

Exposition professionnelle au formaldéhyde et effets sur la santé

Avant-propos

1. Généralités : Le formaldéhyde, utilisations, réglementation actuelle	4
2. Exposition professionnelle au formaldéhyde en France	7
2.1 Consommation	8
2.2 Caractérisation des populations exposées	8
2.3 Les données d'exposition au formaldéhyde issues de la base Colchic	13
2.4 Conclusion	14
3. Exposition au formaldéhyde et risque de cancer	16
3.1 Cancer du nasopharynx	16
3.2 Leucémies	19
3.3 Cancers naso-sinusiens	20
3.4 Eléments pour l'élaboration d'un tableau des maladies professionnelles	22
4. Asthmes et rhinites provoqués par le formaldéhyde	35
4.1 Asthmes	35
4.1.1 Mécanisme de l'asthme	35
4.1.2 Fréquence	36
4.2 Rhinites	36
4.3 Commentaires concernant le tableau n°43	37
5. Dermatites provoquées par le formaldéhyde	40
5.1 Mécanismes des dermatites	40
5.2 Prévalence de la sensibilisation cutanée au formaldéhyde	40
5.3 Commentaires concernant le tableau 43	41
6. Effets cognitifs ou neuropsychologiques de l'exposition au formaldéhyde	45
6.1 Données de la littérature	45
6.2 Commentaires concernant le tableau 43	46
7. Conclusion	48
Annexes	50

Exposition professionnelle au formaldéhyde et effets sur la santé

**Rapport d'expertise réalisé à la demande
de la Direction générale du travail,
destiné à la Commission n° 4
du Conseil supérieur de prévention
des risques professionnels**

Version modifiée en mai 2007

Rapport rédigé par un groupe d'experts :

Ameille Jacques, Université de Versailles-St Quentin en Yvelines, Paris France

Guillemin Michel, Institut Universitaire Romand de Santé au Travail, Lausanne Suisse

Luce Danièle, Inserm U 687, Saint-Maurice France

Straif Kurt, IARC, Lyon France

Vincent Raymond, INRS, Nancy France

Secrétariat scientifique :

Chevalier Anne, Département santé travail - Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice France

Imbernon Ellen, Département santé travail - Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice France

Abréviations

CHSCT	Comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail
Circ	Centre international de recherche sur le cancer
CMR	Cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques
CnamTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
Cram	Caisse régionale d'assurance maladie
DGT	Direction générale du travail
DST	Département santé travail
DRT	Direction des relations du travail
IC à 95 %	Intervalle de confiance à 95 %
IgE	Immunoglobulines E
IgG	Immunoglobulines G
IgM	Immunoglobulines M
INRS	Institut national de recherche et de sécurité
InVS	Institut de veille sanitaire
LIC	Laboratoires interrégionaux de chimie
mRR	Méta risque relatif
NAF	Nomenclatures françaises d'activités et de produits
NACDG	North American Contact Dermatitis Group
NCI	National Cancer Institute (USA)
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health (USA)
Onap	Observatoire national des asthmes professionnels
OR	Odds ratio
ppm	Parties par million
PMR	Proportional Mortality Ratio (mortalité proportionnelle)
RADS	Reactive Airways Dysfunction Syndrome
RR	Risque relatif
SMR	Standardized Mortality Ratio (ratio standardisé de mortalité)
SPIR	Standardized Proportional Incidence Ratio (Incidence proportionnelle)
VLEP	Valeur limite d'exposition professionnelle
VME	Valeur limite de moyenne d'exposition (8 h/jour)
VLE/VLCT	Valeur limite d'exposition court terme (pics)

Avant Propos

Le formaldéhyde est un polluant gazeux ubiquitaire. Dans le milieu professionnel les sources d'exposition sont variées (utilisation et relargage du produit en tant que tel ou résultat d'une décomposition thermique de matières organiques) et on le retrouve dans un très grand nombre de branches d'activité. De multiples professions, métiers et tâches sont associés à une exposition professionnelle significative au formaldéhyde. En France, les études les plus récentes montrent que deux à trois cent mille salariés seraient exposés régulièrement à ce polluant, à des niveaux qui dépassent relativement souvent les valeurs limites recommandées (valeurs moyennes journalières ou valeurs de courtes durées). A l'heure où ces limites sont déjà, dans d'autres pays, inférieures à celles recommandées par la France et où les milieux spécialisés internationaux envisagent leur baisse sur la base des nouvelles connaissances sur les effets toxiques de ce gaz, il est clair que l'exposition professionnelle au formaldéhyde reste un sujet d'importance pour la santé des populations de travailleurs.

En Juin 2004, le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) a classé le formaldéhyde en catégorie 1 (cancérogène avéré chez l'homme). A la suite de ce classement, la Direction Générale du Travail (DGT - Ministère du Travail) a chargé l'Institut de veille sanitaire d'organiser une expertise scientifique sur les risques sanitaires liés à une exposition professionnelle au formaldéhyde, dans le cadre d'une révision du Tableau 43 des maladies professionnelles du régime général de la Sécurité sociale (lettre du 12 Juillet 2005, Annexe 1).

En application du principe, admis par la DGT, de la nécessaire séparation entre l'évaluation scientifique des risques professionnels et leur gestion, le Département santé travail (DST) de l'Institut de veille sanitaire (InVS) a proposé à la DGT une stratégie pour l'organisation d'une telle expertise scientifique et a constitué un groupe de travail pluridisciplinaire pour mener à bien ce mandat (Annexe 2).

Les experts ont été sollicités pour leur compétence dans différentes disciplines (épidémiologie, hygiène du travail, médecine du travail) ; ils ont complété une déclaration publique d'intérêt qui est consultable sur demande à l'Institut de veille sanitaire (Annexe 3).

Le groupe de travail (dont la liste des membres figure en tête de ce rapport) s'est réuni à trois reprises en 2006 (10 mars, 12 mai et 15 septembre) et a, de plus, participé à une conférence téléphonique (4 juillet). Dans un premier temps, le travail a été organisé et distribué entre les experts selon leur champ de compétence et ces derniers ont élaboré un pré-rapport qui a ensuite été discuté dans le groupe. Des compléments d'information ont été recherchés et des ajustements ont été effectués. Finalement le rapport final a été rédigé sur la base d'un consensus global quant à ses conclusions.

Après un rappel de quelques généralités sur le formaldéhyde, ce rapport présente dans un premier chapitre les données sur l'exposition professionnelle au formaldéhyde en France, puis traite dans les chapitres suivants des effets sanitaires potentiels sur l'homme selon quatre catégories distinctes : les pathologies cancéreuses, les pathologies non cancéreuses respiratoires, les affections cutanées et les troubles cognitifs.

Cette expertise représente une première expérimentation de séparation entre l'aspect scientifique et l'aspect « politique » de la gestion d'un risque sanitaire professionnel, qui, si elle se révèle concluante, sera poursuivie.

Le but du présent rapport est donc de fournir à la Commission 4 du Conseil supérieur de prévention des risques professionnels, les éléments scientifiques utiles à la modification éventuelle du Tableau 43 des maladies professionnelles en rapport avec le formaldéhyde, au vu des nouvelles connaissances, en particulier concernant le risque de cancer. Une synthèse de ces éléments sert de conclusion au rapport, accompagnée des recommandations du groupe d'experts.

1. Généralités : Le Formaldéhyde, utilisations, réglementation actuelle

Le formaldéhyde (N° CAS : 50-00-0) également appelé méthanal ou aldéhyde formique est un gaz incolore fortement irritant. Il est soluble dans l'eau et certains solvants organiques tel que l'éthanol, l'éther diéthylique. Les solutions aqueuses de formaldéhyde sont connues sous la dénomination de formaline et plus couramment de formol. Le formaldéhyde ainsi que les solutions aqueuses, même stabilisées, sont très inflammables et peuvent constituer avec l'air des mélanges explosifs. Le formaldéhyde est très réactif et polymérisé à froid, les réactions avec certains composés comme le phénol peuvent être violentes [1].

En 1990, la consommation annuelle française de formaldéhyde s'élevait à 100 000 tonnes [2], en 2004 les importations françaises ont atteint 47 916 tonnes en provenance essentiellement de pays de l'union Européenne [3]. Les données de production et des exportations françaises ne sont pas communicables en raison du secret statistique mais tout laisse penser qu'il y a tout au plus deux sociétés productrices de formaldéhyde en France. Le formaldéhyde est généralement obtenu industriellement par oxydation catalytique de l'alcool méthylique. C'est un intermédiaire de synthèse largement utilisé dans l'industrie chimique, pharmaceutique ou il intervient dans la fabrication d'engrais, de polymères, de produits phytosanitaires...

Dès la fin du 19e siècle, le formaldéhyde intervient dans l'élaboration de polymères tels que la galalithe ou « *pierre de lait* », sorte d'ivoire synthétique obtenue à partir de la caséine du lait et qui servait notamment à fabriquer des boutons. Ce type de production s'est arrêté en 1999. De nos jours, il est très employé pour la fabrication de diverses résines : urée- formaldéhyde, phénol-formaldéhyde, urée-formaldéhyde-mélamine... Ces résines phénoplastes ou aminoplastes servent à élaborer des vernis, des colles, des vitrificateurs... et interviennent très largement dans la fabrication des panneaux de bois : particules, contreplaqués, lamellés, parquets stratifiés... Elles sont également mises en œuvre lors de la fabrication de noyaux en fonderie [4], de l'imprégnation de papier, de tissus. Dans les années 70, les mousses urée-formol ont également été très utilisées dans l'isolation des constructions. Les nuisances liées à l'émission de formaldéhyde dans les habitations isolées par ce matériau ont largement contribué à l'interdiction de ce procédé dans différents pays industrialisés. En France ce type d'isolation semble aujourd'hui peu utilisé et a fait l'objet d'une réglementation spécifique en 1988 [5].

Les solutions de formaldéhyde à une concentration variant généralement de 30 à 50 % en poids sont utilisées comme agent désinfectant et conservateur dans de nombreuses préparations :

- Produits cosmétiques (shampoings, désinfectants, savons...) ;
- Produits d'entretien ménagers ;
- Produits industriels de désinfection et de nettoyage [6] ;
- Agent antimicrobien dans les fluides de coupe [7] ;
- Produits à usage médical et paramédical (liquide de Bouin, désinfectant, bactéricide...) [8] ;
- Produits vétérinaires (bactéricides, virucides, fongicides, conservateurs pour les fourrages ensilés...) [9] ;
- Liquide aseptisant utilisé lors d'embaumements ;
- ...

Les procédés de dégradation thermique, de combustion donnent lieu à l'émission de formaldéhyde. C'est ainsi que l'on a mis en évidence la présence de formaldéhyde lors de la cuisson d'aliments [10], dans les gaz d'échappement de véhicules automobiles [11] et dans la fumée de tabac [12].

En France le ministère du travail a fixé des valeurs limites d'exposition professionnelles (VLEP) indicatives qui définissent les niveaux de concentration à ne pas dépasser dans l'air des lieux de travail :

VLEP-8 heures (VME) : 0,5 ppm ou 0,61 mg/m³;

VLEP- court terme (VLE) : 1 ppm ou 1,23 mg/m³ mesurée sur une période de quinze minutes.

Pour mémoire, les valeurs limites d'exposition (VLE) actuellement recommandées aux USA (TLV-Stel) et en Allemagne (MAK), sont de 0,3 ppm. Il est important de noter que ces recommandations sont actuellement revues à la baisse aux USA où de nouvelles valeurs sont proposées par le NIOSH : 0,016 ppm pour la VME et 0,1 ppm pour la VLE.

Le dernier acte réglementaire français concernant le formaldéhyde est l'arrêté du 13 Juillet 2006 qui modifie l'arrêté du 5 Janvier 1993 fixant la liste des substances, préparations et procédés cancérogènes, en insérant à la fin de l'article premier de cet arrêté les mots « travaux exposant au formaldéhyde ».

Les affections provoquées par le formaldéhyde et ses polymères sont prises en charge au titre du Tableau 43 des maladies professionnelles du régime général de la Sécurité sociale depuis 1963 et au titre du Tableau 28 du régime agricole depuis 1955 (Annexe 4).

Références

- [1] Aldéhyde formique et solutions aqueuses. Fiche toxicologique N° 7, INRS, 2006, 8 p.
- [2] IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, 1995, Vol 65, 217 p.
- [3] Données de référence du commerce extérieur de la France, élaborées et publiées par la direction générale des douanes et droits indirects.
Disponible sur <http://lekiisque.finances.gouv.fr> (consulté le 6/06/2005).
- [4] Les fonderies : procédés de noyautage. Dossier médico-technique 55 TC 46, INRS, 1993, 8 p.
- [5] Arrêté interministériel du 06/05/1988 relatif à la teneur maximale en formaldéhyde provenant de l'injection des mousses urée-formol dans les locaux à usage d'habitation ou destiné à une occupation humaine permanente ou semi-permanente, Journal officiel "Lois et Décrets" du 08/05/1988, p. 6779.
- [6] Hecht G et al. Exposition aux produits chimiques dans l'industrie agro-alimentaire. Les risques professionnels lors d'opérations de nettoyage et de désinfection. Cahiers de Notes Documentaires, ND 2109-176-99, INRS, 1999.
- [7] Kleber G, Follmann W, Blaszkewicz M. Assessing the genotoxicity of industrial cutting fluids under conditions of use. *Toxicology Letter* 2004;151:211-217.
- [8] Rosenberg N. Asthme professionnel dû aux désinfectants employés en milieu hospitalier. Documents pour le médecin du travail, dossier 84 TR 26, INRS, 2000:435-443.
- [9] e-phy. Le catalogue des produits phytopharmaceutiques et de leurs usages des matières fertilisantes et des supports de culture homologués en France.
Disponible sur « <http://e-phy.agriculture.gouv.fr/> » (Site consulté le 7/06/2005).
- [10] Svendsen K, Jensen HN, Siversten I and Sjaastad AK. Exposure to cooking fumes in restaurant kitchens in Norway. *Ann Occup Hyg* 2002;46:395-400.
- [11] Diebold F, Hubert G, Limasset JC. Autobus urbains, exposition des conducteurs à la pollution produite par les gaz d'échappement des autres véhicules. Cahiers de Notes Documentaires, ND 1900-14-92, INRS, 1992.
- [12] Inserm expertise collective. Tabac : comprendre pour agir. Paris : Les éditions Inserm. (2004), 446 p.

2. Exposition professionnelle au formaldéhyde en France

En France, plusieurs sources d'information permettent d'appréhender différents aspects de l'exposition professionnelle au formaldéhyde.

1 – L'enquête Sumer-2003 [1] a été réalisée par le ministère du travail (Dares et Direction des relations du travail -Inspection médicale du travail) auprès de 1 792 médecins du travail qui ont évalué les expositions professionnelles de 49 984 salariés affiliés au régime général de Sécurité sociale, à la MSA et à plusieurs régimes particuliers (EDF-GDF, La Poste, SNCF et Air France), selon un plan d'échantillonnage. Cette enquête permet, après redressement sur l'ensemble de la population couverte, de dresser une cartographie des expositions des salariés à un grand nombre d'expositions professionnelles en France, dont le formaldéhyde à travers les questions 408 : formaldéhyde, et 433 : résines formophénoliques : urée-formol, mélamine-formol.

2 – L'étude européenne CAREX [2] permet d'estimer la prévalence des expositions professionnelles à des cancérogènes classés 1 ou 2A par le Circ, dans 15 pays de l'Union européenne durant les années 1990-1993 dans des populations salariés et non salariés. Cette étude multicentrique a été réalisée selon une méthode en plusieurs étapes : des premières estimations ont été obtenues en appliquant les données finlandaises et américaines par secteur industriel, aux données démographiques de ces différents secteurs dans chaque pays ; ensuite, des groupes d'experts nationaux ont révisé les résultats générés en tenant compte des spécificités nationales et ont corrigé ces premières estimations «brutes». La base de données permet d'estimer pour la France l'exposition au formaldéhyde par secteur d'activité pour la période 1990-1993.

3 - La base de données Colchic, créée en 1987 à l'instigation de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS), regroupe l'ensemble des mesures d'exposition effectuées par prélèvement et analyse de l'air des lieux de travail. Ces mesures sont réalisées par les huit laboratoires interrégionaux de chimie (LIC) des caisses régionales d'assurance maladie (Cram) et les laboratoires spécialisés de l'INRS. Tous les résultats archivés dans cette base ont été obtenus à l'aide de techniques de prélèvement et d'analyse de l'air des lieux de travail normalisées [3]. La base de données est gérée et maintenue par l'INRS [4,5]. Les informations contenues dans Colchic proviennent d'interventions menées pour des motifs très divers dans les établissements affiliés au régime général de la Sécurité sociale en France. Dans le cas des mesures d'exposition au formaldéhyde, ces demandes d'intervention provenaient des services préventions des Cram (51,2 %), des médecins du travail (21,1 %), des entreprises (18,5 %) et plus rarement des Comités hygiène sécurité-conditions de travail (CHSCT) pour 4,1 % des demandes. L'objectif de ces interventions consistait majoritairement à évaluer une exposition dans un but de prévention (Annexe 5). De ce fait, la base Colchic ne saurait prétendre à une description représentative de toutes les situations d'exposition professionnelle en France. Néanmoins, Colchic est un outil qui permet de repérer et de quantifier certaines situations d'exposition à des nuisances chimiques en milieu professionnel [4].

4 – L'enquête «CMR» réalisée en 2005 par l'INRS à la demande de la DGT (ex-DRT) (communication personnelle) avait pour objectif d'étudier la consommation annuelle de CMR en France. Pour cela, un échantillon stratifié d'environ 2 000 entreprises industrielles (utilisatrices primaires de formaldéhyde) appartenant à 30 secteurs sélectionnés par expertise a été interrogé. Cette enquête, dont les résultats ne sont pas encore publiés, permet de compléter les évaluations de prévalence de l'exposition aux CMR parmi les populations de salariés du régime général de Sécurité sociale.

2.1 Consommation

Selon les résultats de l'enquête CMR-INRS, la consommation de formaldéhyde en France se montait en 2005 à 126 352 tonnes. Près de la moitié de ce tonnage est utilisé dans le secteur de la fabrication d'autres produits chimiques organiques de base, notamment pour la synthèse de résines thermodurcissables : urée-formol, formo-phénolique... Les secteurs de la fabrication de produits agrochimiques et de la fabrication de produits chimiques à usage industriel consomment plus de 40 % de la quantité annuelle, pour la production de désinfectants, antimycosiques et conservateurs.

De très nombreux secteurs industriels sont concernés par l'utilisation de solution de formaldéhyde ou de résines : le tannage des cuirs, la fabrication des panneaux de bois, de colles et gélatine, de caoutchouc synthétique, de produits pharmaceutiques, de moules de fonderie, de colorants, de pigments, d'huiles essentielles, de parfums, de savons, de détergents, de peintures, d'engrais, d'aliments pour animaux...

D'après cette enquête, le formaldéhyde est en phase de substitution dans les secteurs de l'industrie pharmaceutique, des huiles essentielles, de la photographie et de l'industrie du cuir. Les dérivés de l'acide benzoïque et notamment le benzoate de sodium sont utilisés comme produits de remplacement.

2.2 Caractérisation des populations exposées

Les trois sources de données disponibles pour estimer le nombre de salariés exposés en France, sont la base de données Carex, l'enquête Sumer 2003 et l'étude CMR réalisée en 2005 par l'INRS.

Selon les résultats de l'étude Carex [2] il y avait en France 307 000 travailleurs potentiellement exposés au formaldéhyde durant la période 1990-1993. Les résultats de cette étude montraient que la moitié des travailleurs exposés au formaldéhyde appartenaient au secteur des activités de soins.

L'enquête Sumer 2003 évalue quant à elle à 193 000 le nombre de travailleurs salariés exposés au formaldéhyde [1] :

- 153 600 salariés seraient exposés à des solutions de formaldéhyde ;
- 39 400 salariés seraient exposés lors de la mise en œuvre de résines phénoplastes et/ou aminoplastes.

Comme dans Carex, la plus grande partie des salariés exposés appartient aux secteurs de la santé et des activités de soins : 62 423 salariés.

Selon les résultats de l'enquête CMR-INRS, ciblée sur 30 secteurs d'activités sélectionnés, le nombre de salariés exposés au formaldéhyde se monte à 41 874, dont 13 480 appartiennent au secteur de la fabrication de produits pharmaceutiques. Il faut préciser que le secteur de la santé n'a pas été inclus dans cette étude.

Chacune de ces trois sources d'information permet une description de la fréquence des expositions au formaldéhyde par secteur d'activité. Le tableau 1 ci-après, présente la répartition du nombre de salariés exposés en France par secteur d'activité estimée à partir des trois sources d'informations. Outre les divergences sur l'estimation globale de la prévalence d'exposition au formaldéhyde, on remarque certaines discordances dans les estimations provenant des trois sources. Par exemple, 4 992 salariés selon Sumer et 13 480 salariés pour l'enquête CMR-INRS sont exposés au formaldéhyde dans l'industrie pharmaceutique, aucune exposition selon Sumer dans l'industrie de fabrication des savons, alors que l'enquête CMR menée par l'INRS évalue à 8 450 le nombre de salariés exposés au formaldéhyde dans ce secteur. *A contrario*, l'enquête CMR-INRS estime à 326 le nombre de

salariés exposés au formaldéhyde dans le secteur des peintures et vernis, alors que Sumer 2003 en estime 1 291, 508 dans la métallurgie contre 5 551 selon Sumer. Les données issues de Carex, correspondant à une période très antérieure et portant sur l'ensemble des travailleurs (salariés et non salariés), sont pratiquement toujours supérieures aux données des deux autres sources (population de 25 millions alors que les deux autres couvrent seulement les personnes salariées, soit 16 millions). Les méthodologies d'évaluation et les populations étudiées, très différentes, comme on l'a vu plus haut, expliquent vraisemblablement une partie des ces différences.

Au total, il apparaît qu'aucune des sources de données disponibles en France aujourd'hui ne permet de décrire l'exhaustivité des professions ni des secteurs d'activité étant potentiellement exposés au formaldéhyde ; elles permettent toutefois de noter qu'un nombre important de secteurs d'activité sont concernés, dans des domaines très variés.

Tableau 1 - Principaux secteurs d'activités et nombre de salariés potentiellement exposés au formaldéhyde selon les estimations Sumer2003, Carex et INRS-CMR

Correspondance NAF rév. 1 2003	Sumer Formaldéhyde	Sumer Résines	Sumer Formaldéhyde et Résines	Carex	INRS CMR
Agriculture, sylviculture, pêche					6800
1 Agriculture, chasse, services annexes	1672				
2 Sylviculture, exploitation forestière, services annexes					
5 Pêche, aquaculture, services annexes	443				
Industries agricoles et alimentaires					2866
15 Industries alimentaires	7350				296
16 Industrie du tabac					
Industrie des biens de consommation					
18 Industrie de l'habillement et des fourrures					9917
19 Industrie du cuir et de la chaussure	314			1746	400
22 Édition, imprimerie, reproduction	1017	362	1379	100	
24.4 Industrie pharmaceutique	4992		4992		13480
24.5 Fabrication de savons, de parfums et de produits d'entretien					8450
29.7 Fabrication d'appareils domestiques					
32.3 Fabrication d'appareils de réception, enregistrement ou reproduction du son et de l'image		264	264		
33.4 Fabrication de matériels optique et photographique				1500	
33.5 Horlogerie				1600	
36 Fabrication de meubles ; industries diverses	1387	2878	4265		
Industrie automobile					
34 Industrie automobile	795	1753	2548		
+ fabrication d'autres matériels de transport				3200	
Industries des biens d'équipement					
28.1 Fabrication d'éléments en métal pour la construction					
28.2 Fabrication de réservoirs métalliques et de chaudières pour le chauffage central					
28.3 Chaudronnerie					
29.1 Fabrication d'équipements mécaniques					
29.2 Fabrication de machines d'usage général	279	533	812		
29.3 Fabrication de machines agricoles		323	323		
29.4 Fabrication de machines-outils					
29.5 Fabrication d'autres machines d'usage spécifique					
29.6 Fabrication d'armes et de munitions	251	485	736	1700	
30 Fabrication de machines de bureau et de matériel informatique					
31.1 Fabrication de moteurs, génératrices et transformateurs électriques					
32.2 Fabrication d'appareils d'émission et de transmission	265	314	579		
33.1 Fabrication de matériel médico-chirurgical et d'orthopédie	300	375	675		
33.2 Fabrication d'instruments de mesure et de contrôle	303		303		
33.3 Fabrication d'équipements de contrôle des processus industriels					
35 Fabrication d'autres matériels de transport	543	980	1523		

Tableau 1 (suite)

Correspondance NAF rév. 1 2003		Sumer Formaldéhyde	Sumer Résines	Sumer Formaldéhyde et Résines	Carex	INRS CMR
Industries des biens intermédiaires						
13	<i>Extraction de minérais métalliques</i>					
14	<i>Autres industries extractives</i>	331		331		
17	<i>Industrie textile</i>	267	828	1 095	6 816	
20	<i>Travail du bois et fabrication d'articles en bois</i>	819	1 489	2 308	4 249	1 123
21	<i>Industrie du papier et du carton</i>	844	1 649	2 493	642	494
24.1	<i>Industrie chimique de base</i>	2 272	1 667	3 939	5 100	6 479
24.2	<i>Fabrication de produits agrochimiques</i>	897		897		2 160
24.3	<i>Fabrication de peintures et vernis</i>	855	436	1 291		326
24.6	<i>Fabrication d'autres produits chimiques</i>	3 269	856	4 125	8 700	8 158
24.7	<i>Fabrication de fibres artificielles ou synthétiques</i>					
25	<i>Industrie du caoutchouc et des plastiques</i>	1 071	1 878	2 949	5 000	
26	<i>Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques</i>	935	1 176	2 111	776	
27	<i>Métallurgie</i>	1 062	4 489	5 551	2 115	508
28.4	<i>Forge, emboutissage, estampage ; métallurgie des poudres</i>					
28.5	<i>Traitements des métaux ; mécanique générale</i>	1 140		1 140		
28.6	<i>Fabrication de coutellerie, d'outillage et de quincaillerie</i>	267	275	542	4 050	
28.7	<i>Fabrication d'autres ouvrages en métaux</i>	287	1 980	2 267		
31.2	<i>Fabrication de matériel de distribution et de commande électrique</i>	229	781	1 010		
31.3	<i>Fabrication de fils et câbles isolés</i>		824	824		
31.4	<i>Fabrication d'accumulateurs et de piles électriques</i>		249	249		
31.5	<i>Fabrication de lampes et d'appareils d'éclairage</i>					
31.6	<i>Fabrication d'autres matériels électriques</i>					
32.1	<i>Fabrication de composants électroniques</i>	207		207		
37	<i>Récupération</i>					
Autres industries de fabrication						1074
Energie						
10	<i>Extraction de houille, de lignite et de tourbe</i>					
11	<i>Extraction d'hydrocarbures ; services annexes</i>				716	
12	<i>Extraction de minérais d'uranium</i>					
23	<i>Cokéfaction, raffinage, industries nucléaires</i>				393	
40	<i>Production et distribution d'électricité, de gaz et de chaleur</i>	377	48	425	192	
41	<i>Captage, traitement et distribution d'eau</i>				200	
Construction						
45	<i>Construction</i>	6 851	3 693	10 544	2 100	
Commerce						12 800
50	<i>Commerce et réparation automobile</i>	2 381	1 127	3 508		
51	<i>Commerce de gros et intermédiaires du commerce</i>	3 542	1 174	4 716		
52	<i>Commerce de détail et réparation d'articles domestiques</i>	6 456	1 193	7 649		

Tableau 1 (suite)

	Correspondance NAF rév. 1 2003	Sumer Formaldéhyde	Sumer Résines	Sumer Formaldéhyde et Résines	Carex	INRS CMR
Transports						
60	<i>Transports terrestres</i>	1 335	686	2 021	100	
61	<i>Transports par eau</i>					
62	<i>Transports aériens</i>		22	22		
63	<i>Services auxiliaires des transports</i>					
Activités financières						
65	<i>Intermédiation financière</i>	378		378		
66	<i>Assurance</i>				2 800	
67	<i>Auxiliaires financiers et d'assurance</i>					
Activités immobilières						
70	<i>Activités immobilières</i>	897		897		
Services aux entreprises						
64	<i>Postes et télécommunications</i>					
71	<i>Location sans opérateur</i>	545	475	1 020		
72	<i>Activités informatiques</i>					
73	<i>Recherche et développement</i>	10 490		10 490	6 260	
74	<i>Services fournis principalement aux entreprises</i>	7 775	2 172	9 947	300	
90	<i>Assainissement, voirie et gestion des déchets</i>	1063		1063	150	
Services aux particuliers						
55	<i>Hôtels et restaurants</i>					
92	<i>Activités récréatives, culturelles et sportives</i>					
93	<i>Services personnels</i>	10 036		10 036	59 220	
95	<i>Activités des ménages en tant qu'employeur de personnel domestique</i>					
96	<i>Activités indifférenciées des ménages en tant que producteurs de biens pour usage propre</i>					
97	<i>Activités indifférenciées des ménages en tant que producteurs de services pour usage propre</i>					
Éducation, santé, action sociale						
80	<i>Éducation</i>	2584	1235	3819	1080	
85	<i>Santé et action sociale</i>	62 035	388	62 423	15 0330	
Administration						
75	<i>Administration publique</i>	1 095	381	1 476		
91	<i>Activités associatives</i>	1 135		1 135	36	
99	<i>Activités extra-territoriales</i>					
Autres activités non répertoriées						2 397
TOTAL		153 638	39 438	193 076	307 025	41 874

2.3 Les données d'exposition au Formaldéhyde issues de la base Colchic

Malgré les réserves mentionnées ci-dessus, les données de Colchic apportent des informations factuelles très utiles et intéressantes sur les niveaux d'exposition associés à différentes activités et sur les opérations et tâches exposantes. Elles portent sur environ 8 000 résultats dans 800 établissements sur une période de 20 ans. Les détails sur les techniques et les conditions de prélèvement (prélèvements d'ambiance, individuels ou d'émission) et sur l'analyse de ces données sont fournis en Annexe 5.

