

FICHE DEMETER

(Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction)

N° DEM 195

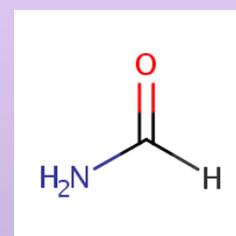
Formamide

Formule
CH₃NO

Numéro CAS
75-12-7

Famille chimique
Amides et dérivés

Formule éclatée



Synonymes
Carbamaldéhyde,
Acide formimidique,
Méthanamide

Names / Synonyms
Formamide

FT INRS
N° 285

www.inrs.fr/fichetox

Biotox
Pas de fiche

[Glossaire](#)

SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE PREUVE DE DANGER PAR PÉRIODES D'EXPOSITION

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Lésions testiculaires et épидидymaires en présence d'une toxicité générale (rat, souris)
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Baisse de la fertilité et de la fécondité en présence d'une toxicité générale ; baisse du poids absolu et relatif des ovaires en absence de toxicité maternelle (souris)
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : tératogène (rat, lapin)
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : mortalité, baisse du poids moyen fœtal (rat, lapin)
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : données insuffisantes
Allaitement	Pas de donnée disponible	Données insuffisantes

Légende Pas d'effet Pas d'évaluation possible Preuves limitées d'un effet Preuves suffisantes d'un effet

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Cancérogène	UE : non classé IARC : non évalué
Classification Mutagène	UE : non classé
Classification Reproduction	UE : Repr. 1B, H360D***, peut nuire au fœtus (se référer à la rubrique commentaires)
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VLEP 8h : 20 ppm (30 mg/m ³) (valeur indicative non réglementaire en France – Circulaire de 1987) Valeur TLV-TWA aux États-Unis (ACGIH) : 10 ppm (18 mg/m ³)

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques Formamide. FT 285. In: Fiches toxicologiques. INRS, 2012 (www.inrs.fr/fichetox).	Forme : liquide huileux incolore à jaune très clair
	Solubilité : miscible à l'eau et à la plupart des solvants organiques
	Volatilité : peu volatil (tension de vapeur : 2-8 Pa à 20 °C)
	Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait : <ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire : 45,04 • pKa : - • Liaison protéine : - • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{ow}) : $\log K_{ow} = -0,82$ à 25 °C
	Autre : -
	Facteur de conversion : 1 ppm = 1,88 mg/m ³
Toxicocinétique Formamide. FT 285. In: Fiches toxicologiques. INRS, 2012 (www.inrs.fr/fichetox).	Voies d'expositions : essentiellement respiratoire (sous forme de vapeurs ou de brouillards) et contact cutané.
	<p>Métabolisme : on ne dispose d'aucune donnée chez l'humain. Chez l'animal, l'absorption est rapide et complète quelle que soit la voie d'exposition (rat/souris).</p> <p>Aucune information n'est disponible concernant la distribution du formamide dans l'organisme. Par analogie au métabolisme du N-méthylformamide, il est probable que les cytochromes CYP2E1 interviennent dans la métabolisation du formamide : oxydé en acide isocyanique, ce dernier réagirait avec des espèces nucléophiles et se décomposerait en présence d'eau en CO₂ et ammoniac. La formation de monoxyde de carbone pendant son métabolisme semble improbable.</p> <p>Le caractère fortement hydrosoluble du formamide limite son passage dans le cytoplasme et les microsomes hépatiques et conduit à une très faible métabolisation.</p> <p>Des études réalisées chez le rat et la souris ont permis de mettre en évidence que, suite à une exposition par voie intraveineuse ou respiratoire à du formamide radiomarqué, 30 % étaient excrétés intacts dans les urines, dans les 72 heures. Entre 30 % (chez le rat) et 50 % (chez la souris) étaient excrétés dans l'air expiré sous forme de CO₂, un faible pourcentage étant éliminé <i>via</i> les fèces.</p> <p>Par voie orale, le formamide est majoritairement excrété sous forme inchangée dans les urines (rat, souris, hamster).</p> <p>Son passage placentaire et sa présence dans le lait maternel ne sont pas documentés.</p>
Indices biologiques d'exposition	Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox, accessible par le lien positionné en 1 ^{ère} page. Dans le cas contraire, les indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.

DANGERS POUR LA REPRODUCTION

Principales données humaines

Synthèse des données humaines

Les effets de l'exposition au formamide sur la fertilité ou le développement ne sont pas documentés chez l'humain.

