

Le formaldéhyde

Recommandation

Les données disponibles sur les concentrations de formaldéhyde dans l'eau potable indiquent que l'apport de formaldéhyde par cette source est largement inférieur au niveau auquel des effets nocifs pour la santé peuvent survenir. On n'a donc pas jugé nécessaire d'établir une concentration maximale acceptable (CMA) pour le formaldéhyde dans l'eau potable.

Propriétés, utilisation et sources de contamination

Le formaldéhyde est un gaz incolore, inflammable, d'une odeur piquante et suffocante. Il est soluble dans l'eau, l'acétone, le benzène, l'éther diéthylique, le chloroforme et l'éthanol. Il est aussi très réactif et se condense avec de nombreux composés pour former des dérivés de méthylol et de méthylène.¹ Le formaldéhyde est également photodégradable.² Le logarithme du coefficient de partage octanol-eau du formaldéhyde est de 0,35 et sa constante de la loi d'Henry est de $3,27 \times 10^{-7}$ atm·m³/mol.³

Le formaldéhyde est utilisé pour la fabrication des matières plastiques et des résines, pour la production d'intermédiaires et à diverses autres fins (p. ex., comme agent chélateur). Les résines à base de formaldéhyde et les matières plastiques ont représenté plus de 60 p. cent des utilisations de formaldéhyde aux États-Unis en 1978. Les résines urée-formaldéhyde (>25 p. cent de l'ensemble des résines à base de formaldéhyde) sont principalement utilisées comme adhésifs dans la fabrication de panneaux de particules, de panneaux de fibres et de contreplaqués. Le polyacétal, les résines phénoliques et les résines de mélamine, qui constituent tous des résines à base de formaldéhyde, sont utilisés comme adhésifs dans la fabrication de contreplaqués, les revêtements de surface, les mélanges à mouler et les résines therm durcissables pour laminés, ainsi que dans d'autres produits, tels que les accessoires de plomberie en plastique.^{1,4} Le formaldéhyde est également utilisé comme désinfectant dans de nombreux médicaments et cosmétiques pour les humains, comme antiseptique dans

les médicaments et les produits biologiques à usage vétérinaire et dans les fongicides, les textiles et les liquides d'embaumement.^{1,5}

Le formaldéhyde dans l'air est un produit de la photooxydation naturelle des hydrocarbures atmosphériques émis dans les gaz d'échappement des automobiles, des camions et des avions.¹ On a signalé que les gaz d'échappement des automobiles étaient responsables de la plus grande partie du formaldéhyde présent dans l'atmosphère.^{1,6} Les procédés de combustion dans les centrales électriques, les usines, les incinérateurs et les raffineries de pétrole constituent également des sources d'émission de formaldéhyde.¹

Le formaldéhyde peut être libéré dans l'air des locaux par la mousse isolante d'urée-formaldéhyde ou par des panneaux de particules contenant des adhésifs à base de résine urée-formaldéhyde.¹ On a signalé la présence du formaldéhyde dans des effluents liquides industriels et municipaux résultant du traitement des produits chimiques, du pétrole et du charbon, de la production de résines, et de la fabrication et de l'utilisation de colles de résine synthétique.¹

Le formaldéhyde se biodégrade rapidement dans l'eau¹; il est aussi facilement dégradé par certaines bactéries présentes dans le sol et ne se bioaccumule donc pas.^{1,7}

Exposition

Le formaldéhyde s'introduit dans l'eau potable par l'intermédiaire des effluents industriels, par le lessivage des raccords à compression en polyacétal dans les conduites d'eau potable en plastique^{4,8} et par l'ozonation des substances humiques et d'autres matières organiques.^{9,10} La production de formaldéhyde lors du traitement de l'eau de surface semble être proportionnelle à la teneur de l'eau brute en carbone organique total,¹⁰ quoique Huck *et al.*¹¹ n'aient pas constaté l'existence d'une relation quantitative entre les niveaux de formaldéhyde et la concentration de carbone organique non volatil dans l'eau brute. Dans les conduites d'eau, un revêtement intérieur de protection sépare généralement l'eau du

polyacétal. Toutefois, en cas de rupture du revêtement, l'eau peut entrer en contact avec les résines, ce qui entraîne une libération continue du formaldéhyde dans l'eau par hydrolyse des surfaces de résine. Les concentrations résultantes de formaldéhyde dans l'eau varient avec le temps de séjour de l'eau dans les conduites. Le niveau de formaldéhyde peut être d'environ 20 µg/L dans les habitations occupées dont l'utilisation d'eau est normale; dans les habitations inoccupées ou après quelques jours de non-utilisation de l'eau, les niveaux de formaldéhyde peuvent atteindre 100 µg/L.⁸

On a détecté la présence de formaldéhyde dans 16 influents de stations de traitement de l'eau sur 34 analysés aux États-Unis, à des niveaux de 1,2-13 µg/L (médiane de 2,8 µg/L).¹² La valeur médiane pour les 34 installations a été <1,0 µg/L.¹² Pour les trois stations utilisant l'ozone, les niveaux de formaldéhyde dans l'influent allaient de <1,0 à 3,2 µg/L; on a mesuré des concentrations atteignant 31 µg/L dans l'eau potable ozonée.¹² À Edmonton, les niveaux de formaldéhyde dans l'eau brute ont atteint une moyenne de 1,2 µg/L, avec une valeur de crête de 9 µg/L, sur une période de 10 mois allant de mars 1989 à janvier 1990. Des essais d'ozonation ont augmenté le niveau moyen de formaldéhyde de 1,2 µg/L à 2,2 ou 3,2 µg/L, selon la dose d'ozone.¹¹

Le formaldéhyde peut être présent dans les aliments soit naturellement, soit à la suite d'une contamination.^{1,13} On a constaté des concentrations de formaldéhyde allant de 3 à 26 mg/kg dans diverses matières utilisées dans l'alimentation. On a signalé que certains additifs alimentaires, tels que l'hexaméthylène tétramine, se décomposaient progressivement en formaldéhyde en présence de protéines ou dans des conditions acides.¹ L'apport quotidien de formaldéhyde par les aliments est difficile à évaluer; l'Organisation mondiale de la santé (OMS) le situe cependant à 1,5-14 mg/j (moyenne de 7,75 mg/j) pour un adulte moyen.⁵ Owen *et al.*⁸ l'évaluent de leur côté à 11 mg/j pour l'Amérique du Nord.

