

anses
alimentation, environnement, travail



Formamide

Dangers et usages dans les produits de consommation

Phase d'investigations menée
dans un contexte d'urgence

Rapport préliminaire

Mars 2011

Édition scientifique

anses
alimentation, environnement, travail



Formamide

Dangers et usages dans les produits de consommation

Phase d'investigations menée
dans un contexte d'urgence

Rapport préliminaire

Mars 2011

Édition scientifique

Mots clés

Danger, Evaluation risque, Exposition consommateur, Formamide, Jouet, Produit de consommation, Risque sanitaire, Tapis-puzzle, Usage

Présentation des intervenants

RAPPORTEURS

Le chapitre 3 du présent rapport, relatif à la synthèse des dangers du formamide, a bénéficié de la relecture critique de :

Mme Brigitte ENRIQUEZ – Docteur vétérinaire toxicologue, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité Inserm U 841; équipe 03, Toxicologie expérimentale et Pharmacovigilance vétérinaire.

M. Damien BOURGEOIS – CNRS, Institut de Chimie Séparative de Marcoule - Chimie organique, organométallique et physico-chimie.

PARTICIPATION ANSES

Coordination et contribution scientifique

M. Guillaume BOULANGER – Chef de projet, unité évaluation des dangers et des risques des substances

M. Matteo REDAELLI – Chef de projet, unité évaluation des risques liés à l'air

Contribution scientifique

Mme Sophie ROBERT – Responsable substitution CMR et substances

Secrétariat administratif

Melle Sophia SADDOKI

AUDITION DE PERSONNALITES EXTERIEURES

M. PARROT – Fédération Française des Industries Jouet – Puériculture

Mme LESEL – Fédération Française des Industries Jouet – Puériculture

M. MATHAIS – Groupe Ludendo-FCJPE

Mme BUFFET – Groupe Ludendo

M. David – SGS

Mme BEAUVAIS – SGS

Mme DOMMERC – Intertek

Mme CHARMIER – JBM

M. DORION – Aladine

M. MOINARD – Confédération générale des importateurs

CONTRIBUTIONS EXTERIEURES

M. Aurélien GOUZY – INERIS

Mme Nathalie GUITARD – APTUS

M. Jacques MANEL – Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nancy

M. Robert GARNIER – Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Paris

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
SOMMAIRE	4
Abréviations	6
Liste des tableaux	7
1 Objet et modalités de traitement de la saisine	8
1.1 Contexte	8
1.2 Objet de la saisine	9
1.3 Modalités de traitement.....	10
2 Généralités sur le formamide	11
2.1 Identification et propriétés physico-chimiques.....	11
2.2 Réglementation et classification	12
3 Dangers du formamide.....	13
3.1 Toxicocinétique – métabolisme.....	13
3.2 Toxicité aiguë.....	13
3.2.1 Effets chez l'homme	13
3.2.2 Effets chez l'animal.....	14
3.3 Toxicité à court terme (jusqu'à 90 jours)	15
3.3.1 Effets chez l'homme	15
3.3.2 Effets chez l'animal.....	15
3.4 Toxicité subchronique / chronique.....	17
3.4.1 Effets chez l'homme	17
3.4.2 Effets chez l'animal.....	17
3.5 Génotoxicité.....	19
3.6 Cancérogénicité.....	20
3.7 Toxicité sur la fonction de reproduction.....	21
3.7.1 Effets chez l'homme	21
3.7.2 Effets chez l'animal.....	22
3.7.2.1 Fertilité.....	22
3.7.2.2 Pertinence chez l'enfant (0 à 6 ans) des effets sur la fertilité observés chez l'animal.....	25
3.7.2.3 Développement.....	26
3.7.2.4 Effets sur l'allaitement.....	30
3.8 Irritation / sensibilisation	30
3.9 Mécanismes d'action.....	30
3.10 Valeurs toxicologiques de référence.....	30
3.11 Données BNCl.....	30
3.12 Conclusion	34
4 Enquête sur les usages du formamide	36
4.1 Données bibliographiques	36

4.2	Données de la base SEPIA.....	37
4.3	Dans les produits de consommation	38
4.3.1	Enquête INERIS.....	38
4.3.2	Données de la BNPC.....	43
4.3.3	Bases de données étrangères sur les substances chimiques dans les produits de consommation ...	44
4.4	Données de concentration dans la masse des « tapis puzzles » et autres jouets assimilés	44
4.4.1	Mesures en Belgique	44
4.4.2	Mesures en France.....	45
4.5	Substitution.....	45
5	Données bibliographiques sur les expositions et les risques sanitaires liés au formamide dans les produits de consommation.....	46
6	Premiers éléments d'évaluation de l'exposition au formamide liée aux jouets en mousse « tapis-puzzle ».....	49
6.1	Voies d'exposition.....	49
6.1.1	Dans les produits de consommation	49
6.1.2	Dans les jouets en mousse « tapis-puzzle »	50
6.1.2.1	Enfants	51
6.1.2.2	Femmes enceintes	51
6.2	Données de concentration dans l'air de formamide émis par les « tapis-puzzle » (Belgique).....	51
7	Conclusions préliminaires	52
7.1	Conclusions préliminaires	52
7.1.1	Dangers du formamide	52
7.1.2	Usages du formamide dans les produits de consommation et substitution	52
7.1.3	Expositions et risques liés au formamide présent dans les produits de consommation	53
7.2	Suites à donner.....	54
8	Bibliographie.....	56
ANNEXES.....		62
Annexe 1 : Lettre de saisine		63
Annexe 2: Lettre de réponse à la saisine.....		66
Annexe 3 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts rapporteurs par rapport au champ de la saisine		69

Abréviations

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
BLPC : Bases Locales des Produits et Compositions
BNCI : Base Nationale des Cas d'Intoxication
BNPC : Base Nationale des Produits et Compositions
CAPTV : Centres AntiPoison et de Toxicovigilance
CCPPE : Centres de Consultation de Pathologies Professionnelles et Environnementales
CCTV : Comité de Coordination de Toxicovigilance
CEN : Comité Européen de Normalisation
CES : Comité d'Experts Spécialisés
CHNO : acide isocyanique
CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer
CMR : Cancérogène, Mutagène ou toxique pour la Reproduction
COSV : Composé Organique Semi-Volatil
COV : Composé Organique Volatil
CSTB : Centre Scientifique et Technique du Bâtiment
CTC : Centre Technique du Cuir
DECOS : Dutch Expert Committee on Occupational Standards
DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
DMF : N,N-diméthylformamide
ECB : ex Bureau européen des substances chimiques (European Chemicals Bureau)
ECHA : Agence européenne des produits chimiques (European Chemicals Agency)
EVA : Ethylène Vinyl Acétate
GD : Gestation Day (jour de gestation)
INERIS : Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques
LOAEL : Low Adverse Effect Level (dose minimale entraînant un effet néfaste observé)
NMF : N-méthylformamide
NOAEL : No adverse Effect Level (dose maximale sans effet néfaste observé)
NTP: US National Toxicology Program
OCDE : Organisation for Economic Co-Operation and Development
RAPEX: Rapid Alert System for Non-Food Products
REACH : Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of Chemical substances
RIVM: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Netherlands Institute for Public Health and the Environment)
SDH : Serum Sorbitol Dehydrogenase
US EPA: US Environmental Protection Agency
VTR : Valeur Toxicologique de Référence

Liste des tableaux

Tableau 1 : Identité de la substance (OCDE, 2007 ; Santé Canada, 2009 ; Ineris, 2010)	11
Tableau 2 : propriétés physico-chimiques du formamide (OCDE, 2007 ; Ineris, 2010 ; Santé Canada, 2009 ; ECB, 1999 ; Gamero-Castaño M et Fernández de la Mora J, 2000)	11
Tableau 3 : Toxicité aiguë (d'après Santé Canada, 2009 ; Kennedy, 1986)	15
Tableau 4 Toxicité à doses répétées à court terme (d'après Santé Canada, 2009 ; Kennedy, 1986)	16
Tableau 5 : synthèse des résultats de l'étude NTP (NTP, 2008) concernant les effets chroniques induits par le formamide (à l'exception des effets sur la reproduction et de la cancérogénèse)	18
Tableau 6 : synthèse des tests de génotoxicité évaluant le formamide (d'après Santé Canada, 2009)	20
Tableau 7 : incidence des tumeurs chez la souris B6C3F1 traitée au formamide (NTP, 2008)	21
Tableau 8 : Effets sur la fertilité relevés dans l'étude NTP (NTP, 2008)	24
Tableau 9 : Principales études par ingestion (gavage) investiguant les effets du formamide sur la fertilité ou le développement	29
Tableau 10 : Cas avérés ou supposés d'exposition au formamide notifiés aux Centres antipoison et de toxicovigilance français entre 1999 et 2010	31
Tableau 11 : Choix des doses critiques pour l'évaluation simplifiée des risques.	35
Tableau 12 : Synthèse bibliographique des différents usages suspectés ou avérés du formamide (INERIS, 2011)	38
Tableau 13 : Données sur les usages issues des registres nordiques des produits (SPIN)	44
Tableau 14 : Estimations de l'absorption du formamide par des enfants (de 10 kg) exposés par voie orale à deux jouets en bois (Danish EPA, 2005)	46
Tableau 15 : Estimations de l'absorption du formamide par des enfants (de 6 mois à 4 ans) ¹ utilisant des marqueurs à pointe en feutre (Santé Canada, 2009)	47

1 Objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

Des tests initiés en Belgique en 2009 ont mis en évidence la présence de formamide (n° CAS 75-12-7) dans les jouets en mousse dits « tapis-puzzles », semble-t-il majoritairement constitués d'éthylène vinyl acétate (EVA).

Le formamide est classé comme une substance reprotoxique de catégorie 2 au sens de la directive 67/548/CEE relative à la classification, à l'emballage et à l'étiquetage des substances et préparations dangereuses (reprotoxique de catégorie 1B au sens du règlement CLP 1272/2008 applicable depuis le 1^{er} décembre 2010), avec la phrase de risque R61 : « *Risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant* ».

Compte tenu de l'incertitude relative au risque pour la santé des consommateurs, la commercialisation des tapis-puzzles en mousse contenant du formamide a été suspendue en France pour trois mois, par arrêté du 14 décembre 2010 publié au Journal officiel le 16 décembre 2010 (n° NOR EFIC1032163A). Cette période de trois mois visait à permettre à la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) de poursuivre les prélèvements et analyses de ces tapis commercialisés jusqu'alors en France, et à l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) de mener une évaluation plus précise du risque pour la santé des consommateurs.

A la connaissance des autorités françaises, des mesures restrictives de commercialisation des tapis-puzzles contenant du formamide ont été prises par les autres Etats membres suivants : Belgique (arrêté ministériel publié le 16 décembre 2010), Luxembourg (arrêté ministériel du 17 décembre 2010), et Italie (courrier du ministère de la santé en date du 17 décembre 2010).

D'un point de vue réglementaire, la sécurité des jouets est encadrée par le décret n°89-662 modifié dont l'annexe II partie II point 3 prévoit des exigences essentielles en matière de composition chimique, notamment :

« 1° *Les jouets doivent être conçus et fabriqués de manière à ne pas présenter de risques pour la santé ou de blessures par ingestion, inhalation ou contact avec la peau, les muqueuses ou les yeux.[...]* »

« 3° *Les jouets ne doivent pas contenir de substances ou préparations dangereuses au sens des directives CEE n° 67-548 et CEE n° 88-379 dans des quantités risquant de nuire à la santé des enfants qui les utilisent.* »

Le formamide ne fait pas partie des substances faisant l'objet d'une réglementation particulière dans les jouets, contrairement à certains métaux lourds, phtalates, colorants azoïques, etc.

A l'avenir, l'Annexe II partie III point 3 de la directive européenne sur la sécurité des jouets n°2009/48/CE, transposée en droit français par le décret n°2010-166 et l'arrêté du 24 février 2010 (N° NOR ECE11004395A), prévoit un principe général d'interdiction des substances classées comme étant cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) de catégorie 1A, 1B ou 2 conformément au règlement (CE) n°1272/2008, avec une entrée en vigueur le 20 juillet 2013. Ainsi, les substances CMR 1A, 1B ou 2 ne devront pas être utilisées dans les jouets ni entrer dans leur composition ou dans celle de parties de jouets micro-structurellement distinctes, avec toutefois des dérogations à ce principe général d'interdiction telles que définies au point 4 de l'Annexe II partie III. Selon la dérogation 4a) en particulier, les substances ou mélanges classés CMR 1A, 1B ou 2 peuvent être présents à des concentrations individuelles égales ou inférieures aux concentrations définies dans les actes communautaires visés à la section 2 de l'appendice B pour la classification des mélanges contenant ces substances ; soit pour une substance classée en catégorie 2 (directive 67/548/CEE), 1B (règlement CLP 1272/2008) et R61 telle que le formamide, des concentrations limites de 0,5 %, du 20 juillet 2013 au 31 mai 2015 (directive 1999/45/CE) et de 0,3 %, ultérieurement (règlement CLP 1272/2008).

La Commission européenne peut adopter des valeurs limites spécifiques pour les substances chimiques utilisées dans les jouets destinés à l'usage d'enfants de moins de trente-six mois ou dans d'autres jouets destinés à être mis en bouche (article 46, paragraphe 2 de la directive « jouets » n°2009/48/CE). Des limites fixées d'ici l'entrée en vigueur des dispositions de la directive n°2009/48/CE (juillet 2013) pourraient donc être inférieures aux valeurs par défaut de 0,5% et 0,3% susmentionnées.

1.2 Objet de la saisine

L'Anses a été saisie le 23 décembre 2010 par la DGCCRF pour réaliser une expertise sur la présence de formamide dans les produits de consommation, en particulier dans les jouets en mousse, pouvant conduire à une exposition des femmes enceintes et des enfants (Annexe 1).

Plus précisément, l'Anses était sollicitée pour :

- A) *Transmettre une synthèse des dangers présentés par le formamide, incluant notamment l'effectivité du danger R61 « risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant », pour la population cible des enfants.*
- B) *Identifier les voies d'exposition (orale, respiratoire, cutanée) les plus préoccupantes.*
- C) *Identifier les usages (articles et préparations) conduisant à une exposition des enfants ou des femmes enceintes au formamide et caractériser ces expositions.*
- D) *Identifier les substituts au formamide ainsi que les données disponibles sur les dangers qu'ils présentent.*
- E) *Evaluer la part d'exposition au formamide liée aux jouets en mousse, par rapport à l'exposition globale.*
- F) *Identifier si le vieillissement des produits est susceptible d'influencer notablement le niveau d'exposition, soit en le diminuant (baisse des émissions liées à la volatilité, etc.), soit en l'augmentant (évolution du matériau favorisant la migration du formamide, etc.), ou à défaut, proposer une méthodologie permettant d'évaluer cette influence du vieillissement.*
- G) *Identifier si l'exposition des enfants semble susceptible de varier significativement avec l'âge compte tenu de l'évolution de leur mobilité et de leur comportement (mise à la bouche, etc.).*
- H) *Recommandation pour la mise en place d'une mesure de gestion des risques du formamide dans la réglementation relative aux jouets, et notamment sur une teneur maximale en formamide dans les tapis-puzzles, en adéquation avec les capacités de recherche analytique actuelles. Le cas échéant, la pertinence de limites liées à la classe d'âge des enfants sera précisée.*

Suite à ce courrier, des informations ont été réunies à partir de la littérature scientifique et des échanges avec différentes parties prenantes (DGCCRF, INERIS, laboratoires, fédérations professionnelles, fabricants, importateurs). Sur la base de ces informations, l'Anses a proposé le 27 janvier 2011 à la DGCCRF le calendrier de travail suivant (Annexe 2) :

- 1^{er} mars 2011 : Rapport et avis préliminaires sur les questions A) à D). Premières réponses aux questions E) à H) conditionnées par les données qui seraient produites sur la composition, l'émission et la migration en formamide des jouets en mousse.
- juin 2011 : Rapport et avis finaux sur l'ensemble des questions, sous réserve des données disponibles sur la composition, l'émission et la migration en formamide des jouets en mousse pour les questions E) à H).

L'expertise de l'agence ne vise pas à évaluer la conformité à la réglementation de la sécurité des jouets.

Le présent document constitue le rapport préliminaire prévu à la première échéance de ce calendrier de travail.

1.3 Modalités de traitement

La réalisation des travaux pour ce rapport s'est appuyée sur les compétences de différentes unités de l'agence : évaluation des dangers et des risques des substances, évaluation des risques liés à l'air, substitution CMR et substances.

L'agence a présenté la saisine au Comité d'Experts Spécialisés (CES) «Evaluation des risques liés aux substances chimiques » le 27 janvier 2011. Suite à un appel à candidatures au sein du comité et après examen des candidatures au regard des compétences scientifiques et techniques, mais également de l'indépendance vis-à-vis des questions posées et de la probité des candidats, deux rapporteurs ont été mandatés pour assurer une relecture critique de la synthèse des dangers du formamide (cf 0.A). Le rapport tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les rapporteurs.

L'agence a sollicité l'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS) dans le cadre d'une prestation en urgence afin d'identifier les usages (articles et préparations) conduisant à une exposition des enfants ou des femmes enceintes au formamide (cf 0.C), et d'identifier les substituts au formamide (cf 0.D).

L'agence a également saisi le Comité de Coordination de Toxicovigilance (CCTV) le 6 janvier 2011 en demandant de :

- recenser les produits commerciaux enregistrés dans la BNPC incluant du formamide en indiquant leurs usages ainsi que les proportions ou les concentrations contenues dans ces produits et la date d'enregistrement de la composition des produits ;
- les données concernant les cas d'intoxication liés à une exposition au formamide ;
- la liste des homologues du formamide pour lesquels il serait possible de retrouver des usages concomitants et des effets toxicologiques similaires.

Les bases nationales des produits et compositions (BNPC) et des cas d'intoxication (BNCI) du réseau des Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) ont été interrogées sur la période janvier 1999 - décembre 2010 pour les données de 9 des 10 CAPTV. Les bases de données correspondantes (Cigue) du 10^e CAPTV (Lille) ont été interrogées sur la période 1988 – 2009. L'interrogation des bases de produits et compositions a permis de sélectionner les préparations présentes dans ces bases et contenant du formamide et ses homologues : méthylformamide, diméthylformamide, vinylformamide. L'interrogation des bases de cas d'exposition a permis de dénombrer sur les périodes définies plus haut les cas d'exposition au formamide, ou aux préparations en contenant. Les résultats de ces extractions ont été repris dans cette expertise suite à la réception des rapports provisoires du CCTV.

L'agence a auditionné le 14 janvier 2011 des représentants du secteur du jouet (fabricant, importateur, fédération professionnelle, laboratoires) afin d'enrichir ses travaux.

En vue d'apporter dans un second temps des éléments de réponse à l'ensemble des questions posées (cf 0.A à 0.H), en particulier celles concernant l'exposition et les risques liés au formamide dans les jouets en mousse, des travaux exploratoires ont été entrepris concernant :

- des mesures d'émission dans l'air de formamide présent dans les « tapis puzzles » afin d'évaluer l'exposition liée à l'inhalation. Des mesures en chambres d'émission sont en cours au Centre Scientifique et Technique du Bâtiment (CSTB) ;
- des mesures de migration de formamide présent dans les « tapis puzzles » afin d'évaluer l'exposition liée à la mise en bouche de ces jouets par l'enfant (suction, mastication, non prise en compte de l'ingestion directe compte tenu des dimensions des jouets concernés). Des discussions techniques ont été initiées avec le laboratoire SCL de Marseille sur la mise au point d'un protocole.

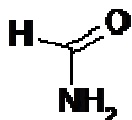
L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

2 Généralités sur le formamide

2.1 Identification et propriétés physico-chimiques

Le formamide est un liquide huileux, inodore, incolore, hygroscopique et de pH neutre (OCDE, 2007 ; Santé Canada, 2009 ; Ineris, 2010).

Tableau 1 : Identité de la substance (OCDE, 2007 ; Santé Canada, 2009 ; Ineris, 2010)

N° CAS	75-12-7
N° EINECS	200-842-0
Nom	Formamide
Autres noms	méthanamide, carbamaldéhyde, aldéhyde formique, formiamide
Sous-groupe chimique	amide aliphatique (primaire), carboxamide aliphatique
Formule chimique	CH ₃ NO
Structure	

Les propriétés physico-chimiques de la substance sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : propriétés physico-chimiques du formamide (OCDE, 2007 ; Ineris, 2010 ; Santé Canada, 2009 ; ECB, 1999 ; Gamero-Castaño M et Fernández de la Mora J, 2000)

Paramètres	valeurs
Masse moléculaire	45,04 g/mole
Masse volumique	1,1338 kg/m ³
Point de fusion	2,55 °C
Point d'ébullition	210,5 °C (décomposition partielle dès 180 °C)
Densité relative	1,133
Pression de vapeur saturante	1,9 Pa (0,014 mmHg) à 20 °C 8,1 Pa (0,061 mmHg) à 25 °C 133 Pa (1,0 mmHg) à 70,5 °C
Point d'éclair	152 à 175 °C (selon méthode)
Limites d'explosivité dans l'air (% en volume)	2,7 à 19
Température d'auto-inflammation	>500 °C
Coefficient de partage n-octanol/eau (LogPow)	-0,82 à 25 °C
Solubilité dans l'eau	très soluble en toutes proportions
Constante d'Henry	1,55 × 10 ⁻³ (modélisé)
Solubilité dans d'autres solvants	Miscible avec : méthanol, éthanol, acide acétique, éthylène glycol, acétone, dioxane Soluble dans la plupart des solvants organiques Légèrement solubles dans les éthers et hydrocarbures aliphatiques/aromatiques
pKa	-0,48 (pour la forme basique) (expérimental)
Viscosité dynamique	3,7 mPa.s à 25 °C

Les éléments pour la conversion sont rapportés par l'ECB (ECB, 1999) avec 1 ppm de formamide équivalent à 1,88 mg/l à 25°C et à 1011 hPa (1 mg/ m³ équivaut à 0,53 ppm). Le DECOS (1995) indique des facteurs de conversion équivalents (1 mg/m³ équivaut à 0,56 ppm).

Le formamide, molécule de bas poids moléculaire, s'avère soluble donc miscible dans tous les milieux et principalement dans l'eau. Il est peu volatil à température ambiante compte tenu de sa faible pression de vapeur.

2.2 Réglementation et classification

La Commission européenne a classé le formamide dans la catégorie 2 au sens de la directive 67/548/CEE, en tant que substance présentant un risque pour la reproduction et le développement chez l'humain associé à la phrase de risque R61 (*Risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant*). D'après le nouveau règlement CLP (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen applicable depuis le 1^{er} décembre 2010, le formamide est classé en catégorie 1B associée à la phrase de risque H360 (*Peut nuire à la fertilité ou au fœtus*).

Les phrases de risques et les conseils de prudence associés à l'étiquetage de la substance sont R61, S45 (*En cas d'accident ou de malaise, consulter immédiatement un médecin (si possible lui montrer l'étiquette)*), S53 (*Éviter l'exposition, se procurer des instructions spéciales avant l'utilisation*), T (*Toxique*) suite à la 28^{ème} ATP.

A noter que dans son avis du 14 janvier 2011 (Anses, 2011), l'Anses a inclus le formamide dans une liste de 8 substances candidates à l'identification SVHC « substance hautement préoccupante » (Substances of Very High Concern) au titre de l'article 57 du règlement (CE) n°1907/2006 (REACH) concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, et pouvant éventuellement être soumises au régime de l'autorisation. Parmi ces 8 substances, le Ministère en charge de l'écologie doit opérer un choix après consultation des parties prenantes. Le dépôt des dossiers d'identification SVHC au format de l'annexe XV de REACH auprès de l'agence européenne des produits chimiques (ECHA) est prévu en juillet 2011.

3 Dangers du formamide

3.1 Toxicocinétique – métabolisme

Concernant l'absorption, Santé Canada (Santé Canada, 2009) rapporte que des études toxicocinétiques menées chez des rats ou des souris après l'administration d'une dose unique par voie orale ont montré que le formamide est absorbé rapidement et complètement chez chacune des espèces, avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes dans les 2 heures. La demi-vie d'élimination déterminée alors est d'environ 15 heures chez les rats et de 4 à 6 heures chez les souris (MRI, 1998 d'après Santé Canada, 2009).

Aucune donnée n'a été référencée sur la distribution du formamide dans l'organisme.

Le métabolisme dépend de l'activité enzymatique microsomale et plus spécifiquement des cytochromes CYP2E1. D'après l'OCDE (OCDE, 2007) et de manière analogue au N-méthylformamide (NMF), les données suggèrent que le formamide est oxydé en acide isocyanique (CHNO), qui réagit avec des espèces nucléophiles et se décompose en présence d'eau en CO₂ et ammoniac. La formation de CO durant le métabolisme paraît improbable (OCDE, 2007). Ces éléments doivent être nuancés et nécessitent des résultats issus d'études toxicocinétiques. Si l'hépatotoxicité du N,N-diméthylformamide (DMF) et du NMF est effectivement attribuée à leur métabolisation en isocyanate de méthyle, l'absence de toxicité vis-à-vis des hépatocytes observée avec le formamide suggère un métabolisme différent, à relier avec une formation plus difficile et une réactivité différente de l'acide isocyanique (NTP, 2008). Kennedy (1986) indique que le formamide est difficilement métabolisé. Le groupe amide est peu hydrolysé par des extraits hépatiques de lapins à pH 7,4 (Kennedy, 1986 ; NTP, 2008). Le formamide, par son caractère fortement hydrosoluble, passerait peu dans le cytoplasme et les microsomes hépatiques expliquant ainsi l'hypothèse d'une très faible métabolisation.