Références bibliographiques	Protocole
	<i>Étude</i> : - <i>Choix de l'effet analysé</i> : - <i>Population</i> : - <i>Puissance</i> : - <i>Groupes de comparaison</i> : - <i>Répondants (%)</i> : - <i>Biais, facteurs de confusion ou d'interaction</i> : - <i>Mesure des expositions</i> : -
	Résultats
	-

Principales données animales

Synthèse des données animales (Fertilité)

Le formamide entraîne des lésions testiculaires et épидидymaires ainsi qu'une atteinte de la spermatogénèse chez le rat et la souris (NOAEL : 80 mg/kg/j), en présence d'une toxicité générale.

Une baisse du poids des ovaires a été observée chez la souris dans une étude de reproduction sur 2 générations bien conduite, en l'absence de toxicité maternelle (NOAEL : 32 mg/kg/j). Dans cette même étude, une baisse de la fertilité et de la fécondité est observée en présence d'une toxicité générale.

Synthèse des données animales (Développement)

Le formamide est fœtotoxique et tératogène dans plusieurs espèces (rat/lapin), l'espèce la plus sensible étant le lapin (NOAEL de 23 mg/kg/j pour la toxicité maternelle et le développement).

Références bibliographiques	Protocole
Toxicology and carcinogenesis studies of formamide (cas no. 75-12-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). NTP Technical Report Series TR-541. US Department of Health and Human Services, 2008 (https://ntp.niehs.nih.gov/research/assessments/toxicology/ntp_tdr/ntp_tdr_541.html).	<i>Étude</i> : étude toxicité à doses répétées (3 mois) <i>Doses</i> : 0, 10, 20, 40, 80 et 160 mg/kg/j <i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson par gavage) <i>Modalité de traitement</i> : 5 j/semaine <i>Animal</i> : rat F 344/N <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>Sexe</i> : femelle / mâle <i>BPL</i> : non <i>Substance</i> : formamide (pureté proche de 100 %) <i>Méthode OCDE</i> : non <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	Description des principaux effets observés
	<p>Dans le cadre de cette étude préliminaire destinée à sélectionner les doses d'exposition pour une étude de cancérogénèse, les auteurs ont observé une baisse de croissance pondérale (20 à 25 %) et une perturbation de la biochimie sanguine chez les mâles et femelles des groupes exposés à la plus forte dose de 160 mg/kg/j. Les effets sur la baisse de croissance pondérale ont également été observés chez les animaux exposés à la dose de 80 mg/kg/j, ainsi que chez les femelles exposées à 40 mg/kg/j, mais la baisse était moins importante (environ 7 %).</p> <p>Concernant les examens microscopiques, une dégénérescence (minime à moyenne) de l'épithélium germinal dans les tubules séminifères des testicules a été décrite chez les rats mâles (7/10) exposés à 160 mg/kg/j. Ces lésions étaient caractérisées par des modifications incluant la vacuolisation, la dégénérescence et la nécrose de spermatocytes et de spermatides ainsi que la rétention de spermatides allongés. Ces lésions étaient observées sur des tubules séminifères isolés ou des petits regroupements. Les épидидymes de 9 rats mâles (9/10) exposés à 160 mg/kg/j présentaient une augmentation minime de cellules dégénérées. Ces cellules ont été identifiées comme des cellules épithéliales germinales dégénératives (exfoliées) provenant des testicules se présentant sous une forme fusionnée multinucléée sans lumen.</p> <p>Il n'est pas fait mention d'effet significatif sur les organes de la reproduction chez les femelles.</p>