La population générale est exposée au formaldéhyde principalement par inhalation. On a estimé qu'une personne fumant 20 cigarettes par jour recevait 0,38 à 1 mg/j par cette voie.^{5,6} Le formaldéhyde est libéré dans l'air par les colles de résine synthétique et les matières plastiques; de faibles niveaux (parties par milliard) de formaldéhyde dans l'air peuvent également résulter de la photooxydation d'hydrocarbures provenant de combustibles fossiles. Au cours d'une étude menée dans quatre zones d'Atlanta, en Géorgie, pendant les mois de juillet et août 1992, on a signalé que les niveaux atmosphériques moyens de formaldéhyde se situaient entre 2,7 et 3,0 ppb, avec une valeur de crête de 8,3 ppb.¹⁴ Au Canada, au début des années 1980, les niveaux moyens de formaldéhyde dans les habitations ordinaires allaient

de 0,014 à 0,042 mg/m³, alors que le niveau moyen de formaldéhyde dans les habitations contenant de la mousse isolante d'urée-formaldéhyde était de 0,066 mg/m³.^{15,16} On estime que l'exposition quotidienne par inhalation pour un adulte moyen est d'environ 0,3 à 2,1 mg/j (moyenne de 1 mg/j), avec quelques expositions atteignant 5 mg/j.⁵

En admettant une contribution des aliments d'environ 9,4 mg/j,^{5,8} une contribution de l'inhalation d'environ 1 mg/j⁵ et une contribution de l'eau d'environ 0,15 mg/j (le pire des scénarios : 100 µg/L),⁸ un adulte recevrait 10,55 mg de formaldéhyde par jour; moins de 2 p. cent de cet apport total proviendraient de l'eau potable.

Méthodes d'analyse et techniques de traitement

Le formaldéhyde dans l'eau potable est généralement analysé par chromatographie liquide à haute performance après dérivatisation avec de la 2,4-dinitrophénylhydrazine et extraction liquide-solide. La limite de détection est de 6,2 µg/L.¹⁷ On a démontré que le recouvrement du formaldéhyde par chromatographie liquide dépassait 90 p. cent à 20-200 µg/L.⁴

Huck *et al.*¹¹ ont étudié la formation et l'élimination du formaldéhyde au cours des diverses étapes du régime de traitement par ozonation utilisé dans une usine pilote de traitement d'eau potable à Edmonton. En général, l'élimination du formaldéhyde par coagulation-floculation-décantation a été faible, bien que les concentrations de pointe aient parfois été réduites de manière importante. Comme indiqué plus haut, la concentration moyenne dans l'eau brute est passée de 1,2 µg/L à 2,2 et 3,2 µg/L respectivement après ozonation aux doses de 0,5 et 1,0 mg O₃/mg de carbone organique non volatil. On a observé en outre une diminution sensible de la formation de formaldéhyde avec la baisse de la température de l'eau. L'étape suivante de filtration sur double couche a réduit les concentrations de formaldéhyde à des niveaux se situant entre 0,5 et 0,9 µg/L pour trois des quatre filtres testés. Les niveaux moyens de formaldéhyde dans l'effluent de contacteurs à charbon actif en grains (CAG) se sont situés entre 0,3 et 0,6 µg/L.¹¹ La concentration de formaldéhyde a été réduite à des niveaux non détectables après passage d'une solution de substances humiques ozonée dans une colonne de CAG.⁹

Effets sur la santé

Pharmacocinétique

Le formaldéhyde est un produit du métabolisme normal et il est essentiel pour la biosynthèse de certains acides aminés chez les humains.¹⁸ Les niveaux de formaldéhyde endogène produit par voie métabolique varient d'environ 3 à 12 ng/g de tissu.¹⁹

Le formaldéhyde exogène s'introduit dans le corps humain par ingestion, par inhalation ou par voie cutanée. Le formaldéhyde ingéré est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Le formaldéhyde inhalé semble être facilement absorbé par les voies respiratoires supérieures, mais il ne se répartit pas dans tout le corps en raison de la rapidité de son métabolisme. Les concentrations moyennes dans le sang chez les humains, les rats et les singes avant et immédiatement après exposition par inhalation (humains : 1,9 ppm pendant 40 minutes; rats : 14,4 ppm pendant 2 heures; singes : 6 ppm pendant 4 semaines) n'ont pas différé de façon significative. Les concentrations de formaldéhyde dans le sang mesurées dans les groupes témoins et les groupes exposés chez les rats, les singes et les humains s'élevaient respectivement à 2,24/2,25, 2,42/1,84 et 2,61/2,77 µg/g sang.^{20,21}

Lors d'études d'exposition par voie cutanée, le formaldéhyde a été absorbé moins rapidement chez le singe que chez le rat ou chez le cobaye.²² Après administration par voie intrapéritonéale à des rats, le formaldéhyde semble se répartir principalement dans les muscles, les niveaux étant moins élevés dans les intestins, le foie et les autres tissus.²³

Dès son absorption, le formaldéhyde se transforme rapidement en acide formique, en passant par le S-formylglutathion intermédiaire, sous l'action de la formaldéhyde-déshydrogénase et d'autres enzymes. La transformation du formaldéhyde en formiate a lieu dans les érythrocytes et dans le foie. L'acide formique est ensuite oxydé en dioxyde de carbone et en eau sous l'action de la formyltétrahydrofolate synthétase, qui catalyse la production de formyltétrahydrofolate à partir du formiate et du tétrahydrofolate. Par d'autres mécanismes, le formiate peut être transformé en sel de sodium soluble et excrété dans l'urine ou il peut être incorporé par voie métabolique dans l'unité monocarbonée pour être utilisé dans la biosynthèse.^{2,13}

Après infusion intraveineuse, la période biologique du formaldéhyde dans le sang du singe est d'environ 1,5 minutes et s'accompagne d'une augmentation des concentrations d'acide formique dans le sang.²⁴ Le formaldéhyde exogène s'élimine du plasma humain avec une période biologique de 1-1,5 minutes.² Chez le chien, le formiate se transforme en dioxyde de carbone et en eau en une période biologique d'environ 80-90 minutes.²⁵ Chez l'humain, on a déterminé que le foie transformait 22 mg de formaldéhyde en dioxyde de carbone par minute.^{8,26} L'oxydation de l'acide formique en dioxyde de carbone et en eau est plus lente chez le singe que chez le rat.²⁷

Chez la souris et le rat, les métabolites sont éliminés dans l'urine, les fèces et l'air expiré, les proportions relatives dépendant de la voie d'administration.^{28,29} On a signalé une augmentation des concentrations d'acide formique dans l'urine de 3/6 travailleurs profession-

nellement exposés à des concentrations non précisées de formaldéhyde dans l'air (30,0, 50,5 et 173,0 mg/L respectivement contre 17 mg/L chez les personnes non exposées).³⁰