Parmi les résultats globaux, il faut noter que si Colchic a enregistré une décroissance significative des concentrations en formaldéhyde au cours du temps (Annexe 5, figures 4 et 5) tant pour les prélèvements individuels que pour les prélèvements d'ambiance, on observe une proportion importante (28,1 %) de concentrations supérieures à la VME de 0,61 mg/m³ pour les prélèvements individuels. De la même manière, la proportion de résultats supérieurs à la VLCT de 1,23 mg/m³ atteint 14 % dans le cas des prélèvements individuels.

Par ailleurs, la base de données permet de caractériser les produits et procédés à l'origine de l'exposition (Capproex). Depuis environ 2 ans et demi, 1 284 données de type Capproex ont été renseignées : les solvants et réactifs de laboratoire, les résines thermodurcissables et les fumées de dégradation thermique sont à l'origine de plus de 50 % des expositions professionnelles au formaldéhyde contenues dans Colchic. Se reporter à l'annexe 5 pour le détail de l'analyse.

Une majorité des prélèvements intégrés dans Colchic, soient 30,3 %, a été effectuée dans des entreprises de la branche d'activités du bois, de l'ameublement, du textile. Les secteurs de la chimie, de la métallurgie et des services sont concernés de manière équivalente et représentent 55,4 % des résultats de mesures d'exposition au formaldéhyde. Les secteurs du commerce, du transport de l'énergie et du bâtiment ne représentent que 14,3 % des mesures. Les secteurs ont été regroupés en branche d'activité et l'analyse des données a permis de calculer, pour chaque branche d'activité, la probabilité de dépassement des VLEP. Les résultats (Annexe 5) indiquent des dépassements très fréquents de la VLCT dans toutes les branches d'activité avec des probabilités de dépassement allant de 7,7 % pour la métallurgie à 30,5 % pour le bois et l'ameublement. Les expositions varient en moyenne de 0,97 mg/m³, pour la métallurgie, à 4,12 mg/m³ pour la chimie. Si on se réfère à la VME de 0,61 mg/m³, on observe une situation similaire avec une exposition moyenne qui varie de 0,13 mg/m³, dans le commerce non alimentaire à 0,66 mg/m³ dans la branche « secteur II » incluant le secteur de la santé, du travail temporaire, de l'action sociale, les services de nettoyage et de désinfection et certaines autres activités de service. Les branches d'activités dont les niveaux d'exposition sont les plus élevés sont celles du bâtiment, des services (laboratoires d'analyses biologiques), du bois et de la chimie. (Annexe 5, Figure 8).

L'analyse la plus détaillée possible des données archivées dans Colchic concerne le type de tâche effectuée lors de la réalisation des mesures. En ce qui concerne le formaldéhyde, 209 tâches ont été caractérisées. La majorité des mesures, soient 60 %, concernent 19 tâches émergentes (Annexe 5, Tableau 9). Il est à noter que les opérations de stérilisation menées en milieu industriel se traduisent par des expositions plus fortes que celles relevées pour les opérations de stérilisation en milieu hospitalier. On note des différences notoires d'exposition au formaldéhyde en fonction des types de procédé utilisés. Des tâches très exposantes ont par ailleurs été identifiées dans les secteurs du BTP, des transports, de la chimie, du bois et de certains services (Annexe 5, Tableau 10).

Lors de la réalisation des mesures d'exposition au formaldéhyde, d'autres composés ont été prélevés et analysés simultanément. Compte tenu de la spécificité de la méthode de prélèvement mise en œuvre, il s'agit essentiellement d'aldéhydes (Annexe 5, Tableau 11). Ainsi pour l'aldéhyde acétique, il y a une probabilité de co-exposition avec le formaldéhyde de 10,1 % et dans le secteur de la transformation des matières plastiques cette probabilité de co-exposition est de 1,7 %. La probabilité de co-exposition la plus importante est celle du glutaraldéhyde dans le secteur des activités de soins en raison de son utilisation fréquente comme désinfectant en association ou non avec le formaldéhyde.

Lors des mesures d'exposition au formaldéhyde réalisées dans chaque établissement, d'autres agents chimiques ont également fait l'objet de mesures en utilisant des méthodes de prélèvement et d'analyse différentes de celles utilisées pour le formaldéhyde. Ainsi, au sein d'un établissement, il est probable qu'existent des co-expositions à d'autres agents chimiques qui, en raison d'une détermination non simultanée avec le formaldéhyde, sont qualifiées d'expositions associées. Plus de 150 agents chimiques ont été mesurés de manière simultanée dans des établissements où prédominait l'exposition au formaldéhyde. La liste des principaux agents chimiques identifiés et la probabilité d'une exposition associée au formaldéhyde, exprimée en pourcentages, est fournie en Annexe 5 (Tableau 12). On y retrouve notamment une exposition aux poussières de bois en association avec celle au formaldéhyde dans le secteur de la fabrication des panneaux de bois.

2.4 Conclusion

L'exploitation des quatre sources de données françaises sur les expositions professionnelles au formaldéhyde met tout d'abord en exergue le nombre très important de secteurs d'activités concernés par l'exposition professionnelle au formaldéhyde. Aucune de ces sources de données ne permet de décrire de façon exhaustive les secteurs d'activité et les professions exposées au formaldéhyde. Grâce à ces bases de données, on remarque néanmoins que les secteurs de la fabrication des panneaux de bois et les activités de soins (hôpitaux, laboratoires...) constituent l'essentiel des secteurs exposés. Les professions les plus fréquemment enregistrées lors de mesures d'exposition au formol (Colchic) sont celles des professions du secteur des activités de soins en relation avec les opérations de désinfection de salles, de stérilisation de matériel d'examen médical et de la réalisation d'examens d'anatomopathologie.

Malgré une baisse significative des expositions au formaldéhyde depuis 1987, les situations d'exposition, analysées en termes de dépassement des VLEP recommandées, restent préoccupantes dans pratiquement tous les secteurs d'activités.

Outre les sources primaires d'exposition qui correspondent à l'utilisation de produits fabriqués intentionnellement à base de formaldéhyde (résines, désinfectants...) il ne faut pas négliger les sources secondaires d'exposition que constituent notamment les phénomènes de dégradation thermique (matières plastiques) ou de combustion (gaz d'échappement).

La co-exposition à d'autres aldéhydes est présente dans un grand nombre de secteurs d'activités concernés par l'exposition au formaldéhyde, c'est particulièrement le cas dans les établissements appartenant au secteur des activités de soins. L'exposition associée à d'autres agents chimiques est également prédominante dans un grand nombre d'activités.

Références

- [1] Dares, Enquête SUMER 2003, les expositions aux produits cancérogènes, mutagènes, reprotoxiques (en préparation).
- [2] Vincent R, Kauppinen T, Toikkanen J, Pedersen D, Young R, Kogevinas M. Carex, Système international d'information sur l'exposition professionnelle aux agents cancérogènes en Europe. Cahiers de Notes Documentaires de l'INRS, ND 2113-176-99, 1999, 176, pp. 49-58.
- [3] Metropol, Recueil des méthodes de prélèvement et d'analyse de l'air, Fiche 001-Aldéhydes, INRS. Disponible sur « <http://www.inrs.fr/> (site consulté le 7/06/2005).
- [4] Vincent R, Jeandel B. Apport de la base de données Colchic dans le repérage des nuisances chimiques en milieu professionnel. *Revue de Médecine du travail* 1997;4 :174-176.
- [5] Vincent R, Jeandel B, Colchic, Occupational exposure to chemical agents database : current content and development perspectives. *Appl Occup Environ Hyg* 2001;16(2):115-121.

3. Exposition au formaldéhyde et risque de cancer

Le Centre international de recherche sur le cancer a récemment réévalué le formaldéhyde, qui l'a classé dans le groupe 1 des substances cancérogènes pour l'homme [1]. Les indications de cancérogénicité chez l'homme ont été considérées comme suffisantes pour le cancer du nasopharynx, fortes mais non suffisantes pour les leucémies, et limitées pour les cancers naso-sinusiens.

De nombreuses études épidémiologiques ont évalué le risque de cancer associé à l'exposition au formaldéhyde. Ces études ont été analysées de façon détaillée dans la monographie du Circ, et seuls les principaux résultats seront résumés ici. La discussion sera centrée sur les cancers du nasopharynx, les leucémies et les cancers naso-sinusiens qui sont à la fois les cancers les plus étudiés et pour lesquels il existe le plus d'éléments en faveur d'un effet cancérogène du formaldéhyde. Bien que plusieurs études aient mis en évidence des associations entre exposition au formaldéhyde et d'autres localisations de cancer (notamment cancers de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx, du larynx, du poumon, du pancréas et du cerveau), les résultats ne sont pas dans l'ensemble suffisamment cohérents pour étayer l'hypothèse d'une relation causale pour ces cancers.

Plus de 20 études de cohorte ont concerné des travailleurs exposés au formaldéhyde. Ces études portent soit sur des professionnels exposés (embaumeurs et anatomopathologistes principalement), soit sur des travailleurs de l'industrie. Les trois principales cohortes de travailleurs de l'industrie sont : la cohorte du National Cancer Institute des USA (NCI) qui concerne les travailleurs de 10 usines produisant ou utilisant du formaldéhyde ; la cohorte du National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) des USA, qui porte sur des travailleurs du textile exposés au formaldéhyde ; la cohorte des travailleurs britanniques de l'industrie chimique. Ces trois cohortes ont fait l'objet d'analyses successives, et seuls les résultats des publications les plus récentes sont pris en compte. Une étude réalisée au Danemark, portant sur les travailleurs d'entreprises utilisant du formaldéhyde et pour lesquels un cancer avait été diagnostiqué entre 1970 et 1984, a permis de calculer des rapports standardisés d'incidence proportionnelle pour plusieurs localisations de cancer. Enfin, une étude américaine (mortalité proportionnelle) a porté sur plus de 4 000 décès survenus chez des embaumeurs ou entrepreneurs de pompes funèbres. Les principales caractéristiques de ces études et leurs résultats sont résumés dans le tableau 1. Les autres études de cohorte portent sur des effectifs moins importants.

Plusieurs études cas-témoins ont également étudié la relation entre formaldéhyde et différents sites de cancer, en particulier les cancers du nasopharynx et des cavités naso-sinusniennes. Pour ces cancers rares, les études cas-témoins ont l'avantage d'avoir une puissance statistique supérieure à celle des études de cohorte, dans lesquelles le nombre de cas observés et attendus est souvent trop faible pour aboutir à une conclusion ferme. Leurs résultats seront présentés dans les paragraphes correspondants.

3.1 Cancer du nasopharynx

Un excès significatif de décès par cancer du nasopharynx a été observé dans la cohorte du NCI, qui est la plus importante cohorte de travailleurs de l'industrie du formaldéhyde [3]. Le SMR, basé sur 8 cas observés, est de 2,1 (IC à 95 % : 1,05-4,21) chez les sujets exposés. Les expositions au formaldéhyde et à 11 autres substances potentiellement cancérogènes ont été évaluées par des hygiénistes industriels spécialisés grâce à l'analyse des calendriers professionnels et des tâches exécutées. Différents indices d'exposition ont été calculés (exposition cumulée (ppm-années), pics d'exposition, durée d'exposition (années) et

intensité moyenne d'exposition (ppm)). Dans une analyse interne, les risques relatifs associés à ces indices d'exposition ont été calculés à l'aide de régressions de Poisson, avec ajustement sur l'année calendaire, l'âge, le sexe, la «race» et la catégorie de salaire. Le risque relatif de décès par cancer du nasopharynx augmente significativement en fonction des pics d'exposition ($p<0,001$) et de l'exposition cumulée ($p=0,025$), et de façon moins nette avec l'intensité moyenne d'exposition ($p=0,066$). En revanche, la relation avec la durée d'exposition n'est pas significative ($p=0,147$). Les RR ne sont pas modifiés après prise en compte de l'exposition aux 11 autres nuisances potentiellement cancérogènes, sauf après ajustement sur la mélamine où ils sont légèrement abaissés. Cependant, après ajustement sur l'exposition à la mélamine, les tests de tendance restent significatifs pour les pics d'exposition ($p<0,001$), l'exposition cumulée ($p=0,006$) et une tendance significative est également notée pour l'exposition moyenne ($p=0,0021$). Les auteurs indiquent également que l'association observée entre exposition au formaldéhyde et cancer du nasopharynx subsiste dans des analyses ajustées sur l'usine.

Les données de la cohorte du NCI ont été ré analysées par Marsh et Youk [8]. Cette publication est postérieure à la monographie du Circ. Dans cette nouvelle analyse, comme la majorité des décès par cancer du nasopharynx sont observés dans une des 10 usines (usine 1), les données de l'usine 1 et des neuf autres usines regroupées sont analysées séparément. Cette démarche pose problème, car il s'agit de l'utilisation d'une information *a posteriori*. Il n'est pas étonnant pour un cancer aussi rare d'observer une distribution inégale des cas dans les différentes usines, et l'intérêt d'une cohorte multicentrique est précisément de permettre par regroupement l'observation d'un nombre plus important de cas. Au-delà de ces réserves méthodologiques, on constate que les résultats correspondant aux usines 2 à 10, bien que non significatifs en raison des faibles effectifs dus à l'analyse séparée, ne sont pas sensiblement différents de ceux observés dans l'usine 1. Les SMR sont calculés en prenant deux populations de référence (USA et régionale). Quelle que soit la population de référence, les SMR de l'usine 1 sont très élevés chez les exposés, alors qu'ils ne sont pas significativement différents de 1 sans les autres usines. Cependant, dans les analyses en fonction de différents indices d'exposition (les plus informatives d'un point de vue étiologique), les SMR augmentent avec les niveaux d'exposition, clairement dans l'usine 1, mais également dans les neuf autres usines (bien qu'ils ne soient pas significativement différents de 1). Les catégories d'exposition ont été recalculées par les auteurs, ce qui ne modifie pas les résultats. Des risques relatifs sont également calculés (comparaisons internes) séparément pour l'usine 1 vs usines 2 -10. Les RR augmentent avec le niveau d'exposition dans l'usine 1, mais on observe également une tendance dans les usines 2-10, bien qu'on se heurte ici aussi à un manque de puissance. En conclusion, cette ré-analyse n'apporte aucun élément décisif permettant d'infirmer les résultats originaux.

Des excès non significatifs de cancers du nasopharynx ont été également observés dans l'étude américaine portant sur les embaumeurs [7] et dans l'étude danoise portant sur les travailleurs d'entreprises utilisant du formaldéhyde [6]. En revanche, dans les deux autres principales études de cohorte de travailleurs industriels, le nombre observé de cancers du nasopharynx est inférieur au nombre attendu [4,5]. Les déficits sont cependant faibles : 1 cas observé contre 2 attendus dans la cohorte de travailleurs britanniques, aucun cas (0,96 attendu) dans la cohorte de travailleurs du textile. Dans plusieurs autres études de cohorte, aucun cas de cancer du nasopharynx n'est observé, sans que les nombres attendus soient indiqués. Les cancers du nasopharynx étant des cancers rares, ces études manquent de puissance pour détecter un excès, et les nombres attendus sont probablement faibles. Il est possible de les estimer approximativement à partir du nombre de cas attendus de cancers du poumon (indiqué dans toutes ces études) et du rapport entre les nombres attendus de cancers du nasopharynx et de cancers du poumon, calculé à partir des études présentant des nombres attendus pour ces deux localisations [3-7]. Ce rapport est d'environ 0,6 %. Le tableau 2 résume les résultats des études de cohorte sur les cancers du nasopharynx. Sur les cohortes présentant des nombres observés et attendus, le nombre total de cancers du

nasopharynx observés est de 17 contre 11,7 attendus. Sur les cohortes ne présentant que des nombres observés, en estimant le nombre attendu à partir du nombre attendu de cancers du poumon, on observe un cas contre 1,3 cas attendus. Au total, sur l'ensemble des cohortes présentant des résultats sur les cancers du nasopharynx, 18 cas sont observés contre 13 attendus. Dans les deux cohortes ne présentant pas de résultats, une cohorte de pathologistes [16] et une cohorte de travailleurs de la fabrication de résines [17], les nombres attendus estimés sont inférieurs à 0,5. Bien qu'il ne s'agisse pas d'une méta-analyse formelle, ce rapide calcul permet de montrer que sur l'ensemble des études de cohorte, le nombre de cas observé de cancer du nasopharynx est supérieur de plus de 30 % au nombre attendu.

Sept études cas-témoins (tableau 3) ont évalué la relation entre exposition au formaldéhyde et cancer du nasopharynx [18-24]. Deux de ces études ne mettent pas en évidence d'association significative [18,23]. Olsen et al. [18] observent un OR de 2,6 (IC à 95 % : 0,3-21,9) pour les femmes mais de 0,7 (IC à 95 % : 0,3-1,7) pour les hommes. Dans une étude portant sur les Chinois de Malaisie, une population à haut risque de cancer du nasopharynx [23], l'OR brut associé à l'exposition au formaldéhyde est de 1,24 (IC à 95 % : 0,67-2,32), mais devient inférieur à 1 après ajustement sur le tabac et les facteurs alimentaires (OR=0,71 ; IC à 95 % : 0,34-1,43). Aucune relation avec la durée d'exposition n'est observée.

En revanche, dans cinq études l'exposition au formaldéhyde est associée à un risque élevé de cancer du nasopharynx, avec pour plusieurs d'entre elles des indications d'une relation dose-effet.

Dans l'étude de Vaughan et al. [19], le risque de cancer du nasopharynx augmente, non significativement, avec le niveau, la durée et le score d'exposition cumulée. Pour le score d'exposition cumulée le plus élevé, l'OR est de 2,1 (IC à 95 % : 0,6-7,8). L'estimation n'est pas modifiée lorsqu'une période d'induction de 15 ans est prise en compte.

Dans l'étude de Roush et al. [20], l'OR augmente lorsque les critères d'exposition deviennent plus restrictifs. L'OR est de 1,0 (IC à 95 % : 0,6-1,7) pour les hommes probablement exposés la plus grande partie de leur vie professionnelle, de 1,4 (IC à 95 % : 0,6-3,1) pour ceux exposés la plus grande partie de leur vie professionnelle, et probablement exposés à un niveau élevé à un moment donné, et de 2,3 (IC à 95 % : 0,9-6,0) pour les hommes exposés la plus grande partie de leur vie professionnelle et probablement exposés à un niveau élevé au moins 20 ans avant le décès.

Dans une étude réalisée aux Philippines [21], le risque de cancer du nasopharynx augmente avec le temps écoulé depuis la première exposition au formaldéhyde. Après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels, un OR de 4,0 (IC à 95 % : 1,3-12,3) est observé pour une première exposition 25 ans ou plus avant le diagnostic.

Dans une étude multicentrique [22] portant sur 196 cas identifiés à partir de 5 registres du cancer aux USA, l'OR associé à l'exposition au formaldéhyde est de 1,3 (IC à 95 % : 0,8-2,1), et de 2,1 (IC à 95 % : 1,0-4,5) pour une durée d'exposition de plus de 18 ans. Des analyses plus détaillées (après exclusion des carcinomes indifférenciés ou non kératinisants) montrent que le risque augmente significativement avec la durée d'exposition ($p=0,014$) et l'exposition cumulée au formaldéhyde ($p=0,033$). Pour une durée d'exposition supérieure à 18 ans et pour une exposition cumulée supérieure à 1,1 ppm.année, les OR sont respectivement de 2,7 (IC à 95 % : 1,2-6,0) et de 3,0 (IC à 95 % : 1,3-6,6). Aucune relation n'est observée avec le niveau maximum d'exposition. Les résultats ne sont pas modifiés lorsque les expositions les plus récentes (dans les 10 ans précédent le diagnostic) sont ignorées, ou après ajustement sur l'exposition aux poussières de bois.

Dans une étude réalisée à Taïwan [24], l'OR associé à l'exposition au formaldéhyde est de 1,4 (IC à 95 % 0,93-2,2). Le risque augmente avec la durée d'exposition ($p=0,08$), avec un OR de 1,6 (IC à 95 % 0,91-2,9) pour une durée supérieure à 10 ans, et avec le score d'exposition cumulée ($p=0,10$), avec un OR de 1,5 (IC à 95 % 0,88-2,7) pour la catégorie la plus élevée. La relation avec la durée d'exposition disparaît cependant après exclusion des expositions les plus récentes (dans les 10 ans précédent le diagnostic). Lorsque l'analyse est restreinte aux sujets séropositifs pour le virus d'Epstein-Barr, l'association avec l'exposition au formaldéhyde est plus forte et significative (OR=2,7 ; IC à 95 % 1,2-6,2), mais aucune relation positive avec la durée ou le niveau d'exposition n'est observée. Un ajustement complémentaire sur l'exposition aux poussières de bois ou aux solvants organiques ne modifie pas les associations observées.

Les méta-analyses [25-27] qui ont évalué le risque de cancer du nasopharynx lié à l'exposition au formaldéhyde sont relativement anciennes et ne prennent pas en compte les données les plus récentes : la dernière [2] analyse les études publiées jusqu'en 1995. Toutes estiment cependant pour l'ensemble des études (cas-témoins + cohortes) un risque relatif combiné significativement supérieur à 1.

En conclusion, le nasopharynx est la localisation pour laquelle il existe le plus d'arguments en faveur d'une relation entre exposition au formaldéhyde et cancer. L'observation d'un excès de décès et d'une relation exposition effet dans l'étude de cohorte la plus informative est un argument très fort en faveur de l'effet cancérogène du formaldéhyde. Ces résultats sont de plus confirmés par plusieurs études cas-témoins. L'ensemble des résultats épidémiologiques permet donc de conclure à l'existence d'une association causale entre exposition au formaldéhyde et cancer du nasopharynx.

3.2 Leucémies

Des excès de décès par leucémie, principalement par leucémie myéloïde, ont été observés dans la plupart des cohortes d'embaumeurs, travailleurs de services funéraires ou anatomo-pathologistes [7,9-12,16]. Ces excès sont dans chaque étude basés sur un faible nombre de cas, et ne sont statistiquement significatifs que dans l'étude de Hayes et al. [7]. Cependant, dans une méta-analyse récente [28], le risque relatif de leucémie estimé est significativement augmenté pour les embaumeurs (mRR=1,6 ; IC à 95 % : 1,2-6,0) et pour les anatomo-pathologistes (mRR=1,4 ; IC à 95 % : 1,0-1,9). En revanche, pour les travailleurs industriels, le RR combiné est de 0,9 (IC à 95 % : 0,8-1,0). Sur l'ensemble des études, le risque relatif associé à l'exposition au formaldéhyde est de 1,1 (IC à 95 % : 1,0-1,2).

Bien que globalement on n'observe pas d'excès de leucémie dans les cohortes industrielles, deux des études les plus informatives donnent des éléments en faveur d'une association entre exposition au formaldéhyde et leucémie.

