

Aldéhyde formique et solutions aqueuses

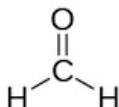
Fiche toxicologique n°7

Fiche

Généralités

Edition _____ Mars 2022

Formule :



Substance(s)

Nom	Détails
Aldéhyde formique	Numéro CAS 50-00-0
	Famille chimique Aldéhydes
	Numéro CE 200-001-8
	Numéro index 605-001-00-5
	Synonymes Formaldéhyde ; Méthanal ; Oxométhane ; Formol ; Formaline (pour les solutions aqueuses)

Etiquette



Formaldéhyde (>= 25 %)

Danger

- H301 - Toxique en cas d'ingestion
- H311 - Toxique par contact cutané
- H314 - Provoque de graves brûlures de la peau et de graves lésions des yeux
- H317 - Peut provoquer une allergie cutanée
- H331 - Toxique par inhalation
- H341 - Susceptible d'induire des anomalies génétiques
- H350 - Peut provoquer le cancer

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.

200-001-8

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

ATTENTION : pour les mentions de danger H301, H311, H331 et H335, se reporter à la section "Réglementation".

Remarques :

- si cette substance est mise sur le marché sous forme d'une solution aqueuse, le fournisseur doit indiquer sur l'étiquette la concentration de la solution en pourcentage (note B).
- si cette substance est mise sur le marché sous forme non stabilisée, le fournisseur doit faire figurer sur l'étiquette le nom de la substance, suivi de la mention "non stabilisée" (note D).

Caractéristiques

Utilisations

[1, 3, 7]

- Matière première dans la fabrication de :
 - résines urée-formol, phénol-formol, mélamine-formol,
 - polyacétals pour l'industrie du bois (fabrication de panneaux de contreplaqués, d'agglomérés, de stratifiés...), l'industrie du papier, les matériaux d'isolation, l'industrie des matières plastiques, l'industrie textile, l'industrie des colles et peintures...
- Intermédiaire de synthèse de nombreux produits chimiques : agents chélatants (acide éthylènediaminetétraacétique (EDTA), acide nitrilotriacétique (NTA)...), polyols (1,4-butanediol, pentaérythritol...), hexaméthylènetétramine (HMTA), méthylène-dianiline (MDA), isocyanates (diisocyanate-4,4' de diphénylméthane (MDI)), produits acétyléniques...
- Intermédiaire dans la synthèse d'engrais et de fertilisant.
- Agent biocide (fongicide, bactéricide, insecticide) : applications nombreuses et diverses, par exemple produits d'entretien ménagers et industriels, industrie agroalimentaire (agent de conservation pour aliments et ensilages, désinfection), industrie des cosmétiques, industrie pharmaceutique, médecine humaine et animale (désinfectant, désinfection des locaux, ustensiles et vêtements...), pour l'embaumement (thanatopraxie) et la taxidermie... (voir partie "Réglementation").
- Il est également utilisé dans l'industrie du textile (anti-froissage et teinture), du cuir et de la fourrure (apprêt et agent de tannage), du papier, de la fabrication de produits minéraux (enduits, ciment), de produits en caoutchouc, dans l'industrie chimique (peinture et vernis, produits d'imprimerie et de photographie), dans les laboratoires pour la fixation des tissus en histologie.

Propriétés physiques

[2 à 7]

À température ambiante, l'aldéhyde formique est un gaz incolore, d'odeur piquante et suffocante. Il est très soluble dans l'eau (de 400 à 500 g/L) et dans les solvants polaires tels que l'éthanol, l'acétone et l'oxyde de diéthyle.

L'aldéhyde formique pur, sous forme de gaz anhydre, est difficile à produire et à conserver car il a tendance à se polymériser (cette polymérisation est accélérée par la présence d'eau, d'acide ou de base) ; il n'est donc pas commercialisé sous forme gazeuse mais généralement livré en solutions aqueuses à des concentrations comprises entre 30 % à 55 % en poids. Il peut également être disponible sous ses formes polymérisées : le paraformaldéhyde (polymère de 8 à 100 unités monomères) ou le trioxane (trimère).

Les **solutions aqueuses** commerciales renferment généralement de 0,5 à 15 % de méthanol comme inhibiteur de polymérisation. Leur point d'éclair (en coupelle fermée) varie selon leur composition :

Concentration massique en formaldéhyde (%)	Concentration massique en méthanol (%)	Point d'éclair (°C)
37	0	85
37	10	62
37	15	50

Le **paraformaldéhyde** (CAS n° 30525-89-4) se présente sous forme de poudre ou cristaux blancs ; il est peu soluble dans l'eau froide, très soluble dans l'eau chaude libérant des vapeurs d'aldéhyde formique, insoluble dans l'éthanol et l'oxyde de diéthyle. Il renferme l'équivalent de 90 à 93 % d'aldéhyde formique et jusqu'à 10 % d'eau.

Le **trioxane** (CAS n° 123-63-7) est un solide cristallin (pureté ≥ 99,5 %), d'odeur de chloroforme, très soluble dans l'eau, les alcools, les cétones, l'oxyde de diéthyle, les hydrocarbures aromatiques et les hydrocarbures chlorés. En milieu non aqueux, il libère très rapidement le monomère aldéhyde formique.

Nom Substance	Détails	
Aldéhyde formique	Formule	CH₂O
	N° CAS	50-00-0
	Etat Physique	Gaz
	Masse molaire	30,03
	Point de fusion	- 92 °C
	Point d'ébullition	- 19 °C
	Densité	0,815 g/cm³ à - 20 °C
	Densité gaz / vapeur	1,04 à 1,06 (air = 1)
	Pression de vapeur	516 à 519 kPa à 25 °C

Température d'auto-inflammation	424 °C
Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	limite inférieure : 7 % limite supérieure : 73 %
Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	0,35 à 25 °C

À 25 °C et 101 kPa, 1 ppm = 1,23 mg/m³.

Propriétés chimiques

[2 à 6]

L'aldéhyde formique est un composé très réactif et très hygroscopique. Il se polymérise facilement en particulier à froid ou en présence de traces d'impuretés polaires (acides, alcalins) ou d'eau.

Dans l'eau, à température ambiante, l'aldéhyde formique est présent sous forme d'hydrate et de poly(oxy méthylène)glycols, oligomères qui troublent les solutions aqueuses. Le méthanol et certains stabilisants, tels que des dérivés de la cellulose, permettent de ralentir ou d'inhiber la polymérisation.

L'aldéhyde formique s'oxyde lentement dans l'air avec formation d'acide formique ; l'oxydation complète donne du dioxyde de carbone et de l'eau.

En absence de catalyseur, l'aldéhyde formique ne se décompose sensiblement qu'au-dessus de 300 °C ; il se forme principalement du monoxyde de carbone et de l'hydrogène. Des métaux tels que platine, cuivre, chrome, aluminium catalysent la formation de méthanol, formiate de méthyle, acide formique, dioxyde de carbone et méthane.

Il réagit vigoureusement avec les oxydants forts, les acides et les bases. La réaction de condensation du phénol avec l'aldéhyde formique peut être violente, voire explosive.

Dans certaines conditions très spécifiques, l'action de l'aldéhyde formique sur des ions chlorures (en particulier l'acide chlorhydrique) peut conduire à la formation d'oxyde de bis(chlorométhane), cancérigène puissant ; cette réaction nécessite un pH très faible et/ou une teneur en eau très faible.

L'aldéhyde formique en solution diluée peut réagir avec l'hydroxyde de sodium en libérant de l'hydrogène.

Les solutions d'aldéhyde formique sont légèrement corrosives vis-à-vis de la plupart des métaux.

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

[8, 9]

Des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) **contraignantes** dans l'air des lieux de travail ont été établies pour l'aldéhyde formique.

Substance	Pays	VME (ppm)	VME (mg/m ³)	VLCT (ppm)	VLCT (mg/m ³)	Valeur Plafond /ppm	Valeur Plafond /mg/m ³	VLEP Description
Aldéhyde formique	France (VLEP contraignantes - 2021)	0,3	0,37	0,6	0,74			mention sensibilisation cutanée Valeur limite de 0,62 mg/m ³ ou 0,5 ppm pour les secteurs des soins de santé, des pompes funèbres et de l'embaumement jusqu'au 11 juillet 2024.
Aldéhyde formique	États-Unis (ACGIH - 2017)	0,1	0,12	0,3	0,37			
Aldéhyde formique	Allemagne (valeurs MAK)	0,3	0,37	0,6	0,74	1	1,2	
Aldéhyde formique	Europe (Directive 2019)	0,3	0,37	0,6	0,74			Valeur limite de 0,62 mg/m ³ ou 0,5 ppm pour les secteurs des soins de santé, des pompes funèbres et de l'embaumement jusqu'au 11 juillet 2024.

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

- Prélèvement par passage de l'air au travers d'un tube ou d'une cartouche rempli(e) de gel de silice imprégné de 2,4-dinitrophénylhydrazine (2,4-DNPH). L'hydrazone formée est désorbée à l'aide d'acétonitrile puis dosée par chromatographie liquide haute performance avec détection UV [10 à 12].
- Prélèvement par passage de l'air au travers d'un tube rempli d'une résine adsorbante XAD-2 imprégnée de 2-(hydroxyméthyl)pipéridine. L'hydrazone formée est désorbée à l'aide de toluène puis dosée par chromatographie en phase gazeuse avec détection thermo-ionique [13].
- L'utilisation d'un échantillonneur passif est possible dans certaines conditions (absence d'ozone, taux d'humidité de l'air supérieur à 10 %, formol uniquement sous forme de vapeur).
- Prélèvement par diffusion au travers d'un badge contenant un filtre ou du gel de silice imprégné de 2,4-DNPH. Désorption du dérivé formé à l'aide d'acétonitrile, dosage par chromatographie liquide haute performance avec détection UV [14].

Incendie - Explosion

[15 à 17]

L'aldéhyde formique est un gaz très inflammable qui peut former des mélanges explosifs avec l'air dans la limite de 7 à 73 % en volume. Ses solutions aqueuses stabilisées au méthanol peuvent s'enflammer (le point d'éclair d'une solution aqueuse à 37 % d'aldéhyde formique et stabilisée par 15 % de méthanol est d'environ 50 °C) et leurs vapeurs peuvent former des mélanges explosifs avec l'air.

En cas d'incendie, les agents d'extinction préconisés pour un feu impliquant une solution aqueuse d'aldéhyde formique sont les mousses anti alcool, les poudres, voire le dioxyde de carbone. Dans le cas d'une fuite enflammée d'aldéhyde formique gazeux, utiliser de la poudre ou du dioxyde de carbone. L'eau pourra également être utilisée sous forme pulvérisée pour refroidir les récipients exposés au feu.