	Sur la base des effets hématologiques, le NOAEL retenu pour la toxicité générale est de 20 mg/kg/j pour les deux sexes. Le NOAEL fertilité/organes reproducteurs est de 80 mg/kg/j chez les mâles ; aucun NOAEL n'a pu être déterminé chez les femelles (allongement des cycles œstraux discutable à 40 et 80 mg/kg/j).	
Références bibliographiques	Protocole	
Toxicology and carcinogenesis studies of formamide (cas no. 75-12-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). NTP Technical Report Series TR-541. US Department of Health and Human Services, 2008 (https://ntp.niehs.nih.gov/research/assessments/toxicology/tr541).	<i>Étude</i> : étude de cancérogénèse (104 à 105 semaines)	<i>Doses</i> : 0, 10, 20, 40 et 80 mg/kg/j
	<i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson par gavage)	<i>Modalité de traitement</i> : 5 j/semaine
	<i>Animal</i> : rat F 344/N	<i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -
	<i>Sexe</i> : femelle / mâle	<i>BPL</i> : non
	<i>Substance</i> : formamide (pureté proche de 100 %)	<i>Méthode OCDE</i> : non
		<i>Cotation Klimisch</i> : 2
	Description des principaux effets observés	
	Dans cette étude, il n'est pas fait mention d'effet sur les organes de la reproduction chez les mâles ou les femelles.	
Références bibliographiques	Protocole	
Toxicology and carcinogenesis studies of formamide (cas no. 75-12-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). NTP Technical Report Series TR-541. US Department of Health and Human Services, 2008 (https://ntp.niehs.nih.gov/research/assessments/toxicology/tr541).	<i>Étude</i> : étude toxicité à doses répétées (3 mois)	<i>Doses</i> : 0, 10, 20, 40, 80 et 160 mg/kg/j
	<i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson par gavage)	<i>Modalité de traitement</i> : 5 j/semaine
	<i>Animal</i> : souris B6C3F1	<i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -
	<i>Sexe</i> : femelle / mâle	<i>BPL</i> : non
	<i>Substance</i> : formamide (pureté proche de 100 %)	<i>Méthode OCDE</i> : non
		<i>Cotation Klimisch</i> : 2
	Description des principaux effets observés	
	Les auteurs ont rapporté un allongement (de plus de 12 jours) significatif du cycle œstral chez la femelle (respectivement 1/10 et 2/10, dans les groupes exposés à 20 et 40 mg/kg/j), cependant il est difficile d'interpréter les conséquences toxicologiques de cet effet sur la fertilité.	
	Tous les mâles exposés à la dose la plus élevée de 160 mg/kg/j présentaient une dégénérescence de l'épithélium germinale des testicules et des épидидymes, ainsi que des corps résiduels anormaux dans les testicules. Les corps résiduels sont le fruit d'une séparation d'une partie cytoplasmique à partir des spermatozoïdes en développement.	
	Sur la base des effets hématologiques, le NOAEL retenu pour la toxicité générale est de 20 mg/kg/j pour les deux sexes. Le NOAEL fertilité/organes reproducteurs est de 80 mg/kg/j chez les mâles ; aucun NOAEL n'a pu être déterminé chez les femelles (pas de relation dose/effet, minorité d'animaux présentant des symptômes).	
Références bibliographiques	Protocole	
Toxicology and carcinogenesis studies of formamide (cas no. 75-12-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). NTP Technical Report Series TR-541. US Department of Health and Human Services, 2008 (https://ntp.niehs.nih.gov/research/assessments/toxicology/tr541).	<i>Étude</i> : étude de cancérogénèse (104 à 105 semaines)	<i>Doses</i> : 0, 10, 20, 40 et 80 mg/kg/j
	<i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson par gavage)	<i>Modalité de traitement</i> : 5 j/semaine
	<i>Animal</i> : souris B6C3F1	<i>Traitement pendant la période de gestation</i> : -
	<i>Sexe</i> : femme / mâle	<i>BPL</i> : non
	<i>Substance</i> : formamide (pureté proche de 100 %)	<i>Méthode OCDE</i> : non
		<i>Cotation Klimisch</i> : 2
	Description des principaux effets observés	
	Les auteurs ont observé chez les souris mâles aux deux plus fortes doses, une augmentation significative de l'incidence de minéralisation (calcification) des artères testiculaires, soit 5/50 (p<0,05) et 35/50 (p<0,01) dans les groupes respectivement exposés à 40 et 80 mg/kg/j, ainsi qu'à la plus forte	

dose de 80 mg/kg/j pour la minéralisation de l'enveloppe testiculaire (27/50 p<0,01). Le NOAEL retenu pour la toxicité générale est de 40 mg/kg/j chez les mâles et 20 mg/kg/j chez les femelles, basé sur la baisse de croissance générale. Aucun NOAEL sur la fertilité n'est retenu chez les mâles compte tenu du fait que la minéralisation des artères testiculaires et de l'enveloppe testiculaire est difficilement interprétable en termes d'impact pour la fertilité. Aucun effet n'est rapporté chez les femelles.