Le métabolisme et l'élimination du formamide ont été étudiés chez les rats et les souris traités au formamide ¹⁴C par voie intraveineuse ou inhalation. Les résultats ont montré qu'environ 30 % du formamide était rejeté dans l'urine, intact, dans les 72 heures; environ 30 % (chez les rats) ou 50 % (chez les souris) était rejeté sous forme de CO₂ à l'expiration; et seul un faible pourcentage (1-3 %) était éliminé dans les fèces (RTI, 1996 d'après OCDE, 2007). Chez le chien, le chat, le lapin et le rat, le formamide est excrété dans une large proportion sous forme inchangée dans les urines suite une exposition par ingestion (Kennedy, 1986 ; NTP, 2008).

Le formamide peut être généré in vivo par métabolisation des alkylformamides. Chez la souris, le formamide est un des métabolites plasmatiques et urinaires consécutif à l'exposition au NMF. Le formamide est un des métabolites majoritaires suite à une exposition au DMF. Des volontaires humains ont été exposés au DMF par inhalation et le formamide représentait entre 8 et 24 % de la dose totale excrétée dans les urines. Chez l'animal (souris, rat, hamster), le formamide représente entre 8 et 38 % de la dose totale excrétée dans les urines (George *et al.*, 2000 ; Kennedy, 2001; 1986).

Aucune étude de modélisation PBPK du formamide n'a été recensée dans la littérature scientifique.

3.2 Toxicité aiguë

3.2.1 Effets chez l'homme

Aucune étude n'a été recensée dans la littérature scientifique.

3.2.2 Effets chez l'animal

La plupart des études recensées dans les revues de la littérature (Santé Canada, 2009 ; OCDE, 2007 ; Cal EPA, 1997 ; Kennedy, 2001 ; 1986 ; DECOS, 1995) et concernant la toxicité aiguë suite à l'exposition au formamide (et ce quelle que soit la voie d'exposition) sont relativement anciennes et ont été publiées avant les années 1980. Par ailleurs, de nombreuses études ont été réalisées par des industriels et ne sont pas accessibles via une publication dans une revue à comité de lecture. Kennedy (1986) considère que les formamides présentent une faible toxicité chez l'animal après administration unique. A noter que les publications de Kennedy ont été financées par DuPont Company.

Exposition par inhalation

Une étude indique qu'un rat sur 6 exposés par inhalation à 21 mg/L de formamide pendant 4 heures est décédé 11 jours après l'exposition. Les signes observés étaient une léthargie, des écoulements oculaire et/ou nasal, une diarrhée et une perte de poids corporel. Les rats exposés de 2 à 19 mg/L ont survécu avec des symptômes similaires moins prononcés. La substance est considérée par DuPont Company comme ayant une faible toxicité à court terme par inhalation (Dupont, 1987 non publié d'après Kennedy, 2001). Le protocole et les résultats de cette étude ne sont pas publiés et il n'est pas possible de connaître et d'évaluer la qualité du protocole d'exposition. En effet, la faible volatilité du formamide rend difficile la génération d'une concentration maximale de vapeur nécessaire à une évaluation toxicologique adéquate. Or, l'exposition à des concentrations élevées telles que 21 mg/L doit nécessairement entraîner une saturation de l'air avec la génération d'un système diphasique gaz/liquide (aérosol avec des gouttelettes) qui n'est pas pertinent pour évaluer l'exposition de la population générale à des concentrations bien plus faibles. Chez les travailleurs, des conditions d'exposition à des aérosols de formamide dans des ambiances saturées à des températures plus élevées ne peuvent être exclues.

Exposition par ingestion

Dans une revue, Kennedy (1986) indique que la LD50 du formamide par voie orale chez les rats et les souris se situe entre 2 et 6 g/kg PC (BASF, 1963; Thiersch, 1962; BASF, 1963; Zaveva *et al.*, 1967 ; Tanaka *et al.*, 1979 d'après Kennedy, 1986).

Autres voies d'exposition

Le DECOS (DECOS, 1995) indique que l'application topique (présumée non occlusive) de 600 mg/kg PC par jour pendant 1 ou 2 jours réduit le gain de poids chez le rat (Stula et Krauss, 1977 d'après DECOS, 1995). Une autre étude est mentionnée où les queues de rats ont été exposées à du formamide 4 heures par jour pendant 12 jours. Les auteurs ont observé une perte de la coordination, une réduction de la tonicité musculaire et des morts (Zaveva *et al.*, 1967 d'après DECOS, 1995).

Kennedy (1986) indique que le formamide par voie i.p. administré chez les rats et les souris présente une LD50 entre 4,6 et 7,4 g/kg PC. La valeur correspondante par voie i.v. est de 5,1 g/kg PC chez la souris et 5,6 g/kg PC chez le rat. Une dépression de l'activité motrice et une diminution du seuil de sensibilité à la douleur associées à des convulsions ont été observées aux doses testées les plus élevées. Les rats traités par voie i.p. à 5,7 g/kg PC (LD50) présentaient des modifications testiculaires réversibles chez les survivants (Azum Gelade *et al.*, 1974 d'après Kennedy, 1986).

Lundberg *et al.* (1981 d'après Kennedy, 1986) ont administré une dose unique de 295 mg/kg PC de formamide par voie i.p. et ont recherché d'éventuels effets hépatiques par observation histologique et étude de l'activité de la SDH (serum sorbitol dehydrogenase). Le formamide n'induit pas l'activité de la SDH. Aucune atteinte hépatique n'a été relevée.

Dans une autre étude, aucune atteinte hépatique n'a été observée après une injection (voie non précisée) de 3 g/kg PC de formamide chez la souris (voie non précisée). Une diminution importante du poids corporel des souris a été observée 24 heures après le traitement (Kestell, 1987 d'après Kennedy, 2001).

L'administration de formamide chez le rat (36 injections de 0,15 g/kg PC par voie i.p et i.v) conduit à une légère diminution du gain de poids corporel et augmente l'activité des transaminases oxalo-glutamique et pyruvique mesurées dans le sérum. Aucun signe comportemental anormal et aucune pathologie n'ont été observés (Azum Gelade *et al.*, 1974 d'après Kennedy, 1986).

Le tableau 3 présente les résultats d'études de toxicité aiguë après administration à dose unique.

Tableau 3 : Toxicité aiguë (d'après Santé Canada, 2009 ; Kennedy, 1986)

Toxicité par voie orale DL₅₀ (souris) = 3 150 mg/kg p.c. (Zaeva <i>et al.</i> , 1967)
Toxicité par voie orale DL₅₀ (rat) = 5 325 mg/kg p.c. (BASF, 1963)
Toxicité par voie orale DL₅₀ (rat) = -6000/6 100 mg/kg p.c. (Thiersch, 1962; BASF, 1963; Zaeva <i>et al.</i> , 1967 ; Tanaka <i>et al.</i> , 1979)
Toxicité par voie orale DL₅₀ (cochon d'Inde) = 1 250 mg/kg p.c. (Zaeva <i>et al.</i> , 1967)
Toxicité par inhalation CL₅₀ (rat) > 21 mg/L selon une exposition de 4 heures (Warheit <i>et al.</i> , 1989)
Toxicité par voie cutanée DL₅₀ (rat) > 3 000 mg/kg-p.c. (BASF 1985b)
Toxicité par voie cutanée DL₅₀ (rat) > 4 000 mg/kg p.c. (von Kreybig <i>et al.</i> , 1968)
Toxicité par voie cutanée DL₅₀ (rat) > 13 500 mg/kg-p.c. (Stula et Krauss, 1977)
Toxicité par voie cutanée DL₅₀ (lapin) = 6 000 à -17 000 mg/kg-p.c. (Du Pont, 1982)
Toxicité par voie intrapéritonéale DL₅₀ (rat) = 5 700 - 5 900 mg/kg p.c. (Azum-Gelade <i>et al.</i> , 1974)
Toxicité par voie intrapéritonéale DL₅₀ (souris) = 2 060 - 7 400 mg/kg p.c. (Azum-Gelade 1974)
Toxicité par voie intrapéritonéale DL₅₀ (rat, souris) = 5 100 - 6 000 mg/kg p.c. (Azum-Gelade 1974)
Toxicité par voie intraveineuse DL₅₀ (rat, souris) = 5 100 à 5600 mg/kg p.c. (Azum-Gelade 1974)

3.3 Toxicité à court terme (jusqu'à 90 jours)

3.3.1 Effets chez l'homme

Aucune étude n'a été recensée dans la littérature scientifique.

3.3.2 Effets chez l'animal

Exposition par inhalation

Une seule étude à court terme a été signalée (Warheit *et al.*, 1989). Dans une étude de 14 jours (lignes directrices OCDE 412), des rats Crl:CD BR mâles (10 par groupe) ont été exposés par inhalation nose only au formamide (pureté 99%) à des concentrations de 0, 100, 500 et 1500 ppm (0, 190, 930 et 2 800 mg/m³) (6 heures/jour, 5 jours/semaine). Aux concentrations les plus élevées (2 800 mg/m³), une mortalité de 30 %, une diminution significative du poids et du gain de poids des rats, des lésions microscopiques rénales (nécrose suivie de régénération des cellules épithéliales des tubules rénaux) ainsi qu'une augmentation du poids des reins ont été observées. L'hématologie révèle une thrombocytopénie chez les rats exposés aux deux plus fortes doses ainsi qu'une lymphopénie et une hypocholestérolémie dans le groupe de rats exposés à la dose la plus forte. L'histopathologie indique une dégénérescence des testicules également pour la dose la plus élevée. Ainsi, le LOAEL est de 930 mg/m³ (500 ppm) et le NOAEL de 190 mg/m³ (100 ppm) basés sur des effets hématologiques (Warheit *et al.*, 1989).

Les commentaires formulés sur l'étude de toxicité aiguë par inhalation (Dupont, 1987 non publié d'après Kennedy, 2001) sont aussi valables pour l'étude de Warheit *et al.* (1989), notamment une saturation de l'air étant donné l'importance des concentrations d'exposition avec la génération d'un système diphasique gaz/liquide (aérosol avec des gouttelettes, en théorie dès 80 ppm à 25°C). Le protocole expérimental repose sur une atmosphère générée par ajout à de l'air d'une quantité contrôlée d'air saturé en formamide à 182 voire 240°C, et n'apparaît pas pertinent pour évaluer l'exposition de la population générale à des concentrations bien plus faibles.

Exposition par ingestion

Le DECOS (1995) décrit plusieurs études de toxicité subaiguë (moins de 90 jours) suite à l'ingestion de formamide (BASF, 1982 ; Du Pont, 1982 ; BASF, 1974a ; 1974c ; Merkle et Zeller, 1980 d'après DECOS, 1995). Des atteintes du tractus gastro-intestinal, de la rate, du thymus, des glandes surrénales, de la thyroïde et des testicules ont été observées ainsi que des tremblements,

des faiblesses musculaires avec apathie. Le plus faible NOAEL a été déterminé à 34 mg/kg PC/jour chez le rat d'après une étude non publiée (BASF, 1978 d'après Santé Canada, 2009 ou DECOS, 1995). Dans cette étude de 4 semaines par gavage de formamide, des rats mâles et femelles ont été exposés à des doses de 0, 34, 113, 340 ou 1 130 mg/kg PC par jour de formamide (5 jours par semaine ; 4 semaines). Une mortalité de 50 et 100 % a été observée respectivement pour les deux doses les plus élevées. A partir de 113 mg/kg PC par jour, les effets suivants ont été observés : perte d'appétit, perte de poids, modification des différents paramètres hématologiques, insuffisance des réflexes, atrophie des organes et atteinte structurelle des tissus (tractus gastro-intestinal, testicules, glande surrénale et reins) (BASF, 1978 d'après OCDE, 2007). Les effets étaient réversibles à 113 mg/kg PC par jour, dose considérée comme le LOAEL de l'étude avec un NOAEL à 34 mg/kg PC par jour.

Les NOAELs identifiés dans les autres études et relatives au lapin (37 mg/kg PC par jour dans une étude de 13 jours (BASF, 1974c ; Merkle et Zeller, 1980 d'après DECOS, 1995)) et à la souris (44 mg/kg PC par jour chez des femelles gestantes dans une étude de 10 jours (BASF, 1974a d'après DECOS, 1995)) sont du même ordre de grandeur.

Des rats F344 et des souris B6C3F1 mâles et femelles ont été exposés par gavage au formamide dans l'eau à des doses de 0, 160, 312, 625, 1250 et 2500 mg/kg par jour pendant 2 semaines. Kennedy (2001) indique que des effets ont été observés à la dose de 160 mg/kg par jour sans information de la part de l'auteur sur les effets aux doses supérieures. Les animaux des deux espèces présentaient une léthargie, une respiration anormale, une ataxie, des signes de déshydratation et une diminution du poids corporel. Une diminution du poids relatif et absolu du thymus, du foie, des reins et des testicules a également été rapportée (pas d'évaluation histopathologique) (NTP, 1997 d'après Kennedy, 2001).

Autres voies d'exposition

Des souris traitées par voie i.p. à une dose de 0,2 g/kg PC pendant 7 jours présentent des effets (perte de poids, faiblesse musculaire, perte du contrôle musculaire). Après une ou deux injections à une dose de 1,5 g/kg PC, les effets rapportés sont une diminution du poids corporel, hépatique et splénique et du nombre de lymphocytes. Les foies des souris présentent des hépatocytes en voie de dégénérescence, des signes d'inflammation et une hyperplasie des cellules de Kupffer. Une diminution du nombre des cellules de la rate a été également notée (Morrison *et al.*, 1956 d'après Kennedy, 1986). Le DECOS (DECOS, 1995) indique un NOAEL inférieur à 0,2 g/kg PC par jour pour cette étude.

Par voie intra péritonéale, le DECOS (1995) rapporte les résultats d'une étude (Chanh *et al.*, 1971 non disponible). Les auteurs ont exposé des rats (souche non spécifiée) à 150 mg/kg PC par jour, 5 jours par semaine pendant 7 semaines. Un examen microscopique n'a pas révélé d'anomalités même si le DECOS note que les tissus n'ont pas été spécifiés. Des atteintes hématologique, hépatique et splénique ont été observées.

Tableau 4 Toxicité à doses répétées à court terme (d'après Santé Canada, 2009 ; Kennedy, 1986)

Le plus faible LOAEL par voie orale : une dose de 113 mg/kg PC par jour a été établie en fonction de la perte de poids, de l'insuffisance des réflexes, de l'atrophie des organes, de la dégénérescence des tissus (tractus gastro-intestinal, testicules, glande surrénale et reins) et des paramètres hématologiques chez des rats (20/sexe/groupe) exposés à des doses de 0, 34, 113, 340 ou 1 130 mg/kg PC par jour de formamide par gavage, à raison de 5 jours par semaine pendant 4 semaines (BASF, 1978). Le NOAEL était de 34 mg/kg PC par jour.

Le plus faible LOAEL par inhalation en atmosphère sur saturée : une concentration de 930 mg/m³ (500 ppm) a été déterminée en fonction d'effets hématologiques (thrombocytopenie et lymphopénie) et biochimiques (hypocholestérolémie) chez les rats Crl:CD BR mâles (10/groupe) exposés au formamide à des concentrations de 0, 190, 930 ou 2 800 mg/m³ pendant 2 semaines (6 heures/jour, 5 jours/semaine) (Warheit *et al.*, 1989). Le NOAEL était de 190 mg/m³ (100 ppm). À la concentration la plus élevée, des lésions microscopiques au niveau des reins ainsi qu'une augmentation du poids des reins ont été observées.

Les résultats des études de toxicité aiguë et à court terme suggèrent, et ce quelles que soient les voies d'exposition, que les premières cibles de l'action du formamide concernent le système hématopoïétique (atteinte de la rate, modification des paramètres hématologiques), le système reproducteur (atteinte de l'appareil reproducteur mâle) et le système hépatique (dégénérescence cellulaire, inflammation et hyperplasie des cellules de Kupfler). Ces résultats seront observés de manière analogue dans les études chroniques.

3.4 Toxicité subchronique / chronique

3.4.1 Effets chez l'homme

Aucune étude n'a été recensée dans la littérature scientifique.

3.4.2 Effets chez l'animal

Exposition par inhalation

Aucune étude n'a été recensée dans la littérature scientifique.

Exposition par ingestion

Dans le cadre d'une étude préalable de l'US National Toxicology program (NTP) visant à sélectionner les doses d'exposition pour une étude de cancérogénicité (NTP, 2008)¹, des rats F344/N et des souris B6C3F1 mâles et femelles (25 par sexe et par dose) ont été exposés par gavage au formamide (pureté proche de 100 %) dans l'eau à des doses de 0, 10, 20, 40, 80 et 160 mg/kg PC pendant 5 jours par semaine et durant 14 semaines. Les paramètres observés concernaient le gain de poids, les paramètres généraux (poids des organes, examen des tissus, etc), hématologiques (nombre de leucocytes, érythrocytes, plaquettes, concentration en hémoglobine, etc), biologiques (créatinémie, protéines totales, albuminémie, créatine kinase, etc), les signes cliniques et les paramètres de la reproduction (nombre de têtes de spermatozoïdes, motilité spermatozoïde, poids du testicule et de l'épididyme gauches, exploration des cycles œstraux, etc). Les résultats concernant la toxicité sur la reproduction et la cancérogénèse sont développés dans les chapitres suivants. Chez le rat et la souris, les auteurs ont observé une diminution significative du gain de poids chez les mâles et les femelles exposés aux deux doses les plus élevées. Chez le rat, les auteurs ont noté une augmentation dose dépendante des valeurs de l'hématocrite, de la concentration en hémoglobine et du nombre de globules rouges chez les deux sexes à partir de 40 mg/kg PC/j. Chez la souris, les auteurs ont rapporté l'apparition de lésions au niveau des vésicules séminales et du pancréas, principalement à la dose testée la plus élevée. Le NOAEL est de 20 mg/kg PC par jour sur la base des effets hématologiques.

Lors de l'étude de cancérogénicité (NTP, 2008), des rats F344/N et des souris B6C3F1 mâles et femelles (50 par sexe et par dose) ont ensuite été exposés par gavage au formamide (pureté proche de 100 %) dans l'eau à des doses de 0, 20, 40 et 80 mg/kg pendant 5 jours par semaine et durant 104 à 105 semaines. Les paramètres observés concernaient outre le gain de poids, un examen histopathologique de tous les organes et tissus. Les résultats concernant la toxicité de la reproduction et la cancérogénèse sont développés dans les chapitres suivants. Concernant les

¹ Le US National Toxicology program (NTP) (NTP, 2008) souligne que lors de la conception du protocole de l'étude de cancérogénèse, les auteurs ont exclu l'exposition par inhalation en raison d'une faible pression de vapeur de la substance rendant impossible la génération d'une concentration maximale de vapeur nécessaire à l'évaluation toxicologique adéquate. De même, la relative haute viscosité du formamide associée à une faible pression de vapeur rendent difficile une application cutanée de la substance. Enfin, les auteurs notent que le formamide était instable dans l'alimentation et non appétant en mélange dans l'eau. Par conséquent, les auteurs ont retenu une exposition par gavage d'eau désionisée comme mode d'administration.

effets non néoplasiques, une augmentation significative de l'incidence d'hyperplasie de la moelle osseuse a été observée chez les rats mâles à 80 mg/kg PC par jour. Ces observations sont cohérentes avec les modifications hématologiques notées à cette dose dans l'étude subchronique et suggèrent que l'exposition au formamide stimule l'hématopoïèse. Cependant, aucun effet sur la moelle épinière n'a été observé chez les rats femelles alors que des variations hématologiques avaient également été rapportées dans l'étude subchronique. Chez la souris, une augmentation significative de la prolifération des cellules hématopoïétiques de la rate a été notée chez les mâles à 80 mg/kg PC par jour (respectivement de 14/50, 14/50, 20/50 et 28/50 pour 0, 20, 40 et 80 mg/kg PC par jour).

Le tableau 5 synthétise les résultats du NTP (NTP, 2008).

Tableau 5 : synthèse des résultats de l'étude NTP (NTP, 2008) concernant les effets chroniques induits par le formamide (à l'exception des effets sur la reproduction et de la cancérogénèse)

	Etude de 3 mois (calibrage des doses)	Etude de cancérogénicité
Souches	rats F344/N et des souris B6C3F1 mâles et femelles 25 par sexe et par dose	rats F344/N et des souris B6C3F1 mâles et femelles 50 par sexe et par dose
Protocole d'exposition	0, 10, 20, 40, 80 et 160 mg/kg 5 jours par semaine et 14 semaines gavage	0, 20, 40 et 80 mg/kg 5 jours par semaine et 104 à 105 semaines gavage
Paramètres observés	gain de poids, paramètres généraux (poids des organes, examen des tissus, etc), hématologiques, biologiques, signes cliniques et paramètres de la reproduction.	gain de poids, examen histopathologique de tous les organes et tissus
résultats	Chez le rat et la souris, observation d'une diminution significative du gain de poids chez les mâles et les femelles exposés aux deux doses les plus élevées Chez le rat, augmentation dose dépendante des valeurs de l'hématocrite, de la concentration de l'hémoglobine et du nombre de globules rouges chez les deux sexes à partir de 40 mg/kg/j Chez la souris, apparition de lésions au niveau des vésicules séminales et du pancréas, principalement à la dose testée la plus élevée.	chez les rats mâles, hyperplasie de la moelle osseuse observée à 80 mg/kg PC par jour. Chez la souris, augmentation significative de la prolifération des cellules hématopoïétiques de la rate (respectivement de 14/50, 14/50, 20/50 et 28/50) a notée chez les mâles à 80 mg/kg PC par jour

Exposition par contact cutané

Santé Canada rapporte une étude chez les rats ayant reçu une dose topique de 0, 300, 1 000 ou 3 000 mg/kg PC par jour de formamide (6 heures par jour, 5 jours par semaines, 90 jours) (BASF, 1985 d'après Santé Canada, 2009). Des effets hématologiques ont été observés à toutes les doses avec un LOAEL à 300 mg/kg PC par jour (augmentation du nombre de globules rouges et de l'hémoglobinémie). Aux doses les plus élevées, des signes cliniques (p. ex., érythème), des effets pathologiques (augmentation du poids du foie, des reins et des glandes surrénales) et une incidence accrue d'atrophie bilatérale des tubes séminifères ont été observés (BASF, 1985 d'après Santé Canada, 2009). Kennedy (2001) rapporte les résultats d'une étude de BASF qui semble analogue et datée de 1988. Les rats ont reçu une dose topique (patch semi occlusif) de 30 à 3 000 mg/kg PC par jour de formamide pendant 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 90 jours. Des effets ont été rapportés à 300, 1000 et 3000 mg/kg PC par jour de formamide (altération des organes, polyglobulie...). Kennedy (2001) et le DECOS (DECOS, 1995) rapportent un NOAEL à 100 mg/kg PC par jour. L'étude démontre que le formamide peut être absorbé au niveau topique en quantité suffisante pour induire des effets systémiques. Kennedy note que les effets apparaissent tout de même à des doses élevées.

L'OCDE (OCDE, 2007) rapporte les résultats d'une étude de suivi consécutive à l'étude de BASF. Les doses d'exposition par voie topique étaient de 0, 30, 100 ou 3 000 mg/kg PC par jour de formamide pendant 90 jours. Aucun effet n'a été observé chez les rats exposés aux deux premières doses impliquant un NOAEL à 100 mg/kg PC par jour.

Les résultats des études de toxicité chronique confirment, et ce quelles que soient les voies d'exposition, que les premières cibles de l'action du formamide concernent les systèmes hématopoïétique, reproducteur et hépatique.

3.5 Génotoxicité

Une série d'essais biologiques *in vitro* et *in vivo* a été réalisée et le formamide n'a montré aucune preuve de mutagénicité. Le formamide n'était pas mutagène dans les tests d'Ames réalisés avec plusieurs souches de *Salmonella typhimurium* (TA100, TA97, TA98, TA1535 et TA1537), ni dans un essai sur la mutagénicité de la souche *Escherichia coli* WpuvrA pKM101, avec ou sans activation métabolique S9 (Arimoto *et al.*, 1982 ; Mortelmans *et al.*, 1986 ; NTP, 2008 ; Santé Canada, 2009 ; OCDE, 2007).

Le formamide n'a pas induit de mutations létales dans les épreuves sur la létalité récessive liée au sexe dans les cellules germinales des *Drosophila melanogaster* mâles ayant reçu un traitement au formamide par voie orale ou par injection (Fouremant *et al.*, 1994; NTP, 2008 ; Santé Canada, 2009). Dans un test du micronoyau *in vivo*, le formamide n'a pas induit d'augmentation des érythrocytes micronucléés chez les souris mâles ou femelles traitées au formamide (0-160 mg/kg PC par jour) par gavage pendant 3 mois (NTP, 2008). Cependant, dans une autre étude, une augmentation dose dépendante du nombre d'érythrocytes polychromatiques contenant des micronoyaux a été observée dans la moelle osseuse de souris exposées au formamide par injection intra péritonéale à partir de 900 mg/kg PC par jour (BASF, 2001 d'après OCDE, 2007 et Santé Canada, 2009).

Des résultats contradictoires ont été rapportés pour les tests *in vitro* de transformation cellulaire. Des résultats négatifs ont été observés en ce qui concerne les cellules embryonnaires de rats, à de faibles concentrations (0,01-100 µg/mL) (Freeman *et al.*, 1973 d'après Santé Canada, 2009 et OCDE, 2007), bien qu'une augmentation dose dépendante du nombre de colonies transformées ait été observée dans les cellules embryonnaires de hamsters de Syrie (SHE) exposés au formamide à des concentrations plus élevées (de 300 à 550 µg/ml) (BASF, 2003 d'après Santé Canada, 2009 et OCDE, 2007).

