

# FORMALDÉHYDE

Dernière mise à jour : 25/05/05

## RESPONSABLE DU PROGRAMME

A. PICHARD : [annick.pichard@ineris.fr](mailto:annick.pichard@ineris.fr)

## EXPERTS AYANT PARTICIPE A LA REDACTION

M. BISSON - R. DIDERICH - G. HEUZE - G. LACROIX - J.P. LEFEVRE -  
H. MAGAUD - L. MALLERET - D. OBERSON

## DOCUMENTATION

C. GILLET

Afin d'avoir une meilleure compréhension de cette fiche, les lecteurs sont invités à se référer à la méthodologie de renseignements.

Cette fiche a été examinée et discutée avec le Docteur Alain Baert, Benoît Hervé Bazin et le Professeur Jean-Marie Haguenoer.

# FORMALDÉHYDE

## SOMMAIRE

1. GÉNÉRALITÉS	5
1.1 Identification/caractérisation	5
1.2 Principes de production	5
1.3 Utilisations	5
1.4 Principales sources d'exposition	6
2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION	6
2.1 Paramètres physico-chimiques	6
2.2 Comportement	8
2.2.1 Dans l'eau	8
2.2.2 Dans les sols	8
2.2.3 Dans l'air	8
2.3 Persistance	8
2.3.1 Dégradation abiotique	8
2.3.2 Biodégradation	8
2.4 Bio-accumulation et métabolisme	8
2.4.1 Organismes aquatiques	8
2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux	9
3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES	9
3.1 Devenir dans l'organisme	9
3.2 Toxicologie aiguë	10
3.3 Toxicologie chronique	13
3.3.1 Effets systémiques	13
3.3.2 Effets cancérigènes	16

# FORMALDÉHYDE

3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement	18
3.4 Valeurs toxicologiques de référence	20
3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS	20
3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence de Santé Canada, du RIVM et de l'OEHHA	23
4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES	24
4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë	25
4.1.1 Organismes aquatiques	25
4.1.2 Organismes terrestres	26
4.2 Paramètres d'écotoxicité chronique	26
4.2.1 Organismes aquatiques	26
4.2.2 Organismes terrestres	26
5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES	27
5.1 Étiquetage - Milieu de travail	27
5.2 Nomenclature Installations classées (IC)	27
5.3 Valeurs utilisées en milieu de travail - France	27
5.4 Valeurs utilisées pour la population générale	28
5.4.1 Qualité des eaux de consommation	28
5.4.2 Qualité de l'air	28
5.4.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques	28
5.5 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC).	29
Propositions de l'INERIS	29
5.5.1 Compartiment aquatique	29
5.5.2 Compartiment sédimentaire	29
5.5.3 Compartiment terrestre	29
6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT	30
6.1 Familles de substances	30
6.2 Principes généraux	30
6.2.1 Eau	30
6.2.2 Air	31

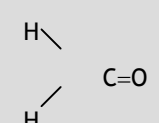
# FORMALDÉHYDE

6.2.3 Sols	32
6.3 Principales méthodes	33
6.3.1 Présentation des méthodes	33
6.3.3 Tableau de synthèse	44
7. BIBLIOGRAPHIE	44

# FORMALDÉHYDE

## 1. GÉNÉRALITÉS

### 1.1 Identification/caractérisation

Substance chimique	N° CAS	N° EINECS	Synonymes	Forme physique
FORMALDÉHYDE $\text{CH}_2\text{O}$ 	50-00-0	200-001-8	méthanal aldéhyde formique formol formic aldehyde methylene oxide oxymethylene	vapeur

(\*) dans les conditions ambiantes habituelles

### 1.2 Principes de production

Le formaldéhyde est préparé par oxydation catalytique de méthanol en phase vapeur en utilisant de l'air comme agent oxydant et de l'argent chauffé à une température de 600 à 720°C ou des oxydes de fer ou de molybdène portés à une température de 270 à 380°C comme catalyseurs.

Le formaldéhyde est généralement commercialisé en solutions aqueuses à des concentrations de 30 à 50 % en masse. Ces solutions peuvent également contenir jusqu'à 15 % de méthanol pour éviter la polymérisation.

### 1.3 Utilisations

Le formaldéhyde est utilisé dans la fabrication des résines phénoplastes, aminoplastes, polyacétals et des mousses polyuréthanes. Il est également employé comme germicide, insecticide, fongicide et comme fixateur pour les spécimens histologiques.

Dispersé par fumigation il permet de désinfecter des locaux, des ustensiles ou du linge.

Il est également employé comme antiseptique et comme additif antibactérien pour la conservation des aliments.

Il est d'autre part utilisé dans des domaines divers tels que l'industrie du papier, le tannage du cuir, la photographie, l'analyse chimique, la fabrication de substances chimiques organiques, de soie artificielle, d'esters de cellulose, de teintures, d'explosifs et de produits cosmétiques. Il est également employé en médecine pour la cautérisation.

# FORMALDÉHYDE

## 1.4 Principales sources d'exposition

Le formaldéhyde est formé naturellement dans la troposphère lors de l'oxydation d'hydrocarbures émis par les végétaux. Les terpènes et l'isoprène libérés par les feuillages réagissent avec les radicaux OH en formant du formaldéhyde.

Les feux de forêts, les déchets animaux et la décomposition des résidus végétaux dans les sols contribuent également à la formation de formaldéhyde.

La plus grande partie du formaldéhyde présent dans l'environnement est cependant anthropique et résulte des échappements non catalysés des automobiles.

Les émissions gazeuses et les rejets d'eaux usées résultant de la fabrication ou des diverses utilisations constituent également des sources d'exposition de l'environnement au formaldéhyde.

### Concentrations ubiquitaires

Milieu	Concentration
Air	<1 µg/m <sup>3</sup> <sup>(1)</sup>
Eau Eau de pluie	10 µg/L <sup>(2)</sup>
Sols	Non disponible
Sédiments	Non disponible

(1) sur la base de données fournies par HSDB (2000) pour de l'air marin et par OMS IPCS (1989).

(2) sur la base de données fournies par Howard (1989) relevées sur le site d'un atoll du Pacifique.

## 2. PARAMETRES D'EVALUATION DE L'EXPOSITION

### 2.1 Paramètres physico-chimiques

Paramètre	Valeur	Etendue	Référence
Facteur de conversion (dans l'air à 20 °C)	1 ppm = 1,25 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,80 ppm		
Seuil olfactif (ppm) dans l'air	<sup>(1)</sup>	0,06 à 1,0	Prager (1995), Verschueren (1996)
Masse molaire (g/mol)	30,03		Howard (1989), HSDB (2000), INRS (1997), Kirk-Othmer (1983), Lide (1997), Merck (1996), Prager (1995), Ullmann (1988)

# FORMALDÉHYDE

Point d'ébullition (°C) (à pression normale)	-19,3 <sup>(2)</sup>	-19,5 à -19,1	Guide de la chimie (1999), HSDB(2000), OMS IPCS (1989), UCLID (2000), Lide (1997), Prager (1995)
Pression de vapeur (Pa)	4,4.10 <sup>5</sup> à 20 °C 5,2.10 <sup>5</sup> à 25 °C		HSDB (2000), IUCLID (2000) Howard (1989), IUCLID (2000)
Densité vapeur	1,036 <sup>(3)</sup>		
Tension superficielle (N/m)	Non concerné		
Viscosité dynamique (Pa.s)	Non concerné		
Solubilité dans l'eau (mg/L)	Très soluble : 5,5.10 <sup>5</sup>		Guide de la chimie (1999), Howard (1989), HSDB (2000)
Log Kow	0,35 <sup>(4)</sup>	-1 / 0,35	IUCLID (1996), STF (1991), Howard (1989), HSDB (2000), OMS IPCS (1989), Verschueren (1996)
Koc (g/g)	11,75		STF (1991)
Coefficient de partage sol- eau : Kd (L/kg)	<sup>(5)</sup>		
Coefficient de partage sédiments-eau : Kd (L/kg)	<sup>(5)</sup>		
Constante de Henry (Pa.m <sup>3</sup> /mol)	2,65.10 <sup>-2</sup> <sup>(6)</sup>	3,31.10 <sup>-2</sup> - 3,75.10 <sup>-2</sup>	OMS IPCS (1989), Howard (1989), STF (1991), HSDB (2000)
Coefficient de diffusion dans l'air (cm <sup>2</sup> /s)	Non disponible		
Coefficient de diffusion dans l'eau (cm <sup>2</sup> /s)	Non disponible		
Coefficient de diffusion à travers le PEHD (m <sup>2</sup> /j)	Non disponible		
Perméabilité cutanée à une solution aqueuse (cm/h)	Non disponible		

Choix des valeurs :

- (1) Prager (1995) indique une fourchette de 0,5 à 1 ppm, un seuil de détection de 0,06 ppm est également cité par Verschueren (1996).  
(2) Moyenne arithmétique de plusieurs valeurs.

# FORMALDÉHYDE

- (3) La plupart des sources bibliographiques indiquent la valeur 1,067, cependant la valeur 1,036 résultant du quotient masse molaire/volume molaire rapporté à la masse volumique de l'air est plus pertinente. Des valeurs proches (1,03 et 1,04) sont par ailleurs citées dans OMS IPCS (1989) ; IUCLID (2000) et Ullmann (1988).
- (4) Valeur la plus fréquemment citée.
- (5) La valeur pourra être calculée à partir de l'expression suivante :  $K_d = f_{oc} \times K_{oc}$  (suivant l'hypothèse d'une adsorption sur la seule fraction organique du sol, du sédiment ou des matières en suspension, ce qui revient à négliger l'adsorption sur la fraction minérale et qui conduit à majorer le transfert du sol vers l'eau ou l'air). La valeur de  $f_{oc}$  est issue de mesure de terrain ou par défaut une valeur issue de la littérature, par exemple celle du TGD (CE, 1996), de 0,02 pour  $f_{oc\_sol}$ , de 0,05 pour  $f_{oc\_sed}$ , de 0,1 pour  $f_{oc\_mes}$ .
- (6) Moyenne arithmétique des deux valeurs retrouvées en  $10^{-2}$ , la valeur en  $10^2$  provient de STF.

## 2.2 Comportement

### 2.2.1 Dans l'eau

Le formaldéhyde est extrêmement soluble dans l'eau. Son devenir dans les eaux souterraines est inconnu.

### 2.2.2 Dans les sols

Il est également très mobile dans le sol.

### 2.2.3 Dans l'air

Il est très volatile en tant que produit pur. Cependant, étant donné sa très importante solubilité, il n'est que peu volatil en solution aqueuse.

## 2.3 Persistance

### 2.3.1 Dégradation abiotique

Dans l'atmosphère, il disparaît rapidement par photolyse ou réaction avec des radicaux libres (hydroxyles). Le produit de réaction d'oxydation est l'acide formique.

### 2.3.2 Biodégradation

Les résultats de deux tests ont montré que le formaldéhyde est facilement biodégradable :

- 87 % de la substance sont dégradés au bout de 28 jours lors d'un test basé sur la mesure de la consommation d'oxygène dissous (test DIN 38409/51 ; IUCLID, 2000) ;
- 90 % de la substance sont dégradés au bout de 28 jours lors d'un test en fiole fermé (ODCE 301 D ; Gerike *et al.*, 1990).

## 2.4 Bio-accumulation et métabolisme

### 2.4.1 Organismes aquatiques

Les expériences réalisées sur poissons et sur crevettes ne montrent aucune bioconcentration du formaldéhyde (Hose et Ligtner, 1980 ; Sills et Allen, 1979).

# FORMALDÉHYDE

La faible valeur du coefficient de partage octanol - eau ( $\log K_{ow} = 0,35$ ) confirme le faible potentiel de bioaccumulation du formaldéhyde.

## 2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux

Aucun résultat d'essai valide n'a été trouvé dans la littérature.

## 3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES

L'ensemble des informations et des données toxicologiques provient de diverses monographies publiées par des organismes reconnus pour la qualité de leurs documents (IARC, 1982, 1987, 1995 ; OMS, 1996 ; US EPA (IRIS), 1998 ; ATSDR, 1999).

Les références bibliographiques aux auteurs sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont pas fait l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche.

### 3.1 Devenir dans l'organisme

#### Études chez l'homme

Le formaldéhyde est une substance endogène qui représente un intermédiaire du métabolisme cellulaire.

Bien qu'il existe d'autres voies d'exposition (digestive et cutanée), la principale voie par laquelle le formaldéhyde exogène peut affecter l'organisme humain est l'inhalation.

Par inhalation, 98 % du formaldéhyde se dépose au niveau de la muqueuse nasale (Leikauf, 1992). Il s'oxyde facilement en acide formique que l'on retrouve partiellement présent dans les urines à des concentrations qui peuvent dépasser 100 mg/L (Schweda 1985). L'absence de l'augmentation du niveau basal du formaldéhyde dans le sang de sujets volontaires exposés pendant 40 minutes à une concentration de 1,9 ppm de formaldéhyde est probablement liée à sa forte réactivité qui lui permet de se combiner rapidement aux protéines et acides nucléiques cellulaires (fonction  $-NH_2$ ) des tissus avec lesquels il est en contact, ou de se transformer en acide formique (Heck *et al.*, 1985).

Les oxydations successives peuvent se poursuivre et conduire à la formation de dioxyde de carbone (qui peut être éliminé par désorption pulmonaire), d'eau et d'autres métabolites qui s'éliminent par les voies urinaires et fécales (OMS, 1996).

Par ingestion, le formaldéhyde est très rapidement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal et subit les mêmes transformations métaboliques que celles indiquées par inhalation. Les différents cas de suicide par absorption de formaldéhyde ont permis d'estimer la demi-vie de cette substance à 3,3 heures (Eells *et al.*, 1981 ; Burkhart *et al.*, 1990).

# FORMALDÉHYDE

Chez l'homme, le taux d'absorption cutanée n'a pas été déterminé. Cependant, il semblerait que le formaldéhyde soit très peu absorbé par cette voie. (ATSDR, 1999).

## Études chez l'animal

Des études par inhalation de formaldéhyde radiomarqué ont permis de montrer chez le rat un taux absorption proche de 100 %. Cette absorption se situe préférentiellement au niveau des cavités nasales (Heck *et al.* 1985). Les concentrations de formaldéhyde sanguin ne subissent aucune variation liée à l'exposition des animaux (14 ppm pendant 2 heures chez le rat). Ces résultats ont depuis été confirmés chez le singe pour des expositions à 6 ppm de formaldéhyde 6 h/j, 5 j/semaine, pendant 4 semaines (Casanova *et al.*, 1988). La concentration tissulaire du formaldéhyde est faible. La demi-vie est de 55 heures chez le rat.

Des travaux antérieurs réalisés sur des chiens avaient également permis d'observer une absorption du formaldéhyde proche de 100 % au niveau des voies aériennes supérieures (Egle, 1972).

Des études de toxicocinétique réalisées chez le rat et la souris ont permis d'établir par voie orale un taux d'absorption à peu près constant et proche de 90 % (Galli *et al.*, 1983). L'administration orale de 0,5 g ou 2,2 g d'aliments renfermant du formaldéhyde marqué au <sup>14</sup>C conduit à mesurer après 32 heures respectivement 64 et 67 % de la radioactivité dans les fèces et les urines, ainsi que 24 et 28 % dans l'air exhalé.

Une corrélation positive entre l'administration orale de formaldéhyde et sa présence dans le lait a été mise en évidence sur des vaches laitières et des chèvres (Buckley *et al.*, 1988 ; Barry et Tome, 1991).