Références bibliographiques	Protocole	
Fail PA, George JD, Grizzle TB, Heindel JJ - Formamide and dimethylformamide: reproductive assessment by continuous breeding in mice. <i>Reprod Toxicol.</i> 1998 ; 12 (3) : 317-32.	<p><i>Étude</i> : reproduction 2 générations</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson)</p> <p><i>Animal</i> : souris CD-1</p> <p><i>Sexe</i> : femelle / mâle</p> <p><i>Substance</i> : formamide (pureté 99 %)</p>	<p><i>Doses</i> : 0, 100, 350 et 750 ppm (soit de 0, 16 à 32, 48 à 110 et 144 à 226 mg/kg/j)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : en continue + lactation</p> <p><i>BPL</i> : non</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	Description des principaux effets observés	
	<p>Le traitement a entraîné une mortalité de 5 femelles, respectivement 2 à 100 ppm, 2 à 350 ppm et 1 à 750 ppm, non considérée par les auteurs comme consécutive à l'ingestion de formamide (20 femelles/groupe). En parallèle, des baisses significatives de croissance pondérale, successivement de 7, 14 et 7 % après respectivement 8, 16 et 27 semaines de traitement (donc partiellement réversibles) chez les mâles ont été rapportées dans les groupes d'animaux F0 exposés à 750 ppm. Les auteurs signalent également une baisse de poids chez les femelles F0 traitées à 750 ppm à la 16^{ème} et 23^{ème} semaine, mais les données chiffrées ne sont pas mentionnées. À noter en particulier chez les mâles, que la baisse de croissance pondérale à 750 ppm s'est produite alors que leur consommation alimentaire était supérieure de 18 à 22 % par comparaison au groupe témoin. À l'autopsie (27^{ème} semaine), le poids des animaux et la plupart des organes ne présentaient pas d'effet lié au traitement, en dehors d'une baisse du poids des vésicules séminales chez les mâles exposés à 750 ppm (421.9 ± 27.7 <i>versus</i> 551.6 ± 29.9 mg chez les témoins). Aucune variation dose dépendante n'a été notée concernant les paramètres du sperme (concentration de sperme, motilité, morphologie, nombre de spermatozoïdes) ou l'histologie des organes reproductifs ou somatiques chez les deux sexes.</p> <p>L'exposition des souris F0 à une dose de 750 ppm de formamide réduit de manière significative la fertilité des couples. Tous les groupes présentaient une fertilité de 100 % à la première portée, alors que les couples exposés au formamide produisant leur 5^{ème} portée présentaient une fertilité de 65 % (13/20) comparée à 95 % pour le groupe témoin (38/40). Le nombre moyen de portées par couple était légèrement réduit (4,6 à 750 ppm <i>vs</i> 5 pour les témoins) et le nombre de nouveaux nés vivants par portée était réduit de 29 %. Le poids corporel des nouveaux nés n'était pas réduit dans le groupe le plus exposé. Aux doses inférieures, les auteurs ne notent aucun effet sur la fertilité ou les portées. La survie post-natale des petits F1 (toutes les doses) a été comparable à celle des animaux du groupe témoin.</p> <p>Lors de l'essai de reproduction croisée, les indices de santé fœtale (taille), de fécondité (nombre de nouveaux nés) ou d'accouplement n'ont pas été affectés. Cependant, la fertilité (par exemple, le taux de gestation) était réduite pour les femelles exposées à 750 ppm et accouplées à des mâles du groupe témoin.</p> <p>Néanmoins, le nombre de nouveaux nés vivants par portée et le poids corporel de ces derniers n'étaient pas modifiés par rapport aux couples témoins. Les femelles exposées à 750 ppm présentaient une période plus longue de <i>diestrus</i> (période inter-cycle) et plus courte en <i>proestrus</i>, <i>metestrus</i> et <i>œstrus</i> par rapport aux femelles témoins. Il est difficile d'interpréter ces effets de perturbation du cycle (les auteurs évoquent la possibilité d'un effet secondaire à la réduction de la croissance pondérale, ou encore un effet perturbateur endocrinien altérant la fonction ovarienne).</p> <p>Chez la génération F1, le formamide a réduit les indices de fertilité et de fécondité à 750 ppm. Le taux de fertilité était de 60 % <i>versus</i> 89 % pour le groupe témoin. Le nombre moyen de jours nécessaires à la délivrance des portées était légèrement mais significativement augmenté et le poids corporel des femelles à PND0 était réduit à la dose la plus élevée. Le nombre de nouveaux nés vivants par portée était de 27 % inférieur au groupe témoin. De même que pour la génération F0, les cycles œstraux étaient significativement prolongés chez les femelles les plus exposées (6,5 jours <i>vs</i> 4,8 chez le groupe témoin). L'examen des organes de la reproduction a montré une augmentation du poids de l'épididyme et du poids relatif des testicules ainsi qu'une diminution du poids relatif des vésicules séminales à la dose testée la plus élevée. En revanche, les analyses de sperme n'ont pas mis en évidence d'effet significatif, malgré une légère diminution du nombre de spermatozoïdes chez les mâles les plus exposés. Les auteurs notent une réduction significative du poids relatif et absolu des ovaires à partir de 350 ppm.</p>	