Dans la cohorte américaine de travailleurs industriels [2], la mortalité par leucémie chez les exposés n'excède pas celle de la population générale (SMR=0,85 ; IC à 95 % : 0,67-1,09), mais des relations dose-effet significatives sont observées dans l'analyse interne. Le risque de leucémie, particulièrement de leucémie myéloïde, augmente significativement avec les pics d'exposition au formaldéhyde ($p=0,009$), et dans une moindre mesure, avec l'intensité moyenne d'exposition ($p=0,088$). Les risques relatifs associés à des pics d'exposition supérieurs à 4 ppm et à une intensité moyenne d'exposition de 1 ppm ou plus sont respectivement de 3,46 (IC à 95 % : 1,27-9,43) et 2,49 (IC à 95 % : 1,03-6,03).

Dans la cohorte américaine de travailleurs du textile [4], un excès de décès par leucémie, particulièrement par leucémie myéloïde est également observé. Les SMR augmentent avec

la durée d'exposition et avec le temps écoulé depuis le début d'exposition, et pour les travailleurs exposés plus de 10 ans depuis 20 ans ou plus le SMR est de 1,92 (IC à 95 % : 1,08-3,17) pour les leucémies et de 2,55 (IC à 95 % : 1,10 -5,03) pour les leucémies myéloïdes.

Aucun excès de décès par leucémie n'est cependant observé dans la cohorte des travailleurs britanniques de l'industrie chimique [5], étude de bonne qualité qui avec 34 cas attendus au total et 11 cas attendus chez les fortement exposés a une puissance suffisante pour mettre en évidence une surmortalité. L'étude des travailleurs danois ne met pas non plus en évidence d'excès de leucémie [6]. Les différents types de leucémie ne sont cependant pas distingués.

Une étude cas-témoins en population a permis d'évaluer l'association entre exposition au formaldéhyde et leucémie en fonction du type histologique détaillé et de l'intensité d'exposition [29]. Pour l'ensemble des leucémies, l'OR associé à une exposition faible au formaldéhyde est de 1,0 (IC à 95 % : 0,7-1,4) et de 0,7 (IC à 95 % : 0,2-2,6) pour une exposition élevée. Pour les leucémies myéloïdes chroniques ces OR sont respectivement de 1,3 (IC à 95 % : 0,6-3,1) et de 2,9 (IC à 95 % : 0,3-24,5), ce dernier basé sur seulement un cas exposé. Aucune association n'est mise en évidence entre exposition au formaldéhyde et les autres types de leucémie (myéloïde aiguë, lymphoïde ou syndrome myélodysplasique).

Par ailleurs, les données actuellement disponibles ne permettent pas d'identifier le mécanisme par lequel le formaldéhyde pourrait induire des leucémies chez l'homme [1].

En conclusion, malgré les résultats dans l'ensemble plutôt positifs des études épidémiologiques, l'absence d'excès de leucémies dans une étude informative et le manque d'éléments de plausibilité biologique amènent à considérer qu'une relation causale entre exposition au formaldéhyde et leucémie n'est pas établie avec suffisamment de certitude.

3.3 Cancers naso-sinusiens

Plusieurs études cas-témoins ont évalué l'association entre exposition au formaldéhyde et cancer naso-sinusien. Les données de 12 études cas-témoins sur ces cancers, réalisées dans 7 pays (Pays-Bas, France, Suède, Italie, Allemagne, Etats-Unis, Chine) ont été réunies pour une analyse combinée sur les expositions professionnelles [30]. L'analyse porte au total sur 930 cas (dont 432 carcinomes épidermoïdes et 195 adénocarcinomes) et 3136 témoins. Afin d'homogénéiser l'évaluation des expositions dans les différentes études, les histoires professionnelles ont été recodés avec une classification unique pour les professions et les branches d'activité. Les expositions professionnelles ont ensuite été évaluées à l'aide d'une matrice emplois-expositions spécifique, concernant les substances suivantes : formaldéhyde, poussières de bois, amiante, fibres minérales artificielles, de cuir, de farine, de textile, de charbon et de silice.

Après ajustement sur l'exposition aux poussières de bois, des risques significativement élevés d'adénocarcinome sont observés chez les hommes et les femmes exposés au formaldéhyde. Le risque augmente avec le niveau d'exposition, la durée et la probabilité d'exposition. Les odds-ratios associés au niveau d'exposition cumulée le plus élevé sont de 3.0 (IC=1.5-5.7) chez les hommes et 5.8 (IC=1.7-19.4) chez les femmes. Une analyse restreinte aux sujets non exposés au bois met également en évidence des odds-ratios élevés bien que non significatifs chez les hommes, augmentant avec le niveau d'exposition, et un odds-ratio significativement supérieur à 1 chez les femmes. Pour les carcinomes épidermoïdes, aucune association claire n'est observée avec le niveau cumulé d'exposition au formaldéhyde. Cependant, un risque élevé de carcinome épidermoïde est associé à une probabilité élevée d'exposition au formaldéhyde chez hommes (OR=2.5, IC=0.6-10.1) et les

femmes (OR=3,5, IC=1,2-10,5). Chez les hommes, le risque de carcinome épidermoïde est également augmenté pour des expositions de plus de 30 ans au formaldéhyde.

Deux autres études cas-témoins non incluses dans cette analyse combinée ont étudié l'association entre formaldéhyde et cancer naso-sinusien. Une étude danoise [18] a mis en évidence un risque significativement élevé de cancer naso-sinusien, tous types histologiques confondus, chez les hommes exposés au formaldéhyde (OR=2,8 ; IC à 95 % : 1,8-4,3). Cependant, après ajustement sur l'exposition à la poussière de bois, l'OR (1,6; IC à 95 % : 0,7-3,6) n'était plus significatif. Dans une analyse ultérieure de ces données [31] prenant en compte le type histologique, l'OR associé à une exposition au formaldéhyde (débutant au moins 10 ans avant le diagnostic) et ajusté sur l'exposition au bois est de 2,4 (IC à 95 % : 0,8-7,4) pour les carcinomes épidermoïdes et de 1,8 (IC à 95 % : 0,5-6,0) pour les adénocarcinomes. Cependant, pour les adénocarcinomes, seul un cas avait été exposé au formaldéhyde sans être exposé au bois. Une étude effectuée aux Etats-Unis [20] ne met pas en évidence d'association significative (les types histologiques ne sont pas distingués). L'OR pour les hommes exposés à un niveau élevé 20 ans ou plus avant le décès est de 1,5 (IC à 95 % : 0,6-3,9), les définitions moins restrictives de l'exposition amenant à des OR inférieurs ou égaux à 1.

Les résultats des études de cohorte pour les cancers naso-sinusiens sont résumés dans le tableau 4. L'étude des travailleurs danois exposés au formaldéhyde met également en évidence un excès significatif de cancers naso-sinusiens (SPIR=2,3 ; IC à 95 % : 1,3-4,0), plus marqué chez les ouvriers (considérés comme plus fortement exposés), qu'ils aient ou non une exposition concomitante aux poussières de bois.

En revanche, aucun excès de cancer naso-sinusien n'est observé dans les trois principales cohortes de travailleurs de l'industrie (5 cas observés au total contre 5 attendus). Aucun cas de cancer naso-sinusien n'est observé dans les cohortes d'embaumeurs ou d'anatomopathologistes qui rapportent des résultats sur cette localisation de cancer (contre au total 3,5 cas attendus).

Dans leur ensemble, les résultats des études cas-témoins suggèrent donc l'existence d'une association entre formaldéhyde et cancer naso-sinusien, alors que les études de cohorte sont globalement négatives. Les études de cohorte manquent néanmoins de puissance pour mettre en évidence un excès pour un cancer aussi rare. Dans la plupart de ces études, le nombre de cas attendus est inférieur à 1. La puissance statistique est encore plus faible si l'on suppose que l'association avec l'exposition au formaldéhyde est limitée à une sous-localisation (les fosses nasales) ou à un type histologique.

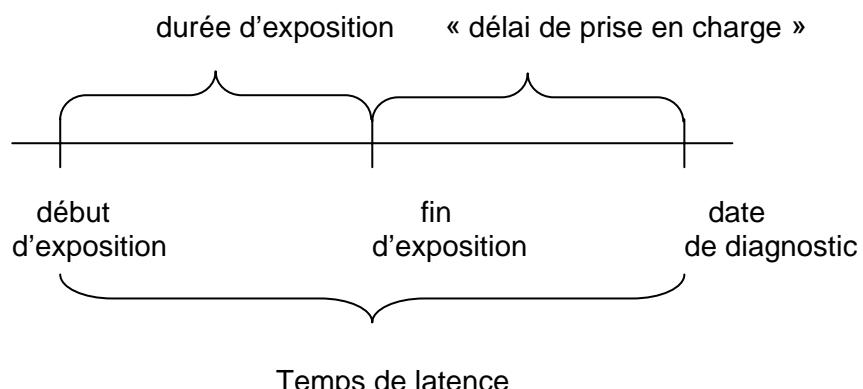
Les études cas-témoins mettent effectivement en évidence une association avec l'exposition au formaldéhyde plus marquée pour les adénocarcinomes naso-sinusiens que pour les carcinomes épidermoïdes. Cependant l'exposition aux poussières de bois est associée à une très forte augmentation du risque d'adénocarcinome, et en raison de cette forte association, il est difficile d'évaluer un effet propre du formaldéhyde sur ce type de cancer, presque tous les cas étant exposés au bois. Un effet de confusion résiduel dû aux poussières de bois ne peut donc être exclu.

En raison de la discordance entre les résultats des études de cohorte et des études cas-témoins, et de l'impossibilité d'exclure l'existence d'un biais de confusion lié à l'exposition aux poussières de bois dans les études positives, il n'est donc pas possible de conclure à une association causale entre exposition au formaldéhyde et cancer naso-sinusien.

3.4 Eléments pour l'élaboration d'un tableau des maladies professionnelles

Les études épidémiologiques disponibles permettent de conclure à une association causale entre exposition au formaldéhyde et cancer du nasopharynx. Les effets de l'exposition au formaldéhyde sur le risque de cancer du nasopharynx peuvent dépendre de plusieurs paramètres temporels.

Un certain temps de latence est nécessaire avant que l'effet cancérogène puisse s'exprimer, et on considère en général que des expositions trop récentes, survenues dans la période (variable selon le type de cancer et le cancérogène) précédant immédiatement le diagnostic, ne sont pas associées à la survenue de la maladie. Pour déterminer la durée de cette période de latence, il faut analyser le risque de cancer en fonction du temps écoulé entre le début de l'exposition et le diagnostic. On peut également envisager que les effets de l'exposition ne persistent que pendant une durée limitée, et que le cancer ne peut être imputé à des expositions trop anciennes, qui ont cessé longtemps avant le diagnostic. Pour déterminer la durée de cette période, le risque de cancer doit être analysé en fonction du temps écoulé entre la fin de l'exposition et le diagnostic (correspondant au délai de prise en charge des tableaux de maladies professionnelles). Enfin, une certaine durée ou intensité d'exposition peut être nécessaire pour que l'effet cancérogène puisse s'exprimer. Il faut noter que ces différents paramètres sont liés entre eux, sont également liés à l'âge au début ou à la fin de l'exposition, qui peuvent aussi avoir un effet modificateur, et peuvent dépendre de l'intensité de l'exposition. Les études épidémiologiques ne disposent pas souvent d'effectifs suffisants pour évaluer leur rôle propre.



Les résultats des études épidémiologiques pouvant donner des éléments sur la durée minimale d'exposition nécessaire, la période de latence et la durée pendant laquelle persistent les effets du formaldéhyde sont décrits ci-dessous.

Seules trois études cas-témoins et la cohorte du NCI donnent des estimations du risque relatif en fonction de la durée d'exposition. Dans l'étude de West et al. [21], l'OR le plus élevé est observé pour les durées d'expositions les plus courtes ; lorsque les durées d'expositions sont calculées avec un décalage de 10 ans, les OR augmentent avec la durée, mais un OR de 1,6 est néanmoins observé pour une durée d'exposition inférieure à 15 ans. Des OR supérieurs à 1 sont également associés aux expositions de 10 ans ou moins dans l'étude d'Hildesheim et al. [24], en particulier chez les sujets avec une forte intensité moyenne d'exposition (OR=2,1) ou une forte probabilité d'exposition (OR=2,6). Dans l'étude de Vaughan et al. [22], l'OR associé à une durée d'exposition de 5 ans ou moins est inférieur à 1 (tableau 3), mais un OR élevé (OR=2,0) est observé pour cette même durée lorsque l'analyse est restreinte aux expositions probables ou certaines. En revanche, aucune augmentation de risque n'est observée pour des expositions de moins de 15 ans dans la

cohorte du NCI (tableau 1). La relation entre durée d'exposition et risque de cancer du nasopharynx n'est cependant pas significative dans la cohorte du NCI, et l'association observée avec les pics d'exposition dans cette étude montre que la durée n'est sans doute pas l'indicateur d'exposition le plus pertinent.

Il est donc difficile de déduire des données épidémiologiques une durée d'exposition minimum en deçà de laquelle le risque de cancer du nasopharynx ne serait pas augmenté, et plusieurs éléments indiquent que des expositions intenses de courte durée pourraient avoir un effet.

Plusieurs études prennent en compte le temps écoulé depuis le début de l'exposition. Deux études cas-témoins [20,21] mettent en évidence un risque relatif de cancer du nasopharynx plus élevé pour des expositions ayant débuté plus de 20 ans avant le diagnostic. Ceci n'est cependant pas confirmé par l'étude d'Hildesheim et al. [24] dans laquelle l'OR est plus élevé pour les expositions les plus récentes (moins de 20 ans avant le diagnostic), Vaughan et al. [22] indiquent que la prise en compte d'une période de latence de 10 ans ne modifie pas les résultats. Dans la cohorte du NCI, les analyses ont été effectuées en faisant l'hypothèse d'un temps de latence de 15 ans (les expositions sont calculées avec un décalage de 15 ans), mais les auteurs précisent que l'utilisation de décalages différents, variant entre 2 et 20 ans, n'apportait pas de changements importants. Les résultats correspondant à ces différentes hypothèses sur le temps de latence ne sont cependant pas présentés. Les informations issues des études épidémiologiques ne sont donc pas suffisantes pour déterminer la période de latence la plus pertinente. Globalement, le risque de cancer du nasopharynx semble augmenté 10 ou 20 ans après le début de l'exposition au formaldéhyde, mais rien ne permet d'exclure le rôle éventuel d'expositions plus récentes.

Aucune étude ne donne d'estimation du risque relatif de cancer du nasopharynx selon le temps écoulé depuis la fin de l'exposition au formaldéhyde. Pour déterminer le délai de prise en charge, il serait nécessaire de disposer des risques relatifs associés à différents intervalles de temps depuis la fin de l'exposition, et d'examiner pour quels intervalles le risque relatif reste supérieur à 1. Le temps écoulé depuis la fin de l'exposition est de façon générale rarement examiné, car il est nécessaire de disposer d'un nombre suffisant de sujets pour lesquels l'exposition a cessé depuis une longue période, ce qui est rarement le cas dans les études épidémiologiques.

Cependant, les données sur les cancérogènes respiratoires les plus étudiés (comme l'amiante et le tabac) montrent que l'augmentation de risque liée à l'exposition subsiste longtemps après que l'exposition ait cessé. Même si l'on observe une diminution du risque relatif lorsque le temps écoulé depuis la fin de l'exposition augmente (en général à partir de 20 ou 30 ans depuis la fin de l'exposition), le risque de cancer reste plus élevé que celui des non exposés. Par exemple, le risque de cancer du poumon chez les ex-fumeurs reste toujours plus élevé que celui des non fumeurs, même après une longue durée d'abstinence [32]. On peut donc raisonnablement supposer que de façon similaire les effets de l'exposition au formaldéhyde sur le risque de cancer du nasopharynx persistent plusieurs décennies après la fin de l'exposition.

En conclusion, les études épidémiologiques disponibles ne permettent de déterminer ni une durée minimale d'exposition, ni un délai de prise en charge. Il semble raisonnable, par analogie avec d'autres cancérogènes respiratoires, de proposer que le délai de prise en charge soit le plus long possible.

Tableau 1 – Principales études de cohorte de travailleurs exposés au formaldéhyde.

Référence	Description de la cohorte	Type d'étude, mesure d'association calculée	Indices d'exposition	Résultats
Cohorte du NCI Hauptmann <i>et al.</i> (2003, 2004) [2,3]	USA Hommes (88%) Femmes (12%) Travailleurs de 10 usines (n=25 619) produisant ou utilisant du formaldéhyde Début de suivi 1938-1954 (selon l'usine) – Fin du suivi 1994 865 708 personnes-années	Mortalité, SMR (référence taux nationaux) + analyse interne (RR)	Exposition cumulée, pics d'exposition, durée, niveau moyen Expositions calculées avec un décalage de 15 ans pour les tumeurs solides et de 2 ans pour les leucémies	<p>Nasopharynx Non exposés : SMR=1,56 (0,39-6,23), 2 décès Exposés : SMR=2,1 (1,05-4,21), 8 décès <i>Pics d'exposition (ppm)</i> 0 : RR=1 (2 décès) 0,1-1,9 : 0 décès 2,0-3,9 : 0 décès ≥ 4 : RR=1,83 (7 décès) p<0,001</p> <p><i>Exposition cumulée (ppm-an)</i> 0 : RR=2,40 (2 décès) 0,1-1,4 : RR=1 (3 décès) 1,5-5,4 : RR=1,19 (1 décès) ≥ 5,5 : RR=4,14 (3 décès) p=0,025</p> <p><i>Exposition moyenne (ppm)</i> 0 : RR=1 (2 décès) 0,1-0,4 : 0 décès 0,5-0,9 : RR = 0,38 (1 décès) p=0,066</p> <p><i>Durée d'exposition (années)</i> 0 : RR=1,77 (2 décès) 0,1-4,9 : RR=1 (4 décès) 5,0-14,9 : RR=0,83 (1 décès) p=0,147</p> <p>≥ 15 : RR=4,18 (2 décès)</p>
				<p>Leucémie Non exposés : SMR=0,38 (0,14-1), 4 décès Exposés : SMR=0,85 (0,67-1,09), 65 décès <i>Pics d'exposition (ppm)</i> Leucémie 0 : RR=0,78 RR=0,67 0,1-1,9 : RR=1 RR=1 2,0-3,9 : RR=2,04 RR=2,43 ≥ 4 : RR=2,46 RR=3,46 p=0,004 p=0,009</p> <p><i>Exposition cumulée (ppm-an)</i> Leucémie 0 : RR=0,48 RR=0,32 0,1-1,4 : RR=1 RR=1 1,5-5,4 : RR=0,90 RR=0,57 ≥ 5,5 : RR=1,14 RR=1,02 p=0,235 p=0,157</p> <p><i>Exposition moyenne (ppm)</i> Leucémie 0 : RR=0,56 RR=0,41 0,1-0,4 : RR=1 RR=1 0,5-0,9 : RR=1,52 RR=1,15 ≥ 1 : RR=1,68 RR=2,49 p=0,242 p=0,088</p> <p><i>Durée d'exposition (années)</i> Leucémie 0 : RR=0,55 RR=0,34 0,1-4,9 : RR=1 RR=1 5,0-14,9 : RR=1,16 RR=0,49 ≥ 15 : RR=1,39 RR=1,35 p=0,465 p=0,911</p>

Tableau 1 (suite)

Référence	Description de la cohorte	Type d'étude, mesure d'association calculée	Indices d'exposition	Résultats
Hauptmann et al, 2003, 2004 (suite) [2,3]				<p>Cancer naso-sinusien Non exposés : SMR=0 (0-2,01), 0 décès Exposés : SMR=1,19 (0,38-3,68), 3 décès <i>Pics d'exposition (ppm)</i> 0,1-1,9 : 1 décès 2,0-3,9 : 1 décès $p=0,779$ ≥ 4 : 1 décès <i>Exposition cumulée (ppm-an)</i> 0,1-1,4 : 2 décès 1,5-5,4 : 1 décès $p=0,715$ $\geq 5,5$: 0 décès <i>Exposition moyenne (ppm)</i> 0,1-0,4 : 2 décès 0,5-0,9 : 1 décès $p=0,562$ ≥ 1 : 0 décès <i>Durée d'exposition (années)</i> 0,1-4,9 : 2 décès 5,0-14,9 : 1 décès $p=0,250$ ≥ 15 : 0 décès </p>
Cohorte du NIOSH Pinkerton et al. 2004 [4]	USA Hommes (18%), Femmes (82%) Travailleurs de trois usines de l'industrie textile exposés au formaldéhyde (n=11 039) Suivi 1955-1998 339 241 personnes-années	Mortalité SMR (référence taux nationaux)	Durée d'exposition, temps écoulé depuis la 1 ^{ère} exposition,	<p>Nasopharynx 0 décès observé ; 0,96 attendu Leucémie SMR=1,09 (0,70-1,62), 24 décès Leucémie myéloïde SMR=1,44 (0,80-2,37), 15 décès <i>Durée d'exposition (années)</i> Leucémie L Myéloïde < 3 : SMR=0,96 SMR=0,83 3-9 : SMR=0,72 SMR=1,26 ≥ 10 : SMR=1,53 SMR=2,19 <i>Temps depuis la 1^{ère} exposition</i> Leucémie L Myéloïde < 10 : SMR=0,68 SMR=0,90 10-19 : SMR=0,65 SMR=0,40 ≥ 20 : SMR=1,31 SMR=1,91 Cancer naso-sinusien 0 décès observé, 0,16 attendu </p>
Coggon et al. 2003 [5]	Royaume-Uni Hommes Six usines de l'industrie chimique produisant ou utilisant du formaldéhyde (n=14 014) Suivi 1941-2000	Mortalité SMR (référence taux nationaux et régionaux)	Exposition élevée (avoir exercé un emploi dans lequel le niveau moyen sur 8 heures est estimé à plus de 2 ppm)	<p>Nasopharynx 1 décès observé ; 2,0 attendus Leucémie Ensemble : SMR=0,91 (0,62-1,29), 31 décès Exposition élevée : SMR=0,71 (0,31-1,39), 8 décès Cancer naso-sinusien Ensemble : SMR=0,87 (0,11-3,14), 2 décès Exposition élevée : SMR=0 (0-4,64), 0 décès (0,8 attendu) </p>

Tableau 1 (suite)

Référence	Description de la cohorte	Type d'étude, mesure d'association calculée	Indices d'exposition	Résultats
Hansen et Olsen 1995 [6]	Danemark Hommes Cas de cancer (registre national du cancer) de travailleurs employés depuis 1964 (identifiés à partir de fichiers de pensions) dans des entreprises utilisant du formaldéhyde (plus de 1kg/employé/an) Suivi 1970-1984 49 900 cas	Incidence proportionnelle SPIR (référence taux nationaux)	Exposition faible (cols blancs) et élevée (ouvriers)	Nasopharynx SPIR=1,3 (0,3-3,2), 4 cas Leucémie SPIR= 0,8 (0,6-1,6) Exposition élevée : Cancer naso-sinusien SPIR=2,3 (1,3-4,0), 13 cas Exposition élevée, formaldéhyde seul SPIR= 3,0 (1,4-5,7), 9 cas Exposition élevée, formaldéhyde+poussières de bois SPIR=5,0 (0,5-13,4), 2cas
Hayes et al. 1990 [7]	USA Hommes Embaumeurs 4046 décès	Mortalité proportionnelle PMR	Aucun	Nasopharynx PMR=2,16 (0,59-5,54), 4 décès Leucémie Leucémie myéloïde PMR=1,57 (1,01-2,34), 24 décès Leucémie lymphoïde PMR=0,74 (0,29-1,53), 7 décès Leucémies autres ou non spécifiées PMR=2,28 (1,39-3,52), 20 décès Cancer naso-sinusien 0 observé ; 1,7 attendu

Tableau 2. Résultats des études de cohorte sur le cancer du nasopharynx

Etude	Observés	Attendus
Professionnels		
Walrath et Fraumeni 1983 [9]	0	0,38 ^b
Walrath et Fraumeni 1984 [10]	0	0,28 ^b
Levine et al. 1984 [11]	0	0,13 ^b
Stroup et al. 1986 [12]	0	0,24 ^b
Hayes et al. 1990 [7]	4	1,85 ^a
Industrie		
Edling et al. 1987 [13]	1	0,02 ^b
Andjelkovitch 1995 [14]	0	0,26 ^b
Hansen et Olsen 1995 [6]	4	3,08 ^a
Coggon et al. 2003 [5]	1	2 ^a
Hauptmann et al. 2004 [3]	8	3,80 ^a
Pinkerton et al. 2004 [4]	0	0,96 ^a
Total	18	13,0
Bertazzi et al. 1989 [5]	NR	0,10 ^b
Hall et al. 1991 [16]	NR	0,27 ^b

NR : non rapporté

a : Nombres disponibles dans les publications (ou pouvant être calculé à partir des données publiées)

b : Nombres calculés en appliquant au nombre de cancers du poumon attendu le coefficient 0,006 calculé sur les données des cohortes le permettant (Hauptmann et al. 2004, Pinkerton et al. 2004, Coggon et al. 2003, Hansen et Olsen 1995, Hayes et al. 1990)

Tableau 3 – Etudes cas-témoins sur le cancer du nasopharynx.