Santé Canada conclut qu'au vu des résultats des tests, le formamide n'est pas considéré comme étant mutagène (Santé Canada, 2009). Le DECOS conclut que les résultats des tests n'indiquent aucune activité génotoxique ou mutagène (DECOS, 1995).

Le tableau 6 présente une synthèse des tests de génotoxicité évaluant le formamide.

Tableau 6 : synthèse des tests de génotoxicité évaluant le formamide (d'après Santé Canada, 2009)

Génotoxicité et paramètres connexes : <i>in vitro</i>	<p>Mutagenicité :</p> <p>Négative : souches de <i>Salmonella typhimurium</i> TA97, TA98, TA100, TA1535 ou TA1537 en présence ou en l'absence d'activation métabolique induite dans le foie du rat ou du hamster S9; les doses variaient de 0 à 10 mg/boîte (Mortelmans <i>et al.</i>, 1986; NTP, 2008).</p> <p>Négative : <i>S. typhimurium</i> TA98 jusqu'à 75 µL (~75 mg)/boîte en présence d'un mélange S9 (Arimoto <i>et al.</i>, 1982)</p> <p>Négative : <i>Escherichia coli</i> WP uvrA pKM101, selon des concentrations pouvant atteindre 10 mg/boîte avec ou sans activation métabolique S9 du foie du rat à 10 % (NTP, 2008).</p> <p>Test de transformation cellulaire :</p> <p>Négative : dans les cellules embryonnaires de rats, à des concentrations d'essai de 0; 0,01; 0,1; 0,5; 1,0; 10 ou 100 µg/ml (Freeman <i>et al.</i>, 1973)</p> <p>Positive : augmentation importante, liée à la dose, du nombre de colonies transformées dans les cellules d'embryons de hamster de Syrie (SHE) exposés à du formamide, selon des concentrations de 0, 300, 350, 400, 450, 500 ou 550 µg/ml pendant 7 jours (BASF, 2003); preuves limitées de transformation cellulaire en ce qui concerne les cellules des hamsters (Sanders, 1972).</p>
Génotoxicité et paramètres connexes : <i>in vivo</i>	<p>Tests du micronoyau :</p> <p>Négative : aucune augmentation des érythrocytes micronucléés normochromatiques dans le sang périphérique n'a été observée chez les souris B6C3F1 mâles et femelles ayant été traitées au formamide à des concentrations de 0, 10, 20, 40, 80 ou 160 mg/kg PC par jour par gavage pendant 90 jours (NTP, 2008).</p> <p>Positive : une augmentation, liée à la dose, du nombre d'érythrocytes polychromatiques contenant des micronoyaux a été observée dans la moelle épinière de souris exposées au formamide à des concentrations de 225, 450, 900, 1 350 ou 1 800 mg/kg par injection intrapéritonéale ou après un intervalle de prélèvement de 48 heures. L'augmentation du nombre d'érythrocytes polychromatiques micronucléés était importante ($p < 0,01$) à des doses d'au moins 900 mg/kg-p.c. (BASF, 2001)</p> <p>Épreuve sur la létalité récessive liée au sexe</p> <p>Négative : aucune augmentation importante des mutations létales récessives liée au sexe n'a été observée dans les cellules germinales des <i>Drosophila melanogaster</i> mâles ayant reçu un traitement au formamide par voie orale (2 500 ou 5 000 mg/kg) ou par injection abdominale (21 570 mg/kg) (Foureman, <i>et al.</i>, 1994; NTP, 2008).</p>

3.6 Cancérogénicité

Seule une étude récente par ingestion a évalué le potentiel cancérogène du formamide (NTP, 2008). Aucune étude épidémiologique chez l'homme ou de cancérogénèse chez l'animal par inhalation ou par voie cutanée n'a été relevée. Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) n'a pas évalué le caractère cancérogène du formamide.

Le NTP a publié des études de cancérogénicité réalisées sur deux ans dans le cadre d'études sur des souris B6C3F1 et des rats F344/N (NTP, 2008). Des rats F344/N et des souris B6C3F1 mâles et femelles (50 par sexe et par dose) ont été exposés par gavage au formamide (pureté proche de 100 %) dans l'eau désionisée à des doses de 0, 20, 40 et 80 mg/kg PC par jour pendant 5 jours par semaine et durant 104 à 105 semaines. Les paramètres observés concernaient outre le gain de poids, un examen histopathologique de tous les organes et tissus.

Les résultats des études du NTP n'ont démontré aucune preuve d'activité cancérogène chez les rats mâles et femelles. Les auteurs ont observé chez les souris mâles des preuves manifestes d'activité cancérogène du formamide, fondées sur l'incidence accrue d'hémangiosarcomes hépatiques; chez les souris femelles, les effets cancérogènes sont équivoques, avec une augmentation de l'incidence d'adénomes ou de carcinomes hépatocellulaires (NTP, 2008). Chez les souris mâles, l'augmentation du nombre d'hémangiosarcomes hépatiques était dose

dépendante (respectivement de 1/50, 5/50, 7/50, 8/50 pour 0, 20, 40 et 80 mg/kg PC par jour), et devenait significative à 40 et à 80 mg/kg PC par jour (respectivement de $p=0,032$ et $0,016$). Chez les souris femelles, l'incidence d'adénomes ou de carcinomes hépatocellulaires (combinée) (respectivement de 14/50, 14/50, 20/50 et 28/50 pour 0, 20, 40 et 80 mg/kg PC par jour) montre une augmentation à une dose de 80 mg/kg PC par jour. Des effets non néoplasiques, y compris la minéralisation des artères et de l'enveloppe testiculaires ou une prolifération de cellules hématopoïétiques dans la rate ont été observés chez la souris mâle à une dose de 80 mg/kg PC par jour. Aucune lésion néoplasique n'a été observée chez les rats F344/N mâles ou femelles exposés au formamide à des doses maximales de 80 mg/kg PC par jour. Cependant, une incidence accrue d'hyperplasie de la moelle osseuse a été observée chez les rats mâles (NTP, 2008).

Le tableau 7 présente l'incidence des tumeurs chez la souris B6C3F1 traitée au formamide.

Tableau 7 : incidence des tumeurs chez la souris B6C3F1 traitée au formamide (NTP, 2008)

Types de tumeurs	Contrôle	20 mg/kg PC/j	40 mg/kg PC/j	80 mg/kg PC/j
Males, foie (50 animaux par dose)				
Hémangiomes				1
Hémangio sarcomes	1	5	6	3
Hémangio sarcomes multiples			1	5
Tumeurs combinées	1	5	7*	8*. ^a
Femelles, foie (50 animaux par dose)				
Adénomes	4	9	11	10
Adénomes, multiples	2	3	2	2
Carcinomes	4	3		5
Carcinomes, multiple		1		1
Tumeurs combinées	9	15	13	18*. ^b

* statistiquement significatif ($p<0,05$)

^a évidence claire d'une activité carcinogène selon la nomenclature NTP

^b évidence équivoque d'une activité carcinogène selon la nomenclature NTP

Le NTP conclut que, malgré le fait que la souche de souris utilisée soit sensible au développement de tumeurs, le formamide induit une augmentation significative et dose dépendante de l'incidence d'hémangiosarcomes hépatiques chez les souris mâles. Le développement d'hémangiosarcomes est rare mais pertinent pour l'homme. Dans les études de toxicité aiguë, subaiguë et chronique, le foie (avec les systèmes hématopoïétique et reproducteur) a été identifié de manière récurrente comme un organe cible suite à une exposition au formamide. Chez les souris femelles, il existe une augmentation significative de l'incidence combinée d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires à la dose la plus élevée. Par conséquent, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible d'exclure le potentiel cancérigène du formamide chez l'homme. Ces éléments devront être confirmés par d'autres études.

3.7 Toxicité sur la fonction de reproduction

3.7.1 Effets chez l'homme

Aucune étude sur l'homme n'a été référencée dans la littérature concernant la toxicité du formamide sur la reproduction.

3.7.2 Effets chez l'animal

3.7.2.1 Fertilité

Exposition par inhalation ou par voie cutanée

Aucune étude n'a été recensée dans la littérature scientifique.

Exposition par ingestion

Deux études (NTP, 1992 et NTP, 2008) ont été recensées dont une seule avait pour objectif la recherche d'effets sur la fertilité ; l'autre apportant des observations sur des lésions des organes sexuels relevées au cours d'études par administration répétée.

George *et al.* (1997) et Fail *et al.* (1998) rapportent les résultats d'une étude NTP (1992) évaluant la toxicité sur la reproduction induite par le formamide (pureté 99%) chez la souris Swiss CD-1 (20 mâles et 20 femelles par groupe de dose). L'étude respecte le protocole RACB (Reproductive Assessment by Continuous Breeding) et a été réalisée chez des souris Swiss CD-1 exposées au formamide dans l'eau de boisson à des concentrations de 0, 100, 350 et 750 ppm (équivalent respectivement à 0, 16 à 32, 48 à 110 et 144 à 226 mg/kg PC par jour). Pour les générations F0 et F1, les paramètres observés incluaient des éléments de toxicité générale (masse corporelle, poids des reins, foie, mortalité, consommation alimentaire...) et plus spécifiques concernant la toxicité de la reproduction (nombre de portées par couples, nombre de petits par portée, nombre de jours cumulés par portée, poids des testicules et des épидидymes, des glandes de la reproduction, paramètres spermatiques, longueur du cycle œstral, poids de l'ovaire droit, ...). Un examen histopathologique a également été conduit sur le foie, les reins, les glandes surrénales, le testicule et l'épididyme droit, l'ovaire droit et les lésions importantes ont été notées lors de la nécropsie.

L'exposition des souris F0 à une dose de 750 ppm de formamide réduit de manière significative la fertilité des couples. Tous les groupes présentaient une fertilité de 100 % à la première portée, alors que les couples exposés au formamide produisant leur 5^{ème} portée présentaient une fertilité de 65 % (13/20) comparée à 95 % pour le groupe contrôle (38/40). Le nombre moyen de portées par couple était légèrement réduit (4,6 à 750 ppm vs 5 pour les contrôles) et le nombre de nouveaux nés vivants par portée était réduit de 29 %. Le poids corporel des nouveaux nés n'était pas réduit dans le groupe le plus exposé. Aux doses inférieures, les auteurs ne notent aucun effet sur la fertilité ou les portées.

Lors de l'essai de reproduction croisée, les indices de santé fœtale, de fécondité (nombre de nouveaux nés) ou d'accouplement n'ont pas été affectés. Cependant, la fertilité (par exemple, le taux de gestation) était réduite pour les femelles exposées à 750 ppm et accouplées à des mâles contrôles. Néanmoins, le nombre de nouveaux nés vivants et le poids corporel de ces derniers n'était pas modifié par rapport aux couples contrôles. Les femelles exposées à 750 ppm présentaient une période plus longue de diestrus et plus courte en proestrus, metoestrus et oestrus par rapport aux femelles contrôles. Le diestrus, correspondant à la période inter cycle, est allongé. Il est difficile d'interpréter ces effets de perturbation du cycle.

Lors de la nécropsie de la génération F0 durant la semaine 27 (souris âgées de 38 semaines), les poids corporels et la plupart des poids des organes n'étaient pas modifiés suite à l'exposition au formamide, à l'exception d'une réduction du poids des vésicules séminales chez les mâles les plus exposés. Aucune variation dose dépendante n'a été notée concernant les paramètres du sperme (concentration de sperme, motilité, morphologie, nombre de spermatozoïdes) ou l'histologie des organes reproductifs ou somatiques chez les deux sexes.

Chez la génération F1, le formamide réduit les indices de fertilité et de fécondité à 750 ppm. Le taux de fertilité était de 60 % versus 89 % pour le groupe contrôle. Le nombre moyen de jours nécessaires à la délivrance des portées était légèrement mais significativement augmenté et le poids corporel des femelles à PND0 était réduit à la dose la plus élevée. Le nombre de nouveaux nés vivants par portée était de 27 % inférieur au groupe contrôle. De même que pour la génération F0, les cycles œstraux étaient significativement prolongés chez les femelles les plus exposées (6,5 jours vs 4,8 chez le groupe contrôle). L'examen des organes de la reproduction a montré une augmentation du poids de l'épididyme et du poids relatif des testicules ainsi qu'une diminution du

poids relatif des vésicules séminales à la dose testée la plus élevée. Les auteurs notent une réduction significative du poids relatif et absolu des ovaires (à partir de la 2^{ème} dose).

Les auteurs concluent que le formamide induit clairement une toxicité sur la reproduction en induisant une diminution de la fertilité chez la génération F0 et F1 à la dose la plus élevée (moins de portées, moins d'animaux par portée, perturbation des cycles œstraux) et que la femelle paraît plus sensible. Les auteurs suggèrent que la réduction du nombre de portées soit en partie liée à une augmentation de la durée nécessaire à la conception.

Les auteurs indiquent un LOAEL concernant la toxicité maternelle et la toxicité sur la reproduction à la dose la plus élevée testée de 750 ppm (144 à 246 mg/kg PC par jour) pour la génération F0 et F1. Le NOAEL est de 350 ppm (48 à 110 mg/kg PC par jour) pour les deux générations et pour les deux types d'effets (Fail *et al.*, 1998). Pour cette étude, il est difficile d'interpréter les effets du formamide sur la fertilité en raison d'une toxicité maternelle aux mêmes doses. En effet, la toxicité maternelle (perte de poids corporel dans le cas de cette étude) constitue un biais d'interprétation et peut avoir des effets indirects sur la fertilité se traduisant par une baisse du rendement de gestation (nombre de portées ou de nouveaux nés) ou une diminution du poids corporel des nouveaux nés. Fail *et al.* (1998) ne discutent pas la diminution significative du poids relatif et absolu de l'ovaire droit à 350 et 750 ppm (respectivement 0,31+/- 0,02 et 0,32+/-0,02 vs 0,39+/- 0,02) chez les femelles de la génération F1 et ne le citent pas comme effet critique.

Dans le cadre d'une étude préalable visant à sélectionner les doses d'exposition pour une étude de cancérogénicité (NTP, 2008), des rats F344 et des souris B6C3F1 mâles et femelles (25 par sexe et par dose) ont été exposés par gavage au formamide (pureté proche de 100 %) dans l'eau à des doses de 0, 10, 20, 40, 80 et 160 mg/kg PC pendant 5 jours par semaine et durant 14 semaines. Les auteurs indiquent que les cages des animaux sont en polycarbonate et renouvelées toutes les 2 semaines. Concernant l'alimentation, l'eau du réseau est distribuée automatiquement et les animaux sont nourris avec une préparation irradiée (Zeigler Brothers, Inc, Gardners, PA).

Chez le rat, les auteurs ont observé une dégénérescence (minime à moyenne) de l'épithélium germinale dans les tubules séminifères des testicules chez 7 rats mâles (7/10) exposés à 160 mg/kg PC par jour. Ces lésions étaient caractérisées par des modifications incluant la vacuolisation, la dégénérescence et la nécrose de spermatocytes et de spermatides ainsi que la rétention de spermatides allongés. Ces lésions étaient observées sur des tubules séminifères isolés ou des petits regroupements. Les épидидymes de 9 rats mâles (9/10) exposés à 160 mg/kg PC par jour présentaient une augmentation minime de cellules dégénérées. Ces cellules ont été identifiées comme des cellules épithéliales germinales dégénératives (exfoliées) provenant des testicules se présentant sous une forme fusionnée multinucléée sans lumen.

A la même dose chez la souris, les auteurs ont noté un allongement significatif du cycle œstral chez la femelle, cependant il est difficile d'interpréter les conséquences toxicologiques de cet effet sur la fertilité. Tous les mâles exposés à la dose la plus élevée présentaient des corps résiduels anormaux dans les testicules. Les corps résiduels sont le fruit d'une séparation d'une partie cytoplasmique à partir des spermatides en développement.

Lors de l'étude de cancérogénicité (NTP, 2008), des rats F344 et des souris B6C3F1 mâles et femelles (50 par sexe et par dose) ont ensuite été exposés par gavage au formamide (pureté proche de 100 %) dans l'eau à des doses de 0, 20, 40 et 80 mg/kg PC pendant 5 jours par semaine et durant 104 à 105 semaines. Les auteurs ont observé chez les souris mâles à la dose la plus élevée, une augmentation significative à 80 mg/kg PC par jour de l'incidence de minéralisation (calcification) des artères testiculaires (respectivement de 0/50, 2/50, 5/50 et 35/50 pour 0, 20, 40 et 80 mg/kg PC par jour) et de l'enveloppe testiculaire (respectivement de 1/50, 0/50, 5/50 et 27/50 pour 0, 20, 40 et 80 mg/kg PC par jour).

Le Tableau 8 synthétise les résultats du NTP (NTP, 2008).

Tableau 8 : Effets sur la fertilité relevés dans l'étude NTP (NTP, 2008)

	Etude de 3 mois (calibrage des doses)	Etude de cancérogénicité
Souches	rats F344/N et des souris B6C3F1 mâles et femelles 25 par sexe et par dose	rats F344/N et des souris B6C3F1 mâles et femelles 50 par sexe et par dose
Protocole d'exposition	0, 10, 20, 40, 80 et 160 mg/kg 5 jours par semaine et 14 semaines gavage	0, 20, 40 et 80 mg/kg 5 jours par semaine et 104 à 105 semaines gavage
Paramètres observés	gain de poids, paramètres généraux (poids des organes, examen des tissus, etc), hématologiques, biologiques, signes cliniques et paramètres de la reproduction.	gain de poids, examen histopathologique de tous les organes et tissus
résultats	Augmentation significative de l'incidence d'une dégénérescence de l'épithélium germinal des testicules et des épидидymes chez le rat mâle à 160 mg/kg PC par jour. A la même dose chez la souris, allongement significatif du cycle œstral chez la femelle (interprétation difficile) Présence de corps résiduels anormaux dans les testicules chez tous les mâles exposés à la dose la plus élevée	Chez les souris mâles, augmentation significative à 80 mg/kg par jour de l'incidence de minéralisation des artères testiculaires (0/50, 2/50, 5/50 et 35/50) et de l'enveloppe testiculaire (1/50, 0/50, 5/50 et 27/50).

Les effets concernant la minéralisation des artères testiculaires et de l'enveloppe testiculaire ne sont pas détaillés dans l'étude et sont difficilement interprétables en termes d'impact sur la fertilité. Au contraire, les résultats de l'étude 3 mois indiquent clairement un effet toxique testiculaire (dégénérescence de l'épithélium germinal des testicules et des épидидymes) susceptible d'affecter la fertilité à la dose de 160 mg/kg PC par jour. Ainsi, le NOAEL est de 80 mg/kg PC par jour.

Cal EPA (OEHHA, 1997) rapporte une étude de Chanh *et al.* (1971) où des rats mâles ont été traités par une administration unique par injection (ip) de 5-5,4 g/kg. Certains rats sont décédés. Chez ces derniers, une atrophie testiculaire avec une atteinte de l'épithélium séminifère et une hyperplasie du tissu interstitiel a été observée. Ces lésions n'étaient pas observées chez les animaux survivant au traitement après 1 mois.

Au final, il n'existe aucune étude humaine et peu d'études animales évaluant les effets sur la fertilité consécutifs à une exposition au formamide. L'étude de Fail *et al.* (1998) propose des résultats difficilement interprétables en raison d'une toxicité générale aux doses induisant des effets sur la fertilité. Cependant, l'augmentation du poids de l'épididyme et du poids relatif des testicules, la diminution du poids relatif des vésicules séminales ainsi que la réduction significative du poids relatif et absolu des ovaires sont en faveur d'un effet du formamide sur les organes sexuels. Ces résultats sont convergents avec l'étude du NTP (NTP, 2008) indiquant une dégénérescence de l'épithélium germinal des testicules (vacuolisation, dégénérescence et nécrose de spermatocytes et de spermatides, rétention de spermatides allongés et des épидидymes (cellules épithéliales germinales anormales) ainsi que la présence de corps résiduels anormaux dans les testicules. Néanmoins, l'étude est formatée afin d'évaluer le potentiel cancérogène du formamide et ne suit pas explicitement les lignes directrices recommandées pour investiguer un effet sur la fertilité.

Les résultats des études aiguës ou à court terme (< 90 jours) confirment également cette tendance avec des atteintes de l'appareil reproducteur mâle (atteinte réversible, dégénérescence, diminution du poids relatif et absolu des testicules) et ce quelle que soit la voie d'exposition (i.p., ingestion, inhalation) ou l'espèce (souris, rat) (Azum Gelade *et al.*, 1974 d'après Kennedy, 1986 ; Warheit, *et al.* 1989 ; DECOS, 1995 ; BASF, 1978 d'après OCDE, 2007 ; NTP, 1997 d'après Kennedy, 2001, Chanh *et al.*, 1971 d'après OEHHA, 1997).

Les résultats sur la fertilité des femelles sont difficilement interprétables en l'état actuel des connaissances.

Les résultats des études suggèrent un effet du formamide sur la fertilité, notamment par des lésions cytotoxiques sur l'appareil reproducteur mâle et une réduction du poids relatif des gonades mâle et femelle. Ces conclusions devront être confirmées par d'autres études incluant des données sur le mécanisme d'action.

3.7.2.2 Pertinence chez l'enfant (0 à 6 ans) des effets sur la fertilité observés chez l'animal

Concernant la problématique de la succion des jouets en mousse contenant du formamide, la question est d'évaluer la pertinence des effets possibles du formamide sur la fertilité, observés dans les études animales, pour la population cible en l'occurrence des enfants de 0 à 6 ans qui ne produisent pas de spermatozoïdes. En effet, chez l'humain, la spermatogenèse débute à la puberté (10/15 ans) et se poursuit jusqu'à un âge avancé. La spermatogenèse est un processus lent et continu avec un cycle durant entre 60 et 70 jours chez l'homme. Pour rappel, la spermatogenèse inclut la totalité du développement, allant de la spermatogonie (cellule germinale primordiale différenciée) jusqu'au spermatozoïde². Les cordons sexuels jusqu'alors pleins dans les testicules de l'enfant se perméabilisent au début de la puberté et se transforment en tubules séminifères contournés. Ils sont constitués par un épithélium germinal composé de deux différentes populations cellulaires incluant les cellules de Sertoli et les différents stades des cellules germinales en division et en différenciation.

Chez les rongeurs mâles, les premières étapes de la spermatogénèse sont initiées juste après la naissance et se poursuivent jusqu'à une spermatogénèse mûre à 6-8 semaines (FAO et OMS, 2010).

Les effets possibles du formamide sur la spermatogénèse n'apparaissent pas pertinents à prendre compte pour une population cible d'enfants exposés et âgés de 0 à 6 ans. Cependant, d'autres effets possibles observés dans les études animales tels qu'une atteinte des cellules de Sertoli, une atteinte irréversible et fonctionnelle des tissus dépassent le cadre de la spermatogénèse. Ces atteintes pourraient avoir des répercussions sur la fertilité de l'homme après la puberté consécutives à une exposition durant l'enfance.

Par rapport aux humains, les rongeurs peuvent être davantage vulnérables aux effets sur le développement liés à des expositions néo et post natales, le développement de l'appareil reproducteur à la naissance étant relativement immature comparé aux humains. Par exemple, la différenciation de la prostate intervient juste après la naissance pour les rongeurs alors que cet événement intervient au milieu de la grossesse chez l'humain.

Les deux études disponibles ne permettent pas de conclure sur une atteinte de la fertilité pour des enfants âgés de 0 à 6 ans exposés au formamide. L'étude de Fail *et al.* (1998) propose des résultats difficilement interprétables en raison d'une toxicité générale aux doses induisant des

² La maturation des cellules germinales débute avec une division mitotique des spermatogonies (A en B) situées en périphérie des tubes séminifères sous la membrane basale et progresse en direction de la lumière en évoluant par mitose en spermatocytes I (spermatocytes primaires), en spermatocytes II (spermatocytes secondaires) puis en spermatides. Enfin, les spermatides sont activement transformés en spermatozoïdes matures (les plus petites cellules de l'épithélium germinal) au cours d'un processus de plusieurs semaines (nommé spermiogenèse ou spermiotogénèse) dans les cellules de Sertoli. Le cycle de la spermatogénèse se répartit en quatre phases :

- Mitose des spermatogonies jusqu'aux spermatocytes primaires (16 jours)
- Méiose I (pour la division des spermatocytes primaires en spermatocytes secondaires) (24 jours)
- Méiose II (pour la formation des spermatides) (quelques heures)
- Spermiogenèse (jusqu'au spermatozoïde mature) (24 jours).

effets sur la fertilité. L'étude du NTP (12 et 104/105 semaines) expose les rats avant, pendant et après la puberté et il n'est pas possible d'extrapoler les résultats de cette étude à une exposition pré pubertaire. Par conséquent, des études d'exposition ciblées sur la période pré pubertaire sont nécessaires afin d'évaluer les effets sur la fertilité pour des enfants âgés de 0 à 6 ans et exposés au formamide.

3.7.2.3 Développement

Exposition par inhalation

Aucune étude n'a été recensée dans la littérature scientifique.

Exposition par ingestion

Le formamide s'est avéré embryotoxique et tératogène dans plusieurs études sur la toxicité par gavage sur des lapins, des rats et des souris (OCDE, 2007 ; Kennedy, 1986). La toxicité chez les mères, provoquée par le formamide, comprenait une diminution de la consommation alimentaire, une baisse du gain de poids ou une réduction du poids de l'utérus gravide; la toxicité chez le fœtus comprenait une diminution du poids du fœtus ou une augmentation des cas de mortalité fœtale; et la tératogénicité comprenait des malformations du squelette, une fente palatine, une anencéphalie ou des côtes fusionnées (Santé Canada, 2009). Kennedy (1986) et Santé Canada (2009) indiquent que les lapins et notamment les femelles sont les plus sensibles aux effets sur le développement induits par les amides.