	<p>Les auteurs concluent que le formamide entraîne clairement une toxicité sur la reproduction en induisant une diminution de la fertilité et de la fécondité chez la génération F0 et F1 à la dose la plus élevée (moins de portées, moins d'animaux par portée, perturbation des cycles œstraux) et que la femelle paraît plus sensible. Les auteurs suggèrent que la réduction du nombre de portées soit en partie liée à une augmentation de la durée nécessaire à la conception.</p> <p>Le NOAEL est de 350 ppm (48 à 110 mg/kg/j) pour la toxicité maternelle et de 100 ppm (16 à 32 mg/kg/j) pour la reproduction chez les femelles (atteinte ovarienne des femelles F1).</p>	
Références bibliographiques	Protocole	
George JD, Price CJ, Marr MC, Myers CB et al. - Evaluation of the developmental toxicity of formamide in Sprague-Dawley (CD) rats. <i>Toxicol Sci.</i> 2000 ; 57 (2) : 284-91.	<p><i>Étude</i> : développement prénatal</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson)</p> <p><i>Animal</i> : rat (Sprague-Dawley)</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : formamide (pureté > 99 %)</p>	<p><i>Doses</i> : 0, 50, 100 et 200 mg/kg/j</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J6-J19</p> <p><i>BPL</i> : non</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	Description des principaux effets observés	
Price CJ, Marr MC, Myers CB, Jahnke GD - Developmental toxicity evaluation of formamide administered to rats on gestational days (gd) 6 through 19. <i>Teratology.</i> 1999 ; 59 : 412.	<p>Les auteurs mentionnent une baisse de poids des femelles exposées à 200 mg/kg/j en fin de gestation. Le poids moyen fœtal par portée est réduit aux doses d'exposition de 100 et 200 mg/kg/j. Une diminution dose dépendante du poids moyen fœtal a été observée et devenait significative pour les deux doses les plus élevées pour les deux sexes ou par sexe. En considérant l'étude préparatoire à cette étude, le poids moyen fœtal par portée était équivalent à 98, 96, 93, 90, 85, 80 et 58 % du poids moyen fœtal chez les témoins pour des doses respectivement de 50, 62, 100, 125, 200, 250 et 500 mg/kg/j. Price et al. (1999) soulignent que la diminution du poids moyen fœtal a été observée à des doses inférieures à celles publiées dans de précédentes études. Les auteurs l'expliquent par une augmentation de la durée d'exposition au formamide (GD6 à GD19 au lieu de GD6 à GD15 généralement) et l'absence d'une période de récupération entre la fin du traitement et le sacrifice des animaux.</p> <p>Les résultats pris dans leur ensemble (tous types regroupés de malformations/variations externes, viscérales ou squelettiques) indiquent que le formamide n'induit pas, à ces doses, de malformations ou de variations fœtales. Les données individuelles font néanmoins ressortir un léger retard d'ossification (sternèbres non ossifiées à toutes les doses selon une relation dose-réponse, respectivement 3, 9 et 12 <i>versus</i> 1 chez les témoins) et une augmentation faible de l'incidence de ventricules latéraux élargis aux deux plus fortes doses (6 fœtus <i>versus</i> 2 chez les témoins) ont été observés et indiquent un retard de développement associé à une exposition au formamide.</p> <p>Les auteurs considèrent, pour la toxicité sur le développement, un NOAEL à 50 mg/kg/j ; le NOAEL pour la toxicité maternelle étant de 100 mg/kg/j.</p>	
Références bibliographiques	Protocole	
George JD, Price CJ, Marr MC, Myers CB et al. - Evaluation of the developmental toxicity of formamide in New Zealand white rabbits. <i>Toxicol Sci.</i> 2002 ; 69 (1) : 165-74.	<p><i>Étude</i> : développement prénatal</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage)</p> <p><i>Animal</i> : lapin (NZW)</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : formamide (pureté > 98,7 %)</p>	<p><i>Doses</i> : 0, 35, 70 et 140 mg/kg/j</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J6-J29</p> <p><i>BPL</i> : non</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	Description des principaux effets observés	
	<p>Les signes cliniques de toxicité se sont traduits par une absence ou baisse de production de matières fécales chez les femelles du groupe exposé à la plus forte dose, associées à une baisse de la prise alimentaire comparativement au groupe témoin et suivis en fin de gestation par une augmentation de la mortalité (4 des 12 femelles au 24, 25, 27 ou 28^{ème} jour de gestation). Dans ce même groupe, l'écart de croissance pondérale s'est significativement accentué à partir du 21^{ème} jour de gestation (p<0,05). Toutefois, à l'autopsie, les auteurs ont pu observer une baisse significative du poids de l'utérus gravide dans le groupe exposé à la plus forte dose qui semble avoir fortement impacté sur la baisse de croissance pondérale de ces femelles en fin de traitement. Le poids des femelles, corrigé du poids de l'utérus gravide, ne présentait pas de différence significative par comparaison à celui des femelles du groupe témoin.</p> <p>Le traitement n'a pas eu d'incidence significative sur les pourcentages de résorptions, de morts fœtales tardives ou d'implantations non viables (morts fœtales tardives) par portée, malgré une augmentation des valeurs du pourcentage d'implantations non viables par portée dans le groupe le plus fortement exposé (non significative en raison de la grande variabilité intra-groupe). Les valeurs du pourcentage</p>	

