

## **AVIS**

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

#### **relatif à la classification européenne du formaldéhyde**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.*

*L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont rendus publics.*

---

L'Anses est chargée par les autorités françaises<sup>1</sup> de la réalisation des propositions de classification harmonisée européenne dans le cadre du règlement CLP<sup>2</sup>. Dans ce cadre, la révision de la classification du formaldéhyde figure dans le programme de travail de l'Anses.

#### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

Le formaldéhyde (CAS 50-00-0) a de multiples applications en raison de ses propriétés physicochimiques en tant que biocide, conservateur ou fixateur. Il est présent dans de nombreux produits de construction et de consommation d'usage courant (produits de produits d'ameublement, de décoration, d'entretien...) et détecté ou mesuré dans tous les environnements intérieurs à des concentrations plus ou moins élevées.

Le formaldéhyde fait actuellement l'objet d'un classement européen harmonisé comme cancérigène suspecté (Carc. 2 – H351 suivant selon les critères du CLP).

Les travaux du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) de juin 2004 ont conclu que le formaldéhyde est « cancérigène pour l'homme » (groupe 1) sur la base de l'induction de tumeurs du nasopharynx, comme présenté dans leur monographie de 2006. Suite à cette évaluation, une proposition de révision de ce classement en catégorie 1A (selon le CLP) sur la base des tumeurs du nasopharynx a été soumise au niveau européen en juillet 2005. Les discussions ont été suspendues dans l'attente de données

---

<sup>1</sup> Protocole d'accord du 23 juillet 2009 signé entre l'Etat représenté par la Direction Générale de la Prévention et des Risques, la Direction Générale du Travail et la Direction Générale de la Santé et l'Afsset, qui définit les modalités d'organisation de l'expertise nécessaire à la mise en œuvre des règlements REACH et CLP.

<sup>2</sup> Règlement 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le Règlement (CE) n° 1907/2006.

complémentaires, de l'élaboration des positions des autres états membres et du changement de réglementation suite à la mise en place du règlement CLP.

Le CIRC a de nouveau évalué la cancérogénicité du formaldéhyde en octobre 2009 et a confirmé son avis que le formaldéhyde est « cancérogène pour l'homme » (groupe 1) sur la base de l'induction de tumeurs du nasopharynx et a également ajouté les leucémies comme cancer reconnu chez l'homme (monographie correspondante pas encore publiée). Par ailleurs, la publication de nouvelles données sur le formaldéhyde et la mise en place de nouvelles procédures d'harmonisation au niveau européen dans le cadre de l'Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA) ont permis de relancer le dossier français de révision de la classification du formaldéhyde.

Une nouvelle expertise de la classification du formaldéhyde a donc été lancée dans l'objectif de mettre à jour cette évaluation en considérant les nouvelles données disponibles et de soumettre si cela s'avérait nécessaire une proposition de révision de la classification à l'ECHA au plus tard le 30 septembre 2010.

Pour répondre aux nouvelles règles du CLP de cibler l'harmonisation des propriétés les plus préoccupantes (propriétés Cancérogène/Mutagène/toxique pour la Reproduction (CMR) ou de sensibilisation respiratoire), l'expertise a porté uniquement sur l'évaluation de la classification pour les effets cancérogènes et mutagènes du formaldéhyde.

## **2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE**

Le cadre réglementaire de l'évaluation de la classification des substances chimiques est fixé par le règlement CLP qui définit des critères de classification. Un format spécifique<sup>3</sup> et un guide méthodologique<sup>4</sup> pour l'élaboration d'une proposition de classification harmonisée sont aussi disponibles au niveau européen sur le site Internet de l'ECHA ([www.echa.europa.eu](http://www.echa.europa.eu)).

L'évaluation de la classification pour les effets cancérogènes et mutagènes du formaldéhyde a été élaborée par l'unité REACH-CLP de la Direction des Produits Réglementés de l'Anses dans le respect de ces différents éléments et conformément à la procédure qualité REA INST01 de l'Anses.

Compte-tenu de l'abondance des données et des controverses scientifiques existant sur ces sujets, la proposition de révision de classification a été discutée et validée sur la base de l'expertise collective. L'expertise relève du domaine de compétences du Comité d'Experts Spécialisés REACH (CES-REACH) et s'est également appuyée sur le CES-Chimie précédemment impliqué dans les travaux de l'Afssset relatifs à l'évaluation de la toxicité du formaldéhyde dans le cadre de l'évaluation des risques sanitaires. La cohérence et la continuité avec cette expertise a été assurée par la nomination en tant que rapporteurs sur ce dossier de trois membres du CES-chimie et trois membres du CES-REACH. Après une première introduction du sujet au CES-REACH du 7 juillet 2010 et au CES-Chimie du 12 juillet 2010, les rapporteurs des deux CES ont été réunis pour une discussion approfondie sur la classification du formaldéhyde le 15 juillet 2010.

Lors des discussions avec les rapporteurs et les CES, des besoins spécifiques en expertise sur des spécialités pointues ont été identifiés afin de permettre d'apporter des réponses à des points critiques précis comme la plausibilité des mécanismes d'action d'induction des leucémies et l'interprétation des données de génotoxicité humaine récentes. Deux hématologues et un spécialiste en génotoxicité ont donc été par ailleurs

<sup>3</sup> [http://guidance.echa.europa.eu/docs/formats/clh\\_report\\_format\\_expl\\_201005.pdf](http://guidance.echa.europa.eu/docs/formats/clh_report_format_expl_201005.pdf)

<sup>4</sup> [http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/clh\\_en.pdf](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/clh_en.pdf)

sollicités et ont apportés leur contribution écrite sur ces points, après vérification de l'absence de lien d'intérêts pour ces experts extérieurs.