Effets sur les humains

Une irritation et une sensibilisation ont été associées à une exposition cutanée au formaldéhyde dans l'eau à des niveaux beaucoup plus élevés (5-20 p. cent de formaldéhyde en poids dans l'eau) que ceux rencontrés dans l'eau potable; les résultats des études divergent toutefois pour des concentrations plus faibles.³¹ On a signalé qu'une irritation des yeux, du nez et de la gorge avait résulté de l'exposition à des concentrations ne dépassant pas 0,25 ppm de formaldéhyde dans l'air lors d'études de laboratoire et à des concentrations de 1 ppm ou plus dans des conditions normales.¹⁹ À des concentrations inférieures à 1 ppm, l'irritation est légère et l'adaptation s'effectue en quelques minutes.³² On n'a observé aucun effet aigu à la suite d'une exposition au formaldéhyde à 0,030 ppm dans l'air.³³ Une exposition à 50 ppm et plus peut provoquer de graves lésions de l'appareil respiratoire, telles qu'une pneumonie et un œdème pulmonaire.¹ Une anémie hémolytique s'est manifestée chez des dialysés après contamination de l'eau de dialyse avec du formaldéhyde³⁴; les sources de la contamination comprenaient les solutions de formaldéhyde utilisées pour stériliser les filtres de dialyse, ainsi que le formaldéhyde lessivé des filtres à eau contenant des fibres de coton liées par des résines de mélamine.^{34,35} L'ingestion de formol (une solution aqueuse de formaldéhyde) entraîne l'inflammation immédiate des parois de la bouche, de la gorge et du tractus gastro-intestinal ainsi que, parfois, l'ulcération et la nécrose de l'épithélium des muqueuses du tractus gastro-intestinal, avec comme conséquence possible des dommages rénaux et un collapsus cardio-vasculaire entraînant la mort.^{5,8,13} La pneumonie, la néphrite hémorragique et l'avortement sont d'autres effets associés à l'ingestion de formol.³⁶

Une exposition chronique au formaldéhyde par voie orale résulte de l'ingestion quotidienne de faibles niveaux de formaldéhyde dans les aliments. On a signalé que l'ingestion chronique de formaldéhyde à des concentrations de 22-200 mg/j pendant 13 semaines consécutives n'entraînait pas d'effets toxiques chez les humains, mais sans fournir d'autres détails à cet égard.^{8,37}

Owen *et al.* ont examiné la probabilité de l'apparition d'effets nocifs pour la santé à la suite d'une exposition au formaldéhyde dans l'air à de faibles niveaux, après volatilisation à partir d'une eau potable contaminée.⁸ Pour une concentration de formaldéhyde de 100 ppb dans l'eau potable, ces auteurs ont indiqué qu'il était peu probable que la concentration consécutive dans l'air dépasse 0,1 ppb. Si l'on se base sur un seuil

d'irritation de 250 ppb lors d'études de laboratoire¹⁹ et sur l'absence d'effets aigus à la suite d'une exposition au formaldéhyde à 30 ppb,³³ il est peu probable qu'une exposition à un niveau si faible engendre une toxicité aiguë ou chronique.⁸

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC),³⁸ Higginson *et al.*,³⁹ l'OMS⁵ et Heck *et al.*⁴⁰ ont examiné de façon approfondie un grand nombre d'études épidémiologiques portant sur l'exposition au formaldéhyde. Plusieurs de ces études n'ont exposé qu'un petit nombre de cas ou n'ont pas indiqué les taux de cancer liés à l'exposition.³⁸ Les types de cancers observés lors d'une ou de plusieurs études comprenaient la maladie de Hodgkin, la leucémie, les cancers de la cavité buccale et du pharynx, ainsi que les cancers du poumon, du nez, de la prostate, de la vessie, du cerveau, du colon, de la peau et du rein. On n'a généralement pas signalé d'augmentation de la mortalité par leucémie et cancer du cerveau chez les travailleurs de l'industrie, ce qui laisse supposer que ces cancers peuvent être attribuables à des facteurs autres que le formaldéhyde.³⁸ La légère augmentation de l'apparition de cancers du poumon signalée dans plusieurs études n'a pas montré une tendance à l'augmentation du risque avec divers paramètres d'exposition (c.-à-d. latence, durée, niveau ou dose cumulée), normalement observée avec les substances cancérogènes en milieu de travail. C'est pour l'augmentation des cas de cancer du nez et du nasopharynx que les preuves ont été les plus solides.³⁸

Lors d'une revue plus récemment publiée d'études épidémiologiques, on n'a signalé ni décès par cancer du nez ni augmentation de la mortalité par d'autres cancers chez les travailleurs de six usines de l'industrie chimique ou des matières plastiques britannique où le formaldéhyde a été fabriqué ou utilisé. La cohorte de 7 680 hommes qui avaient été employés avant le 1^{er} janvier 1965 a été classée en termes d'exposition au formaldéhyde et suivie jusqu'à la fin de 1981.⁴¹ Un suivi complémentaire (jusqu'à la fin de 1989) de ces travailleurs et de 6 357 travailleurs employés après 1964 n'a montré aucun cas de cancer du nasopharynx. On a observé une légère augmentation de la mortalité par cancer du poumon, par maladie respiratoire et par cancer de l'estomac. Toutefois, on n'a constaté aucune relation avec la dose cumulée estimée ou avec le temps écoulé depuis la première exposition. On a émis l'hypothèse que l'augmentation de la mortalité par cancer du poumon était liée aux effets de confusion possibles du tabagisme.⁴² De même, Marsh *et al.*⁴³ n'ont constaté aucune association entre la mortalité par cancer du poumon ou du nasopharynx et l'exposition à long terme au formaldéhyde chez une cohorte de 7 359 travailleurs (employés entre 1941 et 1984) d'une usine chimique

située au Connecticut. Aucune information sur le tabagisme et tout autre facteur de confusion n'a été fournie dans ces études.

Alors qu'il existe un grand nombre d'études épidémiologiques qui examinent principalement l'exposition par inhalation et/ou par voie cutanée, on n'a trouvé aucune étude qui traite principalement de l'exposition orale.

Lors d'une étude épidémiologique de la reproduction humaine, on n'a signalé aucun effet sur le sperme (nombre de spermatozoïdes, morphologie du sperme et fréquence de 2F-body) chez 11 travailleurs professionnellement exposés au formaldéhyde (concentrations moyennes pondérées en fonction du temps de 0,61-1,32 ppm) soumis à un examen. Les sujets ont été groupés en fonction du sexe, de l'âge et de la consommation d'alcool, de tabac et de marijuana et ils ont fait l'objet de prélèvements trois fois, à un intervalle de deux à trois mois.⁴⁴

Effets chez les animaux de laboratoire et systèmes de test *in vitro*

Études à court terme et subchroniques

On a signalé des valeurs de DL₅₀ orale de 800 et 260 mg/kg p.c. respectivement pour le rat et le cobaye.^{5,45}

Lors d'une étude de quatre semaines, des rats Wistar âgés de cinq semaines (10 de chaque sexe par dose) ont reçu du formaldéhyde dans l'eau potable à des niveaux de dose de 5, 25 ou 125 mg/kg p.c. par jour. Un groupe témoin (20 de chaque sexe) a reçu de l'eau potable *ad libitum*, tandis qu'un groupe supplémentaire (10 de chaque sexe) a reçu de l'eau potable en quantité restreinte, soit en quantité égale à celle consommée par le groupe recevant la dose élevée de formaldéhyde. Les rats recevant la dose élevée ont présenté une baisse de la consommation d'aliments et d'eau, des changements histopathologiques dans l'estomac (p. ex. hyperkératose focale du préestomac et légère inflammation atrophique focale de l'estomac glandulaire) et, chez les mâles uniquement, une baisse des niveaux d'albumine et de protéines totales dans le plasma. D'après les auteurs, les changements gastriques dégénératifs et proliférants observés chez le rat sont très probablement liés aux propriétés irritantes du formaldéhyde. On a déterminé que la dose sans effet nocif observé (NOAEL) était de 25 mg/kg p.c. par jour.⁴⁶