George *et al.* (2000) rapportent les résultats d'une étude NTP (NTP, 1998) investiguant les effets sur le développement chez des rats albinos Sprague Dawley (CrI :CD (SD)BR VAF/Plus). Les résultats ont également été publiés de manière synthétique par Price *et al.* (1999). Des femelles gestantes ont été exposées par gavage à 0 (véhicule de 5ml/kg d'eau distillée/désionisée), 50, 100 ou 200 mg/kg PC par jour de formamide du 6 au 19^{ème} jour de gestation (GD). Le formamide présentait une pureté de 99%. La consommation alimentaire (absolue et relative), le poids et les signes cliniques chez les femelles gestantes ont été contrôlés lors de la gestion. A GD20, les femelles gestantes (21-23 par groupe) ont été examinées en considérant leur statut clinique et gestationnel (poids du foie, de l'utérus gravide, nombre de sites d'implantation, de résorptions, de fœtus morts ou vivants...). Les fœtus vivants ont également été observés en évaluant les malformations ou variations viscérales, externes ou squelettiques.

Les résultats indiquent que le formamide n'induit pas à ces doses de malformations ou variations fœtales. Le poids moyen fœtal par portée est réduit aux doses d'exposition de 100 et 200 mg/kg PC par jour. Une diminution dose dépendante du poids moyen fœtal a été observée et devenait significative pour les deux doses les plus élevées pour les deux sexes ou par sexe. En considérant l'étude préparatoire à cette étude, le poids moyen fœtal par portée était équivalent à 98, 96, 93, 90, 85, 80 et 58 % du poids moyen fœtal chez les contrôles pour des doses respectivement de 50, 62, 100, 125, 200, 250 et 500 mg/kg PC par jour. Price *et al.* (1999) soulignent que la diminution du poids moyen fœtal a été observée à des doses inférieures à celles publiées dans de précédentes études. Les auteurs l'expliquent par une augmentation de la durée d'exposition au formamide (GD6 à GD19 au lieu de GD6 à GD15 généralement) et l'absence d'une période de récupération entre la fin du traitement et le sacrifice des animaux.

Un léger retard à l'ossification et une augmentation faible de l'incidence de ventricules latéraux élargis ont été observés et indiquent un retard développemental associé à une exposition au formamide. Les auteurs considèrent, pour la toxicité sur le développement, un LOAEL à 100 mg/kg PC par jour et un NOAEL à 50 mg/kg PC par jour. Ces effets sont confortés par d'autres études à des doses supérieures pendant une fenêtre d'exposition plus réduite. L'étude de BASF (BASF, 1974b, 1983 d'après George *et al.*, 2000) met en évidence, après l'ingestion de formamide (318 mg/kg PC par jour) pendant l'organogénèse (GD6-GD15), une diminution du poids fœtal et une augmentation des malformations fœtales chez le rat, incluant des malformations de la colonne vertébrale et des côtes.

George *et al.* (2002) rapportent les résultats d'une étude NTP (NTP, 2001) investiguant les effets sur le développement chez des lapins New Zealand white (Hra :(NZW)SPF). Des femelles

gestantes (9-20 par groupe) ont été exposées par gavage à 0 (véhicule de 1ml/kg d'eau distillée/désionisée), 35, 70 ou 140 mg/kg PC par jour de formamide de GD6 à GD29. Le formamide présentait une pureté de 99%. La consommation alimentaire (absolue et relative), le poids et les signes cliniques chez les femelles gestantes ont été contrôlés lors de la gestation. Une et quatre femelles gestantes sont mortes respectivement à 35 et 140 mg/kg PC par jour. Des avortements et des délivrances précoces ont été observés chez 2, 2 et 8 femelles respectivement dans les groupes exposés à 35, 70 ou 140 mg/kg PC par jour.

A GD30, les femelles gestantes ont été examinées en considérant leur statut clinique et gestationnel (poids du foie, de l'utérus gravide, nombre de sites d'implantation, de résorptions, de fœtus morts ou vivants...). Les fœtus vivants ont également été observés en évaluant les malformations ou variations viscérales, externes ou squelettiques. Une diminution du poids de l'utérus gravide a été notée à la dose la plus élevée (71 % par rapport au groupe contrôle). Une augmentation significative a été notée concernant le pourcentage d'implants non viables par portée (résorptions embryonnaires). Bien que la différence ne soit pas statistiquement significative par rapport au groupe contrôle, les pourcentages de mort fœtale tardive par portée et d'implants non viables par portée à la dose de 140 mg/kg PC par jour étaient supérieurs aux contrôles historiques. Les auteurs indiquent que le formamide induit une diminution du nombre moyen de fœtus vivants par portée chez les femelles exposées à la dose la plus élevée (66 % de la valeur contrôle). Le poids fœtal moyen par portée pour les mâles et les deux sexes combinés était diminué sans significativité statistique. Aux doses étudiées, le formamide n'a pas d'impact sur l'incidence de malformations ou variations squelettiques, viscérales ou externes chez les animaux nécropsiés. Des malformations fœtales squelettiques rares telles que des anomalies de la colonne vertébrale, des côtes ou des sternbraes ont été observées mais les auteurs notent une incidence faible et aucune relation dose-réponse. Les auteurs indiquent pour la toxicité sur le développement que le LOAEL se situe à 140 mg/kg PC par jour et le NOAEL à 70 mg/kg PC par jour. A noter que le couple LOAEL/NOAEL présente les mêmes valeurs concernant la toxicité maternelle. De manière analogue aux raisons décrites précédemment sur l'interprétation des résultats de l'étude de Fail *et al.* (1998), il est difficile de se positionner quant aux effets du formamide sur le développement en raison d'une toxicité maternelle aux mêmes doses.

George *et al.* (2002) discutent les résultats d'une autre étude chez le lapin menée par Merkle et Zeller (1980). Dans cette étude réalisée par BASF (Merkle et Zeller, 1980), des femelles lapins Chbb:HM (25 contrôles et 12 par dose) ont été exposées à des doses de 0, 23, 79 et 226 mg/kg PC par jour par gavage (intubation stomacale), de GD6 à GD18. Dans cette publication en allemand, le protocole expérimental et les résultats sont présentés sommairement et ne sont pas discutés. Les auteurs ont observé une diminution du gain de poids de la mère pendant la gestation, une diminution du poids du fœtus et une augmentation du nombre de malformations fœtales à 79 mg/kg PC par jour (Merkle et Zeller, 1980). Dans l'étude du NTP (NTP, 2001), aucune toxicité maternelle ou sur le développement n'a été observée à la dose de 70 mg/kg PC par jour contrairement à l'étude de Merkle et Zeller (1980). Les auteurs n'expliquent pas cette absence de concordance dans les résultats mais suspectent une différence liée aux souches animales utilisées et recommandent l'acquisition de données toxicocinétiques afin de confirmer ces observations. George *et al.* (2002) notent que pour ces deux études chez le lapin, les LOAELs pour la toxicité sur le développement et la toxicité maternelle correspondent à la même valeur contrairement aux études chez le rat où la toxicité sur le développement apparaît à une dose inférieure à celle induisant une toxicité maternelle.

Chez les souris, les plus faibles LOAELs concernant la toxicité chez les mères, la toxicité chez l'embryon et la tératogénicité étaient respectivement de 396, 198 et 198 mg/kg PC par jour. L'embryotoxicité et la tératogénicité ont été observées en l'absence de toxicité chez la mère (BASF, 1974b; OCDE, 2007).

Kennedy (1986) rapporte les résultats de 2 études de Thiersch *et al.* (1962 ; 1971 d'après Kennedy, 1986). Dans la première étude, les rats ont été exposés par ingestion à une seule dose de 2g/kg PC à GD7. Les auteurs ont observé 50 % de résorptions. La même dose administrée de GD7 à GD9 induit une résorption totale. Dans la seconde étude, les auteurs indiquent qu'une dose de 4 g/kg PC à GD7 et GD11 induit une résorption totale. Une dose de 2 g/kg PC administrée deux

fois à GD7 et GD8 conduit au même effet. Une dose totale de 1g/kg PC administrée de GD7 à GD12 induit 90% de résorptions et des malformations du palais et des membres. Une dose plus faible (0,4 g/kg PC) produit ces mêmes effets avec une incidence plus faible lors d'administrations répétées durant la gestation.

Autres voies d'exposition

Une embryotoxicité ou une tératogénicité a aussi été observée chez des rats ou des souris de laboratoire par exposition cutanée ou par injection (ip ou sc) (Oettel et Froberg, 1964; Von Kreybig *et al.*, 1968; BASF, 1973a, b, 1974c, 1983; Gleich, 1974; Stula et Krauss, 1977 d'après Santé Canada, 2009). Chez les rats Sprague Dawley exposés à des doses de 0 et 600 mg/kg PC par jour de formamide, le 11^e et le 12^e jour de gestation, une application cutanée de formamide induit une toxicité chez les mères, l'embryotoxicité (mort fœtale précoce) et la tératogénicité (malformation du visage ou hémorragie sous-cutanée) à 600 mg/kg PC par jour (Stula et Krauss, 1977 d'après santé canada, 2009 et Kennedy, 1986).

Chez les souris (souche non précisée) exposées par voie cutanée à des doses de 0 et 300 mg/kg PC par jour de formamide, le 10^e et le 11^e jour de gestation, une embryotoxicité a été observée à 300 mg/kg PC par jour, d'après une augmentation de la mortalité fœtale précoce (Gleich, 1974). Les anomalies fœtales n'ont été observées qu'à une exposition à forte dose (> 2 800 mg/kg PC par jour) chez les souris (BASF, 1973a, b; Gleich, 1974 d'après Santé Canada, 2009).

En conclusion, l'OCDE (OCDE, 2007) propose un intervalle de NOAEL selon l'espèce et l'effet considéré. Dans une étude récente chez le lapin, les NOAELs pour la toxicité maternelle, l'embryotoxicité étaient de 70 mg/kg PC par jour et de 140 mg/kg PC par jour pour la tératogénicité (George *et al.*, 2002). Chez les rats, les NOAEL sont de 100-529 mg/kg PC par jour pour la toxicité maternelle, de 50 – 529 mg/kg PC par jour pour l'embryo / foetotoxicité et de 177 mg/kg PC par jour pour les malformations. Chez les souris femelles traitées durant la gestation, une embryotoxicité et une tératogénicité ont été observées en l'absence de toxicité maternelle. Les NOAEL étaient de 198 mg/kg PC par jour pour la toxicité maternelle et de 133 mg/kg PC par jour pour l'embryotoxicité et la tératogénicité.

Plusieurs études anciennes relatives à la toxicité sur le développement induite par le formamide sont mentionnées par Cal EPA (OEHHA, 1997) sans détail précis sur le protocole et les résultats.

Les résultats indiquent que le formamide est embryotoxique et tératogène dans plusieurs études et ce quelle que soit la voie d'exposition ou l'espèce. Les résultats des études sur le développement sont à la base de la classification du formamide en tant que reprotoxique.

Le Tableau 9 récapitule les résultats des principales études par ingestion investiguant les effets du formamide sur la fertilité ou le développement.

Tableau 9 : Principales études par ingestion (gavage) investiguant les effets du formamide sur la fertilité ou le développement

Etude source	Espèce/souche	Protocole	Effet	NOAEL/LOAEL
fertilité				
Fail <i>et al.</i> (1998) Georges <i>et al.</i> (1997) NTP (1992)	Males et femelles Souris Swiss CD-1	VO (gavage), protocole RACB, doses : 0, 100, 350 et 750 ppm (équivalent respectivement à 0, 16 à 32, 48 à 110 et 144 à 226 mg/kg PC par jour)	Toxicité maternelle (diminution du gain de poids) Diminution de la fertilité, du nombre moyen de portées, du nombre de nouveaux nés vivants ; perturbation du cycle œstral ; augmentation du poids de l'épididyme, du poids relatif des testicules...	NOAEL à 350 ppm (48 à 110 mg/kg PC par jour) toxicité maternelle et fertilité
NTP (2008)	Males et femelles Souris B6C3F1 et rats F344/N	VO (gavage) 0, 10, 20, 40, 80 et 160 mg/kg PC par jour ; 5 jours par semaine et 14 semaines VO (gavage) 0, 20, 40 et 80 mg/kg PC par jour ; 5 jours par semaine et 104/105 semaines	Augmentation significative de l'incidence d'une dégénérescence de l'épithélium germinal des testicules et des épидидymes chez le rat mâle. Chez la souris, allongement significatif du cycle œstral chez la femelle (interprétation difficile). Présence de corps résiduels anormaux dans les testicules chez les mâles. Chez les souris mâles, augmentation significative de l'incidence de minéralisation des artères testiculaires (0/50, 2/50, 5/50 et 35/50) et de l'enveloppe testiculaire (1/50, 0/50, 5/50 et 27/50).	NOAEL à 80 mg/kg PC par jour
développement				
Georges <i>et al.</i> (2000) NTP (1998)	Femelles Rats Sprague Dawley	VO (gavage) 0, 50, 100 et 200 mg/kg PC par jour ; GD6 à GD19	Diminution dose dépendante du poids moyen fœtal. Retard développemental (retard à l'ossification et augmentation de l'incidence de ventricules cardiaques latéraux élargis)	NOAEL à 50 mg/kg PC par jour
Georges <i>et al.</i> (2002) NTP (2001)	Femelles Lapins New Zealand White	VO (gavage) 0, 35, 70 et 140 mg/kg PC par jour ; GD6 à GD29	Toxicité maternelle (diminution du gain de poids) Diminution du nombre moyen de fœtus vivants par portée Diminution du poids fœtal moyen par portée Observation de malformations fœtales rares et squelettiques (incidence faible et pas de relation dose réponse)	NOAEL à 70 mg/kg PC par jour toxicité maternelle et fertilité
Merkle et Zeller (1980) (étude BASF en allemand)	Femelles lapins Chbb:HM	VO (gavage) 0, 23, 79 et 226 mg/kg PC par jour ; GD6 à GD19	Toxicité maternelle (diminution du gain de poids) Diminution du poids du fœtus Augmentation du nombre de malformations foetales	NOAEL à 23 mg/kg PC par jour toxicité maternelle et fertilité

3.7.2.4 Effets sur l'allaitement

Aucune étude n'a été recensée dans la littérature scientifique.

3.8 Irritation / sensibilisation

D'après l'OCDE (OCDE, 2007), aucune étude robuste n'a été publiée sur l'irritation cutanée. D'après l'OCDE, le formamide testé sur l'œil du lapin (ligne OCDE 405) s'avère faiblement irritant et l'effet était réversible. Kennedy (1986 ; 2001) indique que le formamide est un irritant cutané et oculaire modéré (Gautheron, 1992 d'après Kennedy, 2001). Zaeva *et al.* (1967 d'après Kennedy, 1986) observent des conjonctivites purulentes qui se résorbent après 4 jours post traitement suite à l'application de solutions aqueuses à 20 et 80 % de formamide au niveau de la conjonctive du lapin. Le DECOS (1995) indique que le formamide est un irritant cutané et oculaire sans propriété sensibilisante.

Kennedy (2001) indique qu'en considérant les lignes directrices de l'OCDE pour l'irritation oculaire, le formamide n'est pas classé en tant qu'irritant. Le score moyen d'irritation de la conjonctive est de 2 pour le formamide et les substances présentant un score inférieur ou égal à 2 sont classées non irritants oculaires. Kennedy (2001) indique que l'ACGIH a attribué une mention peau en se basant sur la pénétration cutanée estimée à partir des propriétés physiques de la substance.

L'OCDE n'a relevé aucune étude sur le potentiel sensibilisant du formamide (OCDE, 2007).

3.9 Mécanismes d'action

Aucun mode d'action détaillé concernant l'incidence accrue d'hémangiosarcomes et d'autres tumeurs au foie n'a encore été proposé. Bien qu'une association importante entre la pigmentation des cellules de Kupffer soit associée à l'hémolyse et l'incidence d'hémangiosarcomes (Nyska *et al.*, 2004 d'après NTP, 2008), aucune pigmentation hémosidérine n'a été observée dans la rate ou le foie dans l'étude du NTP, ce qui laisse entendre qu'il n'y aurait pas de lien entre l'hémolyse et l'induction d'hémangiosarcomes dans le foie des souris (NTP, 2008). Dans un article de synthèse sur les effets biologiques du formamide, l'auteur indique que le formamide cause le cancer selon un mode d'action non génotoxique (Kennedy 2001). Il est peu probable que les tumeurs observées chez les animaux de laboratoire proviennent d'une interaction directe avec le matériel génétique, compte tenu du fait que la cancérogénicité a été observée sur un seul organe (le foie), un seul sexe (mâle) et une seule espèce (souris) et en considérant les résultats négatifs de tests de génotoxicité. Ces conclusions devront être étayées par des études mécanistiques mais le formamide induit des tumeurs chez l'animal avec à priori un mode d'action non génotoxique.

Aucune donnée n'a été publiée expliquant le mécanisme d'action du formamide sur la reproduction.

3.10 Valeurs toxicologiques de référence

Aucune valeur toxicologique de référence (VTR) n'a été référencée concernant le formamide, et ce quelles soient la voie et la durée d'exposition.

3.11 Données BNCI

Les Centres antipoison et de toxicovigilance de France (CAPTV) sont équipés du SICAP, système informatique des CAPTV (arrêté du 18/06/2002). L'ensemble des cas est saisi et anonymisé pour être colligé en une banque nationale des cas d'intoxication (BNCI).

29 dossiers concernant le formamide ou des articles susceptibles d'en contenir ont été identifiés dans la BNCI.

9 étaient des demandes d'informations, sans cas d'exposition associé et 20 rapportaient des expositions au formamide ou supposées. Après lecture des dossiers, l'un d'entre eux ne concernait pas une exposition au formamide mais à la formamidopyridine. 2 des 20 dossiers étaient un doublon (notification du même cas à deux centres). Un dossier rapporte 2 cas d'exposition.

Ainsi, 19 cas d'exposition au formamide ou à des articles susceptibles d'en contenir sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 10 : Cas avérés ou supposés d'exposition au formamide notifiés aux Centres antipoison et de toxicovigilance français entre 1999 et 2010

Année	Age/Sexe	Circonstances d'exposition	Effets
ENFANTS - JOUETS EN MOUSSE SUSCEPTIBLES DE CONTENIR DU FORMAMIDE			
2010	2 a/M	Tapis-puzzle A sucé et mâchouillé le tapis	Aucun signe ou symptôme Pas de bilan biologique
2010	1,7 a/M	Tapis-puzzle Placé dans la chambre de l'enfant, pendant plusieurs semaines	Aucun signe ou symptôme Pas de bilan biologique
2010	9 m/M	Tapis-puzzle Placé dans la chambre de l'enfant, pendant 3 mois	Aucun signe ou symptôme Pas de bilan biologique
2010	6 m/M	Tapis-puzzle Placé dans la chambre de l'enfant, depuis la naissance	Aucun signe ou symptôme Pas de bilan biologique
2010	3,5 a/M	Tapis-puzzle Placé dans la chambre de l'enfant, pendant trois ans	Aucun signe ou symptôme Pas de bilan biologique
2010	1 a/M	Tapis-puzzle Placé dans la chambre de l'enfant, pendant 6 mois	Aucun signe ou symptôme Pas de bilan biologique Dosage du formamide dans le tapis : > 20 mg/kg*
2010	2 a/F	Tapis-puzzle 36 heures après qu'il a été placé dans la chambre de l'enfant	Vomissements et diarrhée pendant 7 jours Bilan biologique (non daté/début exposition ou symptômes) : ferritinémie « un peu basse » (pas de chiffre) ; transaminases 1,5 N. Guérison clinique, pas de contrôle biologique Suivi de l'enfant 1 mois après : une reprise des symptômes a eu lieu 3 jours après la guérison, sans nouvelle exposition (retrait du tapis-puzzle du domicile)
ENFANTS – SITUATION ACCIDENTELLE – PREPARATIONS CONTENANT DU FORMAMIDE			
1999	4 a/F	Accident de la vie courante L'enfant a possiblement ingéré une très faible quantité de SEPPIC ETE, suspension aqueuse d'huile minérale contenant un peu moins de 3 % de formamide.	Aucun symptôme, 20 minutes après la prise supposée Pas d'examen médical Evolution inconnue
2005	1,25 a/M	Accident de la vie courante L'enfant a possiblement ingéré une quantité indéterminée (entre 0 et 75 mL) de SEPPIC ETE, suspension aqueuse d'huile minérale contenant un peu moins de 3 % de formamide.	Aucun symptôme 5 minutes après la prise Surveillance au domicile : les parents ont été invités à rappeler le CAPTV en cas d'apparition de troubles ; ils ne se sont pas manifestés.

CAS PROFESSIONNELS - FEMMES ENCEINTES - FORMAMIDE

2007	29 a/F	Professionnel – Laboratoire Exposition accidentelle (hotte fuyarde) brève (quelques minutes) à un mélange de formamide et formaldéhyde à la 7 ^{ème} semaine d'aménorrhée	Aucun symptôme Pas d'information sur l'issue de la grossesse
2009	28 a/F	Professionnel – Laboratoire Exposition habituelle, sous hotte (pas de problème de fuite) de formamide, chloroforme et para-formaldéhyde pendant les 7 premières semaines de la grossesse	Aucun symptôme Pas d'information sur l'issue de la grossesse
2010	25 a/F	Professionnel – Laboratoire Exposition habituelle, au formamide (2 à 3 mL par jour), chloroforme et para-formaldéhyde, sous hotte et avec des gants, pendant les 7 premières semaines de la grossesse	Aucun symptôme Pas d'information sur l'issue de la grossesse

AUTRES CAS PROFESSIONNELS - FORMAMIDE

2001	27 a/F	Professionnel Manipulation de formamide, de formaldéhyde, de chlorure de tétraméthyl-ammonium, de chloroforme, de phénol et d'oxyde de chlorométhyle et de méthyle sous hotte. Hotte fuyarde, détection quasi-immédiate de la fuite Durée exposition < 5 minutes.	Perception de l'odeur des agents manipulés. Pas d'autre symptôme. Pas de bilan biologique
2001	35 a/M	Professionnel (lieu non précisé) Projection sur une main de 0,2 mL de formamide	Aucun signe local constaté, 15 minutes après l'accident Décontamination immédiate à l'eau prolongée pendant 10 minutes Pas de bilan biologique Evolution inconnue
2001	Adulte /F	Professionnel (lieu non précisé) Projection sur une main de 0,5 mL de formamide	Aucun signe local constaté, 30 minutes après l'accident Décontamination immédiate à l'eau prolongée pendant 15 minutes Pas de bilan biologique Le lendemain, aucun signe local ou systémique n'était apparu
2002	50 a/F	Professionnel (hôpital) Projection dans l'œil gauche d'une goutte de formamide	Hyperhémie conjonctivale Examen ophtalmologique conseillé Evolution inconnue.
2004	24 a/F	Professionnel - Laboratoire Contamination cutanée (un avant-bras et une jambe, surface non précisée), par 40 mL de formamide	Aucun signe local constaté, 30 minutes après l'accident Décontamination abondante à l'eau recommandée Pas de bilan biologique Evolution inconnue

2005	25 a/M	Professionnel - Laboratoire Projection sur une main de 0,2 mL de formamide	Aucun signe local constaté, 15 minutes après l'accident Décontamination immédiate à l'eau prolongée pendant 10 minutes Pas de bilan biologique Evolution inconnue
2008	23 a/F	Professionnel – Piqûre d'un doigt avec une aiguille qui avait servi à prélever du formamide auparavant	Aucun signe localement, immédiatement et 9 heures plus tard. Pas de bilan biologique.

a : ans ; F : féminin ; M : masculin

** Suite à la demande d'un CAPTV, un dosage de formamide a été effectué par le fabricant de tapis-puzzle incriminés dans plusieurs cas d'exposition. La demande spécifiait que les essais soient conduits sur les tapis-puzzle achetés en 2010 chez ce fabricant.*

7 de ces dossiers rapportent une exposition de jeunes enfants à des « tapis-puzzles », pendant des périodes de quelques jours à plusieurs années. Un seul enfant était symptomatique : il avait présenté des troubles digestifs évocateurs d'une gastro-entérite, qui avaient débuté 36 heures après l'installation dans sa chambre du « tapis-puzzle ». Un bilan hépatique réalisé au cours de cet épisode avait montré une activité très discrètement augmentée des transaminases. Les troubles digestifs ont guéri mais ont repris 3 jours après, sans nouvelle exposition (retrait du tapis-puzzle du domicile). L'évolution de l'activité des transaminases n'est pas connue. C'est rétrospectivement que le médecin traitant de l'enfant questionnait le centre antipoison sur la possibilité d'un lien causal entre les troubles observés et le « tapis-puzzle ». L'imputabilité des troubles à l'exposition au formamide ou à tout autre composant des tapis est douteuse. Il est d'ailleurs à noter que la totalité de ces signalements a eu lieu dans les jours suivant le retrait du marché des tapis-puzzle, en décembre 2010.

Deux cas sont des suspicions d'ingestion de quantités indéterminées, mais probablement faibles, d'une préparation phytopharmaceutique constituée d'une émulsion d'huile dans l'eau avec un peu moins de 3 % de formamide, par de jeunes enfants. Tous deux étaient asymptomatiques 5 et 20 minutes après l'heure de la possible ingestion de la préparation. L'évolution est inconnue dans les deux cas.

Trois femmes enceintes ont été professionnellement exposées au formamide en début de grossesse, l'une d'entre elle très brièvement et toutes faiblement. L'issue de la grossesse n'est connue dans aucun des trois cas.

Un seul cas de projection oculaire d'une goutte de formamide est notifié ; l'incident a provoqué une conjonctivite. Un examen ophtalmologique a été prescrit, mais son résultat et l'évolution de la gêne oculaire ne sont pas rapportés.