En tenant compte de ces contributions complémentaires, la proposition finale a été présentée et discutée lors du CES-REACH du 8 septembre 2010 et du CES-Chimie du 23 septembre 2010.

La proposition a par ailleurs été validée selon la procédure qualité REA INST01 de l'ANSES.

### 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS

**Concernant les effets mutagènes**, des résultats positifs sont obtenus dans des tests de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* au site de contact chez l'animal. Ils sont soutenus par des indications d'effets génotoxiques au site de contact chez des travailleurs exposés. Dans l'ensemble, ces éléments permettent d'identifier un effet mutagène sur les cellules somatiques justifiant un classement Muta 2.

Les résultats sur des effets génotoxiques potentiels à distance du site de contact sont discordants. En particulier, aucune preuve convaincante n'est disponible par une voie d'exposition acceptable pour indiquer un effet génotoxique sur les cellules germinales et justifier un classement plus sévère.

**Un classement est proposé en tant que mutagène de catégorie 2 (H 341) sur la base d'induction d'effets génotoxiques au site de contact.**

**Pour les effets cancérogènes**, deux sites de cancer retiennent particulièrement l'attention :

#### ■ Le nasopharynx :

Un excès de risque a été identifié dans une étude de travailleurs industriels exposés au formaldéhyde (cohorte du National Cancer Institute ou NCI) ainsi qu'un lien avec le formaldéhyde dans plusieurs études examinant les facteurs potentiels impliqués dans des cas identifiés. Cette tumeur est rare ce qui peut expliquer que des résultats similaires ne sont pas observés dans les études examinant des populations exposées au formaldéhyde de plus faible taille.

Les résultats expérimentaux montrent par ailleurs que des tumeurs de la cavité nasale sont induites chez le rat par inhalation. Le mécanisme d'action fait intervenir au site de contact un seuil au-delà duquel se produisent les effets irritants du formaldéhyde ainsi qu'un effet génotoxique concomitant. Des effets génotoxiques au site de contact ont été observés dans plusieurs études chez des travailleurs exposés au formaldéhyde, ce qui conforte l'idée qu'un mode d'action similaire peut exister chez l'homme.

Des interrogations ont néanmoins été soulevées par le fait que dans la cohorte du NCI, la grande majorité des cas de tumeur du nasopharynx se retrouve dans une seule des dix usines étudiées et la possibilité qu'un facteur de confusion soit à l'origine de ce résultat ne peut totalement être exclue. Cette usine de la cohorte du NCI est néanmoins celle où le plus grand nombre de personnes a été exposé à des pics importants ce qui peut expliquer le regroupement des cas.

**Ce dernier élément (regroupement des cas) a fait l'objet de nombreuses discussions au sein des experts consultés. L'observation de corrélations entre les niveaux**

d'exposition aux pics et la survenue des tumeurs du nasopharynx, les éléments complémentaires de preuve apportés par les études de cas et la cohérence des données animales confortent les résultats obtenus dans la cohorte du NCI. En considérant l'ensemble des données, l'existence d'un lien de causalité entre l'exposition au formaldéhyde et la survenue de tumeurs du nasopharynx chez l'homme peut donc raisonnablement être établi. Un classement en catégorie 1A (H350) est donc proposé sur la base des tumeurs du naso-pharynx.

■ **Les leucémies (en particulier leucémies myéloïdes)**

Des excès de risque ont été identifiés dans plusieurs études réalisées sur des anatomo-pathologistes et des embaumeurs mais les résultats obtenus chez des travailleurs industriels exposés au formaldéhyde sont moins convaincants. Cette différence ne permet pas d'exclure qu'un facteur de confusion propre aux anatomo-pathologistes et aux embaumeurs puisse en être la cause.

Les données de cancérogénicité expérimentale n'ont pas identifié ce type de tumeurs. Par ailleurs, la plausibilité d'un mécanisme d'action à distance du site de contact est faible en raison de la très grande réactivité du formaldéhyde. Cela est d'ailleurs soutenu par l'absence d'augmentation du taux sanguin de formaldéhyde après une exposition par inhalation et l'absence d'effets génotoxiques chez l'animal en dehors du site de contact.

Des études récentes montrent néanmoins des effets génotoxiques sur les cellules sanguines chez des travailleurs exposés au formaldéhyde. Cependant, ces résultats sont préliminaires et ne suffisent pas à asseoir la plausibilité d'un mécanisme d'action mettant en jeu une action directe ou indirecte sur la moelle osseuse, qui est nécessaire à l'induction de leucémies.

**Au vu de l'ensemble des données, le niveau de preuve concernant l'induction de leucémies est plus faible que pour les cancers du nasopharynx. Ce n'est donc pas l'élément critique qui détermine la classification à proposer pour la cancérogénicité du formaldéhyde.**

#### 4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail conclut que le classement harmonisé européen du formaldéhyde doit être révisé pour ajouter un classement mutagène (Muta 2) et modifier le classement cancérogène en Carc. 1A sur la base des tumeurs du nasopharynx.

Une proposition de révision du classement du formaldéhyde en ce sens a donc été transmise à l'ECHA le 30 septembre 2010.

Après une première phase d'évaluation de la conformité du dossier par l'ECHA, un dossier révisé a été soumis à nouveau à l'ECHA le 28 septembre 2011.

Le comité d'évaluation des risques (RAC) de l'ECHA évaluera cette proposition et délivrera un avis final à la Commission Européenne au plus tard d'ici 18 mois. Ce délai comprend notamment une consultation publique de 45 jours. La Commission Européenne statuera finalement sur cette classification en l'incluant dans une future ATP (Adaptation to Technical Progress).

**Le directeur général**

Marc Mortureux

**MOTS-CLES**

Formaldéhyde, formol, classification CLP, cancérogène