Des doses orales (dans l'eau potable) de 0, 50, 100 ou 150 mg/kg p.c. par jour administrées à des rats albino Sprague-Dawley (15 de chaque sexe par dose) et de 0, 50, 75 ou 100 mg/kg p.c. par jour administrées à des chiens beagle de race (quatre de chaque sexe par dose) pendant 90 jours n'ont eu aucun effet sur le poids absolu ou relatif des organes, l'hématologie, la chimie clinique, l'analyse des urines ou la pathologie macroscopique et

microscopique des animaux traités par rapport aux témoins, non traités. Une prise de poids corporel plus faible a été observée chez les deux espèces au niveau de dose le plus élevé (150 mg/kg p.c. par jour chez le rat et 100 mg/kg p.c. par jour chez le chien) et chez les rats mâles ayant reçu 100 mg/kg p.c. par jour. On a constaté une baisse de la consommation d'eau liée à la dose chez les rats mâles (9 p. cent, 18 p. cent et 31 p. cent) et femelles (13 p. cent, 22 p. cent et 30 p. cent). On n'a observé de différence dans la consommation moyenne d'aliments des rats à aucun niveau de dose, mais les chiens ont réduit leur consommation d'aliments à toutes les doses. Les auteurs ont conclu que des quantités relativement importantes de formaldéhyde absorbées par voie orale étaient bien tolérées.⁴⁷

Études chroniques et de cancérogénicité

Lors d'une étude de deux ans, des rats Wistar (70 de chaque sexe par groupe) ont été exposés au formaldéhyde dans l'eau potable à des doses moyennes de 0, 1,2, 15 ou 82 mg/kg p.c. par jour pour les mâles et de 0, 1,8, 21 ou 109 mg/kg p.c. par jour pour les femelles. Les rats ont été sacrifiés à la 53^e, à la 79^e et à la 105^e semaine et on a procédé à une histopathologie des organes. Des effets nocifs ont été observés seulement chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée; ils comptaient une baisse de la consommation d'eau et d'aliments, une baisse du poids corporel et des changements pathologiques dans l'estomac, caractérisés par un épaississement de la paroi des muqueuses dans le préestomac et l'estomac glandulaire. Les changements histopathologiques comprenaient une hyperplasie épithéliale papillaire fréquemment accompagnée d'une hyperkératose située à l'extrémité, ainsi que d'une ulcération focale du préestomac et d'une hyperplasie avec ulcération de l'estomac glandulaire. Le poids relatif des reins a augmenté chez les femelles ayant reçu la dose élevée et on a constaté une augmentation de l'incidence de nécroses papillaires rénales chez les deux sexes. On n'a observé d'effets nocifs sur la survie, l'hématologie ou la chimie clinique à aucune dose. Les rats mâles et femelles ayant reçu la dose élevée ont subi de graves dommages à la muqueuse gastrique, mais aucune tumeur gastrique ou autre n'a été observée. Les auteurs ont déterminé que la NOAEL était de 15 mg/kg p.c. par jour chez les mâles et de 21 mg/kg p.c. par jour chez les femelles.⁴⁸

Lors d'une étude similaire, des rats Wistar (20 de chaque sexe par groupe) ont reçu du formaldéhyde dans l'eau potable à des concentrations de 0, 0,02, 0,10 ou 0,50 p. cent (les doses réelles estimées ont été de 0, 10, 50 et 300 mg/kg p.c. par jour) pendant 24 mois. Six rats de chaque sexe par groupe ont été sacrifiés au 12^e et au 18^e mois. Une augmentation de la mortalité (45 p. cent des mâles et 55 p. cent des femelles sont morts à

12 mois et tous les animaux étaient morts avant 24 mois), un retard de croissance, une diminution de la consommation d'aliments et d'eau, ainsi qu'une baisse des niveaux de protéines et d'albumine sériques ont été observés chez les rats du groupe ayant reçu la dose la plus élevée. Cependant, on n'a observé aucun changement histopathologique associé à ces changements biochimiques. À la fin du 12^e mois, on a observé que les rats des deux sexes de ce groupe présentaient des érosions gastriques, des ulcères (dans le préestomac et dans l'estomac glandulaire), une hyperplasie spinocellulaire, une hyperkératose et une hyperplasie des cellules basales. Seuls deux animaux (1 mâle sur 6 et 1 femelle sur 8) du groupe ayant reçu la dose moyenne ont présenté une hyperkératose du préestomac à l'âge de 18 et de 24 mois; on n'a toutefois observé aucune lésion des muqueuses de l'estomac glandulaire. On n'a observé aucune différence significative dans l'incidence des tumeurs de toutes sortes entre les groupes. Les auteurs ont estimé que la « dose sans effet observé » du formaldéhyde se situait à 0,02 p. cent dans l'eau potable (ce qui équivaut à une dose de 10 mg/kg p.c. par jour).⁴⁹

Des rats Sprague-Dawley (50 de chaque sexe par groupe) ont été exposés au formaldéhyde dans l'eau potable pendant 104 semaines, à des concentrations de 0, 10, 50, 100, 500, 1 000 ou 1 500 mg/L (calculées pour être équivalentes à des niveaux de dose de 0, 1, 5, 10, 50, 100 ou 150 mg/kg p.c. par jour). On a mesuré le poids corporel et la consommation d'eau et d'aliments de chaque animal. Tous les animaux qui sont morts ont été autopsiés et soumis à un examen histopathologique. On a signalé une augmentation en fonction de la dose de l'incidence de leucémies aux niveaux de dose de 5 mg/kg p.c. par jour et plus (pourcentage combiné de l'incidence des leucémies chez les mâles et les femelles de 9, 9, 12, 13 et 18 respectivement). L'augmentation de l'incidence de néoplasmes gastro-intestinaux n'était pas liée à la dose. Les tumeurs de ce type sont considérées comme rares chez les groupes témoins historiques et n'ont pas été détectées chez les témoins de l'étude. D'après les auteurs,⁷ le formaldéhyde est une substance cancérogène multipotentielle établie par l'expérience; les résultats de cette étude sont cependant équivoques, étant donné l'absence d'une analyse statistique des données et l'absence apparente d'effets sur le poids corporel. De plus, les résultats de cette étude contrastent avec ceux d'études similaires sur l'eau potable, qui ne signalent aucune tumeur à des doses de 5 mg/kg p.c. par jour ou moins.