En raison des fumées émises lors de la combustion d'une solution d'aldéhyde formique (contenant notamment des oxydes de carbone), les personnes chargées de la lutte contre l'incendie seront équipées d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

[18]

Par inhalation, l'aldéhyde formique est facilement absorbé dans les voies aériennes supérieures. Il est rapidement métabolisé en formiate et dioxyde de carbone et peut être incorporé dans le métabolisme normal. Au site de contact, il peut également réagir avec les protéines et l'ADN et former des liaisons covalentes ADN-protéines. À des doses modérées, il ne semble pas atteindre la circulation systémique. Du fait de sa grande réactivité avec les macromolécules biologiques, l'aldéhyde formique est principalement retenu au site de premier contact avec l'organisme, ce qui limite sa distribution systémique.

Chez l'animal

L'aldéhyde formique est une substance endogène naturellement présente chez le rat et le singe, avec une concentration sanguine comprise entre 2 et 3 mg/L [19].

Absorption

Du fait de sa grande réactivité avec les macromolécules biologiques, l'aldéhyde formique est principalement retenu au site de premier contact avec l'organisme, ce qui limite son passage systémique. Les niveaux sanguins mesurés avant et après exposition (rat, 15 ppm pendant 2 heures) sont similaires [20].

Plus de 90 % de la dose inhalée est retenue dans les voies nasales chez le rat, compte tenu de la respiration exclusivement nasale des rongeurs.

Par voie orale, 90 % de la dose initiale est retrouvée dans le tube digestif chez le rat et la souris [21].

Suite à l'application cutanée chez le rat de 200 mg d'une crème contenant 0,1 % d'aldéhyde formique radiomarqué pendant 48 heures, des taux d'absorption de 6,1 % (chez les mâles) et de 9,2 % (chez les femelles) ont été mesurés avec des pansements non occlusifs ; en condition occlusive, réalisée uniquement chez les mâles, un taux de 3,4 % a été déterminé (inhalation probable du formaldéhyde lors de l'application non occlusive, augmentant ainsi l'absorption). Dans les 2 cas, 70 % de la radioactivité est retrouvée au site d'application [22].

Distribution

Chez le rat, la distribution de la radioactivité après inhalation d'aldéhyde formique marqué (15 ppm ou 18 mg/m³, 6 h) se fait principalement dans l'œsophage et la trachée, et dans une moindre mesure, dans les reins, le foie, les intestins et les poumons [18].

En fait, ce n'est pas l'aldéhyde formique lui-même qui est distribué, mais ses métabolites ou les produits de sa réaction avec diverses substances nucléophiles. Aucune augmentation de la concentration sanguine en aldéhyde formique n'est observée ; sa demi-vie sanguine a été estimée entre 1 et 1,5 min [23].

Chez la souris, l'aldéhyde formique traverse la barrière placentaire et est retrouvé dans les tissus fœtaux, en quantité supérieure à celle présente chez les mères (surtout dans le foie et le cerveau) [9, 24].

Métabolisme

Le métabolisme de l'aldéhyde formique est similaire chez tous les mammifères et sera détaillé chez l'homme : il est rapidement métabolisé en formiate et dioxyde de carbone.

Élimination

L'élimination de l'aldéhyde formique se fait principalement par expiration sous forme de CO₂ (40 %) et par excrétion urinaire de formiate (17 %) chez le rat après inhalation (exposition à 0,63 ou 13,1 ppm, pendant 6 heures) ; dans les fèces, seulement 4 à 5 % ont été retrouvés sous forme inchangée [20]. Une grande partie (35-39 %) de l'aldéhyde formique reste dans les tissus en raison de son incorporation dans le cycle du carbone. Les taux d'élimination par les 3 voies (orale, inhalatoire, cutanée) sont du même ordre, quelle que soit la concentration d'exposition en aldéhyde formique [25].

Chez l'homme

Comme chez l'animal, l'aldéhyde formique est une substance endogène naturellement présente chez l'homme avec une concentration sanguine comprise entre 2 et 3 mg/L [19].

Absorption

Du fait de sa grande réactivité avec les macromolécules biologiques, l'aldéhyde formique est principalement retenu au site du premier contact avec l'organisme, ce qui limite sa distribution systémique.

Comme chez l'animal, les niveaux sanguins mesurés avant et après une exposition par inhalation (1,9 ppm pendant 40 min) sont similaires [20]. L'homme ayant une respiration oronasale, l'absorption se produit principalement dans les voies aériennes supérieures mais également dans les muqueuses orales, dans la trachée et dans les bronches principales [18].

Par voie percutanée, des flux d'absorption de 319 et 16,7 µg/cm²/h ont été mesurés *in vitro* sur de la peau humaine, après application respectivement de solutions à 37 % (formaline) et 10 % (dans du tampon phosphate) [26].

Distribution

Comme chez l'animal, ce n'est pas l'aldéhyde formique lui-même qui est distribué dans l'organisme mais ses métabolites ou les produits de sa réaction avec diverses substances nucléophiles.

Métabolisme

Dès le site de contact, il est rapidement métabolisé en formiate puis en dioxyde de carbone par divers systèmes enzymatiques largement distribués et nécessitant notamment la présence de glutathion (Cf schéma métabolique). L'aldéhyde formique réagit rapidement avec le glutathion (GSH) pour former dans une première étape l'hydroxyméthylglutathion, ultérieurement oxydé par l'aldéhyde formique déshydrogénase (FDH) en S-formylglutathion. L'hydrolyse de ce composé libère du glutathion et un ion formiate (HCOO^-), soit excrété dans les urines, soit oxydé en CO_2 éliminé surtout au niveau pulmonaire ou intégré dans le pool des composés en C1 via la voie dépendante du tétrahydrofolate [19, 27].

Quand il n'est pas métabolisé, l'aldéhyde formique peut, en raison de sa forte réactivité avec les groupements fonctionnels des molécules, se lier de manière covalente avec les sites nucléophiles des protéines, des petites et moyennes molécules et de l'ADN [27].

Excrétion [18]

Le profil d'élimination est similaire à celui des rongeurs avec une élimination principalement par expiration sous forme de CO_2 et par excrétion urinaire sous forme de formiate.

Après injection intraveineuse, la demi-vie plasmatique de l'aldéhyde formique est très brève (environ 1 minute).

Surveillance biologique de l'exposition

[28]

Le dosage de l'acide formique urinaire en fin de poste de travail a été proposé pour la surveillance biologique de sujets exposés à de fortes expositions à l'aldéhyde formique mais ce paramètre est non spécifique, peu sensible, soumis à de larges variations individuelles. De plus, sa corrélation avec l'intensité de l'exposition est médiocre. Son intérêt dans la surveillance biologique de salariés professionnellement exposés est limité.

Pour ce paramètre, il n'existe pas de valeur biologique d'interprétation pour la population professionnellement exposée.

Schéma métabolique

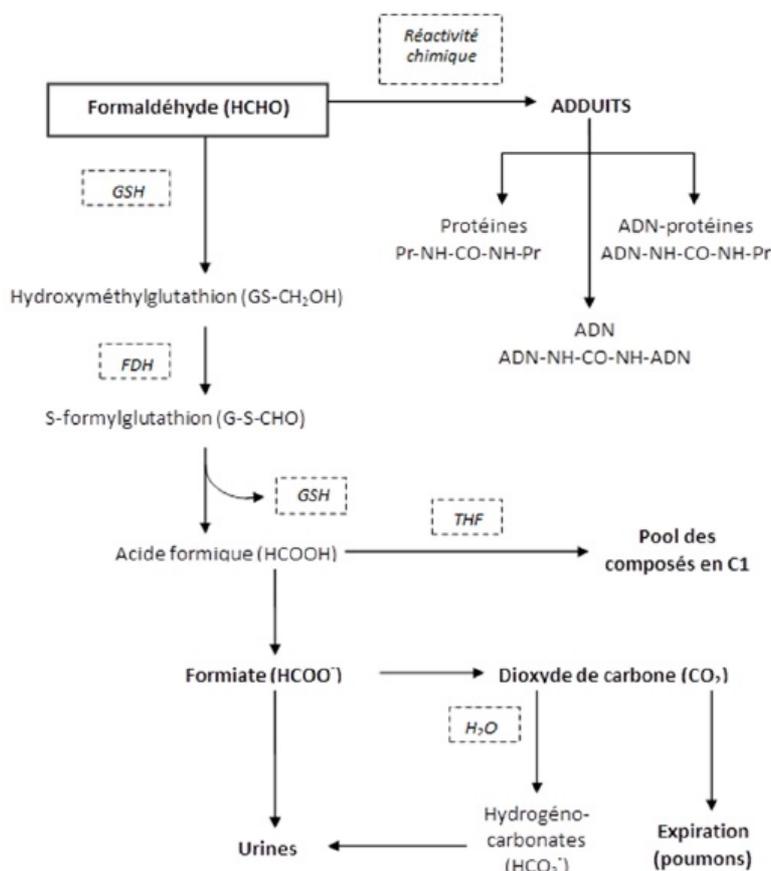


Figure 1 : Proposition de métabolisme de l'aldéhyde formique chez les mammifères (d'après [27, 29])

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

[23, 30]

L'aldéhyde formique est toxique par inhalation, ingestion et contact cutané, les symptômes étant principalement liés à ses propriétés irritantes : il est modérément irritant pour la peau mais sévèrement irritant pour les yeux. Les vapeurs induisent une irritation des voies respiratoires et de la muqueuse oculaire. C'est également un sensibilisant cutané.

La CL50 par inhalation chez le rat est de 478 ppm pour une exposition de 4 heures et de 820 ppm pour une exposition de 30 minutes (mortalité par œdème pulmonaire, pneumonie) [30, 31]. Chez la souris, ces valeurs sont 410 ppm pour une exposition de 2 heures et 2162 ppm pour une exposition de 10 minutes [30]. Les signes cliniques observés suite à une exposition supérieure à 100 ppm sont une hypersalivation, une dyspnée, des vomissements, des spasmes musculaires, avant la mort [23].

Les études expérimentales confirment l'action irritante observée sur les voies respiratoires chez l'homme. Une diminution de la motilité ciliaire, responsable d'une chute de la clairance du mucus, a été observée dès 1 ppm sur des préparations de trachée de rat. Histologiquement, des lésions ciliaires et cellulaires au niveau de l'épithélium respiratoire ont été observées chez des rats exposés à 3 ppm pendant 3 jours (6 h/j). Des lésions similaires sont retrouvées chez le singe Rhésus à partir de 6 ppm pendant 5 jours (6 h/j).