Etude	Pays	Cas	Témoins	Source des données professionnelles	Evaluation de l'exposition	Résultats OR (IC à 95%)	Ajustement sur les facteurs de confusion	Autres facteurs de confusion évalués ^a
Olsen et al. 1984 [18]	Danemark	266 (H+F), registre national du cancer	2465 cancers (H+F) colon, rectum, prostate, sein, registre national du cancer	fichiers de pensions nationaux	Exposition au formaldéhyde évaluée par des hygiénistes industriels, à partir de l'histoire professionnelle	Exposés hommes : 0,7 (0,3-1,7) femmes : 2,6 (0,3-21,9)	-	-
Vaughan et al. 1986 [19]	USA Etat de Washington	27 (H+F) population	552 (H+F) population	Interview	Exposition au formaldéhyde évaluée par matrice emplois-expositions	score d'exposition (durée pondérée par le niveau) score 5-19 : 0,9 (0,2-3,2) > 19 : 2,1 (0,6-7,8) <i>latence 15 ans</i> score 5-19 : 1,7 (0,5-5,7) > 19 : 2,1 (0,4-10,0)	tabac, origine ethnique	âge, sexe
Roush et al. 1987 [20]	USA Connecticut	147 cas (H) décédés en 1935-1975, registres du cancer et de décès	509 (H) décédés pendant la même période	certificats de décès + city directories	Exposition au formaldéhyde évaluée par un hygiéniste industriel, à partir de l'histoire professionnelle	exposés= probablement exposés pendant la majorité de la vie active, niveau élevé: >1 ppm exposés : 1,0 (0,6-1,7) exposés 20 ans ou + avant le décès : 1,3 (0,7 -2,4) exposés à un niveau élevé : 1,4 (0,6-3,1) exposés à un niveau élevé 20 ans ou + avant le décès : 2,3 (0,9-6,0)	âge, période calendaire	
West et al. 1993 [21]	Philippines	104 cas hospitaliers (H+F)	205 (101 témoins de population et 104 témoins hospitaliers)	Interview	Expositions au formaldéhyde évaluées par un hygiéniste industriel, à partir de l'histoire professionnelle	non exposés : 1 < 25 ans depuis 1 ^{ère} exp. : 1,2 (0,4-3,6) ≥ 25 ans depuis 1 ^{ère} exp. : 4,0 (1,3-12,3)	sexe, âge, niveau d'études, poussières, gaz d'échappement, tabac, consommation de poisson frais, de préparations de viande, utilisation d'anti-moustiques, phytothérapie	noix de betel, poisson salé, pesticides, poussières de bois

Tableau 3 (suite)

Etude	Pays	Cas	Témoins	Source des données professionnelles	Evaluation de l'exposition	Résultats OR (IC à 95%)	Ajustement sur les facteurs de confusion	Autres facteurs de confusion évalués ^a
Vaughan et al. 2000 [22]	USA	196 (H+F) registres du cancer	244 (H+F) témoins de population	Interview	Exposition au formaldéhyde évaluée par des hygiénistes industriels, à partir de l'histoire professionnelle	non exposés : 1 (réf) exposés : 1,3 (0,8-2,1) <i>Niveau maximum (ppm)</i> < 0,10 : 1,4 (0,8-2,4) 0,10-0,5 : 0,9 (0,4-2,3) >0,5 : 1,6 (0,3-7,1) p=0,57 <i>Durée (ans)</i> 1-5 : 0,8 (0,4-1,6) 6-17 : 1,6 (0,7-3,4) ≥ 18 : 2,1 (1,0-4,5) p=0,07 <i>Probabilité d'exposition^b</i> possible, probable, certaine : 1,6 (1,0-2,8) probable ou certaine : 2,1 (1,1-4,2) certaine : 13,3 (2,5-70) <i>Durée (ans)^{b,c}</i> 1-5 : 0,9 (0,4-2,1) 6-17 : 1,9 (0,9-4,4) ≥ 18 : 2,7 (1,2-6,0) p=0,014 <i>Niveau cumulé (ppm-ans)^{b,c}</i> 0,05-0,4 : 0,9 (0,4-2,0) >0,4-1,10 : 1,8 (0,8-4,1) >1,10 : 3,0 (1,3-6,6) p=0,033	sex, âge, origine ethnique, région, niveau d'étude, tabac, statut du répondant (sujet, autre)	poussières de bois
Armstrong et al. 2000 [23]	Malaisie	282 cas (Chinois, H+F), centres de radiothérapie de la région Cas incidents (58%) et prévalents (42%)	282 (Chinois, H+F) témoins de population	Interview	Exposition au formaldéhyde évaluée par un hygiéniste industriel, à partir de l'histoire professionnelle	Exposés : 0,71 (0,34-1,43)	sex, âge, tabac, alimentation	

Tableau 3 (suite)

Etude	Pays	Cas	Témoins	Source des données professionnelles	Evaluation de l'exposition	Résultats OR (IC à 95%)	Ajustement sur les facteurs de confusion	Autres facteurs de confusion évalués ^a
Hildesheim et al. 2001 [24]	Taiwan	375 cas hospitaliers (H+F)	325 témoins de population	Interview	Exposition au formaldéhyde évaluée par un hygiéniste industriel, à partir de l'histoire professionnelle	Ensemble des sujets non exposés : 1 (réf) exposés : 1,4 (0,93-2,2) <i>Durée (ans)</i> 1-10 : 1,3 (0,69-2,3) > 10 : 1,6 (0,91-2,9) p=0,08 Score exposition cumulée < 25 : 1,3 (0,70-2,4) ≥ 25 : 1,5 (0,88-2,7) p=0,10 Sujets séropositifs virus Epstein-Barr^d non exposés : 1 (réf) exposés : 2,7 (1,2-6,2) <i>Durée (ans)</i> 1-10 : 2,8 (0,83-9,7) > 10 : 2,6 (0,87-7,7) Score exposition cumulée < 25 : 4,7 (1,1-20) ≥ 25 : 1,7 (0,65-6,0)	sexe, âge, origine ethnique, niveau d'étude	antécédents familiaux de cancer du nasopharynx, tabac, HLA, génotype CYP2E1 RSAI, nitrosamines alimentaires, poussières de bois, solvants.

a : facteurs dont l'effet de confusion a été évalué, non pris en compte ensuite dans l'analyse comme facteurs d'ajustement

b : après exclusion des carcinomes indifférenciés ou non kératinisants (54 cas)

c : expositions possibles, probables et certaines

d : 360 cas et 94 témoins

Tableau 4. Résultats des études de cohorte sur les cancers naso-sinusiens.

Etude	Observés	Attendus
Professionnels		
Walrath et Fraumeni 1983 [9]	0	0,5
Walrath et Fraumeni 1984 [10]	0	0,6
Levine et al. 1984 [11]	0	0,2
Stroup et al. 1986 [12]	0	0,5
Hayes et al. 1990 [7]	0	1,7
Hall et al. 1991 [16]	NR	NR
Industrie		
Bertazzi et al. 1986 [15]	0	0,03
Edling et al. 1987 [13]	NR	NR
Andjelkovitch 1995 [14]	0	NR
Hansen et Olsen 1995 [6]	13	5,7
Hauptmann et al. 2004 [3]	3	2,5
Coggon et al. 2003 [5]	2	2,3
Pinkerton et al. 2004 [4]	0	0,16

NR : non rapporté

Références

- [1] Cogliano VJ, Grosse Y, Baan RA, Straif K, Secretan MB, El Ghissassi F. Meeting Report: Summary of IARC Monographs on Formaldehyde,2-Butoxyethanol, and 1-tert-Butoxy-2-Propanol. *Environ Health Perspect* 2005;**113**:205–208.
- [2] Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Blair A. Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries. *J Natl Cancer Inst* 2003;**95**:1615-23.
- [3] Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Blair A. Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *Am J Epidemiol* 2004;**159**:1117-30.
- [4] Pinkerton L, Hein M, Stayner L. Mortality among a cohort of garment workers exposed to formaldehyde: An update. *Occup environ Med* 2004;**61**:193–200.
- [5] Coggon D, Harris EC, Poole J, Palmer KT. Extended follow-up of a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde. *J natl Cancer Inst* 2003;**21**:1608–1614.
- [6] Hansen J, Olsen JH. Formaldehyde and cancer morbidity among male employees in Denmark. *Cancer Causes Control* 1995;**6**:354–360.
- [7] Hayes RB, Blair A, Stewart PA, Herrick RF, Mahar H. Mortality of U.S. embalmers and funeral directors. *Am J Ind Med* 1990;**18**:641-52.
- [8] Marsh GM, Youk AO. Reevaluation of mortality risks from nasopharyngeal cancer in the formaldehyde cohort study of the National Cancer Institute *Regul Toxicol Pharmacol* 2005;**42**:275-283.
- [9] Walrath J, Fraumeni JF, Jr. Mortality patterns among embalmers. *Int J Cancer* 1983;**31**:407–411
- [10] Walrath J, Fraumeni JF, Jr. Cancer and other causes of death among embalmers. *Cancer Res* 1984;**44**:4638–4641.
- [11] Levine RJ, Andjelkovich DA, Shaw LK. The mortality of Ontario undertakers and a review of formaldehyde-related mortality studies. *J occup Med* 1984;**26**:740–746.
- [12] Stroup NE, Blair A, Erikson GE. Brain cancer and other causes of death in anatomists. *J natl Cancer Inst* 1986;**77**:1217–1224.
- [13] Edling C, Järvholt B, Andersson L, Axelson O. Mortality and cancer incidence among workers in an abrasive manufacturing industry. *Br J Ind Med* 1987;**44**:57–59.
- [14] Andjelkovich DA, Janszen DB, Brown MH, Richardson RB, Miller FJ. Mortality of iron foundry workers: IV. Analysis of a subcohort exposed to formaldehyde. *J occup environ Med* 1995;**37**:826–837.
- [15] Bertazzi PA, Pesatori AC, Radice L, Zocchetti C, Vai T. Exposure to formaldehyde and cancer mortality in a cohort of workers producing resins. *Scand J Work Environ Health* 1986;**12**:461–468.

- [16] Hall A, Harrington JM, Aw TC. Mortality study of British pathologists. *Am J Ind Med* 1991;20:83-89.
- [17] Bertazzi PA, Pesatori AC, Guercilena S, Consonni D, Zocchetti C. Cancer risk among workers producing formaldehyde-based resins: extension of follow-up. *Med Lav* 1989;80:111-122.
- [18] Olsen JH, Jensen SP, Hink M, Faarbo K, Breum NO, Jensen OM. Occupational formaldehyde exposure and increased nasal cancer risk in man. *Int J Cancer* 1984;34:639-44.
- [19] Vaughan TL, Strader C, Davis S, Daling JR. Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity: I. Occupational exposures. *Int J Cancer* 1986a;38:677-683.
- [20] Roush GC, Walrath J, Stayner LT, Kaplan SA, Flannery JT, Blair A. Nasopharyngeal cancer, sinonasal cancer, and occupations related to formaldehyde: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1987;79, 1221-4.
- [21] West S, Hildesheim A, Dosemeci M. (1993) Non-viral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in the Philippines: results from a case-control study. *Int J Cancer* 1993; 55:722-7.
- [22] Vaughan TL, Stewart PA, Teschke K, Lynch CF, Swanson GM, Lyon JL, Berwick M. Occupational exposure to formaldehyde and wood dust and nasopharyngeal carcinoma. *Occup Environ Med* 2000;57:376-384.
- [23] Armstrong RW, Imrey PB, Lye MS, Armstrong MJ, Yu MC, Sani S. Nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese: Occupational exposures to particles, formaldehyde and heat. *Int J Epidemiol* 2000;29:991-998.
- [24] Hildesheim A, Dosemeci M, Chan CC, Chen CJ, Cheng YJ, Hsu MM, Chen IH, Mittl BF, Sun B, Levine PH, Chen JY, Brinton LA, Yang CS. Occupational exposure to wood, formaldehyde, and solvents and risk of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:1145-1153.
- [25] Blair A, Saracci R, Stewart PA, Hayes RB, Shy C. Epidemiologic evidence on the relationship between formaldehyde exposure and cancer. *Scand J Work Environ Health* 1990;16:381-93.
- [26] Partanen T. Formaldehyde exposure and respiratory cancer--a meta-analysis of the epidemiologic evidence. *Scand J Work Environ Health* 1993;19:8-15.
- [27] Collins JJ, Acquavella JF, Esmen NA. An updated meta-analysis of formaldehyde exposure and upper respiratory tract cancers. *J Occup Environ Med* 1997;39:639-651.
- [28] Collins JJ, Lineker GA. A review and meta-analysis of formaldehyde exposure and leukemia. *Regul Toxicol Pharmacol* 2004;40:81-91.
- [29] Blair A, Zheng T, Linos A, Steward PA, Zhang YW, Cantor KP. Occupation and leukaemia: a population-based case-control study in Iowa and Minnesota. *Am J Ind Med* 2001;40:3-14.
- [30] Luce D, Leclerc A, Begin D, Demers PA, Gerin M, Orlowski E, Kogevinas M, Belli S, Bugel I, Bolm-Audorff U, Brinton LA, Comba P, Hardell L, Hayes RB, Magnani C, Merler E, Preston-Martin S, Vaughan TL, Zheng W, Boffetta P. Sinonasal cancer and occupational exposures: A pooled analysis of 12 case-control studies. *Cancer Causes Control* 2002;13:147-157.

[31] Olsen JH, Asnaes S. Formaldehyde and the risk of squamous cell carcinoma of the sinonasal cavities. *Br J Ind Med* 1986;43:769-74.

[32] Dresler CM, Leon ME, Straif K, Baan R, Secretan B. Reversal of risk upon quitting smoking. *Lancet* 2006;368:348-349.

4. Asthmes et rhinites provoqués par le formaldéhyde

4.1 Asthmes

La première description d'asthme professionnel au formaldéhyde a été faite en 1939 chez un ouvrier d'une fabrique d'allumettes [1]. Plusieurs cas d'asthmes professionnels documentés par des tests de provocation bronchique spécifiques ont été publiés ultérieurement. Ils concernent notamment des infirmières de dialyse [2], des travailleurs de l'industrie du bois [3, 4], des matières plastiques [5, 6], de l'industrie textile [3] et un imprimeur [5].

4.1.1 Mécanisme de l'asthme

Un mécanisme allergique est biologiquement plausible [7]. Le formaldéhyde est un agent chimique de faible poids moléculaire susceptible de se comporter comme un haptène en réagissant avec une protéine porteuse pour former un antigène capable de stimuler la production d'anticorps spécifiques. L'existence de sensibilisations au formaldéhyde est confirmée par la mise en évidence d'IgE spécifiques chez des sujets professionnellement exposés [8, 9]. Toutefois ces anticorps ne sont retrouvés que très inconstamment dans des populations symptomatiques exposées au formaldéhyde [8]. Des anticorps anti-formaldéhyde de type IgG ou IgM ont également été trouvés chez des sujets exposés, mais sans association claire avec l'existence de symptômes respiratoires. La pertinence clinique des anticorps anti-formaldéhyde demeure donc incertaine [7].

Le formaldéhyde pourrait également intervenir comme co-facteur de la sensibilisation IgE dépendante [10]. Une fréquence augmentée de sensibilisation aux pneumallergènes domestiques a été observée chez des enfants exposés au domicile à des concentrations de formaldéhyde supérieures à 50 µg/m³, comparativement à la fréquence de sensibilisation d'enfants non exposés [11].

En outre, il a été montré que l'inhalation de faibles doses de formaldéhyde potentialise la réponse bronchique à l'allergène chez des sujets allergiques aux acariens [12].

L'exposition au formaldéhyde peut donc provoquer des asthmes professionnels par des mécanismes allergiques mal élucidés, en faveur desquels on peut retenir des arguments cliniques : développement des symptômes chez seulement une minorité des sujets exposés et démonstration de réactions retardées par rapport à l'inhalation de l'allergène lors de tests de provocation bronchique spécifique [5]. Elle peut aussi être un facteur d'aggravation ou de réactivation d'asthmes pré-existants.

Un mécanisme d'irritation non spécifique peut également être à l'origine de certains asthmes au formaldéhyde. L'absorption rapide du formaldéhyde ambiant au niveau des muqueuses favorise ses effets irritants. L'exposition à des concentrations élevées est responsable d'une irritation des yeux et des voies aériennes. Un bronchospasme sévère peut subvenir après une exposition brève à des concentrations de formaldéhyde supérieures à 50 ppm [13]. Ce bronchospasme peut être sans lendemain mais un authentique asthme peut se développer dans les suites de l'inhalation aiguë et persister à distance de l'exposition accidentelle [14]. L'asthme relève alors de mécanismes non immunologiques et s'intègre dans le cadre du Reactive Airways Dysfunction Syndrome (RADS) décrit par Brooks [15].

4.1.2 Fréquence

La fréquence des asthmes professionnels au formaldéhyde paraît peu importante. Seule une minorité des sujets exposés au formaldéhyde et symptomatiques semblent avoir un authentique asthme professionnel. Dans une publication Nord américaine, aucun test de provocation bronchique spécifique ne s'est révélé positif parmi 13 sujets suspects cliniquement d'asthme professionnel au formaldéhyde [16]. Dans une étude norvégienne portant sur 230 sujets décrivant des symptômes d'asthme rythmés par les contacts professionnels avec le formaldéhyde, seulement 12 avaient un test de provocation bronchique spécifique positif [3].

Les programmes de surveillance des asthmes professionnels reposant sur le signalement volontaire des cas incidents par un réseau de médecins renseignent sur la fraction des asthmes professionnels attribués aux aldéhydes [17, 22]. Les fractions publiées sont de 1,1 % en Belgique [17], de 1,2 % en Afrique du Sud (programme SORDSA) [18], de 2 % dans la province de Catalogne en Espagne [19], de 4 % en Grande-Bretagne (programme SWORD) [20], de 4,1 % aux Etats-Unis (programme SENSOR) [21], et de 5,9 % en France selon les données de l'Observatoire National des Asthmes Professionnels (Onap) pour la période 1996-1999 [22].

La plupart des programmes de surveillance volontaire ne permettent pas d'isoler au sein de la famille aldéhydes la part spécifiquement dévolue au formaldéhyde.

Une partie importante de ces asthmes est probablement la conséquence d'une exposition au glutaraldéhyde. Il est intéressant de noter à ce propos l'existence d'une probable réactivité croisée entre le formaldéhyde et le glutaraldéhyde [23].

Une limite importante des programmes de surveillance volontaire est la fiabilité imparfaite du diagnostic des asthmes professionnels et de la caractérisation de leurs agents étiologiques, du fait de l'absence de critères diagnostiques imposés et de l'absence de procédures de validation *a posteriori* [24].

En Finlande, les cas d'asthmes professionnels inscrits dans le Finnish Register of Occupational Diseases (FROD) font probablement l'objet d'une évaluation plus rigoureuse. Sur 5591 cas d'asthmes professionnels enregistrés entre 1986 et 2002, 101 (1,8 %) ont été attribués au formaldéhyde [25].

4.2 Rhinites

La plupart des patients souffrant d'asthme professionnel présentent également des symptômes de rhinite ou de rhino-conjonctivite liés à l'environnement professionnel [26, 27]. La rhinite professionnelle semble aussi fréquente dans les cas d'asthme professionnel causés par les substances de bas poids moléculaire que de haut poids moléculaire. Elle peut survenir isolément ou en association avec un asthme professionnel et précède alors le plus souvent l'apparition de l'asthme [24].

Il existe très peu de données concernant spécifiquement les rhinites professionnelles au formaldéhyde.

L'Observatoire Régional des Rhinites Allergiques Professionnelles (Orrap) qui recueille en Ile de France, selon des modalités calquées sur celles de l'Onap, des informations sur les cas incidents de rhinite professionnelle a permis en 2003 de colliger 8 cas, soit 4,6 % de l'ensemble des rhinites signalées, et pour la période 1999-2003, 47 cas, soit 6 % des 790

rhinites signalées [28]. En 2003, la rhinite était associée 6 fois sur 8 à un asthme professionnel.

4.3 Commentaires concernant le tableau n°43

La désignation des maladies :

- rhinite récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmée par tests ;
- asthme objectivé par explorations fonctionnelles respiratoires récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmé par test,

est conforme aux données de la littérature.

Il en est de même pour le délai de prise en charge (7 jours) et la liste indicative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies. Il n'y a donc pas lieu de prévoir une modification du tableau n°43 pour l'asthme et la rhinite provoqués par le formaldéhyde.

Références :

- [1] Leroyer C, Dewitte JD. Asthme au formaldéhyde. In : l'asthme professionnel. Bessot JL, Pauli G eds, Paris : Margaux Orange, 1999, p 353-363.
- [2] Hendrick DJ, Rando RJ, Lane DJ, Morris MJ. Formaldehyde asthma : challenge exposure levels and fate after five years. *J Occup Med* 1982;24:893-897.
- [1] Nordman H, Keskinen H, Tuppurainen M. Formaldehyde asthma - rare or overlooked ? *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:91-98.
- [3] Cockcroft DW, Hoeppner VH, Dolovitch J. Occupational asthma caused by cedar urea formaldehyde particle board. *Chest* 1982;82:49-53.
- [4] Burge PS, Harries MG, Lam WK, O'Brien IM, Patchett PA. Occupational asthma due to formaldehyde. *Thorax* 1985;40:255-260.
- [5] Lemière C, Desjardins A, Cloutier Y et al. Occupational asthma due to formaldehyde resin dust with and without reaction to formaldehyde gas. *Eur Respir J* 1995;8:861-865.
- [6] Smedley J. Is formaldehyde an important cause of allergic respiratory disease ? *Clin Exp Allergy* 1996;26:247-249.
- [7] Wilhelmsson B, Holström M. Positive formaldehyde – RAST after prolonged formaldehyde exposure by inhalation. *Lancet* 1987;18:164.
- [8] Kramps JA, Peltenburg LTC, Kerklaan PRM et al. Measurement of specific IgE antibodies in individuals exposed to formaldehyde. *Clin Exp Allergy* 1989;19:509-514.
- [9] Casset A, Purohit A, Marchand C et al. Le formaldéhyde inhalé et la réponse bronchique. *Rev Mal Respir* 2006;23:3S25-3S34.
- [10] Garret MH, Hooper MA, Hooper BM, Rayment PR, Abramson MJ. Increased risk of allergy in children due to formaldehyde exposure in homes. *Allergy* 1999;54:330-337.
- [11] Casset A, Marchand C, Purohit A et al. Inhalation de faibles doses de formaldéhyde gazeux : effet sur la réponse bronchique chez des asthmatiques sensibilisés aux acariens. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2005;45:291 (Abst).
- [12] Paustenbach D, Alarie Y, Kulle T et al. A recommended occupational exposure limit for formaldehyde based on irritation. *J Toxicol Environ Health* 1997;50:217-263.
- [13] Vandenplas O, Fievez P, Delwiche JP, Boulanger J, Thimpont J. Persistent asthma following accidental exposure to formaldehyde. *Allergy* 2004;59:115-116.
- [14] Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 1985;88:376-384.
- [15] Frigas E, Filley WV, Reed CE. Bronchial challenge with formaldehyde gas: lack of bronchoconstriction in 13 patients suspected of having formaldehyde-induced asthma. *Mayo Clin Proc* 1984;59:295-299.
- [16] Vandenplas O, Larbanois A, Bugli C, Kempeneers E, Nemery B. Epidemiologie de l'asthme professionnel en Belgique. *Rev Mal Respir* 2005;22:421-430.

- [17] Esterhuizen TM, Hnizdo E, Rees D. Occurrence and causes of occupational asthma in South Africa results from SORDSA's Occupational Asthma Registry, 1997-1999. *S Afr Med J* 2001;**91**:509-513.
- [18] Orriols R, Costa R, Albanell M et al. Reported occupational respiratory diseases in Catalonia. *Occup Environ Med* 2000;**63**:255-260.
- [19] McDonald JC, Chen Y, Zekveld C, Cherry NM. Incidence by occupation and industry of acute work related respiratory diseases in the UK, 1992-2001. *Occup Environ Med* 2005;**62**:836-42.
- [20] Rosenman KD, Reilly MJ, Kalinowski DJ. A state-based surveillance system for work-related asthma. *J Occup Environ Med* 1997;**39**:415-25.
- [21] Ameille J, Pauli G, Calastreng Crinquand A, Vervloet D, Iwatsubo Y, Popin E et al. Reported incidence of occupational asthma in France, 1996-99 : the ONAP programme. *Occup Environ Med* 2003;**60**:136-41.
- [22] Gannon PFG, Bright P, Campbell M, O'Hickey SP, Burge PS. Occupational asthma due to glutaraldehyde and formaldehyde in endoscopy and sc ray departments. *Thorax* 1995;**50**:156-159.
- [23] Ameille J, Larbanois A, Descatha A, Vandenplas O. Epidemiologie et étiologies de l'asthme professionnel. *Rev Mal Respir* (sous presse).
- [24] Piipari R, Keskinen H. Agents causing occupational asthma in Finland in 1986-2002 : cow epithelium bypassed by moulds from moisture-damaged buildings. *Clin Exp Allergy* 2005;**35**:1632-1637.
- [25] Siracusa A, Desrosiers M, Marabini A. Epidemiology of occupational rhinitis: prevalence, aetiology and determinants. *Clin Exp Allergy* 2000;**30**:1519-1534.
- [26] Malo JL, Lemière C, Desjardins A, Cartier A. Prevalence and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma. *Eur Respir J* 1997;**10**:1513-1515.
- [27] Garnier R, Chataignier D. Rhinites allergiques professionnelles en Ile de France. Rapport de recherche pour la Cramif, 2005.

5. Dermatites provoquées par le formaldéhyde

5.1 Mécanismes des dermatites

Le formaldéhyde a des propriétés irritantes. Il peut aussi induire des sensibilisations cutanées [1, 2]. Il est à l'origine de nombreux cas de dermatite de contact, allergique ou d'irritation, professionnels ou domestiques.

Les dermatites d'irritation peuvent revêtir des présentations cliniques variées.

Les dermatites allergiques de contact sont essentiellement des eczémas. Elles résultent de mécanismes d'hypersensibilité retardée, à médiation cellulaire, comme en témoigne la positivité des tests épicutanés. Des urticaires IgE médiées ont été rapportées de façon exceptionnelle, résultant d'expositions non professionnelles [3, 4].

Il s'avère souvent très difficile de différencier cliniquement les dermatites d'irritation et les eczémas de contact allergique. De plus les dermatites d'irritation favorisent le développement ultérieur de dermatites allergiques de contact.

5.2 Prévalence de la sensibilisation cutanée au formaldéhyde

Le formaldéhyde figure parmi les allergènes de contact les plus ubiquitaires [5]. La prévalence de la sensibilisation au formaldéhyde dans des populations suspectes de dermatite allergique, explorées par des tests épicutanés utilisant les allergènes des batteries standards, a été étudiée dans différents pays.

Dans une étude multicentrique danoise publiée en 1989, la prévalence de la sensibilisation au formaldéhyde était de 3,6 % [6].

En Angleterre, parmi les patients testés consécutivement au St John's Dermatology Centre, la prévalence de sensibilisation au formaldéhyde était de 2,2 % chez les hommes et de 3,7 % chez les femmes. Parmi les 117 femmes sensibilisées au formaldéhyde, 61 (52 %) avaient un eczéma des mains. L'exposition était professionnelle dans 12 % des cas et domestique dans 88 % des cas.

Les expositions domestiques sont liées notamment à la présence de formaldéhyde, ou surtout de libérateurs de formaldéhyde, dans les conservateurs de nombreux produits cosmétiques ou médicaments topiques [2,8]. Les dermatites de contact au formaldéhyde résultent parfois aussi du port de vêtements traités par le formaldéhyde pour augmenter leur résistance au froissement [9].