Il semblerait que l'exposition au formaldéhyde par inhalation provoque chez le rat un cancer au point de contact en irritant l'épithélium nasal.^{50,51} Lors d'une étude,⁵¹ des rats Fischer 344 et des souris B6C3F₁ (119-121 animaux de chaque sexe par groupe) ont été

exposés à des concentrations moyennes de 0, 2,0, 5,6 et 14,3 ppm de formaldéhyde six heures par jour, cinq jours par semaine, pendant deux ans. On a réalisé une hématologie, une analyse chimique du sérum, une analyse des urines et une pathologie clinique à 6, 12, 18, 24, 27 et 30 mois. On a observé des carcinomes spino-cellulaires dans les fosses nasales de 103 rats (52/120 femelles et 51/120 mâles) et de deux souris mâles exposés à 14,3 ppm, et de deux rats (un mâle et une femelle) exposés à 5,6 ppm de formaldéhyde à l'état gazeux. Une histopathologie de tous les tissus a révélé des lésions liées au composé dans les fosses nasales uniquement. On n'a signalé aucune tumeur chez les animaux exposés à 2,0 ppm.⁵¹ Les résultats de cette étude semblent indiquer une réaction cancérogène non linéaire (ou seuil de cancérogénicité) chez le rat pour le formaldéhyde absorbé par inhalation,^{8,52} une multiplication par 50 de l'incidence des tumeurs ayant résulté d'une multiplication par trois des concentrations de formaldéhyde dans l'air.⁵¹ Swenberg *et al.* apportent des preuves supplémentaires de la non-linéarité de la réaction au formaldéhyde.⁵³ On a observé une multiplication par 10 à 20 de la répllication cellulaire chez les rats exposés au formaldéhyde à 6 ou 15 ppm et chez les souris exposées à 15 ppm. Une exposition des rats à ≤ 2 ppm et des souris à ≤ 6 ppm n'a entraîné aucune augmentation de la prolifération cellulaire. En exposant des rats à la même dose totale quotidienne de formaldéhyde, mais en faisant varier les concentrations et la durée d'exposition, Swenberg *et al.*⁵³ ont également montré que la concentration de formaldéhyde dans les tissus était plus importante que la dose cumulée totale quant à la génération d'une réaction.

Le formaldéhyde est extrêmement soluble dans l'eau et fortement réactif. La paroi des muqueuses couvrant l'épithélium respiratoire du rat étant composée d'environ 95 p. cent d'eau,⁵⁴ le formaldéhyde inhalé par voie nasale se dissout rapidement dans la membrane des muqueuses, ce qui entraîne alors l'apparition d'effets sur l'épithélium respiratoire sous-jacent.⁸ Bien qu'il soit possible que les tumeurs touchant un site éloigné résultent de l'absorption et de la répartition du formaldéhyde dans l'appareil circulatoire,⁸ Heck *et al.*⁴⁰ ont signalé que l'exposition au formaldéhyde par inhalation n'avait aucun effet mesurable sur la concentration de formaldéhyde dans le sang des rats, des singes et des humains.

L'augmentation de la prolifération cellulaire est un événement important dans la cancérogenèse du formaldéhyde.^{55,56} La prolifération cellulaire compensatrice est une réaction dominante à la cytotoxicité.⁵³ La cancérogénicité chez les animaux semble donc être attribuable à l'inhalation de doses cytotoxiques de formaldéhyde.

D'après les données biologiques disponibles, on peut conclure qu'il est peu probable que l'exposition chronique d'humains à de faibles doses de formaldéhyde dans l'eau potable (par ingestion et inhalation) puisse présenter un danger important, pour les raisons suivantes : (1) à exposition égale, la dose reçue dans les tissus nasaux cibles est plus faible pour les humains que pour les rongeurs qui sont contraints de respirer par le nez; (2) si le formaldéhyde dans l'air présentait un risque de cancérogénicité pour les humains, on aurait des preuves épidémiologiques de l'existence d'une relation entre l'exposition et le cancer du nez ou du poumon; (3) il faudrait que la dose absorbée (par ingestion ou inhalation) soit assez élevée pour submerger le processus de détoxification métabolique et engendrer une prolifération cellulaire compensatrice en réaction à la cytotoxicité; et (4) la concentration dans les tissus constitue le principal déterminant de la toxicité du formaldéhyde, non la dose cumulée.⁸

Mutagénicité

Le CIRC³⁸ et l'OMS⁵ ont examiné un grand nombre de données sur la mutagénicité du formaldéhyde. On estime que le formaldéhyde est un agent mutagène faible. Il est mutagène dans les cellules eucaryotes et procaryotes *in vitro*, ainsi qu'*in vivo* chez *Drosophila melanogaster* (selon la voie d'administration), particulièrement à des concentrations élevées. L'ajout de fractions S9 d'activation métabolique aux systèmes d'essai réduit l'activité mutagène du produit chimique.⁵ Les essais *in vitro* sur les mammifères ont fourni des résultats non constants montrant une augmentation de la fréquence des mutations lors d'essais sur le lymphome de la souris, mais pas lors d'essais sur les cellules d'ovaire de hamsters chinois.⁵

Le formaldéhyde réagit facilement avec les macromolécules dans les cellules, principalement au point d'exposition. Il a engendré des aberrations chromosomiques et des échanges de chromatides sœurs dans un certain nombre de lignées cellulaires.⁵ Cependant, on n'a pas observé d'échange significatif de chromatides sœurs dans une culture de lymphocytes humains en dessous d'un « seuil » apparent de 5 $\mu\text{g/mL}$ de milieu de culture.⁵⁷ Craft *et al.*⁵⁸ ont exposé des lymphoblastes humains *in vitro* à diverses concentrations de formaldéhyde (0-150 $\mu\text{mol/L}$ pendant deux heures) et ils ont indiqué que l'induction de mutations et la formation de liaisons transversales ADN-protéines par le formaldéhyde étaient des fonctions non linéaires qui se rencontrent à des plages de concentrations qui chevauchent.

Les essais pour provoquer *in vivo* des effets génotoxiques chez des rongeurs exposés au formaldéhyde ont généralement été infructueux.^{5,59} Des essais destinés à provoquer des échanges de chromatides sœurs dans des

cellules médullaires de souris ont donné des résultats équivoques. On a signalé que des essais dominants de létalité chez les souris Swiss ICR-HA avaient été négatifs à des doses intrapéritonéales pouvant atteindre 40 mg/kg p.c.⁶⁰ Des études sur des souris de souche Q ont montré l'absence d'effets, excepté au cours des première et troisième semaines, après traitement des mâles par voie intrapéritonéale avec du formaldéhyde à 50 mg/kg p.c.⁶¹

Les tests du micronoyau et des chromosomes n'ont révélé aucune lésion engendrée par le formaldéhyde chez les rats et les souris exposés.⁵ Les résultats d'une étude de mutation des cellules somatiques chez des souris C57B1/6J"HA" se sont également avérés négatifs pour le formaldéhyde.⁶² Lors d'une expérience, le formaldéhyde a augmenté le nombre de micronoyaux et d'anomalies du noyau dans des cellules épithéliales de rats.⁶³ Chez les humains, on n'a signalé aucune altération cytogénétique (p. ex., des aberrations chromosomiques ou des échanges de chromatides sœurs) dans les lymphocytes périphériques.^{44,64}