de morts fœtales tardives par portée et du pourcentage d'implants non viables par portée étaient cependant plus élevées que celles des témoins historiques, suggérant une augmentation de la mortalité en fin de gestation chez les femelles ayant survécu au traitement. À cette même dose, les auteurs ont pu observer une baisse significative du nombre de fœtus vivants/portée (66 % de la valeur du groupe témoin), ainsi qu'une diminution du poids moyen des fœtus (mâles et femelles) (environ 85 % par rapport au groupe témoin).

Enfin, les données prises dans leur ensemble n'ont pas mis en évidence d'effet du traitement sur l'apparition de variations et/ou malformations externes, viscérales ou du squelette. À noter néanmoins la présence de malformations isolées du squelette (anomalies de la colonne vertébrale, des côtes ou des sternèbres) ou des viscères (malformations rénales et cérébrales).

Les auteurs ont déterminé, à partir de cette étude, une dose sans effet sur la toxicité maternelle et le développement de 70 mg/kg/j (NOAEL).

Références bibliographiques	Protocole	
Merkle, J., and Zeller, H. (1980). [Studies on acetamides and formamides for embryotoxic and teratogenic activities in the rabbit (author's translation)]. <i>Arzneimittelforschung</i> 30, 1557-1562. In: George JD, Price CJ, Marr MC, Myers CB et al. - Evaluation of the developmental toxicity of formamide in New Zealand white rabbits. <i>Toxicol Sci.</i> 2002 ; 69 (1) : 165-74.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : lapin (Chbb : HM) <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : formamide	<i>Doses</i> : 0, 23, 79 et 227 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J6-J18 <i>BPL</i> : non <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
Formamide. FT 285. In: Fiches toxicologiques. INRS, 2012 (www.inrs.fr/fichetox).	Description des principaux effets observés	
<p>Dans cette étude plus ancienne que celle décrite précédemment, une mortalité maternelle de 80 % a été décrite à la plus forte dose de 227 mg/kg/j et aucune portée viable n'a été observée au terme de la gestation.</p> <p>Contrairement aux résultats mentionnés dans l'étude de 2002, la dose intermédiaire (79 mg/kg/j) a entraîné une baisse de croissance pondérale chez les mères, une baisse de poids des fœtus et une augmentation du nombre de malformations fœtales (malformations du squelette, fentes palatines, anencéphalie et côtes fusionnées). Les auteurs évoquent une possible sensibilité particulièrement accrue chez cette souche de lapin.</p> <p>Dans cette étude, la dose sans effet sur la toxicité maternelle et le développement était de 23 mg/kg/j (NOAEL).</p>		

Autres données pertinentes	<p>Pas d'étude <i>in vivo</i> sur cellules germinales de mammifères.</p> <p>Le formamide n'a pas induit de mutation létale dans les épreuves sur la létalité récessive liée au sexe dans les cellules germinales des <i>Drosophila melanogaster</i> mâles ayant reçu un traitement au formamide par voie orale ou par injection (Formamide. Dangers et usages dans les produits de consommation. Phase d'investigations menée dans un contexte d'urgence. Rapport préliminaire. ANSES, 2011 (https://www.anses.fr/fr/content/formamide-dangers-et-usages-dans-les-produits-de-consommation-phase-d%E2%80%99investigations-men%C3%A9e-1)).</p>
-----------------------------------	---