La faible absorption du formaldéhyde par voie cutanée est liée à sa réaction spontanée avec les protéines cellulaires de la peau. Chez le rat, le taux d'absorption ne dépasse pas 3 à 5 %, 48 heures après l'application d'une solution aqueuse contenant 0,1 % de formaldéhyde radiomarqué (Bartnik *et al.*, 1985). Des taux d'absorption maximum de 2,6 % et 0,5 % ont respectivement pu être déterminés chez le lapin et le singe (Robbins *et al.*, 1984 ; Jeffcoat *et al.*, 1983).

Par les voies orale et cutanée, plusieurs études témoignent de l'absence de bioaccumulation du formaldéhyde au niveau du cœur, du foie, des reins et des tissus musculaires (Buckley *et al.*, 1988 ; Jeffcoat *et al.*, 1983).

## 3.2 Toxicologie aiguë

### Études chez l'homme

Le formaldéhyde présent dans l'air est très irritant pour les yeux, le nez et la gorge à de très faibles concentrations de l'ordre de 0,2 à 1,6 ppm (0,25 à 2 mg/m<sup>3</sup>).

L'irritation oculaire peut apparaître avant que l'odeur ne soit perçue.

# FORMALDÉHYDE

Plusieurs études d'exposition contrôlée par inhalation ont montré chez l'homme le pouvoir irritant du formaldéhyde. Les symptômes pris en compte sont l'irritation des yeux accompagnée ou non de larmoiements, ainsi que l'irritation nez / gorge et la sécheresse buccale. Ces symptômes apparaissent dans la plupart des études dès les concentrations de 0,2 à 0,3 ppm (0,25 à 0,375 mg/m<sup>3</sup>) ; le plus souvent l'inconfort des patients augmente en même temps que la concentration d'exposition jusqu'à 2 ou 3 ppm (2,5 ou 3,75 mg/m<sup>3</sup>) (Andersen et Molhave, 1983 ; Bender *et al.*, 1983 ; Kulle, 1993 ; Day, 1984).

Des études complémentaires réalisées sur des sujets dits sensibles, asthmatiques ou répondant par une dermatite allergique de contact au formaldéhyde en solution, ont confirmé l'apparition de symptômes irritatifs consécutifs à l'exposition à 0,4 ppm (0,5 mg/m<sup>3</sup>) de formaldéhyde pendant deux heures (Gorski *et al.*, 1992 ; Pazdrak *et al.*, 1993 ; Krakowiak *et al.*, 1998).

Le formaldéhyde entraîne également une congestion nasale, à laquelle peuvent être associés des démangeaisons et des éternuements. Ces symptômes sont accompagnés dans les populations sensibles ou normales par une augmentation de la concentration des protéines totales et de l'albumine, ainsi que du nombre d'éosinophiles recueillis dans les liquides de lavage nasal.

En ce qui concerne les effets du formaldéhyde sur la fonction respiratoire, les résultats sont beaucoup moins clairs et parfois contradictoires.

Une dizaine d'études décrivent l'absence d'effet sur des volontaires sains, sensibilisés ou asthmatiques, exposés à des concentrations variant de 0 à 3 ppm sur des périodes allant de 10 minutes à 4 heures, et soumis ou non à des exercices physiques (Andersen et Molhave 1983 ; Kulle *et al.*, 1987 ; Green *et al.*, 1987 ; Schachter *et al.*, 1987).

Seules quelques études, réalisées en milieu professionnel, ont permis d'observer une diminution du VEMS (Volume Expiratoire Maximum Seconde) pour des expositions courtes (20 et 30 minutes) à des concentrations de 2,4 mg/m<sup>3</sup> (1,9 ppm) et 6,4 mg/m<sup>3</sup> (5,2 ppm) (Nordman *et al.*, 1985 ; Burge *et al.*, 1985).

Par voie orale, plusieurs cas de mortalité sont rapportés dans la littérature et mentionnent la présence de troubles respiratoires importants (cyanose, syndrome de détresse respiratoire aigu), de lésions sévères au niveau de l'estomac, de l'intestin grêle, des reins et de collapsus circulatoires (Koppel *et al.*, 1990 ; Eells *et al.*, 1981 ; Gosselin *et al.*, 1976).

Dans deux cas précis d'ingestion de 120 mL de solutions à 37 % de formaldéhyde (contenant environ 12 % de méthanol), les personnes se sont plaintes de fortes douleurs abdominales et ont rapidement perdu conscience. Les concentrations sanguines de formaldéhyde ont atteint des pics de 4,8 et 11 mg/L et sont rapidement retombées à des valeurs stables de 1 à 2 mg/L (Eells *et al.*, 1981 ; Burkhart *et al.*, 1990). Par contre, les concentrations en acide formique sont restées très élevées (250 à 500 mg/L dans le premier cas et 1 360 mg/L 5 heures après l'ingestion dans le second cas).

# FORMALDÉHYDE

Malgré les efforts pour contrôler l'hypotension, les apnées et le développement d'une acidose, les deux patients sont décédés 21 et 12 heures après l'ingestion.

Dans un cas un peu similaire d'ingestion de la même quantité de formaldéhyde à 10 %, la patiente a développé dans les trois mois une ulcération diffuse au niveau de l'estomac accompagnée de fibrose et de crampes. L'obstruction gastrique qui s'en est suivie a nécessité pour la survie de la patiente une gastrectomie totale (Bartone *et al.*, 1968).

## Études chez l'animal

Toutes les études d'inhalation aiguë chez l'animal confirment, à partir de 2 ppm (2,5 mg/m<sup>3</sup>), les effets irritants du formaldéhyde au niveau des voies aériennes supérieures, qui se traduisent localement par des lésions de l'épithélium nasal (Monticello *et al.*, 1991 ; Cassee et Feron, 1994 ; Monteiro-Riviere et Popp, 1986).

C'est seulement à partir de fortes expositions de 150 ppm (187,5 mg/m<sup>3</sup>) pendant 6 heures chez le rat que le formaldéhyde atteint les poumons et entraîne des lésions sévères (œdèmes pulmonaires, épaississement de la paroi alvéolaire)(Kamata *et al.*, 1996a, 1996b).

Les CL<sub>50</sub> sont de 400 mg/m<sup>3</sup> (325 ppm) chez la souris et 203 mg/m<sup>3</sup> (165 ppm) chez le rat (RTECS, 1993).

Les études de mortalité réalisées chez l'animal par voie orale montrent des résultats très contradictoires. Cette disparité s'explique au moins en partie par le fait que le formaldéhyde est très volatil et réactif. La rigueur que demande la préparation et la conservation des solutions administrées aux animaux n'est pas observée dans toutes les études. Par ailleurs, certains des résultats sont faussés par la présence de méthanol utilisé dans les solutions commerciales de formaldéhyde (10 à 15 % de méthanol dans le formalin) afin d'éviter la polymérisation du produit.

Dans l'étude de Tobe *et al.*, (1989), où les solutions de formaldéhyde ont été renouvelées deux fois par semaine, les auteurs ont observé des cas de mortalité chez les rats exposés à la plus forte concentration 300 mg/kg/jour. Par contre, l'absence de mortalité décrite toujours chez le rat dans les études Johansen *et al.*, (1986) ou Takahashi *et al.*, (1986) à des concentrations respectives de 150 ou 258 mg/kg/jour peut être, pour les raisons évoquées ci-dessus, soumise à critiques.

Les valeurs de DL<sub>50</sub> établies par voie orale chez le rat et le cobaye sont respectivement de 800 et 260 mg/kg (Smyth *et al.*, 1941).

# FORMALDÉHYDE

## 3.3 Toxicologie chronique

### 3.3.1 Effets systémiques

#### Études chez l'homme

De nombreuses études réalisées sur la population générale exposée au formaldéhyde dans l'air intérieur des logements ont pu confirmer le pouvoir irritant du formaldéhyde au niveau des voies aériennes supérieures, initialement observé en milieu professionnel. Pour des expositions moyennes se situant approximativement entre 0,1 et 1 ppm, (0,125 et 1,25 mg/m<sup>3</sup>) l'irritation des yeux, du nez et de la gorge est en moyenne ressentie par 75 % des adultes (Garry *et al.*, 1980 ; Ritchie et Lehnen, 1987 ; Edling *et al.*, 1988).

Conjointement à la présence de ces symptômes, des analyses histologiques de biopsies nasales effectuées sur des travailleurs exposés au formaldéhyde sur une plus ou moins longue période (variant de 1 à 30 années), mettent en évidence la présence fréquente de lésions au niveau de l'épithélium nasal. La destruction des cellules ciliées, la prolifération de foyers de cellules hyperplasiques ou plus rarement displasiques sont le plus souvent décrites (Edling *et al.*, 1988 ; Holmstrom *et al.*, 1989 ; Boysen *et al.*, 1990 ; Ballarin *et al.*, 1992 ; Wilhelmsson et Holmstrom, 1996). Ces études ont contribué à établir, après un ajustement tenant compte de l'exposition en continue, des valeurs de NOAEL et LOAEL respectivement de 26 ppb (32 µg/m<sup>3</sup>) et 75 ppb (92 µg/m<sup>3</sup>).

La sensibilité exacerbée des enfants au formaldéhyde a été décrite une première fois dans une étude comparative, qui a permis d'observer une diminution de la fonction respiratoire d'enfants exposés à des concentrations faibles de 30 ppb de formaldéhyde, sans effet sur celle des adultes (Krzyzanowski *et al.*, 1990). L'auteur fait également état, dans cette étude, d'une augmentation de la fréquence d'apparition de l'asthme et de bronchite chez les enfants vivants dans des logements présentant des concentrations moyennes de formaldéhyde supérieures à 60 ppb (0,075 mg/m<sup>3</sup>). La sensibilité des enfants au formaldéhyde a également été confirmée par la présence d'anticorps spécifiques (IgE) au niveau sanguin bien plus fréquente que chez les adultes, après exposition à de faibles concentrations de formaldéhyde (Wantke *et al.*, 1996). En effet, le transfert d'enfants d'une école à l'autre, correspondant à une exposition initiale comprise entre 43 et 75 ppb et réduite à des valeurs comprises entre 23 et 29 ppm, a pu être corrélé à une diminution du taux d'IgE et la baisse de symptômes respiratoires.

Chez l'adulte, les études existantes ne permettent pas aujourd'hui d'affirmer que le formaldéhyde est, de lui même, cause d'allergie respiratoire. En milieu professionnel, plusieurs travaux ont en effet permis de constater l'absence d'effet sur le système immunitaire, avec en particulier une recherche infructueuse de la présence d'anticorps spécifiques (Dykewicz *et al.*, 1991 ; Grammar *et al.*, 1990 ; Kramps *et al.*, 1989).

# FORMALDÉHYDE

L'éventualité de l'apparition de maladies respiratoires chroniques obstructives par expositions répétées au formaldéhyde, avec des retentissements sur la fonction respiratoire, reste très controversée. Il semblerait que la baisse du VEMS (volume expiratoire maximum par seconde), faiblement significative dans la plupart des études, manque de cohérence avec l'absence de signes cliniques. Les auteurs sont par ailleurs souvent confrontés à des problèmes d'interprétation inhérents à la coexposition à d'autres produits ou à la présence de poussières de bois sur lesquelles s'adsorbe le formaldéhyde (Malaka et Kodama, 1990 ; Alexandersson et Hedenstierna, 1989).

Des troubles neurologiques (perte de la mémoire, manque de concentration) ont été décrits dans plusieurs études où la présence de formaldéhyde était concomitante à d'autres solvants neurotoxiques. Néanmoins, Kibber a pu établir une corrélation entre l'exposition au formaldéhyde et la baisse de performance d'une batterie de tests alliant dextérité, mémoire et coordination (Kilburn *et al.*, 1985).

Le formaldéhyde en solution est un agent de sensibilisation cutanée induisant, lors d'expositions répétées, une dermatite allergique de contact (type IV, hypersensibilité retardée à médiation cellulaire) ou un urticaire de contact (type I, hypersensibilité immédiate, peut-être à médiation IgE)(Leikauf, 1992). Plusieurs études montrent l'augmentation de la fréquence de ces dermatites allergiques chez le personnel funéraire et hospitalier (Nethercott et Holness, 1988 ; Rudzki *et al.*, 1989. Les réactions d'irritation cutanée n'apparaissent de façon certaine qu'au contact direct de solutions contenant du formaldéhyde (chez environ 5 % des sujets, d'après OMS IPCS, 1989).

Parmi les nombreux essais réalisés par « patch-test », l'étude de Flyholm a permis d'observer que les sujets sains ne développaient aucun signe d'irritation à la concentration de 1 % de formaldéhyde, et que les réactions allergiques étaient rares chez les sujets sensibilisés à partir des expositions de 0,025 à 0,5 % de formaldéhyde (Flyholm *et al.*, 1997).

Récemment, Eberling a montré, sur des personnes déclarant un urticaire de contact, que l'exposition à une concentration de 0,08 ppm (0,1 mg/m<sup>3</sup>) de formaldéhyde pendant 4 heures était responsable au niveau des bras de l'augmentation de la perte d'eau sans apparition de rougeurs (Eberlein-Konig *et al.*, 1998).

Plusieurs études mentionnent également chez l'homme une forte irritation de contact au niveau des yeux (ACGIH, 1992 ; Krivanek et Imbus, 1992).

Les effets chroniques du formaldéhyde par voie orale chez l'homme ne sont pas documentés.

## Études chez l'animal

Des expositions répétées par inhalation à 40 ppm (50 mg/m<sup>3</sup>) de formaldéhyde (6 h/j, 5 j/ sem) pendant 13 semaines ont entraîné une forte mortalité (80 %) des souris exposées. La mort des animaux, importante dans la cinquième et sixième semaine, a été attribuée à la formation de lésions occlusives dans la trachée et au développement d'une rhinite purulente (Maronpot *et al.*, 1986).

# FORMALDÉHYDE

Les animaux ont montré des troubles de la coordination, une perte de poids très importante, et la présence de foyers inflammatoires métaplasiques dans les cavités nasales, le larynx, la trachée et les poumons.

Toujours par inhalation, mais pour des expositions chroniques (supérieures à un an), de nombreuses études ont également montré un excès de mortalité chez la souris et le rat pour des expositions journalières comprises, selon les études, entre 5 et 15 ppm (6,25 et 18,75 mg/m<sup>3</sup>) de formaldéhyde (Albert *et al.*, 1982 ; Kerns *et al.*, 1983 ; Swenberg *et al.*, 1980 ; Kamata *et al.*, 1997).

Les effets sur l'appareil mucociliaire nasal ont surtout été explorés au moyen d'études expérimentales. L'action inhibitrice des mouvements ciliaires, accompagnée d'une diminution de la clairance mucociliaire mise en évidence chez l'animal, existe aussi chez l'homme mais il n'a été établi aucune relation avec la dose ou la durée d'exposition (Leikauf, 1992 ; OMS IPCS, 1989)

À des doses non létales, aucune modification histologique des tissus lymphoïdes n'a pu être observée sur les différentes espèces étudiées (singe, rat, souris)(Monticello *et al.*, 1989 ; Kamata *et al.*, 1997 ; Kerns *et al.*, 1983).

Cependant des troubles du comportement sont décrits chez la souris et le rat à partir d'une exposition à 20 ppm (25 mg/m<sup>3</sup>) pendant 13 semaines (Maronpot *et al.*, 1986 ; Appelman *et al.*, 1988).

Par voie orale, si on se réfère à l'étude de Tobe *et al.* (1989), l'excès de mortalité immédiat observé chez le rat à la plus forte concentration de 300 mg/kg/j s'accroît au fil des mois pour atteindre 100 % après 21 mois d'exposition chez les femelles et 24 mois chez les mâles. Les animaux souffrent de lésions dégénératives sévères au niveau de l'estomac. Une valeur de NOAEL de 10 mg/kg/j a été déterminée sur la base de cet effet.