Études de la reproduction et de la tératogénicité

On n'a pas observé d'augmentation des anomalies dans la morphologie des spermatozoïdes chez les souris B6C3F₁ à la suite d'une exposition au formol (37 p. cent de formaldéhyde, 10 p. cent de méthanol dans l'eau) administré en cinq doses orales quotidiennes de 100 mg/kg p.c.⁴⁴ Lors d'une étude de dépistage, on a observé une incidence notablement accrue d'anomalies des spermatozoïdes (tête allongée et fuselée) chez des rats mâles ayant reçu la dose élevée d'une solution de formaldéhyde à 4 p. cent p/v, administrée en doses orales uniques de 100 ou 200 mg/kg p.c.⁶⁵

L'administration de formaldéhyde par voie intrapéritonéale à des doses de 8 ou 16 mg/kg p.c. par jour pendant 10 jours a engendré une baisse significative du poids absolu et du poids relatif des organes reproducteurs des mâles (dégénérescence des tissus testiculaires et inhibition de la spermatogénèse), sans toutefois provoquer de changement significatif du poids corporel.⁶⁶

On n'a signalé aucun effet tératogène chez les foetus de souris albinos gestantes (34 par groupe) ayant reçu du formaldéhyde par gavage à des doses de 0, 74, 148 ou 185 mg/kg p.c. par jour du 6^e au 15^e jour de la gestation, quoique la dose la plus élevée ait été toxique pour les mères.⁶⁷ La croissance et la viabilité des néonates de souris ayant reçu des doses orales de 540 mg/kg p.c. par jour du 8^e au 12^e jour de la gestation n'ont pas été touchées de façon significative.⁶⁸ On n'a observé aucun effet sur le taux de gestation, la prise de poids des femelles gestantes, la durée de la gestation, la taille des portées ou la santé de la progéniture (sous observation pendant une durée pouvant atteindre deux ans) chez des

chiens beagle (9-11 par groupe) ayant reçu du formaldéhyde à 0, 3,1 ou 9,4 mg/kg p.c. par jour dans les aliments du 4^e au 56^e jour après l'accouplement.⁶⁹

Classification et évaluation

Le formaldéhyde est un produit normal du métabolisme qui est essentiel pour la biosynthèse de certains acides aminés. Les rats exposés au formaldéhyde par inhalation ont présenté une incidence accrue de carcinomes des fosses nasales à des doses qui ont provoqué une irritation de l'épithélium nasal. Les concentrations qui sont cancérigènes sont également cytotoxiques et elles augmentent la prolifération cellulaire dans le nez. Cependant, tout indique que le formaldéhyde n'est pas cancérigène par voie orale. L'ingestion de formaldéhyde dans l'eau potable pendant deux ans n'a provoqué chez le rat, au cours de plusieurs études, qu'une irritation de l'estomac, surtout aux doses élevées.

On peut calculer l'apport quotidien tolérable (AQT) du formaldéhyde en divisant une NOAEL obtenue lors d'une étude expérimentale chez l'animal⁴⁸ par un facteur d'incertitude approprié. Pour le formaldéhyde, on calcule l'AQT comme suit :

$$\text{AQT} = \frac{15 \text{ mg/kg p.c. par jour}}{100} = 0,15 \text{ mg/kg p.c. par jour}$$

où :

- 15 mg/kg p.c. par jour est la NOAEL pour divers effets chez le rat mâle, dont des changements d'ordre pathologique dans l'estomac et une incidence accrue de la nécrose papillaire rénale, observés lors d'une étude au cours de laquelle des rats ont été exposés au formaldéhyde dans l'eau potable pendant deux ans⁴⁸;
- 100 est le facteur d'incertitude ($\times 10$ pour la variation au sein d'une espèce et $\times 10$ pour la variation entre espèces).

Étant donné que le formaldéhyde se métabolise rapidement dans le corps et qu'il provoque des tumeurs uniquement chez les animaux exposés par inhalation à des doses cytotoxiques élevées, et puisqu'on ne dispose pas de preuves claires de cancérigénicité par voie orale, on n'a pas utilisé de facteur d'incertitude supplémentaire.

Justification

À partir de l'AQT, on peut calculer une valeur recommandée pour le formaldéhyde dans l'eau potable, basée uniquement sur des considérations d'ordre sanitaire, comme suit :

$$\frac{0,15 \text{ mg/kg p.c. par jour} \times 70 \text{ kg} \times 0,05}{1,5 \text{ L/j}} = 0,35 \text{ mg/L}$$

où :

- 0,15 mg/kg p.c. par jour est l'AQT, tel que calculé ci-dessus;
- 70 kg est le poids corporel moyen d'un adulte;
- 0,05 est la proportion de l'apport quotidien total attribuée à l'eau potable (la plus grande partie de l'exposition au formaldéhyde provenant des aliments [89 p. cent, tel que calculé dans la section « Exposition »] et moins de 2 p. cent provenant de l'eau, on juge approprié d'attribuer 5 p. cent de l'AQT à l'eau potable);
- 1,5 L/j est la consommation journalière moyenne d'eau potable pour un adulte.

On peut ainsi calculer une valeur recommandée de 0,35 mg/L (350 µg/L) pour le formaldéhyde dans l'eau potable. Toutefois, cette concentration étant plus de 25 fois supérieure aux concentrations normalement rencontrées dans les approvisionnements d'eau potable (1,2 à 13 µg/L), on n'a pas jugé nécessaire d'établir une concentration maximale acceptable (CMA) pour le formaldéhyde dans l'eau potable.

Bibliographie

1. Centre international de recherche sur le cancer. Some industrial chemicals and dyestuffs. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Hum., 29: 345-389 (1982).
2. Bardana, E.J., Jr. et Montanaro, A. Formaldehyde: an analysis of its respiratory, cutaneous, and immunologic effects. *Ann. Allergy*, 66(6): 441-458 (1991).
3. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for formaldehyde. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services (1999).
4. Tomkins, B.A., McMahon, J.M. et Caldwell, W.M. Liquid chromatographic determination of total formaldehyde in drinking water. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 72(5): 835-839 (1989).
5. Organisation mondiale de la santé. Formaldehyde. Environmental Health Criteria 89, Programme international sur la sécurité des produits chimiques, Genève (1989).
6. National Research Council. Formaldehyde: an assessment of its health effects. National Academy of Sciences, Washington, DC (1980).
7. Soffritti, M., Maltoni, C., Maffei, F. et Biagi, R. Formaldehyde: an experimental multipotential carcinogen. *Toxicol. Ind. Health*, 5(5): 699-730 (1989).
8. Owen, B.A., Dudley, C.S., Tan, E.L. et Easterly, C.E. Formaldehyde in drinking water: comparative hazard evaluation and an approach to regulation. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 11: 220-236 (1990).
9. Matsuda, H., Sato, T., Nagase, H., Ose, Y., Kito, H. et Sumida, K. Aldehydes as mutagens formed by ozonation of humic substances. *Sci. Total Environ.*, 114: 205-213 (1992).
10. Koga, M., Akiyama, T. et Glaze, W.H. Analysis of ozonation by-products produced in drinking water treatment. *Toxicol. Ind. Health*, 7(5/6): 423-432 (1991).