La DL50 par voie percutanée est de 270 mg/kg chez le lapin [23].

Les DL50 par voie orale sont de 800 mg/kg chez le rat et de 260 mg/kg chez le cobaye.

L'aldéhyde formique est fortement irritant pour les muqueuses digestives. Des lésions parenchymateuses ont été observées en cas d'intoxication aiguë massive (foyers de cytolysse hépatique et œdème rénal).

Irritation, sensibilisation

L'aldéhyde formique, appliqué pur à raison de 50 mg pendant 24 heures sur la peau du lapin, entraîne une irritation cutanée modérée. Les solutions aqueuses de 0,1 à 20 % sont irritantes pour la peau de lapin [23].

Il est caustique pour les muqueuses oculaires, même à faible dose (750 µg). En solution aqueuse, une irritation oculaire est observée pour des concentrations comprises entre 5 et 15 % [23].

La concentration entraînant une réduction de 50 % du rythme respiratoire (RD50) est comprise entre 1 et 5 ppm chez la souris, et entre 10 et 30 ppm chez le rat [18].

De nombreux tests sur différents modèles (essai de stimulation des ganglions lymphatiques sur souris, essais de Buehler et de maximisation sur cobayes) indiquent que l'aldéhyde formique est un sensibilisant cutané chez l'animal qui induit une réponse modérée à forte, pour des concentrations non irritantes.

Les tests réalisés chez l'animal ne mettent en évidence aucun potentiel de sensibilisation respiratoire [32].

Toxicité subchronique, chronique

[9, 23]

Par inhalation, à des concentrations supérieures à 1 ppm chez le rat (NOAEL), l'aldéhyde formique induit des lésions des muqueuses nasales dont la sévérité dépend de la concentration. Elles sont localisées principalement au niveau des zones exposées aux plus fortes doses : partie antérieure des fosses nasales chez le rat, partie plus postérieure chez le singe (cornet moyen, atteinte minimale de la trachée et des bronches principales). Aucun effet systémique n'est observé quelle que soit la voie d'administration ou l'espèce testée.

Les effets de l'exposition répétée à des vapeurs ou des aérosols d'aldéhyde formique ont été étudiés chez plusieurs espèces animales. Le rat semble être l'espèce la plus sensible aux effets du toxique sur les voies respiratoires, probablement car il est moins apte à protéger ses voies respiratoires en réduisant son débit ventilatoire en réponse aux effets irritants.

Des altérations fonctionnelles et des lésions locales ont été décelées chez le rat après des expositions répétées à des concentrations supérieures ou égales à 2 ppm : diminution de la clairance mucociliaire nasale dépendante de la concentration (dès 2 ppm, 6 h/j, pendant 3 semaines) [33], dysplasie et métaplasie squameuse de l'épithélium respiratoire des cornets nasaux (3 ppm, 22 h/j, 7 j/sem, 26 sem) [34], inflammation et dégénérescence de l'épithélium nasal, perte de cellules calciformes et ciliées (10 et 15 ppm, 6 h/j, 5 j/sem, 4 sem) [35]. Lorsque les concentrations sont plus élevées, les lésions sont plus sévères et s'étendent dans les fosses nasales, mais après 2 semaines d'exposition, les lésions n'évoluent plus. Aucune anomalie n'a été observée pour des concentrations inférieures à 1 ppm.

La localisation des lésions correspond principalement aux zones exposées aux plus fortes doses d'aldéhyde formique. Elles se concentrent dans la partie antérieure des fosses nasales chez le rat. Chez le singe (6 ppm, 6 h/j, 1 ou 6 sem), elles sont plus postérieures (cornet moyen) et des lésions minimales sont également observées dans la trachée et les bronches principales. Comme chez le rat, la NOAEL chez le singe est de 1 ppm.

Lors d'expositions chroniques, les modifications histopathologiques rapportées sont principalement une hyperplasie et une métaplasie squameuse de l'épithélium nasal (rats, 20 ppm, 6 h/j, 5 j/sem, 13 sem) [9]. Des rhinites mucopurulentes sont aussi observées après 18 mois d'exposition à l'aldéhyde formique, rhinites dont la sévérité augmente avec la concentration (6 ou 15 ppm, 6 h/j, 5 j/sem) [36].

L'exposition à 10 ppm d'aldéhyde formique toute la vie (5 h/j, 5 j/sem) n'induit aucune rhinite chez le hamster [37].

L'administration orale d'aldéhyde formique à des chiens (50, 75 ou 100 mg/kg/j) et à des rats (50, 100 ou 150 mg/kg/j) pendant 90 jours ne produit qu'un ralentissement de la prise de poids chez les animaux des deux espèces recevant les plus fortes doses [38]. Aucune lésion organique n'est observée. Administré dans l'eau de boisson pendant 2 ans, il induit une diminution marquée de la consommation hydrique et des lésions des voies digestives à partir de 50 mg/kg/j chez le rat [23].

L'application cutanée répétée d'aldéhyde formique est responsable d'une irritation dont la gravité dépend de la concentration de la solution utilisée (de 1 à 10 % d'une solution dans l'acétone, 5 j/sem, 2 sem) et aucune toxicité systémique n'est observée [23].

Effets génotoxiques

[39]

In vitro, l'aldéhyde formique est mutagène et clastogène ; in vivo, des résultats contradictoires sont disponibles. Par ailleurs, le formaldéhyde a la capacité de former des liaisons covalentes ADN-protéines au niveau du site de contact.

In vitro

La plupart des tests de mutagenèse réalisés *in vitro* sont positifs, quel que soit le matériel utilisé (virus, bactéries, levures, cellules de mammifères) et mettent en évidence des effets mutagènes et clastogènes.

Ainsi, sur bactéries, avec et sans activation métabolique, le potentiel mutagène de l'aldéhyde formique se manifeste par des délétions, des mutations ponctuelles, des insertions et, sur cellules de mammifères, par des transformations cellulaires. Les effets clastogènes rapportés sont les suivants : cassures des brins, aberrations chromosomiques, micronoyaux et échanges de chromatides sœurs, que cela soit sur des cellules de rongeurs ou cellules humaines.

L'aldéhyde formique peut aussi interférer lors de la réparation de l'ADN.

L'aldéhyde formique, très réactif, forme des liaisons covalentes ADN-protéines dans des cellules humaines (épithéliales bronchiques, fibroblastes et lymphocytes) qui peuvent provoquer un blocage de la réplication de l'ADN et être à l'origine des lésions observées sur l'ADN [30].

In vivo [39]

Les tests génotoxiques sur lymphocytes sanguins présentent des résultats contradictoires.

Un test des comètes, réalisé chez des rats exposés à 5 ou 10 ppm d'aldéhyde formique (6 h/j, 5 j/sem, 2 sem), donne des résultats positifs [40]. De même, des cassures des brins d'ADN ont été observées dans des cellules murines hépatiques (souris, injection de 1 mg/kg/j, du GD6 à GD19) [39].

A contrario, micronoyaux, échanges de chromatides sœurs et cassures de l'ADN s'avèrent négatifs chez des rats exposés à 0,5-1-2-6-10 ou 15 ppm (6 h/j, 5 j/sem, 4 sem) [41].

Effets cancérogènes

[39]

Par inhalation, l'aldéhyde formique est un cancérogène local avec un effet seuil : il induit des carcinomes épidermoïdes des fosses nasales chez le rat et l'apparition des tumeurs semble liée à la prolifération cellulaire en réponse aux effets irritants chroniques.

Par inhalation, l'aldéhyde formique induit des carcinomes épidermoïdes des fosses nasales chez le rat mâle et femelle à partir de 5,6 ppm, 6 h/j et 5 j/sem, pendant 24 mois. Aucune tumeur n'est observée à des concentrations inférieures ou égales à 2 ppm, mais l'incidence des tumeurs augmente rapidement au-delà de 5,6 ppm. La fréquence de ces tumeurs a tendance à augmenter chez les souris exposées à 14,3 ppm [42]. L'exposition à 10 ppm d'aldéhyde formique, 5 h/j, 5 j/sem, pendant toute la vie, n'induit pas de tumeur de l'arbre respiratoire chez le hamster [37].

Cette différence de sensibilité inter-espèces est similaire à celle constatée pour les effets d'irritation des voies respiratoires, et la localisation des tumeurs correspond également aux zones lésées. Les tumeurs apparaissent en présence de signes d'irritation chronique qui sont observés dès 2 ppm et des études récentes montrent que l'induction des tumeurs est vraisemblablement liée au phénomène de prolifération cellulaire en réponse à l'irritation [43, 44]. Le faible pouvoir génotoxique de l'aldéhyde formique, qui ne s'exprime pas à faible dose car les mécanismes de protection cellulaire sont alors capables de réparer les lésions induites, est amplifié à forte dose par la prolifération cellulaire réactionnelle et peut expliquer la relation dose-réponse particulière qui est observée.

Chez le rat, en plus des carcinomes épidermoïdes, sont aussi rapportés en lien avec une exposition par inhalation, des papillomes épidermoïdes, des carcinomes, des rhabdomyosarcomes, des adénocarcinomes et des tumeurs combinées des fosses nasales.

Le pouvoir cancérogène de l'aldéhyde formique administré par d'autres voies (orale, sous-cutanée) a fait l'objet de plusieurs études. Leurs résultats sont discordants. Toutes ces études souffrent de biais méthodologiques qui en empêchent l'interprétation.

Effets sur la reproduction

[45]

Les récentes études expérimentales mettent en évidence les effets de l'aldéhyde formique principalement sur les testicules. Des effets fœtotoxiques apparaissent aux plus fortes doses testées (diminution du poids fœtal) mais peuvent être dus à la toxicité maternelle.