Par contre, à de plus faibles concentrations, aucun cas de mortalité n'a été décrit dans plusieurs études, y compris celle de Tobe aux concentrations de 10 et 50 mg/kg/j (Til *et al.*, 1988b ; Vargova *et al.*, 1993 ; Tobe *et al.*, 1989). Ceci a été confirmé chez le chien pour des expositions allant jusqu'à 100 mg/kg/j pendant 3 mois (Johannsen *et al.*, 1986). Les animaux (rats, chiens) souffrent cependant d'une perte de poids plus ou moins sévère selon les études (de 10 à 40 % par comparaison aux animaux témoins).

Les effets sur le tractus gastro-intestinal ne s'observent chez le rat qu'après plus d'une année de traitement et se traduisent par le développement de papillomes associés à une hyperkératose, une légère atrophie gastrique et la présence d'ulcérations localisées. Les valeurs de NOEL associées à ces effets sont de 15 mg/kg/j chez les mâles et 21 mg/kg/j chez les femelles dans l'étude de Til *et al.* (1988b) et 10 mg/kg/j tous sexes confondus dans l'étude de Tobe *et al.*, (1989).

Ces études montrent par ailleurs que les systèmes respiratoire et cardiaque ne sont pas altérés par une exposition prolongée au formaldéhyde par voie orale.

# FORMALDÉHYDE

Les atteintes hépatiques et rénales sont absentes dans la plupart des études ou limitées à la diminution des protéines, de l'albumine, du cholestérol total plasmatique ou l'augmentation d'urée dans le sang (Johannsen *et al.*, 1986 ; Til *et al.*, 1989 ; Tobe *et al.*, 1989).

Le caractère irritant du formaldéhyde par voie cutanée, fortement suspecté chez l'homme, a été confirmé par deux études réalisées l'une chez le cobaye et l'autre chez la souris. Dans la première étude, l'application quotidienne de formaldéhyde (solution de 0,5 à 4 %) entraîne après 2 jours l'apparition d'un érythème qui précède une hyperkératose (Wahlberg, 1993).

Dans la seconde étude, Iversen a pu, sur une période de deux ans, observer la présence d'ulcérations et d'hyperplasie consécutives à l'application de solutions de 1 à 10 % de formaldéhyde chez la souris (Iversen, 1988).

Aucun NOAEL ou LOAEL n'a été déterminé dans ces deux études.

## Effets systémiques

Substance Chimique	Voies d'exposition	Taux d'absorption		Organe cible	
		Homme	Animal	Principal	Secondaire
Formaldéhyde	Inhalation	ND**	100 % (rat)	Voies aériennes supérieures  yeux S.I.* Tube Gastro-intestinal	Peau SNC***
	Ingestion	ND**	90 % (rat, souris)		
	Cutanée	ND**	3 à 5 % (rat)		
			2,6 % (lapin) 0,5 % (singe)		

\*S.I. : système immunitaire

\*\* ND : valeur non déterminée

\*\*\*SNC : système nerveux central

## 3.3.2 Effets cancérogènes

### ● - Classification

#### L'Union Européenne

Catégorie 3 : substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles (JOCE, 1996).

#### CIRC - IARC

Groupe 1 : le formaldéhyde est cancérogène pour l'homme (2004).

#### US EPA (IRIS)

Classe B1 : le formaldéhyde est probablement cancérogène pour l'homme. Des données limitées chez l'homme sont disponibles (1991).

# FORMALDÉHYDE

- - Études principales

## Études chez l'homme

Les différentes classifications énoncées dans ce paragraphe font uniquement référence aux propriétés cancérogènes du formaldéhyde par inhalation. Le formaldéhyde par voie digestive ne conduit pas au développement de tumeur cancéreuse (OMS, 1996).

Les principaux cancers étudiés chez les sujets exposés au formaldéhyde par inhalation concernent les voies respiratoires supérieures et la cavité buccale, et plus marginalement le cerveau, les leucémies et les maladies de Hodgkin. Les populations étudiées sont des professionnels utilisant le formaldéhyde pour la préservation des tissus biologiques (embaumeurs, anatomopathologistes) et les travailleurs industriels intervenant dans la production ou l'utilisation de ce produit (industrie chimique, textile, du bois et des résines). Les niveaux et les durées d'exposition ne sont pas toujours connus avec précision.

Parmi les données les plus récentes, les deux méta-analyses de Blair *et al.*, (1990) et Partanen (1993) qui reprennent par des techniques d'analyses un peu différentes les données de plusieurs études épidémiologiques (cas-témoins pour l'essentiel), arrivent aux mêmes conclusions. Tous deux considèrent en effet, que c'est pour le cancer du nasopharynx, et dans une moindre mesure celui des cavités nasales, que l'on peut attribuer un rôle causal hautement probable au formaldéhyde, en raison d'une relation exposition-effet et de l'action directe du formaldéhyde sur ces sites.

Collins *et al.*, (1997), qui en plus des données précédentes, ont intégré dans leur analyse des études de mortalité remettent en cause ce type de conclusion, en indiquant que seule une minorité des études mentionne l'apparition de cancer du nasopharynx.

Cette divergence d'interprétation se retrouve au niveau de différents organismes, tels le NTP (US. National Toxicology Program, 1998), qui conclut qu'il est « raisonnable » de considérer le formaldéhyde comme cancérogène, ou l'ECETOC (1995) au niveau européen, qui met davantage l'accent sur l'absence de données claires permettant d'établir un lien causal entre l'exposition au formaldéhyde et l'apparition de cancer du nasopharynx, et plus encore avec les cancers pulmonaire.

En effet, bien que le faible excès de risque noté pour les cancers pulmonaire ne soit pas associé aux différentes mesures d'exposition (latence, durée, niveau ou cumul), le rôle du formaldéhyde ne peut être exclu définitivement (Blair *et al.*, 1986 ; Bond *et al.*, 1986 ; Chiazzè *et al.*, 1993). Ces études ont été successivement réinterprétées, et la divergence des conclusions, selon le type d'analyse, contribue à alimenter les discussions quant à l'occurrence du cancer pulmonaire chez les personnes exposées au formaldéhyde.

Le risque augmenté de mortalité par leucémies et cancers cérébraux n'a généralement pas été trouvé parmi les travailleurs de l'industrie, mais il semble exister pour les embaumeurs et anatomopathologistes, suggérant que d'autres facteurs que le formaldéhyde entrent en jeu (Harrington, 1984 ; Stroup *et al.*, 1986 ; Walrath et Fraumeni 1984).

# FORMALDÉHYDE

En effet, dans une étude cas-témoins, regroupant les employés des pompes funèbres et embaumeurs, les auteurs n'ont pas attribué les taux élevés de lymphomes non Hodgkinien et de leucémies, statistiquement plus important dans cette catégorie professionnelle, au formaldéhyde (Linos *et al.*, 1990).

## Études chez l'animal

Plusieurs études d'exposition chronique par inhalation au formaldéhyde ont mis en évidence chez le rat l'apparition de tumeurs nasales pour des concentrations comprises entre 6 et 15 ppm (7,5 et 18,75 mg/m<sup>3</sup>) (Kamata *et al.*, 1997 ; Kerns, 1983 ; Monticello *et al.*, 1996 ; Swenberg *et al.*, 1980).

C'est l'étude de Kerns *et al.* (1983b) qui a notamment conduit l'US EPA (1991) à classer le formaldéhyde en B1. Cette étude a été conduite sur des groupes de 120 animaux, mâles et femelles, exposés 6 h/j, 5 j/semaine, pendant 2 ans à différentes concentrations de 0 - 2 - 5,6 - 14,3 ppm de formaldéhyde. Les auteurs ont observé à la fin de l'étude (sur une période de 6 à 30 mois suivant l'arrêt de l'exposition) la présence de carcinomes au niveau des cavités nasales chez 51 mâles sur 117 et 52 femelles sur 115 dans le groupe exposé à 14,3 ppm. Ce type de tumeur n'a été observé que sur un animal (mâle et femelle) dans le groupe exposé à 5,6 ppm.

Par voie orale, les augmentations de la fréquence d'apparition de leucémies ou de tumeurs gastro-intestinales décrites dans l'étude de Soffritti restent très discutées par les scientifiques, du fait d'une part de l'absence de relation dose-réponse et également un taux d'incidence tumoral faible (18 %) proche des valeurs observées dans les groupes témoins (Soffritti *et al.*, 1989). Til et Tobe n'ont quant à eux observé aucun effet cancérigène du formaldéhyde par voie orale, ce qui contribue à alimenter la discussion (Til *et al.*, 1989 ; Tobe *et al.*, 1989).

Les effets cancérigènes du formaldéhyde par voie cutanée semblent également peu probables. Cependant, Iversen a montré chez la souris que le formaldéhyde (solution à 10 %) favorisait le développement plus rapide de lésions initiées par l'application locale d'un agent cancérigène reconnu tel que le diméthylbenz[a]anthracène (Iversen, 1988).

## Caractère génotoxique :

Le formaldéhyde a été examiné par l'union Européenne mais n'a pas été classé génotoxique (JOCE, 1996).

## 3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement

### Études chez l'homme

Deux études décrivent l'absence de différence sur la qualité du sperme de 11 hommes exposés par inhalation professionnellement au formaldéhyde par comparaison à des témoins, de même que chez la femme (275 sujets) un taux d'avortements spontanés de 11,6 % jugé compatible avec le taux basal d'avortements (Ward *et al.*, 1984 ; Garry *et al.*, 1980).

# FORMALDÉHYDE

Le nombre limité des sujets de la première étude et le manque de données sur l'exposition dans la seconde limitent les conclusions relatives à ces études.

Plus récemment, des effets sur la reproduction (cycles menstruels, grossesses difficiles) ont été observés chez des femmes professionnellement exposées. De plus, une diminution du poids des bébés à la naissance en rapport avec l'exposition des mères au formaldéhyde (>2,8 ppb) a été notée (Grazuleviciene *et al.*, 1998).

Les deux autres voies d'exposition (digestive, cutanée) ne sont pas documentées chez l'homme.

## Études chez l'animal

Chez le rat, les expositions au formaldéhyde aux différentes concentrations de 1, 10 et 20 ppm (6 h/j, 5 j/sem, 13 semaines) n'entraînent aucune altération morphologique des testicules et des ovaires (Woutersen *et al.*, 1987 ; Appelman *et al.*, 1988).

Pour des expositions similaires, aucune toxicité maternelle ou fœtale n'a été observée sur 25 rates en gestation (Martin, 1990). Par contre Saillenfait considère que le formaldéhyde présente une légère fœtotoxicité à partir d'une exposition à 20 ppm (du 6<sup>ème</sup> au 20<sup>ème</sup> jours de gestation), mais n'a retrouvé à la plus forte concentration de 40 ppm aucun effet tératogène (Saillenfait *et al.*, 1989).

Chez la souris, les lésions ovariennes observées pour une exposition à 40 ppm (50 mg/m<sup>3</sup>) (13 semaines) sont, d'après les auteurs, plutôt la conséquence de l'affaiblissement général de la souris qu'un effet ciblé du formaldéhyde (Maronpot *et al.*, 1986).

Par voie orale, les études réalisées chez la souris, le rat et le chien n'ont pas permis de déceler d'éventuels effets tératogènes ou fœto-toxiques du formaldéhyde (Hurni et Ohder, 1973 ; Seidenberg et Becker, 1987 ; Til *et al.*, 1988b ; Tobe, 1989 ; Johannsen *et al.*, 1986). Concernant le rat, les valeurs de NOAEL sont, selon les différentes études, de 125 mg/kg/j (exposition de 4 semaines, Til *et al.*, 1988b), 150 mg/kg/j (exposition de 3 mois, Johannsen *et al.*, 1986) et 300 mg/kg/j (exposition de 12 mois, Tobe *et al.*, 1989).

Chez le chien, un NOAEL de 9,4 mg/kg/j a été déterminé pour une exposition des femelles du 4<sup>ème</sup> au 56<sup>ème</sup> jours de gestation.

Les effets sur la reproduction observés chez le hamster semblent davantage liés au stress inhérent à l'application cutanée du traitement plutôt qu'au formaldéhyde lui-même (Overman, 1985). Cette étude a permis de déterminer un LOAEL de 0,5 mL de formaldéhyde à 37 %, sur la base de l'augmentation de la résorption des portées et un NOAEL de la même valeur reflétant l'absence d'effet du formaldéhyde sur le développement.

# FORMALDÉHYDE

## 3.4 Valeurs toxicologiques de référence

Une Valeur Toxicologique de Référence (VTR) est un indice qui est établi à partir de la relation entre une dose externe d'exposition à une substance dangereuse et la survenue d'un effet néfaste. Les valeurs toxicologiques de référence proviennent de différents organismes dont la notoriété internationale est variable.

L'INERIS présente en première approche les VTR publiées par l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS. En seconde approche, les VTR publiées par d'autres organismes, notamment Santé Canada, le RIVM et l'OEHHA, peuvent être retenues pour la discussion si des valeurs existent.

### 3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS

#### Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
Formaldéhyde	ATSDR	Inhalation (aiguë)	10	MRL = $5 \cdot 10^{-2}$ mg/m <sup>3</sup> (0,04 ppm)	1999
		Inhalation (subchronique)	30	MRL = $4 \cdot 10^{-2}$ mg/m <sup>3</sup> (0,03 ppm)	1999
		Inhalation (chronique)	30	MRL = $10^{-2}$ mg/m <sup>3</sup> (0,008 ppm)	1999
		Orale (subchronique)	100	MRL = 0,3 mg/kg/j	1999
		Orale (chronique)	100	MRL = 0,2 mg/kg/j	1999
	US EPA	Orale	100	RfD = 0,2 mg/kg/j	1990
	OMS	Orale	100	DJT = 0,15 mg/kg	2004

#### Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Valeur de référence	Année de révision
Formaldéhyde	US EPA	Inhalation	ERU <sub>i</sub> = $1,3 \cdot 10^{-5}$ (µg/m <sup>3</sup> ) <sup>-1</sup>	1991

#### Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

L'ATSDR propose un MRL de  $5 \cdot 10^{-2}$  mg/m<sup>3</sup> (0,04 ppm) pour une exposition aiguë par inhalation

Cette valeur est dérivée d'un LOAEL de 0,4 ppm (0,5 mg/m<sup>3</sup>) qui tient compte des effets irritants et inflammatoires du formaldéhyde sur les muqueuses nasales chez l'homme (Pazdrak *et al.*, 1993).

# FORMALDÉHYDE

**Facteurs d'incertitude** : un facteur de 9 arrondi à 10 a été appliqué (3 pour l'utilisation d'une LOAEL et 3 pour tenir compte des populations dites sensibles).

**L'ATSDR propose un MRL de  $4 \cdot 10^{-2}$  mg/m<sup>3</sup> (0,03 ppm) pour une exposition subchronique par inhalation**

Le MRL est dérivé d'un NOAEL de 0,98 ppm (1,2 mg/m<sup>3</sup>) défini sur la base d'une étude chez le singe prenant en compte l'augmentation de lésions métaplasiques et hyperplasiques au niveau des fosses nasales (Rusch *et al.*, 1983).

**Facteurs d'incertitude** : un facteur de 30 a été appliqué (3 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, 10 pour la variabilité au sein de la population)

**L'ATSDR propose un MRL de  $10^{-2}$  mg/m<sup>3</sup> (0,008 ppm) pour une exposition chronique par inhalation**

Le MRL est dérivé d'un LOAEL de 0,24 ppm (0,3 mg/m<sup>3</sup>) défini à partir d'une étude sur l'homme mettant en évidence l'augmentation de lésions de l'épithélium nasal en atmosphère professionnelle (Holmstrom *et al.*, 1989).