11. Huck, P.M., Anderson, W.B., Rowley, S.M. et Daignault, S.A. Formation and removal of selected aldehydes in a biological drinking-water treatment process. *J. Water Supply Res. Technol. - Aqua*, 39(5): 321-333 (1990).
12. Krasner, S.W., McGuire, M.J., Jacangelo, J.G., Patania, N.L., Reagan, K.M. et Aieta, E.M. The occurrence of disinfection by-products in US drinking water. *J. Am. Water Works Assoc.*, 81: 41-53 (1989), cité à la référence 11.
13. Kitchens, J.F., Castner, R.E., Edwards, G.S., Harward III, W.E. et Macri, B.J. Investigation of selected potential environmental contaminants: formaldehyde. EPA-560/2-76-009, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC (1976), cité à la référence 8.
14. Grosjean, E., Williams II, E.L. et Grosjean, D. Ambient levels of formaldehyde and acetaldehyde in Atlanta, Georgia. *J. Air Waste Manage. Assoc.*, 43: 469-474 (1993).
15. Urea-Formaldehyde Foam Insulation Information and Coordination Centre. UFFI. Report on the national testing survey to the Board of Review, Ottawa (1981), cité à la référence 5.
16. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. An investigation of formaldehyde gas levels in houses in St. John's, Newfoundland. Préparé sous contrat par Geortec Limitée. Publication N° 82-EHD-83, Direction de l'hygiène du milieu, Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, Ottawa (1982).
17. U.S. Environmental Protection Agency. Method 554. Determination of carbonyl compounds in drinking water by DNPH derivatization and high performance liquid chromatography (HPLC). Environmental Monitoring Systems Laboratory, Cincinnati, OH (1991).
18. Squire, R.A. et Cameron, L.L. An analysis of potential carcinogenic risk from formaldehyde. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 4: 107-129 (1984), cité à la référence 8.
19. Hileman, B. Formaldehyde: assessing the risk. *Environ. Sci. Technol.*, 18(7): 216A-221A (1984), cité à la référence 8.
20. Heck, H.d'A., Casanova-Schmitz, M., Dodd, P.B., Schachter, E.N., Witek, T.J. et Tosun, T. Formaldehyde (CH₂O) concentrations in the blood of humans and Fischer-344 rats exposed to CH₂O under controlled conditions. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 46(1): 1-3 (1985).
21. Casanova, M., Heck, H.d'A., Everitt, J.I., Harrington, W.W., Jr. et Popp, J.A. Formaldehyde concentrations in the blood of rhesus monkeys after inhalation exposure. *Food Chem. Toxicol.*, 26(8): 715-716 (1988).
22. Jeffcoat, A.R., Chasalow, F., Feldman, D.B. et Marr, H. Disposition of [¹⁴C] formaldehyde after topical exposure to rats, guinea pigs and monkeys. Dans : *Formaldehyde toxicity*. J.E. Gibson (éd.). Hemisphere Publishing, Washington, DC. pp. 38-50 (1983).
23. Bhatt, H.S., Lober, S.B. et Combes, B. Effect of glutathione depletion on aminopyrine and formaldehyde metabolism. *Biochem. Pharmacol.*, 37(8): 1581-1589 (1988).
24. McMartin, K.E., Martin-Amat, G., Noker, P.E. et Tephly, T.R. Lack of a role for formaldehyde in methanol poisoning in the monkey. *Biochem. Pharmacol.*, 28: 645-649 (1979).
25. Malorny, G., Rietbrock, N. et Schneider, M. [Oxydation du formaldéhyde en acide formique dans le sang, une contribution au métabolisme du formaldéhyde.] *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, 250: 419-436 (1965) (en allemand), cité à la référence 5.