Fertilité

Une revue de toutes les études expérimentales relatives aux effets de l'aldéhyde formique sur la reproduction a été réalisée, pour toutes les voies d'exposition, chez le rat et la souris [45]. Les effets sur le système reproducteur masculin, et plus rarement sur le système reproducteur féminin, sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

Voie d'exposition	Espèce	Effets	Concentrations / doses
Inhalation	rat	<ul style="list-style-type: none"> ■ diminution du poids des testicules ■ tubes séminifères : <ul style="list-style-type: none"> ○ baisse du nombre ○ atrophie ○ épaissement ■ diminution du nombre de cellules germinales ■ diminution des concentrations de testostérone 	- 8,3 ppm, 2 sem - 10 ppm, 91 jours - 8,3 ppm, 2 sem ; 1,5 ppm, 18 sem - 1,5 ppm, 18 sem - 8,3 ppm, 2 sem ; 1,5 ppm, 18 sem - 10 ppm, 91 jours.
	souris	<ul style="list-style-type: none"> ■ hypoplasie de l'utérus et des ovaires (probablement une conséquence de la baisse de poids corporel) ■ dommages cellulaires au niveau des testicules ; baisse du nombre de spermatozoïdes et de leur viabilité, augmentation des taux de spermatozoïdes anormaux (effets dose-dépendants) 	- 40 ppm, 13 sem. - dès 17,5 ppm, 13 semaines
Orale	rat	Augmentation du nombre de spermatozoïdes avec malformation de la tête	

			dose unique, 100 ou 200 mg/kg
Injection intra-péritonéale	souris	Augmentation non significative du nombre de spermatozoïdes anormaux	100 mg/kg, 5 jours
	rat	<ul style="list-style-type: none"> ■ diminution du poids des testicules (dose-dépendant) ■ atteintes des cellules de Leydig ■ diminution des niveaux en testostérone, inhibition de la stéroïdogenèse ■ diminution de la motilité et de la viabilité des spermatozoïdes ■ diminution des accouplements fertiles (mâles traités) ■ augmentation du nombre de spermatozoïdes avec malformation de la tête ■ augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux 	dès 5 mg/kg/j, 30 jours ; 10 mg/kg/j, 14 jours 10 – 15 mg /kg/j, 30 jours 10 – 15 mg /kg/j, 30 jours 10 mg/kg/j, 30 jours ; 1 et 10 mg/kg/j, 14 jours dès 0,125 mg/kg/j, 5 jours dès 0,125 mg/kg/j, 5 jours 1 et 10 mg/kg/j, 14 jours
	souris	<ul style="list-style-type: none"> ■ baisse du nombre de spermatozoïdes et augmentation des taux de spermatozoïdes anormaux (dose-dépendant) 	dès 4 mg/kg/j, 5 jours
Injection intra-gastrique	souris femelles	<ul style="list-style-type: none"> ■ cycles œstraux irréguliers ■ atteintes des ovaires : dégénérescence des follicules et des oocytes 	dès 1,25 mg/kg/j, durant toute la durée d'un cycle 2,5 et 5 mg/kg/j, durant toute la durée d'un cycle

Développement

Les résultats observés chez le rat après inhalation d'aldéhyde formique sont variables.

Alors qu'une étude montre une diminution de la taille du placenta et des corps jaunes, une augmentation des anomalies fœtales et un raccourcissement des membres chez les nouveau-nés, en lien avec les concentrations (0-4-20-98 ppm, 1 h/j, 7 sem – exposition prénatale), une autre ne met en évidence aucun effet sur les corps jaunes ou les poids fœtaux (2-5-10 ppm, 6 h/j de GD6 à GD15) [45]. Certains auteurs ont mis en évidence une légère foetotoxicité (diminution du poids foetal à 20 et 40 ppm) mais en présence de toxicité maternelle (baisse du poids corporel à 40 ppm) (0-5-10-20-40 ppm, 6 h/j de GD6 à 20) [46].

L'administration par intubation intra-gastrique de 8 mg/kg d'aldéhyde formique à des ratte, une fois par jour durant toute la gestation, double le nombre de pertes pré et post-implantatoires [24]. Les mêmes effets sont observés chez des souris, suite à une injection intra-péritonéale 50 mg/kg (solution à 35 %) à des rats mâles âgés de 3 mois, accouplés à des femelles non exposées à l'aldéhyde formique [47].

Effets perturbateurs endocriniens

[45]

Quelques études ont mis en évidence une diminution des concentrations sériques de testostérone suite à une exposition par inhalation (souris mâles et rats) et par injection (rats mâles), mécanisme potentiellement impliqué dans les effets sur l'appareil reproducteur masculin. Une atteinte *via* l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est également envisagée.

Toxicité sur l'Homme

L'aldéhyde formique est irritant pour la peau, les muqueuses oculaire et respiratoire en cas de contact direct ou par inhalation, la muqueuse digestive en cas d'ingestion de solutions aqueuses. Il peut être responsable de dermatites de contact d'irritation ou allergique et d'asthme professionnel. Des effets génotoxiques locaux (muqueuses nasale et buccale) et systémiques (lymphocytes périphériques) sont observés chez des travailleurs exposés. Un excès de risque de cancer nasopharyngé est rapporté chez des salariés exposés au formaldéhyde, les données concernant l'association avec la leucémie myéloïde sont moins concluantes. Les données disponibles chez l'homme ne permettent pas de conclure quant à un risque spécifique pour la reproduction.

Toxicité aiguë

[3, 9, 48, 49]

En cas de projection cutanée ou oculaire, l'aldéhyde formique en solution peut provoquer des lésions irritatives ou caustiques, dont la sévérité dépend de la concentration et du temps de contact, qui peuvent s'aggraver secondairement. La projection oculaire d'une solution très diluée (0,2 %) produit une sensation de picotement et une hyperhémie conjonctivale qui régressent rapidement après décontamination, une solution à 26 % peut provoquer une réaction inflammatoire sévère avec épaississement de la cornée et iritis régressant en deux mois, tandis qu'une solution concentrée (40 %) entraîne, après un intervalle de quelques heures pendant lesquelles l'examen clinique peut paraître rassurant, des lésions caustiques graves (œdème cornéen puis opacités cornéennes irréversibles, lésions de l'iris, développement de cataracte, perte de l'œil) [50].

L'exposition à des vapeurs d'aldéhyde formique entraîne une irritation des muqueuses oculaire et respiratoire. Le seuil de perception olfactive et la sensibilité aux effets irritants de l'aldéhyde formique varient d'un individu à l'autre. L'odeur est perçue à des concentrations comprises entre 0,05 et 1 ppm. A des concentrations entre 1 et 3 ppm, la plupart des sujets présentent une irritation oculaire et naso-pharyngée ; une exposition prolongée à 4-5 ppm est intolérable pour beaucoup ; entre 10-20 ppm, une aggravation des signes d'irritation et des difficultés respiratoires peuvent être observées ; une exposition à plus de 50 ppm peut être responsable de lésions sévères du tractus respiratoire (œdème pulmonaire d'apparition parfois retardée, 6 à 24 heures après l'exposition).

Un cas d'asthme d'apparition brutale est décrit après exposition accidentelle à l'aldéhyde formique suite à une fuite d'un réacteur de synthèse de résines urée-formol (RADS ou reactive airways dysfunction syndrome) ; des symptômes d'asthme et une hyperréactivité bronchique non spécifique persistent plus d'un an après l'exposition [51].

Dans des études d'exposition contrôlée réalisées chez des volontaires sains, exposés pendant 4 heures à différentes concentrations d'aldéhyde formique, l'effet le plus sensible est l'irritation oculaire [52, 53]. Des effets irritants oculaires tissulaires et sensoriels (augmentation du score de rougeur conjonctivale et de la fréquence de clignement oculaire) sont observés lors de l'exposition continue à 0,5 ppm pendant 4 heures associée à 4 pics de 1 ppm [52].

Des études expérimentales anciennes chez des volontaires sains ou asthmatiques ne montrent généralement pas de modification de la fonction respiratoire pour des expositions à l'aldéhyde formique de 2 à 3 ppm pendant 40 minutes - 3 heures [54, 55]. Cependant, une variabilité selon les individus et les conditions expérimentales est mise en évidence. Ainsi, une diminution de la fonction pulmonaire est observée, après une exposition à 3 ppm d'aldéhyde formique pendant 3 heures, dans un groupe de 22 sujets effectuant de façon intermittente une activité physique intense mais pas chez 16 sujets asthmatiques engagés dans un exercice modéré, avec toutefois une diminution du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) de plus de 10 % chez 5 des 38 sujets testés [56].

L'ingestion d'une solution d'aldéhyde formique entraîne des lésions corrosives du tractus digestif dont la gravité dépend de la concentration et de la quantité ingérée. Ces lésions se constituent lentement, l'examen fibroscopique initial doit être répété à 48-72 heures ; la muqueuse présente un aspect particulier figé, atone, décoloré. L'intoxication systémique se manifeste par un tableau d'atteinte multiviscérale pouvant associer coma convulsif, troubles cardiovasculaires (tachycardie sinusale, vasoconstriction périphérique et hypertension artérielle initiales, puis vasodilatation, hypotension, parfois troubles de l'excitabilité cardiaque), cytolysse hépatique, hémolyse, néphropathie tubulaire, acidose métabolique, coagulopathie de consommation. Des complications peuvent survenir à court terme (perforation, hémorragie digestive, syndrome de détresse respiratoire révélant un œdème laryngé, une destruction du carrefour aéro-digestif, une pneumopathie d'inhalation ou une fistule oesotrachéale) et à distance (sténose digestive).

En dehors du milieu professionnel, des réactions anaphylactiques (choc anaphylactique, urticaire généralisée) sont décrites suite à un traitement endodontique avec pâte d'obturation canalair contenant de l'aldéhyde formique, ainsi que des réactions anaphylactoïdes et des accidents hémolytiques en cas de rinçage insuffisant de matériels d'hémodialyse.

Toxicité chronique

L'aldéhyde formique peut être responsable de dermatites de contact d'irritation ou allergique qui siègent principalement au niveau des mains mais aussi au niveau du visage en cas d'exposition à des vapeurs. Dans une série finlandaise de cas de dermatites de contact allergique au formaldéhyde et libérateurs de formaldéhyde, 25 des 60 nouveaux cas de sensibilisation au formaldéhyde entre 2001 et 2007 sont d'origine professionnelle, principalement dans le secteur de la métallurgie, de la coiffure et de la santé [57]. Les sujets ayant un test épicutané positif à l'aldéhyde formique présentent fréquemment des réactions concomitantes à des agents libérateurs d'aldéhyde formique. Une urticaire de contact, immunologique ou non immunologique, peut également être observée [58].

Des cas d'asthme professionnel à l'aldéhyde formique sont rapportés, notamment chez le personnel de santé dans les années 70-80, et plus récemment dans le secteur de la coiffure, en rapport avec l'application de produits de lissage capillaire contenant du formaldéhyde [59]. Le mécanisme précis, irritatif et/ou immuno-allergique, n'est pas clairement identifié. La présence d'immunoglobulines IgE spécifiques est inconstante et semble refléter l'exposition plutôt qu'une sensibilisation. Dans certains cas d'asthme professionnel chez des sujets exposés aux résines phénoplastes (phénol-aldéhyde formique) ou aminoplastes (mélamine-aldéhyde formique), les tests de provocation bronchique peuvent objectiver une réaction à la fois à l'aldéhyde formique et aux résines sous forme de poudre, chauffée ou non [60, 61].