- Chez l'Homme, les effets du formamide sur la fertilité et le développement n'ont pas été étudiés.
- L'unique étude sur la reproduction, réalisée chez la souris, mentionne une baisse de la fécondité et de la fertilité à des doses comprises entre 144 et 226 mg/kg/j, aussi bien sur les générations F0 que F1, mais en association avec une toxicité générale maternelle (baisse de croissance pondérale partiellement réversible). Par contre, chez les femelles, une baisse du poids relatif et absolu des ovaires a été observée à des doses comprises entre 48 et 110 mg/kg/j, en absence de toxicité maternelle. Les altérations du poids des organes sexuels chez les mâles (épididyme, testicules) observées dans cette étude ont été également observées chez le rat dans le cadre d'études de toxicité à doses répétées essentiellement par voie orale. On retrouve également une dégénérescence de l'épithélium germinatif des testicules et des épидидymes chez le rat mâle exposé oralement sur une période de 3 mois. Les résultats des études aiguës ou à court terme (< 90 jours) confirment également cette tendance avec des atteintes de l'appareil reproducteur mâle et ce quelle que soit la voie d'exposition (ingestion, inhalation) ou l'espèce (souris, rat) (ANSES, rapport « [Formamide : dangers et usages](#) », mars 2011). Une atrophie bilatérale des tubes séminifères a également été rapportée par Santé Canada (2009), dans le cadre d'une exposition par voie cutanée à de fortes doses (0, 300, 1 000 et 3 000 mg/kg, 6h/j, 5j/semaine pendant 90 jours) (l'étude réalisée par BASF en 1985 est peu documentée). Une étude de suivi complémentaire réalisée dans des conditions similaires (30 à 3 000 mg/kg/j) aurait permis de déterminer un NOAEL de 100 mg/kg/j pour cette voie d'exposition.
- De nombreuses études sur le développement ont été réalisées à la fois chez le rat, la souris ou le lapin, dont plusieurs travaux n'ont été que partiellement ou pas publiés. Parmi les études retenues, celles détaillées précédemment chez le rat et le lapin ont permis de montrer que le formamide entraînait une toxicité embryonnaire et fœtale, ainsi que des effets tératogènes. Les études sur le développement prénatal (rats, lapins) réalisées par voie orale ont en particulier permis d'observer une baisse de poids des fœtus, des cas de mortalité fœtale et des effets malformatifs du squelette et des viscères, les effets les plus sévères étant observés en présence d'une toxicité maternelle. D'autres travaux réalisés par voie cutanée, notamment chez la souris et le rat, ont également confirmé, pour des expositions ciblées à des doses de 300 mg/kg/j chez la souris (10 et 11^{ème} jour de gestation) et 600 mg/kg/j chez le rat (11 et 12^{ème} jour de gestation), une mortalité fœtale et une tératogénicité chez le rat ([FT INRS n°285](#)).
- Classification européenne Repr. 1B, H360D*** : elle repose sur la transposition de la classification du « règlement CLP » à partir des effets sur le développement classés R61 dans la directive 67/548/CEE. À noter que les effets potentiels sur la fertilité n'ont pas été réexaminés dans le cadre de la réglementation CLP et que l'absence de classification ne peut en aucun cas être assimilée à une absence d'effet (***).