**Facteurs d'incertitude** : un facteur de 30 est retenu (3 pour l'utilisation d'un LOAEL, 10 pour la variabilité au sein de la population).

**L'ATSDR propose un MRL par voie orale de 0,3 mg/kg/j pour une exposition subchronique (1999)**

Cette valeur est basée sur l'existence d'effets gastro-intestinaux chez des rats exposés 4 semaines au formaldéhyde par l'eau de boisson pour lesquels un LOAEL de 25 mg/kg/j a été établi (Til *et al.*, 1988b).

**Facteurs d'incertitude** : un facteur de 100 a été appliqué (10 pour l'utilisation d'une LOAEL et 10 pour l'extrapolation de données animales vers l'homme)

**L'US EPA (IRIS) (1990) et l'ATSDR (1999) proposent respectivement un RfD et un MRL équivalent par voie orale de 0,2 mg/kg/j pour une exposition chronique**

Dans les deux cas, la démarche utilisée pour l'établissement de cette valeur est similaire à celle suivie par l'OMS pour évaluer la DJT de 150 µg/kg. Elle fait référence à la même étude de Til *et al.*, (1989) avec l'utilisation d'un NOAEL de 15 mg/kg/j et facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, 10 pour la variabilité au sein de la population).

# FORMALDÉHYDE

## L'OMS propose une DJT de 150 µg/kg (OMS IPCS, 2004)

Cette valeur a été calculée en appliquant un facteur d'incertitude de 100 au NOAEL de 15 mg/kg /jour établi lors d'une étude de deux ans chez le rat au cours de laquelle des irritations de l'estomac ont pu être observées (Til *et al.*, 1989).

**Facteurs d'incertitude :** un facteur de 100 a été appliqué pour les variations inter et intraspécifiques.

## L'US EPA (IRIS) propose une valeur d'excès de risque unitaire par inhalation (ERU<sub>i</sub>) de 1,3 10<sup>-5</sup> (µg/m<sup>3</sup>)<sup>-1</sup> soit 1,1 10<sup>-5</sup> ppm<sup>-1</sup> (1991)

Cette valeur a été calculée à partir de l'étude de Kerns *et al.*, (1983), qui avait pour but de déterminer l'incidence de tumeurs nasales malignes chez des rats Wistar mâles, exposés par inhalation à différentes concentrations d'aldéhyde pendant deux ans.

Dose		Incidence des tumeurs
Administrée (ppm)	Equivalent chez l'homme (mg/kg/j)	
0	0	0/156
2	2	0/159
5,6	5,6	2/153
14,3	14,3	94/140

### Méthode d'extrapolation : modèle multi-étapes linéarisé.

Selon les recommandations de l'US EPA, le risque unitaire ne devrait pas être utilisé si la concentration dans l'air dépasse 8.10<sup>2</sup> µg/m<sup>3</sup> soit 0,65 ppm (non approprié).

# FORMALDÉHYDE

## 3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence de Santé Canada, du RIVM et de l'OEHHA

### Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
Formaldéhyde	Santé Canada	Orale	100	CA = 2,6 mg/L	1999
	OEHHA	Inhalation	10	REL = $3 \cdot 10^{-3}$ mg/m <sup>3</sup>	2003

### Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Valeur de référence	Année de révision
Formaldéhyde	Santé Canada	Inhalation	CT <sub>0,05</sub> = 9,5 mg/m <sup>3</sup>	2000
	OEHHA	Inhalation	ERU <sub>i</sub> = $6 \cdot 10^{-6}$ (µg/m <sup>3</sup> ) <sup>-1</sup>	2002

### Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

**Santé Canada propose une CA de 2,6 mg/L pour une exposition par voie orale dans l'eau de boisson (1999).**

Cette valeur a été calculée à partir de l'étude de Til *et al.*, (1989), au cours de laquelle des rats ont été exposés au formaldéhyde *via* l'eau de boisson durant 2 ans, à des concentrations allant jusqu'à 82 mg/kg/j (1 900 mg/L) chez les animaux mâles. Un NOEL de 260 mg/L a été établi pour les effets gastrointestinaux chez les mâles.

Santé Canada exprime la CA en mg/L et non en mg/kg/j car cet organisme considère que les effets gastro-intestinaux observés sont plutôt liés à la concentration de formaldéhyde consommée, plutôt qu'à un effet cumulatif.

**Facteurs d'incertitude :** un facteur de 100 a été appliqué pour les variations inter et intraspécifiques.

# FORMALDÉHYDE

L'OEHHA propose un REL de  $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$  pour une exposition par inhalation (2003).

Cette valeur a été calculée à partir d'une étude épidémiologique réalisée chez 66 travailleurs exposés durant 1 à 36 ans (moyenne 10 ans) à une concentration moyenne de 0,17 ppm ( $0,26 \text{ mg}/\text{m}^3$ ) de formaldéhyde (Wilhelmsson et Holmstrom, 1992). Un groupe témoin était constitué de 36 personnes travaillant dans une agence gouvernementale et exposés à une concentration moyenne de 0,06 ppm ( $0,09 \text{ mg}/\text{m}^3$ ). Les effets observés chez les 66 travailleurs étaient des irritations oculaires et nasales et des lésions histologiques de l'épithélium nasal (rhinite, métaplasie squameuse, dysplasie). La concentration moyenne de  $0,26 \text{ mg}/\text{m}^3$  est considérée comme une LOAEL tandis que la concentration moyenne de  $0,09 \text{ mg}/\text{m}^3$  est considérée comme une NOAEL. Rapporté à une exposition continue, ce NOAEL est de  $0,032 \text{ mg}/\text{m}^3$  ( $0,09 \times 10 \text{ ans}/20 \times 5\text{j}/7$ ).

**Facteurs d'incertitude** : un facteur de 10 a été appliqué pour les variations intraspécifiques.

Santé Canada propose une  $\text{CT}_{0,05}$  de  $9,5 \text{ mg}/\text{m}^3$  pour une exposition par inhalation (2000).

Cette valeur correspond à la dose pour laquelle on observe une augmentation de 5 % de l'incidence de cancers. Elle a été calculée à partir d'une étude de cancérogénèse expérimentale réalisée chez le rat exposé par inhalation au formaldéhyde et pour laquelle une augmentation des tumeurs nasales a été observée (Monticello *et al.*, 1996).

Le modèle utilisé prend en compte les doses de formaldéhyde délivrées au niveau des voies aériennes supérieures chez l'homme et l'animal.

L'OEHHA propose un  $\text{ERU}_i$  de  $6 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$  pour une exposition par inhalation (2002).

Cette valeur est issue de la même étude que celle utilisée par l'US EPA pour son  $\text{ERU}_i$  (voir ci-dessus). La méthode employée est une procédure multiétapes linéarisée, avec une extrapolation pharmacocinétique des données de dosimétrie moléculaire aux données d'incidence de tumeurs.

## 4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES

L'objectif de ce document est d'estimer les effets à long terme sur la faune et la flore, les résultats nécessaires à cette évaluation sont présentés. Lorsqu'un nombre suffisant de résultats d'écotoxicité chronique est disponible, les résultats d'écotoxicité aiguë ne sont pas fournis. Lorsque l'écotoxicité chronique n'est pas suffisamment connue, les résultats d'écotoxicité aiguë sont présentés et peuvent servir de base pour l'extrapolation des effets à long terme.

# FORMALDÉHYDE

## 4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë

### 4.1.1 Organismes aquatiques

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (mg/L)	Référence
Invertébrés	<i>Daphnia magna</i>	EC <sub>50</sub> (24 h)	42	Bringmann et Kühn, 1982
	<i>Daphnia magna</i>	LC <sub>50</sub> (48 h)	2	Corstjens et Monnikendam (1973)
	<i>Cypridopsis sp.</i>	LC <sub>50</sub> (96 h)	0,43	Bills <i>et al.</i> , 1977
	<i>Palaemonetes kadiakensis</i>	LC <sub>50</sub> (96 h)	187	Bills <i>et al.</i> , 1977
	<i>Corbicula sp.</i>	LC <sub>50</sub> (96 h)	50,8	Bills <i>et al.</i> , 1977
	<i>Helisoma sp.</i>	LC <sub>50</sub> (96 h)	37,5	Bills <i>et al.</i> , 1977
	<i>Notonecta sp.</i>	LC <sub>50</sub> (96 h)	336	Bills <i>et al.</i> , 1977
	Poissons	<i>Ictalurus melas</i>	LC <sub>50</sub> (96 h)	24,8
<i>Ictalurus punctatus</i>		LC <sub>50</sub> (96 h)	26,3	Bills <i>et al.</i> , 1977
<i>Lepomis cyanellus</i>		LC <sub>50</sub> (96 h)	69,2	Bills <i>et al.</i> , 1977
<i>Lepomis macrochirus</i>		LC <sub>50</sub> (96 h)	40	Bills <i>et al.</i> , 1977
<i>Micropterus dolomieu</i>		LC <sub>50</sub> (96 h)	54,4	Bills <i>et al.</i> , 1977
<i>Micropterus salmoides</i>		LC <sub>50</sub> (96 h)	57,2	Bills <i>et al.</i> , 1977
<i>Salmo gairdneri</i>		LC <sub>50</sub> (96 h)	47,2	Bills <i>et al.</i> , 1977
<i>Salmo salar</i>		LC <sub>50</sub> (96 h)	69,2	Bills <i>et al.</i> , 1977
<i>Salvelinus namaycush</i>		LC <sub>50</sub> (96 h)	40	Bills <i>et al.</i> , 1977
<i>Pimephales promelas</i>		LC <sub>50</sub> (96 h)	24,1	Geiger <i>et al.</i> , 1990

Les remarques suivantes peuvent être formulées sur les essais présentés dans ce tableau :

#### Algues

Il n'existe pas de résultats de toxicité aiguë vis à vis des algues. Des résultats de toxicité chronique sont néanmoins rapportés par Bringmann et Kühn (voir paragraphe suivant).

#### Invertébrés

Un résultat sur daphnie d'une expérience réalisée par Corstjens et Monnikendam (1973) est rapporté par l'OMS IPCS. Ce résultat est relativement faible par rapport aux autres mais n'a pas pu être vérifié. L'essai sur daphnies réalisé par Bringmann et Kühn (1982) est un essai statique et les concentrations utilisées sont des concentrations nominales.

# FORMALDÉHYDE

Bills *et al.*, (1977) ont testé l'effet du formaldéhyde sur diverses espèces d'invertébrés et de poissons. L'essai a été réalisé en continu avec renouvellement de la solution 4 fois par 24 heures. Cependant les concentrations n'ont pas été mesurées dans le milieu d'essai. Ils obtiennent les mêmes résultats avec une solution âgée de formaldéhyde. *Cypridopsis sp.* semble être une espèce particulièrement sensible puisque les essais ont été réalisés dans des conditions identiques sur toutes les espèces.

## Poissons

L'essai de Bills *et al.*, (1977) est décrit précédemment. Les résultats sont en cohérence avec les résultats issus des autres essais.

Geiger *et al.*, (1990) ont réalisé des essais avec exposition en continu et les résultats sont exprimés en tenant compte des concentrations mesurées. Ces essais sont par conséquent valides.

D'autres auteurs (Helms, 1967 ; Junhke et Lüdemann, 1978) ont effectué des essais sur poissons. Les résultats obtenus sont du même ordre de grandeur que les résultats présentés.

## 4.1.2 Organismes terrestres

Il n'existe pas de données valides vis à vis des organismes terrestres.

## 4.2 Paramètres d'écotoxicité chronique

### 4.2.1 Organismes aquatiques

	Espèce	Critère d'effet	Valeur (mg/L)	Référence
Algues	<i>Scenedesmus quadricauda</i>	NOEC (8 j)	0,88	Bringmann et Kühn, 1978
	<i>Microcystis aeruginosa</i>	NOEC (8 j)	0,14	Bringmann et Kühn, 1978

Les essais sur algues réalisés par Bringmann et Kühn sont difficiles à interpréter pour les substances volatiles. Même s'ils ont été réalisés en système fermé, la préparation des milieux d'essai n'est pas adaptée aux substances volatiles. De plus, les effets n'ont été enregistrés qu'à la fin de l'essai et les concentrations n'ont pas été mesurées lors de l'essai.

Il n'existe pas de données long terme valides vis à vis des organismes aquatiques ou benthiques.

### 4.2.2 Organismes terrestres

Il n'existe pas de données long terme valides vis à vis des organismes terrestres.

# FORMALDÉHYDE

## 5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES

### 5.1 Étiquetage - Milieu de travail

**France** : Arrêté du 20 avril 1994 relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances chimiques complété jusqu'à la directive européenne 2004/73/CE de la Commission du 29 avril 2004 portant la 29<sup>e</sup> adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE.

Indication de danger : T

Phrases de risque : R 23/24/25 - 34 - 40 - 43

Conseils de prudence : S 1/2 - 26 - 36/37/39 - 45 - 51

Limites de concentration

C $\geq$ 25 %	T; R23/24/25-34-40-43
5 % $\leq$ C < 25 %	Xn; R20/21/22-36/37/38-40-43
1 % $\leq$ C < 5 %	Xn; R40-43
0,2 % $\leq$ C < 1 %	Xi; R43

### 5.2 Nomenclature Installations classées (IC)

**France** : Décret n° 53-578 du 20 mai 1953 modifié relatif à la nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement mise à jour par le Ministère de l'écologie et du développement durable « Nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement » (2002).

La liste des rubriques mentionnées est indicative et ne se veut pas exhaustive.

Rubriques : 1130 - 1131 - 1140 - 1155 - 2330 - 2350 - 2430 - 2950

### 5.3 Valeurs utilisées en milieu de travail - France

Notes documentaires INRS ND 2098 (2004) "Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France" et ND 2190-191-03 "Indices biologiques d'exposition".

- Air : non concerné
- Indices biologiques d'exposition : non concerné

# FORMALDÉHYDE

## 5.4 Valeurs utilisées pour la population générale

### 5.4.1 Qualité des eaux de consommation

France : Décret n° 2001 - 1220 du 20 décembre 2001 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine à l'exclusion des eaux minérales naturelles.

Pesticides : 0,10 µg/L

Total pesticides : 0,50 µg/L

UE : Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (CE, 1998).

Pesticides : 0,10 µg/L

Total pesticides : 0,50 µg/L

OMS : Directives de qualité pour l'eau de boisson (2004)

0,9 mg/L

### 5.4.2 Qualité de l'air

OMS : Directives de qualité pour l'air (2000)

100 µg/m<sup>3</sup> pendant 30 minutes.

### 5.4.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques

Le formaldéhyde d'origine endogène peut subir un certain nombre d'oxydation et notamment se transformer acide formique, éliminé par voie urinaire. Les valeurs indiquées dans le tableau sont donc représentatives des valeurs moyennes observées chez des sujets non exposés au formaldéhyde.

Milieux Biologiques	Valeurs de référence
Sang (formaldéhyde)	2,61 ± 0,41 µg/g
Urine (acide formique)	17 et 19 mg/L
Cheveux	ND*
Placenta	ND*

ND : non déterminé

Les valeurs moyennes de formaldéhyde endogène dans le sang ont été déterminées à partir d'études d'expositions contrôlées sur des volontaires sains avant exposition (Heck *et al.*, 1985).

# FORMALDÉHYDE

L'acide formique est par ailleurs également une substance endogène normalement présente dans les urines (Triebig *et al.*, 1978 ; Schweda 1985).