Les résultats des études évaluant certains paramètres fonctionnels respiratoires, notamment VEMS et le rapport du volume expiratoire maximal par seconde sur la capacité vitale forcée (VEMS/CVF) à l'état de base, chez des travailleurs exposés à l'aldéhyde formique, sont discordants ; par ailleurs, il existe souvent des co-expositions, en particulier les poussières de bois [62 à 65].

Des biopsies nasales chez des travailleurs exposés à l'aldéhyde formique montrent une inflammation chronique et, de manière inconstante, une augmentation de la fréquence de métaplasie squameuse pouvant être due à des facteurs de confusion, notamment les poussières de bois.

Une équipe a rapporté des manifestations évoquant un psychosyndrome organique (céphalées, vertiges, troubles de la mémoire et de la concentration, irritabilité, asthénie) avec perturbation des tests psychométriques plusieurs années après arrêt de l'exposition à l'aldéhyde formique chez quatre sujets (3 pathologistes et embaumeurs et un sujet travaillant à proximité immédiate d'une entreprise de fabrication des meubles utilisant des résines phénol-aldéhyde formique) ainsi que des convulsions chez deux des quatre sujets [66]. En raison des co-expositions avec des solvants organiques, il n'est pas possible d'attribuer ces effets au seul aldéhyde formique.

Effets génotoxiques

[69, 67, 68]

Une augmentation de la fréquence de micronoyaux dans les cellules de la muqueuse nasale et buccale de travailleurs exposés à l'aldéhyde formique, suggérant un effet génotoxique au niveau du site de contact est mise en évidence de manière inconstante ; les facteurs de confusion ne sont pas toujours pris en compte.

Des résultats contradictoires sont rapportés concernant la fréquence des micronoyaux, des échanges de chromatides sœurs et des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes périphériques des sujets exposés. Une augmentation de la fréquence des liaisons ADN-protéines, sans relation dose-réponse, a été observée par une équipe dans les lymphocytes périphériques d'employés de services d'anatomo-pathologie.

Dans une étude réalisée chez 43 travailleurs de l'industrie des résines aldéhyde formique-mélamine en Chine (concentration atmosphérique médiane d'aldéhyde formique 1,3 ppm), les auteurs observent une baisse de plusieurs lignées sanguines périphériques et, dans des cultures de cellules souches périphériques CFU-GM en métaphase issues d'un échantillon de 10 sujets fortement exposés, une augmentation de la fréquence d'anéuploidie (monosomie du chromosome 7 et trisomie du chromosome 8) [69]. La méthodologie de cette étude a été critiquée par d'autres équipes et les résultats n'ont pas été confirmés par des études réalisées sur d'autres populations de travailleurs exposés [87].

Effets cancérigènes

[3, 39, 67]

L'aldéhyde formique est classé cancérigène catégorie 1 par le CIRC, les preuves ayant été jugées suffisantes en 2006 concernant l'association avec le cancer du nasopharynx et, en 2012, celle avec la leucémie myéloïde. Une association positive est également observée entre exposition au formaldéhyde et cancer naso-sinusal.

L'évaluation de l'association avec le cancer du nasopharynx repose principalement sur les données issues de la cohorte NCI (National Cancer Institute) (25 619 travailleurs de l'industrie exposés à l'aldéhyde formique) qui montrent un excès de risque de cancer nasopharyngé par rapport à la population générale américaine (SMR 2,1 ; IC 95 % 1,05-4,21) avec une relation dose-réponse pour les pics d'exposition et l'exposition cumulée [70]. L'existence d'un cluster de cas dans une des 10 entreprises de la cohorte NCI soulève un doute quant à un facteur de confusion potentiel (emploi concomitant dans l'orfèvrerie exposant à d'autres agents suspects comme facteurs de risque de cancer des voies aériennes supérieures) qui pourrait également être expliqué par le fait qu'un nombre plus important de travailleurs de cette entreprise soient exposés aux pics d'exposition les plus élevés. Les résultats des mises à jour des trois principales cohortes industrielles [71 à 73], une nouvelle

analyse des données de la cohorte NCI par d'autres auteurs [74], ainsi que l'analyse de deux autres cohortes, finlandaise (1,2 millions d'hommes professionnellement actifs) [75] et italienne (3126 employés d'une usine de plastique stratifié) [76] ne montrent pas d'excès de risque de cancer nasopharyngé. Le mécanisme physiopathologique impliquerait des effets d'irritation chronique et de génotoxicité locale.

Un excès de mortalité par leucémie, principalement de type myéloïde, est observé dans certaines études chez des professionnels exposés (embaumeurs, travailleurs funéraires, anatomopathologistes). Dans une étude de mortalité cas-témoins au sein d'une cohorte de 6808 embaumeurs et employés de pompes funèbres, l'activité d'embaumement est associée à un excès de risque de décès par leucémie myéloïde (34 cas dont 20 de leucémie myéloïde aiguë) (OR 11,2, IC 95 % 1,3-95,6) corrélée avec la durée de travail dans cette activité [86]. Les données issues des cohortes industrielles [71 à 73, 76, 77] n'apportent globalement pas d'argument conduisant en faveur d'une telle association ; deux études cas-témoins [78, 79] sont négatives. Aucun mécanisme pathogénique n'est clairement établi.

Plusieurs études cas-témoins montrent une association positive entre exposition à l'aldéhyde formique et cancer naso-sinusien mais la co-exposition aux poussières de bois est un facteur de confusion majeur ; ces données ne sont pas confirmées par les mises à jour des cohortes industrielles de travailleurs exposés au formaldéhyde [71 à 73].

Les données concernant d'autres sites de cancers sont très limitées.

Effets sur la reproduction

[80]

Une augmentation du délai pour concevoir et de la fréquence de fausses couches spontanées est rapportée dans des enquêtes par questionnaire auprès d'employées de l'industrie du bois en Finlande et les femmes d'employés de ce secteur en Chine [81, 82]. Ces études présentent des biais de sélection et de mémorisation et de multiples facteurs de confusion (notamment des co-expositions). La même équipe en Chine a également rapporté une altération de la motilité spermatique chez des employés de la fabrication de contre-plaqué [83]. Aucun effet sur les paramètres spermatiques étudiés (numération, morphologie) n'a été mis en évidence chez 11 pathologistes exposés à l'aldéhyde formique (concentrations atmosphériques moyennes de 0,6 à 1,3 ppm, durée d'exposition de 1 à 11 mois pour 10 employés et de plusieurs années pour 1 des employés) comparés à un groupe témoin [84]. La puissance de cette étude est limitée par le faible effectif.

Dans une méta-analyse de 18 études, l'exposition maternelle à l'aldéhyde formique est associée à un excès de risque d'avortement spontané (RR 1,76 ; IC 95 % 1,2-2,59) (données de 7 études) [45]. Cependant, il existe des facteurs de confusion (co-exposition à des agents pouvant avoir des effets sur la reproduction) et un biais de mémorisation pouvant conduire à une surestimation du risque.

Du fait de la biodisponibilité systémique extrêmement faible de l'aldéhyde formique dans les conditions d'exposition professionnelle, des effets reprotoxiques ne sont pas attendus.

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : mars 2022

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées.

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Mesures de prévention des risques chimiques (agents cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction dits CMR, de catégorie 1A ou 1B)

- Articles R. 4412-59 à R. 4412-93 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

Prévention des incendies et des explosions

- Articles R. 4227-1 à R. 4227-41 du Code du travail.
- Articles R. 4227-42 à R. 4227-57 du Code du travail
- Articles R. 557-1-1 à R. 557-5-5 et R. 557-7-1 à R. 557-7-9 du Code de l'environnement (produits et équipements à risques).

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Française)

- Article R. 4412-149 du Code du travail : Décret n° 2021-1849 du 28 décembre 2021.

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Européennes)

- Directive (UE) 2019/983 du Parlement européen et du Conseil du 05 juin 2019 (JOUE du 20/06/2019)

Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

Maladies professionnelles

- Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail ; tableaux n° 43 et 43bis.

Suivi Individuel Renforcé (SIR)

- Article R. 4624-23 du Code du travail (modifié par le décret n°2016-1908 du 27 décembre 2016).

Visite médicale des travailleurs avant leur départ en retraite

- Article L. 4624-2-1 du Code du travail.

Surveillance médicale post-professionnelle

- Article D. 461-25 du Code de la sécurité sociale.
- Arrêté du 28 février 1995 (JO du 22 mars 1995) fixant le modèle-type d'attestation d'exposition et les modalités d'examen dans le cas du suivi post professionnel : annexe 1 et annexe 2 modifiée par l'arrêté du 6 décembre 2011 (JO du 15 décembre 2011).

Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.

Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

Classification et étiquetage

a) **substance** formaldéhyde en solution à une concentration supérieure ou égale à 25 %

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 modifié du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (L 353, JOUE du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage du formaldéhyde en solution figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- Toxicité aiguë catégorie 3 (*) ; H301 – H311 – H331
- Corrosion cutanée, catégorie 1B ; H314
- Sensibilisation cutanée, catégorie 1 ; H317
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles – Exposition unique, catégorie 3 : Irritation des voies respiratoires ; H335 (**)
- Mutagénicité sur les cellules germinales, catégorie 2 ; H341
- Cancérogénicité, catégorie 1B ; H350

(*) Cette classification est considérée comme une classification minimale. La classification dans une catégorie plus sévère doit être appliquée si des données accessibles le justifient. Par ailleurs, il est possible d'affiner la classification minimum sur la base du tableau de conversion présenté en Annexe VII du règlement CLP quand l'état physique de la substance utilisée dans l'essai de toxicité aiguë par inhalation est connu. Dans ce cas, cette classification doit remplacer la classification minimale.

(**) Cette classification et cette mention de danger devraient également apparaître dans la classification et l'étiquetage de la substance 'formaldéhyde' du règlement (UE) n° 505/2014 du 5 juin 2014 modifiant le règlement (CE) n° 1272/2008 du 31 décembre 2008 ; elles ont cependant été oubliées.

b) **mélanges** contenant du formaldéhyde

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

Des limites spécifiques de concentration ont été fixées pour le formaldéhyde quant à la sensibilisation cutanée et la corrosion.

c) **travaux** exposant au formaldéhyde

En France, l'arrêté du 26 octobre 2020, fixant la liste des substances, préparations et procédés cancérogènes, a classé les « travaux exposant au formaldéhyde » dans la liste des activités impliquant des agents cancérogènes.

Interdiction / Limitations d'emploi

Produits CMR

Règlement (UE) n° 552/2009 de la Commission du 22 juin 2009 modifiant l'annexe XVII de règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH) relative aux restrictions applicables à certaines substances dangereuses (point 28 : substances figurant à l'annexe VI du règlement CLP et classées cancérogènes 1A ou 1B).