Des taux de sensibilisation au formaldéhyde encore plus importants que ceux publiés dans les pays européens ont été rapportés en Amérique du Nord. Les études publiées par le NACDG (North American Contact Dermatitis Group) montrent un taux de positivité des tests épicutanés au formaldéhyde de 6,8 % pour la période 1985-1989, de 7,8 % pour la période 1992-1994, de 9,2 % pour la période 1994-1996 et de 8,4 % pour la période 2001-2002 [10, 11].

A Boston, dans l'Etat du Massachusetts, parmi 608 patients testés 6,1 % étaient positifs pour le formaldéhyde, 9,3 % chez les hommes et 4,7 % chez les femmes [12].

Dans une étude réalisée au Kansas, sur 108 cas de dermatite allergique des mains d'origine professionnelle, 19 (18 %) étaient dus au formaldéhyde. Les métiers rendant compte du plus grand nombre de dermatoses allergiques professionnelles étaient dans cette étude les métiers de la santé - 34 cas (31,5 %) - et les métiers de la métallurgie -22 cas (20,4 %).

Dans ces deux catégories professionnelles, l'exposition au formaldéhyde est fréquente [13-15]. En milieu de soins, le formaldéhyde a été longtemps présent dans de nombreuses formulations désinfectantes pour le traitement des sols et des surfaces. Il est cependant de plus en plus souvent remplacé dans ces applications par d'autres substances n'appartenant pas à la famille des aldéhydes. Il est également utilisé sous forme gazeuse pour la désinfection terminale. Dans la métallurgie, les huiles de coupe renferment fréquemment du formaldéhyde ou des libérateurs de formaldéhyde utilisés comme biocides.

Une étude multicentrique allemande a montré un taux de sensibilisation au formaldéhyde significativement augmenté chez les travailleurs de santé testés par tests épicutanés pour suspicion de dermatose, comparativement aux autres catégories professionnelles -3,6 % contre 2,1 % - dans une série de 31 849 patients explorés entre 1992 et 1995 [16]

Les mêmes auteurs ont observé un taux de sensibilisation au formaldéhyde de 3,3 % à 4,8 % chez des ouvriers de la métallurgie testés pour suspicion de dermatite de contact aux fluides de coupe [17, 18]. Chez ces ouvriers, le risque de sensibilisation au formaldéhyde était significativement augmenté comparativement à des hommes non exposés aux fluides de coupe : OR 4,1 (IC 95 % 1,5 – 9,2) [18].

En milieu de soins, les co-expositions au formaldéhyde et au glutaraldéhyde ont été fréquentes dans le passé. Des sensibilisations concomitantes à ces deux molécules de la famille des aldéhydes ont été observées. Une réactivité cutanée croisée a été évoquée [19] mais son existence réelle reste controversée [1, 20].

5.3 Commentaires concernant le tableau 43

Le libellé « ulcérations cutanées » dans la colonne de gauche est trop limitatif car il ne permet la reconnaissance que d'une petite fraction seulement des dermatites d'irritation causées par le formaldéhyde.

Le libellé « lésions eczématiformes récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmées par test », qui n'impose pas la démonstration d'une sensibilisation, permet la reconnaissance en maladie professionnelle d'une autre fraction des dermatites d'irritation, puisque certaines d'entre elles peuvent se traduire cliniquement par des lésions eczématiformes.

Pour prendre en compte l'ensemble des dermatites d'irritation de contact au formaldéhyde et compte tenu de leur polymorphisme clinique, nous proposons de substituer au libellé « ulcérations cutanées », le libellé « dermites irritatives » ou celui de « dermatites irritatives » (terme actuellement utilisé dans la littérature), avec un délai de prise en charge de 8 jours, et de conserver par ailleurs le libellé « lésions eczématiformes récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmées par test » qui fait davantage référence aux dermatites de contact allergiques.

Le libellé «dermite(s) irritative(s)» a déjà été retenu dans plusieurs tableaux du régime général de la sécurité sociale :

- tableau 11 : intoxication professionnelle par le tétrachlorure de carbone ;
- tableau 14 : affections provoquées par les dérivés nitrés du phénol, par le pentachlorophénol, les pentachlorophénates et par les dérivés halogénés de l'hydroxybenzonitrile ;
- tableau 15 : affections provoquées par les amines aromatiques, leurs sels et leurs dérivés ;
- tableau 15 bis : affections de mécanisme allergique provoquées par les amines aromatiques, leurs sels, leurs dérivés et les produits qui en contiennent à l'état libre ;
- tableau 36 : affections provoquées par les huiles et graisses d'origine minérale ou de synthèse ;
- tableau 84 : affections engendrées par les solvants organiques liquides à usage professionnel.

Du fait de la multiplicité des sources possibles d'exposition professionnelle, il n'y a pas lieu de revenir sur le principe d'une liste indicative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies.

Références :

- [1] Kiec-Swierczynska M, Krecisz B, Krysiak B, Kuchowicz E, Ryolzynski M. Occupational allergy to aldehydes in health care workers Clinical observations. Experiments. *Int J Occup Med Environ Health* 1998;11:349-358.
- [2] Sasseville D. Hypersensitivity to preservatives. *Dermatologic Therapy* 2004;17:251-263.
- [3] Tas E, Pletscher M, Bischer AJ. IgE-mediated urticaria from formaldehyde in a dental root canal compound. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002;12:130-133.
- [4] Lim WL, Smith W, Gillis D, Ketti F. IgE-mediated allergy to formaldehyde from topical application. *Contact Dermatitis* 2006;54:230.
- [5] Agner T, Flyvholm MA, Menne T. Formaldehyde allergy : a follow-up study. *Am J Contact Dermatitis* 1999;10:12-17.
- [6] Christophersen J, Menne T, Tanghoj P et al. *Contact Dermatitis* 1989;21:291-299.
- [7] Cronin E. Formaldehyde is a significant allergen in women with hand eczema. *Contact Dermatitis* 1991;25:276-282.
- [8] Wilkinson JD, Shaw S, Andersen KE et al. Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe. A 10 year overview (1991-2000). *Contact Dermatitis* 2002 ; 46 : 207-210.
- [9] Carlson R, Smith MC, Nedorost ST. Diagnosis and treatment of dermatitis due to formaldehyde resins in clothing. *Dermatitis* 2004;15:169-175.
- [10] Marks JG, Belsito DV, Deleo VA et al. North American Contact Dermatitis Group patch test results for the detection of delayed-type hypersensitivity to topical allergens. Marks JG, Belsito DV, Deleo VA et al. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:911-918.
- [11] Pratt MD, Belsito DV, Deleo VA et al North American Contact Dermatitis Group patch test results, 2001-2002 study period. *Dermatitis* 2005;16:106.
- [12] Albert MA, Gonzalez S, Gonzalez E. Patch testing reactions to a standard series in 608 patients tested from 1990 to 1997 at Massachussets general hospital. *Am J Contact Dermatitis* 1998;9:207-211.
- [13] Verdun-Esquer C, Laplace V, Brochard P, Ducombs G, Geniaux M. Pathologie en rapport avec les produits désinfectants et détergents en milieu hospitalier. *Arch Mal Prof* 2000;61:588-596.
- [14] Crépy MN. Dermatoses professionnelles aux antiseptiques et désinfectants. *Documents pour le médecin du travail* 2001;85:83-90.
- [15] Crépy MN. Dermatoses professionnelles aux fluides de coupe. *Documents pour le médecin du travail* 2000;83:295-304.
- [16] Schmuck A, Uter W, Geier J, Frosch PJ, Rustemeyer T. Contact allergies in healthcare workers. Results from the IDVK. *Acta Derm Venereol* 1998;78:358-363.

- [17] Geier J, Lessmann H, Dickel H et al. Patch test results with the metalworking fluid series of the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Contact Dermatitis* 2004;**51**:118-130.
- [18] Geier J, Lessmann H, Schmuck A, Uter W. Contact sensitisation in metalworkers with occupational dermatitis exposed to water based metalworking fluids: results of research project "FaSt". *Int Arch Occup Environ Health* 2004;**77**:543-551.
- [19] Shaffer MP, Belsito DV. Allergic contact dermatitis from glutaraldehyde in health care workers. *Contact Dermatitis* 2000;**43**:150-156.
- [20] Ravis SM, Shaffer MP, Shaffer CL, Dehkhaghani S, Belsito DV. Glutaraldehyde – induced and formaldehyde – induced allergic contact dermatitis among dental hygienists and assistants. *JADA* 2003;**134**:1072-107.

6. Effets cognitifs ou neuropsychologiques de l'exposition au formaldéhyde

6.1 Données de la littérature

L'analyse de la littérature scientifique¹ montre que les études sur ces effets sont peu nombreuses et souvent anciennes. La fiche de l'INRS FT7 [1] signale aussi l'existence de rares études épidémiologiques rapportant des manifestations évoquant un psycho syndrome organique. Nous avons résumé ci-dessous trois études, dont deux portent spécifiquement sur le formaldéhyde.

Une étude [2] menée dans 18 hôpitaux parisiens auprès du personnel travaillant en salle d'opération (sauf les médecins) entre 1987 et 1989, s'est intéressé aux effets neuropsychologiques des gaz anesthésiques en tenant compte des conditions d'aération et de l'exposition à différentes nuisances, en particulier au formol. Le syndrome neuropsychologique, défini comme le fait de ressentir au moins une fois par semaine, le soir, après une journée de travail, deux au moins des trois symptômes suivants : mal de tête, étourdissement, diminution du temps de réaction, est observé plus fréquemment chez les travailleurs exposés au formol que chez les témoins non exposés pris parmi le personnel hospitalier travaillant dans d'autres service. Il en est de même pour l'existence de nausées et pour la sensation d'épuisement. Cependant cette étude, centrée sur les gaz anesthésiants, ne donne pas de données chiffrées concernant les effets de l'exposition au formol.

Une étude [3] portant sur 305 femmes âgées de 23 à 78 ans, exerçant ou ayant exercé le métier de technicien histologue, recrutées sur la base du volontariat lors d'un congrès en 1982 et 1983, analyse les résultats d'une série de tests standardisés mesurant différentes fonctions neurologiques et cognitives en fonction de mesures d'exposition basées sur l'analyse des tâches effectuées chaque jour et sur un questionnaire. Les régressions linéaires multiples prenant en compte comme variables explicatives l'âge, le niveau d'étude, le tabagisme, l'exposition aux solvants à la maison, les heures d'exposition professionnelle au formaldéhyde et le nombre de fixations effectuées par jour (indicateur d'exposition professionnelle au xylène et au toluène) montrent une association entre le nombre d'heures d'exposition professionnelle au formaldéhyde par jour et trois tests de mémoire (coefficients de corrélation multiple respectifs : 0,1473, 0,0834, 0,0612), des tests portant sur la dextérité, l'équilibre, la coordination et le temps de réaction en situation de choix (coefficients de corrélation respectifs: 0,7393, 0,3372 et 0,0132) . Elles montrent également un effet de l'âge mais très peu d'effet de l'exposition aux solvants. Il est à noter que les tâches exposant le plus au formaldéhyde sont la dissection des tissus et la préparation des spécimens.

KH Kilburn, dans une publication de 1994 [4] présente quatre cas de salariés exposés longuement (de 13 à 30 ans) au formaldéhyde : trois sont des techniciens histologistes, le dernier est un travailleur des chemins de fer mais qui a travaillé pendant 14 ans près d'une usine fabriquant des produits dérivés du bois, utilisant des grandes quantités de résines à base de phénol et de formaldéhyde. De plus, par deux fois, cet employé a été exposé à de fortes doses de formaldéhyde au cours d'accidents survenus dans cette usine. Ces salariés, examinés 4 à 7 ans après la cessation de l'exposition, présentent de nombreux troubles neurocomportementaux : troubles de l'équilibre, de la discrimination des couleurs, de la durée du réflexe de clignement des yeux. Des tests de performance intellectuelle et de mémoire sont aussi très détériorés. Des pertes de conscience sont aussi observées chez deux des salariés. L'auteur évoque des mécanismes de neuro-toxicité proches de ceux des

¹ Recherche par PubMed en utilisant comme mots clés : « formaldehyde and cognitive functioning », « formaldehyde and cognitive disorders », « formaldehyde and neuropsychological assessment », « formaldehyde and neuropsychological symptoms »,...

solvants (production d'époxydes qui, s'agrégant aux micro-filaments axonaux, les rendraient non fonctionnels et produiraient de nouvelles protéines et de nouveaux filaments).

Les trois études précédentes, bien que suggestives d'un effet, présentent quelques limites : l'une est une étude de cas, dans l'autre, le recrutement n'est pas optimal car il est basé sur la participation à un congrès et sur le volontariat. La troisième étude ne fournit pas toutes les données chiffrées. On peut s'étonner de la rareté des publications sur ce sujet alors qu'on observe un intérêt croissant pour cette nuisance.

6.2 Commentaires concernant le tableau 43

Etant donné le faible nombre de résultats scientifiques sur les effets cognitifs potentiels de l'exposition au formaldéhyde, il est difficile de proposer un aménagement du tableau 43 dans ce sens.

Références

- [1] Fiche toxicologique FT 7 INRS édition 2006. consultable sur le site <http://www.inrs.fr>
- [2] Saurel-Cubizolles MJ, Estryn-Behar M, Maillard MF, Mugnier N, Masson A, Monod G. Neuropsychological symptoms and occupational exposure to anaesthetics. *Br J Ind Med* 1992; **49**:276-281.
- [3] Kilburn KH, Warshaw R, Thornton JC. Formaldehyde impairs memory, equilibrium, and dexterity in histology technicians: effects which persist for days after exposure. *Arch Environ Health* 1987; **42**:117-120.
- [4] Kilburn KH. Neurobehavioral impairment and seizures from formaldehyde. *Arch Environ Health* 1994; **49**:37-44.

7. Conclusion

Les différentes sources d'information existant en France sur les expositions professionnelles (Sumer2003, Carex, Colchic, CMR-INRS) montrent que l'exposition professionnelle au formaldéhyde concerne probablement plus de 200 000 travailleurs salariés. Bien qu'aucune de ces sources ne permette de décrire de manière exhaustive la répartition des travailleurs exposés par branche d'activité, elles permettent néanmoins d'observer qu'un très grand nombre de secteurs d'activité sont concernés. Les plus importants sont les secteurs de la fabrication de panneaux de bois et les activités de soins (hôpitaux, laboratoires, ...), notamment celles en relation avec les opérations de désinfection de salles, de stérilisation de matériel d'examen médical et la réalisation d'examens d'anatomopathologie. Parallèlement à la baisse significative des expositions depuis 1987 indiquée par l'analyse des données enregistrées, la base Colchic montre cependant que les VLEP sont fréquemment dépassées dans la plupart des secteurs concernés. Cette situation est d'autant plus préoccupante que ces valeurs sont déjà jugées trop élevées par les experts internationaux en toxicologie industrielle qui recommandent l'adoption de valeurs plus basses que celles actuellement en vigueur en France. Plusieurs pays ont d'ailleurs déjà adopté des valeurs plus compatibles avec les connaissances scientifiques actuelles.

En ce qui concerne le risque de cancer, l'ensemble des résultats épidémiologiques permet de conclure à l'existence d'une association causale entre exposition au formaldéhyde et cancer du nasopharynx. Pour les leucémies, l'absence d'excès de leucémies dans une étude informative et le manque d'argumentation sur la plausibilité biologique amènent à considérer qu'une relation causale entre exposition au formaldéhyde et leucémie n'est pas établie avec suffisamment de certitude, malgré une tendance plutôt positive dans les études épidémiologiques. Quant aux cancers naso-sinusiens, il n'est pas possible de conclure à une association causale entre exposition au formaldéhyde et cancer naso-sinusien en raison de la discordance entre les résultats des études de cohorte et des études cas-témoins et de l'impossibilité d'exclure l'existence d'un biais de confusion lié à l'exposition aux poussières de bois dans les études positives.

Dans le chapitre des pathologies non cancéreuses respiratoires liées à l'exposition professionnelle au formaldéhyde, les éléments du Tableau 43 sont toujours en adéquation avec les données de la littérature médicale spécialisée, aussi bien pour la désignation des maladies (rhinites récidivant en cas de nouvelle exposition ou confirmées par tests, asthmes objectivés par explorations fonctionnelles respiratoires récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmés par test), que pour le délai de prise en charge et la liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies .

Le formaldéhyde est à l'origine de nombreux cas de dermatite de contact, allergique ou d'irritation, professionnels ou domestiques. Les libellés du Tableau 43, nécessitent cependant des ajustements, tels que proposés plus bas.

Les effets du formaldéhyde sur le système nerveux central et sur le comportement cognitif des personnes exposées n'ont pas fait l'objet de recherches suffisantes et les quelques publications à ce sujet ne permettent pas de conclure à des effets avérés d'une exposition professionnelle.

En conclusion, le groupe d'experts estime que :

Il n'y a pas lieu de revenir sur le principe d'une liste indicative des travaux susceptibles de provoquer les maladies liées à une exposition au formaldéhyde, du fait de la multiplicité des sources possibles d'exposition professionnelle.

Les évidences scientifiques sont suffisantes pour considérer qu'une exposition professionnelle au formaldéhyde peut provoquer un cancer du naso-pharynx. Par conséquent, cette pathologie pourrait légitimement faire l'objet d'une réparation au titre des maladies professionnelles.

Il n'y a pas lieu de prévoir une modification du Tableau 43 pour l'asthme et la rhinite provoqués par le formaldéhyde.

Il serait utile de substituer au libellé « ulcérations cutanées », le libellé « dermites irritatives » ou celui de « dermatites irritatives » (terme actuellement utilisé dans la littérature), avec un délai de prise en charge de 7 jours et de conserver le libellé « lésions eczématiformes récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmées par test », qui fait davantage référence aux dermatites de contact allergiques.

Annexes

Annexe 1 : Lettre de mission de la Direction générale du travail (ex-DRT)



Ministère de l'emploi, de la cohésion sociale et du logement



Direction
des relations du travail

Sous-direction des conditions
de travail et de la protection
contre les risques du travail

Bureau de la protection de la
santé en milieu de travail -
CT 2
39-43, Quai André-Citroën
75902 Paris Cedex 15
Téléphone : 01 44 38 26 73
01 44 38 24 69
Télécopie : 01 44 38 26 48

Services d'informations
du public :
3615 Emploi 0,152 € / mn
(Modulo 0,077 €)
Internet : www.travail.gouv.fr

Monsieur Gilles BRÜCKER
Directeur général de l'Institut
de veille sanitaire
12, rue Val d'Osne
94 415 SAINT MAURICE cedex

copie : Monsieur Didier HOUSSIN
directeur général de la santé

Paris, le 12 juillet 2005

Affaire suivie par : Patricia DI STEFANO
Tél : 01 44 38 27 85
Mél : patricia.di-stefano@drt.travail.gouv.fr
Objet : Mission de l'expert scientifique du tableau n° 43 des maladies professionnelles
P.J. : charte de fonctionnement de la CMP.

Vous avez accepté que l'institut de veille sanitaire assure l'expertise scientifique dans le cadre d'une expérimentation ayant pour objet la révision du tableau n° 43 « affections provoquées par l'aldéhyde formique et ses polymères », et je vous en remercie.

A cette fin, il est demandé à l'InVS de coordonner les études nécessaires à la réalisation d'un rapport scientifique, comparable à ce qui est habituellement réalisé au sein de la commission des maladies professionnelles du Conseil supérieur de la prévention des risques professionnels, portant sur les maladies professionnelles liées au formaldéhyde. Il devra permettre aux membres de la CMP de déterminer si une modification du tableau n° 43, voire si la création d'un autre tableau spécifique, est nécessaire.

Ce rapport devra faire la synthèse des données scientifiques existantes concernant les pathologies professionnelles dues au formaldéhyde, en apportant une attention particulière aux cancers. Il devra, notamment, donner une évaluation du risque relatif des pathologies étudiées qui sont consécutives à une exposition professionnelle, ainsi qu'une présentation précise des postes de travail pouvant entraîner une telle exposition et une évaluation du délai d'apparition des maladies en cause.

Il convient à ce propos d'indiquer que la charte de fonctionnement de la CMP (copie ci-jointe) exige que « *les études sur lesquelles se fondent les experts vérifient les critères de clarté, transparence et rigueur scientifique et épidémiologiques. Les données utilisées doivent avoir fait l'objet d'un jugement par les pairs. L'utilisation des critères fournis par l'ADELFI (association des épidémiologistes de langue française) en ce qui concerne les études épidémiologiques est particulièrement recommandée. L'on pourra s'inspirer également d'autres référentiels comme, par exemple, celui de l'ANAES (Agence nationale d'accréditation en santé)* ».

Afin de mener à bien ces travaux, l'InVS pourra retenir les experts scientifiques de son choix.

Lorsque le rapport scientifique sera achevé, celui-ci sera confié à un rapporteur, désigné par la commission des maladies professionnelles du CSPRP, en vue d'engager la phase distincte de concertation sociale. Cette phase successive se déroulera alors conformément au contenu de la charte de fonctionnement de la CMP. Il sera important, à cette étape, que le rapport scientifique soit présenté par un membre de l'InVS, accompagné le cas échéant de l'expert référent, qui participeront ensuite aux travaux du groupe de travail.

Le rapporteur, qui n'a pas encore été désigné, sera chargé de la synthèse des éléments scientifiques et des arguments socio-économiques à faire figurer dans le rapport d'étape et dans le rapport final, qui comportera une proposition de modification ou de création de tableau. Il sera également chargé d'animer et de coordonner les travaux du groupe de travail formé pour cette expérimentation. Si un approfondissement de certains points du rapport scientifique apparaît nécessaire au rapporteur pour établir son rapport final, il pourra éventuellement être demandé à l'InVS de compléter ou de préciser ses travaux.

Une fois l'expérimentation achevée, un bilan sera effectué afin de déterminer si une telle procédure peut être pérennisée et étendue.

Le directeur des relations du travail

Jean-Denis COMBREXELLE

Annexe 2 : Organisation de l'expertise de l'InVS

Propositions de l'InVS sur l'organisation de l'expertise scientifique préalable à l'examen des tableaux de maladies professionnelles : Expérimentation relative au formaldéhyde DST – InVS

1 - Contexte

Dans une première étape, le DST de l'InVS avait été sollicité pour un travail consistant à confronter les cancérogènes classés cancérogènes avérés (groupe 1) et probables (groupe 2A) par le CIRC avec les cancérogènes inclus dans les tableaux de MP actuels. Ce travail soumettait en outre à la discussion de la Commission certains critères qui pourraient lui permettre une formalisation de la priorisation de l'examen des tableaux ; ces critères étaient les suivants : classement par le CIRC, force de l'association, spécificité de la maladie, nombre de travailleurs exposés. Cette étude a été présentée à la Commission des maladies professionnelles du CSPRP en date du 23 mars 2005 par le DST de l'InVS (référence : *Confrontation des cancérogènes avérés en milieu de travail et des tableaux de maladies professionnelles* – V. Kasbi-Benassouli et al.).

L'administration a souhaité par la suite confier à l'InVS une expérimentation afin d'examiner la faisabilité de confier à l'InVS l'organisation de l'expertise scientifique du processus d'élaboration des tableaux de MP. La DRT a choisi de proposer la révision du tableau 43 relatif à l'exposition au formaldéhyde, qui ne désigne actuellement aucun cancer. Cette expérimentation devant s'effectuer en application du principe de séparation entre l'évaluation scientifique des risques et leur gestion.

L'InVS a répondu favorablement à cette proposition.

Lors de la séance du 26 septembre de la CMP, en présence du DRT et du DG de l'InVS, il a été décidé que l'InVS ferait parvenir à la CMP des propositions sur la méthode qu'il entend utiliser.

L'expérimentation sur l'expertise scientifique sur les pathologies professionnelles, notamment les cancers professionnels, susceptibles d'être induites par une exposition au formaldéhyde sera effectuée selon la méthodologie décrite ci-dessous.

2 – Cadrage général de la méthode proposée par le DST de l'InVS pour l'organisation de l'expertise scientifique en vue de la révision du Tableau 43 de Maladies Professionnelles

- **Sélection du tableau prioritaire :**

La CMP adresse à l'InVS sa liste de priorités ; le choix s'est porté sur le formaldéhyde.

- **Mise en place d'un groupe d'experts sous la responsabilité de l'InVS :**

- **Choix des experts par l'InVS**

Critères de choix des experts (français et étrangers) : spécialistes du domaine attestés par des travaux scientifiques publiés.

Disciplines scientifiques : un toxicologue, un épidémiologiste, un clinicien des domaines étudiés, deux hygiénistes industriels. Sous réserve de la disponibilité des experts.

Choisis parmi des spécialistes (organismes de recherche, universitaires, médecins hospitaliers, etc.), pour leur compétence personnelle, et ne représentant pas leur organisme ou leur institution.

Après vérification de l'absence d'éventuels conflits d'intérêt.

- **Mise en place du groupe d'experts par l'InVS**, qui en assure le secrétariat scientifique, au 15 décembre 2005. Le groupe d'expert désignera en son sein un rapporteur du groupe.
- **Réunions du groupe de travail** : trois jours de réunions dans les deux mois qui suivent la constitution du groupe d'experts, en vue de l'élaboration d'un rapport comportant les informations les plus récentes et les plus fiables en l'état des connaissances sur les éléments nécessaires à la réflexion de la commission en vue de la modification éventuelle du Tableau 43.
- **Répartition des chapitres du rapport scientifique final** :
 - . description des pathologies, en particulier des cancers, induites (et éventuellement mécanismes impliqués), rappel de la littérature ayant conduit au classement du formaldéhyde comme cancérogène avéré par le CIRC,
 - . description des niveaux de risque de pathologies, notamment de cancers associés à l'exposition au formaldéhyde,
 - . description des temps de latence entre l'exposition et l'apparition des pathologies induites (par pathologie),
 - . description des délais entre la fin de l'exposition et la survenue des cancers induits (par pathologie si pertinent),
 - . description des circonstances professionnelles d'exposition (description des professions, tâches et circonstances d'exposition, si possible avec évaluation de niveaux d'exposition)
- **Rédaction du rapport scientifique** : trois mois.
- **Réunions téléphoniques intermédiaires** (en tant que de besoin).
- **Réunion finale du groupe d'experts pour élaborer la version finale du rapport** : deux jours de réunions.
- **Finalisation du rapport** : un mois.
- **Envoi du rapport à la DRT pour transmission à la CMP**.
- **Présentation du rapport devant le groupe de travail de la CMP par le rapporteur du groupe d'expert** : en principe 15 jours après l'envoi, selon le calendrier de la CMP.