26. Waydhas, C., Weigl, K. et Seis, H. The deposition of formaldehyde and formate arising from drug N-demethylations dependent on cytochrome P-450 in hepatocytes and perfused rat liver. *Eur. J. Biochem.*, 89: 143-150 (1978), cité à la référence 8.
27. McMartin, K.E., Martin-Amat, G., Makar, A.B. et Tephly, T.R. Methanol poisoning. V. Role of formate metabolism in the monkey. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 201(3): 564-572 (1977).
28. Galli, C.L., Ragusa, C., Resmini, P. et Marinovich, M. Toxicological evaluation in rats and mice of the ingestion of a cheese made from milk with added formaldehyde. *Food Chem. Toxicol.*, 21(3): 313-317 (1983).
29. Upreti, R.K., Farooqui, M.Y.H., Ahmed, A.E. et Ansari, G.A.S. Toxicokinetics and molecular interaction of [¹⁴C]-formaldehyde in rats. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 16: 263-273 (1987).
30. Srivastava, A.K., Gupta, B.N., Gaur, J.S. et Bihari, V. Clinical evaluation of workers handling melamine formaldehyde resin [letter to the editor]. *Clin. Toxicol.*, 30(4): 677-681 (1992).
31. Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association. Final report on the safety assessment of formaldehyde. *J. Am. Coll. Toxicol.*, 3(3): 157-184 (1984).
32. Gamble, J. Effects of formaldehyde on the respiratory system. Dans : *Formaldehyde toxicity*. J.E. Gibson (éd.). Hemisphere Publishing, Washington, DC. pp. 175-197 (1983), cité à la référence 8.
33. Scheuplein, R.J. Formaldehyde: the Food and Drug Administration's perspective. Dans : *Formaldehyde: analytical chemistry and toxicology*. V. Turoski (éd.). Adv. Chem. Ser., 210: 237-245. American Chemical Society, Washington, DC (1985).
34. Orringer, E.P. et Mattern, W.D. Formaldehyde-induced hemolysis during chronic hemodialysis. *New Engl. J. Med.*, 294: 1416-1420 (1976).
35. Beall, J.R. Formaldehyde in dialysis patients. A review. Dans : *Formaldehyde: analytical chemistry and toxicology*. V. Turoski (éd.). Adv. Chem. Ser., 210: 275-287. American Chemical Society, Washington, DC (1985).
36. Newell, G.W. Overview of formaldehyde. Dans : *Formaldehyde toxicity*. J.E. Gibson (éd.). Hemisphere Publishing, Washington, DC. pp. 3-12 (1983), cité à la référence 8.
37. Zurlo, N. Occupational health and safety. Vol. 1. McGraw-Hill, San Francisco, CA. p. 574 (1971), cité à la référence 8.
38. Centre international de recherche sur le cancer. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1-42. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum., Suppl. No. 7* (1987).
39. Higginson, J., Jensen, O.M., Kinlen, L., Kirsten, W.H., MacMahon, B., Matanoski, G.M., Smith, T.J. et Thomas, D.C. Epidemiology of chronic occupational exposure to formaldehyde. *Toxicol. Ind. Health*, 4: 77 (1988).
40. Heck, H.d'A., Casanova, M. et Starr, T.B. Formaldehyde toxicity — new understanding. *Crit. Rev. Toxicol.*, 20(6): 397-426 (1990).
41. Acheson, E.D., Gardner, M.J., Pannett, B., Barnes, H.R., Osmond, C. et Taylor, C.P. Formaldehyde in the British chemical industry. An occupational cohort study. *Lancet*, 1(8377): 611-616 (1984).
42. Gardner, M.J., Pannett, B., Winter, P.D. et Cruddas, A.M. A cohort study of workers exposed to formaldehyde in the British chemical industry: an update. *Br. J. Ind. Med.*, 50: 827-834 (1993).
43. Marsh, G.M., Stone, R.A., Esmen, N.A. et Henderson, V.L. Mortality patterns among chemical plant workers exposed to formaldehyde and other substances. *J. Natl. Cancer Inst.*, 86(5): 384-386 (1994).
44. Ward, J.B., Jr., Hokanson, J.A., Smith, E.R., Chang, L.W., Pereira, M.A., Whorton, E.B., Jr. et Legator, M.S. Sperm count, morphology and fluorescent body frequency in autopsy service workers exposed to formaldehyde. *Mutat. Res.*, 130: 417-424 (1984).
45. Smyth, H.F., Jr., Seaton, J. et Fischer, L. The single dose toxicity of some glycols and derivatives. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 23(6): 259-268 (1941).
46. Til, H.P., Woutersen, R.A. et Feron, V.J. Evaluation of the oral toxicity of acetaldehyde and formaldehyde in a 4-week drinking-water study in rats. *Food Chem. Toxicol.*, 26(5): 447-452 (1988).
47. Johannsen, F.R., Levinskas, G.J. et Tegeris, A.S. Effects of formaldehyde in the rat and dog following oral exposure. *Toxicol. Lett.*, 30: 1-6 (1986).
48. Til, H.P., Woutersen, R.A., Feron, V.J., Hollanders, V.H.M. et Falke, H.E. Two-year drinking-water study of formaldehyde in rats. *Food Chem. Toxicol.*, 27(2): 77-87 (1989).
49. Tobe, M., Naito, K. et Kurokawa, Y. Chronic toxicity study of formaldehyde administered orally to rats. *Toxicology*, 56: 79-86 (1989).
50. Swenberg, J.A., Kerns, W.D., Mitchell, R.I., Gralla, E.J. et Pavkov, K.L. Induction of squamous cell carcinomas of the rat nasal cavity by inhalation exposure to formaldehyde vapor. *Cancer Res.*, 40: 3398-3402 (1980).
51. Kerns, W.D., Pavkov, K.L., Donofrio, D.J., Gralla, E.J. et Swenberg, J.A. Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Res.*, 43: 4382-4392 (1983).
52. Hernandez, O., Rhomberg, L., Hogan, K., Siegel-Scott, C., Lai, D., Grindstaff, G., Henry, M. et Cotruvo, J.A. Risk assessment of formaldehyde. *J. Hazard. Mater.*, 39: 161-172 (1994).
53. Swenberg, J.A., Gross, E.A., Martin, J. et Popp, J.A. Mechanisms of formaldehyde toxicity. Dans : *Formaldehyde toxicity*. J.E. Gibson (éd.). Hemisphere Publishing, Washington, DC. pp. 132-147 (1983), cité à la référence 8.
54. Swenberg, J.A., Barrow, C.S., Boreiko, C.J., Heck, H.d'A., Levine, R.J., Morgan, K.T. et Starr, T.B. Non-linear biological responses to formaldehyde and their implications for carcinogenic risk assessment. *Carcinogenesis*, 4(8): 945-952 (1983), cité à la référence 8.
55. Jones, T.D., Griffin, G.D. et Walsh, P.J. A unifying concept for carcinogenic risk assessment. *J. Theor. Biol.*, 105: 35-61 (1983), cité à la référence 8.
56. Farber, E. Chemical carcinogenesis: a biologic perspective. *Am. J. Pathol.*, 106: 272-296 (1982), cité à la référence 8.
57. Kreiger, R.A. et Garry, V.F. Formaldehyde-induced cytotoxicity and sister-chromatid exchanges in human lymphocyte cultures. *Mutat. Res.*, 120: 51-55 (1983).
58. Craft, T.R., Bermudez, E. et Skopek, T.R. Formaldehyde mutagenesis and formation of DNA-protein crosslinks in human lymphoblasts *in vitro*. *Mutat. Res.*, 176: 147-155 (1987).
59. Kligerman, A.D., Phelps, M.C. et Erexson, G.L. Cytogenetic analysis of lymphocytes from rats following formaldehyde inhalation. *Toxicol. Lett.*, 21: 241-246 (1984).

60. Epstein, S.S., Arnold, E., Andrea, J., Bass, W. et Bishop, Y. Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 23: 288-325 (1972), cité à la référence 5.
61. Fontignie-Houbrechts, N. Genetic effects of formaldehyde in the mouse. *Mutat. Res.*, 88: 109-114 (1981).
62. Jensen, N.J. et Cohn, K.-H. Testing of formaldehyde in the mammalian spot test by inhalation. *Mutat. Res.*, 113: 266 (1983), cité à la référence 5.
63. Migliore, L., Ventura, L., Barale, R., Loprieno, N., Castellino, S. et Pulci, R. Micronuclei and nuclear anomalies induced in the gastrointestinal epithelium of rats treated with formaldehyde. *Mutagenesis*, 4(5): 327-334 (1989).
64. Thomson, E.J., Shackleton, S. et Harrington, J.M. Chromosome aberrations and sister-chromatid exchange frequencies in pathology staff occupationally exposed to formaldehyde. *Mutat. Res.*, 141: 89-93 (1984).
65. Cassidy, S.L., Dix, K.M. et Jenkins, T. Evaluation of a testicular sperm head counting technique using rats exposed to dimethoxyethyl phthalate (DMEP), glycerol α -monochlorohydrin (GMCH), epichlorohydrin (ECH), formaldehyde (FA), or methyl methanesulphonate (MMS). *Arch. Toxicol.*, 53: 71-78 (1983).
66. Shah, B.M., Vachhrajani, K.D., Chinoy, N.J. et Chowdhury, A.R. Formaldehyde induced structural and functional changes in the testis of rats. *J. Reprod. Biol. Comp. Endocrinol.*, 7(1): 42-52 (1987).
67. Marks, T.A., Worthy, W.C. et Staples, R.E. Influence of formaldehyde and Sonacide[®] (potentiated acid glutaraldehyde) on embryo and fetal development in mice. *Teratology*, 22: 51-58 (1980).
68. Seidenberg, J.M., Anderson, D.G. et Becker, R.A. Validation of an *in vivo* developmental toxicity screen in the mouse. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.*, 6: 361-374 (1986).
69. Hurni, H. et Ohder, H. Reproduction study with formaldehyde and hexamethylenetetramine in beagle dogs. *Food Cosmet. Toxicol.*, 11: 459-462 (1973).