## 5.5 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC). Propositions de l'INERIS

### 5.5.1 Compartiment aquatique

Il existe des résultats d'essai sur trois niveaux trophiques : essais aigus pour invertébrés et poissons et chroniques vis à vis des algues. Les résultats chroniques vis à vis des algues sont du même ordre de grandeur que le résultat aigu sur invertébrés (*Cypridopsis sp.* : CL<sub>50</sub> = 0,43 mg/L). Les *Cypridopsis* semblent en conséquence être plus sensibles que les algues.

En conséquence, la PNEC sera obtenue par application d'un facteur d'extrapolation de 1 000 sur la valeur observée sur les invertébrés.

D'où :

$$PNEC_{EAU} = 0,43 \mu\text{g/L}$$

### 5.5.2 Compartiment sédimentaire

Il n'existe pas de résultats valides sur organismes benthiques. Il est cependant possible de déterminer une PNEC pour le compartiment sédimentaire en utilisant la méthode du coefficient de partage (Commission Européenne, 1996).

$$PNEC_{SED} = K_{SED-EAU} / RHO_{SED} \times PNEC_{EAU} \times 1\,000$$

$K_{SED-EAU}$  : coefficient de partage entre les sédiments et l'eau (1,095 m<sup>3</sup>.m<sup>-3</sup>)

$RHO_{SED}$  : densité des sédiments (humides) (valeur par défaut : 1 300 kg.m<sup>-3</sup>)

D'où :

$$PNEC_{SED} = 0,36 \mu\text{g/kg sédiment humide} = 0,94 \mu\text{g/kg sédiment sec}$$

### 5.5.3 Compartiment terrestre

Étant donné qu'il n'existe pas de données vis à vis des organismes terrestres, il est possible de déterminer une PNEC pour le compartiment terrestre en utilisant la méthode du coefficient de partage (Commission Européenne, 1996).

$$PNEC_{SOL} = K_{SOL-EAU} / RHO_{SOL} \times PNEC_{EAU} \times 1\,000$$

$K_{SOL-EAU}$  : coefficient de partage sol eau (0,562 m<sup>3</sup>.m<sup>-3</sup>)

$RHO_{SOL}$  : densité du sol (humide) (valeur par défaut : 1 700 kg.m<sup>-3</sup>)

D'où :

$$PNEC_{SOL} = 0,14 \mu\text{g/kg sol humide} = 0,16 \mu\text{g/kg sol sec}$$

# FORMALDÉHYDE

## 6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT

### 6.1 Familles de substances

Composés carbonylés.

### 6.2 Principes généraux

#### 6.2.1 Eau

##### Prélèvement

Les échantillons d'eau doivent être prélevés dans des flacons en verre, fermés par des bouchons en polypropylène comportant, sur leur surface interne en contact avec l'échantillon, des septa en téflon.

Préalablement au prélèvement, les flacons doivent être lavés à l'eau chaude et au détergent, puis rincés à l'eau du robinet et à l'eau distillée et séchés dans une étuve à 130°C. Un agent bactéricide (15 mg de pentahydrate de sulfate) est ajouté dans les flacons. Si les eaux à prélever contiennent du chlore libre, un agent réducteur (15 mg de sulfate ou de chlorure d'ammonium) est également ajouté.

Lors du prélèvement, les flacons sont remplis à ras bord afin de minimiser le volume d'espace de tête au-dessus de l'échantillon. Le prélèvement doit être effectué de manière à ne pas piéger de bulle d'air dans la phase aqueuse. L'échantillon est ensuite agité manuellement pendant 1 min.

Les échantillons sont conservés à l'obscurité dans une enceinte froide (4°C) et extraits dans un délai de 3 à 7 jours.

##### Extraction

Dans un premier temps, le formaldéhyde est dérivé. Puis le dérivé formé est extrait soit par extraction liquide/liquide, soit par extraction solide/liquide.

Pour la dérivation, l'échantillon est amené à pH acide (pH de 4 ou 5). Après ajout de l'agent de dérivation (2,4-dinitrophénylhydrazine DNPH ou 2,3,4,5,6-pentafluorobenzylhydroxylamine PFBHA), la solution est placée à une température de 35 à 40°C, sous agitation, pendant 1 à 2 heures.

Le dérivé formé est ensuite extrait par :

- Extraction liquide/liquide : les échantillons dérivés à la DNPH sont extraits au dichlorométhane en trois étapes successives. La phase organique est prélevée, séchée sur sulfate de sodium anhydre, puis concentrée au Kuderna-Danish. Après évaporation à sec, les composés sont re-dissous dans l'acétonitrile.

# FORMALDÉHYDE

- Les échantillons dérivés au PFBHA sont extraits à l'hexane, la phase organique est prélevée et lavée à l'acide. Les extraits sont ensuite conservés à 4°C pendant une durée n'excédant pas 14 jours.
- Extraction solide/liquide (pour les dérivés formés par ajout de DNPH) : la solution est saturée en sel, puis filtrée sous pompe à vide sur cartouche. Les composés sont élués de la cartouche par ajout d'acétonitrile (10 mL).

## Dosage

L'analyse des extraits est effectuée soit par :

- CLHP (colonne C18 ou Zorbax ODS avec un gradient de phase mobile constitué par un mélange acétonitrile/eau) couplée à un détecteur UV/Visible, opérant à une longueur d'onde de 360 nm ;
- CPG (colonne capillaire type DB-5) couplée à un détecteur à ionisation de flamme ou à un détecteur à capture d'électrons (DCE).

La quantification est réalisée par étalonnage externe ou interne.

## 6.2.2 Air

### Prélèvement

Dans le cadre de la qualité de l'air pour l'émission de sources fixes, le prélèvement doit être réalisé dans des conditions d'iso-cinétisme, à un débit maximal de 28 L/min. Les particules sont recueillies sur un filtre et la phase gazeuse de l'effluent est mise en contact, dans une série de flacons laveurs, avec une solution d'absorption appropriée (solution aqueuse à pH acide de 2,4-dinitrophénylhydrazine ou DNPH) permettant de piéger le formaldéhyde et de le dériver en 2,4-dinitrophénylhydrazone. L'extraction du formaldéhyde doit être effectuée dans les 5 jours suivant le prélèvement.

En ce qui concerne l'air des lieux de travail et l'air intérieur, un volume connu d'air est prélevé à l'aide d'une pompe (débit de l'ordre de 0,1 à 1,5 L/min) et passe au travers d'un adsorbant solide (silice ou silice greffée octadécyle ou résine XAD2) imprégné d'un agent de dérivation (2,4-dinitrophénylhydrazine ou 2-hydroxyméthylpipéridine). Les vapeurs de formaldéhyde sont piégées sur la cartouche sous forme dérivée (hydrazone ou oxazolidine). Après prélèvement, la cartouche est placée dans un flacon en verre fermé hermétiquement, puis stockée à 4°C. L'extraction doit être effectuée dans les 15 à 30 jours suivants le prélèvement.

Le prélèvement d'air ambiant peut être effectué selon les deux modes décrits ci-dessus (absorbants ou support solide). L'agent de dérivation peut être remplacé par un réactif (solution acide de pararosaniline, acide chromotrope) permettant de transformer le formaldéhyde en chromophore.

# FORMALDÉHYDE

## Extraction

Le formaldéhyde provenant de l'effluent gazeux est piégé sous la forme d'un dérivé 2,4-dinitrophénylhydrazone dans les solutions aqueuses de DNPH et est extrait par extraction liquide/liquide au dichlorométhane en trois étapes successives. Les extraits sont évaporés à sec, le composé étant re-dissous dans l'acétonitrile.

Le formaldéhyde provenant de l'effluent gazeux est piégé sous forme dérivé (2,4-dinitrophénylhydrazone) sur adsorbant solide et est désorbé par élution de la cartouche à l'acétonitrile (cas des cartouches imprégnées de DNPH) ou par mise en contact de la cartouche avec du toluène et agitation aux ultrasons (cas des cartouches imprégnées de 2-hydroxyméthylpipéridine).

Dans le cas de la dérivation du formaldéhyde en chromophore, l'analyse est effectuée directement sans extraction préalable.

## Dosage

L'analyse des extraits est effectuée soit par :

- CLHP (colonne C18 ou Zorbax ODS avec un gradient de phase mobile constitué par un mélange acétonitrile/eau) couplée à un détecteur UV/Visible, opérant à une longueur d'onde de 360 nm ;
- CPG (colonne capillaire type DB-5) couplée à un détecteur à ionisation de flamme (DIF) ou à un spectromètre de masse (SM) ou à un détecteur spécifique azote/phosphore (DNP) ;
- Spectrophotométrie UV/visible à une longueur d'onde de 550 nm.

La quantification est réalisée par étalonnage externe ou interne.

## 6.2.3 Sols

### Prélèvement

Aucune consigne n'est stipulée sur le prélèvement.

Avant extraction, les échantillons sont homogénéisés par agitation et les particules solides de grosse taille sont éliminées. Si l'échantillon n'est pas sec, le pourcentage de masse sèche doit être mesuré.

Les échantillons sont conservés à 4°C et extraits au plus vite.

### Extraction

L'échantillon de sol (25 g) est acidifié par ajout de 500 mL de solution tampon de pH 5 et extrait par centrifugation (30 tr/min pendant 18 heures). L'extrait est ensuite filtré sur papier en fibre de verre et conservé à 4°C.

# FORMALDÉHYDE

Si l'échantillon est relativement chargé, une étape supplémentaire de purification sera effectuée : centrifugation à 2 500 tr/min pendant 10 min et filtration du surnageant sur papier en fibre de verre.

Un volume d'extrait (1 à 10 mL) est prélevé et dilué à 100 mL avec une eau de référence (exempte de composé organique). Les composés sont ensuite dérivés par acidification du milieu (pH 5), ajout d'agent de dérivation (2,4-dinitrophénylhydrazine DNPH) et mise sous agitation à 40°C pendant une heure.

Les dérivés formés sont extraits soit par extraction liquide/liquide au dichlorométhane, soit par extraction liquide/solide (voir paragraphe 6.2.1.).

## Dosage

L'analyse des extraits est effectuée par CLHP (sur colonne C<sub>18</sub> avec un gradient de phase mobile constitué par un mélange acétonitrile/eau) couplée à un détecteur UV/Visible, opérant à une longueur d'onde de 360 nm. La quantification est réalisée par étalonnage externe.

## 6.3 Principales méthodes

### 6.3.1 Présentation des méthodes

A/ EPA Test Methods, Method 0011 (décembre 1996): Sampling for selected aldehyde and ketone emissions from stationary sources.

#### Domaine d'application

Cette méthode s'applique au prélèvement de formaldéhyde présent dans des effluents canalisés ; le composé étant par la suite extrait et analysé selon la méthode US EPA 8315. La limite de détection est de l'ordre de 90 ppbv pour un prélèvement de 849 L.

#### Principe

La méthode décrit le prélèvement du formaldéhyde gazeux dans des absorbeurs contenant des solutions aqueuses de DNPH.

#### Interférences

Des interférences peuvent être dues à une contamination de l'agent de dérivation (DNPH) par la 2,4-dinitroaniline (sous-produit de décomposition de la 2,4-dinitrophénylhydrazine) et/ou par l'acétone, composés qui sont tous deux susceptibles de co-éluer avec la 2,4-dinitrophénylhydrazone (composé dérivé du formaldéhyde après réaction avec la DNPH).

Un niveau élevé de dioxyde d'azote peut engendrer la consommation de la totalité de l'agent de dérivation et peut donc également interférer.

# FORMALDÉHYDE

La présence de dihydroxyméthylurée, de paraformaldéhyde, et/ou d'hexaméthylènetétramine peut aussi interférer de manière significative car ces trois composés peuvent se décomposer en formaldéhyde en milieu acide.

**B/ EPA Test Methods, Method 0100 (décembre 1996): Sampling for formaldehyde and other carbonyl compounds in indoor air.**

## Domaine d'application

Il s'agit d'une méthode de prélèvement en air intérieur de divers composés carbonyles (dont le formaldéhyde), l'extraction et l'analyse étant effectuées selon la méthode US EPA 8315. Pour le formaldéhyde, la limite de détection est de 1,45 à 0,03 ppb (v/v) pour des volumes d'air prélevés de 10 à 500 L.

## Principe

La méthode décrit le prélèvement des composés sur cartouche de silice imprégnée de DNPH.

## Interférences

Des problèmes d'interférences peuvent être dus aux solvants, aux réactifs ou à la verrerie. Les réactifs et solvants doivent être de haute pureté. Il peut être nécessaire de distiller les solvants pour les purifier. La verrerie devra être soigneusement nettoyée avant usage. Le port de gant en polyéthylène est recommandé afin de minimiser le risque de contaminations extérieures.

Des problèmes d'interférences peuvent également être liés à une contamination de l'agent de dérivation (DNPH) par le formaldéhyde, l'acétone ou la 2,4-dinitroaniline. Il est conseillé de purifier le DNPH par la méthode de recristallisation multiple dans l'acétonitrile à 40-60°C.

L'ozone contenu dans l'air prélevé peut également interférer en réagissant, soit avec la DNPH, soit avec les dérivés hydrazone. Ceci peut être résolu en plaçant un piège à ozone en amont de la cartouche de silice.

La contamination des échantillons par diffusion de composés organiques volatils au travers des septa peut aussi se produire durant l'acheminement et le stockage des échantillons. Des « blancs » devront être analysés pour évaluer ce type de contamination.

Les interférences liées à un échantillon donné et générant des problèmes de co-élution peuvent être très variables et doivent être évaluées au cas par cas. L'emploi de conditions chromatographiques différentes (choix d'une autre phase mobile ou d'une autre phase stationnaire) permet de résoudre ce type de problèmes.

# FORMALDÉHYDE

Afin d'évaluer la présence d'artéfact ou de contamination, il est conseillé d'analyser parallèlement aux échantillons des « blancs de laboratoire » (test de la verrerie, des réactifs et du milieu de manipulation) et des « blancs de cartouche » (test du support solide utilisé pour le prélèvement).

**C/ AFNOR, NF X 43-264 - Qualité de l'air - Air des lieux de travail (octobre 1990) : Détermination de la teneur en formaldéhyde.**

## Domaine d'application

Cette méthode permet de doser le formaldéhyde dans l'atmosphère des lieux de travail. Son extension à l'analyse d'autres aldéhydes n'a pas fait l'objet d'études. Cette méthode peut être appliquée sur une gamme de concentrations allant de 0,12 à 160 mg/m<sup>3</sup>, soit 0,1 à 130 ppm (mg/L). Le volume d'air prélevé ne doit pas excéder 10 L dans des conditions climatiques extrêmes (humidité élevée), le débit moyen de prélèvement ne devant pas dépasser 1 L/min. Cette méthode peut être employée pour vérifier le respect de la valeur limite d'exposition (VLE) recommandée par le ministère chargé du travail. Pour cela, le volume d'air à prélever est de 15 L sur une durée maximale de 15 min.

## Principe

La méthode consiste en un prélèvement du formaldéhyde sur support solide imprégné de DNPH, suivi d'une désorption à l'acétonitrile et d'une analyse par CLHP/UV ou CPG/DIF.

## Interférences

Tout composé éluant au même temps de rétention que le dérivé du formaldéhyde après réaction avec la DNPH est un interférent potentiel. C'est pourquoi, la concordance en temps de rétention pour un seul ensemble de conditions opératoires ne peut être une preuve de l'identité d'un composé. Afin d'évaluer la présence d'interférents, il est conseillé d'analyser par chromatographie (CLHP ou CPG) l'éluat de « blancs de cartouche ».