Remarque : Le groupe d'experts n'entend pas se substituer aux avis rendus par les organismes faisant autorité en matière d'évidence sur les liens entre les pathologies et les facteurs de risque, lorsque ces organismes existent. Ainsi, il n'entre pas dans les prérogatives des groupes d'experts de se substituer au CIRC dans le domaine du classement des cancérogènes et de se prononcer sur le caractère cancérogène avéré (groupe 1) du formaldéhyde. Lorsqu'il existe des expertises collectives déjà réalisées et publiées (expertises collectives Inserm, Afset, etc.), leurs conclusions seront prises en compte. Lorsqu'il n'existe pas d'organisme de référence dans le domaine étudié, l'expertise sera amenée à analyser les données de la littérature scientifique, ce qui entraîne une lourdeur méthodologique plus importante et en conséquence de plus longs délais de réponse.

A l'issue de la présentation et de la remise du rapport scientifique, la CMP met en place les procédures permettant d'élaborer d'éventuelles propositions de tableau de MP. Le groupe d'experts scientifiques reste à la disposition de la Commission et de son groupe de travail pour répondre à toute question ou précision sur l'expertise scientifique. L'InVS sera informé *in fine* de la proposition de la Commission et des critères qui l'ont motivée.

Annexe 3 : Liste des experts

Ameille Jacques, Université de Versailles-St Quentin en Yvelines, Paris France

Guillemin Michel, Institut Universitaire Romand de Santé au Travail, Lausanne Suisse ;
Président du groupe des experts

Luce Danièle, Inserm U 687, Saint Maurice France

Straif Kurt, IARC, Lyon France

Vincent Raymond, INRS, Nancy France

Annexe 4 : Tableau 43 du Régime Général et Tableau 28 du Régime Agricole

Tableaux des Maladies Professionnelles

© INRS

Extrait du site www.inrs.fr

RÉGIME GÉNÉRAL Tableau 43

Affections provoquées par l'aldéhyde formique et ses polymères

Date de création : décret du 10 avril 1963

Dernière mise à jour : décret du 11 février 2003

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Ulcérations cutanées.	7 jours	Préparation, emploi et manipulation de l'aldéhyde formique, de ses solutions (formol) et de ses polymères, notamment :
Lésions eczématiformes récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmées par un test épicutané.	15 jours	<ul style="list-style-type: none"> - Fabrication de substances chimiques, à partir de l'aldéhyde formique ; - Fabrication de matières plastiques à base de formol ; - Travaux de collage exécutés avec des matières plastiques renfermant un excès de formol ; - Opérations de désinfection ; - Apprêtage des peaux ou des tissus.
Rhinite récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmée par test.	7 jours	
Asthme objectivé par explorations fonctionnelles respiratoires récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmé par test.	7 jours	

Tableaux des Maladies Professionnelles

© INRS

Extrait du site www.inrs.fr

RÉGIME AGRICOLE Tableau 28

Affections provoquées par l'aldéhyde formique et ses polymères

Date de création : 17 juin 1955

Dernière mise à jour : 21 août 1993
(décret du 19 août 1993)

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Ulcérations cutanées.	7 jours	Travaux comportant la préparation, la manipulation et l'emploi de l'aldéhyde formique, de ses solutions et de ses polymères, notamment :
Lésions eczématiformes (cf. tableau 44).	Cf. tableau 44	<ul style="list-style-type: none"> - travaux de désinfection ; - préparation des couches dans les champignonnières ; - traitement des peaux.
Rhinite, asthme ou dyspnée asthmatoïde (cf. A du tableau 45).	Cf. A du tableau 45	

HST	ND 2247 - 203 - 06	
<h1>EXPOSITION PROFESSIONNELLE AU FORMALDÉHYDE EN FRANCE : INFORMATIONS FOURNIES PAR LA BASE DE DONNÉES COLCHIC</h1> <p>Le formaldéhyde est un agent chimique très utilisé comme désinfectant et intermédiaire de synthèse dans l'industrie chimique et pharmaceutique. Il entre dans la composition de résines aminoplastes, phénoplastes, de colles, vernis... L'exploitation des données de la base COLCHIC confirme cette très large utilisation du formaldéhyde dans de nombreux secteurs d'activités. Les expositions supérieures aux VLEP recommandées pour cet agent chimique sont observées fréquemment dans les établissements hospitaliers, dans la fabrication des panneaux de bois, les fonderies... La combustion et la dégradation thermique de certains matériaux constituent également une source non négligeable d'exposition au formaldéhyde.</p> <h2>GÉNÉRALITÉS</h2> <p>Le formaldéhyde (n° CAS : 50-00-0), également appelé méthanal ou aldehyde formique, est un gaz incolore fortement irritant. Il est soluble dans l'eau et certains solvants organiques tels que l'éthanol, l'éther diéthylique. Les solutions aqueuses de formaldéhyde sont connues sous la dénomination de formaline et, plus couramment, de formol. Le formaldéhyde ainsi que les solutions aqueuses, même stabilisées, sont très inflammables et peuvent constituer avec l'air des mélanges explosifs. Le formaldéhyde est très réactif et polymérise à froid, les réactions avec certains composés, comme le phénol, peuvent être violentes [1].</p> <p>En 1990, la consommation annuelle française de formaldéhyde s'élevait à 100 000 tonnes [2], en 2004 les importations françaises ont atteint 47 916 tonnes en provenance essentiellement de pays de l'Union Européenne [3]. Les données de production et des exportations françaises ne sont pas disponibles (secret statistique) et laissent à penser qu'il y a tout au plus deux sociétés productrices de formaldéhyde en France.</p> <p>Le formaldéhyde est généralement obtenu industriellement par oxydation catalytique de l'alcool méthylique. C'est un intermédiaire de synthèse largement utilisé dans l'industrie chimique, pharmaceutique où il intervient dans la fabrication d'engrais, de polymères, de produits phytosanitaires...</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Formaldéhyde <input type="checkbox"/> Valeur limite <input type="checkbox"/> Prélèvement <input type="checkbox"/> Base de données <input type="checkbox"/> France <p>► Raymond VINCENT, Brigitte JEANDEL, INRS, Département Métrologie des polluants</p> <p>OCCUPATIONAL EXPOSURE TO FORMALDEHYDE IN FRANCE: INFORMATION RETRIEVED FROM COLCHIC DATABASE</p> <p>Formaldehyde is a chemical widely used as a disinfectant and as an synthesis intermediate in chemical or pharmaceutical industries. It is also included in the composition of amino- and phenol-formaldehyde resins, glues, varnishes, etc. This very widespread use of formaldehyde in many industrial activities is confirmed, when analysing COLCHIC database-stored results of formaldehyde exposure measurements. Exposures exceeding recommended OELs for this chemical agent are frequently observed in hospitals, wood panel production facilities, foundries, etc. Combustion and thermal degradation of certain materials also represent a significant cause of formaldehyde exposure.</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Formaldehyde <input type="checkbox"/> Limitvalue <input type="checkbox"/> Sampling <input type="checkbox"/> Database <input type="checkbox"/> France 	

Dès la fin du 19^{ème} siècle, le formaldéhyde intervient dans l'élaboration de polymères tel que la galalithe ou « pierre delait », sorte d'ivoire synthétique obtenu à partir de la caséine du lait qui servait notamment à fabriquer des boutons. Ce type de production s'est arrêté en 1999.

De nos jours, il est très employé pour la fabrication de diverses résines : urée-formaldéhyde, phénol-formaldéhyde, urée-formaldéhyde-mélamine...

Ces résines phénoplastes ou aminoplastes servent à élaborer des vernis, des colles, des vitrificateurs... et interviennent très largement dans la fabrication des panneaux de bois : particules, contreplaqués, lamellés, OSB, MDF, parquets stratifiés... Ces résines dérivées du formol sont également mises en œuvre lors de la fabrication de noyaux en fonderie [4], de l'imprégnation de papier, de tissus. Dans les années 70, les mousses urée-formol ont également été très utilisées dans l'isolation des constructions. Les nuisances liées à l'émission de formaldéhyde dans les habitations isolées par ce matériau ont largement contribué à l'interdiction de ce procédé dans différents pays industrialisés. En France, ce type d'isolation semble aujourd'hui peu utilisé et a fait l'objet d'une réglementation spécifique en 1988 [5].

Les solutions de formaldéhyde à une concentration variant généralement de 30 à 50 % en poids sont utilisées comme agent désinfectant et conservateur dans de nombreuses préparations :

- produit cosmétique (shampoings, désinfectants, savons...);
- produit d'entretien ménagers ;
- produits industriels de désinfection et de nettoyage [6] ;
- agent antimicrobien dans les fluides de coupe [7] ;
- produits à usage médical et paramédical (liquide de Bouin, désinfectant, bactéricide...) [8] ;
- produit vétérinaire (bactéricides, virucides, fongicides, conservateurs pour les fourrages ensilés...) [9] ;
- liquide aseptisant utilisé lors d'embaumements.

Les procédés de dégradation thermique, de combustion donnent lieu à l'émission de formaldéhyde. On a ainsi mis en évidence la présence de formaldéhyde lors de la cuisson d'aliments [10], dans les gaz d'échappement de véhicules

automobiles [11] et dans la fumée de tabac [12].

En Europe, le formaldéhyde est actuellement classé cancérogène de catégorie 3 : effets cancérogènes possibles, preuves insuffisantes. À ce titre les préparations contenant du formaldéhyde en concentration supérieure ou égale à 1% sont soumises à étiquetage : phrase de risque R40.

Chez l'homme, le formaldéhyde peut pénétrer dans l'organisme par les voies pulmonaire, digestive et percutanée.

Des effets d'irritation oculaire et respiratoire sont perçus par la majorité des individus exposés à des concentrations atmosphériques comprises entre 1 et 3 ppm [1]. La majorité de la population ne peut tolérer une exposition prolongée à 4 - 5 ppm et des lésions graves de l'arbre pulmonaire peuvent survenir pour des expositions brèves à des concentrations supérieures à 50 ppm. L'ingestion de formaldéhyde se traduit par des douleurs buccales et intestinales. Les complications les plus fréquentes sont les perforations et hémorragies digestives ainsi que l'apparition de syndromes de détresse respiratoire. Les solutions de formaldéhyde sont causatives et irritantes pour la peau et les muqueuses oculaires.

En raison de son pouvoir allergisant, les expositions chroniques au formaldéhyde peuvent entraîner une sensibilisation cutanée (eczéma, urticaire) et respiratoire : rhinite, asthme [8].

En juin 2004, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé le formaldéhyde dans le catégorie des agents chimiques cancérogènes du groupe 1 [13] : *l'agent est cancérogène pour l'homme*.

Cette décision du CIRC de classer le formaldéhyde en groupe 1, précédemment classé en 1995 en groupe 2A (*l'agent est probablement cancérogène pour l'homme*), s'appuie sur les résultats d'enquêtes épidémiologiques récentes montrant une relation significative entre l'exposition au formaldéhyde et l'apparition de cancers du nasopharynx. Par ailleurs, le groupe d'évaluation du CIRC indique l'existence d'une présomption forte, mais non suffisante, concernant la relation entre l'exposition au formaldéhyde et l'apparition de leucémies ainsi que des

indications limitées pour les cancers des fosses nasales.

Ce classement par le CIRC pourrait avoir à terme une incidence sur la catégorie de classement du formaldéhyde [14] dans la liste européenne des agents chimiques cancérogènes. Le formaldéhyde est en effet aujourd'hui classé en catégorie 3 : « *substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles mais pour lesquelles les informations disponibles ne permettent pas une évaluation satisfaisante (preuves insuffisantes)* ».

Selon les résultats de l'étude CAREX [15], il y avait en France, durant la période 1990 - 1993, 307 000 travailleurs potentiellement exposés au formaldéhyde. Les résultats de cette étude montrent que la moitié des travailleurs exposés au formaldéhyde appartenaient au secteur des activités de soins (cf. Tableau I).

L'enquête SUMER 2002 [16] évalue à 193 000 le nombre de travailleurs exposés au formaldéhyde :

- 153 600 travailleurs seraient exposés à des solutions de formaldéhyde ;
- 39 400 travailleurs seraient exposés lors de la mise en œuvre de résines phénoplastes et/ou aminoplastes.

L'exposition ne concerne bien évidemment pas que les populations professionnelles. L'utilisation de certains matériaux dans les constructions tels que les panneaux de bois, les peintures, les vernis, les vitrificateurs, les colles... est source d'une exposition domestique au formaldéhyde [17,18] pouvant entraîner des gènes et pathologies respiratoires [19]. La présence de formaldéhyde dans les cosmétiques [20] et dans les produits d'entretien [21], à des concentrations généralement faibles (moins de 0,2 %), peut cependant déclencher des phénomènes allergiques [22].

En France, le ministère du travail a fixé des Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP) indicatives qui définissent les niveaux de concentration à ne pas dépasser dans l'air des lieux de travail :

- VLEP - 8 heures de 0,5 ppm ou 0,61 mg/m³ ;
- VLEP - court terme de 1 ppm ou 1,23 mg/m³ mesurée sur une période de quinze minutes.

TABLEAU I

Estimations CAREX - Principaux secteurs d'activités et nombre de salariés potentiellement exposés au formaldéhyde
CAREX estimates – Main activity sectors and number of employees potentially exposed to formaldehyde

Secteur d'activité	Nombre de salariés potentiellement exposés
Services médicaux, dentaires, vétérinaires et autres services sanitaires	150 000
Industries textile et de l'habillement	16 700
Industrie chimique	13 800
Commerce de gros, restaurants et hôtels	12 800
Industrie du bois, d'ouvrages en bois	7 200
Agriculture	6 500
Fabrication de papier et d'articles en papier	6 500
Instituts scientifiques et centres de recherche	6 300
Industrie du caoutchouc et des matières plastiques	5 000
Construction de matériel de transport	3 200
Industries alimentaires	2 500

Les affections provoquées par le formaldéhyde et ses polymères sont prises en charge au titre du tableau 43 des maladies professionnelles du régime général de la Sécurité Sociale et au titre du tableau 28 du Régime Agricole.

LA BASE DE DONNÉES COLCHIC

La base de données d'exposition professionnelle aux agents chimiques, COLCHIC, créée en 1987 à l'instigation de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), regroupe l'ensemble des mesures d'exposition effectuées par prélèvement et analyse de l'air des lieux de travail. Ces mesures sont réalisées par les huit Laboratoires Interrégionaux de Chimie (LIC) des Caisses Régionales d'Assurance Maladie (CRAM) et les laboratoires spécialisés de l'INRS.

Chaque intervention dans un établissement donne lieu à la constitution d'un dossier dans lequel sont codifiées les informations relatives à l'établissement et aux prélèvements effectués :

- coordonnées administratives de l'établissement (secteur d'activité, région...);
- poste de travail où ont été effectuées les mesures;
- conditions de réalisation des prélèvements (volume, durée, méthode, type de prélèvement...);
- conditions analytiques.

Tous les résultats archivés dans cette base ont été obtenus à l'aide de techniques de prélèvement et d'analyse de l'air des lieux de travail normalisées ou élaborées par les LIC et l'INRS [23].

Les informations contenues dans COLCHIC proviennent des interventions menées, pour des motifs très divers, dans les établissements du régime général de la Sécurité Sociale en France. Dans le cas des mesures d'exposition au formaldéhyde, ces demandes d'intervention provenaient des services préventions des CRAM (51,2 %), des médecins du travail (21,1 %), des entreprises (18,5 %) et, plus rarement, des Comités Hygiène Sécurité - Conditions de Travail (CHSCT) pour 4,1 % des demandes. L'objectif de ces interventions consistait majoritairement à évaluer un risque possible lié à l'exposition (61,1 %). Les autres interventions ont été menées après modification du poste de travail (9,8 %), suite à l'apparition d'effets pathologiques constatés (6,8 %) ou soupçonnés (3,5 %) ou après modification des procédés (5,4 %). Les interventions menées dans le cadre de contrats de prévention représentent 2,6 % des motifs. De ce fait, et compte tenu de la diversité des motifs à l'origine de ces interventions, COLCHIC ne saurait prétendre à une description exhaustive des situations d'exposition professionnelle en France. Malgré ces biais, COLCHIC est un outil qui permet de repérer et de quantifier les nuisances chimiques en milieu professionnel [24].

LES DONNÉES D'EXPOSITION AU FORMALDÉHYDE

Depuis 1987 et jusqu'à mai 2005, l'ensemble des Laboratoires Interrégionaux de Chimie des CRAM et les laboratoires spécialisés de l'INRS ont réalisé 8 811 prélèvements d'air des lieux de travail en vue de quantifier l'exposition professionnelle au formaldéhyde. Ces prélèvements individuels ou d'ambiance ont été collectés lors de 1 788 interventions menées dans 793 établissements différents, les laboratoires ayant effectué, dans certains établissements deux interventions ou plus.

Depuis la création de COLCHIC, l'ensemble des laboratoires a réalisé en moyenne environ 460 mesures par an. La répartition du nombre de prélèvements visant à mesurer les concentrations en formaldéhyde dans l'air des lieux de travail par année est représentée sur la *Figure 1*. En moyenne, les laboratoires ont effectué annuellement 60 interventions dans 40 établissements pour y évaluer, entre autres, l'exposition au formaldéhyde. Cette démarche d'évaluation du risque formaldéhyde est constante pour la période 1987 - 2004 (*cf. Figure 2*).

Les prélèvements d'ambiance ou personnels ont été effectués en utilisant généralement un support de prélèvement constitué de gel de silice, sous forme de tube ou de badge, imprégné de 2,4-dinitrophénylhydrazine (DNHP). En présence d'aldéhydes, la DNPH réagit pour former les hydrazones correspondantes qui seront ensuite séparées et dosées par chromatographie liquide haute performance couplée à un détecteur UV (méthode METROPOL 001). Tous les résultats obtenus par une méthode de prélèvement et d'analyse différente ont été écartés de cette analyse statistique.

Cette phase de sélection permet de disposer d'un groupe de données homogènes dont les caractéristiques pour les prélèvements à l'émission, en ambiance et individuels sont indiqués dans le *Tableau II*.

Compte tenu de la durée de prélèvement et de la limite de détection analytique certains résultats étaient inférieurs



FIGURE 1

Répartition du nombre de prélèvements formaldéhyde (personnels et d'ambiance) réalisés de 1987 à 2004
Distribution of formaldehyde samples (area and personal) taken between 1987 and 2004

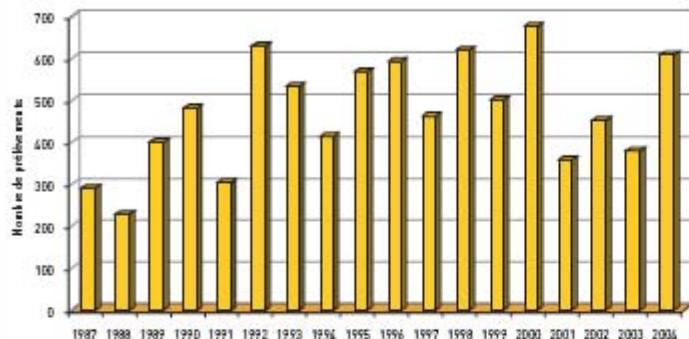
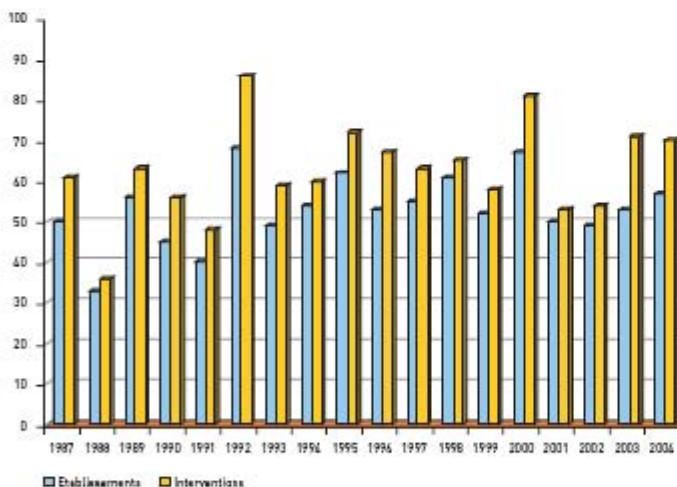


FIGURE 2

Exposition au formaldéhyde : répartition du nombre d'interventions réalisées et d'établissements concernés de 1987 à 2004
Formaldehyde exposure: distribution of operations conducted and companies visited between 1987 and 2004



au seuil de détection et exprimés sous la forme : $x \pm z$. De manière à pouvoir traiter ces résultats lors des calculs statistiques ils ont été remplacés par la valeur $x/2$.

D'autre part, dans les résultats archivés dans COLCHIC, figurent des valeurs très élevées atteignant parfois plusieurs dizaines de milligrammes de formaldéhyde par mètre cube d'air. Pour chaque valeur de ce type, une confirma-

tion du résultat a été demandée au laboratoire concerné. Après validation, les résultats élevés ont été retenus pour le calcul des statistiques descriptives.

Les statistiques pour chaque type de prélèvement sont présentées dans le Tableau III.

Les valeurs de ce tableau mettent en évidence une proportion importante

(28,1 %) de concentrations supérieures à la VLEP - 8 heures de 0,61 mg/m³ pour les prélèvements individuels. De la même manière, la proportion de résultats supérieurs à la VLEP - court terme de 1,23 mg/m³ atteint 14 % dans le cas des prélèvements individuels. Une analyse de la distribution des résultats montre une différence significative entre l'ensemble de résultats obtenus par prélèvement d'ambiance et l'ensemble des prélèvements individuels. Les deux ensembles de résultats suivent une distribution log-normale. Les concentrations en ambiance sont généralement plus faibles que celles mesurées par prélèvement individuel, probablement en raison d'un éloignement volontaire par rapport à la source d'émission (cf. Figure 3). De manière à améliorer la représentativité des mesures d'ambiance et individuelles, une seconde sélection a été réalisée de façon à ne retenir que les résultats pour lesquels la durée de prélèvement se situait entre 1 et 8 heures aux fins de comparaison des expositions par rapport à la VLEP - 8 heures. Dans ce cas, quelle que soit la durée du prélèvement et selon les informations consignées par le technicien ayant réalisé l'intervention, ces mesures sont représentatives d'expositions continues. De la même manière et afin de comparer les expositions en référence à la VLEP - court terme du formaldéhyde, les résultats correspondant à une durée de prélèvement inférieure ou égale à 15 minutes ont été regroupés. Les résultats des prélèvements d'une durée supérieure à 15 minutes et inférieure à 60 minutes ont été exploités sans souci de comparaison à une VLEP.

Les statistiques concernant ces six ensembles de résultats figurent dans le Tableau IV.

Une analyse de variance et de régression indiquent une décroissance significative des concentrations en formaldéhyde au cours du temps (cf. Figures 4 et 5) tant pour les prélèvements individuels ($F = 30,59$; $p < 0,0001$) que pour les prélèvements d'ambiance ($F = 24,26$; $p < 0,0001$).

TABLEAU II

Description des conditions de prélèvement
Description of sampling conditions

	Prélèvements d'ambiance	Prélèvements individuels	Prélèvements à l'émission
Nombre	4729	3836	141
Durée de prélèvement en min.	Moyenne : 91 Médiane : 68 Etendue : 1-745	Moyenne : 74,1 Médiane : 60 Etendue : 1-576	Moyenne : 76,9 Médiane : 65 Etendue : 5-338
Débit de prélèvement en L/min.	Moyenne : 0,80 Médiane : 0,95 Etendue : 0,05-5	Moyenne : 0,74 Médiane : 0,89 Etendue : 0,05-7,80	Moyenne : 0,77 Médiane : 0,84 Etendue : 0,11-1,6
Conditions de prélèvement en nombre	Badge spécifique : 3 Tubes gel de silice imprégné - DNPH : 4726	Badge spécifique : 87 Tubes gel de silice imprégné - DNPH : 3749	Tubes gel de silice imprégné - DNPH : 141

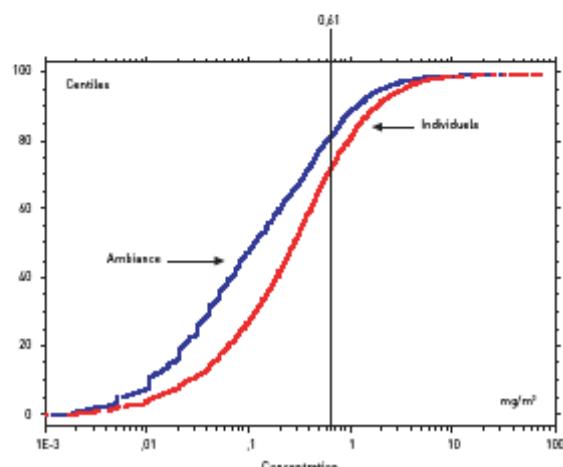
TABLEAU III

Statistiques descriptives des différentes séries de prélèvement, les concentrations sont exprimées en mg/m³
Statistics describing different sets of sampling data: concentrations are expressed in mg/m³

	Prélèvements d'ambiance	Prélèvements individuels	Prélèvements à l'émission
Nombre	4738	3839	141
Moyenne arithmétique	0,52	0,90	1,998
Médiane	0,11	0,27	0,37
Etendue	0,001-42	0,001-71	0,01-29,7
Moyenne géométrique	0,11	0,23	0,34
Ecart Type Géométrique	6,14	5,40	7,68
Centiles	75 90 95	0,42 1,06 1,82	0,7 1,69 2,91
Pourcentage de résultats	> 0,61 mg/m ³ > 1,23 mg/m ³	18,7 8,6	36,4 25,6

FIGURE 3

Graphe des fréquences cumulées pour les distributions log-normales de résultats pour les prélèvements d'ambiance et individuels
Cumulative frequency chart for log-normal distributions of area and personal sampling results



LES PROCÉDÉS OU PRODUITS À L'ORIGINE DE L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE AU FORMALDÉHYDE

Une récente modification du système de codification des informations archivées dans COLCHIC [25] permet de caractériser les Catégories de Produits ou de Procédés à l'Origine de l'Exposition (CAPPREOX). Les informations collectées depuis 2002 permettent d'identifier les sources d'exposition potentielles au formaldéhyde (cf. Tableau V). Depuis environ 2 ans et demi, 1 284 données de type CAPPREOX ont été renseignées : les solvants et réactifs de laboratoire, les résines thermodurcissables et les fumées de dégradation thermique sont à l'origine de plus de 50 % des expositions professionnelles au formaldéhyde.

L'EXPOSITION AU FORMALDÉHYDE PAR BRANCHES D'ACTIVITÉ

La répartition des prélèvements effectués par branche d'activité (Comité Technique National ou CTN) est présentée sur la Figure 6.