Dans quatre cas de contamination cutanée, il n'a été observé aucun signe clinique local ou systémique. Il n'a été recherché de signe biologique d'atteinte systémique dans aucun de ces quatre cas, mais les doses impliquées très faibles ne le justifiaient guère, dans trois d'entre eux.

Un cas d'exposition brève par voie respiratoire n'a produit aucun signe clinique d'intoxication et n'a pas non plus fait l'objet d'un suivi biologique.

Une piqûre accidentelle avec une aiguille contaminée par du formamide n'a produit aucun effet indésirable localement.

3.12 Conclusion

Les résultats des études de toxicité aiguë et à court terme chez l'animal suggèrent, et ce quelle que soit la voie d'exposition, que les premières cibles de l'action du formamide concernent les systèmes hématopoïétique, reproducteur et hépatique. Le plus faible NOAEL a été défini à 34 mg/kg PC par jour (5 jours par semaine ; 4 semaines) chez le rat d'après une étude non publiée (BASF, 1978 d'après Santé Canada, 2009). La qualité de cette étude réalisée par BASF n'a pu être évaluée ; cependant, il est à noter que le NOAEL correspond à une dose relativement faible de l'ordre des doses induisant des effets chroniques (systémique ou reproduction).

Les résultats des études de toxicité chronique chez l'animal confirment que les premières cibles de l'action du formamide concernent les systèmes hématopoïétique, reproducteur et hépatique. Aucune étude par inhalation n'a été recensée et seule une étude par ingestion a été publiée. L'étude du NTP (2008) est néanmoins jugée de bonne qualité pour le choix de la dose critique (pureté du formamide, laboratoire BPL, lignes directrices NTP, transparence du protocole et des résultats, comité technique d'expertise du NTP...). Le NOAEL a été défini à 20 mg/kg PC/ jour en considérant une augmentation dose dépendante des valeurs d'hématocrite, de la concentration en hémoglobine et du nombre de globules rouges chez des rats F344/N (les deux sexes) (NTP, 2008). Les résultats d'études non publiées convergent avec les données du NTP et identifient des NOAEL dans le même intervalle de doses. Les résultats concernant la voie cutanée proviennent de données industrielles non publiées dont la qualité n'a pu être évaluée et indiquent que le plus faible NOAEL correspond à une valeur de 100 mg/kg PC par jour.

Il n'existe aucune étude humaine et peu d'études animales évaluant les effets sur la fertilité consécutifs à une exposition au formamide. Les résultats des études suggèrent toutefois un effet du formamide sur la fertilité, notamment sur l'appareil reproducteur mâle. Ces conclusions devront être confirmées par d'autres études incluant des données sur le mécanisme d'action. Le NOAEL serait défini à 80 mg/kg PC/ jour en considérant une dégénérescence de l'épithélium germinale des testicules et des épидидymes chez le rat mâle à 160 mg/kg PC par jour (NTP, 2008). Les résultats des études aiguës ou à court terme (< 90 jours) confirment également cette tendance avec des atteintes de l'appareil reproducteur mâle et ce quelle que soit la voie d'exposition (i.p., ingestion, inhalation) ou l'espèce (souris, rat). Les résultats sur la fertilité des femelles sont difficilement interprétables en raison d'une toxicité générale aux mêmes doses. Concernant la problématique de la succion des jouets en mousse contenant du formamide, la question est d'évaluer la pertinence des effets possibles du formamide sur la fertilité, observés dans les études animales, pour la population cible en l'occurrence des enfants de 0 à 6 ans pour lesquels le système reproducteur n'est pas encore mature. En effet, la spermatogenèse débute à la puberté (10/15 ans) et se poursuit jusqu'à un âge avancé. Les effets possibles du formamide sur la spermatogénèse n'apparaissent pas pertinents à prendre compte pour une population cible d'enfants exposés et âgés de 0 à 6 ans. Cependant, d'autres effets possibles observés dans les études animales tels qu'une atteinte des cellules de Sertoli, une atteinte irréversible et fonctionnelle des tissus dépassent le cadre de la spermatogénèse. Ces atteintes pourraient avoir des répercussions sur la fertilité de l'homme après la puberté consécutives à une exposition durant l'enfance. Les deux études disponibles ne permettent pas de conclure sur une atteinte de la fertilité pour des enfants âgés de 0 à 6 ans et exposés au formamide. L'étude de Fail *et al.* (1998) propose des résultats difficilement interprétables en raison d'une toxicité générale aux doses induisant des effets sur la fertilité. L'étude du NTP expose les rats avant, pendant et après la puberté et il n'est pas possible d'extrapoler les résultats de cette étude à une exposition pré-pubertaire. Par conséquent, des études d'exposition ciblées sur la période pré pubertaire sont nécessaires afin d'évaluer les effets sur la fertilité pour des enfants âgés de 0 à 6 ans et exposés au formamide.

Les résultats indiquent clairement que le formamide est embryotoxique et tératogène dans plusieurs études et ce quelle que soit la voie d'exposition ou l'espèce. L'espèce la plus sensible serait le lapin et plus précisément la femelle mais la seule étude disponible par ingestion (George *et al.*, 2002) indique une toxicité maternelle aux doses induisant des effets sur le développement, rendant ainsi difficile l'interprétation des résultats. L'étude du NTP (George *et al.*, 2000) réalisée chez le rat est jugée de bonne qualité pour le choix de la dose critique (pureté du formamide, laboratoire BPL, lignes directrices NTP, transparence du protocole et des résultats, comité technique d'expertise du NTP...). Le NOAEL a été défini à 50 mg/kg PC/ jour en considérant une diminution dose dépendante du poids

moyen foetal et un retard développemental (retard à l'ossification et augmentation de l'incidence de ventricules cardiaques latéraux élargis).

Aucune donnée n'a été publiée expliquant le mécanisme d'action du formamide sur la reproduction.

Seule une étude récente par ingestion a évalué le potentiel cancérigène du formamide (NTP, 2008). Néanmoins, cette étude du NTP (NTP, 2008) a été jugée de bonne qualité pour des raisons décrites précédemment. Aucune étude épidémiologique chez l'homme ou de cancérigénèse chez l'animal par inhalation ou par voie cutanée n'a été relevée. Le NTP conclut que, malgré le fait que la souche de souris utilisée soit sensible au développement de tumeurs, le formamide induit une augmentation significative et dose dépendante de l'incidence d'hémangiosarcomes hépatiques chez les souris mâles. Le développement d'hémangiosarcomes est rare mais pertinent pour l'homme. Dans les études de toxicité aiguë, subaiguë et chronique, le foie (avec les systèmes hématopoïétique et reproducteur) a été identifié de manière récurrente comme un organe cible suite à une exposition au formamide. Chez les souris femelles, il existe une augmentation significative de l'incidence combinée d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires à la dose la plus élevée. Par conséquent, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible d'exclure le potentiel cancérigène du formamide chez l'homme après une exposition répétée sur une durée longue. Ces éléments devront être confirmés par d'autres études. Les résultats des tests n'indiquent aucune activité génotoxique ou mutagène du formamide. Aucun mode d'action détaillé concernant l'incidence accrue d'hémangiosarcomes et d'autres tumeurs au foie n'a encore été proposé. Dans l'hypothèse d'un potentiel cancérigène du formamide, il est peu probable que les tumeurs observées chez les animaux de laboratoire proviennent d'une interaction directe avec le matériel génétique et le formamide présenterait *a priori* un mode d'action non génotoxique. Ces conclusions devront être étayées par des études mécanistiques. Le NOAEL serait défini à 20 mg/kg PC/ jour.

Aucune étude sur le potentiel sensibilisant du formamide n'a été recensée. Le formamide semble être un faible irritant.

Tableau 11 : Choix des doses critiques pour l'évaluation simplifiée des risques.

Types d'effets	Etude source	Voie d'exposition	Dose critique
Toxicité à court terme (< 90 jours)	Aucune étude jugée de bonne qualité		
Toxicité chronique	NTP (2008) Paramètres hématologiques	Orale	NOAEL à 20 mg/kg PC par jour
Cancérogénèse	NTP (2008) incidence d'hémangiosarcomes hépatiques chez les souris mâles	Orale	Effet ne pouvant être exclu / nécessité de données complémentaires NOAEL provisoire à 20 mg/kg PC par jour
Fertilité	NTP (2008) dégénérescence de l'épithélium germinale des testicules et des épидидymes chez le rat mâle	Orale	Effet post pubertaire ne pouvant être exclu / nécessité de données complémentaires NOAEL provisoire à 80 mg/kg PC par jour
Développement	George <i>et al.</i> (2000) diminution dose dépendante du poids moyen foetal et un retard développemental	Orale	NOAEL à 50 mg/kg PC par jour

4 Enquête sur les usages du formamide

4.1 Données bibliographiques

Selon Santé Canada (2009), le formamide est un solvant utilisé dans la fabrication et la transformation des plastiques, l'électrolyse non aqueuse, la cristallisation des produits pharmaceutiques et la séparation des chlorosilanes (Howard, 1993). Il est utilisé pour la stabilisation du sol et comme solvant dans l'encre des stylos et des marqueurs à pointe en fibre ou en feutre. Il a déjà servi, ou pourrait servir, d'additif dans les huiles lubrifiantes et les fluides hydrauliques, de constituant des fluides de déglacage des pistes d'aéroports, d'agent durcissant pour la résine époxyde, de plastifiant, de renforceur d'affinité pour les colorants et de constituant d'engrais liquides. Il sert d'intermédiaire dans la production d'acide formique et dans la synthèse de l'acide cyanhydrique, des dérivés de l'imidazole, de la pyrimidine et des triazines 1, 3, 5. Selon BASF (2005), ses usages comme enduits pour sols et dans le déglacage des pistes aéroportuaires seraient anciens et abandonnés à cause des propriétés tératogènes du formamide. Il sert aussi de monomère dans la production de polymères comme les revêtements antithermiques.

Le formamide est utilisé comme adoucissant dans la production de pâtes et de papiers (OCDE, 2007) et peut servir d'intermédiaire dans la production de fongicides (OCDE, 2007).

Le formamide est un réactif analytique; il permet entre autre d'analyser la teneur en humidité (Corn Refiners Association Inc., 2006) et de détecter la bactérie *Listeria monocytogenes* (Santé Canada, 2005).

Selon Santé Canada (2009), l'utilisation du formamide dans les cosmétiques n'a pas été déclarée au Canada et cette substance ne figure pas dans l'*International Cosmetic Ingredient Dictionary* (2008, présentation personnelle de Sécurité des produits de consommation, Division des cosmétiques, Santé Canada; non citée comme source de référence). Au Canada, deux produits nettoyeurs pour la peau contiennent plus de 30 % de formamide polyvinylique.

Au Canada, le formamide sert d'émulsifiant dans certains liquides en émulsion inverse (ACPP, 2008). Le formamide a été utilisé au Canada entre 1984 et 1986 en tant que réactif analytique, intermédiaire chimique, additif de boue de forage/agent de récupération d'huile/agent de traitement de puits de pétrole et solvant/véhiculeur (Santé Canada, 2009). Les secteurs industriels concernés à l'époque étaient les suivants : la biotechnologie, les produits chimiques organiques de spécialité; le pétrole et le gaz naturel; les produits photographiques et de photocopie; les pigments, les teintures et l'encre d'imprimerie (Environnement Canada, 1988).

Selon les observations faites au Canada en vertu de l'article 71 de la LCPE (1999), le formamide est utilisé dans l'extraction conventionnelle de pétrole et de gaz et comme un inhibiteur de corrosion (Environnement Canada, 2008). En 2006, quatre entreprises ont signalé l'importation au Canada de quantités comprises entre 1 000 et 10 000 kg, et moins de quatre entreprises ont déclaré en avoir utilisé de 1 à 1 200 kg (Environnement Canada, 2008).

Aucune information n'était accessible concernant les utilisations par les consommateurs au Canada (Santé Canada, 2009).

Aux USA, la production de formamide a cessé en 1979 et BASF a rapporté des volumes d'importation annuelle compris entre 1 et 11 millions de livres (soit 500 à 5000 tonnes) selon l'US Environmental Protection Agency (US EPA, 1986). Environ 82 % du formamide importé était utilisé comme intermédiaire chimique, principalement par l'industrie pharmaceutique, dans la production de médicaments antibactériens, antiviraux et antiulcéreux pour la santé humaine et animale (US-EPA, 1986). Environ 1 % était exporté des USA, 13 % était utilisé dans l'extraction de pétrole comme un inhibiteur de corrosion, 1 % dans la stabilisation des sols, 0,5 % dans la polymérisation, 1 % en laboratoires, 1,5 % comme solvant dans les encres (US EPA, 1986).

Dans la fabrication de produits pharmaceutiques, le formamide est un solvant résiduel de classe 2 (solvants à limiter) utilisé selon l'ICH Steering Committee (ICH, 1997). Sa limite de concentration est de 220 mg/kg (où la dose journalière admissible maximale du produit ne dépasse pas 10 g) ou une exposition journalière admissible de 2,2 mg. Une limite de concentration et une exposition journalière

admissible identiques ont été établies pour le formamide résiduel dans les médicaments vétérinaires (VICH, 2000), ainsi que dans les produits de santé naturels au Canada (Santé Canada, 2007).

En Allemagne la majorité du formamide produit est converti dans le pays en acide cyanhydrique (environ 80 % d'utilisation captive) selon l'OCDE (2007).

En plus des utilisations susmentionnées, l'OCDE indique également l'usage du formamide comme solvant dans la fabrication de cuir synthétique en Chine (OCDE, 2007).

Selon BASF (2005), le formamide est largement utilisé comme solvant. Il est utilisé pour dissoudre des laques et joue un rôle dans le filage de copolymères d'acrylonitrile. Il est également utilisé avec le nitrométhane pour dissoudre le polyacrylonitrile, et dans la polymérisation d'amines insaturées pour produire des résines échangeuses d'ions. Le formamide est un bon solvant pour les mordants pour bois, ainsi que pour les encres des stylos et feutres à pointe en fibre et en feutre.

Le formamide est également utilisé dans la finition antistatique des plastiques, et la formation de revêtements conducteurs sur les particules de plastique (Hohn A., 1994).

Le formamide est utilisé dans les laboratoires de biologie moléculaire dans des essais d'électrophorèse sur gel dénaturant (OEHHA, 1997). Il sert aussi à la fabrication de certaines colles.

Des usages analogues à ceux décrits précédemment sont rapportés par d'autres sources (Kennedy, 1986 ; ECT, 1980).

Les applications susmentionnées dans ce chapitre ont été publiées par le passé et peuvent ne pas être représentatives, ou comparables, à la situation actuelle.

4.2 Données de la base SEPIA

L'INRS est agréé depuis 1996 par les ministères chargé du Travail, de la Santé et de l'Agriculture pour collecter les informations sur la composition des préparations chimiques utilisées par les professionnels. Actuellement la base contient environ 47000 données. Elle est alimentée par les déclarations obligatoires des industriels utilisant des préparations très toxiques, toxiques ou corrosives ainsi que les informations sur les autres préparations (dangereuses ou non) qui peuvent être demandées aux fabricants/distributeurs par l'INRS. Ces informations, reçues par courrier confidentiel, sont validées par l'INRS avant d'être ajoutées dans la base SEPIA. Ces données sont utilisées pour la prévention des risques chimiques ou pour répondre aux demandes d'ordre médical, notamment en cas d'urgence.

L'Anses a sollicité l'INRS le 10 février 2011 afin de recueillir le recensement des préparations chimiques contenant du formamide enregistrées dans la base de données SEPIA, ainsi que leur classe d'utilisation et concentration en formamide, et toutes autres informations que jugées utiles par l'INRS.

Les résultats de cette requête montrent, d'après les informations collectées dans la base du 1^{er} janvier 2000 au 21 février 2011, la présence de formamide dans 12 préparations, 11 étant classées comme réactifs d'analyses de laboratoire et 1 comme solvant pour tests. Sur les 12 préparations, 9 contenait du formamide dans une gamme de concentration de]20-50 %], et 3 dans une gamme de]50-100 %].

D'une manière générale, l'interprétation de l'ensemble des données émanant de cette base doit être relativisée par différentes remarques résumées ci-dessous :

- la base SEPIA n'est pas une base de données exhaustive compte tenu de ses procédures d'alimentation ; ainsi, les données extraites de SEPIA ne sont pas représentatives de l'ensemble des préparations mises sur le marché français ;
- l'utilisation des préparations n'est pas toujours indiquée par les fournisseurs ;
- la base SEPIA renferme essentiellement des préparations industrielles ;
- certaines des compositions présentes dans la base sont anciennes et n'ont pas été réactualisées ; les retraits du marché ne sont pas indiqués par les fournisseurs.

Il y a lieu également de signaler qu'une préparation peut avoir plusieurs classes ou sous-classes d'utilisation.

4.3 Dans les produits de consommation

4.3.1 Enquête INERIS

Le tableau ci-dessous fait la synthèse des usages suspectés ou avérés du formamide identifiés à partir d'une collecte bibliographique (INERIS, 2011).

Tableau 12 : Synthèse bibliographique des différents usages suspectés ou avérés du formamide (INERIS, 2011)

Secteur Industriel	Application	Usage du formamide dans ce produit et/ou propriété recherchée	Source bibliographique
Matières plastiques / polymères	Fabrication et transformation des plastiques	Solvant Plastifiant (améliore la flexibilité et les propriétés d'écoulement) Anti-odeur ³ (usage non encore confirmé)	Environnement Canada et Santé Canada, 2009 HSDB, 2011 US EPA, 1982 Committee of the Health Council of the Netherlands, 1995 Kennedy, 1986 OECD, 2007 ; OECD, 2009 INRS, 2010 Kirk-Othmer, 1980
	Mousse/ matériaux expansés	Additif à un agent d'expansion (agent gonflant)	Rowland <i>et al.</i> , 1987 A noter que l'azodicarbonamide utilisé comme agent gonflant est interdit au sein de la Communauté Européenne dans les plastiques à destination alimentaire : -Directive 2004/1/CE de la commission du 6 janvier 2004 -Directive n°2007/19/CE de la commission du 30 mars 2007 -Arrêté du 25 avril 2008 modifiant l'arrêté du 2 janvier 2003
	Emballage plastique		INRS, 2010
	Finition antistatique	Solvant	HSDB, 2011 Committee of the Health Council of the Netherlands, 1995 Kennedy, 1986 INRS, 2010 Kirk-Othmer, 1980
	Production de polymères : type	Monomère	Environnement Canada et Santé

³ Cette information est issue du blog de Jean-Philippe Cunnet (<http://lasecuritedesjouets.blogspot.com/2010/12/tapis-puzzle-les-jouets-en-eva-sont-ils.htm>).

Secteur Industriel	Application	Usage du formamide dans ce produit et/ou propriété recherchée	Source bibliographique
	revêtements plastiques antithermiques		Canada, 2009
	Copolymères d'acrylonitrile	Agent de filage (fibre non fabriquée en France selon INRS, 2010)	HSDB, 2011 US EPA, 1982 Committee of the Health Council of the Netherlands, 1995 Kennedy, 1986 INRS, 2010 Bipp et Kleczka, 2000 Kirk-Othmer, 1980
	Résines échangeuses d'ions	Solvant dans l'étape de polymérisation	Kennedy, 1986 Committee of the Health Council of the Netherlands, 1995 Bipp et Kleczka, 2000 Kirk-Othmer, 1980
	Résine époxyde	Agent durcissant	Environnement Canada et Santé Canada, 2009 OECD, 2007 US EPA, 1986 ; US EPA, 1982 Reach, 2010 Committee of the Health Council of the Netherlands, 1995 Kennedy, 1986
Automobile			INRS, 2010
Assemblage de cartes électroniques			INRS, 2010
Pâtes et papier	Production	Adoucissant (Émollient)	OECD, 2007 Reach, 2010 US EPA, 1982 A noter que l'acide formamide sulfonique est un agent de blanchiment réducteur dans l'industrie du papier selon la Commission Européenne, 2001
Agriculture	Produits phytosanitaires : Production de fongicides et pesticides	Intermédiaire	Environnement Canada et Santé Canada, 2009; OECD, 2009 Reach, 2010 HSDB, 2011 INRS, 2010 Bipp et Kleczka, 2000 BASF, 2011

Secteur Industriel	Application	Usage du formamide dans ce produit et/ou propriété recherchée	Source bibliographique
	Engrais liquides	Constituant, matière première	Environnement Canada et Santé Canada, 2009 OECD, 2007 US EPA, 1986
Stabilisateur de sol	Stabilisateur de sol	Réactif dans les gels à base de silicate de sodium (le silicate de sodium est utilisé dans le béton et maçonnerie) : augmentation de la capacité portante du sol	Environnement Canada et Santé Canada, 2009 US EPA, 1986 (1 % du formamide importé) Committee of the Health Council of the Netherlands, 1995 Bipp et Kleczka, 2000 Kirk-Othmer, 1980
Fabrication peintures, vernis, encres, mastics	Encre de stylos, marqueurs à pointe en fibre ou feutre, peinture	Solvant ou constituant (peintures /encre à la caséine – lignine)	Environnement Canada et Santé Canada, 2009 Reach, 2010 US EPA, 1986 (1,5 % du formamide importé) Committee of the Health Council of the Netherlands, 1995 Kennedy, 1986 INRS, 2010 Bipp et Kleczka, 2000 BASF, 2011 A noter que le formamide est utilisé en tant que solvant dans la formation de colorants azoïques selon la Commission Européenne, 2006
	Teinture (bois)	Solvant	Reach, 2010 Bipp et Kleczka, 2000 Kirk-Othmer, 1980
	Vernis, laques, colorants		Danish Ministry of the Environment, 2005 Présence détectée dans 2 échantillons sur 15 (concentrations faibles) Bipp et Kleczka, 2000
Produits pharmaceutiques	Cristallisation de certaines substances comme la pénicilline	Solvant	Environnement Canada et Santé Canada, 2009
	Synthèse de médicaments	Matière première/intermédiaire	US EPA, 1982 Committee of the Health Council of the Netherlands, 1995

Secteur Industriel	Application	Usage du formamide dans ce produit et/ou propriété recherchée	Source bibliographique
			OECD, 2007, Reach, 2010 ; HSDB, 2011 US EPA, 1986 (82% du formamide importé) INRS, 2010 Bipp et Kleczka, 2000 Kirk-Othmer, 1980 BASF, 2011
Pétrole et gaz	Utilisation dans l'extraction conventionnelle	inhibiteur de corrosion	Environnement Canada et Santé Canada, 2009 US EPA, 1986 (13 % du formamide importé) Kirk-Othmer, 1980
Fabrication de cuir synthétique	Cuir synthétique (principalement utilisé en chine)	Solvant	OECD, 2007 HSDB, 2011 BASF, 2011
Secteur de la Chimie	Production d'Acide formique Synthèse de : - Acide cyanhydrique - Dérivés de l'imidazole - Pyrimidine - Triazines 1, 3, 5 - Caféine - Théophylline - Théobromine	Intermédiaire	Environnement Canada et Santé Canada, 2009 HSDB, 2011 Committee of the Health Council of the Netherlands, 1995 US EPA, 1986 US EPA, 1982 Reach, 2010 Kennedy, 1986 Bipp et Kleczka, 2000 Kirk-Othmer, 1980 BASF, 2011
	Synthèses type carbonylation	Catalyseur	
Laboratoires	Analyse : - Teneur en humidité - Détection de la bactérie <i>Listeria monocytogenes</i>	Réactif analytique	Environnement Canada et Santé Canada, 2009
	Recherche biologie	Dénaturant de l'ADN	INRS, 2010
Divers	Huiles lubrifiantes et fluides hydrauliques	additif	Environnement Canada et Santé Canada, 2009 OECD, 2007
	Fluides de dégivrage des pistes d'aéroports	constituants	US EPA, 1986 Reach, 2010
	Colorants	Renforceur d'affinité	Committee of the Health Council of the Netherlands, 1995 Kennedy, 1986 Bipp et Kleczka, 2000

Secteur Industriel	Application	Usage du formamide dans ce produit et/ou propriété recherchée	Source bibliographique
			Kirk-Othmer, 1980 A noter qu'une combinaison d'acide formamide sulfinique et de glucose peut-être utilisée (de façon assez rare cependant) comme réducteur de colorants au soufre (Commission Européenne, 2003)
	Liquides en émulsion inverse		Environnement Canada et Santé Canada, 2009
	Séparation des chlorosilanes	Solvant	Environnement Canada et Santé Canada, 2009
	Electrolyse non aqueuse	Solvant (pas de précision si le formamide est utilisé comme solvant « pur »)	Committee of the Health Council of the Netherlands, 1995 Kirk-Othmer, 1980
Producteurs/ fournisseurs européens de formamide	Formamide	-	BuyersGuideChem.com

D'après les premiers éléments de l'enquête de filières en cours de réalisation par l'INERIS (INERIS, 2011), 3 grands groupes (sur 6) du secteur des peintures, vernis et encres ont confirmé qu'ils n'utilisaient pas de formamide comme solvant ou constituant des encres.

Selon les professionnels du jouet, seuls les articles en EVA seraient susceptibles de contenir du formamide, mais seules des mesures sur des tapis puzzles ont été effectuées par certains industriels de la profession.

Au vu des premiers éléments partiels de l'étude de filières, les principales informations recueillies sont les suivantes :

- Dans le secteur des plastiques et des polymères, le formamide est actuellement très peu utilisé en France et ne semble pas employé en France en tant que plastifiant (assouplissant).
- En tant que solvant (dans le secteur de la plasturgie, il peut être utilisé pour ses propriétés antistatiques : rôle d'antiagglomérant des granulés), il a été identifié comme « problématique » et remplacé depuis quelques années par le diméthylformamide.
- Son usage en tant qu'antistatique⁴, anti-odeur ou agent durcissant dans les résines époxydes n'est pas répertorié en France.
- La présence de formamide dans les tapis-puzzle serait liée à l'usage de cette substance pour son rôle d'assouplissant. Cette utilisation, ayant lieu dans les pays de production de ces articles, s'expliquerait par le faible coût du formamide par rapport aux autres assouplissants (d'après le CRITT polymères).