**D/ EPA Compendium of methods for the determination of toxic organic compounds in ambient air, Compendium method TO-11A (janvier 1999) : Détermination of formaldehyde in ambient air using adsorbent cartridge followed by high performance liquid chromatography (HPLC).**

## Domaine d'application

Cette méthode s'applique à la détermination du formaldéhyde et d'autres composés carbonyles dans l'air ambiant. Elle permet des prélèvements sur une durée longue (1-24 heures) pour des atmosphères peu chargées en formaldéhyde (niveau du ppb) comme sur une durée courte (5-60 min) pour des atmosphères plus chargées (ppm). Les limites de détection varient selon les composés, mais sont globalement inférieures à 0,5 ppbv.

# FORMALDÉHYDE

## Principe

La méthode consiste en un prélèvement du formaldéhyde sur support solide imprégné de DNPH, suivi d'une désorption à l'acétonitrile et d'une analyse par CLHP/UV.

## Interférences

Tout composé ayant le même temps de rétention que le dérivé du formaldéhyde (2,4-dinitrophénylhydrazone) et absorbant dans l'UV à 360 nm est un interférent potentiel. Ce type de problème peut être résolu en modifiant la phase mobile ou la phase stationnaire utilisée pour la séparation chromatographique.

Des interférences peuvent également être liées à une contamination de l'agent de dérivation (DNPH) par le formaldéhyde, composé ubiquitaire dans l'environnement. Il est conseillé de purifier la DNPH par la méthode de recristallisation multiple dans l'acétonitrile à 40-60°C.

L'emploi d'acétonitrile de haute pureté est également conseillé de façon à s'affranchir d'une contamination par solvant. L'exposition de la cartouche imprégnée de DNPH aux rayonnements du soleil est à éviter car cela peut engendrer l'apparition d'artéfacts.

La présence de haute concentration d'ozone dans l'atmosphère peut également interférer ; l'ozone étant susceptible de réagir à la fois avec la DNPH et avec les composés carbonyles. Il convient donc d'éliminer l'ozone avant que le flux gazeux ne soit mis en contact avec la cartouche par la mise en place d'un filtre à ozone en amont de la cartouche.

E/ NIOSH, *Manual of analytical methods*, 4th edition, Method 2016 (août 1994): Formaldéhyde by HPLC/UV.

## Domaine d'application

Cette méthode s'applique à la mesure du formaldéhyde dans l'air pour des quantités comprises entre 0,31 et 38 µg par échantillon, avec une limite de détection de 0,09 µg par échantillon. Elle peut être utilisée pour la détermination du seuil d'exposition court terme (STEL, short-term exposure limit) et de l'exposition moyenne sur le temps (TWA, time weighted average exposure).

## Principe

La méthode consiste en un prélèvement du formaldéhyde sur support solide imprégné de DNPH, suivi d'une désorption à l'acétonitrile et d'une analyse par CLHP/UV.

## Interférences

L'ozone interfère sur l'analyse en consommant l'agent de dérivation (DNPH) et en dégradant le composé formé après dérivation du formaldéhyde. L'humidité relative est aussi source d'interférence car la capacité de l'adsorbant à piéger efficacement le formaldéhyde varie en fonction du taux d'humidité de l'air.

# FORMALDÉHYDE

**F/ ASTM Test Method D5197 (1997): Standard test method for determination of formaldehyde and other carbonyl compounds in air (active sampler methodology).**

## Domaine d'application

Cette méthode permet la détermination du formaldéhyde et de plusieurs autres aldéhydes dans l'air. Elle peut être utilisée pour le prélèvement d'air intérieur sur des durées courtes (5-60 min) ou longues (1-24 heures) et pour la mesure de l'exposition moyenne sur le temps (TWA).

## Principe

La méthode consiste en un prélèvement du formaldéhyde sur support solide imprégné de DNPH, suivi d'une désorption à l'acétonitrile et d'une analyse par CLHP/UV.

## Interférences

Les problèmes d'interférences ne sont pas exposés.

**G/ NIOSH, Manual of analytical methods, 4<sup>th</sup> edition, Method 2541 (août 1994): Formaldehyde by GC/FID.**

## Domaine d'application

Cette méthode est applicable au dosage du formaldéhyde dans l'air pour des quantités allant de 3 à 200 µg par échantillon, avec une limite de détection de 1 µg de formaldéhyde par échantillon.

## Principe

La méthode consiste en un prélèvement du formaldéhyde sur un adsorbant solide imprégné de 2-hydroxyméthylpipéridine, suivi d'une désorption au toluène sous ultrasons et d'une analyse par CPG/DIF ou CPG/DNP.

## Interférences

Des vapeurs d'acide peuvent inactiver l'absorbant et provoquer ainsi une déficience dans le prélèvement de formaldéhyde.

# FORMALDÉHYDE

H/ NIOSH, Manual of analytical methods, 4<sup>th</sup> edition, Method 2539 (août 1994): Aldehydes screening by GC/FID and GC/MS.

## Domaine d'application

Il s'agit d'une méthode de criblage permettant de déterminer la présence d'aldéhydes dans l'air. Elle s'applique à une large gamme d'aldéhydes parmi lesquels figure le formaldéhyde. Le prélèvement s'effectue à un débit de 0,01 à 0,05 L/min pour un volume maximal de 5 L. Cette méthode ne peut pas être utilisée pour la quantification du formaldéhyde, qui pourra être effectuée en utilisant la méthode NIOSH 2541, par exemple.

## Principe

Le principe de cette méthode est identique à celui de la méthode NIOSH 2541, mais l'analyse de l'extrait est réalisée par CPG/DIF et par CPG/SM et la détermination des concentrations en aldéhydes n'est pas possible.

## Interférences

Les mélanges de composés de haut poids moléculaire (kérosène par exemple) peuvent contenir des constituants susceptibles de co-éluer avec les dérivés d'aldéhydes (oxazolidines).

I/ OSHA Analytical methods manual, method #52 (juin 1989): Acrolein and/or formaldehyde.

## Domaine d'application

Cette méthode s'applique à la détermination de formaldéhyde dans l'air des lieux de travail. Elle permet notamment de mesurer le seuil d'exposition court terme (STEL) et l'exposition moyenne sur le temps (TWA) par prélèvement de 3 L à 0,2 L/min et de 24 L à 0,1 L/min, respectivement. La limite de détection pour le formaldéhyde est de 16 ppb.

## Principe

La méthode consiste en un prélèvement du formaldéhyde sur un adsorbant solide imprégné de 2-hydroxyméthylpipéridine, suivi d'une désorption au toluène sous agitation manuelle et d'une analyse par CPG/DNP.

## Interférences

Les composés pouvant interférer lors du prélèvement sont tous les composés présentant une fonction carbonyle (consommation du réactif de dérivation), notamment l'acétone, composé fréquemment présent dans l'air des laboratoires.

# FORMALDÉHYDE

Lors de l'analyse, tout composé éluant au même temps de rétention que le dérivé du formaldéhyde formé et donnant un signal pour une détection par NPD constitue un interférent potentiel. Il est recommandé de confirmer l'identité d'un composé par une analyse par CPG/SM à chaque fois que cela est possible.

**J/ EPA Test Methods, Method 8520 (décembre 1996): Continuous measurement of formaldehyde in ambient air.**

## Domaine d'application

Cette méthode permet la mesure en continu de formaldéhyde dans l'air ambiant. La gamme de concentrations analysées s'étend de 6 à 500  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Les limites de détection dépendent du débit d'air lors du prélèvement (débit maximal fixé à 1 L/min) et de la durée du prélèvement.

## Principe

L'échantillon est prélevé à l'aide d'une pompe (0,5 à 1 L/min pour un volume total de 1 à 100 L), les composés organiques présents dans le flux gazeux étant piégés dans des absorbeurs. Après barbotage du formaldéhyde présent dans le courant gazeux dans une solution acide de pararosaniline (temps de latence de 18 min et mesure en 1 à 2 min), le chromophore formé (acide méthylsulfonique pararosaniline, complexe rouge pourpre) est dosé par spectrophotométrie UV/Visible à une longueur d'onde d'absorption de 550 nm (mesure de la différence d'absorption entre la solution de pararosaniline avant et après réaction avec le formaldéhyde). Le prélèvement, la réaction de formation du chromophore et l'analyse et le dosage par spectrophotométrie sont effectués en ligne et en continu.

## Interférences

Des interférences peuvent être dues à la contamination des réactifs, de la verrerie ou du système de prélèvement et d'analyse. L'analyseur et les cellules UV/visible doivent être soigneusement nettoyés (utilisation d'acide nitrique, de détergent, rinçage à l'eau distillée). La propreté de la verrerie et la pureté des réactifs doivent être contrôlées.

La présence d'aldéhydes de bas poids moléculaires en excès et/ou de dioxyde de soufre interfèrent sur la mesure.

La sensibilité de la méthode est influencée par la température (opérer à une température de 25°C de préférence et pour le moins maintenir la température entre 15 et 35°C).

# FORMALDÉHYDE

**K/ NIOSH, Manual of analytical methods, 4<sup>th</sup> edition, Method 3500 (août 1994): Formaldéhyde by visible absorption spectrometry.**

## Domaine d'application

Cette méthode s'applique à la détermination du formaldéhyde dans l'air ambiant, sur une gamme de concentrations allant de 0,02 à 4 ppm pour un volume prélevé de 80 L. Comparée aux méthodes NIOSH 2541 et OSHA 52, cette méthode-ci offre de meilleures performances en terme de sensibilité.

## Principe

L'échantillon est prélevé à l'aide d'une pompe (0,2 à 1 L/min pour un volume total de 1 à 100 L), les composés organiques présents dans le flux gazeux étant piégés dans des absorbeurs. Après barbotage dans une solution de bisulfite de sodium et réaction avec l'acide chromotrope en milieu acide sulfurique, le formaldéhyde est dosé par spectrométrie UV/Visible à une longueur d'onde d'absorption de 580 nm.

## Interférences

Les composés susceptibles d'interférer dans la mesure sont : les composés organiques oxydables, les alcools saturés ou aromatiques (notamment éthanol et phénol) et la cyclohexanone.

**L/ OSHA Analytical methods manual, method #ID-205 (juin 1989): Formaldehyde in workplace atmospheres (3M model 3721 monitor).**

## Domaine d'application

Cette méthode permet la détermination du formaldéhyde dans l'air des lieux de travail et peut être appliquée à la mesure de l'exposition moyenne sur le temps (TWA), mais pas à celle du seuil d'exposition court terme (STEL). La gamme de concentrations analysées se situe entre 0,2 et 4,9 ppm, les limites de détection et de quantification étant respectivement égales à 0,039 et 0,11 ppm (pour une durée de prélèvement de 4 heures).

## Principe

Le prélèvement se fait par diffusion d'air, les vapeurs de formaldéhyde sont adsorbées sur des filtres imprégnés de bisulfite. Après désorption de ces filtres par mise en contact avec de l'eau déminéralisée, l'ajout d'acide chromotrope dans l'extrait permet la formation, en milieu acide, d'un chromophore de couleur pourpre dérivé du formaldéhyde. La mesure de l'absorbance de cette solution colorée par spectrophotométrie UV/Visible à 580 nm permet de doser le formaldéhyde.

# FORMALDÉHYDE

## Interférences

Tout composé susceptible de former un chromophore de même couleur que le complexe formé à partir du formaldéhyde est un interférent potentiel.

**M/ EPA Compendium of methods for the determination of toxic organic compounds in ambient air, Compendium method TO-15 (janvier 1997) : Determination of volatile organic compounds (VOCs) in air collected in specially-prepared canisters and analyzed by gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS).**

## Domaine d'application

Cette méthode s'applique à la mesure de composés organiques volatils dans l'air ambiant. Elle permet de préconcentrer les composés contenus dans des volumes d'air allant de 100 à 1 000 mL, et de doser des niveaux supérieurs à 0,5 ppbv. Elle peut être employée pour effectuer des prélèvements rapides (10-30 sec) ou des prélèvements moyens sur une période (1-24 heures). Cette technique représente une alternative au prélèvement sur cartouche d'adsorbant imprégnée d'agent de dérivation.

## Principe

Cette méthode concerne le prélèvement d'air ambiant, par différence de pression ou à l'aide d'une pompe, dans des boules en inox (canister). Les échantillons gazeux sont ensuite entraînés vers un concentrateur où les analytes sont piégés par condensation sur un piège cryogénique ou par adsorption sur un support solide, puis désorbés thermiquement sous l'influence d'un flux de gaz inerte. Après refocalisation des composés en tête de colonne chromatographique, l'analyse des composés est réalisée par CPG/SM, et le dosage est effectué par étalonnage interne.

## Interférences

Des contaminations par des composés hautement volatils (chlorométhane, chlorure de vinyle) peuvent entraîner un élargissement des pics ou des problèmes de co-élution si la bande d'injection n'est pas suffisamment étroite. L'optimisation de la refocalisation des analytes en tête de colonne analytique ou l'emploi de trappe refocalisante permet de résoudre ce type de problème.

D'autres contaminations peuvent être liées aux contenants, c'est pourquoi les conditions de fabrication, de nettoyage et de stockage de ceux-ci doivent être soigneusement contrôlées. Des interférences peuvent aussi être dues à des impuretés présentes dans le gaz vecteur ou à des vapeurs de solvant contenues dans l'air ambiant du laboratoire.

Des problèmes d'effet mémoire peuvent aussi être notés après l'analyse d'échantillons contenant de fortes concentrations en formaldéhyde (> 25 ppbv). L'analyse de « blancs » entre chaque échantillon permet de résoudre ces problèmes.

# FORMALDÉHYDE

**N/ EPA Test Methods, Method 556 décembre 1996): Determination of carbonyl compounds in drinking water by pentafluorobenzylhydroxylamine derivatization and capillary gas chromatography with electron capture detection.**

## Domaine d'application

Cette méthode permet le dosage des composés carbonylés dans les eaux brutes et potables. Elle s'applique à une gamme de concentrations allant de 2 à 40 µg/L. Pour le formaldéhyde, le rendement de la méthode, mesuré dans une eau de référence, est de 98 % et la limite de détection est de l'ordre de 0,3 à 0,1 µg/L. Des tests dans des matrices aqueuses différentes (eau du robinet chlorée, eau brute de surface) n'ont pas mis en évidence une limitation des performances de la méthode par effet matrice.

## Principe

Après dérivation par action de la 2,3,4,5,6-pentafluorobenzyl-hydroxylamine (PFBHA), les analytes sont extraits de la phase aqueuse par extraction liquide/liquide à l'hexane. L'extrait est ensuite analysé par chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à capture d'électrons (CPG/DCE)

## Interférences

Les principales interférences notées sont liées soit à la présence de composés carbonylés dans l'eau de référence (utiliser de l'eau distillée ou de l'eau traitée aux UV), soit à la contamination des échantillons ou des réactifs par la présence d'aldéhydes (surtout formaldéhyde) provenant de l'atmosphère du laboratoire. De plus, la pureté des réactifs et des solvants doit être contrôlée et la verrerie lavée soigneusement. D'autres interférences peuvent être rencontrées en fonction de la matrice analysée.

**O/ EPA Test Methods, Method 556.1 (Draft, revision 1.0, septembre 1999): Determination of carbonyl compounds in drinking water by fast gas chromatography.**

Cette méthode est identique en tout point à la précédente (US EPA Méthode 556). La seule différence consiste à effectuer une séparation par chromatographie en phase gazeuse rapide (Fast GC) (emploi d'une colonne microbore courte 10 m X 0,1 mm I.D. et programmation d'une montée en température rapide). La durée d'analyse est ainsi réduite à 6 min au lieu de 45 min.