Une fraction importante des prélèvements, soit 30,3 %, a été effectuée dans des entreprises de la branche d'activité du bois, de l'ameublement, du textile... (CTN FF). Les secteurs de la chimie, de la métallurgie et des services sont concernés de manière équivalente et représentent 55,4 % des résultats de mesures d'exposition au formaldéhyde. Les secteurs du commerce, du transport de l'énergie et du bâtiment ne représentent que 14,3 % des résultats.

De manière à mener une analyse plus fine de l'exposition par secteur d'activité ou par poste de travail, on ne considère conventionnellement que les mesures d'exposition réalisées par prélèvement individuel. Dans le cas des données COLCHIC relatives au formaldéhyde, la grande majorité des prélèvements ont été effectués à poste fixe en ambiance. Les ignorer reviendrait à per-

TABLEAU IV

Statistiques descriptives des mesures d'ambiance et individuelles en fonction de la stratégie de prélèvement
Statistics describing environmental and personal measurements in relation to sampling strategy

	Ambiance	Individus
	Durée de prélèvement inférieure ou égale à 15 minutes	
Nombre	284	670
Moyenne	1,722	1,687
Médiane	0,29	0,44
Étendue	0,001 - 31,9	0,001 - 71
Percentile 90	90	4,13 3,03
Nombre de résultats supérieurs à 1,23 mg/m ³	71 (25,1 %)	163 (24,3 %)
	Durée de prélèvement supérieure ou égale à 1 heure et inférieure ou égale à 8 heures	
Nombre	3048	1947
Moyenne	0,34	0,49
Médiane	0,09	0,20
Étendue	0,001 - 42	0,001 - 19,6
Percentile 90	0,86	1,08
Nombre de résultats supérieurs à 0,61 mg/m ³	462 (15,2 %)	389 (20 %)
	Durée de prélèvement supérieure à 15 minutes et inférieure à 1 heure	
Nombre	1384	1211
Moyenne	0,67	1,13
Médiane	0,15	0,33
Étendue	0,001-31,4	0,001-53,3
Percentile 90	1,3	2,1

FIGURE 4

Analyse de régression concentration/année pour les prélèvements individuels
Concentration/year regression analysis for personal sampling

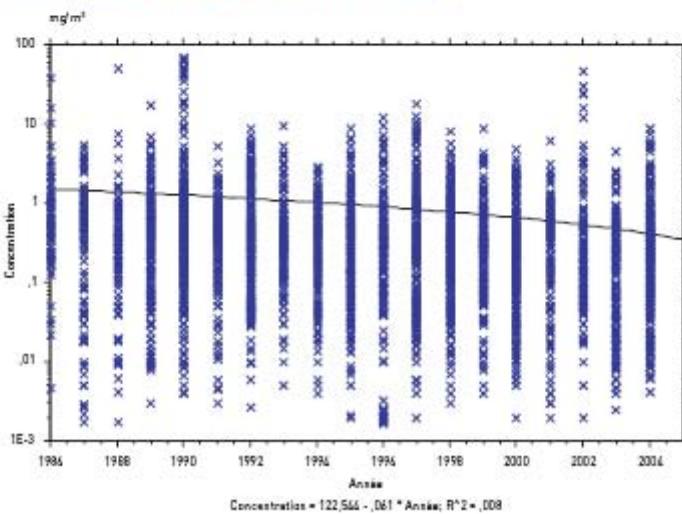


TABLEAU V

Principaux procédés et produits à l'origine d'une exposition professionnelle au formaldéhyde durant la période 2002-2005
Main processes and products causing occupational exposure to formaldehyde during the 2002 - 2005 period

Catégorie de procédé ou de produit à l'origine de l'exposition (CAPPREX)	Nombre	%
Solvants, réactifs de laboratoire, déchets	270	21,0
Résines thermorétractables, mélamine, urée-formol... Autres résines et déchets	202	15,7
Dégradation thermique de matières plastiques, de bois, de peintures, de PVC...	190	14,7
Désinfectants, détergents	157	12,2
Adhésifs, colles de type urée-formol	135	11,4
Solvants, diluants organiques et leurs déchets	131	10,2
Gaz médicaux ou autres	39	3,1
Total	1 124	88,3

plus de 3 000 mesures. Une analyse des distributions de résultats par classe de durée montre des différences sensibles entre les prélèvements d'ambiance et individuels (cf. Figure 7). Malgré ces différences et pour proposer une évaluation plus robuste des expositions au formaldéhyde à un niveau d'activité détaillée, les prélèvements d'ambiance et individuels ont été regroupés en fonction de la durée de manière à constituer trois ensembles de données :

- prélèvements d'ambiance et individuels d'une durée inférieure ou égale à 15 minutes (comparables à la VLEP - court terme) ;
- prélèvements d'ambiance et individuels d'une durée supérieure à 15 minutes et inférieure à 60 minutes ;
- prélèvements d'ambiance et individuels d'une durée supérieure ou égale à 60 minutes et inférieure ou égale à 480 minutes (comparables à la VLEP - 8 heures).

Les statistiques concernant les données d'exposition des différentes branches d'activité figurent dans le Tableau VI. Toutes les branches d'activité sont concernées par l'exposition au

FIGURE 5

Analyse de régression (concentration/année) pour les prélevements d'ambiance
 Concentration/year regression analysis for environmental sampling

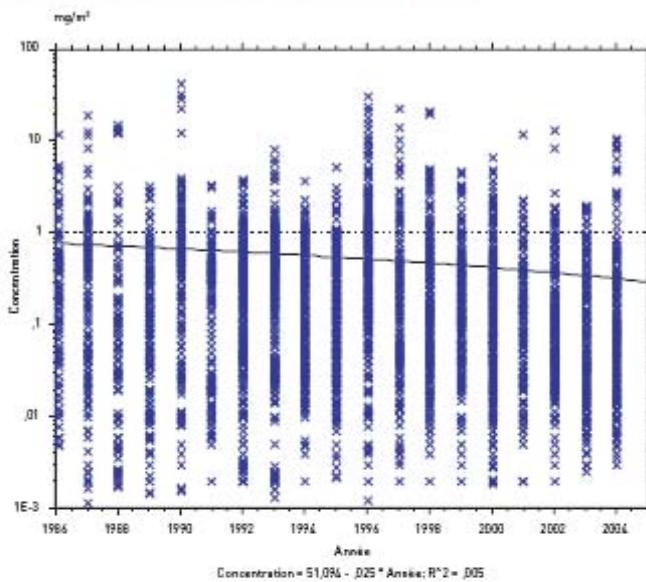
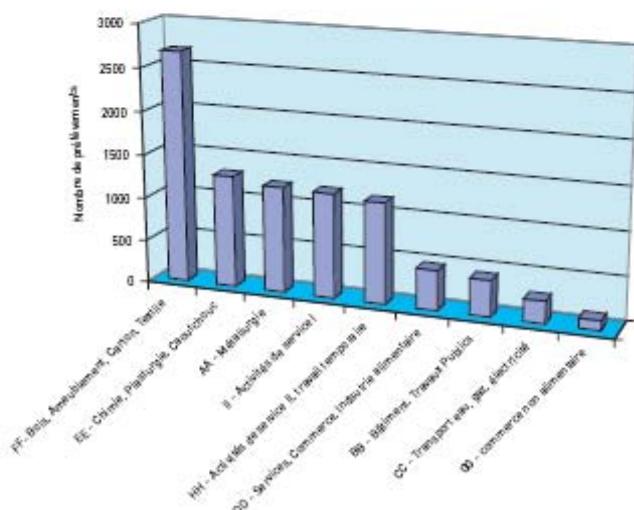


FIGURE 6

Répartition du nombre de prélevements par branche d'activité (CTN)
 Distribution of samples taken by activity branch (CTN)



formaldéhyde. Pour chaque branche d'activité, la probabilité de dépassement des VLEP a été calculée sur la base d'une hypothèse de distribution log-normale.

Ces résultats indiquent des dépassements très fréquents de la VLEP - Court terme dans toutes les branches d'activités, avec une exposition qui varie en moyenne de $0,97 \text{ mg/m}^3$ pour la métallurgie, à $4,12 \text{ mg/m}^3$ pour la chimie. En comparaison à la VLEP - 8 heures de $0,61 \text{ mg/m}^3$, on observe une situation similaire avec une exposition moyenne qui varie de $0,13 \text{ mg/m}^3$, dans le commerce non alimentaire à $0,66 \text{ mg/m}^3$ dans la branche des services II). Les branches d'activité les plus exposées sont celles du bâtiment, des services (laboratoires d'analyses biologiques), du bois et de la chimie. Les expositions par branche d'activité sont représentées Figure 8.

L'EXPOSITION AU FORMALDÉHYDE PAR GROUPEMENT D'ACTIVITÉS

La seconde analyse plus détaillée des données d'exposition au formaldéhyde archivées dans COLCHIC concerne les groupement d'activités tels que définis par la Nomenclature des Activités Françaises (NAF 2003) [26]. En référence à la NAF, un grand nombre de groupements d'activités ont fait l'objet de mesures d'exposition au formaldéhyde : 128 sur 224 (57,1 %). Ce constat confirme le caractère ubiquitaire des utilisations de cet agent chimique.

Onze groupements d'activités représentent 64 % des mesures d'exposition :

- 20.2 – Fabrication des panneaux de bois (12,8 %)
- 85.1 – Activités pour la santé humaine (12 %)
- 75.1 – Administration générale, économique et sociale (11,6 %)
- 25.2 – Transformation des matières plastiques (6,4 %)
- 27.5 – Fonderie (4,5 %)
- 20.3 – Fabrication de charpentes et menuiseries (3,7 %)
- 36.1 – Fabrication de meubles (3,4 %)
- 24.4 – Industrie pharmaceutique (2,7 %)



TABLEAU VI

Statistiques sur les niveaux d'exposition par branche d'activité
Exposure level statistics by activity branch

Branche d'activité	Durée de présence													
	≤ 15 minutes					[16-99 minutes]				[60-480 minutes]				
	N	Moyenne	Médiane	Estandue	P ₉₀ ^b	N	Moyenne	Médiane	Estandue	N	Moyenne	Médiane	Estandue	P ₉₀ ^c
FF-Bois, Ameublement...	227	1,48	0,68	0,002-21,5	30,5	578	0,80	0,36	0,002-25,6	1 787	0,43	0,23	0,001-11,6	21
EE- Chimie, plasturgie...	132	4,12	0,2	0,002-71	24,1	375	1,43	0,63	0,002-53,3	739	0,49	0,13	0,001-19,6	17,9
AA- Métallurgie	84	0,97	0,14	0,001-31,9	7,7	309	0,36	0,06	0,004-11,4	804	0,18	0,06	0,001-3,92	6,5
HH- Services I	193	1,12	0,24	0,001-12,1	20,7	424	0,77	0,26	0,001-29,4	567	0,32	0,04	0,001-42	8,6
II - Services II	178	1,53	0,63	0,002-51	29,5	476	1,33	0,38	0,001-47,2	468	0,66	0,20	0,001-14,2	24,2
DD - Services commerces	70	1,43	0,40	0,02-10,9	26,1	140	0,88	0,11	0,002-17,7	224	0,25	0,06	0,001-5,2	9,3
BB - BTP	52	1,03	0,62	0,01-4,9	27,7	160	0,56	0,43	0,003-3,38	189	0,61	0,25	0,001-4,63	27,7
CC - Transport eau, énergie	Int. ^a					86	0,21	0,02	0,005-1,32	158	0,24	0,04	0,001-1,63	9,8
GG - Commerce non alimentaire	Int. ^a					47	0,19	0,04	0,008-1,37	59	0,13	0,04	0,02-2,3	2,4

a Nombre de résultats insuffisant - *Insufficient number of results*

b Probabilité (en %) de dépassement de la VLEP-Court terme (1,23 mg/m³) - *Probability (%) of exceeding TLV-STEL (1,23 mg/m³)*

c Probabilité (en %) de dépassement de la VLEP-8 heures (0,61 mg/m³) - *Probability (%) of exceeding TLV-TWA (0,61 mg/m³)*

TABLEAU VII

Statistiques sur les niveaux d'exposition par regroupement d'activités
Exposure level statistics by activity group

Groupement d'activité	Durée de présence										
	≤ 15 minutes / VLEP Court terme					[60-480 minutes] / VLEP-8 heures					
	N	Moyenne	Médiane	Estandue	P ₉₀ ^b	N	Moyenne	Médiane	Estandue	P ₉₀ ^c	
20.2 - Fabrication des panneaux de bois	87	1,32	0,75	0,1-21,5	28,1	883	0,50	0,35	0,02-4,8	1,14	25,8
85.1 - Activités pour la santé humaine	164	1,64	0,71	0,02-51	31,8	416	0,65	0,19	0,001-14,2	1,69	23,6
75.1 - Administration générale, économique et sociale	171	1,16	0,21	0,001-12,1	20,4	470	0,36	0,05	0,01-42	0,74	9,7
25.2 - Transformation des matières plastiques	40	0,30	0,03	0,008-2,4	3,6	348	0,19	0,06	0,001-2,4	0,44	7,4
27.5 - Fonderie	25	0,40	0,23	0,01-2,7	8,2	260	0,21	0,14	0,001-1,44	0,45	10,9
20.3 - Fabrication de charpentes et menuiseries	39	0,87	0,67	0,07-3,26	21,9	228	0,28	0,19	0,01-1,4	0,70	12,0
36.1 - Fabrication de meubles	Int. ^a	-	-	-	-	174	0,20	0,10	0,004-2,39	0,46	5,7
24.4 - Industrie pharmaceutique	30	3,42	0,44	0,004-9,6	34,9 1	41	1,06	0,70	0,03-15,7	2,15	39,7
45.2 - Construction d'ouvrages de bâtiment ou de génie civil	32	1,09	0,54	0,01-4,9	28,6	128	0,52	0,24	0,002-3,9	1,29	25,5
21.1 - Fabrication de pâte à papier, de papier et de carton	27	2,04	0,68	0,004-9,6	37,8	97	0,34	0,23	0,001-2,5	0,80	19,8
24.1 - Industrie chimique de base	Int. ^a	-	-	-	-	125	0,40	0,28	0,001-2,3	0,91	22,5
Autres groupements d'activités	307	2,39	0,25	0,005-71	22,1	1 389	0,35	0,06	0,001-19,6	0,78	10,8
Division 15 - Industries alimentaires	Int. ^a	-	-	-	-	195	0,17	0,05	0,001-5,2	0,36	5,6
Division 17 - Industrie textile	Int. ^a	-	-	-	-	100	0,45	0,22	0,002-3,9	1,07	21,1
Division 19 - Industrie du cuir et de la chaussure	Int. ^a	-	-	-	-	41	0,51	0,11	0,002-8,72	1,01	17,7

a Nombre de résultats insuffisant - *Insufficient number of results*

b Probabilité (en %) de dépassement de la VLEP-Court terme (1,23 mg/m³) - *Probability (%) of exceeding TLV-STEL (1,23 mg/m³)*

c Probabilité (en %) de dépassement de la VLEP-8 heures (0,61 mg/m³) - *Probability (%) of exceeding TLV-TWA (0,61 mg/m³)*

d Percentile 90 : 90 % des résultats sont inférieurs à cette valeur - *centile 90 : 90 % of results are under this value*

FIGURE 7

Distribution des résultats de prélèvements d'ambiance et individuels en fonction de la durée
 Distribution of environmental and personal sampling results with respect to time

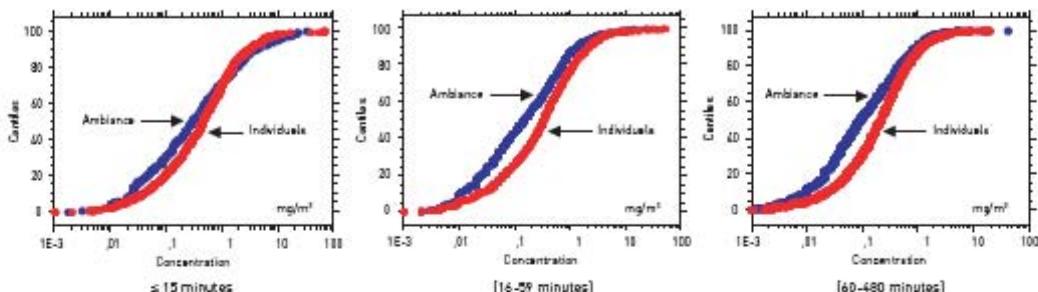
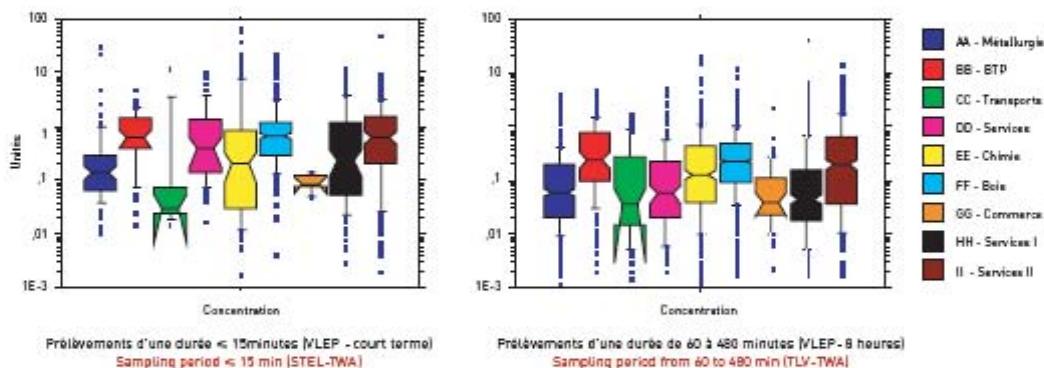


FIGURE 8

Niveaux d'exposition par branche d'activités
 Exposure levels by activity branch



- 45.2 – Construction d'ouvrages de bâtiment ou de génie civil (2,5 %)
- 21.1 – Fabrication de pâte à papier, de papier et de carton (2,3 %)
- 24.1 – Industrie chimique de base (2,2 %)

Cette répartition des mesures d'exposition au formaldéhyde par regroupement d'activités est similaire à celle réalisée au début des années 90 [27] lors d'une précédente exploitation des données de la base COLCHIC.

Les données d'exposition par regroupement d'activités sont présentées dans le Tableau VII. Dans ce tableau figurent également les données d'exposition pour trois divisions émergentes concernant les industries alimentaires, textile et du cuir.

Les expositions supérieures aux VLEP du formaldéhyde sont fréquentes dans tous les groupements et divisions d'activités étudiées. Compte tenu du nombre de mesures disponibles, cette tendance est particulièrement affirmée dans le secteur de la fabrication des panneaux de bois et le milieu hospitalier.

LES PROFESSIONS EXPOSÉES AU FORMALDÉHYDE

La mise en place de la nouvelle codification COLCHIC permet dorénavant de saisir le métier des travailleurs ayant fait l'objet d'une mesure d'exposition à un agent chimique par prélèvement individuel de l'air des lieux de travail. Dans ce cas, le métier exercé par le salarié est renseigné à l'aide de la codification ROME [28] de l'Agence Nationale Pour l'Emploi (ANPE). Depuis 2002, 65 métiers ont été ainsi identifiés. Le Tableau VIII donne la liste des métiers émergents. Ils représentent 90 % des métiers identifiés ces 3 dernières

	<p>années et confirme la diversité des utilisations du formaldéhyde. Le personnel de laboratoire d'analyses médicales constitue la population principale.</p> <p>LES TACHES EFFECTUÉES ET L'EXPOSITION AU FORMALDÉHYDE</p> <p>L'analyse la plus détaillée possible des données archivées dans COLCHIC concerne le type de tâche réalisée lors de la réalisation des mesures. En ce qui concerne le formaldéhyde, 209 tâches ont été caractérisées. La majorité des mesures, soient 60 %, concerne 19 tâches émergentes. Les statistiques concernant ces tâches sont présentées dans le <i>Tableau IX</i>. Les expositions les plus faibles en référence à la VLEP - 8 heures concernent la réalisation d'anesthésie et la stérilisation de matériel médical avec toutefois quelques dépassements de la VLEP - court terme. Il est à noter que les opérations de stérilisation menées en milieu industriel se traduisent par des expositions plus fortes que celles relevées pour les opérations de stérilisation en milieu hospitalier. On note des différences notoires d'exposition au formaldéhyde en fonction des types de procédé utilisés. C'est le cas notamment pour l'usinage par enlèvement de matière (A5020) comparé à l'usinage par déformation (A5040), ou encore le travail direct sur des extrudées (A3320) par rapport à un pilotage à distance du même type d'unités (A3310). Le soudage à l'air chaud de matières plastiques constitue une source d'exposition indirecte relativement importante (A5120). De manière générale, les activités d'analyses réalisées en milieu hospitalier sont la source d'exposition élevée probablement en raison de l'utilisation du liquide de Bouin, notamment employé en anatomopathologie.</p> <p>Les statistiques d'exposition des tâches, autres que celles exploitées précédemment, ont été calculées en fonction de la branche d'activité et sont présentées dans le <i>Tableau X</i>. Ces tâches concernent principalement des opérations d'usinage, d'assemblage, de nettoyage, de conditionnement... Globalement, ces résultats confirment la présence de tâches très exposantes dans les secteurs du BTP, des transports, de la chimie, du bois et de certains services.</p> <p>LES CO-EXPOSITIONS AU FORMALDÉHYDE</p> <p>Lors de la réalisation des mesures d'exposition au formaldéhyde, d'autres composés ont été prélevés et analysés simultanément. Compte tenu de la spécificité de la méthode de prélèvement mise en œuvre, il s'agit essentiellement d'aldéhydes. Le <i>Tableau XI</i> donne la liste des aldéhydes identifiés et la probabilité de co-exposition au formaldéhyde exprimée en pourcentage. Ainsi, pour l'aldéhyde acétique, il y a une probabilité de co-exposition avec le formaldéhyde de 10,1 % et dans le secteur de la transformation des matières plastiques cette probabilité de co-exposition est de 1,7 %. La probabilité de co-exposition la plus importante est celle du glutaraldéhyde dans le secteur des activités de soins en raison de son utilisation fréquente comme désinfectant, en association ou non avec le formaldéhyde [29].</p> <p>LES EXPOSITIONS ASSOCIÉES AU FORMALDÉHYDE</p> <p>Lors des mesures d'exposition au formaldéhyde réalisées dans chaque établissement, d'autres agents chimiques ont également fait l'objet de mesures en utilisant des méthodes de prélèvement et d'analyse différentes de celles utilisées pour le formaldéhyde. Ainsi, au sein d'un établissement, il est probable qu'existent des co-expositions à d'autres agents chimiques qui en raison d'une détermination non simultanée avec le formaldéhyde sont qualifiées d'expositions associées. Plus de 150 agents chimiques ont été mesurés de manière simultanée dans des établissements où prédominait l'exposition au formaldéhyde.</p> <p>Le <i>Tableau XII</i> donne la liste des principaux agents chimiques identifiés et la probabilité d'une exposition associée au formaldéhyde exprimée en pourcentage. On y retrouve notamment une exposition aux poussières de bois en association avec celle au formaldéhyde dans le secteur de la fabrication des panneaux de bois.</p>	<p>CONCLUSION</p> <p>L'exploitation de la base de données COLCHIC, met tout d'abord en exergue le nombre important de secteurs d'activités concernés par l'exposition professionnelle au formaldéhyde. Suivant les informations archivées dans cette base, les secteurs de la fabrication des panneaux de bois et les activités de soins (hôpitaux, laboratoires...) constituent l'essentiel des mesures d'exposition réalisées par les laboratoires interrégionaux de chimie des CRAM. Les professions les plus fréquemment enregistrées lors de mesures d'exposition au formol sont celles des professions du secteur des activités de soins en relation avec les opérations de désinfection de salles, de stérilisation de matériel d'examen médical et la réalisation d'exams d'anatomopathologie.</p> <p>Malgré une baisse significative des expositions au formaldéhyde depuis 1987, les situations d'exposition, analysées en terme de dépassement des VLEP recommandées, restent préoccupantes dans pratiquement tous les secteurs d'activités.</p> <p>Outre les sources primaires d'exposition qui correspondent à l'utilisation de produits fabriqués intentionnellement à base de formaldéhyde (résines, désinfectants...) il ne faut pas négliger les sources secondaires d'exposition que constituent notamment les phénomènes de dégradation thermique (matières plastiques) ou de combustion (gaz d'échappement).</p> <p>La co-exposition à d'autres aldéhydes est présente dans un grand nombre de secteurs d'activité concernés par l'exposition au formaldéhyde, c'est particulièrement le cas dans les établissements appartenant au secteur des activités de soins. L'exposition associée à d'autres agents chimiques est également prédominante dans un grand nombre d'activités.</p>	<p>Certains fabricants préconisent aujourd'hui d'utiliser le 1,3,5-trioxane (trimère cyclique du formaldéhyde n° CAS 110-88-3) en remplacement du formaldéhyde [30]. Malgré l'avantage lié à sa faible tension de vapeur, cette substance se transforme rapidement en formaldéhyde dans les systèmes non aquueux. Le 1,3,5-trioxane est classé toxique pour la reproduction de catégorie 3 en Europe [14].</p>
--	--	---	--

TABLEAU VIII

Liste des principaux métiers exposés au formaldéhyde depuis 2002
List of principal occupations exposed to formaldehyde since 2002

Code ROME	Libellé Métier	Nombre	%
24212	Technicien de laboratoire d'analyses médicales	159	12,9
45113	Opérateur sur machines de formage des matières plastiques et du caoutchouc	108	8,7
31211	Biologiste médical (Anatomocytobi-pathologiste)	82	6,6
45122	Opérateur sur machines et appareils de fabrication des industries agroalimentaires	73	5,9
45322	Opérateur de production de papier-carton	71	5,7
46321	Conducteur de machines de fabrication des industries de l'ameublement et du bois (et matériaux associés)	71	5,7
45121	Pilote d'installation des industries agroalimentaires	46	3,7
45311	Opérateur de production de panneaux à base de bois	45	3,6
45421	Modéliste-mouliste	36	2,9
11211	Nettoyeur/nettoyeuse de locaux et de surfaces	32	2,6
45412	Agent main de finition, contrôle et conditionnement	29	2,3
44312	Affûteur	28	2,3
45411	Opérateur sur machines de finition, contrôle et conditionnement	27	2,2
24111	Aide soignant	26	2,1
45212	Opérateur de production des métaux	24	1,9
45112	Opérateur sur appareils de transformation physique ou chimique	23	1,9
47124	Préparateur en produits de la pêche	23	1,9
45111	Pilote d'installation des industries chimiques	22	1,8
45232	Opérateur de production de céramique et de matériaux de construction	20	1,6
12131	Secrétaire bureautique polyvalent/polyvalente	17	1,4
52211	Technicien de fabrication de la construction mécanique et du travail des métaux	17	1,4
44135	Ajusteur mécanicien	17	1,4
47121	Opérateur de transformation des viandes	15	1,2
31111	Médecin praticien	12	1,0
46116	Appréteur des industries des matériaux souples (cuir et matériaux associés)	2	0,9
44142	Agent de traitement de surface	11	0,9
24122	Infirmier de service spécialisé	10	0,8
44151	Contrôleur de fabrication de la construction mécanique et du travail des métaux	10	0,8
46122	Conducteur de machines de fabrication de produits textiles	9	0,7
46231	Conducteur de machines de façonnage (imprimerie)	9	0,7
44111	Agent d'usinage des métaux	8	0,6
53121	Cadre technique d'études scientifiques et de recherche fondamentale	8	0,6
52232	Technicien/technicienne de laboratoire de contrôle de fabrication des industries de process	8	0,6
46131	Conducteur de machines d'enrobissage textile	8	0,6