⁴ Composé utilisé pour le traitement des matériaux ou de leurs surfaces dans le but de réduire ou d'éliminer l'accumulation d'électricité statique.

- Dans le secteur des encres, le formamide dans les mélanges destinés à être vendus au grand public ne devrait pas être en concentration égale ou supérieure à 0,1 % en poids, sauf pour les couleurs pour artistes (d'après la FIPEC). Dans le cas de mélanges contenant cette substance à plus de 0,1 % en poids destinés aux marchés autres que le grand public, l'emballage devrait porter la mention « réservé aux utilisateurs professionnels ».
- La présence de formamide a été répertoriée dans un seul produit encore utilisé, à savoir dans les crayons « tests markers » utilisés comme méthode de référence pour mesurer la tension de surface de certains revêtements. Néanmoins, pour cet usage, les industriels ont précisé qu'il existait des alternatives sans formamide.
- Un seul usage passé de formamide a été communiqué. Cette utilisation concernait un produit nettoyant pour bateaux pneumatiques (dernière mise sur le marché connue : 2004). Des solutions de substitution ont été testées puis abandonnées car peu efficaces.

Un rapport final enrichi de l'ensemble des informations collectées par l'INERIS suite aux retours des entretiens et questionnaires complétés par les acteurs du secteur industriel, sera prochainement disponible.

4.3.2 Données de la BNPC

Créée en 1997, la Base Nationale des Produits et Compositions (BNPC) constitue une base de données qui recense les agents relatifs aux cas d'intoxications et des demandes d'information. Elle est gérée par le Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nancy et elle rassemble les informations validées issues des BLPC (Bases Locales des Produits et Compositions). Elle est utilisée par l'ensemble des centres antipoison, qui référencie les produits naturels (plantes, animaux, champignons) et ceux fabriqués par l'homme (domestiques, industriels, cosmétiques, médicaments, etc...), susceptibles d'être exposée à l'homme et d'être à l'origine d'une intoxication.

La substance « formamide » est présente dans le référentiel « substances » de la BNPC.

La recherche des mélanges a été réalisée à partir des références CAS dans les préparations déclinées en substances, à partir des noms des substances à partir des éléments textuels de composition tant en BNPC qu'en PréBNPC alimentée notamment par le flux de Déclaration-Synapse.

Elle a notamment porté sur les substances suivantes :

- formamide [CASRN 75-12-7]
- d'autres amides dérivés :
 - o N-méthylformamide [123-39-7],
 - o N,N-diméthylformamide [68-12-2],
 - o N-vinylformamide [13162-05-5].

La recherche a également porté sur le N-hydroxyméthylformamide [13052-19-2] susceptible de se dégrader en formamide.

Le formamide n'est retrouvé que dans deux des 127 313 compositions de produits commerciaux disponibles en BNPC :

- un produit insecticide présent sur le marché de décembre 1969 à décembre 2003. La concentration était de l'ordre de 3 %.
- un solvant des ciments endodontiques utilisé en dentisterie pour la désobstruction des canaux dentaires. Commercialisé fin 1997, il est encore sur le marché. La concentration est de l'ordre de 70 %.

Le N-méthylformamide n'a pas été retrouvé dans les compositions disponibles. Le N,N-diméthylformamide est par contre beaucoup plus fréquemment rencontré car c'est un excellent solvant polaire. 84 mélanges sont référencés : colles, produits décapants pour peintures, vernis, métaux, teintures, produits phytopharmaceutiques (insecticides, fongicides, herbicides), médicaments antiparasitaires à usage externe et médicaments vétérinaires. Les concentrations vont de 0,3 à 100% selon l'usage.

Le N-vinylformamide est retrouvé une fois dans un adoucissant textile concentré à usage grand public sur le marché depuis janvier 2008, avec une concentration inférieure à 0,1 %.

Enfin, le N-hydroxyméthylformamide est retrouvé dans 13 mélanges à très faible concentration (inférieure à 0,1 %) dans des peintures, vraisemblablement à titre de conservateur et à des concentrations de l'ordre de 50 % et plus dans deux mélanges biocides à usage industriel.

4.3.3 Bases de données étrangères sur les substances chimiques dans les produits de consommation

La base de données SPIN – Substances in Preparations In the Nordic countries – contient des informations « non confidentielles » sur les substances provenant des registres nationaux de produits du Danemark, de la Finlande, de la Norvège et de la Suède.

La base de données SPIN rapporte des usages grand public de produits contenant du formamide (Tableau 13).

Tableau 13 : Données sur les usages issues des registres nordiques des produits (SPIN)

Pays	Dernière année	Index des usages	Etendue des usages
		Consommateur	
Danemark	2008	xxx	**
Norvège	2008	-	*
Suède	2008	x	**

Paramètre	Symbole	Explication
	<i>vide</i>	La substance n'est pas enregistrée dans le pays, ou aucune donnée n'est calculée
Index des usages	X	Un ou plusieurs usages indiquent une exposition possible
	XX	Un ou plusieurs usages indiquent une exposition probable
	XXX	Un ou plusieurs usages indiquent une exposition très probable
	-	L'usage enregistré n'indique pas d'exposition directe*
Etendue des usages	*	Etendue très limitée des applications
	**	Etendue limitée des applications
	***	Etendue intermédiaire des applications
	****	Large étendue des applications
	*****	Très large étendue des applications

Aucune information intéressant le formamide dans les produits de consommation n'a été relevée dans les bases de données européennes RAPEX et EIS-Chemrisks, ainsi que dans la base de données américaine Household Products Database.

4.4 Données de concentration dans la masse des « tapis puzzles » et autres jouets assimilés

4.4.1 Mesures en Belgique

Des concentrations de formamide ont été mesurées dans la masse de 36 jouets en mousse « tapis-puzzle » par chromatographie en phase gazeuse associée à une spectrométrie de masse suivant la norme EN 71-11 (Annexe A) (Sécurité des jouets - composés organiques chimiques - méthodes d'analyse), avec une limite de détection à 0,5 mg/kg (DGCCRF, 2011a).

29 « tapis puzzles » (81 %) ont une concentration supérieure à 150 mg/kg, 1 (3 %) une concentration égale à 101 mg/kg, et les 6 restant (17 %) une concentration inférieure à 23 mg/kg.

En l'absence d'information sur les conditions de sélection des jouets testés, la représentativité de ces résultats par rapport aux « tapis puzzles » mis sur le marché belge ne peut être appréciée. Par ailleurs, les valeurs des concentrations supérieures à 150 mg/kg ne sont pas renseignées.

4.4.2 Mesures en France

Des concentrations de formamide ont été mesurées par la DGCCRF dans la masse de 32 « tapis puzzles » et 8 autres jouets en mousse dont le matériau est similaire, ou d'aspect similaire, à celui des « tapis puzzles », par chromatographie en phase gazeuse associée à une spectrométrie de masse, avec une limite de quantification à 2 mg/kg (DGCCRF, 2011b).

Les concentrations mesurées dans les 40 jouets varient de 31 à 1266 mg/kg, ces concentrations minimale et maximale correspondant à des jouets « tapis-puzzles ». Pour les 32 « tapis-puzzles », les médiane, moyenne, 25^{ème} percentile et 75^{ème} percentile sont respectivement de 284, 400, 109 et 495 mg/kg, 27 « tapis-puzzles » sont inférieurs à 650 mg/kg et 5 sont supérieurs à 1000 mg/kg. Pour les 8 autres jouets en mousse, les concentrations s'échelonnent de 63 mg/kg à 582 mg/kg. La quasi totalité des jouets analysés provient d'Asie (Chine, Taïwan, Malaisie).

En l'absence d'information sur les conditions de sélection des jouets testés, la représentativité de ces résultats par rapport aux « tapis puzzles » et autres jouets en mousse mis sur le marché français ne peut être appréciée.

4.5 Substitution

Des premiers éléments d'information concernant la substitution du formamide ou la modification de procédés industriels ont été rapportés pour certains secteurs industriels :

- secteur de l'automobile : depuis 3 - 4 ans, la composition des mousses a été modifiée afin de supprimer le formamide
- fabrication de tapis-puzzle sans formamide par un distributeur basé en Belgique (article paru en septembre 2010), selon une information transmise par la Fédération Française des Industries Jouet - Puériculture ;

Enfin, les acteurs du secteur du jouet précisent qu'à l'heure actuelle, il semble qu'aucune recherche de réelle substitution de cette substance n'ait été entreprise, prenant en compte la mise en place de la directive « jouet » dont la date de mise en œuvre est 2013.

5 Données bibliographiques sur les expositions et les risques sanitaires liés au formamide dans les produits de consommation

Rares sont les données sur les expositions des consommateurs au formamide présent dans les produits de consommation qui ont été identifiées dans les revues scientifiques à comité de lecture. Les données identifiées concernent principalement des évaluations réalisées par des agences étrangères de sécurité sanitaire (Santé Canada, 2009 ; OEHHA, 1997 ; US EPA, 1982, 1983, 1986 ; Danish EPA, 2005 ; OCDE, 2007).

Selon une évaluation réalisée par la California Environmental Protection Agency (OEHHA, 1997), le niveau de préoccupation concernant l'exposition au formamide est faible, puisqu'il semble être principalement utilisé par l'industrie pharmaceutique comme intermédiaire chimique ou comme solvant. Il est miscible dans l'eau et présente une volatilité faible. Le formamide subit une biodégradation et une dégradation à la suite d'une réaction avec des radicaux hydroxyles dans l'atmosphère. Il ne devrait pas faire l'objet d'une bioconcentration ou d'une bioamplification.

Au Danemark, du formamide a été détecté et mesuré à la surface de deux jouets en bois : un hochet (bois inconnu) et une décoration en hêtre à suspendre dans un landau (Danish EPA, 2005). Selon une estimation de Danish EPA (2005), les quantités de formamide absorbées par un enfant exposé par voie orale pendant 3 heures est de 5,7 µg/kg-p.c pour le hochet et 21,7 µg/kg-p.c pour la décoration (Tableau 14). Cette estimation s'appuie sur des mesures de migration de 18 µg/g et 69 µg/g de matériau respectivement pour le hochet et la décoration, sur un poids corporel de l'enfant de 10 kg, et sur un taux d'absorption supposé de 100 %. Comparant l'exposition de 21,7 µg/kg-p.c avec un NOAEL de 50 mg/kg-p.c. par jour, Danish EPA a calculé une marge d'exposition de 2300 et en conclut que le formamide n'est pas considéré comme posant un risque sanitaire immédiat au consommateur (Danish EPA, 2005).

Tableau 14 : Estimations de l'absorption du formamide par des enfants (de 10 kg) exposés par voie orale à deux jouets en bois (Danish EPA, 2005)

Lab.no.	Weight g	Migration measured µg/g	Migration, µg/cm ²	Total migration, µg/ 10 cm ² / h	Oral uptake µg/kg lgv/day
31342-8	1.0057	18	3.78	18.9	5.7
31342-10	1.0315	69	14.5	72.5	21.7

31342-8 : hochet en bois

31342-10 : décoration en hêtre à suspendre dans un landau

En France, du formamide a été détecté dans des émissions provenant d'un revêtement mural en polyester renforcé de polychlorure de vinyle (Karpe et al., 1995).

Une ancienne étude indique que du formamide a été détecté dans l'encre d'un stylo à pointe en feutre fabriqué en France, selon une concentration atteignant 50 % (Seemann et al., 1976). En revanche au Canada, les stylos préremplis, les stylos géants et l'encre actuellement vendus par Pillar Technologies (2008) ne contiennent pas de formamide (Santé Canada, 2009).

L'exposition au formamide la plus probable de la population générale serait attribuable à son utilisation dans l'encre hydrosoluble (Santé Canada, 2009 ; US EPA 1986). Aux USA, le formamide était utilisé dans 4 % des stylos utilisés, soit 130 millions de stylos (US EPA, 1986). Le pire cas d'absorption signalé par l'US EPA (1986) concernait un enfant qui avait dessiné la partie centrale de ses deux mains avec un marqueur à pointe large. La concentration de formamide dans l'encre était de 20 % et une absorption de 100 % était supposée. L'absorption estimée à la suite de cette exposition cutanée était de 0,3 mg/kg de poids corporel (kg-p.c.). L'US EPA a conclu que « *bien que de nombreux consommateurs utilisent des instruments d'écriture qui contiennent du formamide, les niveaux d'exposition individuelle seront probablement inférieurs à ceux pour lesquels des effets nocifs ont été prouvés* ».

Selon Santé Canada (2009), des renseignements plus récents obtenus auprès de l'Art & Creative Materials Institute de Duke University (présentation personnelle à Environnement Canada, 2008; non citée comme source de référence) signalent que certains marqueurs aux États-Unis contenaient du formamide à des concentrations variant de 10 % à 27,7 %. Parmi 360 000 articles destinés aux artistes évalués, le formamide était présent dans six gammes de marqueurs et n'était utilisé dans aucun autre type de fournitures d'artistes. Selon une estimation de Santé Canada (2009), les quantités de formamide auxquelles un enfant de 6 mois à 4 ans peut être exposé après avoir utilisé les six marqueurs (six encres) pendant 8 heures pourraient varier de 22,2 µg/kg-p.c. à 56,4 µg/kg-p.c. par jour (Tableau 15). Le groupe d'âge des enfants de 6 mois à 4 ans est considéré par Santé Canada (2009) comme le plus sujet à une exposition par utilisation de marqueurs ou de stylos, qui sont mis dans la bouche notamment (US EPA, 2008).

Tableau 15 : Estimations de l'absorption du formamide par des enfants (de 6 mois à 4 ans)¹ utilisant des marqueurs à pointe en feutre (Santé Canada, 2009)

Encre	Taux de couverture de l'encre (µg/cm) ²	Trait d'encre / jour ³	Quantité d'encre sur la peau / jour (µg) ⁴	% de formamide dans l'encre ²	Poids corporel ⁵	Absorption de formamide ⁶ (µg/kg-p.c. par jour)
A	107	25 cm	2675	21,83	15,5	37,7
B	92		2300	27,7		41,1
C	55		1375	25		22,2
D	200		5000	15		48,4
E	219		5475	10		35,3
F	233		5825	15		56,4

1 Ce groupe d'âge est considéré être le plus fortement exposé par l'utilisation des marqueurs ou des stylos, notamment par la mise à la bouche (US EPA, 2008).

2 Taux de couverture de l'encre et concentrations de formamide dans l'encre déclarés par l'Art and Creative Materials Institute, Duke University (2008, présentation personnelle à Environnement Canada, source non citée; ci-après nommée l'ACMI).

3 L'ACMI affirme qu'une personne peut être exposée à environ 25 cm de trait d'encre par jour, par contact cutané ou mise à la bouche accidentelle. On suppose une absorption à 100 %.

4 Quantité d'encre sur la peau = taux de couverture de l'encre × 25 cm.

5 Poids corporel fourni par Santé Canada (1998).

6 Absorption = (quantité d'encre sur la peau) × (% de formamide dans l'encre) / (poids corporel).

Selon Santé Canada (2009), il semble que l'exposition au formamide de la population en général se limiterait à l'utilisation des stylos et des marqueurs à pointe en feutre. La portée de l'exposition à cette source est cependant mal connue compte tenu de l'étendue inconnue de l'utilisation du formamide comme solvant dans la fabrication de stylos et de marqueurs vendus au Canada. La voie cutanée est le principal mode d'exposition au formamide chez les enfants qui utilisent des marqueurs à pointe feutre (Santé Canada, 2009). Parmi les effets critiques non cancérogènes, la LOAEL dermique la plus faible s'élève à 300 mg/kg-p.c. par jour dans une étude subchronique fondée sur l'hémotoxicité chez le rat, et à 300 mg/kg-p.c. par jour pour la toxicité développementale chez la souris. Une comparaison entre les concentrations d'effets toxiques de 300 mg/kg-p.c. par jour (effets hématologiques et sur le développement) et l'estimation prudente de 22,2 et 56,4 µg/kg-p.c. par jour pour l'exposition par voie cutanée chez l'enfant conduit à une marge d'exposition allant de 5 300 à 13 500. Si une LOAEL topique à court terme de 600 mg/kg-p.c./jour est utilisée pour le calcul de la marge d'exposition, la marge d'exposition sera plus importante. L'exposition provenant des milieux naturels n'ayant pu être quantifiée, les marges d'exposition pour les effets non cancérogènes chroniques n'ont pas été calculées par Santé Canada. Ces marges d'exposition devraient également être importantes selon Santé Canada. Au final, les marges d'exposition sont jugées suffisamment importantes pour offrir une protection adéquate contre les effets non cancérogènes.

En considérant qu'il existe un seuil pratique de cancérogénicité non mutagène pour le formamide dans les études sur les animaux et en tenant compte de l'ampleur des marges d'exposition concernant les effets non cancérogènes, Santé Canada propose que le formamide soit considéré comme une substance ne pénétrant pas dans l'environnement dans des quantités, des concentrations ou des conditions qui constituent ou peuvent constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

Les volumes d'importation actuels et la prédominance de l'utilisation dans le domaine pharmaceutique du formamide importé viennent appuyer la conclusion voulant que la quantité de formamide utilisé à d'autres fins que le domaine pharmaceutique est faible, voire nulle (Santé Canada, 2009 ; OCDE, 2007 ; US EPA, 1986).

En conclusion, les différentes évaluations réalisées ont statué que l'exposition au formamide présente un niveau faible de préoccupation (US EPA, 1986 ; OEHHA, 1997 ; OCDE, 2007 ; Santé Canada, 2009).

6 Premiers éléments d'évaluation de l'exposition au formamide liée aux jouets en mousse « tapis-puzzle »

6.1 Voies d'exposition

Ce chapitre discute des voies d'exposition au formamide (orale, inhalation, cutanée) possibles et de leur importance liée à l'utilisation raisonnable de produits de consommation susceptibles d'en contenir, notamment pour les enfants. Cette discussion s'appuie sur les propriétés physicochimiques, et les données existantes sur l'absorption et la toxicocinétique de la substance. Il est souligné l'absence de données suffisantes sur les émissions dans l'air et la migration (voies orale et topique) du formamide issu des produits de consommation, qui permettraient d'éclaircir cette discussion.

Sur la base de ces premiers éléments, le cas particulier des voies d'exposition potentielles au formamide présent dans les jouets en mousse dits « tapis puzzles » pour l'enfant et la femme enceinte est discuté ensuite.

6.1.1 Dans les produits de consommation

La bioaccessibilité d'une substance présente à l'intérieur ou à la surface d'un produit, ou libérée par le produit, conditionne la possibilité ou non d'y être exposé. Ainsi, l'exposition est nulle dès lors que le formamide ne peut entrer en contact avec l'organisme, par exemple lorsqu'il est lié à l'intérieur de la matrice d'un produit non ingérable.

Le formamide, molécule de bas poids moléculaire, s'avère miscible dans tous les milieux et principalement dans l'eau. Lorsque le formamide est bioaccessible, son hydrosolubilité suggère une migration aisée vers des fluides biologiques aqueux tels que la salive ou la sueur, qui devra être confirmée par des études. Dans ces conditions, les voies d'exposition orale par succion/mastication, léchage et ingestion directe, et cutanée par contact et absorption, sont clairement à considérer.

Le formamide est peu volatil à température ambiante à partir des surfaces sèches compte tenu de sa faible pression de vapeur (8,1 Pa à 25°C), et encore moins volatil à partir des surfaces humides compte tenu de sa constante d'Henry ($1,55 \cdot 10^{-3}$) modélisée à partir de sa pression de vapeur et de sa solubilité dans l'eau. Il subit une biodégradation et une dégradation à la suite d'une réaction avec des radicaux hydroxyles dans l'atmosphère. Santé Canada (2009) indique que d'après un modèle de partage des composés organiques semivolatils en molécules gazeuses et en particules des composés organiques dans l'atmosphère (Bidleman, 1988), le formamide devrait exister exclusivement sous forme de vapeur dans l'atmosphère ambiante (SRC, 1988). Une étude plus ancienne arrive à la même conclusion (Eisenreich, 1981). Le formamide en phase vapeur se dégrade dans l'atmosphère à la suite d'une réaction avec des radicaux hydroxyles d'origine photochimique (SRC, 1988). Selon AOPWIN (2000), le formamide présente une demi-vie calculée ($t_{1/2}$) dans l'air de 5,3 jours, en supposant une concentration de radicaux d'hydroxyle de $1,5 \times 10^6$ molécules/cm³ (Leifer, 1993). La volatilité bien que faible du formamide, l'absence de données suffisantes sur ses émissions dans l'air et son éventuel aéroportage (produit aérosol, particules en suspension, ...) nécessitent néanmoins de considérer la voie d'exposition par inhalation.

Le formamide ne devrait pas faire l'objet d'une bioconcentration ou d'une bioamplification dans l'environnement (Santé Canada, 2009 ; OEHHA, 1997), compte tenu notamment de son coefficient de partage n-octanol/eau (-0,82 à 25°C) et de son facteur de bioconcentration (3,16) (OCDE, 2007). Aucune étude chez l'humain d'absorption, distribution, métabolisme, ou excrétion n'est référencée dans la littérature (NTP, 2008).

Les études chez l'animal de toxicocinétique et de toxicité permettent d'investiguer l'absorption du formamide après des applications orale, cutanée et par inhalation.

Concernant la voie d'exposition par ingestion, Santé Canada (Santé Canada, 2009) rapporte que des études toxicocinétiques menées chez des rats ou des souris après l'administration d'une dose unique

par voie orale ont montré que le formamide est absorbé rapidement et complètement chez chacune des espèces, et atteint le niveau systémique (MRI, 1998 d'après Santé Canada, 2009). Plusieurs études de toxicité par ingestion chez différentes espèces ont montré des effets systémiques.

Concernant la voie d'exposition par absorption cutanée, quelques études anciennes de toxicité chez le rat rapportent des effets systémiques suite à une exposition topique (BASF, 1985 d'après Santé Canada, 2009 ; BASF, 1988 d'après Kennedy, 2001 ; Stula et Krauss, 1977 d'après DECOS, 1995 ; Zaeva *et al.*, 1967 d'après DECOS, 1995). Ces études montrent que le formamide peut être absorbé au niveau topique en quantité suffisante pour induire des effets systémiques. Néanmoins, les effets apparaissent dans des conditions expérimentales difficilement extrapolables à des conditions d'exposition des individus au formamide présent dans des produits de consommation : doses plus élevées, matrices différentes (formamide appliqué sur la peau des animaux sous forme de solution avec parfois un patch occlusif ou semi-occlusif).

Concernant les voies d'exposition par contacts cutané (sans absorption) et oculaire, le formamide est reconnu comme un irritant modéré par contact cutané et oculaire (Kennedy, 1986, 2001) sans propriété sensibilisante (DECOS, 1995). Selon l'OCDE (OCDE, 2007), aucune étude robuste n'a été publiée sur l'irritation cutanée et sur le potentiel sensibilisant. Concernant la voie oculaire, l'OCDE rapporte des effets faiblement irritants et réversibles suite à des tests chez le lapin (ligne OCDE 405) (OCDE, 2007). Zaeva *et al.* (1967 d'après Kennedy, 1986) observent des conjonctivites purulentes qui se résorbent après 4 jours post traitement suite à l'application de solutions aqueuses à 20 % et 80 % de formamide au niveau de la conjonctive du lapin. De même que pour l'absorption cutanée, les conditions expérimentales de cette étude sont difficilement extrapolables à des conditions d'exposition des individus au formamide présent dans des produits de consommation.

Concernant la voie d'exposition par inhalation, deux études court terme de toxicité chez le rat (Warheit *et al.*, 1989 ; Dupont, 1987 non publié d'après Kennedy, 2001) rapportent des effets systémiques. Le protocole et les résultats de l'étude de Dupont (1987) ne sont pas publiés. Dans l'étude de Warheit *et al.* sur 14 jours (lignes directrices OCDE 412), les rats ont été exposés par inhalation au formamide (pureté 99%) avec des effets apparaissant à 930 mg/m³. Là encore, les conditions expérimentales sont difficilement extrapolables à des conditions d'exposition des individus au formamide présent dans des produits de consommation. En effet, le formamide peu volatil (faible pression de vapeur) rend difficile la génération d'une concentration maximale de vapeur dans les études de toxicité utilisant des concentrations élevées. Un système diphasique gaz/liquide (aérosol avec des gouttelettes en théorie dès 80 ppm à 25°C) pourrait alors être généré par saturation de l'air, tandis que les consommateurs sont potentiellement exposés par inhalation de formamide sous forme de vapeur.

En conclusion, les quelques études de toxicocinétique et de toxicité chez l'animal montrent que le formamide est facilement absorbé après des applications orale, cutanée et par inhalation. Partant de ce postulat, les voies d'exposition à considérer pour les consommateurs divergent selon les produits notamment. Par exemples, il convient *a priori* d'investiguer l'exposition par inhalation dès lors qu'éventuellement le formamide entre dans la composition d'un produit émis dans l'air (aérosol, spray, pulvérisateur), par voie cutanée pour les produits visqueux, huileux et liquide, par voie orale pour les produits destinés à, ou susceptibles d'être mis en bouche (suction / mastication, léchage) ou ingérés directement. Les voies d'exposition à considérer divergent également selon les populations cibles. Par exemple chez l'enfant en bas âge, la voie d'exposition orale peut être accentuée par son comportement : contacts main-bouche, suction, mastication, léchage, ingestion directe. Jusqu'à l'âge de 6 ans, ces comportements sont probables (RIVM, 2008 ; EN 71-3 ; CSTEE, 2004), et plus particulièrement jusqu'à l'âge de 3 ans (Groot *et al.*, 1998 ; Juberg *et al.*, 2001). La voie d'exposition cutanée peut également être favorisée chez l'enfant en bas âge du fait de ses déplacements au sol et de sa position fréquemment allongée.