# FORMALDÉHYDE

P/ EPA Test Methods, Method 8315A (décembre 1996): Determination of carbonyl compounds by high performance liquid chromatography (HPLC).

## Domaine d'application

Cette méthode décrit l'extraction et l'analyse de composés carbonylés (dont le formaldéhyde) dans différentes matrices (air, eau, sol). Elle mentionne deux procédures selon le type de matrice traitée (procédure 1 pour des échantillons d'eau, de sol et d'effluents gazeux canalisés prélevés selon la méthode US EPA 0011 et procédure 2 pour des échantillons d'air intérieur prélevés selon la méthode US EPA 0100).

En ce qui concerne l'analyse du formaldéhyde dans l'eau, selon qu'il s'agit d'une extraction liquide/solide ou d'une extraction liquide/liquide, les limites de détection sont respectivement de 6,2 et 23,2 µg/L. La méthode est applicable sur une gamme de concentrations allant de 30 à 2 000 µg/L, la justesse de la méthode a été vérifiée par des essais interlaboratoires et aucun effet matrice n'a été observé en effectuant des tests sur une eau souterraine.

Pour ce qui est de l'analyse de formaldéhyde dans l'air intérieur, les limites de détection vont de 1,45 à 0,03 ppb (v/v) pour des volumes d'air compris entre 10 et 500 L.

## Principe

Pour les échantillons gazeux prélevés selon la méthode US EPA 0011, les composés sont extraits des solutions d'absorption par extraction liquide/liquide au dichlorométhane. Pour les échantillons gazeux prélevés selon la méthode US EPA 0100, les composés sont élués de la cartouche par ajout d'acétonitrile.

Pour les échantillons aqueux et solides, les composés sont extraits soit par extraction liquide/liquide au dichlorométhane, soit par extraction sur phase solide et élution par ajout d'acétonitrile. Quelle que soit la matrice de départ, l'analyse de l'extrait est ensuite effectuée par CLHP couplée à un spectromètre UV/Visible.

## Interférences

Des problèmes d'interférences peuvent être dus aux solvants, aux réactifs ou à la verrerie. Les réactifs et solvants doivent être de haute pureté. Il peut être nécessaire de distiller les solvants pour les purifier. La verrerie doit être soigneusement nettoyée avant usage. Le port de gant en polyéthylène est recommandé afin de minimiser les risques de contaminations extérieures.

Des problèmes d'interférences peuvent également être liés à une contamination de l'agent de dérivation (DNPH) par le formaldéhyde, composé ubiquitaire dans l'environnement. Il est conseillé de purifier la DNPH par la méthode de recristallisation multiple dans l'acétonitrile à 40-60°C.

# FORMALDÉHYDE

Des interférences plus spécifiquement liées à la matrice étudiée peuvent apparaître et nécessiter une modification de la phase mobile utilisée en CLHP ou une étape complémentaire de purification de l'échantillon.

## 6.3.3 Tableau de synthèse

	Air	Eaux	Sols
Prélèvement et pré-traitement	A, B, C, D, E, F, G, H, L, M	N, O	–
Extraction	C, D, E, F, G, H, L, M, P	N, O, P	P
Dosage	C, D, E, F, G, H, L, M, P	N, O, P	P

## 7. BIBLIOGRAPHIE

ACGIH (1992) Threshold values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. In: *American Conference of Governmental Industrial Hygienists Cincinnati, OH*, Eds.

Albert R.E., Sellakumar A.R., Laskin S., Kuschner M., Nelson N. and Snyder C.A. (1982) - Gaseous formaldehyde and hydrogen chloride induction of nasal cancer in the rat. *J Natl Cancer Inst*, **68**, 597-603.

Alexandersson R. and Hedenstierna G. (1989) - Pulmonary function in wood workers exposed to formaldehyde: a prospective study. *Arch Environ Health*, **44**, 1, 5-11.

Andersen I. and Molhave L. (1983) - Controlled human studies with formaldehyde. *Formaldehyde Toxicity*. Washington, Hemisphere Publishing Corporation. J. E. Gibson, pp. 154-165

Appelman L.M., Woutersen R.A., Zwart A., Falke H.E. and Feron V.J. (1988) - One-year inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats with a damaged or undamaged nasal mucosa. *J Appl Toxicol*, **8**, 85-90.

ATSDR (1999) - Toxicological profile for formaldehyde. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.

Ballarin C., Sarto F., Giacomelli L., Bartolucci G.B. and Clonfero E. (1992) - Micronucleated cells in nasal mucosa of formaldehyde-exposed workers. *Mutat Res*, **280**, 1, 1-7.

Barry J.L. and Tome D. (1991) - Formaldehyde content of milk in goats fed formaldehyde-treated soybean oil-meal. *Food Addit Contam*, **8**, 5, 633-640.

Bartnik F.G., Gloxhuber C. and Zimmermann V. (1985) - Percutaneous absorption of formaldehyde in rats. *Toxicol Lett*, **25**, 2, 167-172.

# FORMALDÉHYDE

**Bartone N.F., Grieco R.V. and Herr B.S.J. (1968)** - Corrosive gastritis due to ingestion of formaldehyde: without oesophageal impairment. *J Am Med Assoc*, **203**, 104-105.

**Bender J.R., Mullin L.S., Graepel G.J. and Wilson W.E. (1983)** - Eye irritation response of humans to formaldehyde. *Am Ind Hyg Assoc J*, **44**, 6, 463-465.

**Bills D., Marking L. and Chandler H.J. (1977)** - Investigation in fish control. 73. Formalin: Its toxicity to nontarget aquatic organisms, persistence, and counteraction. US Department of the Interior, Fish and Wildlife Service. Washington, DC.

**Blair A., Saracci R., Stewart P.A., Hayes R.B. and Shy C. (1990)** - Epidemiologic evidence on the relationship between formaldehyde exposure and cancer. *Scand J Work Environ Health*, **16**, 6, 381-393.

**Blair A., Stewart P., O'Berg M., Gaffey W., Walrath J., Ward J., Bales R., Kaplan S. and Cubit D. (1986)** - Mortality among industrial workers exposed to formaldehyde. *J Natl Cancer Inst*, **76**, 6, 1071-1084.

**Bond G.G., Flores G.H. and Shellenberger R.J. (1986)** - Nested case-control study of lung cancer among chemical workers. *Am J Epidemiol*, **124**, 53-66.

**Boysen M., Zadig E., Digernes V., Abeler V. and Reith A. (1990)** - Nasal mucosa in workers exposed to formaldehyde: a pilot study. *Br J Ind Med*, **47**, 2, 116-121.

**Bringmann G. and Kühn R. (1978)** - Testing of substance for their toxicity threshold: Model organisme *Microcystis (Diplocystis) aeruginosa* and *Scenedesmus quadricauda*. *Mitt Internat Verein Limnol*, **21**, 275-284.

**Bringmann V.G. and Kühn R. (1982)** - Ergebnisse des Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen *Daphnia magna* in einem weiterentwickelten standardisierten Testverfahren. *Z Wasser Abwasser Forsch*, **15**, 1, 1-6.

**Buckley K.E., Fisher L.J. and MacKay V.G. (1988)** - Levels of aldehyde in milk, blood, and tissues of dairy cows and calves consuming formalin-treated whey. *J Agric Food Chem*, **36**, 1146-1150.

**Burge P.S., Harries M.G., Lam W.K., O'Brien I.M. and P.A. P. (1985)** - Occupational asthma due to formaldehyde. *Thorax*, **40**, 4, 255-260.

**Burkhart K.K., Kulig K.W. and McMartin K.E. (1990)** - Formate levels following a formalin ingestion. *Vet Hum Toxicol*, **32**, 2, 135-137.

**Casanova M., Deyo D.F. and Heck H.D. (1989)** - Covalent binding of inhaled formaldehyde to DNA in the nasal mucosa of Fischer 344 rats: analysis of formaldehyde and DNA by high-performance liquid chromatography and provisional pharmacokinetic interpretation. *Fundam Appl Toxicol*, **12**, 3, 397-417.

**Casanova M. and Heck H.A. (1991)** - The impact of DNA-protein cross-linking studies on quantitative risk assessments of formaldehyde. *CIIT Act*, **11**, 1-6.

# FORMALDÉHYDE

Casanova M., Heck H.D., Everitt J.I., Harrington W.W., Jr. and Popp J.A. (1988) - Formaldehyde concentrations in the blood of rhesus monkeys after inhalation exposure. *Food Chem Toxicol*, **26**, 8, 715-716.

Cassee F.R. and Feron V.J. (1994) - Biochemical and histopathological changes in nasal epithelium of rats after 3-day intermittent exposure to formaldehyde and ozone alone or in combination. *Toxicol Lett*, **72**, 1-3, 257-268.

CE (1996) - Technical guidance document in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and Commission Regulation (EC) No 1488/94 on risk assessment for existing substances. Office for Official Publications of the European Communities. Luxemburg.

CE (1998) - Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998. Communauté Européenne. Bruxelles, Belgique.

Chiazze L., Jr., Watkins D.K., Fryar C. and Kozono J. (1993) - A case-control study of malignant and non-malignant respiratory disease among employees of a fiberglass manufacturing facility. II. Exposure assessment. *Br J Ind Med*, **50**, 8, 717-725.

Collins J.J., Caporossi J.F. and Esmen N.A. (1997) - An updated meta-analysis of formaldehyde exposure and upper respiratory tract cancers. *J Occup Environ Med*, **39**, 639-651.

Corstjens G.H. and Monnikendam D. (1973) - Applicability of TOD analyser to waste water analysis. *Water*, **21**, 571-574.

Day J.H., Lees R.E., Clark R.H. and Pattee P. (1984) - Respiratory response to formaldehyde and off-gas of urea formaldehyde foam insulation. *Can Med Assoc J*, **131**, 9, 1061-1065.

Dykewicz M.S., Patterson R., Cugell D.W., Harris K.E. and Wu A.F. (1991) - Serum IgE and IgG to formaldehyde-human serum albumin: lack of relation to gaseous formaldehyde exposure and symptoms. *J Allergy Clin Immunol*, **87**, 48-57.

Eberlein-Konig B., Przybilla B., Kuhn P., Pechak J., Gebefugi I., Kleinschmidt J. and Ring J. (1998) - Influence of airborne nitrogen dioxide or formaldehyde on parameters of skin function and cellular activation in patients with atopic eczema and control subjects. *J Allergy Clin Immunol*, **101**, 141-143.

ECETOC (1995) - Formaldehyde and human cancer risk. ECETOC. Brussels, Belgium. Technical Report N°65.

Edling C., Hellquist H. and Odkvist L. (1988) - Occupational exposure to formaldehyde and histopathological changes in the nasal mucosa. **45**, 11, 761-765.

Eells J.T., McMartin K.E., Black K., Virayotha V., Tisdell R.H. and Tephly T.R. (1981) - Formaldehyde poisoning. Rapid metabolism to formic acid. *JAMA*, **246**, 11, 1237-1238.

# FORMALDÉHYDE

Egle J.L.J. (1972) - Retention of inhaled formaldehyde, propionaldehyde, and acrolein in the dog. *Arch Environ Health*, **25**, 2, 119-124.

Flyvholm M.A., Hall B.M., Agner T., Tiedemann E., Greenhill P., Vanderveken W., Freeberg F. and Menne T. (1997) - Threshold for occluded formaldehyde patch test in formaldehyde-sensitive patients. Relationship to repeated open application test with a product containing formaldehyde releaser. *Contact Dermatitis*, **36**, 1, 26-33.

Galli C.L., Ragusa C., Resmini P. and Marinovich M. (1983) - Toxicological evaluation in rats and mice of the ingestion of a cheese made from milk with added formaldehyde. *Food Chem Toxicol*, **21**, 3, 313-317.

Garry V.F., Oatman L., Pleus R. and Gray D. (1980) - Formaldehyde in the home-some environmental disease perspectives. *Minn Med*, **63**, 2, 107-111.

Geiger D.L., Poirier L.T., Brooke L.T. and Call D.J. (1990) - Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (*Pimephales promelas*). Center for lake superior environmental studies, University of Wisconsin-Superior.

Gerike P., Gode P. and Henkel K. (1990) - The biodegradability and inhibitory threshold concentration of some desinfectants. *Chemosphere*, **21**, 6, 799-812.

Gorski P., Tarkowski M., Krakowiak A. and Kiec-Swierczynska M. (1992) - Neutrophil chemiluminescence following exposure to formaldehyde in healthy subjects and in patients with contact dermatitis. *Allergol Immunopathol*, **20**, 1, 20-23.

Gosselin R.E., Hodge H.C., Smith R.P. and Gleason M.N. (1976) - Clinical toxicology of commercial products. Baltimore, The Williams and Wilkins Company, p p. II139, 4<sup>th</sup> Ed.

Grammar L.C., Harris K.E. and Shaughnessy M.A. (1990) - Clinical and immunologic evaluation of 37 workers exposed to gaseous formaldehyde, *J Allergy Clin Immunol*, **86**, 177-181.

Grazuleviciene R., Dulskiene V. and Vencloviene J. (1998) - Formaldehyde exposure and low birth weight incidence. *J Occup Health*, **40**, 61-67.

Green D.J., Sauder L.R., Kulle T.J. and Bascom R. (1987) - Acute response to 3.0 ppm formaldehyde in exercising healthy nonsmokers and asthmatics. *Am Rev Respir Dis*, **135**, 6, 1261-1266.

Guide de la chimie (1999) - Formaldehyde. Paris. CHIMEDIT

Harrington J.M. and Oakes D. (1984) - Mortality study of British pathologists 1974-80. *Br J Ind Med*, **41**, 2, 188-191.

Heck H.D., Casanova-Schmitz M., Dodd P.B., Schachter E.N., Witek T.J. and Tosun T. (1985) - Formaldehyde (CH<sub>2</sub>O) concentrations in the blood of humans and Fischer-344 rats exposed to CH<sub>2</sub>O under controlled conditions. *Am Ind Hyg Assoc J*, **46**, 1, 1-3.

# FORMALDÉHYDE

Heck H.D., Casanova-Schmitz M. and Steinhagen W.H. (1989) - DNA-protein cross-linking studies in rats and nonhuman primates. Nasal carcinogenesis in rodents: Relevance to human health risk. Wageningen. V. J. Feron and M. C. Bosland, pp. 159-164

Helms D.R. (1967) - Use of formalin for selective control of tadpoles in the presence of fishes. *Prog Fish Cult*, **29**, 43-47.

Holmstrom M., Wilhelmsson B. and Hellquist H. (1989) - Histological changes in the nasal mucosa in rats after long-term exposure to formaldehyde and wood dust. *Acta Otolaryngol*, **108**, 3-4, 274-283.

Hose J.E. and Lightner D.V. (1980) - Absence of formaldehyde residues in Penaeid shrimp exposed to formalin. *Aquaculture*, **21**, 197-201.

Howard P.H. (1989) - Formaldehyde. Handbook of Environmental Fate and Exposure Data for Organic Chemicals. Boca, Raton, Boston, London, New-York, Washington, Lewis, vol 1, p 342

HSDB (2000) - Formaldehyde. Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>.

Hurni H. and Ohder H. (1973) - Reproduction study with formaldehyde and hexamethylenetetramine in beagle dogs. *Food Cosmet Toxicol*, **11**, 3, 459-462.

IARC (1982) - IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Some industrial chemicals and dyestuffs. Lyon, World Health Organization, vol 29, pp. 345-389

IARC (1987) - IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of volumes 1 to 42. Lyon, World Health Organization, suppl 7, p 211

IARC (1995) - IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Wood dusts and formaldehyde. Lyon, World Health Organization, vol 62, pp. 217-362

INRS (1997) - Fiche toxicologique n° 7 - Aldéhyde formique et solutions aqueuses. Institut National de Recherche et de Sécurité. [http://www.inrs.fr/index\\_fla.html](http://www.inrs.fr/index_fla.html).