Produits biocides

Ils sont soumis à la réglementation biocides (articles L. 522-1 et suivants du Code de l'environnement). À terme, la totalité des produits biocides seront soumis à des autorisations de mise sur le marché.

L'aldéhyde formique est une substance active identifiée à l'annexe I et notifiée à l'annexe II du règlement (CE) n° 1451/2007 pour différents types de produits biocides. À la date de publication de cette fiche, l'aldéhyde formique peut être présent dans les types de produits suivants :

- TP 2 (Désinfectants et produits algicides non destinés à l'application directe sur des êtres humains ou des animaux)
- TP 3 (Hygiène vétérinaire)
- TP 22 (Fluides utilisés pour l'embaumement et la taxidermie)

L'aldéhyde formique ne peut plus être utilisé dans les types de produits suivants :

- TP 1 (Hygiène humaine) : interdiction d'utilisation en France au 1er janvier 2013 (arrêté du 1er août 2011)

- TP 4 (Surfaces en contact avec les denrées alimentaires et les aliments pour animaux) : interdiction d'utilisation en France au 1er mai 2012 (arrêté du 28 décembre 2010)
- TP 5 (Désinfectants pour eau de boisson) : interdiction d'utilisation en France au 1er janvier 2013 (arrêté du 1er août 2011)
- TP 6 (Protection des produits pendant le stockage) : interdiction d'utilisation en France au 1er mai 2012 (arrêté du 28 décembre 2010)
- TP 9 (Produits de protection des fibres, du cuir, du caoutchouc et des matériaux polymérisés) : interdiction d'utilisation en France au 1er janvier 2013 (arrêté du 1er août 2011)
- TP 11 (Produits de protection des liquides utilisés dans les systèmes de refroidissement et de fabrication) : interdiction d'utilisation en France au 21 février 2010 (arrêté du 9 septembre 2009)
- TP 12 (Produits anti-biofilm) : interdiction d'utilisation en France au 21 février 2010 (arrêté du 9 septembre 2009)
- TP 13 (Produits de protection des fluides de travail ou de coupe) : interdiction d'utilisation en France au 21 février 2010 (arrêté du 9 septembre 2009)
- TP 20 (Lutte contre d'autres vertébrés) : interdiction de mise sur le marché au 1er juillet 2015 (décision de la commission du 25 avril 2013 concernant la non inscription du formaldéhyde pour le type de produit 20 à l'annexe I, IA, IB de la directive 98/8/CE).

Pour plus d'information, consulter le Helpdesk Biocides de l'Anses (<https://www.helpdesk-biocides.fr/>) ou le site de l'agence européenne (<https://echa.europa.eu/fr/home>).

Protection de la population

- Article L. 1342-2 en application du règlement (CE) n° 1272/2008 :
 - détermination dans des conditions déterminées (article R. 5132-66) ;
 - étiquetage (cf. § Classification et étiquetage) ;
 - cession réglementée (articles R. 5132-58 et R. 5132-59).

Protection de l'environnement

Installations classées pour la protection de l'environnement : les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE.

Pour consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site (<https://aida.ineris.fr/>) ou le ministère chargé de l'environnement et ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autres à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur (https://www.unece.org/fr/trans/danger/publi/adr/adr_f.html). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

Les recommandations dépendent de la concentration en aldéhyde formique et en méthanol des solutions aqueuses mises sur le marché. Les recommandations de cette fiche s'appliquent à des concentrations élevées en aldéhyde formique et en méthanol ; elles devront être pondérées pour des concentrations plus faibles.

Au point de vue technique

Information et formation des travailleurs

- **Instruire le personnel** des risques présentés par la substance, des précautions à observer, des mesures d'hygiène à mettre en place ainsi que des mesures d'urgence à prendre en cas d'accident.
- **Former les opérateurs** à la manipulation des moyens d'extinction (extincteurs, robinet d'incendie armé...).
- **Former les opérateurs** au risque lié aux atmosphères explosives (risque ATEX) [15].
- Observer une **hygiène corporelle et vestimentaire** très stricte : Lavage soigneux des mains (savon et eau) après manipulation et changement de vêtements de travail. Ces vêtements de travail sont fournis gratuitement, nettoyés et remplacés si besoin par l'entreprise. Ceux-ci sont rangés séparément des vêtements de ville. En aucun cas les salariés ne doivent quitter l'établissement avec leurs vêtements et leurs chaussures de travail.
- Ne pas **fumer, vapoter, boire** ou **manger** sur les lieux de travail.

Manipulation

- N'entreposer dans les ateliers que **des quantités réduites de substance** et ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- **Éviter tout contact** de produit avec **la peau et les yeux. Éviter l'inhalation** de vapeurs et d'aérosols. Effectuer en **système clos** toute opération industrielle qui s'y prête. Dans tous les cas, prévoir une **aspiration** des vapeurs à leur source d'émission, ainsi qu'une **ventilation** des lieux de travail conformément à la réglementation en vigueur [87].
- **Réduire** le nombre de personnes exposées aux solutions d'aldéhyde formique.
- Éviter tout rejet atmosphérique d'aldéhyde formique.
- Faire évaluer **annuellement** l'exposition des salariés à l'aldéhyde formique présent dans l'air par un **organisme accrédité** et s'assurer du respect de la ou des valeurs limites d'exposition professionnelle réglementaire(s) (§ Méthodes de détection et de détermination dans l'air).
- Les équipements et installations conducteurs d'électricité utilisant ou étant à proximité de solutions d'aldéhyde formique doivent posséder des **liaisons équipotentielles** et être **mis à la terre**, afin d'évacuer toute accumulation de charges électrostatiques pouvant générer une source d'inflammation sous forme d'étincelles [88].
- Les opérations génératrices de sources d'inflammation (travaux par point chaud type soudage, découpage, meulage...) réalisées à proximité ou sur les équipements utilisant ou contenant des solutions d'aldéhyde formique doivent faire l'objet d'un **permis de feu** [89].
- Au besoin, les espaces dans lesquels la substance est stockée et/ou manipulée doivent faire l'objet d'une **signalisation** [90].
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu de l'aldéhyde formique sans prendre les précautions d'usage [91].

- Supprimer toute autre source d'exposition par contamination accidentelle (remise en suspension dans l'air, transfert vers l'extérieur ou contact cutané) en procédant à un **nettoyage régulier** des locaux et postes de travail.

Équipements de Protection Individuelle (EPI)

Le choix des EPI dépend des conditions au poste de travail et de l'évaluation des risques professionnels. Ils ne doivent pas être source d' **électricité statique** (chaussures antistatiques, vêtements de protection et de travail dissipateurs de charges) [92, 93]. Une attention particulière sera apportée lors du **retrait des équipements** afin d'éviter toute contamination involontaire. Ces équipements seront éliminés en tant que déchets dangereux [94 à 97].

- Appareils de protection respiratoire : Leurs choix dépendent des conditions de travail ; si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type B ou A (selon les fournisseurs) lors de la manipulation de la substance [98].
- Gants : Les matériaux préconisés pour un **contact prolongé** sont les caoutchoucs butyle et nitrile, Viton[®], Viton[®]/Caoutchouc butyle... D'autres matériaux peuvent également être recommandés pour des **contacts intermittents** ou en cas d'**éclaboussure** : fluoroélastomère, caoutchouc néoprène, polychlorure de vinyle. Certains matériaux sont à éviter : alcool polyvinylique [99 à 101].
- Vêtements de protection : Quand leur utilisation est nécessaire (en complément du vêtement de travail), leurs choix dépendent de l'**état physique** de la substance. **Seul le fabricant** peut confirmer la protection effective d'un vêtement contre la substance. Dans le cas de vêtements réutilisables, il convient de **se conformer strictement à la notice du fabricant** [102].
- Lunettes de sécurité : Le point 8 de la FDS peut renseigner quant à la nature des protections oculaires pouvant être utilisées lors de la manipulation de la substance [103].

Stockage

- Stocker les solutions d'aldéhyde formique dans des locaux **frais** et **sous ventilation mécanique permanente**. Se conformer aux instructions du fournisseur en particulier en ce qui concerne la température de stockage qui dépendra de la teneur en aldéhyde formique et en inhibiteur. Tenir à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes, de toute source d'inflammation (étincelles, flammes nues, rayons solaires...), des oxydants et des bases.
- Prendre toutes les dispositions pour s'assurer de la compatibilité des matériaux des récipients de stockage avec la substance des solutions d'aldéhyde formique (en contactant par exemple le fournisseur de la substance ou celui du matériau envisagé) ; l'acier inoxydable, l'aluminium, l'émail ou une résine polyester sont en général utilisés.
- **Fermer soigneusement** les récipients et les étiqueter conformément à la réglementation. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement.
- Le sol des locaux sera **imperméable** et formera **une cuvette de rétention** afin qu'en cas de déversement, la substance ne puisse se répandre au dehors.
- Mettre le matériel **électrique** et **non-électrique**, y compris l'**éclairage** et la **ventilation**, en conformité avec la réglementation concernant les atmosphères explosives.
- Mettre à disposition dans ou à proximité immédiate du local/zone de stockage des moyens d'extinction adaptés à l'ensemble des produits stockés.
- **Séparer** les solutions d'aldéhyde formique des produits comburants. Si possible, les stocker **à l'écart** des autres produits chimiques dangereux.

Déchets

- Le stockage des déchets doit suivre les mêmes règles que le stockage des substances à leur arrivée (§ stockage).
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par des solutions d'aldéhyde formique.
- Conserver les déchets et les produits souillés dans des récipients spécialement prévus à cet effet, **clos et étanches**. Les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation en vigueur.

En cas d'urgence

- En cas de déversement accidentel de liquide, récupérer le produit après l'avoir neutralisé avec du bicarbonate de sodium, de l'hydroxyde d'ammonium ou du sulfite de sodium. Laver à grande eau la surface ayant été souillée [104, 105].
- Si le déversement est important, **aérer** la zone et **évacuer** le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs **entraînés et munis d'un équipement de protection approprié**. Supprimer toute source d'inflammation potentielle.
- Des appareils de protection respiratoires isolants autonomes sont à prévoir **à proximité et à l'extérieur** des locaux pour les interventions d'urgence.
- Prévoir l'installation de **fontaines oculaires** et de **douches de sécurité**.
- Si ces mesures ne peuvent pas être réalisées sans risque de sur-accident ou si elles ne sont pas suffisantes, contacter les équipes de secours interne ou externe au site.

