	-
Essais de conservation et de stockage avant analyse	Les échantillonneurs doivent être stockés au réfrigérateur avant et après utilisation dans enveloppe aluminium (essais réalisés sous atmosphère contrôlée : concentration formaldéhyde : 1ppm, humidité relative : 78%, température 23°C)	HSE MDHS 78 : NR
Conditions environnementales	Humidité relative > 10%	HSE MDHS 78 : Vitesse d'air minimale : 0,02 m/s
Sélectivité	Ozone (des essais en atmosphère contrôlée (concentration de formaldéhyde et ozone) ont été réalisés afin d'étudier l'influence de la présence d'ozone).	HSE MDHS 78 : Pas d'interférent précisés
Spéciation	Oui	-

(1) Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

CARACTÉRISTIQUES		
Paramètres	Méthode générale	Détails particuliers ⁽¹⁾
Conditions de détermination de VLEP-8H	<p>Précision à un niveau de confiance de 95% :</p> <p>ChemDisk-AL : 22,3 %</p> <p>UMEx 100 : 22,7 %</p> <p>DSD-DNPH : 22,0 %</p> <p>(calculée sur les essais de conservation à température ambiante, après échantillonnage réalisée en atmosphère contrôlée de 0,75 ppm de formaldéhyde. Le calcul inclus la variabilité du débit d'échantillonnage et de la température et de la pression atmosphérique)</p>	HSE MDHS 78 : NR
	<p>ChemDisk-AL : 0,69 µg/m3</p> <p>UMEx 100 : 2,08 µg/m3</p> <p>DSD-DNPH : 0,21 µg/m3</p> <p>(Dopage de badges)</p>	HSE MDHS 78 : NR
	<p>ChemDisk-AL : 2,30 mg/m3</p> <p>UMEx 100 : 6,93 mg/m3</p> <p>DSD-DNPH : 0,70 mg/m3</p> <p>(Dopage de badges)</p>	HSE MDHS 78 : NR
Conditions de détermination de VLCT (ou 5 VLEP-8H-15min ⁽²⁾)	Estimation de l'incertitude élargie	NR
	Limite de détection	NR
	Limite de quantification	NR
INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES		

CARACTÉRISTIQUES		
Paramètres	Méthode générale	Détails particuliers ⁽¹⁾
Informations complémentaires	<p>OSHA 1007 : La méthode et les essais de validation sont détaillés.</p> <p>La méthode n'est pas adaptée pour les mesures de vapeurs de formaldéhyde lorsque la source d'émission est une solution de formaline</p> <p>HSE MDHS 78 : Protocole non détaillé, données de validation non précisées.</p>	

⁽¹⁾ Préciser ici les éventuelles différences entre les protocoles mettant en œuvre la méthode étudiée

⁽²⁾ Dans le cas où aucune VLCT n'est établie, il sera fait l'hypothèse d'une VLCT égale à 5 VLEP-8H avec un prélèvement sur 15 min

ANNEXES

Annexe 2 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DÉCLARATION PUBLIQUE D'INTÉRÊTS

IP-A	Interventions ponctuelles : autres
IP-AC	Interventions ponctuelles : activités de conseil
IP-CC	Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation
IP-RE	Interventions ponctuelles : rapports d'expertise
IP-SC	Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, etc.
LD	Liens durables ou permanents (Contrat de travail, rémunération régulière ...)
PF	Participation financière dans le capital d'une entreprise
SR	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Parents salariés dans des entreprises visées précédemment)
SR-A	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Participation à conseils d'administration, scientifiques d'une firme, société ou organisme professionnel)
VB	Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme

SYNTHÈSE DES DÉCLARATIONS PUBLIQUES D'INTÉRÊTS DES MEMBRES DU CES PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt	Dates de déclaration des intérêts
Analyse Afsset :	<i>en cas de lien déclaré</i>	
BINET	Stéphane Aucun lien déclaré	16 novembre 2006 14 septembre 2007
Analyse Afsset :	/	
BISSON	Michèle Aucun lien déclaré	18 octobre 2007 17 mars 2008 17 avril 2008
Analyse Afsset :	/	

DIERS Brigitte		14 décembre 2006 09 juillet 2007
VB	Actions de formation auprès d'entreprises de la Chimie et de la Pharmacie donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (CNRS)	
Analyse Afsset :	Pas de risque de conflit d'intérêts par rapport à la thématique de la saisine	
DONNADIEU-CLARAZ Marie	Aucun lien déclaré	16 novembre 2006 14 septembre 2007
Analyse Afsset :	/	
DROZ Pierre-Olivier	Aucun lien déclaré	07 décembre 2006 11 juillet 2007 19 février 2008
Analyse Afsset :	/	
FALCY Michel	Aucun lien déclaré	27 octobre 2006 30 octobre 2007 17 mars 2008 15 avril 2008
Analyse Afsset :	/	
FALSON Françoise	Aucun lien déclaré	17 novembre 2006 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
FASTIER Antony	Aucun lien déclaré	14 décembre 2006 11 juillet 2007 04 mars 2008
Analyse Afsset :	/	
GRIMBUHLER Sonia	N'a pas participé aux travaux	18 octobre 2007
Analyse Afsset :	/	
HAGUENOER Jean-Marie	Aucun lien déclaré	29 octobre 2007 14 décembre 2007
Analyse Afsset :	/	
HERVÉ-BAZIN Benoît	Aucun lien déclaré	16 octobre 2007 17 mars 2008
Analyse Afsset :	/	

IWATSUBO	Yuriko Aucun lien déclaré	18 janvier 2007 11 juillet 2007
Analyse Afsset : /		
KERDINE-ROEMER	Saadia Aucun lien déclaré	03 janvier 2007 11 juillet 2007
Analyse Afsset : /		
LECARPENTIER	Christian Aucun lien déclaré	16 novembre 2006 11 juillet 2007
Analyse Afsset : /		
MACÉ	Tatiana Aucun lien déclaré	13 octobre 2007 14 décembre 2007
Analyse Afsset : /		
MATRAT	Mireille Aucun lien déclaré	19 janvier 2007 14 septembre 2007
Analyse Afsset : /		
NISSE	Catherine Aucun lien déclaré	29 octobre 2007
Analyse Afsset : /		
PAQUET	François Aucun lien déclaré	16 novembre 2006 10 juillet 2007 05 juin 2008
Analyse Afsset: /		
PILLIÈRE	Florence Aucun lien déclaré	26 octobre 2007 17 mars 2008
Analyse Afsset: /		
RAMBOURG	Marie-Odile Aucun lien déclaré	16 janvier 2007 11 juillet 2007
Analyse Afsset : /		
SANDINO	Jean-Paul Aucun lien déclaré	09 novembre 2006 11 juillet 2007
Analyse Afsset : /		
SLOIM	Michel Aucun lien déclaré	15 octobre 2007 14 décembre 2007
Analyse Afsset : /		

SOYEZ Alain Aucun lien déclaré Analyse Afsset : /	02 janvier 2007 11 juillet 2007
STOKLOV Muriel Aucun lien déclaré Analyse Afsset : /	20 décembre 2006 10 juillet 2007
TELLE-LAMBERTON Maylis Aucun lien déclaré Analyse Afsset : /	15 octobre 2007 17 mars 2008
VIAU Claude Aucun lien déclaré Analyse Afsset : /	08 novembre 2006 11 juillet 2007
VINCENT Raymond Aucun lien déclaré Analyse Afsset : /	15 novembre 2006 14 septembre 2007

))) **afsset** .)))

agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

253, avenue du Général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
Tél. +33 1 56 29 19 30
afsset@afsset.fr
www.afsset.fr

ISBN 978-2-11-097840-0