IUCLID (1996) - Formaldehyde. International Uniform Chemical Information Database, Commission Européenne, bureau des substances chimiques, Ispra, Italie. CD ROM.

IUCLID (2000) - Formaldehydde. International Uniform Chemical Information Database, European Commission ISPRA. CD ROM.

Iversen O.H. (1988) - Formaldehyde and skin tumorigenesis in Sencar mice. *Environ Int*, **14**, 23-28.

Jeffcoat A.R., Chasalow F. and Feldman D.B. (1983) - Disposition of [<sup>14</sup>C] formaldehyde after topical exposure to rats, guinea pigs, and monkeys. Formaldehyde toxicity. Washington, Hemisphere Publishing Corporation. J. E. Gibson, pp. 38-50

# FORMALDÉHYDE

Johannsen F.R., Levinskas G.J. and Tegeris A.S. (1986) - Effects of formaldehyde in the rat and dog following oral exposure. *Toxicol Lett*, **30**, 1, 1-6.

Juhnke J. and Lüdermann D. (1978) - Ergebnisse der Untersuchung von 200 chemischen verbindung auf akut: Fischtoxizität mit dem Goldorfentest. *Zeitschrift Wasser-Abwasser Forsch.*, **11**, 161-164.

Kamata E., Nakadate M., Uchida O., Ogawa Y., Kaneko T. and Kurokawa Y. (1996a) - Effects of formaldehyde vapor on the nasal cavity and lungs of F-344 rats. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, **15**, 1, 1-8.

Kamata E., Nakadate M., Ogawa Y. (1996b) - Acute inhalation toxicity study of formaldehyde vapor in rats: Effect of vapor on the pulmonary surfactant. *Pharmacometrics*, **51**, 33-37.

Kamata E., Nakadate M., Uchida O., Ogawa Y., Suzuki S., Kaneto T., Saito M. and Kurokawa Y. (1997) - Results of a 28-month chronic inhalation toxicity study of formaldehyde in male Fischer-344 rats. *J Toxicol Sci*, **22**, 239-254.

Kerns W.D., Donofrio D.J. and Pavkov K.L. (1983a) - The chronic effects of formaldehyde inhalation in rats and mice: A preliminary report. Formaldehyde toxicity. Washington, Hemisphere Publishing corporation. J. E. Gibson, pp. 111-131

Kerns W.D., Pavkov K.L., Donofrio D.J., Gralla E.J. and Swenberg J.A. (1983b) - Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Res*, **43**, 9, 4382-4392.

Kilburn K.H., Seidman B.C. and Warshaw R. (1985) - Neurobehavioral and respiratory symptoms of formaldehyde and xylene exposure in histology technicians. *Arch Environ Health*, **40**, 4, 229-233.

Kirk-Othmer (1983) - Encyclopedia of Chemical Technology. New-York, John Wiley and Sons, vol 11, pp. 231-250, 3<sup>rd</sup> Ed.

Koppel C., Baudisch H., Schneider V. and Ibe K. (1990) - Suicidal ingestion of formalin with fatal complications. *Intensive Care Med*, **16**, 3, 212-214.

Krakowiak A., Gorski P., Pazdrak K. and Ruta U. (1998) - Airway response to formaldehyde inhalation in asthmatic subjects with suspected respiratory formaldehyde sensitization. *Am J Ind Med*, **33**, 3, 274-281.

Kramps J.A., Peltenburg L.T., Kerklaan P.R., Spieksma F.T., Valentijn R.M. and Dijkman J.H. (1989) - Measurement of specific IgE antibodies in individuals exposed to formaldehyde. *Clin Exp Allergy*, **19**, 5, 509-514.

Krivanek N.D. and Imbus H.R. (1992) - Formaldehyde - Studies on irritation at low levels. *Comments Toxicol*, **4**, 315-330.

Krzyzanowski M., Quackenboss J.J. and Lebowitz M.D. (1990) - Chronic respiratory effects of indoor formaldehyde exposure. *Environ Res*, **52**, 2, 117-125.

# FORMALDÉHYDE

Kulle T.J. (1993) - Acute odor and irritation response in health nonsmokers with formaldehyde exposure. *Inhal Toxicol*, **5**, 323-332.

Kulle T.J., Sauder L.R., Hebel J.R., Green D.J. and Chatham M.D. (1987) - Formaldehyde dose-response in healthy nonsmokers. *JAPCA*, **37**, 8, 919-924.

Leikauf G.D. (1992) - Mechanisms of aldehyde-induced bronchial reactivity: role of airway epithelium. *Res Rep Health Eff Inst*, **49**, 1-35.

Lide D.R. (1997) - Handbook of Chemistry and Physics. New York, CRC Press, p 3/166, 78<sup>th</sup> Ed.

Malaka T. and Kodama A.M. (1990) - Respiratory health of plywood workers occupationally exposed to formaldehyde. *Arch Environ Health*, **45**, 5, 288-294.

Maronpot R.R., Miller R.A., Clarke W.J., Westerberg R.B., Decker J.R. and Moss O.R. (1986) - Toxicity of formaldehyde vapor in B6C3F1 mice exposed for 13 weeks. *Toxicology*, **41**, 3, 253-266.

Martin W.J. (1990) - A teratology study of inhaled formaldehyde in the rat. *Reprod Toxicol*, **4**, 237-239.

Merck (1996) - Formaldehyde. The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, Merck and co. S. Budavari, M. J. O'Neil, A. Smith, P. E. Heckelman and J. F. Kinneary, p 717, 12<sup>th</sup> Ed.

Monteiro-Riviere N.A. and Popp J.A. (1986) - Ultrastructural evaluation of acute nasal toxicity in the rat respiratory epithelium in response to formaldehyde gas. *Fundam Appl Toxicol*, **6**, 2, 251-262.

Monticello T.M., Miller F.J. and Morgan K.T. (1991) - Regional increases in rat nasal epithelial cell proliferation following acute and subchronic inhalation of formaldehyde. *Toxicol Appl Pharmacol*, **111**, 409-421.

Monticello T.M., Morgan K.T., Everitt J.I. and Popp J.A. (1989) - Effects of formaldehyde gas on the respiratory tract of rhesus monkeys. Pathology and cell proliferation. *Am J Pathol*, **134**, 3, 515-527.

Monticello T.M., Swenberg J.A., Gross E.A., Leininge J.R., Kimbell J.S., Seilkop S., Starr T.B., Gibson J.E. and Morgan K.T. (1996) - Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells. **56**, 1, 1012-1022,

Nethercott J.R. and Holness D.L. (1988) - Contact dermatitis in funeral service workers. *Contact Dermatitis*, **18**, 5, 263-267.

Nordman H., Keskinen H. and Tuppurainen M. (1985) - Formaldehyde asthma--rare or overlooked? *J Allergy Clin Immunol*, **75**, 1 Pt 1, 91-99.

NTP (1998) - Eighth annual report on carcinogens. National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Services Department of Health and Human Services, Public Health Service. Research Triangle Park, NC: U.S.

# FORMALDÉHYDE

**OMS (1996)** - Guidelines for drinking-water quality. World Health Organization, International Programme on chemical Safety. Geneva, pp. 837-842, 2<sup>nd</sup> Ed.

**OMS (2000)** - Air Quality Guidelines for Europe. World Health Organization. Copenhagen, 2<sup>nd</sup> Ed.

**OMS (2004)** - Guidelines for drinking-water quality. World Health Organization. Geneva. 3<sup>rd</sup> Ed.

**OMS IPCS (1989)** - Environmental Health Criteria n° 89: Formaldehyde. World Health Organisation, International Programme on chemical Safety.

<http://www.inchem.org/fullist.htm>.

**Overman D.O. (1985)** - Absence of embryotoxic effects of formaldehyde after percutaneous exposure in hamsters. *Toxicol Lett*, 107-110.

**Partanen T. (1993)** - Formaldehyde exposure and respiratory cancer - A meta-analysis of the epidemiologic evidence. *Scand J Work Environ Health*, 19, 8-15.

**Pazdrak K., Gorski P., Krakowiak A. and Ruta U. (1993)** - Changes in nasal lavage fluid due to formaldehyde inhalation. *Int Arch Occup Environ Health*, 64, 7, 515-519.

**Prager J.C. (1995)** - Environmental contaminant Reference Databook, Van Nostrand Reinhold, vol 1, p 706

**Ritchie I.M. and Lehnen R.G. (1987)** - Formaldehyde-related health complaints of residents living in mobile and conventional homes. *Am J Public Health*, 77, 3, 323-328.

**Robbins J.D., Norred W.P., Bathija A. and Ulsamer A.G. (1984)** - Bioavailability in rabbits of formaldehyde from durable-press textiles. *J Toxicol Environ Health*, 14, 453-463.

**RTECS (1993)** - National Institute of occupational Safety and health. National toxicology Information Program, National Library of Medicine. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. Bethesda.

**Rudzki E., Rebandel P. and Grzywa Z. (1989)** - Patch tests with occupational contactants in nurses, doctors and dentists. *Contact Dermatitis*, 20, 4, 247-250.

**Rusch G.M., Clary J.J., Rinehart W.E. and Bolte H.F. (1983)** - A 26-week inhalation toxicity study with formaldehyde in the monkey, rat, and hamster. *Toxicol Appl Pharmacol*, 68, 3, 329-343.

**Saillenfait A.M., Bonnet P. and de Ceaurriz J. (1989)** - The effects of maternally inhaled formaldehyde on embryonal and foetal development in rats. *Food Chem Toxicol*, 27, 8, 545-548.

**Schachter E.N., Witek T.J.J., Brody D.J., Tosun T., Beck G.J. and Leaderer B.P. (1987)** - A study of respiratory effects from exposure to 2.0 ppm formaldehyde in occupationally exposed workers. *Environ Res*, 44, 188-205.

# FORMALDÉHYDE

**Schweda P.** (1985) Formic acid levels in body fluids as index of formaldehyde exposure. In Proceedings of the 21<sup>st</sup> International meeting, September 13-17, Brighton. *In: International Association of Forensic Toxicologists*, N. Dunnet and K. J. Kimber.

**Seidenberg J.M. and Becker R.A.** (1987) - A summary of the results of 55 chemicals screened for developmental toxicity in mice. *Teratog Carcinog Mutage*, **7**, 1, 17-28.

**Sills J.B. and Allen J.L.** (1979) - Residues of formaldehyde undetected in fish exposed to formalin. *Prog Fish Cult*, **4**, 67-68.

**Smyth H.F.J., Seaton J. and Fischer L.** (1941) - The single dose toxicity of some glycols and derivatives. *J Ind Hyg Toxicol*, **23**, 259-268.

**Soffritti M., Maltoni C., Maffei F. and Biagi R.** (1989) - Formaldehyde: an experimental multipotential carcinogen. *Toxicol Ind Health*, **5**, 5, 699-730.

**STF** (1991) - Soil Transport and Fate Database and Model Management System: formaldehyde. Environmental Systems and Technologies, Blacksburg (USA).

**Stroup N.E., Blair A. and Erikson G.E.** (1986) - Brain cancer and other causes of death in anatomists. *J Natl Cancer Inst*, **77**, 6, 1217-1224.

**Swenberg J.A., Kerns W.D., Mitchell R.I., Gralla E.J. and Pavkov K.L.** (1980) - Induction of squamous cell carcinomas of the rat nasal cavity by inhalation exposure to formaldehyde vapor. *Cancer Res*, **40**, 9, 3398-3402.

**Takahashi M., Hasegawa R., Furukawa F., Toyoda K., Sato H. and Hayashi Y.** (1986) - Effects of ethanol, potassium metabisulfite, formaldehyde and hydrogen peroxide on gastric carcinogenesis in rats after initiation with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Jpn J Cancer Res*, **77**, 2, 118-124.

**Til H.P., Woutersen R.A., Feron V.J.**, (1988a) - Sub-acute (4-week) oral toxicity of acetaldehyde and formaldehyde in rats. *Hum Toxicol*, **7**, 86.

**Til H.P., Woutersen R.A., Feron V.J. and Clary J.J.** (1988b) - Evaluation of the oral toxicity of acetaldehyde and formaldehyde in a 4-week drinking-water study in rats. *Food Chem Toxicol*, **26**, 5, 447-452.

**Til H.P., Woutersen R.A., Feron V.J., Hollanders V.H., Falke H.E. and Clary J.J.** (1989) - Two-year drinking-water study of formaldehyde in rats. *Food Chem Toxicol*, **27**, 2, 77-87.

**Tobe M., Naito K. and Kurokawa Y.** (1989) - Chronic toxicity study on formaldehyde administered orally to rats. *Toxicology*, **56**, 1, 79-86.

**Triebig G., Schaller K.H. and Gobler K.** (1978) - Eine einfache und zuverlaessige gas-chromatographische bestimmung von Ameisensaure im Urin. *Fresenius Z Anal Chem*, **290**, 114.

**Ullmann** (1988) - Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim (Germany), VCH. W. Gerhartz, vol A11, pp. 619-651, 5<sup>th</sup> Ed.

# FORMALDÉHYDE

US EPA (1990a) - Code of Federal Regulations. U.S. Environmental Protection Agency. 40 CFR 60.617. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

US EPA (IRIS) (1991) - Formaldehyde - Carcinogenicity Assessment for Lifetime Exposure. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.

US EPA (IRIS) (1998) - Formaldehyde. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.

Vargova M., Wagnerova J., Liskova A., Jakubov M., Stolcova E., Kubova J., Tulinska J. and Stenclova R. (1993) - Subacute immunotoxicity study of formaldehyde in male rats. *Drug Chem Toxicol*, **16**, 255-275.

Verschueren K. (1996) - Formaldehyde. Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals. New York, Van Nostrand Reinhold Co, p 1018, 3<sup>rd</sup> Ed.

Wahlberg J.E. (1993) - Measurement of skin-fold thickness in the guinea pig. Assessment of edema inducing capacity of cutting fluids, acids, alkalis, formalin and dimethyl sulfoxide. *Contact Dermatitis*, **28**, 141-145.

Walrath J. and Fraumeni J.F.J. (1984) - Cancer and other causes of death among embalmers. *Cancer Res*, **44**, 10, 4638-4641.

Wantke F., Demmer C.M., Tappler P., Gotz M. and Jarisch R. (1996) - Exposure to gaseous formaldehyde induces IgE-mediated sensitization to formaldehyde in school-children. *Clin Exp Allergy*, **26**, 3, 276-280.

Ward J.B.J., Hokanson J.A., Smith E.R., Chang L.W., Pereira M.A., Whorton E.B.J. and Legator M.S. (1984) - Sperm count, morphology and fluorescent body frequency in autopsy service workers exposed to formaldehyde. *Mutat Res*, **130**, 6, 417-424.

Wilhelmsson B. and Holmstrom M. (1992) - Possible mechanisms of formaldehyde-induced discomfort in the upper airways. *Scand J Work Environ Health*, **18**, 6, 403-407.

Witek T.J.J., Schachter E.N., Tosun T., Beck G.J. and Leaderer B.P. (1987) - An evaluation of respiratory effects following exposure to 2.0 ppm formaldehyde in asthmatics: lung function, symptoms, and airway reactivity. *Arch Environ Health*, **42**, 4, 230-237.

Woutersen R.A., Appelman L.M., Wilmer J.W., Falke H.E. and Feron V.J. (1987) - Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in rats. *J Appl Toxicol*, **7**, 1, 43-49.