Fertilité

Le formamide a été testé dans une étude de reproduction sur 2 générations de bonne qualité chez la souris ainsi que dans plusieurs études de toxicité à doses répétées bien conduites chez le rat et la souris. Une baisse du poids des ovaires (en l'absence de toxicité maternelle) ainsi qu'une baisse de la fertilité et de la fécondité (en présence d'une toxicité maternelle) ont été observées chez la souris. Des lésions testiculaires et épидидymaires, ainsi qu'une atteinte de la spermatogénèse (en présence d'une toxicité générale) ont par ailleurs été observées chez le rat et la souris. Ces effets sont à considérer comme des signaux d'alerte notables de risque d'atteinte de la fertilité masculine et féminine. Une recherche de substitution de cette substance est recommandée. Si la substitution est impossible, il faudra évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme. Dans le cas où une pénétration est possible, le niveau d'exposition sera évalué dans les règles de l'art. En l'absence de VTR fertilité, les résultats devraient être inférieurs au centième du NOAEL (en prenant un facteur de sécurité de 10 pour tenir compte de la variabilité inter-espèces et de 10 pour la variabilité intra-espèces), soit 0,8 mg/kg/j chez l'homme (atteinte testiculaire chez le rat et la souris : NOAEL 80 mg/kg/j) et 0,32 mg/kg/j chez la femme (baisse du poids des ovaires chez la souris : NOAEL 32 mg/kg/j). Après ajustement temporel (destiné à tenir compte de la différence entre la durée d'exposition en milieu professionnel et la durée d'exposition dans l'étude expérimentale), ces valeurs deviennent 2,4 mg/kg/j ($0,8 \times (24 \div 8) = 2,4$) chez l'homme et 1,34 mg/kg/j ($(0,32 \times 24 \times 7) \div (8 \times 5) = 1,34$) chez la femme. En considérant qu'une personne inhale environ 10 m³ d'air par jour de travail, les valeurs à ne pas dépasser par inhalation seraient de 16,8 mg/m³ ($(2,4 \times 70) \div 10 = 16,8$) pour un homme de 70 kg et de 8 mg/m³ ($(1,34 \times 60) \div 10 = 8$) pour une femme de 60 kg. Cependant, les précédents calculs conduisent à des valeurs supérieures au dixième de la valeur limite d'exposition professionnelle américaine TLV-TWA (de 18 mg/m³) ([recommandations de la Société française de médecine du travail, 2004](#)). Dans ce cas, il est donc préférable, par précaution, de tenir compte de la valeur la plus protectrice et ne pas dépasser 1,8 mg/m³ pour l'homme et la femme. Les contacts cutanés seront également à éviter.

Chez l'homme et chez la femme, des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. Si de telles difficultés existent, il est conseillé d'orienter la personne vers une consultation spécialisée en lui fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Exposition durant la grossesse

Le formamide a été testé selon des études de bonne qualité dans plusieurs espèces animales (rat et lapin). Des signaux d'alerte forts ont été détectés (toxicité fœtale et effets tératogènes). Par ailleurs, le formamide a été classé par l'Union européenne dans la catégorie 1B des substances toxiques pour la reproduction, en raison de ses effets sur le développement embryonnaire et fœtal. L'exposition professionnelle au formamide est donc réglementairement interdite pour les femmes enceintes déclarées. Il est de plus conseillé de ne pas exposer les salariées manifestant un désir de grossesse, afin d'éviter également une exposition à un stade où la grossesse est encore méconnue. Il est nécessaire de substituer ce produit ou, en cas d'impossibilité, de travailler en vase clos, si des femmes en âge de procréer l'utilisent. Si malgré tout une exposition durant la grossesse se produisait, il serait nécessaire d'informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse. Toutes les données concernant les conditions d'exposition lui seront fournies ainsi que les données toxicologiques. Les signaux d'alerte précédemment cités lui seront signalés. La conduite à tenir sera discutée entre ce spécialiste et le médecin du travail.

Exposition durant l'allaitement

Du fait de la classification du formamide dans la catégorie 1B des substances toxiques pour la reproduction, il est interdit d'affecter ou de maintenir les femmes allaitant à des postes exposant à cette substance. Si une exposition au formamide devait se produire chez une femme allaitant, une consultation auprès d'un pédiatre serait conseillée, en lui signalant cette exposition.

Ce produit est classé toxique pour la reproduction de catégorie 1B dans l'Union Européenne (substances présumées toxiques pour la reproduction humaine). Il est concerné par les dispositions réglementaires particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction. La réglementation précise notamment que l'employeur est tenu, pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition à des agents cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, d'évaluer la nature, le degré et la durée de l'exposition des travailleurs (art. R. 4412-61 du Code du travail).

Il est également tenu de réduire l'utilisation de tout agent cancérigène, mutagène ou toxique pour la reproduction sur le lieu de travail lorsqu'elle est susceptible de conduire à une exposition, notamment en le remplaçant, dans la mesure où cela est techniquement possible (art. R. 4412-66 du Code du travail).

Par ailleurs, les femmes enceintes et les femmes allaitant ne peuvent être affectées ou maintenues à des postes de travail les exposant à des agents chimiques qui satisfont aux critères de classification pour la toxicité pour la reproduction de catégorie 1A, 1B, ou catégorie supplémentaire des effets sur ou *via* l'allaitement (art. D. 4152-10 du Code du travail). Cette obligation ne s'applique cependant que lorsque la femme s'est déclarée enceinte.