TABLEAU IX

Statistiques sur les niveaux d'exposition pour les principales tâches
 Exposure level statistics for the main tasks

Code	Libellé	Durée de travaillement									
		≤ 15 minutes / VLEP Court terme					[60-480 minutes] / VLEP-8 heures				
		N	Moyenne	Médiane	Etendue	P ₉₀	N	Moyenne	Médiane	Etendue	P ₉₀ ^a
A5440	Conduite/surveillance de machines à encoler	109	0,82	0,66	0,012-3,26	37,6	514	0,37	0,19	0,001-4,6	0,79
A3320	Conduite/surveillance de presses, extrudeuses...	84	0,93	0,29	0,008-21,5	15,4	481	0,41	0,22	0,001-4,8	1,05
B8030	Réalisation d'examen d'anatomopathologie	116	1,33	0,66	0,005-8,34	31,4	272	0,40	0,19	0,001-8,6	0,971
B8020	Réalisation d'analyses diverses, biologiques, bactériologiques	57	3,05	1,78	0,03-12,1	57,1	236	1,04	0,42	0,001-14,2	2,81
A8610	Travaux dans locaux tels que chaudières, salle de compresseurs	Ins. ^c	-	-	-	-	268	0,22	0,03	0,001-2,9	0,79
B8010	Stérilisation de matériel d'examen, chirurgical...	90	0,24	0,05	0,001-4,7	2,8	156	0,37	0,02	0,002-42	0,24
A3020	Conduite/surveillance de mélangeurs 2	4	2,04	0,87	0,12-21,6	37,6	119	0,51	0,23	0,002-15,7	0,99
A5050	Conduite/surveillance de machines d'usinage par abrasion mécanique	Ins. ^c	-	-	-	-	140	0,33	0,29	0,008-1,9	0,70
B2110	Conduite/surveillance d'installations de fabrication de noyaux par le procédé CRONIN	26	2,24	0,13	0,04-31,9	11,8	102	0,35	0,27	0,006-3,1	0,56
B8040	Réalisation d'anesthésies en salle d'opération	28	0,59	0,21	0,003-2,5	15,4	62	0,05	0,03	0,002-0,5	0,09
A3120	Conduite/surveillance de machine à mouler	Ins. ^c	-	-	-	-	113	0,56	0,27	0,014-1,9	1,38
B6999	Autres travaux dans l'industrie alimentaire	42	1,69	0,21	0,005-10,7	23,4	52	0,16	0,09	0,001-0,4	0,36
A4020	Conduite/surveillance de fours, de creusets	Ins. ^c	-	-	-	-	86	0,26	0,06	0,006-3,9	0,71
A5120	Soudage à l'air chaud [matières plastiques]	Ins. ^c	-	-	-	-	66	0,61	0,04	0,002-4,8	3,40
A6510	Réalisation d'essais, d'analyses physico-chimiques, biologiques	Ins. ^c	-	-	-	-	58	0,42	0,32	0,02-1,6	0,94
A5020	Conduite/surveillance de machines d'usinage par enlèvement de matière	Ins. ^c	-	-	-	-	94	0,19	0,05	0,006-2,3	0,48
A3310	Pilotage de presses, d'extrudeuses, machines à injecter, à thermoformer...	Ins. ^c	-	-	-	-	70	0,14	0,07	0,003-0,64	0,43
A8030	Conduite/surveillance d'installation de stérilisation	Ins. ^c	-	--	- 47	0,64	0,34	0,008-4,3	1,39	28,3	
A5040	Conduite/surveillance de machines d'usinage par déformation de la matière	Ins. ^c	-	-	-	-	61	0,71	0,37	0,003-3,4	1,82

a Nombre de résultats insuffisant - *Insufficient number of results*

b Probabilité (en %) de dépassement de la VLEP-Court terme (1,23 mg/m³) - *Probability (%) of exceeding TLV-STEL (1,23 mg/m³)*

c Probabilité (en %) de dépassement de la VLEP-8 heures (0,61 mg/m³) - *Probability (%) of exceeding TLV-TWA (0,61 mg/m³)*

d Percentile 90 : 90 % des résultats sont inférieurs à cette valeur - *centile 90 : 90 % of results are under this value*

TABLEAU X

Statistiques sur les niveaux d'exposition pour les autres tâches et par branche d'activité, prélèvements d'une durée comprise entre 60 et 480 minutes (comparaison à la VLEP - 8 heures)

Exposure level statistics for other tasks, by activity branch: sampling periods between 60 and 480 min (comparison with TLV - TWA)

Branche d'activité	N	Moyenne	Médiane	Etendue	P _{ge} d	P ₉₀
AA - Métallurgie	516	0,16	0,06	0,001-3,9	0,38	5,7
BB - BTP	85	0,53	0,16	0,002-3,6	1,34	23,4
CC - Transports, eau, énergie	123	0,30	0,05	0,001-1,6	0,99	13,9
DD - Services commerces	74	0,21	0,04	0,002-5,2	0,29	4,9
EE - Chimie, plasturgie..	348	0,63	0,12	0,001-19,6	1,37	19,6
FF-Bois, Aménagement..	694	0,37	0,17	0,001-11,6	0,88	17,1
GG - Commerce non alimentaire	32	0,18	0,06	0,007-2,3	0,39	4,8
HH- Services I	63	0,13	0,03	0,002-1,3	0,45	4,1
II- Services II	63	0,76	0,13	0,001-7,6	2,21	24,7

c Probabilité (en %) de dépassement de la VLEP - 8 heures (0,61 mg/m³)

Probability (%) of exceeding TLV-TWA (0,61 mg/m³)

d Percentile 90 : 90 % des résultats sont inférieurs à cette valeur

Centile 90 : 90 % of results are under this value

TABLEAU XI

Probabilité de co-exposition à d'autres aldéhydes
Probability of co-exposure to other aldehydes

Nom	N° CAS	Fr Co-Ex (%)	Secteurs d'activité concernés et Probabilités de Co-exposition (%)
Acétaldéhyde	73-07-0	10,1	Transformation des matières plastiques - 1,7 Activités de soins - 1,1 Industries alimentaires - 0,7 Transports urbains - 0,6 Industrie du poisson - 0,5 Fabrication de panneaux de bois - 0,4 Fonderie - 0,3 Autres secteurs d'activités < 0,3
Glutaraldéhyde	111-30-8	6,4	Activités de soins - 4 Industrie du poisson - 0,3 Transformation des matières plastiques - 0,3 Autres secteurs d'activités < 0,3
Acrylaldéhyde (acroléine)	107-02-8	1,4	Industrie du poisson - 0,4 Fabrication de biscuits - 0,3 Autres secteurs d'activités < 0,3
Ethanedraldéhyde (glyoxal)	107-22-2	1,2	Activités de soins - 0,9 Transformation des matières plastiques - 0,3 Autres secteurs d'activités < 0,3
2-Furaldéhyde	98-01-1	1	Industrie du poisson - 0,4 Fabrication de carton ondulé - 0,2 Autres secteurs d'activités < 0,2
Crotonaldéhyde	4170-30-3	0,2	Fabrication de lampes et d'appareils d'éclairage - 0,04 Fabrication de cycles et motocycles - 0,04 Fabrication de meubles - 0,04 Autres secteurs d'activités < 0,04
Propionaldéhyde	123-38-6	0,1	Fabrication d'emballages métalliques - 0,05 Activités de base de données - 0,05 Autres secteurs d'activités < 0,05

TABLEAU XII Probabilité d'exposition associée à d'autres agents chimiques (liste non-exhaustive) Probability of associated exposure to other chemicals (non-exhaustive list)			
Nom	N° CAS	Pr Co-Ex (%)	Secteurs d'activité concernés et Probabilités d'exposition associée (%)
Toluène	108-88-3	12,4	Activités de soins - 5,2 Transformation des matières plastiques - 1,2 Fabrication de meubles - 0,8 Industries du cuir et de la chaussure - 0,6 Métallurgie - 0,5 Construction - 0,4 Travail des métaux - 0,4 Recherche et développement - 0,4 Industrie chimique - 0,4 Autres secteurs d'activités < 0,3
Poussières de bois	-	6,4	Fabrication de panneaux de bois - 2 Fabrication de meubles - 1 Fabrication de charpentes - 0,3 Autres secteurs d'activités < 0,3
Phénol	108-95-2	8,4	Industrie chimique - 1,7 Fonderie - 1,6 Industrie textile - 1,2 Transformation des matières plastiques - 0,9 Fabrication de machines et équipements - 0,6 Industrie automobile - 0,5 Travail du bois - 0,3 Autres secteurs d'activités < 0,3
Xylanes	1330-20-7	7,7	Activités de soins - 3,5 Transformation des matières plastiques - 0,9 Travail des métaux - 0,7 Métallurgie - 0,4 Fabrication de meubles - 0,3 Autres secteurs d'activités < 0,3
Alcool éthylique	64-17-5	6,7	Activités de soins - 4 Fabrication d'articles en papier - 0,4 Laboratoires de recherche - 0,3 Autres secteurs d'activités < 0,3
Acétone	67-64-1	4,9	Transformation des matières plastiques - 1,2 Fabrication de meubles - 0,4 Fabrication d'autres ouvrages en métal - 0,4 Autres secteurs d'activités < 0,3
Méthyléthylcétone	78-93-3	4,2	Transformation des matières plastiques - 0,9 Fabrication d'articles de voyage et de maroquinerie - 0,5 Fabrication d'autres ouvrages en métal - 0,4 Autres secteurs d'activités < 0,3

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Aldehyde formique et solutions aqueuses. Fiche toxicologique N° 7, INRS, 1997, 6 p.
- [2] IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, 1995, Vol 65, 217 p.
- [3] Données de référence du commerce extérieur de la France élaborées et publiées par la direction générale des douanes et droits indirects. Disponible sur <http://lekiiosque.finances.gouv.fr> (consulté le 6/06/2005).
- [4] Les fonderies : procédés de noyautage. Dossier médico-technique 55 TC 46, INRS, 1993, 8 p.
- [5] Arrêté interministériel du 06/05/1988 relatif à la teneur maximale en formaldéhyde provenant de l'injection des mousses uréo-formol dans les locaux à usage d'habitation ou destiné à une occupation humaine permanente ou semi-permanente, Journal officiel "Lois et Décrets" du 08/05/1988, p. 6779.
- [6] G. HECHT et al. Exposition aux produits chimiques dans l'industrie agroalimentaire. Les risques professionnels lors d'opérations de nettoyage et de désinfection. Cahiers de Notes Documentaires, ND 2009-176-99, INRS, 1999.
- [7] M. KLEBER, W. FOLLMANN, M. BLASZKEWICZ. Assessing the genotoxicity of industrial cutting fluids under conditions of use. *Toxicology Letters*, 2004, 151, pp. 211-217.
- [8] N. ROSENBERG. Asthme professionnel dû aux désinfectants employés en milieu hospitalier. Documents pour le médecin du travail, dossier 84 TR 26, INRS, 2000, pp.435-443.
- [9] e-phy. Le catalogue des produits phytopharmaceutiques et de leurs usages des matières fertilisantes et des supports de culture homologués en France. Disponible sur <http://e-phy.agriculture.gouv.fr/> (Site consulté le 7/06/2005).
- [10] K. SVENSEN, H.N. JENSEN, I. SIVERSTEN and A.K. SJAASTAD. Exposure to coking fumes in restaurant kitchens in Norway. *Ann. Occup. Hyg.*, 2002, 46, pp. 395-400.
- [11] F. DIEBOLD, G. HUBERT, J.C. LIMASSET. Autobus urbains, exposition des conducteurs à la pollution produite par les gaz d'échappement des autres véhicules. *Cahiers de Notes Documentaires*, ND 1900-14-92, INRS, 1992.
- [12] INSERM expertise collective. *Tobac : comprendre pour agir*. Paris : Les éditions INSERM, (2004), 446 p.
- [13] IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, Vol 88, en préparation.
- [14] European chemical Substances Information System (ESIS). Disponible sur <http://ecb.jrc.it/> (site consulté le 7/06/2005).
- [15] R. VINCENT, T. KAUPPINEN, J. TOIKKANEN, D. PEDERSEN, R. YOUNG, M. KOGEVINAS. CAREX, Système international d'information sur l'exposition professionnelle aux agents cancérogènes en Europe. Cahiers de Notes Documentaires de l'INRS, ND 2123-176-99, 1999, 176, pp. 49-58.
- [16] DARES, Enquête SUMER 2003, les expositions aux produits cancérogènes, mutagènes, reprotoxiques. (en préparation)
- [17] B. CLARISSE, A.M. LAURENT, N. SEITA, Y. LE MOUILLE, A. EL HASNAOUI and I. MOMAS. Indoor aldehydes : measurement of contamination levels and identification of their determinants in Paris dwellings. *Environmental Research*, 2003, 92 pp. 245-253.
- [18] K. SAKAI et al. A comparison of indoor air pollutants in Japan and Sweden : formaldehyde, nitrogen dioxide and chlorinated volatile organic compounds . *Environmental Research*, 2004, 94 pp. 75-85.
- [19] K.B. RUMCHEV et al. Domestic exposure to formaldehyde significantly increases the risk of asthma in young children. *Eur Respir J*, 2002, 20, pp. 403-408.
- [20] W.F. BERGFELD et al. Safety of ingredients used in cosmetics. *J Am Acad Dermatol*, 2003, 52, pp.125-132.
- [21] N. SUGAYA et al. Development of a headspace GC/MS analysis for carbonyl compounds (aldehydes and ketones) in household products after derivatization with o-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzyl)hydroxylamine. *Anal Sci.*, 2004, 20(5), pp.865-70.
- [22] E. CRONIN. Formaldehyde is a significant allergen in women with hand eczema. *Contact Dermatitis*, 1991, 25(5), pp.276-82.
- [23] Metropol, Recueil des méthodes de prélèvement et d'analyse de l'air, Fiche sur les Aldehydes, INRS. Disponible sur <http://www.inrs.fr/> (site consulté le 7/06/2005).
- [24] R. VINCENT, B. JEANDEL. Apport de la base de données COLCHIC dans le repérage des nuisances chimiques en milieu professionnel. *Revue de Médecine du travail*, 1997, 4, pp. 174-176.
- [25] R. VINCENT, B. JEANDEL. COLCHIC, Occupational exposure to chemical agents database : current content and development perspectives. *Appl. Occup. Environ. Hyg.*, 2001, 16(2), pp. 115-121.
- [26] Nomenclature des Activités Françaises - NAF rév.1, 2003, INSEE. Disponible sur http://www.insee.fr/fr/nom_det_met/nomenclatures/nomenclatures.htm (consulté le 7/06/2005).
- [27] B. CARTON. COLCHIC chemical exposure database : information on lead and formaldehyde. *Appl Occup Environ Hyg*, 1995, 10(4), pp. 345-350.
- [28] Répertoire Opérationnel des Métiers et des Emplois. ANPE, La Documentation Française, Paris, 1995.
- [29] Glutaraldehyde, Occupational hazards in hospitals. DHHS (NIOSH), 2001. Publication No. 2001-115.
- [30] 1,3,5-Trioxane, USEPA HPV challenge program submission, 2000. Disponible sur <http://www.epa.gov/chemfrk/triox/c12861a.pdf> (site consulté le 7/06/2005).

Annexe 6 :

Note complémentaire du 16 octobre 2006 suite à la publication par Marsh et al. d'une ré-analyse des données de la cohorte du NCI portant sur le risque de cancer du nasopharynx

Une nouvelle ré-analyse des données de la cohorte du NCI portant sur le risque de cancer du nasopharynx¹ a été publiée par Marsh et al.² après la rédaction du rapport. Par rapport à leur précédente ré-analyse, les auteurs se focalisent sur la relation entre les pics d'exposition au formaldéhyde et le risque de cancer du nasopharynx, et réalisent deux types d'analyses supplémentaires : une évaluation des effets de confusion et des interactions; une analyse de sensibilité permettant d'estimer par simulation les effets d'un décès supplémentaire sur l'estimation du risque relatif.

Plusieurs remarques peuvent être faites sur cette réanalyse.

- L'objectif annoncé est de vérifier que les modèles utilisés dans l'analyse originale ont été correctement spécifiés, et d'évaluer la robustesse des résultats. On se demande donc pourquoi ne pas étudier aussi d'autres indices d'exposition, notamment l'exposition cumulée significativement associée au risque de cancer du nasopharynx dans l'étude originale.
- La plupart des résultats sont basés sur la séparation des données de l'usine 1 et des usines 2 à 10. Les réserves indiquées dans le rapport sur la précédente ré-analyse de Marsh et Youk³ concernant l'analyse séparée de l'usine 1 et des 9 autres usines s'appliquent aussi à cette nouvelle analyse. En effet, il s'agit bien (contrairement à ce qui est indiqué par Marsh et al. dans leur discussion) d'un regroupement *a posteriori*, puisque basé sur les résultats de l'analyse de mortalité. Il n'y a *a priori* (c'est-à-dire en considérant uniquement les caractéristiques des salariés ou de l'exposition dans les usines) aucune raison d'isoler l'usine 1 des 9 autres usines. S'il est vrai en général que les études multicentriques permettent d'identifier et d'expliquer des différences entre sous-populations, ceci est difficilement possible pour un cancer aussi rare que le cancer du nasopharynx en raison du trop faible nombre de cas. Les analyses séparées de sous-groupes manquent de puissance et les résultats peuvent être instables. L'intérêt principal d'une étude multicentrique pour un cancer rare est de regrouper suffisamment de cas pour permettre une analyse en fonction des niveaux d'exposition.
- On comprend mal la justification de l'analyse de sensibilité. Marsh et al. expliquent d'abord que les estimations de risque sont instables (ceci parce que 8 décès sur 10 sont survenus dans la catégorie la plus élevée de pics d'exposition) et qu'un ou deux cas en plus ou en moins pourraient les faire varier de façon importante. L'analyse de sensibilité a consisté cependant uniquement à évaluer dans quelle mesure un décès supplémentaire pourrait modifier l'association observée avec les pics d'exposition.
- Une autre remarque concerne la transformation de la variable pics d'exposition en variable quantitative. Une valeur correspondant au centre des classes a été attribuée à chaque catégorie. Pour la dernière catégorie (> 4 ppm, non bornée), une valeur de 6 correspondant à une « hypothèse raisonnable » a été utilisée. Cette valeur totalement arbitraire qui n'est basée sur aucune donnée objective (une valeur de 10 serait tout aussi raisonnable) peut avoir une influence sur l'estimation du coefficient correspondant. Il aurait été intéressant d'examiner aussi par une analyse de sensibilité l'impact de la valeur assignée à la dernière classe sur les résultats.

Concernant l'étude des **effets de confusion et des interactions**, sans entrer dans les détails des modèles, les résultats sont les suivants :

- La relation entre pics d'exposition et cancer du nasopharynx reste significative après ajustement sur l'usine, et les estimations du risque relatif ne sont que peu modifiées. Marsh et al. concluent que l'assertion de Hauptmann et al. selon laquelle l'ajustement

sur l'usine ne modifie que marginalement les résultats est confirmée par leur ré-analyse.

- L'interaction entre le groupe d'usines et les pics d'exposition n'est pas significative. Il faut noter que cette interaction est de plus accentuée par le regroupement d'usines qui a été effectué a posteriori. Dans un autre modèle, ne comprenant que la variable exposition et l'interaction usine-exposition, l'interaction est significative, mais ce modèle ne comprend pas les effets propres du groupe d'usines, et les auteurs reconnaissent eux-mêmes qu'il n'est habituellement pas recommandé de retirer les effets propres du modèle lorsqu'on veut étudier les interactions.
- La relation entre exposition au formaldéhyde et risque de cancer du nasopharynx dans l'usine 1 n'est donc pas significativement différente de celle observée dans les autres usines regroupées. Il semble tout à fait raisonnable d'après les résultats présentés de ne pas inclure de terme d'interaction dans le modèle.

L'analyse de sensibilité effectuée sur l'ensemble de la cohorte montre que l'ajout d'un décès supplémentaire n'a que peu d'impact sur les résultats. Les risques relatifs et les coefficients estimés dans les 117 simulations sont clairement compatibles avec les résultats des modèles de base (sans ce cas supplémentaire) et toutes les simulations amènent à un effet statistiquement significatif de l'exposition au formaldéhyde. L'analyse de sensibilité conduite séparément pour l'usine 1 et les usines 2-10 montre comme on pouvait s'y attendre des résultats plus instables, car portant sur un plus faible nombre de décès. Les 69 simulations imputant un cas supplémentaire dans l'usine 1 retrouvent une association positive entre cancer du nasopharynx et formaldéhyde, bien que pour 40 de ces simulations l'association ne soit pas statistiquement significative. Marsh et al. en concluent qu'un effet possible du formaldéhyde dans l'usine 1 est discutable, et que donc l'effet global observé, qui n'était dû qu'à l'usine 1, doit être remis en cause. On peut au contraire observer que ces mêmes 40 simulations ont amené à un effet statistiquement significatif du formaldéhyde sur l'ensemble de la cohorte ($p<0,05$ pour les 117 simulations), effet qui ne peut alors être attribué uniquement à la situation particulière de l'usine 1.

Pour appuyer leurs conclusions, Marsh et al. citent les résultats de leur propre étude indépendante de l'usine 1, indiquant qu'elle ne mettait pas en évidence d'association entre cancer du nasopharynx et formaldéhyde, et que l'excès de cancers du nasopharynx observé était probablement attribuable à des facteurs extérieurs à l'usine⁴. Or, dans cette étude le SMR pour le cancer du nasopharynx, significativement supérieur à 1, augmente de façon monotone avec le niveau d'exposition cumulée. L'étude cas-témoins effectuée au sein de la cohorte porte sur l'ensemble des cancers du pharynx, et ne permet donc pas de tirer de conclusions sur le cancer du nasopharynx. On imagine mal quel facteur inconnu extérieur à l'usine 1 pourrait à la fois expliquer le fort excès de cancers du nasopharynx et les relations dose-effet observées. Ce facteur devrait à la fois être fortement associé au risque de cancer du nasopharynx et associé positivement aux différents indices d'exposition (l'exposition au facteur devrait être plus fréquente chez les sujets fortement exposés au formaldéhyde).. L'explication la plus vraisemblable est bien que l'exposition au formaldéhyde augmente le risque de cancer du nasopharynx dans cette usine.

Marsh et al. mentionnent également une autre étude qui n'avait pas été analysée dans le rapport, car elle n'avait pas été considérée comme suffisamment informative sur la relation entre formaldéhyde et cancer du nasopharynx. Il s'agit d'une étude cas-cohorte, effectuée au sein d'une cohorte de femmes de l'industrie textile à Shanghai⁵, dans laquelle aucun cas de cancer du nasopharynx (sur 67) n'a été exposé au formaldéhyde, et 10 "non-cas" (sur 3187) ont été exposés. Dans cette cohorte, environ 0,3% des femmes sont exposées au formaldéhyde, et la puissance statistique est donc très faible (la probabilité de mettre en évidence un RR de 2 pour le cancer du nasopharynx est inférieure à 15%).

En conclusion, les analyses de Marsh et al. montrent que : l'ajustement sur l'usine ne modifie pas les résultats; l'interaction entre usine et exposition au formaldéhyde n'est pas

significative; l'ajout d'un décès supplémentaire n'a que peu d'impact sur les résultats. Rien ne permet donc d'affirmer que modèle utilisé par Hauptmann et al. a été mal spécifié, et que les résultats ne sont pas robustes. Cette nouvelle ré-analyse n'apporte, pas plus que la précédente, d'éléments décisifs qui permettraient de remettre en cause les résultats de la cohorte du NCI et encore moins le classement du CIRC.

Il faut de plus rappeler que les conclusions du CIRC ainsi que celles du rapport remis à la commission ne sont pas fondées uniquement sur les résultats de la cohorte du NCI mais sur un ensemble de résultats concordants.

Références

1. Marsh G.M., Youk A.O., Morfeld P., 2006 Mis-specified and non-robust mortality risk models for nasopharyngeal cancer in the National Cancer Institute .formaldehyde worker cohort study, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, doi:10.1016/j.yrtph.2006.07.007.
2. Hauptmann, M., Lubin, J.H., Stewart, P.A., Hayes, R.B., Blair, A., 2004. Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *Am. J. Epidemiol.* 159, 1117–1130.
3. Marsh, G.M., Youk, A.O., 2005. Reevaluation of mortality risks from nasopharyngeal cancer in the formaldehyde cohort study of the National Cancer Institute. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 42, 275–283.
4. Marsh, G.M., Youk, A.O., Buchanich, J.M., Cassidy, L.D., Lucas, L.J., Esmen, N.A., Gathuru, I.M., 2002. Pharyngeal cancer mortality among chemical plant workers exposed to formaldehyde. *Toxicol. Ind. Health* 18, 257–268.
5. Li, W., Ray, R.M., Gao, D.L., Fitzgibbons, E.D., Seixas, N.S., Camp, J.E., Wernli, K.J., Astrakianakis, G., Feng, Z., Thomas, D.B., Chockoway, H., 2006. Occupational risk factors for nasopharyngeal cancer among female textile workers in Shanghai, China. *Occup. Environ. Med.* 63, 39–44.

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE
12 rue du Val D'Osne
94 415 Saint-Maurice Cedex France
Tél. : 33 (0)1 41 79 67 00
Fax : 33 (0)1 41 79 67 67
<http://www.invs.sante.fr>

ISBN : 978-2-11-0963024
mise à jour : Mai 2007