6.1.2 Dans les jouets en mousse « tapis-puzzle »

En l'état des connaissances actuelles, et compte tenu en particulier de l'absence de données relatives à la migration et à l'émission du formamide, les voies les plus pertinentes à considérer pour une évaluation des expositions et des risques sont discutées en première approche.

6.1.2.1 Enfants

Les jouets en mousse « tapis puzzles » sont destinés à l'usage des enfants en bas âge. Sous réserve de sa bioaccessibilité, les voies d'exposition au formamide présent dans les « tapis puzzles » considérées comme plus importantes pour l'enfant sont la voie orale par mise bouche (sans ingestion directe) et l'inhalation, la voie cutanée étant considérée comme marginale en comparaison.

Concernant la voie orale par mise bouche (sans ingestion directe), une migration aisée du formamide depuis une partie du « tapis-puzzle » mise en bouche (préférentiellement au niveau des angles) vers la salive est clairement envisageable compte tenu de sa forte hydrosolubilité. Les dimensions importantes de ce type de jouet excluent la prise en compte d'une ingestion directe.

La voie par inhalation, bien que le formamide soit peu volatil à température ambiante (faible pression de vapeur) et rapidement dégradable dans l'atmosphère, est également à considérer compte tenu des niveaux de concentration dans l'air rapportés par des premiers résultats de mesure disponibles (DGCCRF, 2011a ; voir 6.2). Ces concentrations ont été mesurées à 3 jours en chambre d'émission sur 36 tapis puzzles en Belgique. Ces résultats ne peuvent être expliqués pour l'instant, bien que des hypothèses émergent telles que : la persistance augmentée de formamide dans les alvéoles des mousses, l'aéroportage du formamide par des particules de mousse en suspension.

Concernant la voie cutanée, bien que le formamide soit soluble dans un fluide aqueux tel que la sueur (hydrosolubilité), la consistance solide des « tapis puzzles » par opposition aux matériaux liquides, huileux et visqueux, ainsi que le taux d'humidité de la peau négligeable en comparaison de la salive, amènent à considérer cette voie d'exposition comme marginale en comparaison des deux autres.

6.1.2.2 Femmes enceintes

Destinés à l'usage des enfants, les jouets en mousse « tapis-puzzle » sont rarement manipulés par les adultes y compris les femmes enceintes. L'unique voie d'exposition à considérer est l'inhalation.

6.2 Données de concentration dans l'air de formamide émis par les « tapis-puzzle » (Belgique)

D'après des données transmises et non publiées, en Belgique, des émissions de formamide dans l'air ont été mesurées après 3 jours en chambre d'émission à partir de 36 jouets en mousse « tapis puzzles » puis analysées par désorption thermique, piégeage par cryogénie, et injection en chromatographie phase gazeuse associée à une spectrométrie de masse suivant la norme ISO 16000 (DGCCRF, 2011a). Les concentrations de formamide dans l'air ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) après 3 jours ont ensuite été calculées à partir des émissions mesurées, avec une limite de détection à $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (DGCCRF, 2011a).

Les concentrations dans l'air à 3 jours dues au formamide émis par les 36 « tapis puzzles » varient de $1,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ à $8590 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Néanmoins, les données disponibles ne permettent pas de juger de la validité des résultats, notamment du fait de l'absence d'information sur l'étalonnage, les résultats d'émission, la méthode de calcul des concentrations dans l'air à partir des résultats d'émission. Par ailleurs, en l'absence d'information sur les conditions de sélection des jouets testés, la représentativité de ces résultats par rapport aux « tapis puzzles » mis sur le marché belge ne peut être appréciée. Enfin, seules les données à 3 jours sont disponibles, ce qui ne permet pas de renseigner les cinétiques d'émission et de concentration dans l'air.

Avec toutes ces réserves, dans l'hypothèse où ces résultats pourraient être considérés comme valides, ces niveaux de concentration pourraient être jugés élevés.

Au final, les données de concentrations dans l'air de formamide émis par les jouets en mousse « tapis puzzles » sont à ce jour insuffisantes pour permettre une évaluation des expositions et des risques par inhalation.

7 Conclusions préliminaires

7.1 Conclusions préliminaires

7.1.1 Dangers du formamide

Aucune étude évaluant les effets du formamide chez l'homme n'a été recensée. Les résultats des études chez l'animal indiquent, et ce quelle que soit la durée ou la voie d'exposition, que les premières cibles de l'action du formamide concernent le système hématopoïétique, le système reproducteur et le foie. Concernant les effets sur la fertilité consécutifs à une exposition au formamide, peu d'études animales sont disponibles. Les résultats de ces études suggèrent toutefois un effet du formamide sur la fertilité, notamment sur l'appareil reproducteur mâle adulte. Ces conclusions devront être confirmées par d'autres études incluant des données sur le mécanisme d'action.

Concernant la problématique de la succion des jouets en mousse contenant du formamide, la question est d'évaluer la pertinence des effets possibles du formamide sur la fertilité, observés dans les études animales, pour la population cible, en l'occurrence des enfants de 0 à 6 ans pour lesquels le système reproducteur n'est pas encore mature. Les deux études disponibles indiquent des effets sur la fertilité chez l'adulte, mais ne permettent pas de conclure sur une atteinte de la fertilité pour des enfants âgés de 0 à 6 ans exposés au formamide. Par conséquent, des études d'exposition ciblées sur la période pré-pubertaire sont nécessaires afin d'évaluer les effets sur la fertilité pour des enfants âgés de 0 à 6 ans.

Les résultats indiquent clairement que le formamide est embryotoxique et tératogène dans plusieurs études animales et ce, sur plusieurs espèces et *via* différentes voies d'exposition. Ces résultats constituent le socle de la classification européenne de la substance en tant que reprotoxique de catégorie 2.

Enfin, une seule étude animale conduite récemment par ingestion indique que le formamide induit des tumeurs hépatiques chez les souris mâles. Le formamide n'est pas mutagène et pourrait donc induire ces tumeurs par un mécanisme non génotoxique, susceptible de se produire au-delà d'un certain seuil. Toutefois, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible d'exclure le potentiel cancérigène du formamide chez l'homme après une exposition répétée sur une durée longue. Ces éléments devront être confirmés par d'autres études.

7.1.2 Usages du formamide dans les produits de consommation et substitution

Au vu des premiers éléments partiels de l'étude de filières, les principales informations recueillies sont les suivantes :

- Dans le secteur des plastiques et des polymères, le formamide est actuellement très peu utilisé en France et ne semble pas employé en France en tant que plastifiant (assouplissant).
- En tant que solvant (dans le secteur de la plasturgie, il peut être utilisé pour ses propriétés antistatiques : rôle d'antiagglomérant des granulés), il a été identifié comme « problématique » et remplacé depuis quelques années par le diméthylformamide.
- Son usage en tant qu'antistatique⁵, anti-odeur ou agent durcissant dans les résines époxydes n'est pas répertorié en France.

⁵ Composé utilisé pour le traitement des matériaux ou de leurs surfaces dans le but de réduire ou d'éliminer l'accumulation d'électricité statique.

- La présence de formamide dans les tapis-puzzle serait liée à l'usage de cette substance pour son rôle d'assouplissant. Cette utilisation, ayant lieu dans les pays de production de ces articles, s'expliquerait par le faible coût du formamide par rapport aux autres assouplissants (d'après le CRITT polymères).
- Dans le secteur des encres, le formamide dans les mélanges destinés à être vendus au grand public ne devrait pas être en concentration égale ou supérieure à 0,1 % en poids, sauf pour les couleurs pour artistes (d'après la FIPEC). Dans le cas de mélanges contenant cette substance à plus de 0,1 % en poids destinés aux marchés autres que le grand public, l'emballage devrait porter la mention « réservé aux utilisateurs professionnels ». D'un point de vue réglementaire, le point 30 du règlement (CE) n°552/2009 (annexe XVII de REACH) prévoit l'interdiction de mise sur le marché à destination du grand public des préparations contenant des substances reprotoxiques 1 ou 2, telles que le formamide, à plus de 0,5%.
- La présence de formamide a été répertoriée dans les crayons « tests markers » utilisés comme méthode de référence pour mesurer la tension de surface de certains revêtements. Les concentrations sont variables et peuvent atteindre 99 % (FINAT, 2001). Néanmoins, pour cet usage, les industriels ont précisé qu'il existait des alternatives sans formamide. Le formamide a également été retrouvé dans la composition d'un solvant des ciments endodontiques utilisé pour la désobstruction des canaux dentaires. Commercialisé fin 1997, il est encore sur le marché. La concentration est de l'ordre de 70 %.
- Un usage passé du formamide concernait un produit nettoyant pour bateaux pneumatiques (dernière mise sur le marché connue : 2004). Des solutions de substitution ont été testées puis abandonnées car peu efficaces. Le formamide a également été identifié dans la composition d'un produit insecticide présent sur le marché de décembre 1969 à décembre 2003. La concentration était de l'ordre de 3 %.

Un rapport final enrichi de l'ensemble des informations collectées par l'INERIS suite aux retours des entretiens et questionnaires complétés par les acteurs du secteur industriel, sera prochainement disponible.

7.1.3 Expositions et risques liés au formamide présent dans les produits de consommation

Rares sont les données sur les expositions des consommateurs au formamide présent dans les produits de consommation qui ont été identifiées dans les revues scientifiques à comité de lecture. Les données identifiées proviennent principalement des évaluations réalisées par des agences étrangères de sécurité sanitaire. Selon ces évaluations, l'exposition au formamide la plus probable de la population générale serait attribuable à son utilisation dans l'encre hydrosoluble. Au final, les marges d'exposition calculées à partir des évaluations pire cas chez l'enfant utilisant des stylos feutre sont jugées par ces agences comme suffisamment importantes pour protéger contre les effets non cancérogènes. Les volumes d'importation actuels du formamide principalement destinés au domaine pharmaceutique viennent appuyer leur conclusion voulant que la quantité de formamide utilisé à d'autres fins que le domaine pharmaceutique est faible, voire nulle. Les différentes évaluations réalisées ont conclu que l'exposition au formamide présentait un niveau faible de préoccupation.

Les voies d'exposition potentielles au formamide présent dans les produits de consommation ont été considérées de manière générale sur la base des propriétés physicochimiques, et des données existantes sur l'absorption et la toxicocinétique de la substance, et en l'absence de données suffisantes sur les émissions dans l'air, et la migration (voies orale et topique) du formamide issu des produits de consommation.

Le formamide, molécule de bas poids moléculaire, s'avère miscible dans tous les milieux et principalement dans l'eau. Lorsque le formamide est bioaccessible, son hydrosolubilité suggère une migration aisée vers des fluides biologiques aqueux tels que la salive ou la sueur, qui devra être confirmée par des études. Dans ces conditions, les voies d'exposition orale par succion/mastication, léchage et ingestion directe, et cutanée par contact et absorption, sont clairement à considérer.

Le formamide est peu volatil à température ambiante à partir des surfaces sèches compte tenu de sa faible pression de vapeur, et encore moins volatil à partir des surfaces humides compte tenu de sa constante d'Henry modélisée. Le formamide en phase vapeur se dégrade dans l'atmosphère à la suite d'une réaction avec des radicaux hydroxyles d'origine photochimique. La volatilité bien que faible du formamide, l'absence de données suffisantes sur ses émissions dans l'air et son éventuel aéroportage (produit aérosol, particules en suspension, ...) nécessitent néanmoins de considérer la voie d'exposition par inhalation.

Les quelques études de toxicocinétique et de toxicité chez l'animal montrent que le formamide est facilement absorbé après des applications orale, cutanée et par inhalation.

Partant de ce postulat, les voies d'exposition à considérer pour les consommateurs divergent, notamment selon les produits. Par exemple, il convient *a priori* d'investiguer l'exposition par inhalation dès lors que le formamide entre dans la composition d'un produit émis dans l'air (aérosol, spray, pulvérisateur), par voie cutanée pour les produits visqueux, huileux et liquide, par voie orale pour les produits destinés à, ou susceptibles d'être mis en bouche (succion / mastication, léchage) ou ingérés directement. Les voies d'exposition à considérer divergent également selon les populations cibles. Par exemple chez l'enfant en bas âge, la voie d'exposition orale peut être accentuée par son comportement : contacts main-bouche, succion, mastication, léchage, ingestion directe. Jusqu'à l'âge de 6 ans, ces comportements sont probables, et plus particulièrement jusqu'à l'âge de 3 ans. La voie d'exposition cutanée peut également être favorisée chez l'enfant en bas âge du fait de ses déplacements au sol et de sa position fréquemment allongée.

Concernant spécifiquement les jouets en mousse « tapis-puzzle », les voies d'exposition potentielles au formamide sont considérées comme plus importantes par mise bouche (sans ingestion directe) et inhalation chez l'enfant, sous réserve de sa bioaccessibilité, la voie cutanée étant considérée comme marginale en comparaison. Pour l'adulte et en particulier la femme enceinte, seule l'inhalation est jugée pertinente.

Enfin, les données de concentrations dans l'air de formamide émis par les jouets en mousse « tapis-puzzle » disponibles à ce jour sont jugées insuffisantes pour permettre une évaluation des expositions et des risques par inhalation. En particulier, les résultats des études réalisées en Belgique ne permettent pas en l'état d'estimer les expositions. Enfin, il n'y a pas de données concernant la migration vers la salive de formamide à partir de jouets en mousse « tapis-puzzle » qui permettraient une évaluation des expositions et des risques après mise en bouche (sans ingestion directe). Il n'existe pas de protocole standardisé pour réaliser ce type d'études.

En l'état, les travaux conduits à ce jour par l'Anses ne permettent en aucun cas de connaître les niveaux d'exposition au formamide pour les populations les plus concernées par l'usage des « tapis-puzzles » (enfants, femmes enceintes), et donc d'en conclure à la présence ou non d'un risque pour leur santé. Tel sera l'objet des travaux en cours et qui seront rendus d'ici juillet 2011.

7.2 Suites à donner

Les travaux réalisés à ce jour ont permis de :

- confirmer la présence de formamide dans certains jouets en mousse « tapis-puzzles », pour l'essentiel fabriqués en Asie ;
- cerner les principaux usages du formamide ;
- préciser les dangers du formamide au travers de l'ensemble des données bibliographiques disponibles et d'en déduire des valeurs toxicologiques utiles à l'évaluation des risques sanitaires, mais également de mettre en avant le manque de connaissances scientifiques concernant en particulier les effets sur la fertilité chez l'enfant et le potentiel cancérigène.

Les travaux en cours visent désormais à renseigner l'exposition au formamide au travers des « tapis-puzzle », élaborer des scénarios d'exposition et évaluer les risques pour la santé, notamment chez les enfants et femmes enceintes. Dans ce cadre, deux études sont en cours :

- l'une, en collaboration avec le CSTB, pour évaluer l'exposition par inhalation, au travers de la mesure d'émissions dans l'air de formamide libéré par les « tapis-puzzle » ;

- l'autre avec le laboratoire SCL de Marseille de la DGCCRF, pour évaluer l'exposition par mise en bouche des « tapis-puzzle » par l'enfant (suction, mastication), au travers de la mesure de migration de formamide vers la salive.

L'Agence s'appuiera sur le résultat de ces mesures pour émettre un avis et des recommandations aux pouvoirs publics, d'ici juillet 2011.

Enfin, il convient de signaler que l'agence transmettra le résultat de ses travaux aux autorités compétentes pour leur permettre d'examiner les conséquences qu'il conviendrait d'en tirer dans le cadre de la révision prévue pour 2013 de la directive « jouets », mais également en ce qui concerne la classification de la substance formamide, dans le cadre du règlement CLP et Reach.

8 Bibliographie

ACPP (Association canadienne des producteurs pétroliers). 2008. Plan de gestion des produits chimiques. Approche pour le secteur pétrolier. Renseignements sur les boues de forage. 15 août 2008. Renseignements fournis à Environnement Canada par l'Association canadienne des producteurs pétroliers.

Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). 2011. Avis du 14 janvier 2011 relatif à la proposition d'une liste de substances éligibles à l'identification SVHC « substance hautement préoccupante » au titre de l'article 57 du règlement (CE) n°1907/2006 (REACH) concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, et pouvant éventuellement être soumises au régime de l'autorisation.

<http://www.anses.fr/ET/DocumentsET/REACH2010sa0315.pdf>

AOPWIN (Atmospheric Oxidation Program for Windows, modèle d'estimation). 2000. Version 1,91. Washington (DC): US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. Consultable sur le site : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

Arimoto S, Nakano N, Ohara Y, Tanaka K, Hayatsu H. 1982. A solvent effect on the mutagenicity of tryptophan-pyrollysate mutagens in the *Salmonella*/mammalian microsome assay. *Mutat Res* 102(2): 105–112. Cité dans (Santé Canada, 2009)

Azum-Gelade MC. 1974. Contribution à l'étude du mécanisme d'action toxique de le formamide et de ses dérivés *N*-méthyles et *N*-éthyles. Thèse. L'Université Paul Sabatier de Toulouse. Cité dans (Kennedy, 1986).

BASF. 1963. In house study. Report on the preliminary industrial toxicology examinations. Test No. XIII/18. Report of 3/26/63. Ludwigshafen (DE): BASF AG. Cité dans (Kennedy, 1986), (BIBRA, 1990) et (OCDE, 2007).

BASF. 1973a. Report on the examination of commercially available ink (black) for teratogenic effects in mice by percutaneous application of the 8th post-coitum. Project No. XXII/341. Document No. 40-8257003. Washington (DC): US Environmental Protection Agency. Cité dans (Santé Canada, 2009).

BASF. 1973b. Report on the examination of commercially available ink (black) for teratogenic effects in mice by percutaneous application of the 13th post-coitum. Project No. XXII/341. Document No. 40-8257003. Washington (DC): US Environmental Protection Agency. Cité dans (Santé Canada, 2009).

BASF. 1974a. Bericht über die prüfung von Formamid und Acetamid auf teratogene Wirkung an Ratten nach oraler application. Ludwigshafen (DE): BASF AG, Department of Toxicology. Unpublished study report No. XIX/197, September 24, 1974. Cité dans (Santé Canada, 2009).

BASF. 1974b. Bericht über die prüfung von Formamid und Acetamid auf teratogene Wirkung an Mäusen nach oraler application. Ludwigshafen (DE): BASF AG, Department of Toxicology. Unpublished study report No. XIX/197, September 24, 1974. Cité dans (Santé Canada, 2009).

BASF. 1974c. Bericht über die prüfung von formamid auf teratogene wirkung an ratten nach wiederholter, arbeitstaglicher, percutaner application. Ludwigshafen (DE): BASF AG, Department of Toxicology. Unpublished study report, September 24, 1974. Cité dans (Santé Canada, 2009).

BASF. 1978. Bericht über die Toxizität von formamid im 4-wochen-sondierungsversuch an der Ratte. Ludwigshafen (DE): BASF AG. Unpublished report No. XXV/408, March 28, 1978. Cité dans (OCDE, 2007).

BASF. 1983. Cover letter and English translation of "Report on the examination of formamide for teratogenic effects in rats after oral application." Wyandotte (MI): BASF Wyandotte Corporation, January 11, 1983. NTIS No.: OTS0512663. Cité dans (Santé Canada, 2009).

BASF. 1985. Report on the study of the subchronic dermal toxicity of formamide in rats after 3 months' administration. Projet no 38H0294/8255. Ludwigshafen (DE) : BASF AG, Département de

- toxicologie. Rapport d'étude non publié numéro 82/294, 25 mars 1985. Cité dans (Santé Canada, 2009).
- BASF. 1988. Subchronic dermal toxicity of formamide. BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen (DE). Rapport d'étude non publié. Cité dans (Kennedy, 2001).
- BASF. 2001. Cytogenetic study *in vivo* with formamide in the mouse micronucleus test, single intraperitoneal administration. Project No. 26M0896/004160. Ludwigshafen (DE): BASF AG, Department of Toxicology. Unpublished report No. 00/0896-1. Cité dans (OCDE, 2007) et (Santé Canada, 2009).
- BASF. 2003. The low pH 6.7 *in vitro* cell transformation assay with formamide in Syrian hamster embryo cell (SHE assay). Project No. 90M0896/004200. Ludwigshafen (DE): BASF AG, Department of Toxicology. Unpublished report No. 00/0896-2. Cité dans (OCDE, 2007) et (Santé Canada, 2009).
- BASF. 2005. Formamides. Hansjörg Bipp, BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Federal Republic of Germany (Chaps. 1-4). Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 10.1002/14356007.a12 001.
- Bidleman TF. 1988. Atmospheric processes. *Environ Sci Technol*; 22: 361–367.
- Chanh PH, Xuong ND, Azum-Gelade MC. 1971. Toxicological study of formamide and its N-methyl and N-ethyl derivatives. *Therapie*; 26(3): 409-24. Cité dans (OEHHA, 1997).
- Corn Refiners Association, Inc. 2006. Citric acid analysis: moisture. Analytical Methods of the Member Companies of the Corn Refiners Association, Inc. Téléchargé par Santé Canada le 26 janvier 2009 sur le site <http://www.corn.org/methods/L-6.pdf>
- CSTEE (Scientific Committee on toxicity, ecotoxicity and the environment). 2004. Opinion of the CSTEE on the assessment of the bioavailability of certain elements in toys. European Commission, Health and Consumer Protection Directorate-General, Brussels, Belgium.
- Danish EPA (Danish Environmental Protection Agency). 2005. Migration and health assessment of chemical substances in surface treated wooden toys. Survey of Chemical Substances in Consumer Products, No. 60. Rapport du Danish Technological Institute, Chemistry and Water technology.
- DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational Standards). 1995. Formamide and dimethylformamide. Health based recommended occupational exposure limits. La Haye (Pays-Bas): Comité d'experts néerlandais sur les normes professionnelles, un comité du Conseil de la santé des Pays-Bas. Publication no 1995/08WGD.
- DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes). 2011a. Référence :T006993 - dossier 12.126 du 5 août 2010. Données non publiées transmises par la DGCCRF à l'Anses le 4 janvier 2011.
- DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes). 2011b. TN 309 CGG - tapis de sol et tapis-puzzles pour jeunes enfants contenant du formamide. Rapport d'étape du 3 janvier 2011 du laboratoire SCL de Marseille et addendum technique du 11 février 2011 au rapport d'étape du 3 janvier 2011, non publiés, transmis par la DGCCRF à l'Anses respectivement les 4 janvier 2011 et 11 février 2011.
- Du Pont Company. 1982. Toxicity tests on formamide, with cover letter dated 08/18/82. Document No. 40-8357013. Washington (DC): US Environmental Protection Agency. Cité dans (Santé Canada, 2009).
- Dupont Company. 1987. Inhalation Approximate Lethal Concentration of Formamide. Laboratoire Haskell. Données non publiées. Cité dans (Kennedy, 2001).
- ECB (European Chemicals Bureau). 1999. Classification et étiquetage du formamide. Dossier ECB 59/98 de classification et étiquetage des substances dangereuses selon la directive 67/548/EEC, non publié.
- ECB (European Chemicals Bureau). 2000. IUCLID dataset for formamide (no CAS 75-12-7). Accès : <http://ecb.irc.it/IUCLID-Data-Sheet/75127.pdf>
- ECT (Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology). 1980. Formis acids and derivatives (formamide). Dans : *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 3rd ed, NY, NY: Wiley Interscience 11:258-262.

- Eisenreich SJ, Looney BB, Thornton JD. 1981. Airborne organic contaminants in the Great Lakes ecosystem. *Environ. Sci. Technol.*; (15): 30-8.
- EN 71-3. European Committee for Standardization (CEN), Safety of toys - Part 3: Migration of certain elements. CEN, Brussels, Belgium, 94.
- Environnement Canada. 1988. Données liées à la Liste intérieure des substances (LIS), 1984-1986, recueillies en vertu du paragraphe 25(1) de la LCPE (1988) Basé sur : Substance à inscrire sur la Liste intérieure [guide] 1988. Données préparée par : Environnement Canada.
- Environnement Canada. 2008. Données concernant les substances recueillies en vertu de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1999, article 71 : Avis concernant les substances du groupe 5 du Défi. Données préparées par : Environnement Canada, Division des substances existantes.
- ESIS (European Substances Information System) [base de données sur Internet]. [date inconnue]. Bureau européen des produits chimiques (ECB). [consulté en août 2009] Consultable sur le site <http://ecb.jrc.it/esis/>
- Fail PA, George JD, Grizzle TB, Heindel JJ. 1998. Formamide and dimethylformamide: reproductive assessment by continuous breeding in mice. *Reprod Toxicol* 12(3): 317-332.
- FAO et OMS. 2010. Joint FAO/WHO Expert Meeting to Review Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A. Summary Report including Report of Stakeholder Meeting on Bisphenol A. 1-5 November 2010. Ottawa, Canada. 59 pages.
- FINAP (Fédération INTERNationale des fabricants et transformateurs d'Adhésifs et Thermocollants sur papiers et autres supports). 2001. Manuel Technique FINAT 6^{ème} édition. La Haye, Pays-Bas. Consultable sur le site : <http://www.etika.it/servizi/finat/thfrans.pdf>
- Fouremant P, Mason JM, Valencia R, Zimmering S. 1994. Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. X. Results of 70 coded chemicals tested for the National Toxicology Program. *Environ Mol Mutagen* 23: 208-227.
- Freeman AE, Weisburger EK, Weisburger JH, Wolford RG, Maryak JM, Huebner RJ. 1973. Transformation of cell cultures as an indication of the carcinogenic potential of chemicals. *J Natl Cancer Inst* 51: 799-808. Cité dans (OCDE, 2007) et (Santé Canada, 2009).
- Gamero-Castaño M, Fernández de la Mora J. 2000. Direct measurement of ion evaporation kinetics from electrified liquid surfaces. *J. Chem. Phys.* 113, 815-832.
- Gautheron P, Dukic M, Alis D, Sina JF. 1992. Bovine corneal opacity and permeability test: an in vitro assay of ocular irritancy. *Fundam. Appl. Toxicol.*; 18: 442. Cité dans (Kennedy, 2001).
- George JD, Price CJ, Marr MC, Myers CB, Jahnke GD. 2000. Evaluation of the developmental toxicity of formamide in Sprague-Dawley (CD) rats. *Toxicol Sci* 57(2): 284-291.
- George JD, Price CJ, Marr MC, Myers CB, Jahnke GD. 2002. Evaluation of the developmental toxicity of formamide in New Zealand White rabbits. *Toxicol Sci* 69(1): 165-174.
- Gleich J. 1974. The influence of simple acid amides on fetal development of mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol* 282(Suppl): R25. Cité dans (Santé Canada, 2009).
- Groot ME, Lekkerkerk MC, Steenbekkers LPA. 1998. Mouthing behaviour of young children, Agricultural University Wageningen, Household and Consumer Studies.
- Hohn A. 1994. Dans : *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 4th ed NY, NY: Wiley Interscience 11:960.
- Howard P., éditeur. 1993. Formamide Dans : *Handbook of Environmental Fate and Exposure Data for Organic Compounds.*, vol IV. Solvents. Boac Raton (FL): Lewis Publishers, p. 305-310.
- ICH (International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceutical for human use). (1997). ICH Harmonised Tripartite Guideline, Impurities: Guideline for residual solvents. Recommandé pour adoption à l'étape 4 du processus ICH le 17 juillet 1997 par le *ICH Steering Committee*.
- INERIS (Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques). 2011. Identification de produits de consommation ou d'articles pouvant générer une exposition pour la population générale

au formamide en France. Rapport provisoire N° DRC-11-119702-02566A du 22 février 2011 transmis à l'Anses le 25 février 2011, non publié. INERIS, Verneuil-en-Halatte (France).