Au point de vue médical

- **Eviter d'exposer** les sujets atteints d'affections respiratoires ou cutanées chroniques ou ayant des antécédents d'allergie à l'aldéhyde formique.
- **Lors des visites initiale et périodiques :**
 - **Examen clinique :** Rechercher plus particulièrement des signes oculaires, cutanés et respiratoires .
 - **Examens complémentaires :** L'examen clinique initial sera utilement complété par des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) qui serviront d'examen de référence. La fréquence des examens médicaux périodiques et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires (notamment EFR) seront déterminées par le médecin du travail en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition.

Conduite à tenir en cas d'urgence

- **En cas de contact cutané**, appeler immédiatement un SAMU ou un centre antipoison, faire transférer la victime en milieu hospitalier dans les plus brefs délais. Retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et laver la peau immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation.
- **En cas de projection oculaire**, appeler immédiatement un SAMU. Rincer immédiatement et abondamment les yeux à l'eau courante pendant au moins 15 minutes, paupières bien écartées ; en cas de port de lentilles de contact, les retirer avant le rinçage. Dans tous les cas, consulter un ophtalmologiste qui doit être prévenu de l'aspect trompeur des lésions à un stade précoce, et le cas échéant signaler le port de lentilles.

- **En cas d'inhalation de vapeurs ou d'aérosols**, appeler immédiatement un SAMU ou un centre antipoison, faire transférer la victime en milieu hospitalier dans les plus brefs délais. Transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant toutes les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. Si nécessaire, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et commencer une décontamination cutanée et oculaire (laver immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes).
- **En cas d'ingestion**, appeler immédiatement un SAMU ou un centre antipoison, faire transférer la victime en milieu hospitalier dans les plus brefs délais. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, faire rincer la bouche avec de l'eau. Quelles que soient la quantité et la concentration du produit, ne pas faire boire, ne pas tenter de provoquer des vomissements.

Bibliographie

- 1 | Formaldéhyde. Worker exposure to formaldehyde and formaldehyde releasers. Activités achevées par l'ECHA sur les restrictions, ECHA, 2019 (<https://echa.europa.eu/fr/completed-activities-on-restriction>).
- 2 | Formaldéhyde - In : Base de données HSDB. NLM, 2015 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).
- 3 | Elaboration de VTR par inhalation pour le formaldéhyde. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Anses, 2018 (<https://www.anses.fr/>).
- 4 | Formaldéhyde - In : Gestis-databank on hazardous substances. BGIA, 2014 (<https://gestis-database.dguv.de/>).
- 5 | Formaldéhyde - In : Répertoire Toxicologique. CNESST, 2016 (<https://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/pages/repertoire-toxicologique.aspx>).
- 6 | Formaldéhyde - Health and Safety Guides HSGs 57. IPCS Inchem, 1991 (<https://www.inchem.org/#/search>¹).
- 7 | Formaldéhyde. Substance Evaluation Conclusion document for formaldehyde. ECHA, 2019 (<https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table>).
- 8 | Formaldéhyde. Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. Aide mémoire technique ED 984. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 9 | Formaldéhyde. In : Documentation of the TLVs® and BEIs® with worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH, CD-ROM, 2018.
- 10 | Formaldéhyde M-4. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2016 (<https://www.inrs.fr/metropol/>).
- 11 | Qualité de l'air. Air des lieux de travail. Prélèvement et dosage d'aldéhydes. Norme NF X 43-264. La Plaine Saint Denis : AFNOR, 2019.
- 12 | Formaldéhyde. Method 2016. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 5th edition. NIOSH, 2016 (<https://www.cdc.gov/niosh/nmam/>).
- 13 | Acroline and/or Formaldéhyde. Method 052. In : OSHA Sampling and Analytical Methods. OSHA, 1989 (<https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/index.html>).
- 14 | Formaldéhyde (Diffusive Samplers). Method 1007. In : OSHA Sampling and Analytical Methods. OSHA, 2005 (<https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/index.html>).
- 15 | Mise en œuvre de la réglementation relative aux atmosphères explosives (ATEX). Guide méthodologique ED 945. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 16 | Evaluation du risque incendie dans l'entreprise. Guide méthodologique ED 970. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 17 | Les extincteurs d'incendie portatifs, mobiles et fixes. Brochure ED 6054. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 18 | Rapport d'expertise collective - Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour formaldéhyde. ANSES, 2018 (<https://www.anses.fr/>).
- 19 | Assessment of the Carcinogenicity of Formaldehyde [CAS No. 50-00-0]. BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung). 2006
- 20 | Heck HD, Casanova-Schmitz M et Dodd PB - Formaldehyde (CH₂O) Concentrations in the Blood of Humans and Fischer-344 Rats Exposed to CH₂O Under Controlled Conditions. *AIHAJ*. 1985 ; 46(1) : 1-3.
- 21 | Galli CL, Ragusa C, Resmini P et Marinovich M - Toxicological evaluation in rats and mice of the ingestion of a cheese made from milk with added formaldehyde. *Food Chem Toxicol*. 1983 ; 21(3) : 313-317.
- 22 | Bartnik FG, Gloxhuber C et Zimmermann V - Percutaneous absorption of formaldehyde in rats. *Toxicol Lett*. 1985 ; 25(2) : 167-172.
- 23 | Formaldéhyde. Priority Existing Chemical. Assessment report n°28. NICNAS, 2006 (<https://www.nicnas.gov.au>)
- 24 | Thrasher JD et Kilburn KH - Embryo toxicity and teratogenicity of formaldehyde. *Arch Environ Health*. 2001 ; 56 (4) : 300-311.
- 25 | Rapport d'expertise collective - Mise à jour des valeurs guides de qualité de l'air - formaldéhyde. ANSES, 2018 (<https://www.anses.fr/>).
- 26 | Lodén M - The *in Vitro* Permeability of Human Skin to Benzene, Ethylene Glycol, Formaldehyde, and n-Hexane. *Acta Pharmacol Toxicol*. 1986 ; 58 : 382-389.
- 27 | Formaldéhyde. Toxicological profiles. ATSDR, 1999 (<https://www.atsdr.cdc.gov/>).
- 28 | Formaldéhyde. In : BIOTOX. INRS (<https://www.inrs.fr/biotox/>).
- 29 | Susceptibilités génétiques et expositions professionnelles. Inserm (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale). 2001 : 41-42.
- 30 | Formaldéhyde. Interim acute exposure guideline levels (AEGl) values. Environmental Protection Agency (US EPA), 2008.
- 31 | Skog E - A toxicological investigation of lower aliphatic aldehydes. *Acta Pharmacol Toxicol*. 1950 ; 6 : 299-318.
- 32 | Dearman RJ, Basketter DA, Evans P et Kimber I - Comparison of cytokine secretion profiles provoked in mice by glutaraldehyde and formaldehyde. *Clin Exp Allergy*. 1999 ; 29(1) : 124-132.
- 33 | Morgan KT, Patterson DL et Gross EA - Responses of the nasal mucociliary apparatus of F-344 rats to formaldehyde gas. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1986 ; 82 : 1-3.
- 34 | Rusch GM, Clary JJ, Rinehart WE et Bolte HF - A 26-week inhalation toxicity study with formaldehyde in the monkey, rat and hamster. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1983 ; 68 : 329-343.

- 35 | Speit G, Schutz P, Weber I, Ma-Hock L et al. - Analysis of micronuclei, histopathological changes and cell proliferation in nasal epithelium cells of rats after exposure to formaldehyde by inhalation. *Mutat Res.* 2011 ; 721 : 127-135.
- 36 | Swenberg JA, Kerns WD, Mitchell RI, Gralla EJ et al. - Induction of squamous cell carcinomas of the rat nasal cavity by inhalation exposure to formaldehyde vapor. *Cancer Res.* 1980 ; 40 : 3398-3402.
- 37 | Dalbey WE - Formaldehyde and tumors in hamster respiratory tract. *Toxicol.* 1982 ; 24 : 9-14.
- 38 | Johannsen FR, Levinskas GJ et Tegeris AS - Effects of formaldehyde in the rat and dog following oral exposure. *Toxicol Lett.* 1986 ; 30 : 1-6.
- 39 | Formaldehyde. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenicity risk of chemicals to humans. Volume 100 F. IARC, 2012 (<https://monographs.iarc.fr/>)
- 40 | Sul D, Kim H, Oh E et al. - Gene expression profiling in lung tissues from rats exposed to formaldehyde. *Arch Toxicol.* 2007 ; 81 : 589-597.
- 41 | Speit G, Zeller J, Schmid O et al. - Inhalation of formaldehyde does not induce systemic genotoxic effects in rats. *Mutat Res.* 2009 ; 677 : 76-85.
- 42 | Kerns WD, Pavkov KL, Donofrio DJ, Gralla EJ et al. - Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Res.* 1983 ; 43 : 4382-4392.
- 43 | Conolly RB et al. - Human respiratory tract cancer risks of inhaled formaldehyde : dose-response predictions derived from biologically motivated computational modelling of a combined rodent and human dataset. *Toxicol Sci.* 2004 ; 82(1) : 279-96.
- 44 | Monticello TM et al. - Correlation of regional and nonlinear formaldehyde - induced nasal cancer with proliferating populations of cells. *Cancer Research.* 1996 ; 56 : 1012-1022.
- 45 | Duong A, Steinmaus C, McHale CM, Vaughan CP et al. - Reproductive and developmental toxicity of formaldehyde : A systematic review. *Mutat Res.* 2011 ; 728 : 118-138.
- 46 | Saillenfait AM, Bonnet P et De Ceaurriz J - The effects of maternally inhaled formaldehyde on embryonal and foetal development in rats. *Fd Chem Toxic.* 1989 ; 27(8) : 545-548.
- 47 | Fontignie-Houbrechts N - Genetic effects of formaldehyde in the mouse. *Mutat Res.* 1981 ; 88 : 109-114.
- 48 | Chataigner D - Aldéhydes et acétals. In : Baud F, Garnier RE, editors. *Toxicologie clinique 6ème édition* Paris : Lavoisier Médecine-Sciences ; 2017 : 1654 p.
- 49 | Testud F - Toxicologie médicale professionnelle et environnementale. 5ème édition. Paris : Éditions ESKA ; 2018. 697 p.
- 50 | Grant MW - Toxicology of the eye. Springfield, Charles C. Thomas, 3rd edition. 1986 : 442-446.
- 51 | Vandenplas O, Fievez P, Delwiche JP, Boulanger J et al. - Persistent asthma following accidental exposure to formaldehyde. *Allergy.* 2004 ; 59(1) : 115-116.
- 52 | Lang I, Bruckner T, Triebig G. - Formaldehyde and chemosensory irritation in humans : a controlled human exposure study. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2008 ; 50(1) : 23-36.
- 53 | Mueller JU, Bruckner T, Triebig G - Exposure study to examine chemosensory effects of formaldehyde on hyposensitive and hypersensitive males. *Int Arch Occupational Environ Health.* 2013 ; 86(1) : 107-117.
- 54 | Sauder LR, Green DJ, Chatham MD, Kulle TJ - Acute pulmonary response of asthmatics to 3.0 ppm formaldehyde. *Toxicol Ind Health.* 1987 ; 3(4) : 569-78.
- 55 | Schachter EN, Witek TJ Jr, Tosun T, Leaderer BP et al. - A study of respiratory effects from exposure to 2 ppm formaldehyde in healthy subjects. *Arch Environ Health.* 1986 ; 41(4) : 229-239.
- 56 | Green DJ, Sauder LR, Kulle TJ, Bascom R - Acute response to 3.0 ppm formaldehyde in exercising healthy nonsmokers and asthmatics. *Am Rev Respir Dis.* 1987 ; 135(6) : 1261-1266.
- 57 | Aalto-Korte K, Kuuliala O, Suuronen K, Alanko K - Occupational contact allergy to formaldehyde and formaldehyde releasers. *Contact dermatitis.* 2008 ; 59(5) : 280-289.
- 58 | Dean AM, Secrest AM, Powell DL - Contact Urticaria From Occupational Exposure to Formaldehyde. *Dermatitis.* 2016 ; 27(4) : 232.
- 59 | Dahlgren JG, Talbott PJ - Asthma from hair straightening treatment containing formaldehyde : Two cases and a review of the literature. *Toxicology and industrial health.* 2018 ; 34(4) : 262-269.
- 60 | Burge PS, Harries MG, Lam WK, O'Brien IM et al. - Occupational asthma due to formaldehyde. *Thorax.* 1985 ; 40(4) : 255-260.
- 61 | Lemiere C, Desjardins A, Cloutier Y, Drolet D, Perrault G, Cartier A, et al. Occupational asthma due to formaldehyde resin dust with and without reaction to formaldehyde gas. *The European respiratory journal.* 1995 ; 8(5) : 861-5.
- 62 | Malaka T, Kodama AM - Respiratory health of plywood workers occupationally exposed to formaldehyde. *Arch Environ Health.* 1990 ; 45(5) : 288-294.
- 63 | Holness DL, Nethercott JR - Health status of funeral service workers exposed to formaldehyde. *Arch Environ Health.* 1989 ; 44(4) : 222-228.
- 64 | Nunn AJ, Craigen AA, Darbyshire JH, Venables KM et al. - Six year follow up of lung function in men occupationally exposed to formaldehyde. *Br J Ind Med.* 1990 ; 47(11) : 747-752.
- 65 | Neghab M, Soltanzadeh A, Choobineh A - Respiratory morbidity induced by occupational inhalation exposure to formaldehyde. *Ind Health.* 2011 ; 49(1) : 89-94.
- 66 | Kilburn KH - Neurobehavioral impairment and seizures from formaldehyde. *Arch Environ Health.* 1994 ; 49(1) : 37-44.
- 67 | Annex 1 Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at Community level of Formaldehyde. Adopted 28 November 2012. ECHA, 2012 (<https://echa.europa.eu/fr/substance-information/>).
- 68 | Formaldehyde. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. SCOEL/REC/125. European Commission, 2016 : 77p (<https://publications.europa.eu/en/home>).
- 69 | Zhang L, Tang X, Rothman N, Vermeulen R et al. - Occupational exposure to formaldehyde, hematotoxicity, and leukemia-specific chromosome changes in cultured myeloid progenitor cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 ; 19(1) : 80-88.
- 70 | Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB et al. - Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *Am J Epidemiol.* 2004 ; 159(12) : 1117-1130.

- 71 | Beane Freeman LE, Blair A, Lubin JH, Stewart PA et al. - Mortality from solid tumors among workers in formaldehyde industries : an update of the NCI cohort. *Am J Ind Med.* 2013 ; 56(9) : 1015-1026.
- 72 | Coggon D, Ntani G, Harris EC, Palmer KT - Upper airway cancer, myeloid leukemia, and other cancers in a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde. *Am J Epidemiol.* 2014 ; 179(11) : 1301-1311.
- 73 | Meyers AR, Pinkerton LE, Hein MJ. Cohort mortality study of garment industry workers exposed to formaldehyde : update and internal comparisons. *American journal of industrial medicine.* 2013 ; 56(9) : 1027-39.
- 74 | Möhner M, Liu Y, Marsh GM. - New insights into the mortality risk from nasopharyngeal cancer in the national cancer institute formaldehyde worker cohort study. *J Occup Environ Medicine and Toxicology.* 2019 ; 14 : 4.
- 75 | Siew SS, Kauppinen T, Kyyronen P, Heikkilä P et al. - Occupational exposure to wood dust and formaldehyde and risk of nasal, nasopharyngeal, and lung cancer among Finnish men. *Cancer Manag Res.* 2012 ; 4 : 223-232.
- 76 | Pira E, Romano C, Verga F, La Vecchia C - Mortality from lymphohematopoietic neoplasms and other causes in a cohort of laminated plastic workers exposed to formaldehyde. *Cancer Causes Control.* 2014 ; 25(10) : 1343-1349.
- 77 | Checkoway H, Dell LD, Boffeta P, Gallagher AE et al. - Formaldehyde exposure and mortality risks from acute myeloid leukemia and other lymphohematopoietic malignancies in the US National Cancer Institute cohort study of workers in formaldehyde industries. *J Occup Environ Med.* 2015 ; 57(7) : 785-794.
- 78 | Talibov M, Lehtinen-Jacks S, Martinsen JI, Kjaerheim K et al. - Occupational exposure to solvents and acute myeloid leukemia : a population-based, case-control study in four Nordic countries. *Scand J Work Environ Health.* 2014 ; 40(5) : 511-517.
- 79 | Saberi Hosnijeh F, Christopher Y, Peeters P, Romieu I et al. - Occupation and risk of lymphoid and myeloid leukaemia in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Occup Environ Med.* 2013 ; 70(7) : 464-470.
- 80 | Formaldehyde. DEM 096. In : DEMETER. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 81 | Taskinen HK, Kyyrönen P, Saillmén M, Virtanen SV et al. - Reduced fertility among female wood workers exposed to formaldehyde. *Am J Ind Med.* 1999 ; 36 : 206-212.
- 82 | Wang HX, Zhou DX, Zheng LR, Zhang J et al. - Effects of paternal occupation exposure to formaldehyde on reproductive outcomes. *J Occup Environ Med.* 2012 ; 54(5) : 518-524.
- 83 | Wang HX, Li HC, Lv MQ, Zhou DX et al. - Associations between occupation exposure to Formaldehyde and semen quality, a primary study. *Sci Rep.* 2015 ; 5 : 15874.
- 84 | Ward JB, Hokanson JA, Smith ER, Chang LW et al. - Sperm count, morphology and fluorescent body frequency in autopsy service workers exposed to formaldehyde. *Mutat Res.* 1984 ; 130(6) : 417-424.
- 85 | Hauptmann M, Stewart PA, Lubin JH, Beane Freeman LE et al. - Mortality from lymphohematopoietic malignancies and brain cancer among embalmers exposed to formaldehyde. *J Natl Cancer Inst.* 2009 ; 101(24) : 1696-1708.
- 86 | Mundt KA, Gentry PR, Dell LD, Rodricks JV et al. - Six years after the NRC review of EPA's Draft IRIS Toxicological Review of Formaldehyde : Regulatory implications of new science in evaluating formaldehyde leukemogenicity. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2018 ; 92 : 472-490.
- 87 | Principes généraux de ventilation. Guide pratique de ventilation ED 695. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 88 | Phénomènes électrostatiques. Brochure ED 6354. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 89 | Le permis de feu. Brochure ED 6030. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 90 | Signalisation de santé et de sécurité au travail - Réglementation. Brochure ED 6293. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 91 | Cuves et réservoirs. Interventions à l'extérieur ou à l'intérieur des équipements fixes utilisés pour contenir ou véhiculer des produits gazeux, liquides ou solides. Recommandation CNAM R 435. Assurance Maladie, 2008 (https://www.ameli.fr/paris/entreprise/tableau_recommandations).
- 92 | Vêtements de travail et équipements de protection individuelle - Propriétés antistatiques et critère d'acceptabilité en zone ATEX. Note documentaire ND 2358. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 93 | EPI et vêtements de travail : mieux comprendre leurs caractéristiques antistatiques pour prévenir les risques d'explosion. Notes techniques NT33. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 94 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°1 : Décontamination sous la douche. Dépliant ED 6165. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 95 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°3 : Sans décontamination de la tenue. Dépliant ED 6167. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 96 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants à usage unique. Dépliant ED 6168. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 97 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants à usage unique. Dépliant ED 6169. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 98 | Les appareils de protection respiratoire - Choix et utilisation. Brochure ED 6106. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 99 | Des gants contre le risque chimique. Fiche pratique de sécurité ED 112. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 100 | Forsberg K, Den Borre AV, Henry III N, Zeigler JP - Quick selection guide to chemical protective clothing. 6th ed. Hoboken : John Wiley & Sons ; 260 p.
- 101 | Formaldéhyde. In : ProtecPo Logiciel de pré-sélection de matériaux de protection de la peau. INRS-IRSST, 2011 (<https://protecpo.inrs.fr/ProtecPo/jsp/Accueil.jsp>).
- 102 | Quels vêtements de protection contre les risques chimiques. Fiche pratique de sécurité ED 127. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 103 | Les équipements de protection individuelle des yeux et du visage - Choix et utilisation. Brochure ED 798. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 104 | Les absorbants industriels. Aide-mémoire technique ED 6032. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 105 | Guide de prévention RG-471. Le formaldéhyde en milieu de travail. IRSST, 2006 (<http://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSST/RG-471.pdf>)

¹<https://www.inchem.org/%23/search>

Historique des révisions

1 ^{re} édition	1988
2 ^e édition (mise à jour partielle) ■ Réglementation	1997
3 ^e édition (mise à jour complète)	2011
4 ^e édition (mise à jour complète)	Septembre 2019
5 ^e édition (mise à jour partielle) ■ Propriétés physiques ■ Valeurs limites d'exposition professionnelle	Février 2020
6 ^e édition (mise à jour partielle) ■ Valeurs limites d'exposition professionnelle ■ Réglementation ■ Recommandations - Au point de vue technique	Décembre 2020
7 ^e édition (mise à jour partielle) ■ Valeurs limites d'exposition professionnelle ■ Réglementation ■ Bibliographie	Mars 2022