INERIS. (2010). Fiche de données substance formamide. Portail substances chimiques, fiche créée le 24 novembre 2008, mise à jour le 9 août 2010. Consultable sur le site : <http://www.ineris.fr/substances/fr/substance/1010>

Juberg, DR, Alfano K, Coughlin RJ, Thompson KM. 2001. An observational study of object mouthing behavior by young children. *Pediatrics*; (107): 135-142.

Karpe P, Kirchner S, Rouxel P. 1995. Thermal desorption-gas chromatography-mass spectrometry-flame ionization detection-sniffer multi-coupling: A device for the determination of odorous volatile organic compounds in air. *J. Chromatogr. A* 708: 105–114.

Kennedy GL. 1986. Biological effects of acetamide, formamide, and their monomethyl and dimethyl derivatives. *Crit. Rev. Toxicol.* 17(2): 129-182.

Kennedy GL. 2001. Biological effects of acetamide, formamide, and their mono and dimethyl derivatives: an update. *Crit. Rev. Toxicol.* 31(2): 139-222.

Kestell P, Threadgill MD, Gescher A, Gledhill AP, Shaw AJ, Farmer PB. 1987. An investigation of the relationship between the hepatotoxicity and the metabolism of N-alkylformamides. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*; 240, 265. Cité dans (Kennedy, 2001).

Leifer A. 1993. Determination of Rates of Reaction in the Gas-Phase in the Troposphere. Theory and Practice. 5. Rate of indirect photoreaction. Washington (DC): US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics. EPA/744/R-93/001; no NTIS : PB93-149334.

Merkle J, Zeller H. 1980. Studies on acetamides and formamides for embryotoxic and teratogenic activities in the rabbit. *Arzelmittelforschung* 30: 1557-1562.

Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E. 1986. Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen* 8(Suppl 7): 1–119. Cité dans (Santé Canada, 2009).

MRI (Midwest Research Institute). 1998. Toxicokinetics of formamide in rodents. Rapport final amendé du 4 décembre 1998. MRI Projet numéro 4300. MRI Tâche numéro 468. Parrainé par le National Institute of Environmental Health Sciences. Cité dans (Santé Canada, 2009) et (OCDE, 2007).

NTP (US National Toxicology Program). (1992): Reproductive toxicity of formamide, CAS no. 75-12-7) in CD- 1 Swiss Mice. NTP study no. RACB90005. Department of Health and Human Services, National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology Program (<http://ntp-server.niehs.nih.gov>).

NTP (US National Toxicology Program). 1997. 14-day gavage toxicity study of formamide in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice, Batelle Study n° G663012A. Août 1997. Cité dans (Kennedy, 2001).

NTP (US National Toxicology Program). 1998. Developmental toxicity evaluation of formamide (CAS No. 75-12-7) administered by gavage to Sprague-Dawley (CD) rats on gestational days 6 through 19. Final Study Report (30 décembre 1998). Research Triangle Park (NC): U.S. Department of Health and Human Services, National Toxicology Program. Numéro NTIS : PB99-139701.

NTP (US National Toxicology Program). 2001. Developmental toxicity evaluation of formamide (CAS No. 75-12-7) administered by gavage to New Zealand White rabbits on gestational days 6 through 29. Final Study Report (8 mars 2001). Research Triangle Park (NC): U.S. Department of Health and Human Services, National Toxicology Program. Numéro NTIS : PB2001-104060.

NTP (US National Toxicology Program). 2008. Toxicology and carcinogenesis studies of formamide (CAS No. 75-12-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Research Triangle Park (NC): U.S. Department of Health and Human Services, National Toxicology Program. NTP TR 541.

Nyska A, Haseman JK, Kohen R, Maronpot RR. 2004. Association of liver hemangiosarcoma and secondary iron overload in B6C3F1 mice - the National Toxicology Program experience. *Toxicol Pathol*; 32: 222-228.

OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques). 2007. SIDS Initial Assessment Meeting 24: Formamide (CAS No 75-12-7). Paris (FR): OCDE, Environment Directorate.

Conclusions consultables sur le site : <http://webnet.oecd.org/hpv/ui/handler.axd?id=9480d07c-2dea-4948-8ac4-6e9655f96b14>

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency). 1997. Chemicals Prioritized for Consideration for Developmental/Reproductive Toxicity Evaluation. San Diego (CA): California Environmental Protection Agency, Office of Environmental Health Hazard Assessment. [cité le 25 septembre 2008]. Consultable sur le site : <http://www.oehha.ca.gov/prop65/pdf/Group3.pdf>

Oettel H, Froberg H. 1964. Teratogenic action of elementary acid amides in experiments with animals. *Naunyn Schmiedelberg Arch Exp Pathol Pharmacol* 247: 363. Cité dans (Kennedy, 1986) et (Santé Canada, 2009).

Pillar Technologies. 2008. Ink, Dynes, Pens. Hartland (WI): Pillar Technologies. [cité le 31 octobre 2008]. Consultable sur le site : http://www.pillartech.eu/documents/Pens_Inks_E.pdf

Price, c.J., Marr, M.C., Myers, c.B. and Jahnke, G.D. (1999) Developmental toxicity evaluation of formamide administered to rats on gestational days (gd) 6 through 19. *Teratology*, 59, 412.

RIVM. 2008. Chemicals in Toys, A general methodology for assessment of chemical safety of toys with a focus on elements. RIVM report 320003001/2008. National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), P.O. Box 1 3720 BA Bilthoven (Pays-Bas).

RTI (Research Triangle Institute). 1996. Disposition of ¹⁴C-formamide in the rat, the mouse following i.v. administration or nose-only inhalation exposure. Sponsorisé par le National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services. Research Triangle Park (NC): RTI. Cité dans (OCDE, 2007).

Sanders FK. 1972. Topics in chemical carcinogenesis. Proceedings of the 2nd Symposium. Nakaha W, editor. Baltimore (MD): University Park Press. p. 429. Cité dans (Santé Canada, 2009).

Santé Canada. 1998. Exposure factors for assessing total daily intake of Priority Substances by the general population of Canada. Rapport non publié. Ottawa (Ont.), Santé Canada, Direction de l'hygiène du milieu. Cité dans (Santé Canada, 2009).

Santé Canada. 2005. L'essai Genequence Listeria Monocytogenes pour la détection de Listeria monocytogenes dans une variété d'aliments. Ottawa (Ont.), Santé Canada, Bureau des dangers microbiens, Direction des aliments. [cité le 29 janvier 2009]. Consultable sur le site : <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/res-rech/analy-meth/micorbio/volume3/mflp-14-fra.php>

Santé Canada. 2007. Preuves attestant de la qualité des produits de santé naturels finis. Ottawa (Ont.), Santé Canada, Direction des produits de santé naturels. Consultable sur le site : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/eq-paq-fra.php#2432>

Santé Canada. 2009. Évaluation préalable pour le Défi concernant le Formamide, Numéro de registre du Chemical Abstracts Service 75-12-7. Rapport d'août 2009 consultable sur le site : http://www.ec.gc.ca/substances/ese/fre/challenge/batch5/batch5_75-12-7_fr.pdf

Seemann J, Neumann W, Woelcke U. 1976. Analysis of felt tip pen inks for formamide and methylformamide. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Prophyl Ergonomie* 26(9): 198. Résumé en ligne seulement.

SRC (Syracuse Research Corporation). 1988. Support for chemicals nomination and selection process of the National Toxicology Program. Executive summary of data formamide (75-12-7). NIEHS Contract No. N01-ES-85218, 18 novembre 1988. Bethesda (MD): US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Environmental Health Sciences.

Stula EF, Krauss WC. 1977. Embryotoxicity in rats and rabbits from cutaneous application of amide-type solvents and substituted ureas. *Toxicol Appl Pharmacol* 41: 35–55. Cité dans (DECOS, 1995).

Tanaka M, Levy J, Terada M, Breslow R, Rifkind RA, Mark PA. 1979. Induction of erythroid differentiation in murine virus-infected erythroleukemia cells by highly polar compounds. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 72 (1003).

Thiersch JB. 1962. Effects of acetamides, formamides on the rat litter *in utero*. *J Reprod Fertil* 4: 219–220. Cité dans (Kennedy, 1986).

Thiersch JB. 1971. Investigations into the differential effect of compounds on rat litter and mother. *Congenital malformations of mammals*, Masson and Cie, Paris, 113. Cité dans (Kennedy, 1986).

TNO BIBRA International Ltd. 1990. Toxicity Profile: Formamide Carshalton, Surrey (Grande-Bretagne): TNO BIBRA International Ltd. P. 1-7.

US EPA (US Environmental Protection Agency). 1982. Tenth Report of the Interagency Testing Committee to the Administrator: Receipt of the report and requests for comments regarding priority list chemicals. Fed Regist 47(101): 22592–22593.

US EPA (US Environmental Protection Agency). 1983. Formamide; Response to the Interagency Testing Committee. Fed Regist 48(100): 23098–23102.

US EPA (US Environmental Protection Agency). 1986. Decision not to test formamide. Fed Regist 51(39): 6929–6933.

US EPA (US Environmental Protection Agency). 2008. Child-Specific Exposure Factors Handbook, 2008. Consultable sur le site : <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=199243>

VICH (International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products). 2000. Impurities: Residual Solvents in New Veterinary Medicinal Products, Active Substances and Excipients. Consultable sur le site : http://www.vichsec.org/pdf/2000/GI18_st7.pdf

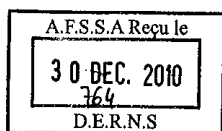
Von Kreybig T, Preussmann R, Schmidt W. 1968. Chemische konstitution und teratogene wirkung bei der ratte. *Arzneimittelforschung* 18: 645–657. Cité dans (Kennedy, 1986).

Warheit DB, Kinney LA, Carakostas MC, Ross PE. 1989. Inhalation toxicity study of formamide in rats. *Fundam Appl Toxicol* 13: 702-713.

Zaeva GN, VinogradovaKL, Savina MY, Osipenko NI. 1967. Toxicity of formamide. *Toksikol Novykh Prom Kim Veshchestv* 9: 163 (en russe). Cité dans (DECOS, 1995).

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine



2010 -SA- 0 3 0 2

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA CONCURRENCE,
DE LA CONSOMMATION ET DE LA RÉPRESSION DES FRAUDES
59, BD VINCENT AURIOL TELEDOD
75703 PARIS CEDEX 13

PARIS, LE 23 DEC. 2010

20101222_Saisine ANSES Formamide
Réf : Dossier n°E3/2010/12/12722

La Directrice générale de la concurrence, de la
consommation et de la répression des fraudes

à

Affaire suivie par Loïc Buffard
Bureau : E3
Téléphone : 01 44 97 23 43
Télécopie : 01 44 97 06 51
Mél. : e3@dgccrf.finances.gouv.fr

ARRIVEE DG

DATE : 29 DEC. 2010

N° COURRIER : 10-1419

M le Directeur général

Agence nationale de sécurité sanitaire de
l'alimentation, de l'environnement et du travail,

27-31 avenue du Général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex

*Saisine
/ DGA / JNO / NTZ
/ Ch. Pouliselle
/ G-Rovira*

Objet : Saisine relative au formamide dans les jouets en mousse

J'ai l'honneur de vous faire parvenir une saisine relative à la présence de formamide dans les jouets en mousse, tout particulièrement ceux dit « tapis-puzzles ».

Par arrêté en date du 14 décembre 2010, la commercialisation de ces tapis-puzzles contenant du formamide a été suspendue pour trois mois.

Cette suspension temporaire doit permettre d'établir précisément le risque pour les consommateurs compte tenu, d'une part, des teneurs en formamide effectivement rencontrées dans ces produits, et, d'autre part, des conditions physico-chimiques pouvant limiter ou non la migration de cette substance et donc l'exposition des consommateurs. Le cas échéant, des limites adéquates permettant de maîtriser les éventuels risques résiduels devront être fixées.

L'expertise de l'ANSES est plus particulièrement souhaitée sur les points suivants :

- évaluer les dangers du formamide, en particulier pour les enfants et les femmes enceintes ;
- identifier les produits conduisant à une exposition des enfants et femmes enceintes au formamide ;
- évaluer la part de cette exposition due aux jouets en mousse ;
- étudier la pertinence et le cas échéant les modalités d'une limite maximale pour la teneur en formamide dans les jouets.

Vous trouverez ci-jointe une note précisant le contexte ainsi que les questions précises sur lesquelles je sollicite votre expertise.

Je vous remercie de bien vouloir m'accuser réception de la présente demande en me précisant le ou les comités d'experts spécialisés qui sont saisis du dossier.

La suspension de commercialisation des tapis-puzzles ayant été prononcée pour trois mois, il me serait agréable de recevoir votre avis avant le 1^{er} mars 2011.

Nathalie Homobono
NATHALIE HOMOBONO





SAISINE RELATIVE AU FORMAMIDE DANS LES JOUETS EN MOUSSE

1. BASE LÉGALE DE LA SAISINE

Article L.1313-3 du code de la Santé publique.

2. DÉLAI DE RÉPONSE SOUHAITÉ

1^{er} mars 2011, la suspension de commercialisation des tapis puzzles contenant du formamide, instaurée par l'arrêté du 14 décembre 2010, expirant le 14 mars 2011.

3. COORDONNÉES DES CONTACTS À LA DGCCRF

Le dossier est coordonné à la DGCCRF par le bureau E3 « biens de consommation » e3@dgccrf.finances.gouv.fr

Les communications électroniques devront être envoyées aux adresses suivantes :

e3@dgccrf.finances.gouv.fr; loic.buffard@dgccrf.finances.gouv.fr; serge.piccolo@dgccrf.finances.gouv.fr; c2@dgccrf.finances.gouv.fr

4. PROBLÉMATIQUE

Des tests initiés en Belgique en 2009 ont mis en évidence la présence de formamide (n° CAS 75-12-7) dans des jouets en mousse dits « tapis-puzzles », semble-t-il majoritairement constitués d'Éthylène Vinyle Acétate (EVA).

Selon la directive 67/548/CEE, le formamide est classé reprotoxique de catégorie 2, avec la phrase de risque R61 (reprotoxique 1B au sens du règlement dit « CLP »).

Face à l'incertitude relative au risque réel pour les consommateurs, la commercialisation des tapis-puzzles en mousse contenant du formamide a été suspendue en France pour trois mois, par arrêté du 14 décembre 2010 publié au Journal officiel le 16 décembre 2010 (N° NOR EFIC1032163A).

Cette période de trois mois doit permettre une évaluation plus précise du risque pour les consommateurs, objet de la présente saisine.

5. ÉLÉMENTS DE CONTEXTE

5.1 CADRE RÉGLEMENTAIRE EN VIGUEUR POUR LES SUBSTANCES CHIMIQUES DANS LES JOUETS

La sécurité des jouets est encadrée par le décret n° 89-662 modifié. L'annexe II partie II point 3 de ce décret prévoit les exigences essentielles en matière de composition chimique.



En particulier, le 1° dispose que :

« 1° Les jouets doivent être conçus et fabriqués de manière à ne pas présenter de risques pour la santé ou de blessures par ingestion, inhalation ou contact avec la peau, les muqueuses ou les yeux.

En tout cas, ils doivent respecter les législations communautaires appropriées relatives à certaines catégories de produits ou visant l'interdiction, la limitation d'usage ou l'étiquetage de certaines substances et préparations dangereuses. »

S'agissant des substances dangereuses, le 3° fixe un principe général :

« 3° Les jouets ne doivent pas contenir de substances ou préparations dangereuses au sens des directives C.E.E. n° 67-548 et C.E.E. n° 88-379 dans des quantités risquant de nuire à la santé des enfants qui les utilisent. »

Le formamide ne fait pas partie des substances faisant l'objet d'une réglementation particulière dans les jouets (contrairement aux métaux lourds, phtalates, colorants azoïques, etc.).

5.2 CADRE RÉGLEMENTAIRE À VENIR POUR LES SUBSTANCES CHIMIQUES DANS LES JOUETS

La directive 2009/48/CE relative à la sécurité des jouets a été transposée en droit français par le décret n° 2010-166 et l'arrêté du 24 février 2010 (N° NOR ECEI1004395A).

En vertu des dispositions applicables au 20 juillet 2013, le formamide, sauf modification réglementaire ou fixation de concentrations spécifiques, sera a priori autorisé dans les jouets à hauteur de 5000 mg/kg (application combinée du décret 2010-166 Annexe I partie III point 4. a), arrêté du 24 février 2010 Annexe II partie II et arrêté du 9 novembre 2004 définissant les critères de classification et les conditions d'étiquetage et d'emballage des préparations dangereuses, Annexe II partie B point 6).

5.3 CADRE RÉGLEMENTAIRE TEMPORAIRE POUR LES TAPIS-PUZZLES CONTENANT DU FORMAMIDE

À ce jour et à la connaissance des autorités françaises, des mesures restrictives de commercialisation des tapis-puzzles contenant du formamide ont été prises par les autres États membres suivants : Belgique (arrêté ministériel publié le 16 décembre 2010), Luxembourg (arrêté ministériel du 17 décembre 2010), Italie (courrier du ministère de la santé en date du 17 décembre 2010).

6. QUESTIONS SUR LESQUELLES UN AVIS EST ATTENDU

Des travaux de l'Anses sont attendus sur les points suivants :

- A) Transmettre une synthèse des dangers présentés par le formamide, incluant notamment l'effectivité du danger R61 « risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant », pour la population cible des enfants.
- B) Identifier les voies d'exposition (orale, respiratoire, cutanée) les plus préoccupantes.
- C) Identifier les usages (articles et préparations) conduisant à une exposition des enfants ou des femmes enceintes au formamide et caractériser ces expositions.
- D) Identifier les substituts au formamide ainsi que les données disponibles sur les dangers qu'ils présentent.
- E) Évaluer la part d'exposition au formamide liée aux jouets en mousse, par rapport à l'exposition globale.
- F) Identifier si le vieillissement des produits est susceptible d'influencer notablement le niveau d'exposition, soit en le diminuant (baisse des émissions liées à la volatilité, etc.), soit en l'augmentant (évolution du matériau favorisant la migration du formamide, etc.), ou, à défaut, proposer une méthodologie permettant d'évaluer cette influence du vieillissement.

- G) Identifier si l'exposition des enfants semble susceptible de varier significativement avec l'âge compte tenu de l'évolution de leur mobilité et de leur comportement (mise à la bouche, etc.).
- H) Recommandation pour la mise en place d'une mesure de gestion des risques du formamide dans la réglementation relative aux jouets, et notamment sur une teneur maximale en formamide dans les tapis-puzzles, en adéquation avec les capacités de recherche analytique actuelles. Le cas échéant, la pertinence de limites liées à la classe d'âge des enfants sera précisée.

Annexe 2: Lettre de réponse à la saisine



Direction générale

Direction de l'Évaluation des
Risques

Madame Nathalie HOMOBO
**Directrice générale de la concurrence, de la
consommation et de la répression des fraudes**
59, boulevard Vincent Auriol Teledoc
75703 Paris Cedex 13

Maisons-Alfort, le **27 JAN. 2011**

Dossier suivi par :
Matteo REDAELLI
Guillaume BOULANGER

Ligne directe :
01 56 29 18 86
01 56 29 18 93

E-mail :
matteo.redaelli@anses.fr
guillaume.boulangier@anses.fr

N. Réf. : MR/MM/VQ - **N° 031**

V. Réf. :

Objet : Saisine relative au formamide dans les jouets en mousse
Ref : Dossier n°E3/2010/12/12722

Madame la Directrice générale,

Nous accusons réception de votre courrier du 23 décembre 2010, joint en annexe, sollicitant l'expertise de l'agence sur la présence de formamide dans des produits de consommation en particulier dans les jouets en mousse, et pouvant conduire à une exposition des femmes enceintes et des enfants. Des informations ont déjà été réunies à partir de la littérature scientifique et des échanges avec différentes parties prenantes (DGCCRF, INERIS, laboratoires, fédérations professionnelles, fabricants, importateurs) qui nous permettront d'ici le 1er mars 2011, de vous fournir des éléments de réponse aux points suivants annexés à votre courrier du 23 décembre 2010 :

- a. Transmettre une synthèse des dangers présentés par le formamide, incluant notamment l'effectivité du danger R61, pour la population cible des enfants ;
- b. Identifier les voies d'exposition les plus préoccupantes (orale, respiratoire, cutanée) ;
- c. Identifier les usages (articles et préparations) conduisant à une exposition des enfants ou des femmes enceintes au formamide et caractériser ces expositions.

Le rapport qui vous sera adressé prendra en compte l'état des connaissances et des données disponibles notamment sur les usages et les expositions des personnes, dont nous savons déjà qu'elles sont lacunaires.

Des travaux sont également entrepris pour répondre au point d) identifier les substituts au formamide ainsi que les données disponibles sur les dangers qu'ils présentent. Néanmoins, les réponses qui pourraient y être apportées dans le délai souhaité risquent d'être très parcellaires : l'identification des substituts sera conditionnée par les usages identifiés au préalable, ainsi que par les données de premier niveau, connues et/ou accessibles aux fabricants/importateurs.

Concernant les points e),f),g) et h) de votre courrier du 23 décembre dernier, leur instruction ne peut être menée à bien que dans la mesure où les données relatives à l'émission ou la migration issues des articles concernés sont disponibles.



Or à ce jour, les données belges dont nous disposons, issues de mesures exploratoires d'émission à trois jours uniquement, sont insuffisantes. Des discussions sont en cours avec vos services en charge de l'analyse de ces tapis afin de faire réaliser des essais exploratoires de mesure d'émission et migration. Aussi, et comme évoqué lors des entretiens téléphoniques avec vos services les 21 décembre 2010 et 7 janvier 2011, il ne nous serait possible d'apporter des réponses aux questions e) à h) que dans un second temps sur la base de l'obtention de telles données.

En conclusion, nous vous proposons le calendrier de travail suivant :

- 1er mars 2011 : Rapport et avis préliminaires sur les questions a) à d). Premières réponses aux questions e) à h) conditionnées par les données qui seraient produites sur la composition, l'émission et la migration en formamide des jouets en mousse.
- début juin 2011 : Rapport et avis finaux sur l'ensemble des questions, sous réserve des données disponibles sur la composition, l'émission et la migration en formamide des jouets en mousse pour les questions e) à h).

Je vous prie de croire, Madame la Directrice générale, à l'assurance de ma considération distinguée.

Marc MORTUREUX
Directeur général

Pièce jointe : Courrier de saisine

Copies : Monsieur Didier HOUSSIN, DGS
Monsieur Laurent MICHEL, DGPR
Monsieur Jean-Denis COMBEXELLE, DGT
Madame Pascale BRIAND, DGAL

Annexe 3 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts rapporteurs par rapport au champ de la saisine

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

IP-A	Interventions ponctuelles : autres
IP-AC	Interventions ponctuelles : activités de conseil
IP-CC	Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation
IP-RE	Interventions ponctuelles : rapports d'expertise
IP-SC	Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, etc.
LD	Liens durables ou permanents (Contrat de travail, rémunération régulière ...)
PF	Participation financière dans le capital d'une entreprise
SR	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Parents salariés dans des entreprises visées précédemment)
SR-A	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Participation à conseils d'administration, scientifiques d'une firme, société ou organisme professionnel)
VB	Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme

SYNTHESE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DES RAPPORTEURS PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt	Date de déclaration des intérêts
Analyse Anses :		

BOURGEOIS Damien		25 février 2010 24 janvier 2011
	PF Plan d'épargne en entreprise, quelques actions de Rhodia	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine.	
ENRIQUEZ Brigitte		17 mai 2007 25 juin 2009 1er février 2010 02 mars 2010 02 février 2011
Analyse Anses :	Aucun lien déclaré par rapport à la saisine	

Notes



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
27-31 avenue du général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr