

The Director General

Maisons-Alfort, 4 July 2011

OPINION

of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety

on the uses of formamide in consumer goods and health risks related to formamide in children's foam puzzle mats

ANSES undertakes independent and pluralistic scientific expert assessments.

ANSES primarily ensures environmental, occupational and food safety and assesses potential health risks in these areas.

It also contributes to the protection of the health and welfare of animals, the protection of plant health and the evaluation of the nutritional characteristics of food.

It provides the competent authorities with all necessary information concerning these risks as well as the requisite expertise and scientific and technical support for drafting legislative and statutory provisions and implementing risk management strategies (Article L.1313-1 of the French Public Health Code).

Its opinions are made public.

On 23 December 2010, ANSES received a formal request from France's Directorate General for Competition Policy, Consumer Affairs and Fraud Control (DGCCRF) to conduct an appraisal concerning the uses of formamide in consumer products and the health risks related to formamide in foam toys known as "puzzle mats".

1. BACKGROUND AND SUBJECT OF THE REQUEST

Tests in Belgium in 2009 found traces of formamide (CAS No.75-12-7) in foam toys known as "puzzle mats", apparently mostly formed from ethylene vinyl acetate (EVA).

Formamide is classified as a reprotoxic substance category 1B¹ under the terms of the European CLP Regulation 1272/2008. Because of uncertainty relative to the health risk for consumers, the sale of puzzle mats containing formamide was suspended in France for three months, by Ministerial Order on 14 December 2010, promulgated in the Official Journal on 16 December 2010 (No. NOR EFIC1032163A). This three-month period was intended to allow the DGCCRF to proceed with sampling and analysis of these mats, previously sold in France, and ANSES to undertake a more detailed assessment of the health risk to consumers.

¹ Reprotoxic Category 2 under the terms of Council Directive 67/548/EEC relating to the Classification, Labelling and Packaging (CLP) of dangerous substances and preparations, with the Risk Phrase R61: "May cause harm to the unborn child".

■ **ISSUES INVESTIGATED**

In this context, ANSES was called on to:

- A) *provide a summary of the hazards of formamide, including the extent to which the Risk Phrase R61: "May cause harm to the unborn child" was appropriate for the target population of young children;*
- B) *identify the routes of exposure (oral, respiratory, dermal) causing most concern;*
- C) *identify the uses (in items and preparations) leading to the exposure of children or expectant mothers to formamide and to characterise such exposure;*
- D) *identify potential substitutes for formamide and the available data on the attendant hazards;*
- E) *assess the proportion of exposure to formamide related to foam toys, relative to overall exposure;*
- F) *ascertain whether the aging of products can significantly influence the level of exposure, either by reducing it (lower emissions related to volatility, etc.), or by increasing it (modification of the materials, favouring the migration of formamide, etc.), or, if this is not possible, propose a methodology for assessing the influence of aging;*
- G) *ascertain whether the exposure of children seems likely to vary significantly with age, taking into account the changes to their mobility and behaviour (putting objects in their mouths, etc.);*
- H) *produce recommendations for risk management measures concerning formamide in regulations relative to toys, and particularly on a maximum level for formamide in puzzle mats, suited to current capabilities of analytical research. If appropriate, the Opinion should specify whether age-related limits should be recommended for children.*

In order to enable risk managers to take a position before 15 March 2011, the expiry date of the temporary sales ban set by the Order of 14 December 2010, ANSES published a preliminary Report on the hazards and uses of formamide in consumer goods in March 2011.

The Order of 14 March 2011 amending the Order of 14 December 2010 extended the ban on sales in France of puzzle mats containing formamide until 15 July 2011 inclusive.

2. ORGANISATION OF THE EXPERT ASSESSMENT

This appraisal was carried out in accordance with the French standard NF X 50-110 "Quality in Expert activities (May 2003)".

The expert assessment drew on the competence of different units within the Agency: Chemical Substances Risk and Hazard Assessment, Air Risk Assessment, Substitution of CMRs and Other Chemical Substances, Methods Development & Support in Chemical Substances.

The Agency passed the Request to the Scientific Expert Committee (CES) "Risks Assessment related to chemical substances" on 27 January 2011. Following a call for candidates from within the Committee and after examination of the applications with regard to the candidates' scientific and technical competence, and also to their independence concerning the questions to be considered and their probity, two experts were mandated to undertake a critical review of a summary of the hazards of formamide.

The methodological and scientific aspects of the work were submitted by the two experts to the CES on 27 January, 12 May and 30 June 2011. The report takes account of observations and additional information supplied by the members of the CES.

The Agency requested the French Institute for Industrial Environment and Risks (INERIS) to intervene urgently to help identify the uses (items and preparations) causing exposure of children and pregnant women to formamide, and to identify substitutes for formamide.

The Agency contacted the Toxicovigilance Coordination Committee (CCTV) on 6 January 2011 and requested that it produce a list of:

- the products on the market that contain formamide, registered in the national products and compositions database (BNPC), indicating their uses and the proportions or concentrations of formamide contained in these products and the date on which the composition of these products was recorded;
- the data concerning cases of intoxication related to exposure to formamide;
- substances similar to formamide for which it might be possible to identify any concomitant uses and similar toxicological effects.

The Agency also consulted the BNPC, the national database for cases of intoxication (BNCI) of the Networks of Antipoison and Toxicovigilance Centres (CAPTV) as well as the corresponding databases (Cigue) compiled by the 10th CAPTV (Lille).

The Agency also issued a request to the French Research and Safety Institute for Occupational Health (INRS) on 10 February 2011 to extract a list of preparations containing formamide recorded in the SEPIA database.

On 14 January 2011, the Agency interviewed representatives of the toy sector (a manufacturer, an importer, a member of a professional federation, laboratories) to provide other information for its assessment.

With a view to broadening the answers to the questions asked, in particular those concerning exposure and risks related to formamide in foam toys, exploratory work was carried out concerning:

- measurements of formamide released into the air from puzzle mats, in order to assess exposure related to inhalation. Measurements in outgassing chambers were carried out by the French Scientific and Technical Centre for Building (CSTB);
- measurements of formamide migration in puzzle mats to assess exposure in the event of children placing toys in their mouths (sucking and chewing, but without taking direct ingestion into account, considering the dimensions of the objects concerned). Measurements for immersion in water were carried out by the DGCCRF's Laboratory in Marseille.

The expert assessment included a discussion meeting on 13 May 2011 with European counterparts also engaged in studying health risks related to formamide in puzzle mats. This meeting, organised by ANSES, brought together representatives of the Istituto Superiore di Sanità (Italian superior institute of health), the Danish EPA (environmental protection agency), the OFSP (Swiss federal office of public health), the DGCCRF's laboratory of Marseille, and the ANSES experts and officials involved in the assessment.

3. ANALYSIS AND CONCLUSIONS OF THE CES

■ RESULTS

• Uses of formamide

The industrial sectors concerned by formamide are found mainly in the chemical industry (with an intermediary role in synthesis, catalyser, laboratory reagent, or additive for lubricant oils), in the pharmaceutical industry and the plastics and polymers industry, particularly as a solvent, plasticiser or as a substance associated with a blowing agent used in the creation of foam.

The uses as plasticiser or additive for foam in ethylene vinyl acetate (EVA) are no longer identified by the French National Institute for Industrial Environment and Risks (INERIS). It seems that the use of formamide has been discontinued or substituted in France, although no firm evidence was found to support this. Since formamide is an inexpensive raw material easy to use, it may be used occasionally during the production of foam mats in other countries. It was not possible to characterise either its origin or the precise reason for its presence in foam puzzle mats.

Mass concentrations measured recently in a number of puzzle mats sold in France, Belgium and Denmark varied from less than 20 mg/kg (traces) to more than 1300 mg/kg. This heterogeneity in the composition of puzzle mats seems to suggest that formamide is not indispensable for the production of these items.

No information was brought to light during the interviews concerning the substitution of formamide in puzzle mats.

ANSES emphasises that other consumer products, including toys, are likely to contain formamide, particularly those produced from EVA foam, which is similar to the foam used in puzzle mats.

• The hazards of formamide

No human studies were found in the scientific literature. The results of studies in animals indicate that formamide mainly acts on the haematopoietic² and reproductive systems, irrespective of the duration and route of exposure. Few animal studies are available concerning the effects on fertility of exposure to formamide. The results of these studies do however suggest an effect of formamide on fertility, particularly on the reproductive system in adult males. These conclusions need confirmation from other studies, including data on the mode of action. Concerning the question of exposure to foam toys containing formamide, it is necessary to assess whether the possible effects of formamide on fertility observed in animal studies can be applied to the target population, in this case children from 0 to 6 years old, whose reproductive systems are not yet mature. The two available studies indicate effects on adult fertility, but do not justify any conclusions about effects on fertility for children exposed to formamide between the ages of 0 and 6 years. It is therefore necessary to carry out exposure studies targeting the pre-pubertal period in order to assess the effects on fertility for children aged between 0 and 6 years. The results of a number of animal studies clearly show that formamide is embryotoxic and teratogenic, in several species and *via* different exposure routes. The European classification of formamide as reprotoxic, category 1B, is based on these results.

Lastly, a single animal study carried out recently by ingestion indicates that formamide causes liver tumours in male mice. Formamide is not mutagenic and may therefore cause these tumours by a non-genotoxic mode of action, capable of occurring above a certain threshold. However, in the current state of knowledge, it is not possible to rule out a carcinogenic potential in humans after exposure repeated over a long period. Further study is necessary to confirm these assumptions.

² Organs contributing to the formation of blood components

Concerning chronic toxicity associated with formamide, the critical effect chosen for the health risk assessment is disorders of the haematopoietic system, with NOAEL/LOAEL values of 20/40 mg/kg body weight per day respectively, considering a dose-dependent increase in haematocrit levels, the haemoglobin concentration and erythrocyte count. Concerning short-term toxicity (< 90 days) associated with formamide, none of the studies found was deemed to be of sufficient quality for determining a critical dose for evaluating health risks.

- **Assessing the health risks related to the presence of formamide in puzzle mats**

The data collected during this expert assessment indicate that exposure of children and adults occurs almost exclusively by inhalation; the ingestion exposure route (mouthing, direct ingestion of pieces) is negligible.

The risk assessment is based on maximum concentrations (emission into the air, migration in water) measured on only three puzzle mats, but the three commercial references (product names) in question were those in which mass concentrations of formamide (composition) were the highest of the 32 puzzle mats analysed at the end of December 2010.

The atmospheric concentrations of formamide emitted by the three puzzle mats in a normal room were determined, at the Agency's request, from measurements in experimental outgassing chambers, based on a protocol in accordance with the ISO standards 16000-6 and 16000-9. The three puzzle mats tested showed comparable formamide levels and emission kinetics, as follows:

- rapid decrease over the first few days;
- concentrations around 50 to 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ during the first week of use;
- concentrations around 20 to 30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ after the first month of use.

Concerning health risks associated with chronic exposure to formamide present in the puzzle mats tested, results based on a very conservative exposure scenario indicate a risk for children. A second, more detailed calculation, taking into account the variability of exposure parameters, shows a possible risk with a probability lower than 5% in children from 0 to 2 years old. The critical effects associated with these risks are haematopoietic disorders. Nevertheless, there appears to be no likelihood of health risk for adults, including pregnant women.

Concerning the health risks associated with short-term exposure to formamide in the puzzle mats tested, the results of the qualitative assessment do not indicate any risk to children or adults. Nevertheless, the concentrations found in the Belgian study of puzzle mats, whose validity cannot be assessed, seemed to be higher than French and Danish data.

Despite the limitations and uncertainties of the risk assessment, the investigations carried out tend to show that although it is not possible to rule out any health risk associated with exposure to formamide in puzzle mats recently sold in France (towards the end of 2010), especially for very young children, the probability of occurrence is low. It is likely that puzzle mats bought by consumers several years ago and which may have contained formamide would now no longer emit it, or would only emit very little, as it was observed that puzzle mats containing formamide emitted considerably less after 28 days in an outgassing chamber.

Lastly, ANSES emphasises that the mass concentrations of formamide measured in the puzzle mats tested remain below the limit values for category 1B reprotoxic substances (0.5% by weight) currently set by the European Directive No. 2009/48/EC on the safety of toys. However, these concentrations do not seem to protect very young children exposed to formamide in puzzle mats from the onset of certain effects (haematopoietic disorders).

■ **RECOMMENDATIONS**

The CES “Risks Assessment related to chemical substances” recommends that:

1. in order to limit as much as possible the exposure of young children (up to 3 years) to the formamide contained in puzzle mats:

- risk managers should limit emission into the air of formamide from puzzle mats so that it may not exceed $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ measured 2-8 days after unpacking and confinement in an outgassing chamber of new mats before their sale, following a protocol³ in accordance with the ISO 16000-6 and 16000-9 standards and under suitable conditions for sampling within products and batches of products. This maximum concentration of formamide in air aims to protect against the harmful effects on health of formamide potentially emitted by puzzle mats. In light of the data currently available, it seems more appropriate to propose a maximum concentration for emissions than an approach based on measuring concentrations in the mass;
- consumers should unpack new puzzle mats and keep them for several days in a room not frequented by the child, before using them; this is to avoid the exposure of young children (up to three years) to formamide emission levels that are potentially higher during the first few days after the puzzle mat has been unpacked.

2. in order to eliminate the use of formamide in the production of foam toys such as puzzle mats:

- finding out why this substance is present in these products, especially by investigating the hypotheses that it is used either as a plasticiser or as a substance associated with a blowing agent (azodicarbonamide) used in the production of objects formed from foam;
- identifying or developing, if necessary, substitutes for formamide in these products, which should be perfectly possible as this substance is not found systematically in these articles.

3. other foam consumer goods be screened to ascertain whether they contain formamide, especially those intended for young children.

4. to avoid health risks, especially to children, toys should not contain hazardous substances or preparations, especially carcinogenic, mutagenic or reprotoxic substances such as formamide, which is classed as a reprotoxic substance in category 1B under the terms of Regulation (EC) No. 1272/2008 on Classification, Labelling and Packaging.

5. further knowledge be acquired concerning:

- the effects of formamide on fertility, for example by mechanistic and targeted exposure animal studies on the mode of action and on targeted periods of exposure likely to exacerbate sensitivity to effects on fertility (juvenile and pubertal phases);
- the carcinogenic potential of formamide and its mode of action.

³ Protocol used by the CSTB for the purpose of this expert assessment with relative humidity of 50%, a temperature of 23°C, an air renewal rate of $0.5 \text{ volume}\cdot\text{h}^{-1}$, a normal room size of 30 m^3 and an emissive surface for the mat of 1.2 m^2 .

The risk assessment carried out in this expert assessment could serve as the basis for the revision of the “Toys” Directive or for discussions concerning the classification of formamide as a substance, in the framework of the CLP and REACH regulations.

4. THE AGENCY’S CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS

The French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety shoulders the CES’s conclusions and recommendations.

The Director General

Marc Mortureux

KEY WORDS

Hazard, Risk assessment, Consumer exposure, Formamide, Toy, Consumer product, Health risk, Puzzle mat, Use.

Formamide

**Usages dans les produits de consommation et
évaluation des risques sanitaires liés aux jouets en mousse « tapis puzzle »**

Saisine n° « 2010-SA-0302 »

RAPPORT D'EXPERTISE COLLECTIVE

juin 2011

Mots clés

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

Présentation des intervenants

ADOPTION DU RAPPORT PAR LE(S) COMITE(S) D'EXPERTS SPECIALISES

Ce rapport a été soumis pour commentaires au CES Évaluation des risques liés aux substances chimiques le 30 juin 2011.

Président

GUERBET Michel – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue.

Vice présidente

SECRETAN-LAUBY Béatrice – Scientifique pour monographies – groupe IMO, CIRC/ OMS

Membres

Membres

BELZUNCES Luc – Directeur de Recherche - Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UMR 406 A&E, INRA

BONVALLOT Nathalie – Enseignant chercheur en toxicologie – EHESP Sorbonne Paris Cité, IRSET, INSERM. Démission en mars 2011

BOURGEOIS Damien – Chargé de Recherche – Institut de Chimie Séparative de Marcoule - CNRS

CASSIER-CHAUVAT Corinne – Directrice de Recherche DR2 CNRS – iBiTecS/SBIGeM/LBI, unité mixte CEA-CNRS URA 2096

EMPEREUR-BISSONNET Pascal Médecin, responsable de l'unité « Populations, Risques, Territoires » - Département Santé Environnement, InVS

ENRIQUEZ Brigitte – Enseignant chercheur (Pr) Pharmacie – toxicologie / Responsable de la pharmacie centrale – Unité de Pharmacie Toxicologie, ENVA

GUENOT Dominique – Chargée de recherche - CNRS

GUERBET Michel – Professeur des Universités en toxicologie – Laboratoire de toxicologie, UFR Médecine Pharmacie de Rouen.

HUYNH Cong Khanh – Docteur es Sciences - Ingénieur chimiste – Institut universitaire Roman de Santé au Travail

KRISHNAN Kannan – Professeur, enseignant chercheur - Santé publique et Toxicologie - Département de Santé environnementale et de santé au travail, Université de Montréal

LAFON Dominique – Médecin toxicologue, pilote de la thématique reproduction et travail– INRS

LAGADIC-GOSSMANN Dominique – Directrice de Recherche CNRS – EA 4427 SeRAIC / IRSET, Université Rennes 1

LAUDET Annie - Pharmacien toxicologue retraitée – INRS

MÉNÉTRIER Florence – Responsable de l'unité Prositon / Pharmacien – DSV/Prositon, CEA

PRAT Odette - Chercheur Biologiste Toxicologue / Responsable Toxicogénomique - Institut de Biologie Environnementale et de Biotechnologie / DSV/ CEA

SCHROEDER Henri – Enseignant chercheur / Pharmacien biologiste – URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Nancy université

TISSOT Sylvie – Vétérinaire Toxicologue/Responsable de l'unité ETSC – INERIS. Démission en mars 2011

Après prise en compte des commentaires, le rapport a été approuvé par les membres du CES.

Il a été adopté par le CES le : 30 juin 2011.

RAPPORTEURS

Les chapitre 5 et 6.3.2.1.1 du présent rapport, relatifs aux dangers du formamide, ont bénéficié de la relecture critique de :

BOURGEOIS Damien – Chargé de Recherche – Institut de Chimie Séparative de Marcoule - CNRS

ENRIQUEZ Brigitte – Enseignant chercheur (Pr) Pharmacie – toxicologie / Responsable de la pharmacie centrale – Unité de Pharmacie Toxicologie, ENVA

PARTICIPATION ANSES

Coordination et contribution scientifique

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

M. Guillaume BOULANGER – Chef adjoint de l'unité évaluation des risques liés à l'air

Contribution scientifique

Mme Sophie ROBERT – Responsable substitution CMR et substances

M. Guillaume PÉROUEL – Chargé de projet, unité appui et études relatifs aux 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

Mme Emanuela TESTAI – Istituto superiore di sanita (institut supérieur de santé italien)

Mme Shima DOBEL – Danish EPA (agence danoise de la protection de l'environnement)

M Kurt LUETHI – Office fédéral de la santé publique de la Confédération suisse

CONTRIBUTIONS EXTERIEURES

Identification de produits de consommation ou d'articles pouvant générer une exposition au formamide pour la population générale en France, rapport de l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (M. Aurélien GOUZY, rapport Ineris de mars 2011)

Extraction des données de la Base Nationale des Produits et Compositions (BNPC) et de la Banque Nationale des Cas d'Intoxication (BNCI) par les Centres Antipoison et de Toxicovigilance de Nancy (M. Jacques MANEL) et de Paris (M. Robert GARNIER)

Caractérisation des émissions de formamide par des tapis puzzle en mousse, rapport du Centre Scientifique et Technique du Bâtiment (Mme Mélanie NICOLAS et M. François MAUPETIT, rapport CSTB de mai 2011)

Tapis de sol et tapis puzzle pour jeunes enfants contenant du formamide, données de migration du formamide, rapport du Service Commun des Laboratoires de Marseille (M. Bruno DAGUILHANES et M. Frédéric SALTRON, rapport SCL de mai 2011)

SOMMAIRE

| | |
|---|-----------|
| Présentation des intervenants | 3 |
| SOMMAIRE..... | 6 |
| Abréviations | 8 |
| Liste des tableaux..... | 10 |
| Liste des figures..... | 10 |
| 1 Objet et modalités de traitement de la saisine..... | 11 |
| 1.1 Contexte..... | 11 |
| 1.2 Objet de la saisine | 12 |
| 1.3 Modalités de traitement..... | 13 |
| 2 Généralités sur le formamide..... | 15 |
| 2.1 Identification et propriétés physico-chimiques | 15 |
| 2.2 Réglementation et classification | 16 |
| 3 Enquête sur les usages du formamide..... | 17 |
| 3.1 Données bibliographiques | 17 |
| 3.2 Données de la base SEPIA | 18 |
| 3.3 Dans les produits de consommation..... | 19 |
| 3.4 Données de concentration dans la masse des « tapis puzzle » et autres jouets assimilés | 25 |
| 3.5 Substitution | 27 |
| 4 Données d'exposition au formamide présent dans les jouets en mousse « tapis-puzzle »..... | 28 |
| 4.1 Voies d'exposition | 28 |
| 4.2 Concentrations dans l'air de formamide émis par les « tapis-puzzle » | 30 |
| 4.3 Migration de formamide des « tapis-puzzle » vers la salive | 34 |
| 5 Dangers du formamide | 38 |
| 5.1 Toxicocinétique – métabolisme..... | 38 |
| 5.2 Toxicité aiguë..... | 38 |
| 5.3 Toxicité à court terme (jusqu'à 90 jours)..... | 40 |
| 5.4 Toxicité subchronique / chronique | 42 |
| 5.5 Génotoxicité | 44 |
| 5.6 Cancérogénicité | 45 |
| 5.7 Toxicité sur la fonction de reproduction | 47 |
| 5.8 Irritation / sensibilisation..... | 55 |
| 5.9 Mécanismes d'action | 55 |
| 5.10 Valeurs toxicologiques de référence..... | 55 |
| 5.11 Données BNCl | 55 |
| 5.12 Conclusion | 59 |
| 6 Evaluation des risques sanitaires liés à l'exposition au formamide présent dans les jouets en mousse « tapis-puzzle »..... | 61 |
| 6.1 Caractérisation des expositions | 61 |
| 6.2 Caractérisation des dangers | 76 |
| 6.3 Caractérisation des risques sanitaires | 77 |
| 6.4 Sensibilité des résultats | 82 |

| | | |
|--|--|------------|
| 6.5 | Limites et incertitudes | 84 |
| 6.6 | Conclusions..... | 86 |
| 7 | Calcul d'une concentration limite dans l'air de formamide émis par les tapis puzzle . | 87 |
| 8 | Conclusions | 88 |
| 8.1 | Usages du formamide..... | 88 |
| 8.2 | Dangers du formamide | 88 |
| 8.3 | Evaluation des risques sanitaires liés au formamide présent dans des jouets en mousse « tapis puzzle » | 89 |
| 9 | Recommandations | 90 |
| 10 | Bibliographie..... | 91 |
| Annexe 1 : Lettre de saisine | | 99 |
| Annexe 2: Lettre de réponse à la saisine..... | | 103 |
| Annexe 3 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts rapporteurs par rapport au champ de la saisine | | 105 |
| Annexe 4 : Rapport Ineris sur les usages du formamide dans les produits de consommation en France (Ineris, 2011) | | 110 |
| Annexe 5 : Rapport CSTB sur la caractérisation des émissions de formamide par des tapis puzzle en mousse (CSTB, 2011) | | 176 |
| Annexe 6 : Rapport SCL sur les mesures de migration de formamide dans l'eau à partir de tapis puzzle (DGCCRF, 2011d) | | 208 |
| Annexe 7 : Données bibliographiques sur les expositions et les risques sanitaires liés au formamide dans les produits de consommation | | 212 |
| Annexe 8 : Résultats de la caractérisation des expositions chez l'enfant (0-1, 1-2 et 2-3 ans) et la femme enceinte, à court et à long termes | | 214 |
| Annexe 9 : Détails des facteurs d'incertitude (Afsset, 2010) | | 226 |

Abréviations

AFSSET : Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
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
BPL : Bonnes pratiques de laboratoire
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
CSTEE : Scientific Committee on toxicity, ecotoxicity and the environment
CTC : Centre Technique du Cuir
Danish EPA : Danish Environmental Protection Agency
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
FID : Détecteur par ionisation à flamme (flame ionization detector)
GD : Gestation Day (jour de gestation)
IMC : Indice de masse corporel
INERIS : Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques
LOAEL : Low Adverse Effect Level (dose minimale entraînant un effet néfaste observé)
MOE : Marge d'exposition calculée (margin of exposure)
MOEref : Marge d'exposition de référence (reference margin of exposure)
NMF : N-méthylformamide
NOAEL : No adverse Effect Level (dose maximale sans effet néfaste observé)
NRC : US National Research Council
NTP : US National Toxicology Program
OCDE : Organisation for Economic Co-Operation and Development
OEHHA : Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency
RAPEX : Rapid Alert System for Non-Food Products

REACH : Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of Chemical substances

RIVM: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Netherland Institute for Public Health and the Environment)

SCL : Service Commun des Laboratoires de Marseille (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes)

SDH : Serum Sorbitol Dehydrogenase

UF : Facteur d'incertitude (uncertainty factor)

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) | 15 |
| 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) | 15 |
| Tableau 3 : Synthèse bibliographique des différents usages suspectés ou avérés du formamide (INERIS, 2011) | 19 |
| Tableau 4 : Données sur les usages issues des registres nordiques des produits (SPIN) | 25 |
| Tableau 5 : Concentrations dans l'air de formamide émis par 3 tapis puzzle en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (CSTB, 2011) | 32 |
| Tableau 6 : Migration dans l'eau de formamide émis par 3 tapis puzzle en mg/kg (DGCCRF, 2011d) | 35 |
| Tableau 7 : Toxicité aiguë (d'après Santé Canada, 2009 ; Kennedy, 1986) | 40 |
| Tableau 8 : Concentrations atmosphériques moyennes de formamide (Wahreit et al., 1989) | 41 |
| Tableau 9 Toxicité à doses répétées à court terme (d'après Santé Canada, 2009 ; Kennedy, 1986) | 42 |
| Tableau 10 : 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) | 43 |
| Tableau 11 : synthèse des tests de génotoxicité évaluant le formamide (d'après Santé Canada, 2009) | 45 |
| Tableau 12 : Incidence des tumeurs chez la souris B6C3F1 traitée au formamide (NTP, 2008) | 46 |
| Tableau 13 : Effets sur la fertilité relevés dans l'étude NTP (NTP, 2008) | 49 |
| Tableau 14 : Principales études par ingestion (gavage) investiguant les effets du formamide sur la fertilité ou le développement | 54 |
| Tableau 15 : Cas avérés ou supposés d'exposition au formamide notifiés aux Centres antipoison et de toxicovigilance français entre 1999 et 2010 | 56 |
| Tableau 16 : Paramètres d'exposition au formamide dans les tapis puzzle chez l'enfant de 0 à 3 ans | 64 |
| Tableau 17 : Paramètres d'exposition au formamide dans les tapis puzzle chez la femme enceinte | 67 |
| Tableau 18 : Récapitulatif des résultats d'exposition | 75 |
| Tableau 19 : Choix des doses critiques pour l'évaluation des risques. | 76 |
| Tableau 20 : Facteurs d'incertitudes proposés dans la littérature (Afsset, 2010) | 77 |
| Tableau 21 : Récapitulatif des résultats de risque liés aux expositions à long terme | 82 |
| Tableau 22 : Analyse de sensibilité des résultats aux variables d'exposition par inhalation | 83 |
| Tableau 23 : Analyse de sensibilité des contributions relatives des voies d'exposition à l'exposition totale court terme chez l'enfant (0-1 an) selon une quantité journalière de tapis puzzle ingérée directement de 8 et 100 mg/j | 84 |

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Epruvettes d'essai dans les chambres d'essais d'émission (CSTB, 2011) | 32 |
| Figure 2 : Evolution des concentrations dans l'air de formamide émis par 3 tapis puzzle en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (CSTB, 2011) | 33 |
| Figure 3 : Evolution de la migration dans l'eau de formamide émis par 3 tapis puzzle (en mg/kg) pendant 60 min sur 7 jours (DGCCRF, 2011d) | 36 |
| Figure 4 : Illustration d'un enfant utilisant un jouet « tapis-puzzle » | 62 |
| Figure 5 : Fragments de 100 mg (à gauche) et 8 mg (à droite) d'un tapis puzzle | 84 |

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-puzzle », 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-puzzle 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-puzzle 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 ECEI1004395A), 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) *Elaborer des recommandations 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-puzzle, 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).

Un rapport préliminaire sur les dangers et usages du formamide dans les produits de consommation a été publié par l'Anses en mars 2011.

L'arrêté du 14 mars 2011 modifiant celui du 14 décembre 2010 a prorogé la suspension de la mise sur le marché des jouets en mousse « tapis-puzzle » contenant du formamide jusqu'au 15 juillet 2011 inclus.

Le présent document constitue le rapport final prévu à la seconde échéance de ce calendrier de travail et comporte une actualisation du rapport préliminaire, une évaluation des risques sanitaires liés au formamide présent dans les « tapis puzzle », ainsi que des recommandations.

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

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, appui et études relatifs aux 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 5) et de la synthèse déterminant une marge d'exposition de référence (6.3.2.1.1). 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 3.3.1), et d'identifier les substituts au formamide (cf 3.5).

L'agence a 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 également saisi l'INRS le 10 février 2011 afin de réaliser une extraction des préparations contenant du formamide enregistrées dans la base SEPIA.

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 des éléments de réponse à l'ensemble des questions posées (cf 1.2. A à H), en particulier celles concernant l'exposition et les risques liés au formamide dans les jouets en mousse, des travaux exploratoires ont été menés concernant :

- des mesures d'émission dans l'air de formamide présent dans les « tapis puzzle » afin d'évaluer l'exposition liée à l'inhalation. Les mesures en chambres d'émission ont été réalisées par le Centre Scientifique et Technique du Bâtiment (CSTB) ;
- des mesures de migration de formamide présent dans les « tapis puzzle » afin d'évaluer l'exposition liée à la mise en bouche de ces jouets par l'enfant (suction, mastication). Les mesures par immersion dans l'eau ont été réalisées par le laboratoire SCL de Marseille.

L'expertise a bénéficié d'une journée d'échange le 13 mai 2011 avec des homologues européens évaluant également les risques sanitaires liés au formamide présent dans les « tapis puzzle ». Cette journée organisée par l'Anses a réuni des représentants de l'Istituto superiore di sanita (institut supérieur de santé italien), Danish EPA (agence danoise de la protection de l'environnement), l'Office fédéral de la santé publique de la Confédération suisse, du laboratoire SCL de Marseille, ainsi que les rapporteurs et des agents de l'Anses impliqués dans l'expertise.

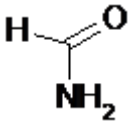
L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

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, formiamide, acide formimidique, amide formique |
| 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 comme Toxique en 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*).

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 extrêmement 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 devait 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) était prévu en juillet 2011.

3 Enquête sur les usages du formamide

3.1 Données bibliographiques

Au Canada, le formamide a été utilisé 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 (Santé Canada (2009)). Les secteurs industriels spécifiquement concernés 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). En tant que réactif analytique, il permet entre autres d'analyser la teneur en humidité (Corn Refiners Association Inc., 2006) et de détecter la bactérie *Listeria monocytogenes* (Santé Canada, 2005).

Il sert également d'émulsifiant dans certains liquides en émulsion inverse (ACPP, 2008).

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).

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 seule la société 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 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).

Détail des usages répertoriés aux USA: le formamide est utilisé en tant que solvant 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 employé pour la stabilisation des sols en génie civil, et comme solvant dans l'encre des stylos et des marqueurs à pointe en fibre ou en feutre. Il a déjà servi, et pourrait resservir, 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.

En plus des utilisations susmentionnées, l'OCDE indique également l'usage du formamide comme solvant dans la fabrication de cuir synthétique en Chine, comme adoucissant dans la production de pâtes et de papiers et éventuellement d'intermédiaire dans la production de fongicides (OCDE, 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).

Selon BASF (2005), le formamide est largement utilisé comme solvant. Il est employé 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 a un rôle 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. Par contre, ses usages comme enduit pour sols et dans le déglacage des pistes aéroportuaires seraient anciens et abandonnés à cause de ses propriétés tératogènes. Il sert aussi de monomère dans la production de polymères comme les revêtements antithermiques.

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

3.2 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 jugées utiles par l'INRS.

Les résultats de cette requête montrent que d'après les informations collectées dans la base pour la période du 1^{er} janvier 2000 au 21 février 2011, la présence de formamide a été retrouvée dans 12 préparations, 11 étant classées comme réactifs d'analyses de laboratoire et 1 comme solvant pour tests. Sur les 12 préparations, 9 contenaient 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.

3.3 Dans les produits de consommation

3.3.1 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 3 : 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 ¹ | Environnement Canada et Santé Canada, 2009 HSDB, 2011 US EPA, 1982 Committee of the Health Council of the Netherlands, 1995 Kennedy, 1986 OCDE 2007 ; OCDE, 2009 INRS, 2010 Kirk-Othmer, 1980 Bureau International du Travail, 2004 |
| | Mousse/ matériaux expansés | Additif à un agent d'expansion (agent gonflant) | Rowland <i>et al.</i> , 1987 |
| | 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 revêtements plastiques antithermiques | Monomère | Environnement Canada et Santé Canada, 2009 |

¹ 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 |
|------------------------------------|--|--|---|
| | 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 OCDE, 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) | OCDE, 2007 Reach, 2010 US EPA, 1982 |
| 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 |
| | Engrais liquides | Constituant, matière première | Environnement Canada et Santé Canada, 2009 OCDE, 2007 US EPA, 1986 |

| Secteur Industriel | Application | Usage du formamide dans ce produit et/ou propriété recherchée | Source bibliographique |
|--|--|--|--|
| | | | Gowaricker et al.,2009 |
| Stabilisateur de sol | Stabilisateur de sol | Réactif dans les gels à base de silicate de sodium : augmentation de la capacité portante du sol en maçonnerie | Environnement Canada et Santé Canada, 2009 US EPA, 1986 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) A noter que le formamide est également utilisé en tant que solvant dans la formation de colorants azoïques . | Environnement Canada et Santé Canada, 2009 Reach, 2010 US EPA, 1986 Committee of the Health Council of the Netherlands, 1995 Kennedy, 1986 INRS, 2010 Bipp et Kleczka, 2000 BASF, 2011 Commission Européenne, 2006 |
| | Teinture (bois) | Solvant | Reach, 2010 Bipp et Kleczka, 2000 Kirk-Othmer, 1980 |
| | Vernis, laques, colorants azoïques | | Danish Ministry of the Environment, 2005 Bipp et Kleczka, 2000 |
| Produits pharmaceutiques | Cristallisation de certaines substances comme la pénicilline | Solvant | Environnement Canada et Santé Canada, 2009 US EPA, 1982 Committee of the Health Council of the Netherlands, 1995 |
| | Ciments odontotiques (désobstruction des canaux dentaires) | | |
| | Synthèse de médicaments | Matière première/intermédiaire | OECD, 2007, Reach, 2010 ; HSDB, 2011 US EPA, 1986 (82% du formamide importé) INRS, 2010 Bipp et Kleczka, 2000 Kirk-Othmer, 1980 BASF, 2011 Septodon, 2011 |

| Secteur Industriel | Application | Usage du formamide dans ce produit et/ou propriété recherchée | Source bibliographique |
|---------------------------------|--|--|--|
| 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 : <ul style="list-style-type: none"> - 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 |
| | Synthèses type carbonylation | Catalyseur | Bipp et Kleczka, 2000 Kirk-Othmer, 1980 BASF, 2011 |
| Laboratoires | Analyse : <ul style="list-style-type: none"> - 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 OCDE, 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 Kirk-Othmer, 1980 |
| | 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 |

| Secteur Industriel | Application | Usage du formamide dans ce produit et/ou propriété recherchée | Source bibliographique |
|--|-------------|---|------------------------|
| Producteurs/ fournisseurs européens de formamide | Formamide | - | BuyersGuideChem.com |

L'enquête de filières réalisée par l'INERIS (INERIS, 2011 ; rapport en annexe 4) auprès des industriels des secteurs identifiés à partir des recherches bibliographiques, a permis de recueillir les principales informations suivantes sur les usages répertoriés :

1) Usage dans le secteur des plastiques et des polymères :

L'élément constitutif des tapis puzzle est une mousse en EVA (copolymère éthylène / acétate de vinyle). Depuis la restriction et la limitation des jouets et articles de puériculture en PVC contenant des phtalates, les produits de substitution employés sont les matériaux plastiques à base d'EVA ou de polyéthylène (PE).

Or il apparaît que :

- Selon les professionnels du jouet, les articles en EVA seraient susceptibles de contenir du formamide, mais seules des mesures sur des tapis puzzle ont été effectuées par certains industriels de la profession.
- La présence de formamide dans les tapis-puzzle pourrait être liée à son usage en tant qu'assouplissant. Cette utilisation mise en œuvre dans les pays de production de ces articles, s'expliquerait par le faible coût de cette matière première par rapport aux autres assouplissants (d'après le CRITT polymères). Cette hypothèse reste toutefois à vérifier, car une société a eu la confirmation de la part de ses fournisseurs hors UE que le formamide n'était pas introduit de façon volontaire.
- Le formamide ne semble plus employé en France en tant que plastifiant (assouplissant) dans les mousses en EVA. En tant que solvant dans le secteur de la plasturgie, le formamide peut être utilisé pour ses propriétés antistatiques (rôle d'antiagglomérant des granulés), mais identifié comme « problématique », il a été remplacé depuis quelques années par le diméthylformamide.
- Son usage en tant qu'antistatique¹, anti-odeur ou agent durcissant dans les résines époxydes n'est pas répertorié en France.

Le formamide détecté pourrait donc provenir soit de son usage comme agent plastifiant, soit en étant associé à un agent gonflant (azodicarbonamide) utilisé dans la fabrication des objets en mousse. Aucun de ces usages n'est cependant confirmé par les professionnels.

2) Usage 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 doit 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.

¹ Composé utilisé pour le traitement des matériaux ou de leurs surfaces dans le but de réduire ou d'éliminer l'accumulation d'électricité statique.

3) Divers :

- comme constituant d'un produit nettoyant pour bateaux pneumatiques mais dont la mise sur le marché est arrêtée depuis 2004
- en tant que réactif analytique et/ou dans le domaine de la recherche.

3.3.2 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 exposés 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 dans la 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.

3.3.3 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 4).

Tableau 4 : 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.

3.4 Données de concentration dans la masse des « tapis puzzle » et autres jouets assimilés

3.4.1 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 puzzle » (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 puzzle » mis sur le marché belge ne peut être appréciée. Par ailleurs, les valeurs des concentrations supérieures à 150 mg/kg ne sont pas renseignées.

3.4.2 Mesures au Danemark

Des concentrations de formamide ont été mesurées à l'initiative de Danish EPA dans la masse de 7 jouets en mousse « tapis-puzzle » par chromatographie en phase gazeuse associée à une spectrométrie de masse à partir d'échantillons de 1-2 g immergés et agités pendant 2 heures dans 20 mL d'eau puis reposés durant la nuit (limites de détection et quantification non disponibles). Ces jouets ont été prélevés dans des magasins appartenant à des chaînes de distribution répandues au Danemark (Danish EPA, 2011).

6 « tapis puzzle » (86 %) ont une concentration supérieure à 220 mg/kg et 1 (14 %) a une concentration égale à 70 mg/kg. Les concentrations s'étaient de 70 à 610 mg/kg.

En l'absence d'information sur les conditions de sélection des jouets testés, la représentativité de ces résultats par rapport aux « tapis puzzle » mis sur le marché danois ne peut être déterminée, celle-ci étant vraisemblablement faible au regard du nombre de tapis testés.

3.4.3 Mesures en Suisse

Des concentrations de formamide ont été mesurées par le laboratoire cantonal de Genève dans la masse de 13 jouets dont 2 « tapis-puzzle » en mousse selon une méthode de dosage par espace de tête statique couplée à une 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 ; limites de détection et quantification non disponibles). Les jouets ont été prélevés dans le commerce en Suisse (FOPH, 2011).

Les 2 « tapis puzzle » présentent des concentrations de formamide supérieures à 200 mg/kg, alors que tous les autres jouets ont une concentration inférieure à 26 mg/kg à l'exception d'un jouet (pièces d'un jeu de société avec une concentration égale à 176 mg/kg).

Compte tenu du faible nombre de « tapis-puzzle » testés, ces résultats ne sont pas représentatifs des « tapis puzzle » mis sur le marché suisse. Par ailleurs, les valeurs des concentrations supérieures à 200 mg/kg ne sont pas renseignées car supérieures à l'intervalle de calibration de la mesure. La méthode de mesure est similaire à celle réalisée en Belgique.

3.4.4 Mesures en France

Fin décembre 2010, des concentrations de formamide ont été mesurées par le laboratoire SCL de Marseille (DGCCRF) dans la masse de 32 « tapis puzzle » et 8 autres jouets en mousse dont le matériau est similaire, ou d'aspect similaire, à celui des « tapis puzzle », par extraction dans un mélange acétone/eau (98/2) puis 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-puzzle ». Pour les 32 « tapis-puzzle », les médiane, moyenne, 25^{ème} percentile et 75^{ème} percentile sont respectivement de 284, 400, 109 et 495 mg/kg, 27 « tapis-puzzle » 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 de conditions de sélection des jouets testés adaptées à un échantillonnage représentatif, la représentativité de ces résultats par rapport aux « tapis puzzle » et autres jouets en mousse mis sur le marché français ne peut être déterminée, bien qu'elle puisse être supposée satisfaisante au regard du nombre de « tapis puzzle » testés.

Dans le cadre d'une convention de recherche et développement avec l'Anses, le SCL a réalisé en février-mars 2011 de nouvelles mesures des concentrations de formamide dans la masse de 3 « tapis puzzle » (DGCCRF, 2011c) qui avaient été prélevés dans le commerce fin décembre 2010, et dont la référence commerciale (nom du produit) correspondait aux 3 « tapis puzzle » les plus concentrés sur les 32 analysés fin décembre 2010.

Les concentrations mesurées étaient systématiquement inférieures d'un facteur 1,5 à 10 pour les 3 « tapis puzzle » analysés 2-3 mois après leur prélèvement dans le commerce par rapport aux 3 tapis puzzle (mêmes références commerciales) analysés immédiatement après leur prélèvement. Cependant, la variabilité de la concentration de formamide à un temps t après prélèvement entre différents produits d'une même référence commerciale n'est pas connue. Néanmoins, la tendance observée suffit à conclure à une diminution potentiellement forte au cours du temps de la concentration de formamide dans la masse des tapis puzzle.

Sur chacun de ces 3 tapis, des analyses du SCL ont été réalisées à partir d'échantillons prélevés sur différentes zones du tapis (centre ou périphérie d'une plaque, différentes plaques) afin d'évaluer l'hétérogénéité des concentrations de formamide sur un même tapis. La teneur en formamide apparaît plus faible en périphérie de plaque qu'en son centre. Selon le SCL, ce résultat peut s'expliquer par un épuisement de formamide plus rapide dans la zone périphérique dont la surface de

contact avec l'air dépourvue de revêtement protecteur est plus importante. Par ailleurs, les concentrations de formamide apparaissent plutôt homogènes dans une même zone (centre ou périphérie) d'un même matériau. Néanmoins, un tapis puzzle est constitué de plusieurs pièces, chacune pouvant avoir sa propre composition, ce qui induit une possible hétérogénéité entre les pièces d'un même tapis puzzle.

Selon le SCL, pour des analyses de routine, la méthode par prélèvement multiple est donc à préférer en choisissant des zones de prélèvements incluant toutes les hétérogénéités supposées : bords, centre, pièces différentes. En effet, la méthode par constitution d'un pré-échantillon par prélèvement multiple sur une même plaque voire sur l'ensemble des plaques constituant une unité de prélèvement permet de disposer d'un pré-échantillon intégrant les éventuelles inhomogénéités de composition dans le polymère. A l'inverse, la méthode unitaire permet d'examiner une concentration pour une zone donnée.

3.5 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.

4 Données d'exposition au formamide présent dans les jouets en mousse « tapis-puzzle »

4.1 Voies d'exposition

Ce sous-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 la rareté voire l'absence de données sur les émissions dans l'air et la migration (voies orale et topique) du formamide issu des produits de consommation, qui permettraient d'éclairer 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 puzzle » pour l'enfant et la femme enceinte est discuté ensuite. Ces éléments de discussion servent à identifier les voies d'exposition à investiguer préférentiellement pour évaluer ensuite les risques sanitaires, sans considérer à ce stade les données d'émission et de migration produites dans le cadre de l'expertise de l'Anses et décrites dans la suite du présent rapport (cf 4.2, 4.3).

4.1.1 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 intrinsèque bien que faible du formamide, et surtout la quasi absence de données 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 exemple, 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 ; CSTE, 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.

4.1.2 Dans les jouets en mousse « tapis-puzzle »

Les voies les plus pertinentes à considérer a priori pour une évaluation des expositions et des risques sont discutées en première approche. Les données d'émission et de migration produites dans le cadre de l'expertise de l'Anses sont décrites dans la suite du présent rapport (cf 4.2, 4.3).

4.1.2.1 Enfants

Les jouets en mousse « tapis puzzle » 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 puzzle » considérées comme plus importantes pour l'enfant sont l'inhalation, la voie orale par mise bouche (sans ingestion directe) et la voie orale par ingestion directe, la voie cutanée étant considérée comme marginale en comparaison.

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 concentrations mesurées dans l'air rapportés par des premiers résultats de mesure disponibles (DGCCRF, 2011a ; CSTB, 2011 ; Danish EPA, 2011). Ces concentrations ont été mesurées en chambre d'émission. 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 orale par mise en bouche (sans ingestion directe), une migration aisée du formamide depuis une partie du « tapis-puzzle » mise en bouche (préférentiellement au niveau des bordures des pièces) vers la salive est clairement envisageable compte tenu de sa forte hydrosolubilité.

Concernant la voie orale par ingestion directe, les dimensions importantes de ce type de jouet excluent la prise en compte de l'ingestion directe d'une pièce entière du « tapis-puzzle ». Néanmoins compte tenu de l'aspect et de la consistance de ce type de matériau, l'ingestion de fragments issus de l'abrasion, du grattage, du raclage et de l'usure du tapis peut être considérée.

Concernant la voie cutanée, bien que le formamide soit soluble dans un fluide aqueux tel que la sueur (hydrosolubilité), la consistance solide des « tapis puzzle » 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 trois autres.

4.1.2.2 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.

4.2 Concentrations dans l'air de formamide émis par les « tapis-puzzle »

4.2.1 Mesures en 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 puzzle » 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 puzzle » 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 puzzle » 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.

4.2.2 Mesures au Danemark

D'après des données transmises et non publiées, au Danemark, des émissions de formamide dans l'air ont été mesurées par Eurofins Product Testing A/S après une journée en chambre d'émission (119 L en acier inoxydable, humidité relative de 50 %, température de 23 °C, calcul d'émission pour un taux de renouvellement d'air de 0,5 volume.h⁻¹ et un volume de pièce à vivre de 17,4 m³) à partir de 7 jouets en mousse « tapis puzzle » puis analysées par désorption thermique, piégeage par cryogénie, et injection en chromatographie phase gazeuse associée à une spectrométrie de masse suivant la norme ISO 16000-9 (Danish EPA, 2011). Les limites de détection et quantification n'étaient pas renseignées.

Les concentrations dans l'air dues au formamide émis par les 7 « tapis puzzle » varient de 1,5 µg/m³ à 305 µg/m³.

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 et les 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 puzzle » mis sur le marché danois ne peut être déterminée, celle-ci étant vraisemblablement faible au regard du nombre de tapis testés. Enfin, les concentrations ont été mesurées uniquement à J+1 après déballage des tapis, ce qui ne permet pas de renseigner les cinétiques d'émission et de concentration dans l'air.

Bien que la méthode de mesure soit similaire à celle utilisée en Belgique, les concentrations mesurées au Danemark sont globalement très inférieures à celles mesurées en Belgique.

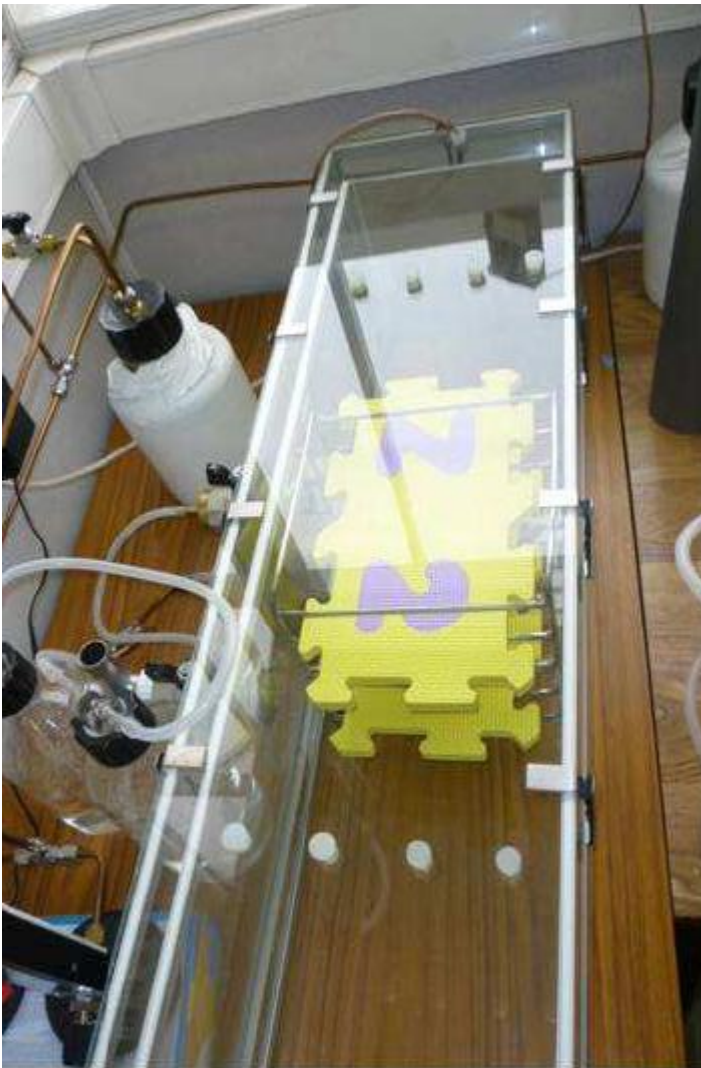
4.2.3 Mesures en France

Dans le cadre d'une convention de recherche et développement avec l'Anses, le CSTB a mesuré des émissions de formamide dans l'air après 1, 2, 3, 4, 7, 10, 14 et 28 jours en chambre d'émission (CSTB, 2011 ; rapport d'étude en annexe 5) à partir de 3 jouets en mousse « tapis puzzle » neufs et dont la référence commerciale (nom du produit) correspondait aux 3 « tapis puzzle » les plus concentrés dans la masse sur les 32 analysés par le SCL fin décembre 2010 (DGCCRF, 2011b). Les émissions ont été mesurées suivant les normes ISO 16000-6¹ et ISO 16000-9² pour une humidité relative de 50 %, une température de 23 °C, un taux de renouvellement d'air de 0,5 volume.h⁻¹, un volume de pièce standard de 30 m³ et une surface de tapis émissive de 1,2 m². Des tests complémentaires n'ont pas montré d'impacts significatifs liés au choix du solvant de préparation de la gamme (éthanol vs acétone), à la nature du composé étalon et à la température d'analyse par désorption thermique et chromatographie en phase gazeuse (250°C vs 175°C).

¹ Air intérieur – Partie 6 : Dosage des composés organiques volatils dans l'air intérieur de locaux et enceintes d'essai par échantillonnage actif sur le sorbant Tenax TA, désorption thermique et chromatographie en phase gazeuse utilisant spectrométrie de masse et ionisation de flamme (AFNOR, 2005)

² Air intérieur – Partie 9 : Dosage de l'émission de composés organiques volatils de produits de construction et d'objets d'équipement – Méthode de la chambre d'essai d'émission (AFNOR, 2006)

Figure 1 : Eprouvettes d'essai dans les chambres d'essais d'émission (CSTB, 2011)

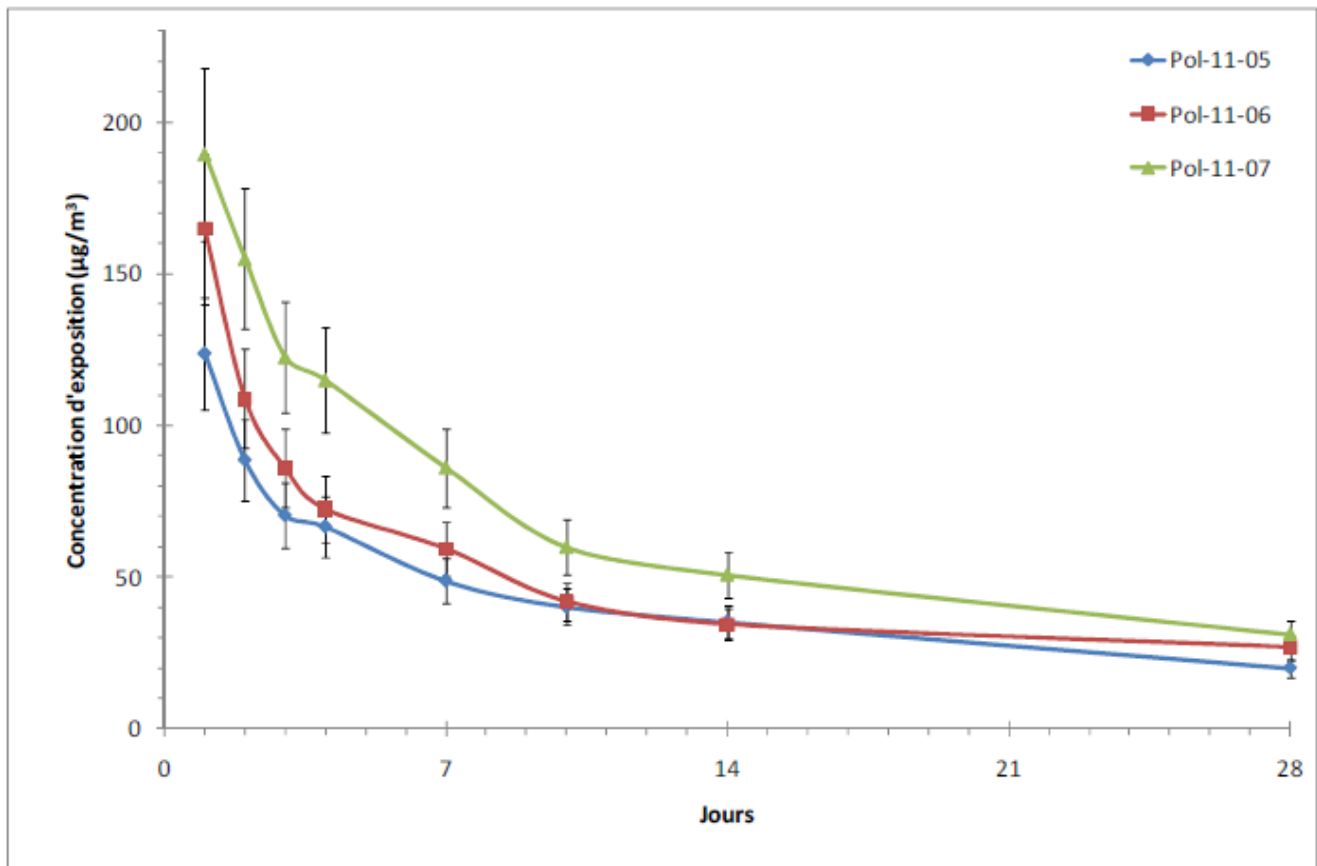


Les concentrations moyennes mesurées pendant les essais d'émission pour les 3 produits testés sont présentées dans le Tableau 5 et la Figure 2 et correspondent chacune à la moyenne arithmétique des 2 échantillons prélevés et analysés (duplicats). Les limites de détection et quantification pour l'étalonnage FID retenu étaient respectivement équivalentes à $2,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pour un prélèvement de 5 L) et $8,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($83 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pour un prélèvement de 5 L).

Tableau 5 : Concentrations dans l'air de formamide émis par 3 tapis puzzle en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (CSTB, 2011)

| Produits | Jours | | | | | | | |
|-----------|-------|-----|-----|-----|----|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 7 | 10 | 14 | 28 |
| Pol-11-05 | 124 | 89 | 70 | 67 | 49 | 40 | 35 | 20 |
| Pol-11-06 | 165 | 109 | 86 | 72 | 59 | 42 | 34 | 27 |
| Pol-11-07 | 189 | 155 | 123 | 115 | 75 | 60 | 51 | 31 |

Figure 2 : Evolution des concentrations dans l'air de formamide émis par 3 tapis puzzle en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (CSTB, 2011)



Les concentrations mesurées pendant ces essais sont du même ordre de grandeur pour les 3 tapis puzzle testés et sont nettement supérieures aux limites de détection et de quantification calculées selon la droite d'étalonnage FID. Des études inter-laboratoires récentes ont montré que les incertitudes analytiques liées à la mesure des concentrations de COV selon la série des normes ISO 16000 sont de l'ordre de 15 à 20% (CSTB, 2011).

Pendant la première semaine d'utilisation d'un tapis puzzle dans une pièce conventionnelle, les concentrations sont de l'ordre de 50 à 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. A partir d'un mois d'utilisation d'un tapis puzzle dans une pièce conventionnelle, les concentrations sont de l'ordre de 20 à 30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Il est supposé que les 3 tapis puzzle testés sont parmi les plus émissifs en formamide des tapis puzzle commercialisés en France, dans la mesure où ils correspondent aux 3 tapis puzzle les plus concentrés dans la masse sur les 32 analysés par le SCL fin décembre 2010 (DGCCRF, 2011b). Cette hypothèse ne peut néanmoins être vérifiée, aucune corrélation n'ayant pu être déterminée entre les concentrations dans la masse et les concentrations en émission (coefficient de corrélation r^2 entre les concentrations d'émission à J+1 et les concentrations dans la masse sur 10 tapis puzzle – 3 français + 7 danois – est égal à 0,4).

Par ailleurs, les 3 tapis puzzle testés présentant des niveaux d'émissions et des profils d'émission en formamide comparables, il est possible de proposer une méthode simplifiée de caractérisation des émissions. Le CSTB suggère qu'une mesure après 7 jours de conditionnement en chambre d'essai d'émission permet d'évaluer à peu près le profil émissif pendant un mois. Pour les 3 produits testés, les rapports de concentrations suivants peuvent être approximés :

- $C_{1 \text{ jour}} / C_{7 \text{ jours}} \sim 2,5 \text{ à } 2,7$
- $C_{7 \text{ jours}} / C_{28 \text{ jours}} \sim 2,2 \text{ à } 2,5$

4.3 Migration de formamide des « tapis-puzzle » vers la salive

Dans le cadre d'une convention de recherche et développement avec l'Anses, le SCL a réalisé en février-mars 2011 des mesures de migration de formamide dans l'eau à partir des 3 « tapis puzzle » (DGCCRF, 2011d ; rapport d'étude en annexe 6) dont les émissions ont été analysées par le CSTB (CSTB, 2011 ; cf 4.2.3) et dont la référence commerciale (nom du produit) correspondait aux 3 « tapis puzzle » les plus concentrés sur les 32 analysés fin décembre 2010 (DGCCRF, 2011b). Ces tests visaient à simuler la migration de formamide vers la salive par mise en bouche d'une partie de tapis puzzle chez l'enfant (suction, mastication). Le choix de l'eau comme simulant de salive est justifié par la très forte hydrosolubilité du formamide (cf 2.1).

Pour chaque test, les prélèvements ont été effectués sur les tapis sous forme de disques (diamètre 24 mm, épaisseur 10 à 14 mm, masse 0,3 g environ) au niveau des zones que l'enfant peut probablement mettre en bouche. 3 disques par test ont été mis en immersion et sous agitation dans 10 mL d'eau distillée à 37°C, afin de prendre en compte une éventuelle hétérogénéité de composition. Entre les phases de mise en contact avec l'eau, les disques ont été sortis et mis à sécher à l'air pendant 23h dans des conditions ambiantes de température (23 ± 2 °C) et d'humidité relative (50 ± 5 %). Deux séries de test ont été réalisées :

- migration pendant 30 minutes sur 1 jour
- migration pendant 60 minutes sur 7 jours

Pour le dosage, la fraction aqueuse dopée en diméthylformamide a été concentrée à sec par évaporation puis reprise dans de l'acétone dopé en acétamide et analysée en duplicate par chromatographie en phase gazeuse couplée à une spectrométrie de masse en mode SIM/SCAN simultané (Agilent 6890/5973).

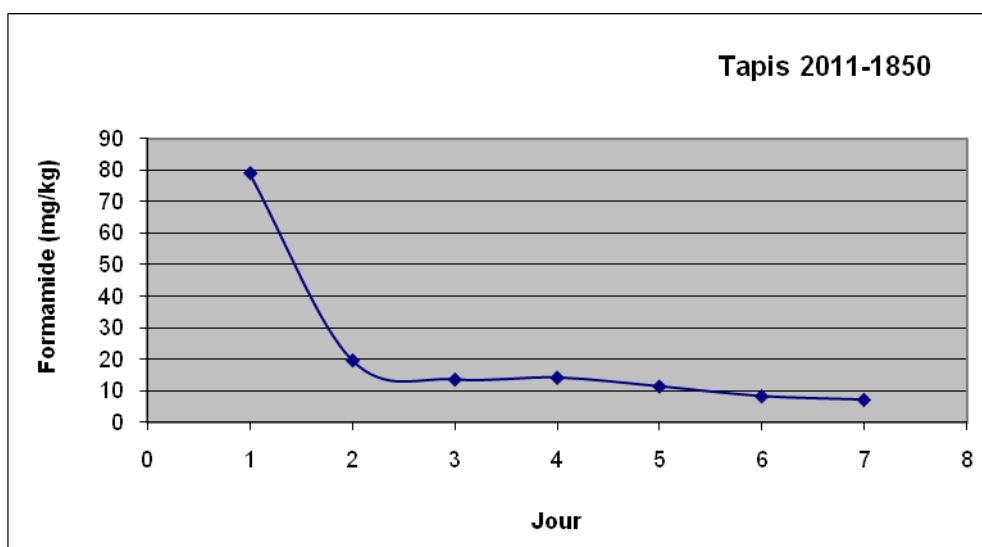
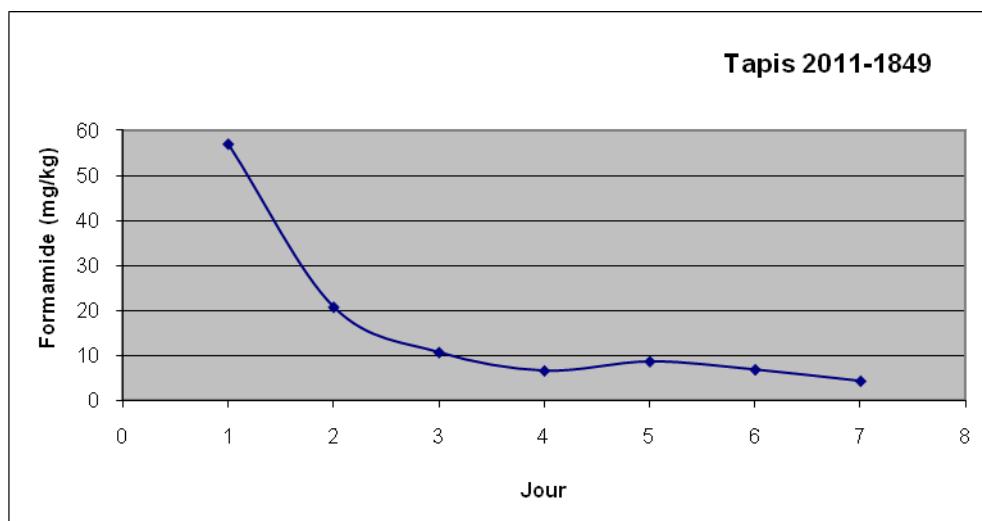
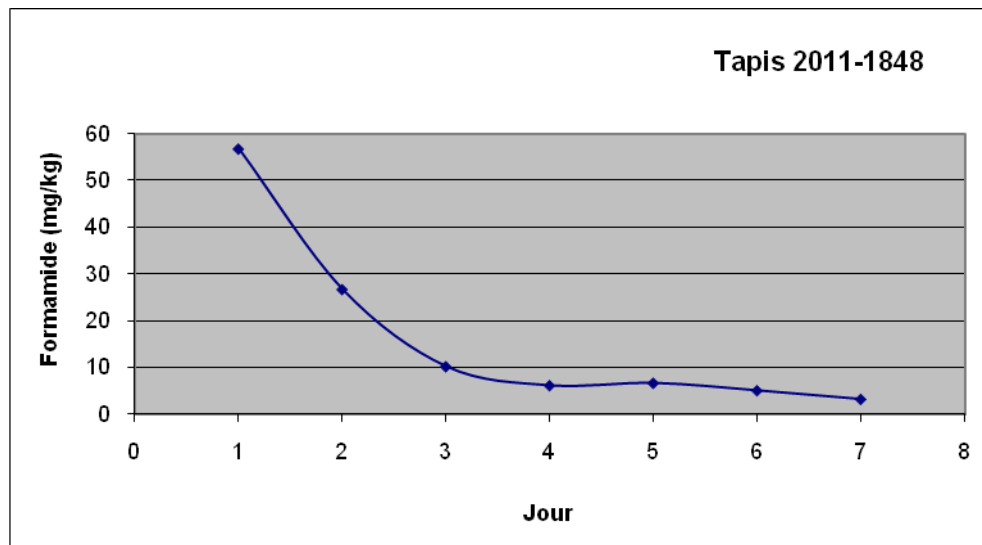
Les résultats dans le Tableau 6 et la Figure 3 montrent une absence de différence significative entre les résultats obtenus pour les migrations de 30 minutes par rapport à celles d'une heure, une décroissance du formamide au cours des 7 jours, et une décroissance nette durant les 3 premiers jours qui semble atteindre un palier à partir du 4^{ème} jour. Les échantillons de 10 mL d'eau n'étaient pas saturés en formamide excluant une sous-estimation par saturation de la quantité de formamide migrée.

Tableau 6 : Migration dans l'eau de formamide émis par 3 tapis puzzle en mg/kg (DGCCRF, 2011d)

| | | TAPIS n°1 | | TAPIS n°2 | | TAPIS n°3 | |
|--|-----------|------------------------------|--------------------|------------------------------|--------------------|------------------------------|--------------------|
| Ref. CSTB | | Pol 1105 | | Pol 1106 | | Pol1107 | |
| Ref SCL13 | | 2011-1848 | | 2011-1849 | | 2011-1850 | |
| | | valeurs duplicate (mg/kg) | moyenne (mg/kg) | valeurs duplicate (mg/kg) | moyenne (mg/kg) | valeurs duplicate (mg/kg) | moyenne (mg/kg) |
| Migration 30 minutes | J1 | 49,0 | 44,5 | 63,3 | 65,4 | 94,9 | 74,6 |
| | | 40,0 | | 67,6 | | 54,3 | |
| Migration 60 minutes | J1 | 45,2 | 56,8 | 54,3 | 56,9 | 62,5 | 78,8 |
| | | 68,4 | | 59,5 | | 95,2 | |
| | J2 | 27,5 | 26,7 | 26,8 | 20,8 | 15,3 | 19,6 |
| | | 25,9 | | 14,7 | | 24,0 | |
| | J3 | 7,9 | 10,2 | 11,0 | 10,8 | 11,9 | 13,5 |
| | | 12,5 | | 10,5 | | 15,2 | |
| | J4 | 4,9 | 6,1 | 7,0 | 6,7 | 8,8 | 14,1 |
| | | 7,3 | | 6,4 | | 19,4 | |
| | J5 | 7,9 | 6,6 | 10,4 | 8,7 | 5,7 | 11,3 |
| | | 5,4 | | 7,1 | | 16,9 | |
| | J6 | 4,4 | 5,0 | 8,8 | 6,9 | 7,0 | 8,2 |
| | | 5,7 | | 5,1 | | 9,5 | |
| | J7 | 3,0 | 3,2 | 4,3 | 4,4 | 5,3 | 7,1 |
| | | 3,4 | | 4,5 | | 8,9 | |
| Somme (mg/kg) | | 115 | | 115 | | 153 | |
| <i>Teneur en composition * (mg/kg)</i> | | <i>329</i> | | <i>597</i> | | <i>400</i> | |

* teneur mesurée au SCL13 après analyse d'émission par le CSTB

Figure 3 : Evolution de la migration dans l'eau de formamide émis par 3 tapis puzzle (en mg/kg) pendant 60 min sur 7 jours (DGCCRF, 2011d)



Il est supposé que les 3 tapis puzzle testés sont parmi les plus émissifs en formamide des tapis puzzle commercialisés en France, dans la mesure où ils correspondent aux 3 tapis puzzle les plus concentrés dans la masse sur les 32 analysés par le SCL fin décembre 2010 (DGCCRF, 2011b). Cette hypothèse ne peut néanmoins être vérifiée, aucune corrélation n'ayant pu être évaluée entre les concentrations dans la masse et la migration (faible nombre de tapis puzzle testés).

5 Dangers du formamide

5.1 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.

5.2 Toxicité aiguë

5.2.1 Effets chez l'homme

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

5.2.2 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; Zueva *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 (Zueva *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 7 présente les résultats d'études de toxicité aiguë après administration à dose unique.

Tableau 7 : 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) |

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

5.3.1 Effets chez l'homme

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

5.3.2 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.

Les auteurs notent, qu'en raison du système diphasique, il est difficile de stabiliser les concentrations de formamide dans la chambre d'inhalation. Le Tableau 8 présente les concentrations mesurées dans la chambre pour les différents groupes d'animaux (environ 100 prélèvements réalisés et analysés par groupe).

Tableau 8 : Concentrations atmosphériques moyennes de formamide (Wahreit et al., 1989)

| Groupe | Concentrations souhaitées (ppm) | Concentration moyenne mesurée (ppm) | Ecart type | Intervalle des concentrations mesurées (ppm) |
|--------|---------------------------------|-------------------------------------|------------|--|
| I | 0 | | | |
| II | 100 | 113 | 33,8 | 56,2-280 |
| III | 500 | 500 | 97,4 | 148-841 |
| IV | 1500 | 1504 | 284 | 449-2215 |

Enfin, pour cette étude, la biodisponibilité consécutive à l'inhalation de formamide dépend de différents facteurs dont la taille de l'aérosol (les données sur l'aérosol et/ou la taille des particules sont limitées et insuffisantes en vue d'estimer quantitativement la fraction disponible au niveau pulmonaire). Seule une fraction de la quantité inhalée est biodisponible au niveau pulmonaire tandis qu'une autre part, dans des proportions qui peuvent s'avérer importantes, est avalée.

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 Kupfler. 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'anormalités même si le DECOS note que les tissus n'ont pas été spécifiés. Des atteintes hématologique, hépatique et splénique ont été observées.

Tableau 9 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 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 CrI: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.

5.4 Toxicité subchronique / chronique

5.4.1 Effets chez l'homme

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

5.4.2 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

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.

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 spermatique, 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 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 10 synthétise les résultats du NTP (NTP, 2008).

Tableau 10 : 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'hémoglobulinémie). 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.

5.5 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 11 présente une synthèse des tests de génotoxicité évaluant le formamide.

Tableau 11 : 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> |

5.6 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 12 présente l'incidence des tumeurs chez la souris B6C3F1 traitée au formamide.

Tableau 12 : 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 potentiellement 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.

5.7 Toxicité sur la fonction de reproduction

5.7.1 Effets chez l'homme

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

5.7.2 Effets chez l'animal

5.7.2.1 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 germinal 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 multinuclée 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 13 synthétise les résultats du NTP (NTP, 2008).

Tableau 13 : 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.

5.7.2.2 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 spermatogénèse débute à la puberté (10/15 ans) et se poursuit jusqu'à un âge avancé. La spermatogénèse est un processus lent et continu avec un cycle durant entre 60 et 70 jours chez l'homme. Pour rappel, la spermatogénèse inclut la totalité du développement, allant de la spermatogonie (cellule germinale primordiale différenciée) jusqu'au spermatozoïde¹. 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 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.

¹ 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 spermiogénèse ou spermiogénèse) 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)
- Spermiogénèse (jusqu'au spermatozoïde mature) (24 jours).

5.7.2.3 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 Frohberg, 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 14 récapitule les résultats des principales études par ingestion investiguant les effets du formamide sur la fertilité ou le développement.

Tableau 14 : 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 |

5.7.2.4 Effets sur l'allaitement

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

5.8 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).

5.9 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.

5.10 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.

5.11 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 15 : 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-puzzle », 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.

5.12 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 et reproducteur. 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 et reproducteur. 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 germinal 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 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 cancérogénèse 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 (inclus dans le système hématopoïétique) 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.

6 Evaluation des risques sanitaires liés à l'exposition au formamide présent dans les jouets en mousse « tapis-puzzle »

Rares sont les données publiées sur les expositions et risques sanitaires des consommateurs liés au formamide présent dans les produits de consommation, ces données concernant 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 ; synthèse en annexe 7).

Afin d'évaluer plus particulièrement les risques sanitaires liés aux expositions au formamide présent dans les tapis puzzle chez les enfants et femmes enceintes, et considérant les points soulevés dans la saisine de la DGCCRF, l'approche développée dans ce chapitre s'est appuyée sur les démarches proposées dans différents référentiels méthodologiques d'évaluation des risques (ECB, 2003 ; ECB, 2008 ; NRC, 1983) et est déclinée en cinq étapes :

- Caractérisation de l'exposition
- Caractérisation du danger
- Caractérisation des risques sanitaires
- Sensibilité des résultats
- Limites et incertitudes

L'objectif *in fine* est de permettre au mieux une évaluation quantitative, sinon qualitative, des risques sanitaires ; évaluation constituant un outil prédictif d'aide à la décision dans un contexte d'incertitudes où les données épidémiologiques sont inexistantes.

6.1 Caractérisation des expositions

6.1.1 Méthode

6.1.1.1 Populations et voies d'exposition ciblées

Les jouets en mousse « tapis puzzle » sont destinés à l'usage des enfants en bas âge. Les voies d'exposition au formamide présent dans les « tapis puzzle » considérées *a priori* comme plus importantes pour l'enfant et donc retenues sont l'inhalation, la voie orale par mise bouche (succion/mastication) et la voie orale par ingestion directe, la voie cutanée étant considérée comme marginale en comparaison (cf 4.1.2.1). Jusqu'à l'âge de 6 ans, les comportements de contacts main-bouche, succion, mastication, léchage et ingestion directe d'objets 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). Aussi, l'exposition des enfants âgés de 0 à 3 ans est retenue.

Figure 4 : Illustration d'un enfant utilisant un jouet « tapis-puzzle »



Destinés à l'usage des enfants, les jouets en mousse « tapis-puzzle » sont rarement manipulés par les adultes. Néanmoins, compte tenu des effets potentiels du formamide sur le développement et des possibles émissions dans l'air à partir des tapis puzzle, l'exposition des femmes enceintes par inhalation est également retenue.

6.1.1.2 Approche probabiliste et paramètres de caractérisation des expositions

Des expositions à court et long termes pour les différentes voies d'exposition ciblées ont été estimées par une approche probabiliste multivariée afin de tenir compte des distributions statistiques de valeurs (ou paramètres de distributions statistiques) disponibles pour plusieurs variables (poids corporel, volume d'air inhalé, durée de mise en bouche ...). Par rapport à une approche déterministe s'appuyant sur une valeur unique pour chaque variable, tel que dans le cas de « scénarios pire cas » (« worst case scenarios »), l'approche probabiliste permet de mieux appréhender la variabilité des expositions au sein d'une population. Elle prend tout son sens lorsqu'il s'agit d'affiner une première approche déterministe dont les résultats ne permettent pas d'exclure *a priori* un risque sanitaire, comme c'était le cas ici. Les résultats de ces « scénarios pire cas » déterministes correspondent aux valeurs extrêmes des distributions obtenues par l'approche probabiliste. L'approche probabiliste permet d'obtenir des estimations d'exposition de plus grande vraisemblance.

L'approche probabiliste utilisée correspond à la méthode de simulation de Monte-Carlo qui consiste à isoler les variables et à leur affecter une distribution de probabilités. Pour chacun de ces facteurs, un grand nombre de tirages aléatoires ($n = 10000$) est effectué dans les distributions de probabilité déterminées, afin de trouver la probabilité d'occurrence de chacun des résultats.

Les calculs ont été réalisés à l'aide de l'outil « Simulación 4.0 » compatible avec Excel. Cet outil permet de réaliser facilement des simulations de Monte Carlo sur des paramètres auxquels l'on attribue une distribution de probabilité parmi 34 proposées dans l'outil. Les résultats de la simulation fournissent un échantillon, de taille égale au nombre d'itérations spécifiées, de la dose interne d'exposition. Ces modalités ont ensuite été retravaillées avec l'outil statistique XLStat d'Excel afin

d'obtenir des sorties graphiques de meilleure qualité et de faire une exploitation statistique plus poussée de ces données.

Les paramètres, les valeurs et les distributions statistiques qui leur ont été affectées sont décrits dans les tableaux 16 (enfants de 0 à 3 ans) et 17 (femmes enceintes), et ont été utilisés pour calculer des doses internes d'exposition (en $\text{mg/kg}_{\text{poids corporel}}/\text{j}$) distribuées selon leur probabilité d'occurrence pour les différentes voies (inhalation, mise en bouche, ingestion directe).

Tableau 16 : Paramètres d'exposition au formamide dans les tapis puzzle chez l'enfant de 0 à 3 ans

| Paramètre | | Valeurs | | | | | | | | | Source | Distribution affectée |
|--|---------------------|---------|-------|------|------|------|------|------|-------|------|---|--|
| Catégorie d'âges (ans) | - | 0-1 | | | 1-2 | | | 2-3 | | | NA | NA |
| Poids corporel (kg) | P _C | Min | P50 | Max | Min | P50 | Max | Min | P50 | Max | (Tanguy et al., 2007) poids corporels français déclarés (hommes et femmes) | Triangulaire (Min ; Médiane ; Max) |
| | | 3 | 8 | 14 | 7 | 11 | 16 | 8 | 13 | 25 | | |
| Inhalation | | | | | | | | | | | | |
| Durée d'exposition journalière (h/j) | t _{inh} | Min | P50 | Max | Min | P50 | Max | Min | P50 | Max | (US-EPA, 2008) durée journalière passé à l'intérieur dans la résidence (toutes pièces combinées ; répondants aux activités seulement « DOERS only ») | Triangulaire (Min ; Médiane ; Max) |
| | | 10,5 | 18,46 | 24 | 6,16 | 17,5 | 24 | 0,5 | 16,75 | 24 | | |
| Taux d'absorption (%) | A _{inh} | 100% | | | 100% | | | 100% | | | Par défaut | NA |
| Volume journalier d'air inhalé ajusté sur le poids corporel (m ³ /j. kg ⁻¹) | V _{inh/Pc} | Min | P50 | Max | Min | P50 | Max | Min | P50 | Max | (US EPA, 2008) volume journalier d'air inhalé ajusté sur le poids corporel | Triangulaire (Min ; Médiane ; Max) |
| | | 0,91 | 1,16 | 1,60 | 0,98 | 1,18 | 1,73 | 0,82 | 0,96 | 1,23 | | |
| Concentration court terme de formamide dans l'air (µg/m ³) | C _{inhCT} | 189 | | | 189 | | | 189 | | | (CSTB, 2011) concentration max à J1 (tapis le plus émissif / 3 tapis les plus concentrés en masse sur 32 testés) mesurée en chambre d'émission selon ISO 16000, avec taille de tapis = 1,2 m ² , volume pièce = 30 m ³ , taux de renouvellement d'air = 0,5 h ⁻¹ | NA |
| Concentration long terme de formamide dans l'air (µg/m ³) | C _{inhLT} | 31 | | | 31 | | | 31 | | | (CSTB, 2011) concentration résiduelle à J28 (tapis le plus émissif / 3 tapis les plus concentrés en masse sur 32 testés) mesurée en chambre d'émission selon ISO 16000, avec taille de tapis = 1,2 m ² , volume pièce = 30 m ³ , taux de renouvellement d'air = 0,5 h ⁻¹ | NA |

| Mise en bouche (succion/mastication, sans ingestion directe) | | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------|---|-------|------|-------|------|-------|------|-----|-----|--|--|----|
| Durée horaire de mise en bouche (min/h) | - | Min | Moy | P99 | Min | Moy | P99 | Min | Moy | P99 | (US EPA, 2008 ; RIVM, 2008 ; Babich et al., 2004 ; Greene, 2002) durées horaires de mise en bouche pour les jouets en plastique souple excluant les anneaux de dentition et bilboquets. A noter : (3mois-1an) et non (0-1an). | Triangulaire (Min ; Moyenne ; P99) | |
| | | 0 | 0,1 | 1,1 | 0 | 0,2 | 1,3 | 0 | 0,1 | 1,6 | | | |
| Durée journalière d'éveil en dehors des repas (h/j) | - | 10 | | | 10 | | | 10 | | | (RIVM, 2008 ; Babich et al., 2004) | NA | |
| Durée journalière de mise en bouche (min/j) | t _{méb} | Durée horaire de mise en bouche (min/h) x Durée journalière d'éveil en dehors des repas (h) | | | | | | | | | | (RIVM, 2008 ; Babich et al., 2004) A noter : (3mois-1an) et non (0-1an). | NA |
| Surface de contact tapis puzzle-bouche (cm ²) | S _{méb} | 10 | | | 10 | | | 10 | | | (RIVM, 2008) surface de jouet mise en bouche considérée par l'European Committee for Standardization dans son évaluation des risques liés aux substances organiques CEN/TC 52/WG9, et rapportée par le RIVM (2008) | NA | |
| Fréquence de contacts tapis puzzle-bouche (contacts/h) | F _{méb} | k | λ | k | λ | k | λ | k | λ | | (Xue et al, 2010) fréquence de contacts objet-bouche en intérieur. A noter : (6mois-1an) et non (0-1an). | Weibull (k ; λ) | |
| | | 1,66 | 22,72 | 1,39 | 15,54 | 1,36 | 10,75 | | | | | | |
| Taux d'absorption (%) | A _{méb} | 100% | | | 100% | | | 100% | | | Par défaut | NA | |
| Concentration court terme de formamide migrée du tapis puzzle vers la salive (mg/kg de tapis/contact) | C _{mébCT} | 78,8 | | | 78,8 | | | 78,8 | | | (DGCCRF, 2011d) concentration max à J1 après 60 min d'immersion dans l'eau à 37°C (tapis le plus émissif/3 tapis les plus concentrés en masse sur 32 testés). S'appuie sur l'hypothèse que la concentration migrée ne varie pas avec la durée d'un contact (pas de différence significative observée entre 30 et 60 min d'immersion) | NA | |
| Concentration long terme de formamide migrée du tapis puzzle vers la salive (mg/kg de tapis/contact) | C _{mébLT} | Min | Max | Min | Max | Min | Max | Min | Max | | (DGCCRF, 2011d) concentrations min et max mesurées après 60 min d'immersion dans l'eau à 37°C chaque jour entre J1 et J7 (tapis le plus émissif/3) | Uniforme (Min ; Max) | |

| | | | | | | | | | |
|--|--------------------|-------|------|-------|------|-------|------|--|----|
| | | 7,1 | 78,8 | 7,1 | 78,8 | 7,1 | 78,8 | tapis les plus concentrés en masse sur 32 testés). Objectif : prendre en compte un effet d'épuisement du formamide dans le tapis par mise en bouche sur le long terme | |
| Surface de tapis puzzle en contact testée (cm ²) | S | 50 | | 50 | | 50 | | (DGCCRF, 2011d) concentrations de migration mesurées à partir de 3 prélèvements cylindriques (r = 1,2cm; h = 1cm), soit la surface de tapis testée S = 3*(2πr ² +2πrh) | NA |
| Masse de tapis puzzle testée (kg) | M | 0,001 | | 0,001 | | 0,001 | | (DGCCRF, 2011d) concentrations de migration mesurées à partir de 1g de tapis puzzle | NA |
| Ingestion directe | | | | | | | | | |
| Quantité journalière de tapis puzzle ingérée directement (mg/j) | Q _{ing} | 8 | | 8 | | 8 | | (RIVM, 2008) Valeur par défaut applicable aux jouets pouvant être mise en bouche par des enfants de moins de 3 ans. Il est supposé que la quantité de 8 mg de matière peut être raclée/grattée chaque jour. Il est recommandé de n'utiliser cette valeur que par défaut pour l'ingestion de couches de matériau raclées/grattées. | NA |
| Concentration dans la masse du tapis puzzle à court terme (mg/kg de tapis) | C _{ingCT} | 1093 | | 1093 | | 1093 | | (DGCCRF, 2011c) concentration mesurée en décembre 2010, immédiatement après prélèvement dans le commerce, dans la masse du tapis puzzle testé pour la migration et l'émission (tapis le plus émissif en émission dans l'air et migration/3 tapis les plus concentrés en masse sur 32 testés) | NA |
| Concentration dans la masse du tapis puzzle à long terme (mg/kg de tapis) | C _{ingLT} | 547 | | 547 | | 547 | | (DGCCRF, 2011c) concentration mesurée en mars 2010, 3 mois après prélèvement dans le commerce, dans la masse du tapis puzzle testé pour la migration et l'émission (tapis le plus émissif en émission dans l'air et migration/3 tapis les plus concentrés en masse sur 32 testés) | NA |

Tableau 17 : Paramètres d'exposition au formamide dans les tapis puzzle chez la femme enceinte

| Paramètre | Valeurs | | | Source | Distribution affectée | |
|---|----------------|---------|----------|---------|--|---------------------------------------|
| Inhalation | | | | | | |
| Durée d'exposition journalière (h/j) | t_{inh} | 24 | | | Par défaut durée journalière passé à l'intérieur dans la résidence | NA |
| Taux d'absorption (%) | A_{inh} | 100% | | | Par défaut | NA |
| Volume journalier d'air inhalé ajusté sur le poids corporel à court terme ($m^3/j \cdot kg^{-1}$) | $V_{inh/PcCT}$ | P5 | P50 | P99 | (US EPA, 2009) volume journalier d'air inhalé ajusté sur le poids corporel chez les femmes et adolescentes en sous poids (IMC < 19,8 kg/m ² avant la grossesse) de 11 à < 23 ans à la 9 ^{ème} semaine de grossesse (catégorie présentant les volumes journaliers d'air inhalé ajustés sur le poids corporel les plus élevés) | Triangulaire (P5 ; P50 ; P99) |
| | | 0,28 | 0,38 | 0,62 | | |
| Volume journalier d'air inhalé ajusté sur le poids corporel à long terme ($m^3/j \cdot kg^{-1}$) | $V_{inh/PcLT}$ | « Min » | « Mode » | « Max » | (US EPA, 2009) volume journalier d'air inhalé ajusté sur le poids corporel chez les femmes et adolescentes en sous poids (IMC < 19,8 kg/m ² avant la grossesse) de 11 à < 23 ans (catégorie présentant les volumes journaliers d'air inhalé ajustés sur le poids corporel les plus élevés) avec : - une valeur basse « Min » = minimum des P5 à la 9 ^{ème} , 22 ^{ème} et 36 ^{ème} semaine de grossesse - une valeur haute « Max » = maximale des P99 à la 9 ^{ème} , 22 ^{ème} et 36 ^{ème} semaine de grossesse - une valeur centrale « Mode » = moyenne des P50 à la 9 ^{ème} , 22 ^{ème} et 36 ^{ème} semaine de grossesse | Triangulaire («Min» ; «Mode» ; «Max») |
| | | 0,23 | 0,34 | 0,62 | | |
| Concentration court terme de formamide dans l'air ($\mu g/m^3$) | C_{inhCT} | 189 | | | (CSTB, 2011) concentration max à J1 (tapis le plus émissif / 3 tapis les plus concentrés en masse sur 32 testés) mesurée en chambre d'émission selon ISO 16000, avec taille de tapis = 1,2 m ² , volume pièce = 30 m ³ , taux de renouvellement d'air = 0,5 h ⁻¹ | NA |
| Concentration long terme de formamide dans l'air ($\mu g/m^3$) | C_{inhLT} | 31 | | | (CSTB, 2011) concentration résiduelle à J28 (tapis le plus émissif / 3 tapis les plus concentrés en masse sur 32 testés) mesurée en chambre d'émission selon ISO 16000, avec taille de tapis = 1,2 m ² , volume pièce = 30 m ³ , taux de renouvellement d'air = 0,5 h ⁻¹ | NA |

6.1.1.3 Expositions à court terme chez l'enfant (0-3 ans)

Les symboles se réfèrent aux paramètres décrits dans le Tableau 16 ci-avant. Les doses internes d'exposition sont calculées pour les catégories d'âge respectives de 0-1, 1-2 et 2-3 ans.

6.1.1.3.1 Inhalation

La dose interne d'exposition par inhalation à court terme D_{inhCT} est calculée à partir de l'équation suivante :

$$D_{inhCT} = C_{inhCT} \times V_{inh/Pc} \times A_{inh} \times t_{inh}$$

6.1.1.3.2 Mise en bouche (succion, mastication)

La dose interne d'exposition par mise en bouche à court terme $D_{mébCT}$ est calculée à partir de l'équation suivante :

$$D_{mébCT} = C_{mébCT} \times M \times (S_{méb} / S) \times F_{méb} \times A_{méb} \times t_{méb} / P_C$$

6.1.1.3.3 Ingestion directe

La dose interne d'exposition par ingestion directe à court terme D_{ingCT} est calculée à partir de l'équation suivante :

$$D_{ingCT} = C_{ingCT} \times Q_{ing} / P_C$$

6.1.1.3.4 Exposition cumulée par inhalation et voie orale, et contributions relatives

La dose interne d'exposition cumulée par inhalation, mise en bouche et ingestion directe à court terme D_{totCT} est calculée à partir de l'équation suivante :

$$D_{totCT} = D_{inhCT} + D_{mébCT} + D_{ingCT}$$

La contribution relative de chaque voie d'exposition à la dose interne d'exposition cumulée à court terme est calculée à partir des équations suivantes :

$$\%_{inhCT} = D_{inhCT} / D_{totCT}$$

$$\%_{mébCT} = D_{mébCT} / D_{totCT}$$

$$\%_{ingCT} = D_{ingCT} / D_{totCT}$$

6.1.1.4 Expositions à long terme chez l'enfant (0-3 ans)

Les symboles se réfèrent aux paramètres décrits dans le Tableau 16 ci-avant. Les doses internes d'exposition sont calculées pour les catégories d'âge respectives de 0-1, 1-2 et 2-3 ans.

6.1.1.4.1 Inhalation

La dose interne d'exposition par inhalation à long terme D_{inhLT} est calculée à partir de l'équation suivante :

$$D_{inhLT} = C_{inhLT} \times V_{inh/Pc} \times A_{inh} \times t_{inh}$$

6.1.1.4.2 Mise en bouche (succion, mastication)

La dose interne d'exposition par mise en bouche à long terme $D_{mébLT}$ est calculée à partir de l'équation suivante :

$$D_{mébLT} = C_{mébLT} \times M \times (S_{méb} / S) \times F_{méb} \times A_{méb} \times t_{méb} / P_C$$

6.1.1.4.3 Ingestion directe

La dose interne d'exposition par ingestion directe à long terme D_{ingLT} est calculée à partir de l'équation suivante :

$$D_{ingLT} = C_{ingLT} \times Q_{ing} / P_C$$

6.1.1.4.4 Exposition cumulée par inhalation et voie orale, et contributions relatives

La dose interne d'exposition cumulée par inhalation, mise en bouche et ingestion directe à long terme D_{totLT} est calculée à partir de l'équation suivante :

$$D_{totLT} = D_{inhLT} + D_{mébLT} + D_{ingLT}$$

La contribution relative de chaque voie d'exposition à la dose interne d'exposition cumulée à long terme est calculée à partir des équations suivantes :

$$\%_{\text{inhLT}} = D_{\text{inhLT}} / D_{\text{totLT}}$$

$$\%_{\text{mebLT}} = D_{\text{mebLT}} / D_{\text{totLT}}$$

$$\%_{\text{ingLT}} = D_{\text{ingLT}} / D_{\text{totLT}}$$

6.1.1.5 Expositions à court terme chez la femme enceinte

Les symboles se réfèrent aux paramètres décrits dans le Tableau 17 ci-avant.

La dose interne d'exposition par inhalation à court terme D_{inhCT} est calculée à partir de l'équation suivante :

$$D_{\text{inhCT}} = C_{\text{inhCT}} \times V_{\text{inh/PcCT}} \times A_{\text{inh}} \times t_{\text{inh}}$$

6.1.1.6 Expositions à long terme chez la femme enceinte

Les symboles se réfèrent aux paramètres décrits dans le Tableau 17 ci-avant.

La dose interne d'exposition par inhalation à long terme D_{inhLT} est calculée à partir de l'équation suivante :

$$D_{\text{inhLT}} = C_{\text{inhLT}} \times V_{\text{inh/PcLT}} \times A_{\text{inh}} \times t_{\text{inh}}$$

6.1.2 Résultats

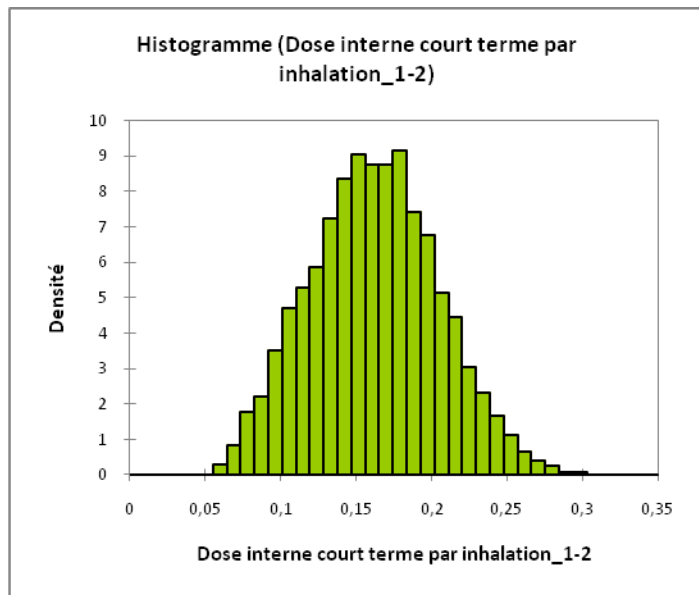
Les probabilités d'occurrence des valeurs calculées de doses internes d'exposition (en $\text{mg/kg}_{\text{poidscorporel/j}}$) sont présentées ci-après sous la forme de tableaux de percentiles et d'histogrammes de densité de fréquence pour les expositions chez l'enfant (0-1, 1-2 et 2-3 ans) et la femme enceinte, à court et à long termes, et selon les trois voies d'exposition (inhalation, mise en bouche, ingestion directe, et voies cumulées)⁷.

6.1.2.1 Expositions à court terme chez l'enfant

⁷ Pour des questions de lisibilité du rapport, seuls les résultats des expositions chez les enfants de 1-2 ans sont présentés dans le corps du rapport, l'ensemble des résultats d'exposition étant présenté en annexe 8.

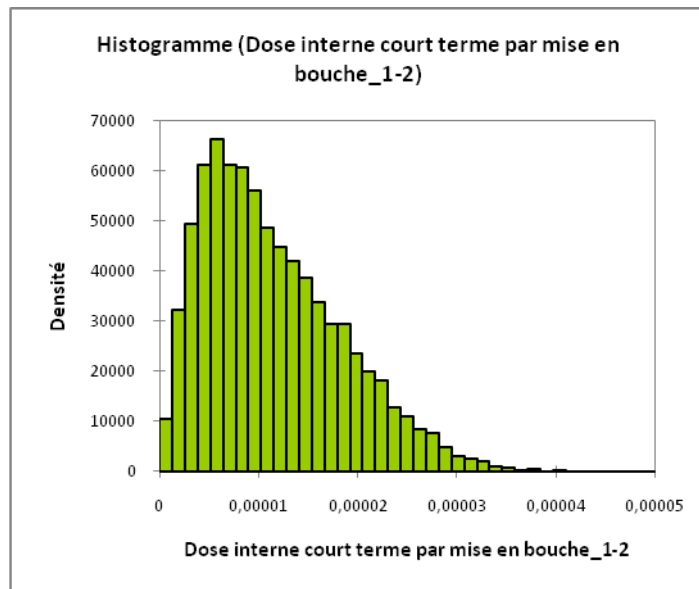
6.1.2.1.1 *Inhalation (enfant 1-2 ans)*

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 0,162 | 0,042 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 0,302 | |
| 99% | 0,261 | |
| 95% | 0,233 | |
| 90% | 0,217 | |
| 3ème Quartile 75% | 0,191 | |
| Médiane 50% | 0,162 | |
| 1er Quartile 25% | 0,132 | |
| 10% | 0,106 | |
| 5% | 0,093 | |
| 1% | 0,073 | |
| Minimum 0% | 0,055 | |



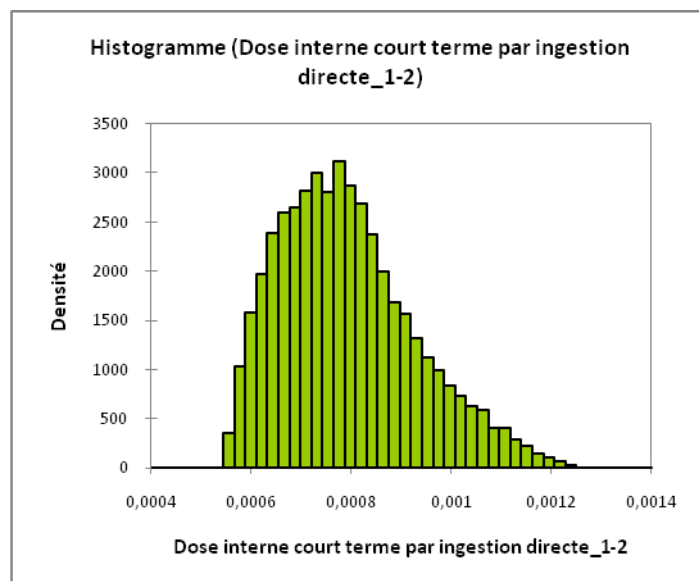
6.1.2.1.2 *Mise en bouche : succion, mastication (enfant 1-2 ans)*

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 1,1E-05 | 7,0E-06 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 4,3E-05 | |
| 99% | 3,1E-05 | |
| 95% | 2,5E-05 | |
| 90% | 2,1E-05 | |
| 3ème Quartile 75% | 1,6E-05 | |
| Médiane 50% | 1,0E-05 | |
| 1er Quartile 25% | 5,9E-06 | |
| 10% | 3,5E-06 | |
| 5% | 2,4E-06 | |
| 1% | 1,1E-06 | |
| Minimum 0% | 6,7E-08 | |



6.1.2.1.3 *Ingestion directe (enfant 1-2 ans)*

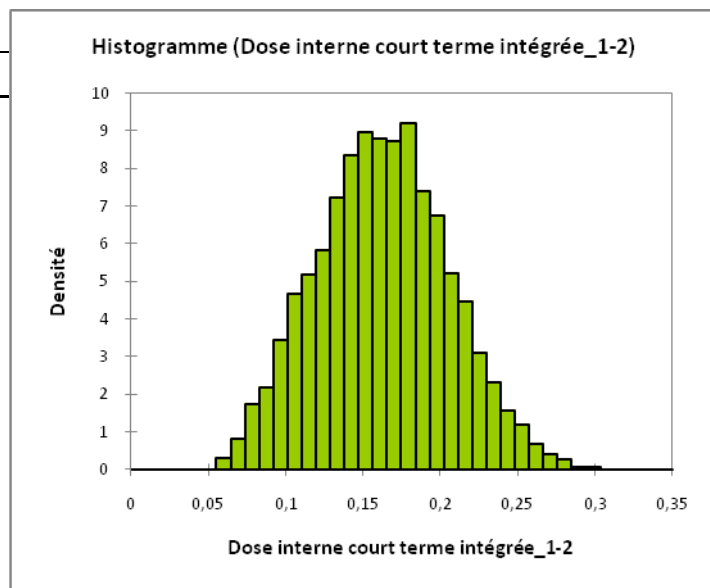
| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 7,9E-04 | 1,4E-04 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 1,2E-03 | |
| 99% | 1,1E-03 | |
| 95% | 1,1E-03 | |
| 90% | 9,8E-04 | |
| 3ème Quartile 75% | 8,7E-04 | |
| Médiane 50% | 7,8E-04 | |
| 1er Quartile 25% | 6,9E-04 | |
| 10% | 6,3E-04 | |
| 5% | 6,0E-04 | |
| 1% | 5,7E-04 | |
| Minimum 0% | 5,5E-04 | |



6.1.2.1.4 Exposition cumulée par inhalation et voie orale, et contributions relatives (enfant 1-2 ans)

- Exposition cumulée par inhalation et voie orale

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 0 | 10000 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 0,303 | |
| 99% | 0,261 | |
| 95% | 0,234 | |
| 90% | 0,218 | |
| 3ème Quartile 75% | 0,192 | |
| Médiane 50% | 0,162 | |
| 1er Quartile 25% | 0,133 | |
| 10% | 0,106 | |
| 5% | 0,094 | |
| 1% | 0,074 | |
| Minimum 0% | 0,056 | |



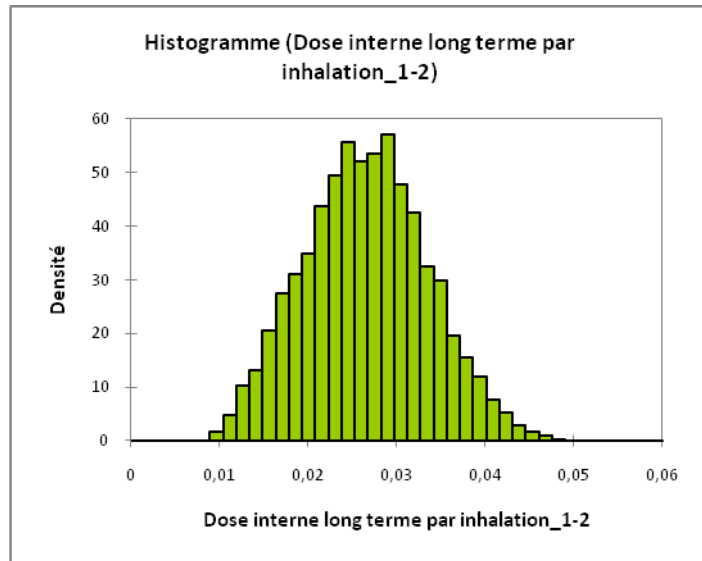
- Contributions relatives des voies d'exposition

| Percentile | Inhalation | Ingestion directe | Mise en bouche |
|--------------|------------|-------------------|----------------|
| Maximum 100% | 99,8% | 2,0% | 0,1% |
| Médiane 50% | 99,5% | 0,5% | 0,01% |
| Minimum 0% | 98,0% | 0,2% | 4,E-05% |

6.1.2.2 Expositions à long terme chez l'enfant

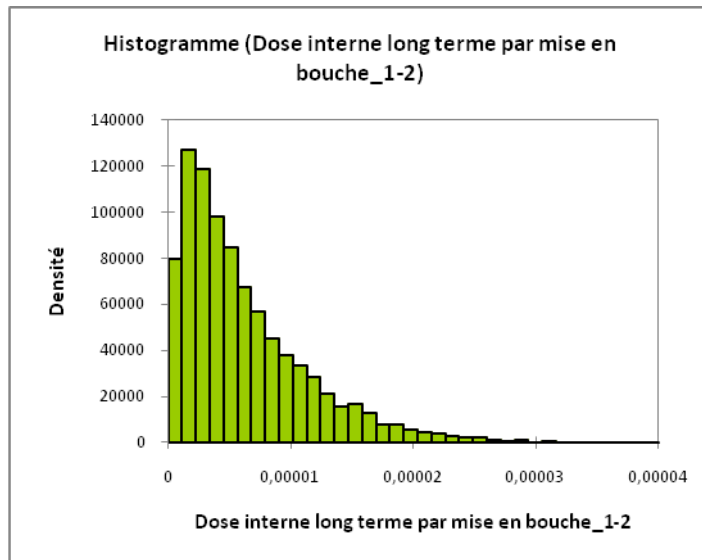
6.1.2.2.1 *Inhalation (enfant 1-2 ans)*

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 0,027 | 0,007 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 0,050 | |
| 99% | 0,043 | |
| 95% | 0,038 | |
| 90% | 0,036 | |
| 3ème Quartile 75% | 0,031 | |
| Médiane 50% | 0,027 | |
| 1er Quartile 25% | 0,022 | |
| 10% | 0,017 | |
| 5% | 0,015 | |
| 1% | 0,012 | |
| Minimum 0% | 0,009 | |



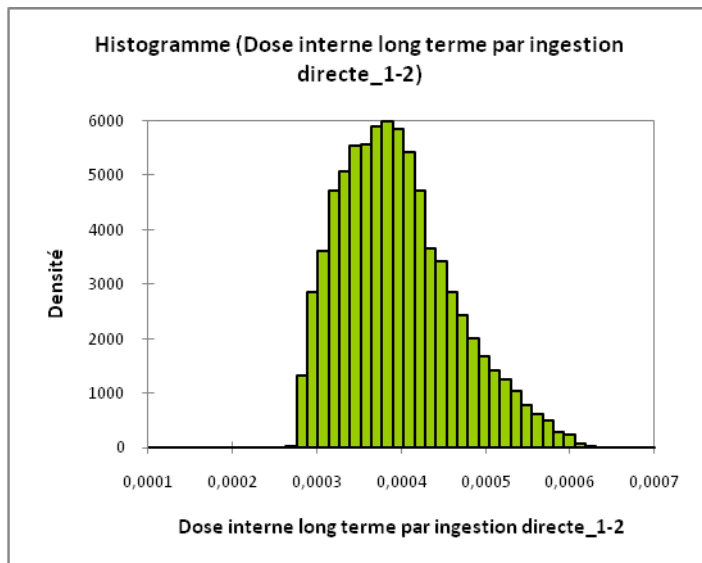
6.1.2.2.2 *Mise en bouche : succion, mastication (enfant 1-2 ans)*

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 6,3E-06 | 5,2E-06 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 3,7E-05 | |
| 99% | 2,4E-05 | |
| 95% | 1,7E-05 | |
| 90% | 1,3E-05 | |
| 3ème Quartile 75% | 8,7E-06 | |
| Médiane 50% | 4,7E-06 | |
| 1er Quartile 25% | 2,4E-06 | |
| 10% | 1,2E-06 | |
| 5% | 7,8E-07 | |
| 1% | 3,4E-07 | |
| Minimum 0% | 1,6E-08 | |



6.1.2.2.3 *Ingestion directe (enfant 1-2 ans)*

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 4,0E-04 | 6,8E-05 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 6,2E-04 | |
| 99% | 5,8E-04 | |
| 95% | 5,3E-04 | |
| 90% | 4,9E-04 | |
| 3ème Quartile 75% | 4,4E-04 | |
| Médiane 50% | 3,9E-04 | |
| 1er Quartile 25% | 3,4E-04 | |
| 10% | 3,1E-04 | |
| 5% | 3,0E-04 | |
| 1% | 2,8E-04 | |
| Minimum 0% | 2,7E-04 | |

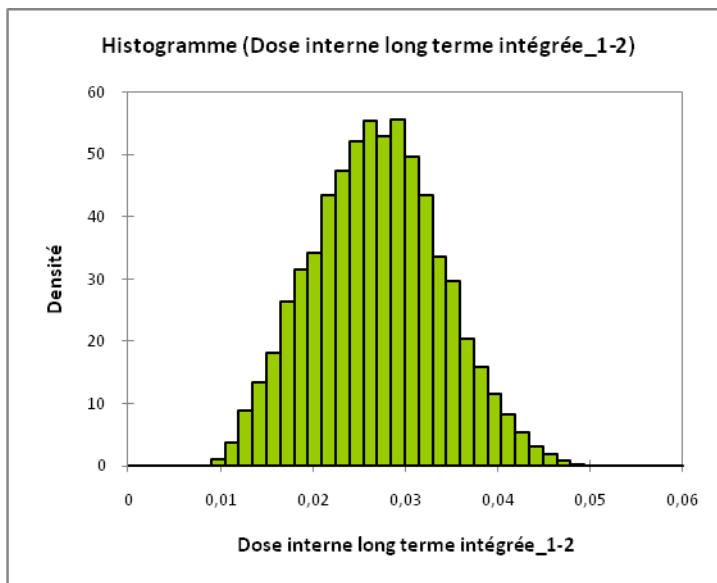


6.1.2.2.4 Exposition cumulée par inhalation et voie orale, et contributions relatives (enfant 1-2 ans)

- Exposition cumulée par inhalation et voie orale

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|--------------|---------|------------|
| 10000 | 0,027 | 0,007 |

| Percentile | Valeur |
|-------------------|--------|
| Maximum 100% | 0,050 |
| 99% | 0,043 |
| 95% | 0,039 |
| 90% | 0,036 |
| 3ème Quartile 75% | 0,032 |
| Médiane 50% | 0,027 |
| 1er Quartile 25% | 0,022 |
| 10% | 0,018 |
| 5% | 0,016 |
| 1% | 0,012 |
| Minimum 0% | 0,009 |



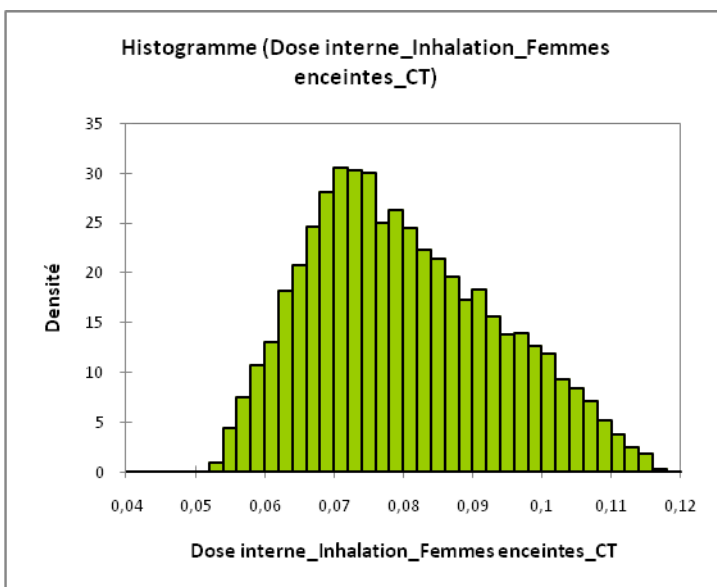
- Contributions relatives des voies d'exposition

| Percentile | Inhalation | Ingestion directe | Mise en bouche |
|--------------|------------|-------------------|----------------|
| Maximum 100% | 99,4% | 5,7% | 0,3% |
| Médiane 50% | 98,5% | 1,5% | 0,02% |
| Minimum 0% | 94,1% | 0,6% | 6,E-05% |

6.1.2.3 Expositions à court terme chez la femme enceinte

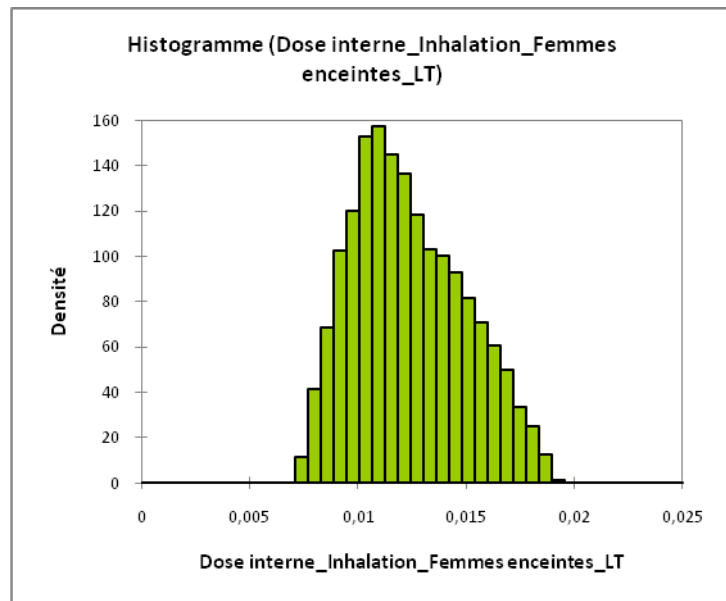
| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|--------------|---------|------------|
| 10000 | 0,080 | 0,014 |

| Percentile | Valeur |
|-------------------|--------|
| Maximum 100% | 0,117 |
| 99% | 0,112 |
| 95% | 0,105 |
| 90% | 0,100 |
| 3ème Quartile 75% | 0,090 |
| Médiane 50% | 0,078 |
| 1er Quartile 25% | 0,070 |
| 10% | 0,063 |
| 5% | 0,060 |
| 1% | 0,056 |
| Minimum 0% | 0,053 |



6.1.2.4 Expositions à long terme chez la femme enceinte

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 0,012 | 0,003 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 0,019 | |
| 99% | 0,018 | |
| 95% | 0,017 | |
| 90% | 0,016 | |
| 3ème Quartile 75% | 0,014 | |
| Médiane 50% | 0,012 | |
| 1er Quartile 25% | 0,010 | |
| 10% | 0,009 | |
| 5% | 0,009 | |
| 1% | 0,008 | |
| Minimum 0% | 0,007 | |



6.1.2.5 Conclusions

Chez l'enfant (0-3 ans), les résultats montrent des expositions à court terme par inhalation et voie orale cumulées globalement similaires pour les catégories d'âges 0-1 ans (médiane : 0,17 mg/kgPC/j ; intervalle : 0,08-0,30 mg/kgPC/j) et 1-2 ans (médiane = 0,16 mg/kgPC/j ; intervalle : 0,06-0,30 mg/kgPC/j), et plus faibles pour les 2-3 ans (médiane = 0,11 mg/kgPC/j ; intervalle : 0,005-0,22 mg/kgPC/j). Quelle que soit la catégorie d'âge considérée, l'inhalation qui représente environ 99 % de la dose interne d'exposition (médianes ; intervalle : 87-100%) est la voie largement majoritaire.

Concernant les expositions à long terme chez l'enfant, les niveaux d'exposition par inhalation et voie orale cumulées sont logiquement plus faibles mais les tendances entre les catégories d'âge et les voies d'exposition sont similaires par rapport aux expositions court terme : 0-1 et 1-2 ans (médiane : 0,03 mg/kgPC/j ; intervalle : 0,01-0,05 mg/kgPC/j) et 2-3 ans (médiane = 0,01 mg/kgPC/j ; intervalle : 0,001-0,03 mg/kgPC/j), 98% par inhalation (médianes ; intervalle : 69-99%).

Chez les femmes et adolescentes en sous poids (IMC < 19,8 kg/m² avant la grossesse) âgées de 11 à 23 ans qui constituent chez les femmes enceintes la sous population potentiellement la plus exposée (catégorie présentant les volumes journaliers d'air inhalé ajustés sur le poids corporel les plus élevés), les résultats montrent des expositions à court terme par inhalation de 0,08 mg/kgPC/j (médiane ; intervalle : 0,05-0,12 mg/kgPC/j) inférieures aux expositions chez l'enfant (0-3 ans).

Concernant les expositions à long terme chez les femmes et adolescentes en sous poids âgées de 11 à 23 ans, les niveaux d'exposition par inhalation logiquement plus faibles sont de 0,01 mg/kgPC/j (médiane ; intervalle : 0,007-0,02 mg/kgPC/j).

Tableau 18 : Récapitulatif des résultats d'exposition

| | | | Dose interne / Inhalation (mg/kg PC par jour) | Dose interne / Ingestion par succion, mastication (mg/kg PC par jour) | Dose interne / Ingestion directe (mg/kg PC par jour) | Dose interne totale (mg/kg PC par jour) |
|---------------------|---------------------------|-------------------------|---|---|--|--|
| Enfant (0-1 an) | Exposition court terme | Contributions relatives | 97,4 à 99,7 % | 0,2 à 2,5 % | Jusqu'à 0,1 % | |
| | | Médiane | 0,17 | 2 x 10 ⁻⁵ | 1 x 10 ⁻³ | 0,17 |
| | | Max | 0,30 | 2 x 10 ⁻⁴ | 3 x 10 ⁻³ | 0,30 |
| | Exposition long terme | Contributions relatives | 92,7 à 99,2 % | 0,7 à 7,3 % | Jusqu'à 0,6 % | |
| | | Médiane | 0,03 | 1 x 10 ⁻⁵ | 5 x 10 ⁻⁴ | 0,03 |
| | | Max | 0,05 | 1 x 10 ⁻⁴ | 1 x 10 ⁻³ | 0,05 |
| Enfant (1-2 ans) | Exposition court terme | Contributions relatives | 98 à 99,8 % | 0,2 à 2 % | Jusqu'à 0,1 % | |
| | | Médiane | 0,16 | 1 x 10 ⁻⁵ | 8 x 10 ⁻⁴ | 0,16 |
| | | Max | 0,30 | 4 x 10 ⁻⁵ | 1 x 10 ⁻³ | 0,30 |
| | Exposition long terme | Contributions relatives | 94,1 à 99,4 % | 0,6 à 5,7 % | Jusqu'à 0,3 % | |
| | | Médiane | 0,03 | 5 x 10 ⁻⁶ | 4 x 10 ⁻⁴ | 0,03 |
| | | Max | 0,05 | 4 x 10 ⁻⁵ | 6 x 10 ⁻⁴ | 0,05 |
| Enfant (2-3 ans) | Exposition court terme | Contributions relatives | 87,3 à 99,8 % | 0,2 à 12,5 % | Jusqu'à 0,2 % | |
| | | Médiane | 0,11 | 8 x 10 ⁻⁶ | 6 x 10 ⁻⁴ | 0,11 |
| | | Max | 0,22 | 5 x 10 ⁻⁵ | 1 x 10 ⁻³ | 0,22 |
| | Exposition long terme | Contributions relatives | 69,3 à 99,4 % | 0,6 à 30,2 % | Jusqu'à 1 % | |
| | | Médiane | 0,02 | 4 x 10 ⁻⁶ | 3 x 10 ⁻⁴ | 0,02 |
| | | Max | 0,04 | 3 x 10 ⁻⁵ | 5 x 10 ⁻⁴ | 0,04 |
| Femme enceinte | Exposition court terme | Contributions relatives | 100 % | NA | NA | |
| | | Médiane | 0,08 | NA | NA | 0,08 |
| | | Max | 0,12 | NA | NA | 0,12 |
| | Exposition long terme | Contributions relatives | 100 % | NA | NA | |
| | | Médiane | 0,01 | NA | NA | 0,01 |
| | | Max | 0,02 | NA | NA | 0,02 |

NA : non applicable

6.2 Caractérisation des dangers

Les résultats des études de toxicité 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 et reproducteur.

Concernant la toxicité à court terme (< 90 jours) associée au formamide, aucune étude décrite et discutée au chapitre 5 n'a été jugée de bonne qualité en vue de sélectionner une dose critique.

Concernant la toxicité chronique associée au formamide, l'effet critique est une atteinte du système hématopoïétique. Afin de définir la dose critique, l'étude du NTP de 14 semaines chez le rat et la souris (NTP, 2008) a été jugée de bonne qualité (pureté du formamide, laboratoires BPL, lignes directrices NTP, transparence du protocole et des résultats, comité technique d'expertise du NTP, etc). Le couple NOAEL/LOAEL de 20/40 mg/kg PC par jour a été défini en considérant l'augmentation dose dépendante des valeurs d'hématocrite, de la concentration en hémoglobine et du nombre d'hématies.

Dans le courrier de saisine, la DGCCRF demande explicitement qu'une attention particulière soit portée également sur les femmes enceintes. 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. En vue de caractériser les risques sur le développement liés à une exposition au formamide contenu dans les tapis puzzle, l'étude du NTP (George *et al.*, 2000) réalisée chez le rat a été 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 couple NOAEL/LOAEL a été défini à 50/100 mg/kg PC par jour en considérant une diminution dose dépendante du poids moyen fœtal et un retard développemental (retard à l'ossification et augmentation de l'incidence de ventricules cardiaques latéraux élargis).

En vue de l'étape de caractérisation des risques sanitaires, les doses identifiées pour la toxicité chronique et sur le développement ont été converties en dose interne. Les données disponibles, certes limitées, indiquent une absorption importante par inhalation et ingestion. Dans une approche protectrice, un taux d'absorption de 100 % a été retenu.

Le Tableau 19 présente le choix des doses critiques pour la caractérisation des risques.

Tableau 19 : Choix des doses critiques pour l'évaluation 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 (augmentation dose dépendante des valeurs d'hématocrite, de la concentration en hémoglobine et du nombre d'hématies) | Orale | NOAEL/LOAEL 20/40 mg/kg PC par jour |
| Développement | George <i>et al.</i> (2000) diminution dose dépendante du poids moyen fœtal et un retard développemental (retard à l'ossification et augmentation de l'incidence de ventricules cardiaques latéraux élargis) | Orale | NOAEL/LOAEL 50/100 mg/kg PC par jour |

Concernant les effets sur la fertilité, les deux études disponibles ne permettent pas de conclure sur une atteinte post pubertaire pour des enfants âgés de 0 à 6 ans et exposés au formamide. Les résultats de l'étude de 14 semaines réalisée par le NTP (NTP, 2008) indiquent une dégénérescence de l'épithélium germinal des testicules et des épидидymes chez le rat male exposé depuis la naissance (NOAEL/LOAEL à 80/160 mg/kg PC par jour). 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.

Par ailleurs, 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. Les résultats de la seule étude de cancérogénèse réalisée par le NTP (NTP, 2008) indiquent une augmentation dose dépendante de l'incidence d'hémangiosarcomes hépatiques chez les souris mâles (NOAEL/LOAEL à 20/40 mg/kg PC par jour). Ces éléments devront être confirmés par d'autres études. 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.

Dans l'hypothèse d'une atteinte post pubertaire de la fertilité pour des enfants exposés entre l'âge de 0 à 6 ans au formamide et du caractère cancérigène chez l'homme après une exposition répétée sur une durée longue, les doses critiques identifiées restent égales ou supérieures au couple NOAEL/LOAEL associé à une atteinte du système hématopoïétique.

6.3 Caractérisation des risques sanitaires

6.3.1 Méthode

6.3.1.1 Risques sanitaires liés aux expositions à long terme

6.3.1.1.1 Détermination d'une marge d'exposition de référence

En vue d'évaluer les risques sanitaires et en l'absence de valeur toxicologique de référence (VTR) disponible pour le formamide, la démarche retenue consiste au préalable à retenir une marge d'exposition de référence (MOEref ou « *reference margin of exposure* », sans unité). La MOEref représente une marge d'exposition minimale chez l'Homme par rapport à une dose critique en condition expérimentale (ex : NOAEL, LOAEL ou BMD chez l'animal), cette marge minimale étant jugée prédictive de l'absence d'effet néfaste chez l'Homme.

La MOEref correspond au produit des facteurs d'incertitudes (UF ou « *Uncertainty factor* »), soit :

- $MOE_{ref} = UF_A \times UF_H \times UF_{LB} \times UF_S \times UF_D$

Les facteurs d'incertitudes reflètent l'incertitude scientifique existante liée à la transposition inter-espèces et interindividuelle ou à la transposition d'une situation d'exposition à une autre. Ils reflètent également l'état des connaissances scientifiques au moment de la construction de la MOEref. Leur application suit certaines règles qui ne sont pas immuables, permettant d'apporter des modifications au cas par cas. La discussion entre experts lors du choix de ces facteurs est donc nécessaire (Afsset, 2010).

Les différents facteurs d'incertitude proposés dans la littérature sont présentés dans le Tableau 20 (Afsset, 2010).

Tableau 20 : Facteurs d'incertitudes proposés dans la littérature (Afsset, 2010)

| Facteur d'incertitude (UF) | Interprétation des UF | Valeurs numériques |
|----------------------------|--|-------------------------------|
| UF _A | Variabilité inter-espèces (toxicocinétique/toxicodynamie) | 1 ou 4/2,5 ou 3,16/3,16 ou 10 |
| UF _H | Variabilité inter-individuelle (toxicocinétique/toxicodynamie) | 1 ou 3,16/3,16 ou 10 |
| UF _{LB} | LOAEL à NOAEL / Utilisation d'une BMD | 1 ou 3 ou 10 |
| UF _S | Subchronique à chronique | 1 ou 3 ou 10 |
| UF _D | Suffisance des données (en qualité et en quantité) | 1 ou 3 ou 10 |
| | Sévérité de l'effet | 1 ou 3 ou 10 |

Par défaut, pour tout facteur d'incertitude, les valeurs de 10 sont utilisées lorsqu'aucune connaissance ne permet de les réduire. L'application d'une valeur plus faible doit être argumentée par des éléments scientifiques pertinents (Afsset, 2010). Les facteurs d'incertitudes sont détaillés en annexe 9.

Il convient de rappeler que la détermination d'une marge d'exposition de référence ne se substitue pas à la notion d'acceptabilité du risque qui relève du gestionnaire de risque.

6.3.1.1.2 Calcul des risques sanitaires liés aux expositions à long terme

Sur la base des expositions et dangers caractérisés précédemment (cf 6.1, 6.2), les risques sanitaires à long terme sont évalués :

- en calculant une probabilité d'occurrence des valeurs de marges d'exposition (MOE ou « *margin of exposure* », sans unité) correspondant au rapport de la dose sans effet adverse observé chez l'animal (NOAEL, cf Tableau 19) sur la probabilité d'occurrence des valeurs de doses internes d'exposition calculées (cf 6.1.2.2, 6.1.2.4), soit :
 - chez l'enfant (0-1, 1-2 et 2-3 ans) exposé par inhalation et voie orale :

$$p(\text{MOE}_{\text{toxicité chronique}}) = \text{NOAEL}_{\text{toxicité chronique}} / p(\text{D}_{\text{totLT}})$$
 - chez la femme enceinte exposée par inhalation :

$$p(\text{MOE}_{\text{toxicité chronique}}) = \text{NOAEL}_{\text{toxicité chronique}} / p(\text{D}_{\text{inhLT}})$$

$$p(\text{MOE}_{\text{développement}}) = \text{NOAEL}_{\text{développement}} / p(\text{D}_{\text{inhLT}})$$
- puis, en comparant la probabilité d'occurrence des valeurs de MOE calculées avec la marge d'exposition de référence (MOE_{ref} ou « *reference margin of exposure* », sans unité), soit :
 - pour une probabilité $p(\text{MOE}) = a$ que $\text{MOE} > \text{MOE}_{\text{ref}}$: l'apparition d'effet sanitaire néfaste peut être exclue selon une probabilité calculée de a ;
 - pour une probabilité $p(\text{MOE}) = (1-a)$ que $\text{MOE} < \text{MOE}_{\text{ref}}$: l'apparition d'effet sanitaire néfaste est possible selon une probabilité calculée de $(1-a)$.

Cette approche utilisée pour les polluants dont les effets critiques sont considérés à seuil de dose ne permet pas de quantifier *stricto sensu* une probabilité de survenue de l'effet, contrairement à l'approche utilisée pour des polluants dont les effets critiques sont considérés sans seuil de dose (ex : polluants cancérigènes ayant une activité génotoxique) et pour lesquels une relation dose-réponse est disponible (probabilité de survenue de l'effet par unité de dose d'exposition). Néanmoins, elle permet d'exclure ou non la possibilité d'apparition d'effet sanitaire néfaste en comparant une marge d'exposition de référence prédictive de l'absence d'effet à une probabilité d'occurrence de marges d'exposition calculées.

6.3.1.2 Risques sanitaires liés aux expositions à court terme

En l'absence d'étude jugée de qualité suffisante sur la toxicité à court terme du formamide (cf 6.2), et compte tenu des expositions essentiellement par inhalation (voie contribuant à ~98% des expositions chez l'enfant, cf 6.1 ; unique voie d'exposition considérée chez la femme enceinte), les risques sanitaires à court terme sont évalués de manière qualitative en mettant en perspective :

- la concentration retenue de formamide dans l'air émis à court terme par un tapis puzzle ($C_{\text{inhCT}} = 189 \mu\text{g}/\text{m}^3$, cf Tableau 16 et Tableau 17)
- avec la concentration critique sans effet adverse observé chez l'animal (NOAEL de $190 \text{mg}/\text{m}^3$) issue de l'unique étude identifiée d'exposition par inhalation à court terme (Warheit et al. 1989), en rappelant néanmoins que cette étude présente plusieurs limites décrites précédemment (cf 5.3.2).

6.3.2 Résultats

6.3.2.1 Risques sanitaires liés aux expositions à long terme

La marge d'exposition de référence déterminée (MOE_{ref}, sans unité) est tout d'abord décrite.

Les probabilités d'occurrence des valeurs de marge d'exposition calculées (MOE, sans unité) sont ensuite présentées sous la forme de tableaux de percentiles et d'histogrammes de densité de fréquence pour les expositions à long terme chez l'enfant (0-1, 1-2 et 2-3 ans) et la femme enceinte, et comparées à la MOE_{ref} pour évaluer le risque.

6.3.2.1.1 Marge d'exposition de référence

La marge d'exposition de référence a été déterminée par jugement du comité d'experts spécialisés « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » le 30 juin 2011. Elle s'applique au NOAEL de 20 mg/kg/j observé pour des effets sur des paramètres hématologiques chez l'animal (Tableau 19) et vise à protéger la population générale (y compris enfants et femmes enceintes) de ces effets ainsi que de ceux observés à plus fortes doses chez l'animal.

Les facteurs d'incertitudes (UF) retenus dont le produit est égal à la marge d'exposition de référence sont : $UF_A = 10$, $UF_H = 10$, $UF_S = 1$ et $UF_D = 5$, soit une marge d'exposition de référence de 500.

Facteur UF_A (variabilité inter-espèces) = 10

Le facteur UF_A est appliqué car une étude animale est utilisée comme étude clé pour construire la marge de sécurité (ou marge d'exposition de référence). Il est le reflet des différences de toxicocinétique et de toxicodynamie entre l'espèce testée et l'homme. L'absence de données toxicocinétiques et/ou toxicodynamiques chez l'homme, leur rareté chez l'animal, et l'absence de modèle PBPK pour le formamide ne permettent pas d'appliquer un ajustement allométrique, et justifient une valeur de l' UF_A de 10.

Facteur UF_H (variabilité inter-individuelle) = 10

Le facteur UF_H est appliqué pour transposer les données à l'ensemble de la population humaine à partir de l'étude réalisée sur un groupe restreint d'animaux (dont la variabilité inter-individuelle est réduite). Ce facteur permet de tenir compte des populations sensibles (enfants, personnes âgées, femmes enceintes, etc.) et des différences de réponses toxicocinétiques ou toxicodynamiques. Il faut noter que l'application de ce facteur ne vise pas les sujets dits « hypersensibles ». L'absence de connaissances suffisantes sur la toxicocinétique et la toxicodynamie, et le manque d'études conduites chez des groupes d'individus sensibles justifient une valeur de l' UF_H de 10.

Facteur UF_S (subchronique à chronique) = 1

Le facteur UF_S est appliqué lorsque la dose critique a été déterminée à partir d'études subchroniques et que la marge de sécurité (ou marge d'exposition de référence) s'applique pour des expositions chroniques. L'application de ce facteur suppose que l'effet observé lors d'expositions subchroniques l'est également pour des expositions chroniques, à plus faible dose et que l'incidence ou la sévérité de l'effet augmente avec la durée de l'exposition (Malkiewicz *et al.*, 2009). Dans le cas du formamide, il est constaté un faible potentiel de bioaccumulation, une faible variation des doses critiques entre les études de courte durée et de longue durée, et un potentiel cancérigène qui ne peut être exclu mais dont le mécanisme d'action serait à seuil de dose (composé non génotoxique). De plus, la durée de l'étude clé chez le rat (14 semaines) est jugée cohérente avec le cas présent d'expositions au formamide durant quelques années (usage de tapis puzzle chez l'enfant). Ces éléments justifient une valeur de l' UF_S de 1.

Facteur UF_D (insuffisance des données, sévérité de l'effet) = 5

Le facteur UF_D choisi entre 1 et 10 tient compte de l'équilibre à trouver entre l'exhaustivité des données collectées pour la substance étudiée d'une part, l'existence d'un potentiel cancérigène ainsi qu'un manque de connaissances mécanistiques d'autre part tant sur l'effet cancérigène que sur l'effet reprotoxique. En effet :

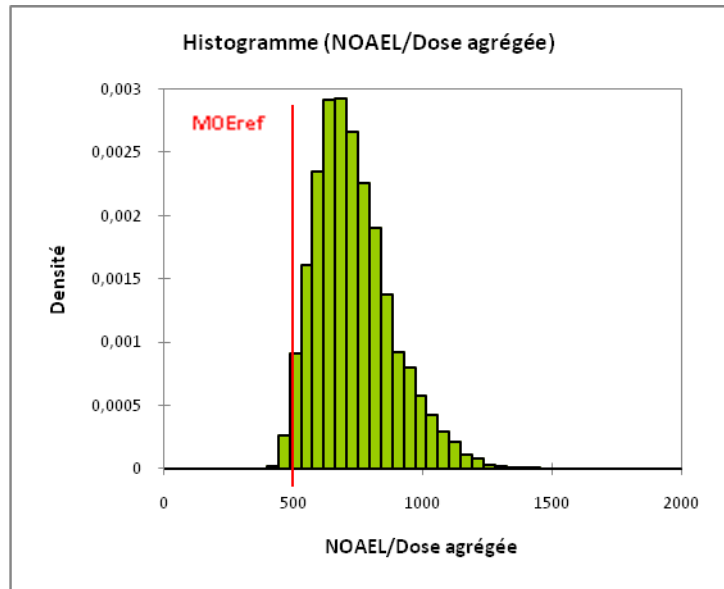
- l'étude clé est jugée de bonne qualité,
- mais il est noté un manque de connaissances sur l'origine du potentiel cancérigène (non génotoxique) sur la base de l'étude NTP (2008) montrant un NOAEL de 20 mg/kg/j (LOAEL de 40 mg/kg/j) pour l'incidence d'hémangiosarcomes hépatiques chez les souris mâles, équivalent au NOAEL retenu dans l'étude clé pour la toxicité chronique,
- et de même l'absence de connaissances des effets du formamide lors d'éventuelles expositions sur des périodes à susceptibilité éventuellement exacerbée à des substances toxiques pour les gamètes (périodes juvénile et pubertaire), compte tenu de la toxicité du formamide sur la fertilité (notamment sur l'appareil reproducteur mâle) rapportée dans plusieurs études, sans connaissance de son mécanisme d'action.

Ces éléments justifient une valeur de l' UF_D de 5.

6.3.2.1.2 Risques sanitaires liés aux expositions à long terme chez l'enfant (0-3 ans)

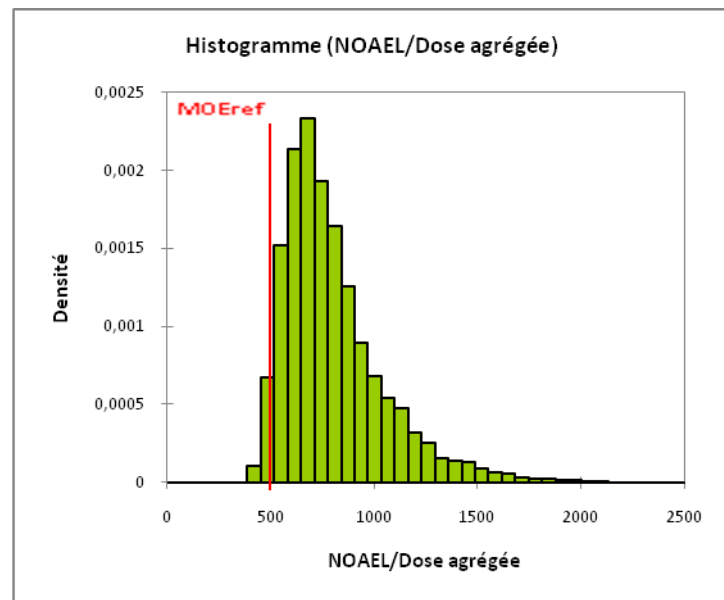
Enfant de 0-1 an

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 734 | 149 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 1438 | |
| 99% | 1157 | |
| 95% | 1019 | |
| 90% | 941 | |
| 3ème Quartile 75% | 819 | |
| Médiane 50% | 712 | |
| 1er Quartile 25% | 626 | |
| 10% | 562 | |
| 5% | 527 | |
| 1% | 481 | |
| Minimum 0% | 407 | |



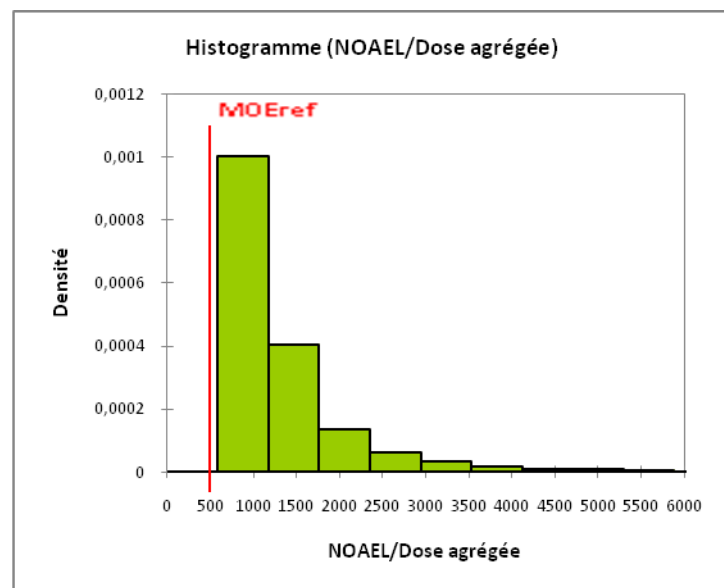
Enfant de 1-2 ans

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 801 | 243 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 2124 | |
| 99% | 1614 | |
| 95% | 1278 | |
| 90% | 1128 | |
| 3ème Quartile 75% | 906 | |
| Médiane 50% | 743 | |
| 1er Quartile 25% | 631 | |
| 10% | 556 | |
| 5% | 518 | |
| 1% | 463 | |
| Minimum 0% | 401 | |



Enfant de 2-3 ans

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 1381 | 1061 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 19120 | |
| 99% | 5984 | |
| 95% | 2994 | |
| 90% | 2239 | |
| 3ème Quartile 75% | 1470 | |
| Médiane 50% | 1070 | |
| 1er Quartile 25% | 872 | |
| 10% | 759 | |
| 5% | 711 | |
| 1% | 636 | |
| Minimum 0% | 554 | |



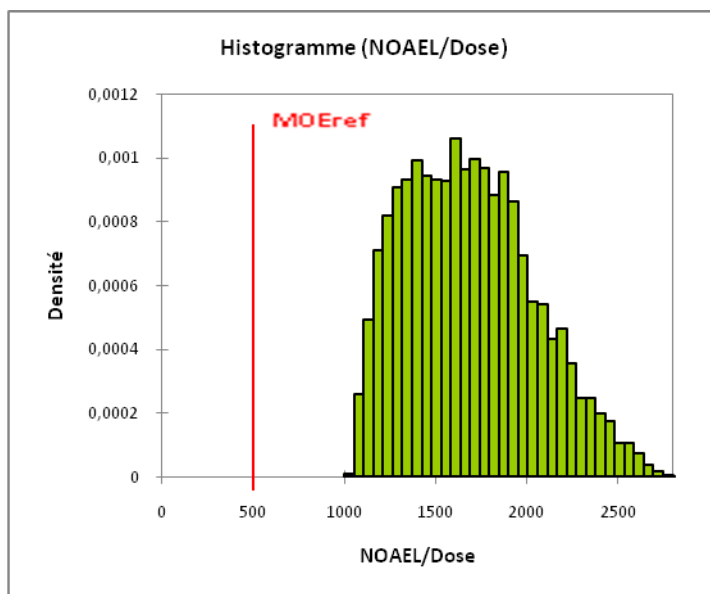
Conclusion

Les résultats de l'évaluation réalisée à partir des concentrations d'émission (inhalation) et de migration (mise en bouche) mesurées sur 3 tapis puzzle montrent que les risques sanitaires ne peuvent être exclus chez des enfants de 0 à 2 ans exposés de manière chronique au formamide présent dans un tapis puzzle, ces risques présentant néanmoins une probabilité d'occurrence inférieure à 5 %.

6.3.2.1.3 Risques sanitaires liés aux expositions à long terme chez la femme enceinte

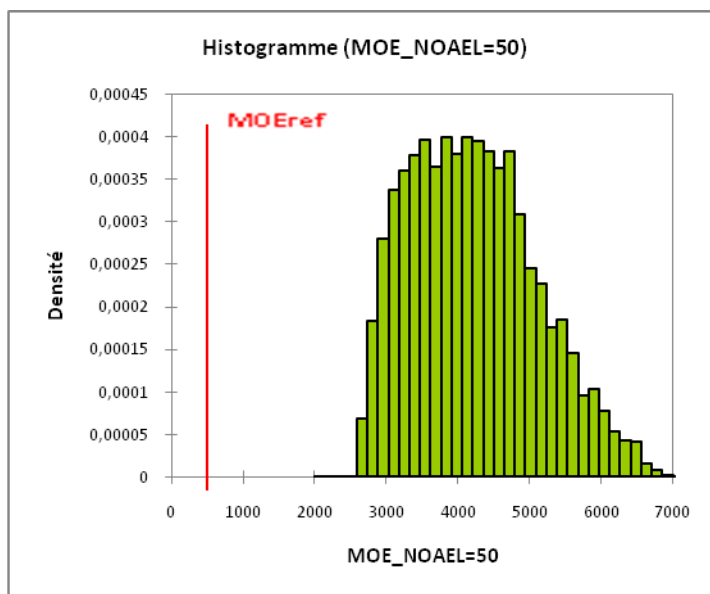
Toxicité chronique

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 1687 | 353 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 2793 | |
| 99% | 2560 | |
| 95% | 2333 | |
| 90% | 2180 | |
| 3ème Quartile 75% | 1924 | |
| Médiane 50% | 1661 | |
| 1er Quartile 25% | 1402 | |
| 10% | 1239 | |
| 5% | 1172 | |
| 1% | 1094 | |
| Minimum 0% | 1044 | |



Toxicité sur le développement

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 4217 | 884 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 6983 | |
| 99% | 6400 | |
| 95% | 5831 | |
| 90% | 5449 | |
| 3ème Quartile 75% | 4810 | |
| Médiane 50% | 4152 | |
| 1er Quartile 25% | 3504 | |
| 10% | 3097 | |
| 5% | 2930 | |
| 1% | 2735 | |
| Minimum 0% | 2610 | |



Conclusion

Les résultats de l'évaluation réalisée à partir des concentrations d'émission (inhalation) mesurées sur 3 tapis puzzle montrent que les risques sanitaires peuvent être exclus chez la femme enceinte exposée de manière chronique au formamide présent dans un tapis puzzle.

Tableau 21 : Récapitulatif des résultats de risque liés aux expositions à long terme

| | Marge d'exposition calculée (MOE) | | Probabilité calculée d'exposition à risque (MOE < MOEref) |
|----------------|-----------------------------------|------|---|
| | Médiane | Min | |
| Enfant 0-1 an | 712 | 407 | < 5 % |
| Enfant 1-2 ans | 743 | 401 | < 5 % |
| Enfant 2-3 ans | 1070 | 554 | 0 % |
| Femme enceinte | 1661 | 1044 | 0 % |

6.3.2.2 Risques sanitaires liés aux expositions à court terme

Les risques sanitaires liés aux expositions à court terme chez les enfants et femmes enceintes peuvent être exclus sur la base d'une concentration maximale mesurée de formamide dans l'air émis par un tapis puzzle (189 µg/m³; CSTB, 2011) 1000 fois inférieure à la concentration critique sans effet adverse observé chez l'animal (NOAEL de 190 mg/m³; Warheit et al. 1989).

Pour rappel, la concentration maximale de formamide dans l'air émis par un tapis puzzle a été mesurée en chambre d'émission un jour après déemballage (ISO 16000, taille de tapis = 1,2 m², volume de pièce = 30 m³, taux de renouvellement d'air = 0,5 h⁻¹) à partir de 3 tapis puzzle neufs analysés et dont la référence commerciale (nom du produit) correspondait aux 3 tapis puzzle les plus concentrés en masse sur 32 testés (DGCCRF, 2011b).

Pour rappel, la NOAEL de 190 mg/m³ est issue de l'unique étude identifiée d'exposition par inhalation à court terme (Warheit et al. 1989). Dans cette étude, des effets hématologiques (thrombocytopenie et lymphopénie) et biochimiques (hypocholestérolémie) ont été observés à partir de 930 mg/m³ (LOAEL) chez des 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).

6.4 Sensibilité des résultats

La sensibilité des résultats d'exposition peut être testée par une analyse de variances des paramètres pour lesquels une distribution de valeurs a pu être affectée, et par le choix étayé d'une valeur différente pour les paramètres pour lesquels une valeur unique a été affectée. Pour certains paramètres affectés d'une valeur unique par défaut et ne permettant pas le choix étayé d'une autre valeur, la sensibilité des résultats ne peut être testée. L'analyse de sensibilité s'est principalement concentrée sur l'exposition par inhalation contribuant quasi exclusivement à l'exposition totale.

Paramètres disposant d'une distribution de valeurs

L'analyse de sensibilité inclut des méthodes d'analyse quantitative, qui permettent d'établir une hiérarchie au sein des variables d'entrée et de donner un ordre de grandeur des écarts au sein de cette hiérarchie.

Une analyse de sensibilité a été réalisée afin de connaître la contribution relative de chaque paramètre muni d'une distribution de valeurs sur la dose interne finale. Pour cela, il faut vérifier l'indépendance des paramètres et faire l'hypothèse que le modèle est linéaire. Une fois ces hypothèses vérifiées, un indicateur naturel de la sensibilité de la dose interne à un paramètre X_i est l'indice SRC (*Standardized Regression Coefficient*), défini par :

$$SRC_i = \frac{\beta_i \times \sigma(X_i)}{\sigma(DoseInterne)}$$

Cependant, pour pouvoir interpréter l'indice directement comme un pourcentage de la variance expliquée, un indice de sensibilité S_i a été utilisé tel que :

$$S_i = SRC_i^2 = \frac{\beta_i^2 \times V(X_i)}{V(DoseInterne)}$$

car ainsi $S_i \in [0;1]$ alors que $SRC_i \in [-1;1]$.

Une fois les indices calculés, un paramètre sera considéré comme sensible si son indice est supérieur à $\frac{1}{n}$, n étant le nombre de paramètres variables du modèle.

Les résultats de l'analyse de sensibilité présentés ci-dessous pour les enfants (0-3 ans) exposés par inhalation (voie contribuant à environ 99 % l'exposition totale) montrent que les résultats d'exposition sont principalement sensibles à la variable d'entrée « durée d'exposition journalière ». En effet, le nombre de paramètres n étant de 2, il est décidé qu'un paramètre est sensible si son indice est supérieur à 0,5.

Tableau 22 : Analyse de sensibilité des résultats aux variables d'exposition par inhalation

| Catégorie d'âge | Coefficient de corrélation | $R_{ajusté}^2$ | Variable d'exposition | SRC_i | S_i |
|-----------------|----------------------------|----------------|---|-------------|-------------|
| 0-1 an | -0,001 | 0,991 | Durée d'exposition journalière | 0,80 | 0,64 |
| | | | Volume journalier d'air inhalé ajusté sur le poids corporel | 0,60 | 0,36 |
| 1-2 ans | -0,001 | 0,988 | Durée d'exposition journalière | 0,88 | 0,78 |
| | | | Volume journalier d'air inhalé ajusté sur le poids corporel | 0,46 | 0,21 |
| 2-3 ans | -0,001 | 0,993 | Durée d'exposition journalière | 0,97 | 0,95 |
| | | | Volume journalier d'air inhalé ajusté sur le poids corporel | 0,23 | 0,05 |

Paramètres disposant d'une valeur unique

La concentration dans l'air de formamide émis par les tapis puzzle à court terme correspond à la concentration maximale mesurée par le CSTB 1 jour après désempilage, soit $189 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (CSTB, 2011).

Danish EPA rapporte une concentration maximale dans l'air de formamide émis par des tapis puzzle un jour après désempilage de $305 \mu\text{g}/\text{m}^3$ à partir de mesures sur 7 tapis puzzle suivant un protocole comparable à celui du CSTB, mais ne renseigne pas sur les émissions des jours suivants (absence de cinétique).

Compte tenu de l'écart observé entre les valeurs des données françaises et danoises, la sensibilité des résultats du modèle a été testée en utilisant une concentration dans l'air de formamide à court terme de $305 \mu\text{g}/\text{m}^3$ au lieu de $189 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

A court terme, la concentration maximale de formamide dans l'air émis par un tapis puzzle est 1000 fois inférieure à la concentration critique sans effet adverse observé chez l'animal (NOAEL de $190 \text{mg}/\text{m}^3$; Warheit et al. 1989) avec la concentration mesurée par le CSTB ($189 \mu\text{g}/\text{m}^3$), et 600 fois inférieure avec la concentration mesurée par Danish EPA ($305 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Les risques sanitaires liés aux expositions à court terme chez les enfants et femmes enceintes peuvent être *a priori* exclus sur la base des concentrations CSTB et Danish EPA. Néanmoins, des concentrations rapportées à partir de tapis belges s'élevant jusqu'à $8590 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (DGCCRF, 2011a) ne permettent pas d'exclure totalement un risque lié à une exposition à court terme à un tapis neuf ; et ce bien que les données disponibles ne permettent pas de juger de la validité de ces résultats de concentration.

Les résultats du modèle montrent une part très faible de l'exposition par ingestion directe dans l'exposition totale chez l'enfant (médianes d'environ 0,5 %). L'exposition par ingestion directe est calculée à partir d'une quantité journalière de tapis puzzle ingérée directement de 8 mg/j qui correspond à valeur par défaut applicable aux jouets pouvant être mise en bouche par des enfants de moins de 3 ans et qui est supposée être la quantité de matière pouvant être raclée/grattée chaque jour (RIVM, 2008 ; directive sur la sécurité des jouets 2009/48/CE). Il est recommandé de n'utiliser cette valeur que par défaut pour l'ingestion de couches de matériau raclées/grattées.

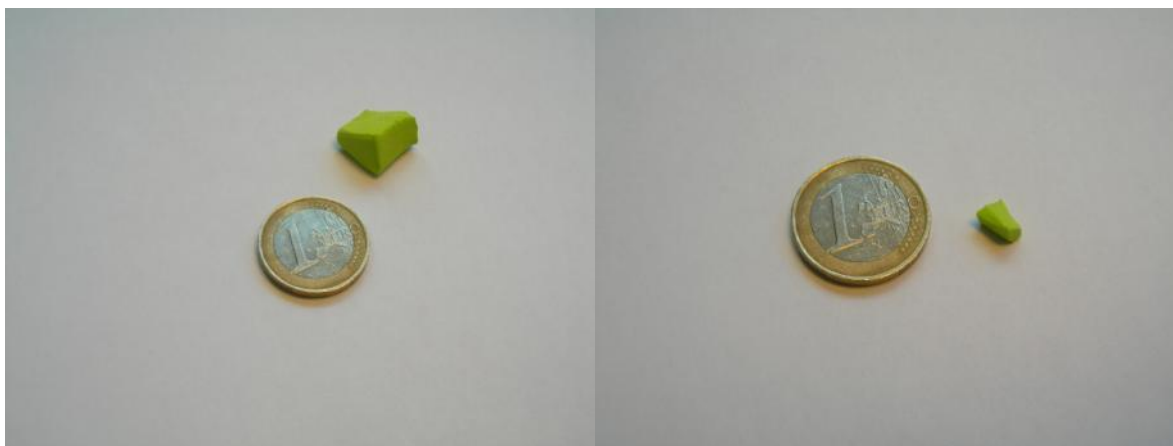
Une valeur arbitraire de 100 mg/j a été retenue pour un scénario accidentel chez l'enfant de 0-1 an dans le cadre d'une évaluation des risques liés au formamide dans les tapis puzzle réalisée par l'Institut supérieur de santé italien (ISS, 2011). La sensibilité des résultats du modèle d'exposition à court terme chez l'enfant de 0-1 an a donc été testée en utilisant 100 mg/j au lieu de 8 mg/j. Elle est présentée ci-dessous sous la forme de contributions relatives des différentes voies d'exposition.

Tableau 23 : Analyse de sensibilité des contributions relatives des voies d'exposition à l'exposition totale court terme chez l'enfant (0-1 an) selon une quantité journalière de tapis puzzle ingérée directement de 8 et 100 mg/j

| | % inhalation (8mg/j) | % inhalation (100mg/j) | % ingestion directe (8mg/j) | % ingestion directe (100mg/j) | % mise en bouche (8mg/j) | % mise en bouche (100mg/j) |
|------------|----------------------|------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Max | 99,7% | 97% | 2,5% | 24% | 0,1% | 0,1% |
| P50 | 99,3% | 93% | 0,6% | 7% | 0,01% | 0,01% |
| Min | 97,4% | 76% | 0,2% | 3% | 1,E-04% | 1,E-04% |

Les résultats de cette analyse de sensibilité montrent que lorsque l'on fait varier la quantité journalière de tapis puzzle ingérée de 8 à 100 mg/j, l'exposition par inhalation reste néanmoins largement majoritaire par rapport aux autres voies dont l'ingestion directe. Le modèle est donc peu sensible à ce paramètre.

Figure 5 : Fragments de 100 mg (à gauche) et 8 mg (à droite) d'un tapis puzzle



Paramètres disposant d'une valeur unique par défaut

La sensibilité des résultats n'a pu être testée pour les paramètres suivants affectés d'une valeur par défaut : taux d'absorptions alvéolocapillaire et digestif, durée journalière d'éveil en dehors des repas, surface de contact tapis puzzle-bouche.

6.5 Limites et incertitudes

L'évaluation réalisée comporte des limites et incertitudes liées au manque de données sur les expositions et la toxicité du formamide, ainsi que des limites inhérentes à la méthode d'évaluation des risques.

Concernant la caractérisation des expositions, il faut tout d'abord souligner l'hétérogénéité de la qualité des données entre les différents paramètres utilisés. En effet, les variables anthropométriques et physiologiques (poids corporel, volume journalier d'air inhalé) sont bien documentées et de relativement bonne qualité. Les variables du budget espace-temps assimilées (comportements) ne sont pas spécifiques de l'usage de tapis puzzle :

- durée journalière passé à l'intérieur de la résidence assimilée à la durée d'exposition journalière par inhalation,
- durée de mise en bouche de jouets en plastique souple (sauf anneaux de dentition et bilboquets) assimilée à la durée de mise en bouche de tapis puzzle,
- fréquence de contacts objets-bouche assimilée à la fréquence de contacts tapis puzzle-bouche.

Elles sont plus généralement moins bien documentées et de moins bonne qualité que les variables anthropométriques et physiologiques.

Certains paramètres ne pouvant être renseignés par aucune donnée statistique sont affectés d'une valeur par défaut excluant la possibilité d'intégrer une variabilité à ce paramètre et donc d'estimer l'influence de celui-ci sur les résultats :

- durée journalière d'éveil en dehors des repas utilisée pour calculer la durée journalière de mise en bouche,
- surface de contact tapis puzzle-bouche correspondant à la surface de jouet mise en bouche considérée par l'European Committee for Standardization dans son évaluation des risques liés aux substances organiques CEN/TC 52/WG9 et rapportée par le RIVM (2008),
- quantité journalière de tapis puzzle ingérée directement correspondant à une valeur par défaut applicable selon la directive sur la sécurité des jouets 2009/48/CE et le RIVM (2008) aux jouets dont des couches de matériau peuvent être ingérées par raclage/grattage par des enfants de moins de 3 ans,
- taux d'absorptions alvéolocapillaire et digestif de 100%, les données disponibles bien que limitées et chez l'animal indiquant une absorption importante par inhalation et ingestion.

Il faut également souligner que les données utilisées de concentration dans l'air et de migration dans l'eau du formamide émis par les tapis puzzle se basent uniquement sur 3 tapis puzzle testés, ces données ne pouvant donc absolument pas être considérées comme représentatives du pouvoir émissif des tapis puzzle commercialisés en France. De plus, ces tapis ont été prélevés dans le commerce en 2010 et ne présagent pas des concentrations d'exposition des tapis commercialisés par le passé. En conséquence, l'évaluation des expositions ne peut pas prendre en compte la variabilité des concentrations dans l'air et de migration dans l'eau du formamide puisqu'elle n'est pas connue, ni les expositions éventuelles aux tapis commercialisés par le passé (avant fin 2010), ce qui constituent des limites majeures. Néanmoins, les valeurs uniques retenues pour ces concentrations se veulent protectrices puisqu'elles correspondent aux concentrations maximales mesurées à partir de ces 3 tapis puzzle dont la référence commerciale (nom du produit) correspond aux 3 tapis puzzle les plus concentrés en masse sur 32 tapis puzzle analysés fin décembre 2010. De plus, la concentration dans l'air à long terme retenue sur une période d'exposition d'un an chez l'enfant et de 9 mois chez la femme enceinte correspond à la concentration mesurée 28 jours après déballage du tapis, sans tenir compte d'un éventuel phénomène d'épuisement après ces 28 jours. Cette hypothèse pourrait ainsi majorer les expositions et risques calculés à long terme. Concernant la mesure des émissions dans l'air, le CSTB rapporte des incertitudes analytiques liées à la mesure des concentrations de COV selon la série des normes ISO 16000 de l'ordre de 15 à 20%. Les incertitudes analytiques liées à la mesure des concentrations de migration dans l'eau sont inconnues (protocole exploratoire).

Sur l'ensemble des paramètres à l'exception des paramètres anthropométriques et physiologiques considérés de bonne qualité, le choix des distributions de valeurs (ou valeurs) disponibles a été orienté suivant une démarche se voulant raisonnablement protectrice.

Enfin, l'absence de données sur les concentrations de formamide dans l'air et les poussières des logements, sur l'exposition au formamide issue d'autres produits de consommation et sur l'éventuelle imprégnation des populations (biomonitoring), ne permet pas d'intégrer l'exposition de fond au formamide ni de réaliser des évaluations comparatives. Compte tenu des usages du formamide identifiés essentiellement dans le secteurs pharmaceutique et de la chimie analytique, et des volumes de production relativement faible de cette substance, l'exposition de fond de la population générale à cette substance est néanmoins considérée a priori comme faible.

Concernant les limites et incertitudes associées à la caractérisation des dangers du formamide, aucune étude évaluant les effets du formamide chez l'homme n'a été recensée. Faute de données précises sur la toxicocinétique, une absorption de 100 % a été retenue dans une approche protectrice pour l'inhalation et l'ingestion de formamide. Aucun mécanisme d'action n'a été publié à ce jour en vue d'expliquer l'apparition d'effets sur la reproduction et cancérogènes. Par ailleurs, les 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 exposés à l'âge de 0 à 6 ans au formamide. Concernant la toxicité à court terme (< 90 jours) associée au formamide, aucune étude identifiée n'a été jugée de bonne qualité en vue de sélectionner une dose critique pour l'évaluation des risques sanitaires.

La démarche d'évaluation des risques utilisée comporte des limites inhérentes à sa méthode de construction, notamment la non-prise en compte des interactions possibles entre différents polluants (effets synergiques, de potentialisation, antagonistes), les extrapolations d'effets observés aux fortes doses vers les faibles doses, et de l'animal à l'homme.

Particulièrement, les risques liés au formamide présents dans les tapis puzzle sont difficiles à évaluer avec précision en raison des données parcellaires disponibles sur les émissions et la migration de ce polluant depuis ce type de jouet, sur les mécanismes d'action toxique du formamide, et de l'absence de données concernant le niveau de fond de ce polluant dans les milieux environnementaux et dans l'organisme.

6.6 Conclusions

Considérant :

- que les résultats du modèle d'évaluation des risques utilisé montrent des risques sanitaires en lien avec une exposition chronique au formamide présent dans un tapis puzzle, qui seraient possibles selon une probabilité d'occurrence inférieure à 5 % chez des enfants de 0 à 2 ans, et qui seraient exclus chez la femme enceinte ;
- que les résultats de l'évaluation qualitative des risques sanitaires en lien avec une exposition à court terme au formamide présent dans un tapis puzzle n'indiquent pas de risques chez l'enfant et la femme enceinte ; mais que des concentrations rapportées à partir de tapis belges dont la validité n'a pu être jugée ne permettent pas d'exclure totalement ces risques ;
- que l'évaluation des risques se base sur les concentrations maximales (émission dans l'air, migration dans l'eau) mesurées à partir de seulement 3 tapis puzzle dont la référence commerciale (nom du produit) correspondait néanmoins aux 3 tapis puzzle les plus concentrés en masse sur 32 tapis puzzle analysés fin décembre 2010, aucune donnée n'étant disponible pour des tapis commercialisés par le passé (avant fin 2010) ;
- que le choix des distributions de valeurs et valeurs disponibles a été orienté suivant une démarche se voulant protectrice pour la santé pour l'ensemble des paramètres du modèle (à l'exception des paramètres anthropométriques et physiologiques jugés de bonne qualité) ; notamment le choix par défaut d'une concentration dans l'air à long terme retenue pour une période d'exposition d'un an chez l'enfant et de 9 mois chez la femme enceinte et qui correspond à une concentration mesurée 28 jours après déballage d'un tapis neuf, sans tenir compte d'un éventuel phénomène d'épuisement après ces 28 jours ;
- le manque de données sur les mécanismes d'action toxique du formamide ;
- l'absence de données sur les niveaux de fond de formamide dans les milieux environnementaux et dans l'organisme ;
- les limites inhérentes à la méthode d'évaluation des risques utilisée, notamment la non-prise en compte des interactions possibles entre différents polluants (effets synergiques, de potentialisation, antagonistes), les extrapolations d'effets observés aux fortes doses vers les faibles doses, et de l'animal à l'homme ;

les investigations menées tendent à montrer que si des risques sanitaires liés à l'exposition au formamide présent dans les tapis puzzle mis récemment sur le marché français (vers fin 2010) ne peuvent être écartés, en particulier pour les enfants en bas âge, leur probabilité d'occurrence est faible.

7 Calcul d'une concentration limite dans l'air de formamide émis par les tapis puzzle

Une concentration limite de formamide dans l'air de $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ visant à protéger des effets néfastes sur la santé du formamide potentiellement émis par les « tapis puzzle » puzzle est proposée selon la démarche suivante.

Elle est calculée à partir de l'effet critique correspondant à une modification de paramètres hématologiques (augmentation dose dépendante des valeurs d'hématocrite, de la concentration en hémoglobine et du nombre d'hématies) observée chez l'animal dont la dose sans effet observé est de $20 \text{mg}/\text{kgpoids corporel}/\text{j}$, affectée d'un facteur de sécurité (ou marge d'exposition de référence) de 500 correspondant à l'incertitude scientifique existante (transposition inter-espèces et interindividuelle, état des connaissances). Cette concentration doit ainsi protéger de cet effet critique et des autres effets observés chez l'animal à des concentrations d'exposition égales ou supérieures.

La concentration limite proposée est calculée pour être comparable à la mesure d'une concentration au 28^{ème} jour de conditionnement en chambre d'émission après déemballage du tapis puzzle neuf, selon un protocole suivant les normes ISO 16000-6 (Air intérieur – Partie 6 : Dosage des composés organiques volatils dans l'air intérieur de locaux et enceintes d'essai par échantillonnage actif sur le sorbant Tenax TA, désorption thermique et chromatographie en phase gazeuse utilisant spectrométrie de masse et ionisation de flamme, AFNOR 2005) et ISO 16000-9 (Air intérieur – Partie 9 : Dosage de l'émission de composés organiques volatils de produits de construction et d'objets d'équipement – Méthode de la chambre d'essai d'émission, AFNOR 2006) pour une humidité relative de 50 %, une température de $23 \text{ }^\circ\text{C}$, un taux de renouvellement d'air de $0,5 \text{ volume}\cdot\text{h}^{-1}$, un volume de pièce standard de 30 m^3 et une surface de tapis émissive de $1,2 \text{ m}^2$ (protocole utilisé par le CSTB et détaillé en annexe 5, CSTB, 2011).

Ainsi, le concentration limite proposée est déterminée :

- par le calcul inverse de celui réalisé pour l'évaluation des risques sanitaires par inhalation à long terme chez les enfants de 1-2 ans (catégorie d'âge présentant la probabilité de risque la plus élevée, cf 6.) à partir de la marge d'exposition de référence de 500 (soit une dose d'exposition interne toutes voies cumulées de $0,04 \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$) ;
- avec une approche déterministe où l'ensemble des paramètres sont affectés des valeurs les plus protectrices pour la santé (parmi celles composant les distributions utilisées dans l'évaluation des risques, cf Tableau 16) ;
- affecté d'une réduction de 20 % tenant compte des incertitudes analytiques liées à la mesure des concentrations de COV selon la série des normes ISO 16000 montrées par des études inter-laboratoires récentes (CSTB, 2011)

soit :

- Comme la dose totale d'exposition est essentiellement conditionnée par l'inhalation (environ 98%, cf 6.1.2.2.4) :

$$D_{\text{totLT « limite »}} = D_{\text{inhLT « limite »}} = \text{NOAEL} / \text{MOE}_{\text{ref}} = 20 / 500 = 0,04 \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$$

$$D_{\text{inhLT « limite »}} = C_{\text{inhLT « limite »}} \times V_{\text{inh/PcLTmax}} \times A_{\text{inh}} \times t_{\text{inhmax}} = C_{\text{inhLT « limite »}} \times 1,73 \times 1 \times 24 / 24$$

$$\Leftrightarrow D_{\text{inhLT « limite »}} = 1,73 C_{\text{inhLT « limite »}} \text{ (en } \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}), \text{ soit } D_{\text{inhLT « limite »}} = 0,00173 C_{\text{inhLT « limite »}} \text{ (en } \text{mg}/\text{kg}/\text{j})$$

$$\Leftrightarrow C_{\text{inhLT « limite »}} = D_{\text{inhLT « limite »}} / 0,00173 = 0,04 / 0,00173 = 23 \mu\text{g}/\text{m}^3$$

- En y affectant ensuite une réduction de 20 %, on obtient une concentration limite proposée C_{limite} :

$$C_{\text{limite}} = C_{\text{inhLT « limite »}} - (0,20 \times C_{\text{inhLT « limite »}}) = 23 - (0,20 \times 23) = 18 \mu\text{g}/\text{m}^3, \text{ arrondi à } 20 \mu\text{g}/\text{m}^3$$

8 Conclusions

8.1 Usages du formamide

Les secteurs industriels concernés par le formamide sont principalement répertoriés dans l'industrie chimique, (en tant qu'intermédiaire de synthèse, catalyseur, réactif de laboratoire, additif pour les huiles lubrifiantes), dans l'industrie pharmaceutique et dans l'industrie des matières plastiques et polymères, notamment comme solvant, plastifiant ou additif à un agent d'expansion pour mousses.

Les usages comme plastifiant ou additif pour les matériaux en mousse en EVA ne sont plus identifiés en France sur la base des travaux conduits par l'Ineris. Il semblerait que cet usage du formamide ait été supprimé ou substitué en France, sans qu'aucun élément réel ne puisse confirmer ces affirmations. Le formamide étant une matière première facile d'emploi et peu onéreuse, il pourrait être ponctuellement utilisé lors de la fabrication à l'étranger de tapis en mousse. L'origine de sa présence ainsi que son intérêt précis dans des jouets en mousse « tapis puzzle » n'ont pu être caractérisés.

Les concentrations mesurées récemment dans la masse de tapis puzzle commercialisés en France, en Belgique et au Danemark, variaient de moins de 20 mg/kg (traces) à plus de 1300 mg/kg. Cette hétérogénéité dans la composition des tapis puzzle indique que la présence de formamide ne semble pas indispensable pour la fabrication de ces articles.

Concernant la substitution du formamide dans les tapis puzzle, aucune information n'a été identifiée lors des auditions.

L'Anses souligne que d'autres produits de consommation incluant des jouets sont susceptibles de contenir du formamide, notamment ceux composés de mousse EVA analogue à celle des tapis puzzle.

8.2 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 les systèmes hématopoïétique⁸ et reproducteur. 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 l'exposition à 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 à une atteinte de la fertilité chez des enfants exposés à l'âge de 0 à 6 ans 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 1B.

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

⁸ Organes qui concourent à la formation des éléments du sang

cancérogène du formamide chez l'homme après une exposition répétée sur une durée longue. Ces éléments devront être confirmés par d'autres études.

Concernant la toxicité chronique associée au formamide, l'effet critique retenu pour l'évaluation des risques sanitaires est une atteinte du système hématopoïétique avec un couple NOAEL/LOAEL de 20/40 mg/kg PC par jour en considérant l'augmentation dose dépendante des valeurs d'hématocrite, de la concentration en hémoglobine et du nombre d'hématies. Concernant la toxicité à court terme (< 90 jours) associée au formamide, aucune étude identifiée n'a été jugée de bonne qualité en vue de sélectionner une dose critique pour l'évaluation des risques sanitaires.

8.3 Evaluation des risques sanitaires liés au formamide présent dans des jouets en mousse « tapis puzzle »

Les données recueillies lors de cette expertise indiquent une exposition des enfants et des adultes quasi exclusive par inhalation ; la voie d'exposition par ingestion (succion, mastication, ingestion directe d'un morceau) étant négligeable.

L'évaluation des risques se base sur les concentrations maximales (émission dans l'air, migration dans l'eau) mesurées à partir de seulement 3 tapis puzzle dont la référence commerciale (nom du produit) correspondait néanmoins aux 3 tapis puzzle les plus concentrés en masse sur 32 tapis puzzle analysés fin décembre 2010.

Les concentrations dans l'air de formamide émis par 3 tapis puzzle dans une pièce conventionnelle ont été déterminées, à la demande de l'agence, à partir de mesures dans des chambres expérimentales d'émission sur la base d'un protocole suivant les normes ISO 16000-6 et ISO 16000-9. Les 3 tapis puzzle testés présentaient des niveaux et une cinétique d'émission en formamide comparables, soit :

- une décroissance rapide les premiers jours ;
- des concentrations de l'ordre de 50 à 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pendant la première semaine d'utilisation d'un tapis puzzle ;
- des concentrations de l'ordre de 20 à 30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ à partir d'un mois d'utilisation d'un tapis puzzle.

Concernant les risques sanitaires en lien avec une exposition chronique au formamide présent dans les tapis puzzle testés, les résultats fondés sur un scénario d'exposition très conservateur indiquent un risque pour les enfants. Une seconde approche plus fine, tenant compte de la variabilité des paramètres d'exposition, montre des risques possibles selon une probabilité d'occurrence inférieure à 5 % chez des enfants de 0 à 2 ans. Les effets critiques associés à ces risques correspondent à une atteinte hématopoïétique. Néanmoins, aucun risque sanitaire n'est attendu pour les adultes et en particulier chez la femme enceinte.

Concernant les risques sanitaires en lien avec une exposition à court terme au formamide présent dans le tapis puzzle testé, les résultats de l'évaluation qualitative n'indiquent pas de risques chez l'enfant et les adultes. Néanmoins, des concentrations rapportées à partir de tapis belges dont la validité n'a pu être jugée apparaissent plus élevées que les données françaises et danoises.

Malgré les limites et incertitudes de l'évaluation des risques, les investigations menées tendent à montrer que si des risques sanitaires liés à l'exposition au formamide présent dans les tapis puzzle mis récemment sur le marché français (vers fin 2010) ne peuvent être écartés, en particulier pour les enfants en bas âge, leur probabilité d'occurrence est faible. Les tapis puzzle achetés depuis plusieurs années par les consommateurs et qui contenaient éventuellement du formamide n'émettent vraisemblablement plus ou très peu compte tenu de l'épuisement dans le temps des tapis puzzle en formamide qui a été observé sur 28 jours en chambre d'émission.

Enfin, l'Anses souligne que les concentrations de formamide mesurées dans la masse des tapis puzzle testés restent inférieures aux valeurs limites fixées actuellement par la directive européenne sur la sécurité des jouets n°2009/48/CE pour les substances reprotoxiques de catégorie 1B (0,5 % en masse). Néanmoins, ces concentrations ne semblent pas protéger de l'apparition d'effets (atteintes hématopoïétiques) pour des enfants en bas âge exposés au formamide présent dans des tapis puzzle.

9 Recommandations

Le CES « Evaluation des risques liés aux substances chimique » recommande de :

1. Afin de limiter tant que possible l'exposition des enfants en bas âge (jusqu'à 3 ans) au formamide présent dans des jouets en mousse dits « tapis puzzle » :
 - au gestionnaire de risques, de limiter les émissions dans l'air de formamide issu des tapis puzzle à une concentration maximale de 20 µg/m³ mesurable au 28^{ème} jour de conditionnement en chambre d'émission après déemballage du tapis puzzle neuf avant sa commercialisation, selon un protocole⁹ suivant les normes ISO 16000-6, ISO 16000-9 et dans des conditions adaptées d'échantillonnage au sein des produits et des lots de produits. Cette concentration limite de formamide dans l'air vise à protéger des effets néfastes sur la santé du formamide potentiellement émis par les tapis puzzle. La proposition d'une concentration maximale à l'émission apparaît plus pertinente qu'une démarche fondée sur la mesure de concentration dans la masse en l'état actuel des données disponibles ;
 - au consommateur, avant usage du tapis puzzle neuf, de procéder à son déemballage et de le conserver quelques jours en dehors des pièces où vit l'enfant ; et ce afin d'éviter l'exposition des enfants en bas âge (jusqu'à 3 ans) aux niveaux d'émission de formamide potentiellement plus élevés durant les premiers jours suivant le déemballage de tapis puzzle.
2. Afin de supprimer la présence de formamide dans les jouets en mousse tels que les tapis puzzle :
 - d'identifier la ou les origines de la présence de cette substance dans ces produits, notamment en investiguant les hypothèses de son usage soit comme agent plastifiant, soit comme substance associée à un agent gonflant (azodicarbonamide) utilisé dans la fabrication des objets en mousse ;
 - d'identifier ou développer au besoin des méthodes de substitution du formamide dans ces produits, d'autant plus que cette substance n'est pas systématiquement retrouvée dans ces articles.
3. Investiguer la présence de formamide dans d'autres produits de consommation en mousse, notamment ceux destinés à des enfants en bas âge.
4. Afin d'éviter des risques pour la santé en particulier chez les enfants, les jouets ne devraient pas contenir de substances ou préparations dangereuses, notamment des substances cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques tels que le formamide classé comme substance reprotoxique de catégorie 1B au sens du règlement CLP 1272/2008.
5. Acquérir ou de compléter les connaissances concernant :
 - les effets du formamide sur la fertilité notamment des études mécanistiques et des études d'exposition ciblées chez l'animal sur des périodes d'exposition susceptibles d'exacerber la sensibilité aux effets sur la fertilité (juvénile et pubertaire) ;
 - le potentiel cancérigène du formamide et son mécanisme d'action.

L'évaluation des risques conduite dans le cadre de cette expertise pourra utilement fonder les travaux de révision de la directive « jouets » ainsi que supporter les réflexions quant à la classification de la substance formamide, dans le cadre du règlement CLP et Reach.

⁹ protocole utilisé par le CSTB dans le cadre de cette expertise avec une humidité relative de 50 %, une température de 23 °C, un taux de renouvellement d'air de 0,5 volume.h⁻¹, un volume de pièce standard de 30 m³ et une surface de tapis émissive de 1,2 m²

10 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.

Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail). 2010. Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Méthode de construction de valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour les substances chimiques cancérigènes. Rapport de mars 2010 consultable sur le site : http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/141844903203317036420911165719/VTR_cancer_methodologie_afsset_mars10.pdf

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).

Babich MA, Chen SB, Greene MA, Kiss CT, Porter WK, Smith TP, Wind ML, Zamula WW. 2004. Risk assessment of oral exposure to diisononyl phthalate from children's products. *Regul Toxicol Pharmacol* ; 40 : 151-67.

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>

CSTB (Centre Scientifique et Technique du Bâtiment). 2011. Caractérisation des émissions de formamide par des tapis puzzle en mousse. Rapport du CSTB de mai 2011, Saint-Martin d'Hères, France.

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). 2011. Work on formamide in puzzles mats in the Danish EPA. Présentation le 13 mai 2011 à l'Anses workshop on risk assessment related to formamide in puzzles mats, Maisons-Alfort, France.

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-puzzle 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.

DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes). 2011c. Tapis de sol et tapis puzzle pour jeunes enfants contenant du formamide. Etude de la répartition du formamide. Rapport d'étape du 15 avril 2011 du laboratoire SCL de Marseille, non publiés, transmis par la DGCCRF à l'Anses le 15 avril 2011.

DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes). 2011d. Tapis de sol et tapis puzzle pour jeunes enfants contenant du formamide. Données de migration du formamide. Rapport du 2 mai 2011 du laboratoire SCL de Marseille.

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.jrc.it/IUCLID-Data-Sheet/75127.pdf>

ECB (European Chemicals Bureau). 2003. Technical guidance document in support of Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for new notified substances, Commission Regulation (EC) N° 1488/94 on Risk Assessment for existing substances, Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market. Part I. 302 p.

ECB (European Chemicals Bureau). 2008. TNsG on Annex I inclusion. Technical Notes for Guidance in Support of Directive 98/8/EC of the European Parliament and the Council Concerning the Placing of Biocidal Products on the Market. Principles and Practical Procedures for the inclusion of active substances in Annexes I, IA and IB. Accès : http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_activities/health-env/risk_assessment_of_Biocides/doc/TNsG/TNsG_ANNEX_I_INCLUSION/TNsG-Annex-I-Inclusion.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.

FINAT (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>

FOPH (Swiss Federal Office of Public Health). Formamide in puzzle mats. Présentation le 13 mai 2011 à l'Anses workshop on risk assessment related to formamide in puzzles mats, Maisons-Alfort, France.

Foureman 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).

Greene, M.A. 2002. Mouthing times for children from the observational study. U.S. Consumer Product Safety Commission, Bethesda, MD.

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 N° DRC-11-119702-05361A de mars 2011. INERIS, Verneuil-en-Halatte (France).

INERIS (Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques). 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>

IPCS (International program on chemical safety). 1994. Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits. Environmental Health Criteria N°170. World Health Organization, Genève.

ISS (Istituto Superiore di Sanità). 2011. Report on formamide RA. Présentation le 13 mai 2011 à l'Anses workshop on risk assessment related to formamide in puzzles mats, Maisons-Alfort, France.

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.

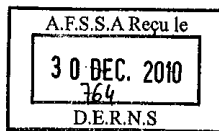
- Kennedy GL. 2001. Biological effects of acetamide, formamide, and their mono and dimethyl derivatives: an update. *Crit. Rev. Toxicol.* 31(2): 139-222.
- Kestell P, Threadgill MD, Gescher A, Gledhill AP, Shaw AJ, Farmer PB. 1987. An investigation of the relationship between the hepatotoxicity and the 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.
- Malkiewicz K, Hansson SO, Rudén C. 2009. Assessment factors for extrapolation from short-time to chronic exposure - Are the REACH guidelines adequate? *Toxicol Letters* ; 190(1) : 16-22.
- Merkle J, Zeller H. 1980. Studies on acetamides and formamides for embryotoxic and teratogenic activities in the rabbit. *Arzeimittelforschung* 30: 1557-1562.
- McKay MD. 1995. Evaluating prediction uncertainty. Technical Report NUREG/CR-6311, US Nuclear Regulatory Commission and Los Alamos National Laboratory.
- 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).
- NRC (US National Research Council). 1983. Risk assessment in the Federal Government: Managing the process. National Research Council. Washington, DC, Etats-Unis. National Academy Press.
- 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.
- Sobol IM. 1993. Sensitivity estimates for nonlinear mathematical models. *Mathematical Modelling and Computational Experiments*, 1 :407–414.
- 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).
- Tanguy J, Zeghnoun A, Dor F. 2007. Description du poids corporel en fonction du sexe et de l'âge dans la population française. *Environnement risques et santé* ; 6(3):179-87
- 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. Consultable sur le site : <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=199243>
- US EPA (US Environmental Protection Agency). 2009. Exposure Factors Handbook. External review draft 2009 consultable sur le site : <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=209866#Download>
- 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/G118_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.
- Xue J, Zartarian VG, Tulve NS, Moya J, Freeman NC, Auyeung W, Beamer P. 2010. A Meta-Analysis of Children's Object-to-Mouth Frequency Data for Estimating Non-Dietary Ingestion Exposure. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* ; 20(6) : 536-545.
- 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 TELEDOC
75703 PARIS CEDEX 13

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

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

PARIS, LE 23 DEC. 2010

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

à

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 / MZ
/ Ch. Rousselle
/ G. Rivière

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



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; e2@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'Evaluation des Risques

Madame Nathalie HOMOBONO
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

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

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

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

N. Réf. : MR/MM/VQ - N° 031

V. Réf. :

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 :

- Transmettre une synthèse des dangers présentés par le formamide, incluant notamment l'effectivité du danger R61, pour la population cible des enfants ;
- Identifier les voies d'exposition les plus préoccupantes (orale, respiratoire, cutanée) ;
- 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 Rubrique de la DPI Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i> | Date de déclaration des intérêts |
|-------------------------|---|---|
| Analyse Afsset : | | |

| | | |
|------------------|---|-----------------|
| BELZUNCES | Luc LD Université d'Avignon : Enseignements (depuis 1998) (Vacations) Université d'Angers : Enseignements (depuis 2004) (Vacations) Université Aix-Marseille 3 : Enseignements (depuis 2000) (Vacations) Centre Agronomique de Chania, Crête : Enseignements (01/11/2005 au 10/11/2010) (Salaire) IP ADAPi (Association pour le Développement de l'Apiculture Provençale) : Conférences (2000-2006) (Rémunération personnelle) UNAF (Union nationale de l'apiculture française) : Conférences (2000-2006) (Rémunération personnelle) et consultance (2011) (Rémunération ponctuelle personnelle) ADARA : Conférences (2000-2006) (Rémunération personnelle) | 28 janvier 2011 |
|------------------|---|-----------------|

GIE Apiculture Pays de Loire : Formation toxicologie abeille (02/02/2011) (Rémunération personnelle)
Organisations apicoles : Conférences régulières (Permanent) (Rémunération personnelle)

VB

Bayer : Effets de l'imidaclopride chez l'abeille donnant lieu à versement à l'INRA (50 % du budget du laboratoire où l'expert est Directeur de recherche) (contrat clos en 2001)

Aventis-BASF : Action des sécrétions de tournesol chez l'abeille donnant lieu à versement à l'INRA (50 % du budget du laboratoire) (2002)

Aventis : Mode d'action de l'acétamipride donnant lieu à versement à l'INRA (50 % du budget du laboratoire) (2001-2003)

SR

BASF : enfant stagiaire (2007)

Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine

Analyse Anses :**BONVALLOT Nathalie**

25 janvier 2011

LD

EHESP : CDD (oct. 2008-oct. 2011)

Démission en mars 2011

IP

PBE + (performance Bretagne environnement), association d'entreprises bretonnes de tous secteurs : Journées PBE +, Toxicologie (avril 2008) (Aucune rémunération)

EDF GDF : Formation EQRS (juin chaque année) (Aucune rémunération)

SR

OBERTHUR : Conjoint responsable Hygiène, sécurité et environnement

Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine

Analyse Anses :**BOURGEOIS Damien**

24 janvier 2011

IF

Rhodia : Plan d'épargne en entreprise, quelques actions

SR

Maintenance Service Environnement : Conjoint ingénieur (depuis 01/12/2010)

Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine

Analyse Anses :**CASSIER-CHAUVAT Corinne**

01 février 2011

LD

CNRS CEA : chercheur CNRS dans unité mixte CEA CNRS

| | | |
|---------------------------|---|-----------------|
| | (depuis 1983) | |
| Analyse Anses : | <p>SR CEA : Conjoint Chercheur Chef de laboratoire (depuis 1985) Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p> | |
| EMPEREUR-BISSONNET | Pascal | 26 janvier 2011 |
| Analyse Anses : | <p>SR Institut de recherche international SERVIER : Épouse Directeur Support Opérationnel (1990-2011) Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p> | |
| ENRIQUEZ | Brigitte | 02 février 2011 |
| Analyse Anses : | <p>Aucun lien déclaré Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p> | |
| GUENOT | Dominique | 02 février 2011 |
| Analyse Anses : | <p>IP 2ème édition de la manifestation « A votre santé ! » Le Mois de la santé et de la recherche médicale en Alsace : Intervention/débat suite à projection de film (1 journée en mars 2010) (Aucune rémunération) Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p> | |
| GUERBET | Michel | 02 février 2011 |
| Analyse Anses : | <p>IP AFSSAPS : expert au sein du groupe préclinique (2006-2012) et au sein de la commission d'AMM des médicaments (2010-2013) (Aucune rémunération) Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p> | |
| HUYNH | Cong Khanh | 28 janvier 2011 |
| Analyse Anses : | <p>Aucun lien déclaré Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p> | |
| KRISHNAN | Kannan | 02 mars 2011 |
| Analyse Anses : | <p>IP Regulatory checkbook : Invited speaker and panelist, Naphthalene: State of the Science Symposium and Workshop (3 jours en 2006) (Vacation, frais de déplacement)</p> <p>VB ExxonMobil conjointement avec le conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada : Subvention de recherche pour « An integrated fugacity-pharmacokinetic model » donnant lieu à versement à l'Université de Montréal, Trent University et Université du Québec à Montréal (< 10 % du budget) (2007-2010) Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p> | |

| | | |
|-------------------------|--|-----------------|
| LAFON | Dominique <i>LD</i> Archives des maladies professionnelles : droits d'auteur (depuis 1995) Dassault Falcon service : Médecin du travail en CDI (depuis 1995) <i>IP</i> AFSSA : CES MCDA (2000-2006) (Vacations) AFSSAPS : Commission cosmétologie (2010) Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine | 25 janvier 2011 |
| LAGADIC-GOSSMANN | Dominique Aucun lien déclaré Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine | 30 janvier 2011 |
| LAUDET | Annie Aucun lien déclaré Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine | 17 mars 2011 |
| MÉNÉTRIER | Florence <i>IP</i> ANR : Appel à projets Santé-environnement/santé-travail (juin 2006-août 2006) (Aucune rémunération) Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine | 26 janvier 2011 |
| PRAT | Odette Aucun lien déclaré Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine | 30 janvier 2011 |
| SCHROEDER | Henri <i>IF</i> Air France, Rexel, BNP : actions Fonds de placement LCL Protection : Produits financiers <i>VB</i> Industries agro-alimentaires : Contrat sur aliments fonctionnels donnant lieu à versement à l'université Henri Poincaré (50 % du laboratoire où l'expert est Enseignant-chercheur, responsable des études réalisées) (2001-2006) ANSES : Veille bibliographique (auteur des notes de veille) donnant lieu à versement à l'université Henri Poincaré (15 % du budget du laboratoire) (2009-2011) Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine Analyse Anses : | 28 janvier 2011 |
| SECRETAN- | Béatrice | 03 février 2011 |

LAUBY LD

CIRC : Salariée (depuis 2001)

IP

Encyclopedia of Cancer (Springer Verlag) : Article sur "UV radiation (déc. 2007 à fév. 2008) (Aucune rémunération)

AFTIM (Association française des techniciens et ingénieurs de sécurité et des médecins du travail) : Journée AFTIM-ADHYS, Paris (2004) (Aucune rémunération)

ADHYS (Association pour le développement de l'hygiène et de la sécurité dans les établissements de recherche ou d'enseignement supérieur) : 22ème journées de l'ADHYS (2005) (Aucune rémunération)

BTP : 28èmes journées Nationales du BTP (2005) (Aucune rémunération)

DRASS : Journée d'échange de pratiques professionnelles sur les CMR (2005) (Aucune rémunération)

TSR (Télévision Suisse romande) : Emission "A bon entendeur" sur le benzène dans les boissons de table (2006) (Aucune rémunération)

AFSSET : Substitution: un enjeu pour les CMR (2007) (Aucune rémunération)

Université de Grenoble : Journée FMC Quoi de neuf en Cancérologie (2008) (Aucune rémunération)

Université Claude Bernard Lyon 1er : Journée de formation de la Société de SMST Lyon: Les cancers professionnels (2010) (Aucune rémunération)

Université de Grenoble : Enseignement (1 journée en 2006, 2007, 2010) (Aucune rémunération)

Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine**TISSOT Sylvie**

27 janvier 2011

Aucun lien déclaré

Démission en mars 2011

Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine

Annexe 4 : Rapport Ineris sur les usages du formamide dans les produits de consommation en France (Ineris, 2011)

Identification de produits de consommation ou d'articles pouvant générer une exposition au formamide pour la population générale en France

RAPPORT FINAL

**Identification de produits de consommation ou d'articles pouvant générer une exposition
au formamide pour la population générale en France**

RAPPORT FINAL

Verneuil-en-Halatte (France, Oise)
Direction des Risques Chroniques (DRC)
Pôle Modélisation Environnementale et Décision (DECI)
Unité Modélisation et Analyse Economique pour la Gestion des Risques (EDEN)

Client : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail

Liste des personnes ayant participé à l'étude : Aurélien GOUZY

PRÉAMBULE

Le présent rapport a été établi sur la base des informations fournies à l'INERIS, des données (scientifiques ou techniques) disponibles et objectives et de la réglementation en vigueur.

La responsabilité de l'INERIS ne pourra être engagée si les informations qui lui ont été communiquées sont incomplètes ou erronées.

Les avis, recommandations, préconisations ou équivalent qui seraient portés par l'INERIS dans le cadre des prestations qui lui sont confiées, peuvent aider à la prise de décision. Etant donné la mission qui incombe à l'INERIS de par son décret de création, l'INERIS n'intervient pas dans la prise de décision proprement dite. La responsabilité de l'INERIS ne peut donc se substituer à celle du décideur.

Le destinataire utilisera les résultats inclus dans le présent rapport intégralement ou sinon de manière objective. Son utilisation sous forme d'extraits ou de notes de synthèse sera faite sous la seule et entière responsabilité du destinataire. Il en est de même pour toute modification qui y serait apportée.

L'INERIS dégage toute responsabilité pour chaque utilisation du rapport en dehors de la destination de la prestation.

| | Rédaction | Vérification | Approbation |
|----------------|---------------------------------------|---|---------------------------------|
| NOM | GOUZY Aurélien | BRIGNON Jean-Marc | ROUIL Laurence |
| Qualité | Ingénieur d'études et de recherche | Responsable de l'Unité DRC/DECI/EDEN | Responsable du pôle DRC/DECI |
| Visa | | | |

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|------------|
| Résumé | 115 |
| 1. Contexte de l'étude et OBJECTIF | 116 |
| 1.1 Contexte..... | 116 |
| 1.1.1 Contexte de l'étude..... | 116 |
| 1.1.2 Généralités sur le formamide..... | 116 |
| 1.2 Objectifs..... | 117 |
| 1.3 Politique de confidentialité adoptée..... | 117 |
| 2. méthodologie..... | 118 |
| 2.1 Stratégie retenue | 118 |
| 2.1.1 Etude bibliographique préalable et rédaction de l'enquête | 118 |
| 2.1.2 Entretiens, diffusion et relances du questionnaire..... | 119 |
| 2.1.3 Recueil des résultats | 119 |
| 2.1.4 Rédaction des rapports..... | 119 |
| 2.2 Démarche mise en œuvre | 120 |
| 2.2.1 Etude bibliographique | 120 |
| 2.2.1.1 Synthèse des recherches bibliographiques | 120 |
| 2.2.1.2 Informations historiques..... | 125 |
| 2.2.1.3 Informations concernant l'EVA (vinyle acétate d'éthylène) | 126 |
| 2.2.1.4 Le formamide et l'azodicarbonamide | 126 |
| 2.2.1.5 Premières pistes de recherches identifiées | 127 |
| 2.2.2 Elaboration du questionnaire | 127 |
| 2.2.3 Acteurs susceptibles d'être concernés par l'usage de formamide | 128 |
| 2.2.3.1 Sources d'informations | 128 |
| 2.2.3.2 Fédérations, syndicats, associations et autres organismes | 128 |
| 2.2.3.3 Entreprises françaises | 130 |
| 2.2.3.4 Instituts et autres sources d'information..... | 131 |
| 2.3 Diffusion du questionnaire, statistiques des envois et représentativité des acteurs contactés | 132 |
| 2.3.1 Bilan des appels établis et des envois..... | 132 |
| 2.3.2 Répartition par type d'acteurs..... | 134 |
| 2.3.3 Répartition par secteurs d'activité..... | 134 |
| 2.4 Suivi des envois, réponses et des relances | 135 |
| 2.4.1 Suivi des envois | 135 |
| 2.4.2 Suivi des relances..... | 136 |
| 2.4.3 Suivi des réponses | 136 |
| 2.5 Difficultés rencontrées..... | 137 |
| 3. résultats de l'enquête auprès des professionnels sur les usages du formamide en France | 138 |
| 3.1 Bilan des retours | 138 |
| 3.1.1 Secteur des matières plastiques et des polymères | 138 |
| 3.1.1.1 Interviews du CRITT polymères et de l'ISPA | 139 |
| 3.1.1.2 Fédérations appartenant au secteur des matières plastiques..... | 139 |
| 3.1.1.3 Professionnels du secteur du jouet | 140 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 3.1.1.4 | Entreprises du secteur des matières plastiques et polymères (hors jouets) | 143 |
| 3.1.1.5 | Tendance dans le secteur des matières plastiques et polymères..... | 144 |
| 3.1.2 | Secteur des peintures, vernis, encres et mastics | 146 |
| 3.1.2.1 | Fédérations des peintures, vernis, encres et mastics | 146 |
| 3.1.2.2 | Entreprises du secteur des peintures, vernis, encres et mastics | 148 |
| 3.1.2.3 | Tendance dans le secteur des peintures, encres et vernis | 148 |
| 3.1.3 | Secteur des pates et papiers | 148 |
| 3.1.4 | Secteur de l'agriculture | 151 |
| 3.1.4.1 | Fédérations..... | 151 |
| 3.1.4.2 | Société tradecorp..... | 151 |
| 3.1.4.3 | Tendance générale dans le secteur agricole | 151 |
| 3.1.5 | Producteurs et fournisseurs de formamide et d'EVA..... | 151 |
| 3.1.5.1 | Formamide..... | 151 |
| 3.1.5.2 | EVA..... | 152 |
| 3.1.6 | Auteurs des études Environnement et Santé canada et INRS | 152 |
| 3.1.7 | Autres secteurs | 153 |
| 3.2 | Bilan de l'enquête..... | 155 |
| 4. | Conclusion..... | 157 |
| 5. | Lexique..... | 159 |
| 6. | Bibliographie | 161 |
| 7. | Annexes..... | 163 |
| 7.1 | Relevé de décisions suite à la réunion téléphonique avec l'ANSES du 2 février 2011-15h30..... | 163 |
| 7.2 | Note émanant du Directeur Général de l'Anses (précisant le cadre de cette étude ainsi que les enjeux liés à cette enquête)..... | 165 |
| 7.3 | Comptes-rendus des différents entretiens | 166 |
| 7.3.1 | Compte-rendu de la réunion du 09 février 2011 avec Madame GINESTET du CRITT POLYMERES (Compte-rendu validé) | 166 |
| 7.3.2 | Compte-rendu des réunions téléphoniques des 03 et 11 février 2011 avec Monsieur GONDARD de L'ISPA (Compte-rendu validé) | 168 |
| 7.3.3 | Compte-rendu de la réunion téléphonique du 16 février 2011 avec monsieur CAQUET de MERCK (Compte-rendu validé) | 169 |
| 7.4 | Questionnaire d'enquête sur le formamide (version française)..... | 171 |
| 7.5 | Extraits des Fiches techniques de tests markers pour les mesures de tension de surface avec et sans formamide (Boussey-Control)..... | 174 |

Résumé

Le 14 décembre 2010, le gouvernement français, par un arrêté (JORF, 2010), a suspendu pour trois mois la mise sur le marché des jouets en mousse de type "tapis-puzzle" du fait d'une suspicion de présence de formamide, substance classée reprotoxique, dans ces jouets destinés aux jeunes enfants. Cette suspension a d'ailleurs été prolongée jusqu'au 15 juillet 2011 au mois de mars 2011. Dans ce contexte et suite à la saisine de l'Anses par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour mener une expertise sur la présence de formamide dans les produits de consommation et pour une exposition des enfants et des femmes enceintes, l'INERIS a été chargé par l'Anses de mener une enquête de filière sur cette substance dans le but d'identifier les produits de consommation ou articles pouvant générer une exposition au formamide pour la population générale en France.

Cette étude de filière s'est déroulée en trois étapes :

- l'identification des usages de formamide et des acteurs de la filière à contacter en France (ou Europe si besoin) ;
- la réalisation d'entretiens et/ou d'envois de questionnaire aux acteurs identifiés ainsi que le suivi des retours ;
- le recueil des données et l'analyse descriptive des informations retenues.

Les principales informations obtenues lors de cette étude sont les suivantes :

- dans le domaine des matières plastiques et des polymères, le rôle du formamide n'a pas été clairement explicité. Les deux principales pistes expliquant la présence de cette substance dans certains matériaux seraient soit son usage en tant que plastifiant dans les mousses, soit par la dégradation de l'azodicarbonamide présent dans ces produits. Ces deux origines sont susceptibles de co-exister ;
- d'autres articles en mousses EVA que les tapis-puzzle pourraient être concernés par la problématique du formamide et conduire à une exposition du public. On citera notamment les articles de sport, de puériculture, en particulier pour ces derniers ceux destinés à être mis en bouche pour lesquels l'EVA remplacerait souvent le PVC. Des dispositifs médicaux seraient également concernés ;
- le formamide n'a pas été uniquement détecté dans les mousses EVA mais également dans les mousses polyéthylène (voire d'autres plastiques comme l'ABS selon certaines sources) ;
- dans le domaine des encres et peintures, les acteurs ayant répondu à l'enquête ne nous ont pas fait part d'usage du formamide dans des produits destinés au grand public ;
- dans le domaine des papiers, aucun de nos interlocuteurs n'a pu mettre en évidence un usage passé ou présent du formamide. Néanmoins, il semblerait que le formamide soit potentiellement utilisé dans certaines colles employées dans le secteur des cartons. A ce jour, il n'a pas été possible de confirmer cet usage ni établir clairement l'origine de cette information.
- dans les autres secteurs potentiellement utilisateurs de formamide identifiés lors de notre recherche bibliographique, il n'a pas été, d'après les retours qui nous ont été transmis, identifié d'usage de cette substance.

11 Contexte de l'étude et OBJECTIF

11.1 Contexte

11.1.1 Contexte de l'étude

Le 13 décembre 2010, en Belgique, le Ministre fédéral en charge de la protection des consommateurs ordonne que tous les tapis-puzzle soient retirés du marché belge du fait « *que la quasi-totalité des tapis-puzzle mis en vente émettent toujours un niveau trop élevé de particules nocives, notamment de formamide, un produit cancérigène* »¹⁰. Le 14 décembre 2010, le gouvernement français, par un arrêté (JORF, 2010), suspend pour trois mois la mise sur le marché des jouets en mousse de type "tapis-puzzle" du fait d'une suspicion de présence de formamide, substance classée reprotoxique, dans ces jouets destinés aux jeunes enfants.

Dans ce contexte, l'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été saisie le 23 décembre 2010 par la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) afin de mener une expertise sur la présence de formamide dans les produits de consommation et pour une exposition des enfants et des femmes enceintes.

Suite à cette saisine, l'INERIS a été chargé par l'Anses de mener une enquête de filière sur cette substance dans le but d'identifier les produits de consommation ou articles pouvant générer une exposition au formamide pour la population générale en France.

Depuis le lancement de cette étude, en janvier 2011, il faut noter la prolongation de la mesure de suspension de commercialisation des tapis-puzzle pour quatre mois, jusqu'au 15 juillet 2011. Cette prolongation doit permettre la poursuite des travaux d'évaluation sur les risques liés à la présence du formamide dans ces jouets pour enfants.

11.1.2 Généralités sur le formamide

Le formamide (n° CAS : 75-12-7) est un amide¹¹ provenant de l'acide formique. De formule chimique CH₃NO, sa structure chimique est présentée par la Figure 6 ci-après.

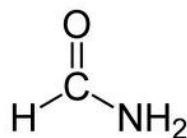


Figure 6 : structure chimique du formamide (Environnement Canada et Santé Canada, 2009).

La forme physique du formamide la plus fréquemment rencontrée sous des conditions normales de température et de pression correspond à un liquide huileux, incolore et hygroscopique.

Selon la directive 67/548/CEE modifiée concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses, cette substance est classée Reprotoxique catégorie 2 : toxique pour la

¹⁰ http://www.belgium.be/fr/actualites/2010/news_retrait_tapis_puzzle_du_marche.jsp?referer=tcm:116-113501-64

¹¹ amide : non générique de composés organiques dérivant de l'ammoniac ou d'une amine par substitution de radicaux acides à l'hydrogène.

reproduction pour l'homme catégorie 2. La phrase de risque selon la directive 67/548/CEE modifiée associée au formamide est R61 - Risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant.

Le formamide fait également l'objet d'une valeur limite réglementaire concernant l'exposition professionnelle, à savoir une VLEP¹² (sur 8 heures) de 30 mg/m³.

Lors de cette étude, et conformément à la demande que l'Anses nous a adressée, nous avons étudié cette seule substance identifiée par le CAS n°75-12-7 et non les composés chimiques possédant une formule et/ou une structure chimique voisine(s).

11.2 Objectifs

Afin d'évaluer les risques d'exposition de la population française potentiellement induits par la présence de formamide dans d'autres produits de consommation courante que les tapis-puzzle en mousse, il est nécessaire d'identifier ces produits. Dans ce but, l'INERIS a été chargé par l'Anses de mener une enquête de filière centrée sur cette substance.

Pour chaque usage identifié du formamide dans la littérature, l'objectif est ainsi de déterminer pour la France (et dans la mesure des informations disponibles) :

- la réalité de cet usage (y compris son actualité) ;
- son importance ;
- les perspectives qui lui sont rattachées (y compris les éventuelles démarches de substitution engagées).

11.3 Politique de confidentialité adoptée

Pour atteindre les objectifs ci-dessus listés, il a été décidé d'interroger des acteurs économiques potentiellement concernés par l'utilisation de formamide. De plus, afin de nous garantir un meilleur retour, un traitement des informations qui nous ont été confiées respectant la confidentialité de celles-ci a été proposé à l'ensemble de nos interlocuteurs. Pour cette raison, le corps de ce rapport ne comportera pas le nom des interlocuteurs ni la marque des produits (sauf autorisation dûment exprimée par le répondant).

Notons enfin que les acteurs n'ayant pas précisé leur volonté d'anonymat sont cités nommément dans le corps de ce rapport, de la même façon que les personnes ayant acceptées d'être citées.

¹² VLEP : valeurs limites d'exposition professionnelle. Ces valeurs sont des niveaux de concentration dans l'atmosphère de travail à ne pas dépasser pour préserver la santé des travailleurs.

12 méthodologie

L'étude de la filière menée par l'INERIS pour le compte de l'Anses, comporte trois volets :

- l'identification des usages du formamide et des acteurs pertinents de la filière à contacter en France (ou en Europe si besoin) ;
- la réalisation d'entretiens et/ou l'envoi d'un questionnaire aux acteurs identifiés, le suivi des retours et la réalisation de relances éventuelles ;
- le recueil des données et l'analyse descriptive des informations obtenues.

12.1 Stratégie retenue

Cette étude s'est déroulée selon un enchaînement chronologique de tâches qui est présenté sur la Figure 7 ci-après.

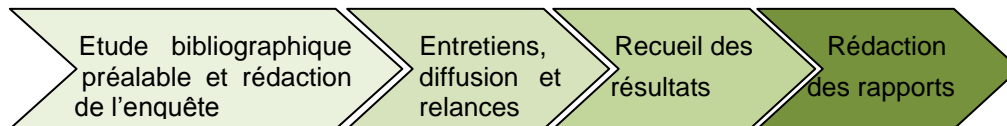


Figure 7 : Représentation de la chronologie des principales tâches réalisées.

Chacune de ces tâches fait l'objet d'un paragraphe ci-après. Ces paragraphes, uniquement dédiés à la stratégie de l'étude, ne font donc pas état d'informations qualitatives et/ou quantitatives. Ces données seront présentées aux paragraphes dédiés à la « démarche mise en œuvre ».

12.1.1 Etude bibliographique préalable et rédaction de l'enquête

Afin d'optimiser le travail d'enquête, nous avons procédé à une étude bibliographique préalable aux entretiens et/ou à l'envoi d'un questionnaire auprès des professionnels potentiellement concernés. En effet, recueillir un maximum d'informations préliminaires assure que :

- les contacts pris et l'enquête seront pertinents et permettront d'obtenir des éléments d'information utilisables ;
- les destinataires seront correctement ciblés, ce qui limitera le nombre d'interlocuteurs « parasites ».

Ainsi, l'étude préalable a consisté en une étude bibliographique ayant pour objectif l'obtention d'informations permettant l'identification des principales utilisations de cette substance (dans le but d'orienter l'identification des acteurs clés pour notre étude de filière).

Du fait de la durée limitée de l'étude, nous ne pouvons prétendre à l'exhaustivité de cette étude bibliographique. Néanmoins, lors de cette étape, nous avons consulté un important corps de documents (dont la totalité de ceux qui nous ont été fournis par l'Anses) ainsi que de nombreux sites internet.

Suite à la réalisation de cette étude, les premières pistes de recherches ont été identifiées. Celles-ci sont détaillées au paragraphe 2.2.1.5.

12.1.2 Entretien, diffusion et relances du questionnaire

La première action réalisée lors de cette étape a consisté à lister l'ensemble des informations que nous souhaitons acquérir auprès de nos interlocuteurs lors des entretiens et/ou lors de l'enquête. Cette liste de questions, validée par l'Anses lors de la réunion téléphonique du 02 février 2011, a ensuite été mise sous la forme d'un questionnaire au format Microsoft Excel (les détails sur l'élaboration de ce fichier sont brièvement présentés ci-après au paragraphe 2.2.2). Le questionnaire ainsi rédigé avait vocation à être diffusé en français aux contacts francophones et en anglais aux autres contacts afin que la langue ne soit pas un critère limitant le taux de réponses.

Lors de la diffusion de l'enquête, les interlocuteurs clés, représentant les secteurs d'activité identifiés comme « prioritaires » (cf. relevé de décisions de la réunion Anses/INERIS du 02 février 2011 joint en annexe 7.1), ont été approchés par contact téléphonique : cette prise de contact a débouché dans certains cas sur des entretiens (entretiens dont les principaux enseignements sont présentés en annexes de ce rapport sous la forme de comptes-rendus).

De plus, lors de l'envoi du questionnaire, nous avons systématiquement joint une note émanant du Directeur Général de l'Anses (note reprise en annexe 7.2) précisant le cadre de cette étude ainsi que les enjeux liés à cette enquête.

La diffusion de l'enquête ainsi constituée (questionnaire + note) a été effectuée majoritairement par email, par souci d'efficacité et de préservation de l'environnement ou dans quelques cas sur support CD-ROM via courrier postal ou lors de rencontres avec différents interlocuteurs.

Suite à la diffusion du questionnaire, des relances par email et/ou par téléphone ont été adressées à l'ensemble des acteurs ne nous ayant pas retourné le questionnaire dans un délai de 15 jours. Tous les interlocuteurs identifiés ont, à minima reçu deux relances, en effet, nous avons jugé que ce nombre était suffisant à mobiliser les acteurs disposés à répondre.

12.1.3 Recueil des résultats

Chaque questionnaire qui a été retourné a été sauvegardé. Chaque entretien téléphonique ayant abouti à l'échange d'informations a fait l'objet de la rédaction d'un compte-rendu : ces derniers ont systématiquement été envoyés à nos interlocuteurs pour validation. Les comptes-rendus des entretiens sont placés en annexe de ce rapport (annexe 7.3). Ainsi, ce rapport exploite l'ensemble des informations (données issues des questionnaires, des entretiens téléphoniques et des échanges par mail) qui nous ont été communiquées jusqu'au 28/03/2011 inclus.

Notons enfin que les questionnaires nous ayant été adressés avec des informations ont systématiquement donné lieu à une tentative de prise de contact avec les interlocuteurs afin d'essayer d'approfondir les déclarations.

12.1.4 Rédaction des rapports

Lors du lancement de l'étude, conjointement avec l'Anses, il a été décidé de rédiger :

- un premier rapport dédié à l'étape de recherche bibliographique ;
- un second rapport (dit rapport intermédiaire) faisant état de la recherche bibliographique ainsi que des informations obtenues fin février 2011.
- un troisième rapport (dit rapport final) reprenant le document précédant complété par les informations obtenues au cours du mois de mars 2011.

Le présent document constitue le troisième rapport dans sa version « anonymisée » (c.à.d. sans certaines annexes ni le CD-Rom transmis à l'Anses).

12.2 Démarche mise en œuvre

12.2.1 Etude bibliographique

Lors de cette première phase de l'étude, les documents fournis par l'Anses ont été étudiés dans un premier temps puis complétés :

- par une recherche bibliographique approfondie ;
- par les informations recueillies lors de la réunion du 14/01/2011 avec l'Anses, la Fédération Française de l'Industrie du Jouet et de la puériculture, des fabricants et distributeurs de jouets ainsi que des membres du laboratoire SGS multilab ;
- par les éléments recueillis lors des autres entretiens et/ou via le retour d'enquêtes.

12.2.1.1 Synthèse des recherches bibliographiques

Afin de faciliter la lecture, la synthèse des recherches bibliographiques est présentée dans le Tableau 24 ci-après. Ce tableau, reprend, en fonction de la disponibilité des informations :

- le « secteur d'activité » dans lequel l'emploi de formamide est suspecté / avéré ;
- l'application et le type d'usage de la substance ;
- la ou les sources bibliographiques à l'origine de ces informations.

A ce stade du rapport, nous avons tenté de dresser une liste des usages possibles du formamide la plus large possible à s'appuyant sur des informations tirées de la bibliographie. La vraisemblance de ces informations est discutée dans la suite du rapport.

Tableau 24 : Synthèse bibliographique des différents usages du formamide.

| Secteur | 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 ¹³ | 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 Bureau International du Travail, 2004 |
| | Mousse/ matériaux expansés | Additif à un agent d'expansion* (gonflant) | Rowland <i>et al.</i> , 1987 |
| | Emballage plastique | | INRS, 2010 |

¹³ 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 | Application | Usage du formamide dans ce produit et/ou propriété recherchée | Source bibliographique |
|------------------------------------|--|--|--|
| | 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 revêtements plastiques antithermiques | Monomère | Environnement Canada et Santé 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 Anses, 2011a 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 ¹⁴) | OECD, 2007 Anses, 2011a US EPA, 1982 Bureau International du Travail, 2004 |

¹⁴ http://www.ilo.org/safework_bookshelf/french?content&nd=857171253

| Secteur | Application | Usage du formamide dans ce produit et/ou propriété recherchée | Source bibliographique |
|--|--|---|---|
| Agriculture | Produits phytosanitaires : Production de fongicides et pesticides | Intermédiaire | Environnement Canada et Santé Canada, 2009; OECD, 2009 Anses, 2011a HSDB, 2011 INRS, 2010 Bipp et Kleczka, 2000 BASF, 2011 |
| | Engrais liquides | Constituant | Environnement Canada et Santé Canada, 2009 OECD, 2007 US EPA, 1986 Gowariker <i>et al.</i> , 2009 |
| Stabilisateur de sol | Stabilisateur de sol | Réactif dans les gels à base de silicate de sodium ¹⁵ Augmentation de la capacité portante du sol en génie civil* | 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 Anses, 2011a 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 Commission Européenne, 2006 |
| | Teinture (bois) | Solvant | Anses, 2011a Bipp et Kleczka, 2000 Kirk-Othmer, 1980 |

¹⁵ Le silicate de sodium est utilisé dans le béton et maçonnerie (http://en.wikipedia.org/wiki/Sodium_silicate).

| Secteur | Application | Usage du formamide dans ce produit et/ou propriété recherchée | Source bibliographique |
|---------------------------------|--|---|---|
| | Vernis, laques, colorants azoïques | | Danish Ministry of the Environment, 2005 Présence détectée dans 2 échantillons sur 15 jouets (concentrations faibles) Bipp et Kleczka, 2000 A noter que le formamide est utilisé en tant que solvant dans la formation de colorants azoïques selon Commission Européenne, 2006 |
| Produits pharmaceutiques | Cristallisation de certaines substances comme la pénicilline | Solvant | Environnement Canada et Santé Canada, 2009 US EPA, 1982 |
| | Synthèse de médicaments | Matière première/intermédiaire | Committee of the Health Council of the Netherlands, 1995 OECD, 2007, Anses, 2011a ; HSDB, 2011 US EPA, 1986 (82% du formamide importé) INRS, 2010 Bipp et Kleczka, 2000 Kirk-Othmer, 1980 BASF, 2011 Bureau International du Travail, 2004 |
| 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 - Theophyline - 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 Anses, 2011a Kennedy, 1986 Bipp et Kleczka, 2000 Kirk-Othmer, 1980 BASF, 2011 |
| | Synthèses type carbonylation | Catalyseur | |

| Secteur | Application | Usage du formamide dans ce produit et/ou propriété recherchée | Source bibliographique |
|---|---|--|---|
| 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 Anses, 2011a |
| | Colorants | Renforceur d'affinité | Committee of the Health Council of the Netherlands, 1995 Kennedy, 1986 Bipp et Kleczka, 2000 Kirk-Othmer, 1980 |
| | 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 |

* voir lexique

Selon la BNPC (Base Nationale des Produits et Compositions) gérée par le centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nancy et citée par Anses (2011b), le formamide a été retrouvé dans un solvant des ciments endodontiques utilisé en dentisterie pour la désobstruction des canaux dentaires. Ce produit est commercialisé en France depuis 1997 et la concentration en formamide est d'environ 70 % en masse.

Un site internet français (Septodont¹⁶) dédié aux professionnels de la dentisterie distribuant un produit (ENDOSOLV R) possédant le même usage et la même composition a été identifié lors de l'étude.

Enfin, une recherche sur RAPEX¹⁷ (système européen d'alerte rapide qui concerne tous les produits de consommation dangereux, à l'exception des denrées alimentaires, des produits pharmaceutiques

¹⁶ <http://www.septodont.fr/?menu=1&mode=3&id=117>

¹⁷ http://ec.europa.eu/consumers/dyna/rapex/rapex_archives_fr.cfm

et des appareils médicaux) a été effectuée concernant le formamide (dernière consultation du site internet le 23 mars 2011). Cette recherche n'a mis en évidence aucun produit de consommation retiré du marché et contenant cette substance.

12.2.1.2 Informations historiques

Les informations reprises dans ce paragraphe ne sont pas incluses dans le tableau de synthèse bibliographique ci-dessus présenté car elles sont anciennes et ne semblent plus d'actualité à la date de rédaction de ce rapport. Néanmoins, ces usages sont cités pour mémoire.

Selon l'évaluation établie par Environnement Canada et Santé Canada (2009), des usages passés du formamide 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 (Environnement Canada et Santé Canada, 2009) ont été identifiés.

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.

D'autre part, dans le document de l'US EPA (US EPA, 1986), il était précisé que la présence de formamide (contenu dans des produits de consommation) résultait de l'utilisation de cette substance comme solvant dans les encres incluses dans un certain nombre de stylos plastiques, feutres et marqueurs. Ainsi, l'exposition des consommateurs au formamide pouvait être le résultat de son utilisation dans la formulation des encres solubles à l'eau (selon cette même source, à la date de rédaction du rapport (1986), cette substance était utilisée aux Etats-Unis dans 4 % des stylos.

Enfin, selon la BNPC (Base Nationale des Produits et Compositions) gérée par le centre Antipoison et de Toxicovigilance de Nancy et citée par Anses (2011b), le formamide était présent dans un produit insecticide présent sur le marché de décembre 1969 à décembre 2003. La concentration en formamide de ce produit était de l'ordre de 3 % en masse.

En France, au 23/03/2011, la substance active formamide n'est pas recensée sur e-phy¹⁸, le site internet reprenant le catalogue des produits phytopharmaceutiques et de leurs usages, des matières fertilisantes et des supports de culture homologués en France, ni au sein de l'annexe 1¹⁹ de la directive 91/414/CE du 15 juillet 1991. A ce jour, l'emploi de cette substance est donc interdit en France dans l'ensemble ces produits, en tant que substance active.

Lors de notre enquête, aucun retour n'a été fait qui permette d'avérer l'actualité de ces usages agricoles du formamide (cf. paragraphe 3). Au contraire, les interlocuteurs contactés ont communiqué des informations cohérentes avec l'abandon de l'usage de cette substance active pour les usages ci-dessus listés.

¹⁸ <http://e-phy.agriculture.gouv.fr/>

¹⁹ Liste des substances actives dont l'incorporation est autorisée dans les produits phytopharmaceutiques en Europe.

12.2.1.3 Informations concernant l'EVA (vinyle acétate d'éthylène)

Etant donné que les tapis-puzzle ayant fait l'objet d'une suspension de mise sur le marché sont constitués de mousse EVA, un rapide état des lieux (non exhaustif) des différentes utilisations de ce matériau a été réalisé lors de cette étude.

Selon RPA et RiTox (2000) suite à la restriction de la commercialisation et de l'utilisation de jouets et articles de puériculture en PVC contenant des phtalates, différents substituts sont actuellement utilisés. L'EVA peut être une des alternatives :

- En effet, pour les produits qui sont spécifiquement destinés à être mis dans la bouche, les matières plastiques de substitution qui semblent être les plus couramment utilisées sont le polyéthylène (PE) et le vinyle acétate d'éthylène (EVA).
- En ce qui concerne l'ensemble de la gamme de jouets et articles de puériculture, les plastiques utilisés comme substituts pour le PVC plastifié comprennent diverses formes de polyéthylène (LDPE et LLDPE), des blocs copolymères styréniques et également de l'EVA.

On trouve également de l'EVA :

- dans les adhésifs thermofusibles dans le domaine de la construction (Techniques de l'ingénieur, 2001) ou les émulsions adhésives dans le secteur du bois (Techniques de l'ingénieur, 2003) ;
- en tant que substitut du PVC dans les équipements électriques et électroniques comme au niveau des câbles (Öko-Institut, 2008) ;
- dans le matériel médical (type poches pour perfusion ou pour les mélanges de produits pharmaceutiques par exemple) utilisé pour les soins néonataux ou autres, l'EVA peut-être une solution de substitution à l'utilisation de plastiques contenant du DEHP (phtalate de bis(2-ethymhexyle)) (COWI, 2009 ; TURI, 2006 et autres sources^{20,21}) ;
- dans les panneaux solaires. En effet, les résines d'EVA servent à encapsuler le silicium des cellules photovoltaïques²². Dans la composition d'un panneau solaire, l'EVA est utilisé pour assurer l'adhésion des différentes couches (verres, silicium...) et la protection des cellules de silicium et des circuits électriques.

Ces différents usages des mousses EVA (mousses constitutives des tapis-puzzle au sein desquels du formamide a été détecté) répertoriés dans la littérature ont permis d'identifier les différents secteurs prioritaires pour cette étude et donc de lister les différents professionnels ou fédérations à contacter.

12.2.1.4 Le formamide et l'azodicarbonamide

Lors de la phase bibliographique de cette étude ainsi que lors de la réunion du 14 janvier 2011 avec l'Anses et des professionnels du secteur du jouet, plusieurs éléments ont été avancés concernant un potentiel lien entre la présence de formamide et l'azodicarbonamide, agent d'expansion relativement répandu :

- « Suite aux analyses réalisées par les laboratoires de la DGCCRF, outre le formamide mesuré, une autre substance, l'azodicarbonamide (ADC), serait détectée. L'Anses resitue le rôle et les techniques de mises en œuvre de l'ADC, substance chimique utilisée en tant

²⁰<http://www.plastemart.com/upload/Literature/Use-of%20PVC-based-on-DEHP-alternative-plasticizers-undecisive.asp>

²¹http://www.sigmaldrich.com/catalog/ProductDetail.do?D7=0&N5=Product%20No.|BRAND_KEY&N4=1446B|SIGMA&N25=0&QS=ON&F=SPEC

²²http://www.arkema.com/sites/group/fr/products/marches/energie_photovoltaique.page

qu'agent gonflant dans la fabrication de mousses (tapis et autres objets). Certains procédés pourraient libérer du formamide (structure chimique proche), soit en tant que produit de dégradation, soit en le libérant lorsqu'il fait partie de la formulation initiale. » (information transmise par l'Anses lors de la réunion du 14 janvier 2011) ;

- Le brevet de Rowland *et al.*, 1987, tombé dans le domaine public fait état de l'utilisation de formamide et/ou de sels de zinc dans le procédé d'élaboration de mousses. Ces substances associées à l'azodicarbonamide permettraient de diminuer la température de chauffe de l'agent gonflant.

Ainsi, lors de la deuxième phase de l'étude (enquête), nous avons essayé de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse d'un lien entre l'utilisation de l'azodicarbonamide et la présence de formamide.

12.2.1.5 Premières pistes de recherches identifiées

Au vu du nombre de secteurs d'activité susceptibles d'utiliser du formamide et du délai relativement court de l'étude, des axes prioritaires à poursuivre lors de cette enquête ont rapidement été dégagés (annexe 7.1).

Les acteurs et secteurs prioritaires, qui ont été identifiés, sont :

- Les auteurs de l'étude de l'INRS sur l'utilisation des amides en France (INRS, 2010) et de l'étude canadienne sur le formamide (Environnement Canada et Santé Canada, 2009) ;
- Les professionnels du secteur du plastique et polymères dont :
 - o La Fédération de la Plasturgie, le CRITT polymères Picardie, l'ISPA, Plastics Europe... ;
 - o Les producteurs de mousses plastiques (EVA) (pour le rôle potentiel d'anti-odeur du formamide) ;
 - o L'association des plafonds tendus (pour son rôle antistatique) ;
 - o Les emballages plastiques ;
- Le secteur des encres et peintures et ses professionnels dont la FIPEC ;
- Le secteur des pâtes et papiers.

12.2.2 **Elaboration du questionnaire**

Le questionnaire a été établi sous format Microsoft Excel. Cela a permis :

- de se passer d'un questionnaire « papier » qui impliquait une importante charge de travail lors du dépouillement ;
- d'imprimer, si besoin, les questionnaires et les résultats de l'enquête à la demande ;
- aux répondants, de remplir le questionnaire en plusieurs fois, si nécessaire (option d'autant plus intéressante du fait que le questionnaire peut nécessiter une recherche d'informations de la part de nos interlocuteurs) ;
- une gestion informatisée du questionnaire permettant de mêler des questions à choix multiples, des questions simples, des questions ouvertes, des listes déroulantes, des formulaires pour le recueil des informations personnelles, des informations textuelles, ...

Ce questionnaire se concentrait sur les axes suivants :

- l'identification des produits (présents ou passés) contenant du formamide ;
- le rôle du formamide dans ces produits (intermédiaire réactionnel, solvant, sous-produit, ...) ;
- les éventuelles recherches de cette substance dans les produits menées par nos interlocuteurs ;
- les potentielles substitutions de cette substance.

La version définitive du questionnaire en français est présentée en annexe 7.4.

Acteurs susceptibles d'être concernés par l'usage de formamide

Sources d'informations

Les destinataires de l'enquête sont des représentants des entreprises, fédérations, syndicats ou organismes professionnels des secteurs identifiés, instituts de recherche ainsi que les auteurs d'études clés sur les usages du formamide. Pour la suite de ce rapport, nous emploierons le terme de « fédération » pour parler d'un groupe d'acteurs constitué en fédérations à proprement parler mais aussi en syndicats et organismes professionnels.

Ces acteurs ont été identifiés :

- au moyen de recherches internet via les moteurs de recherche, les sites internet spécialisés (techniques de l'ingénieur, ...), les bases de données (Kompass, Chambres de commerce et industrie, ...), ...
- via les réponses obtenues par questionnaire, mails, entretiens téléphoniques ou interviews, si ces réponses suggéraient des personnes à contacter ;
- en exploitant la bibliographie constituée lors de l'étape préliminaire de cette étude ;
- en participant à un salon professionnel (le salon du jouet qui s'est déroulé du 23 au 25 janvier 2011, à Pantin).

Fédérations, syndicats, associations et autres organismes

Pour chaque secteur d'activité identifié lors de la phase préliminaire de cette étude, les fédérations françaises ou européennes associées à ces secteurs ont été répertoriées.

Dans la mesure du possible, un interlocuteur au sein de chacune de ces fédérations a été identifié (contacts fournis par l'INERIS ou l'Anses). Lorsqu'aucun contact n'a été identifié par les acteurs de cette étude, des recherches via internet ont été entreprises²³.

Ainsi, les fédérations contactées au cours de cette étude sont au nombre de 38 :

- *AFEI : Association des Fabricants d'Encres d'Imprimerie ;*
- *AFINEGE : Association Francilienne des Industries pour l'Étude et la Gestion de l'Environnement ;*
- *AIPB : Association des industriels de la papeterie et du bureau ;*
- *Association Nationale Professionnelle pour les engrais et amendements ;*
- *Associations des Plafonds Tendus ;*
- *CCFA : Comité des constructeurs français d'automobiles ;*
- *CEFIC : The European Chemical Industry Council ;*
- *Confédération Générale des importateurs ;*
- *COPACEL : confédération française de l'industrie des papiers, cartons et celluloses ;*
- *CTP : Centre technique du papier ;*
- *ECPA : European Crop Protection Association ;*
- *ERPA : European Recovered Paper Association ;*
- *FEBEA : Fédération des entreprises de la beauté ;*
- *FEBP : Fédération de l'Équipement du Bureau et de la Papeterie ;*
- *FED : Fédération de la Plasturgie ;*
- *Fédération du commerce et services de l'électrodomestique et du multimedia ;*

²³ Ces recherches se sont poursuivies via les sites internet de ces fédérations sur lesquels sont parfois présentés leurs principaux adhérents ou des liens vers d'autres fédérations affiliées.

- FEDEREC : FÉDÉration de la REcupération du RECyclage et de la Valorisation ;
- FFB : Fédération française du bâtiment ;
- Fédération Française de cartonnage ;
- FICG : Fédération de l'imprimerie et de la communication graphique ;
- FIEEC : Fédération des industries électriques, électroniques et de communication ;
- FIEV - Fédération des industries des équipements pour véhicules ;
- FIPEC : Fédération des industries des peintures, encres, couleurs, colles et adhésifs ;
- FJP : Fédération Française des industries Jouet Puériculture ;
- FNTP : Fédération nationale des travaux publics ;
- France emballage ;
- LEEM - Les entreprises du médicament ;
- ONDEF : l'Emballage Ondulé de France ;
- Plastics-Europe ;
- PROCELPAC : Groupement français des fabricants de matériaux d'emballage à base de cellulose ;
- REVIPAP : groupement français des papetiers utilisateurs de papiers recyclables ;
- REVIPAC : filière emballage papier-carton ;
- SEILA : Syndicat de l'emballage industriel ;
- Textile de France ;
- UFIP : Union française des industries pétrolières ;
- UFIPA : association des acteurs de la filière papetière ;
- UIC : Union des industries chimiques ;
- UNIFA : Union des industries de la fertilisation.

Un bilan synthétique des recherches est présenté dans le Tableau 25 ci-après : ce tableau présente le nombre de fédérations contactées par secteur d'activité utilisant potentiellement du formamide (certaines fédérations peuvent concerner plusieurs secteurs d'activité et sont donc reportées plusieurs fois).

Tableau 25 : Nombre de fédérations contactées par secteur d'activité²⁴.

| Secteur d'activité | Nombre de fédérations contactées |
|--|----------------------------------|
| Matières plastiques / polymères | 8 |
| Peintures, vernis, encres, mastics | 6 |
| Pâtes et papier | 12 |
| Agriculture | 3 |
| Automobile | 2 |
| Chimie | 2 |
| Stabilisateur de sol | 2 |
| Produits pharmaceutiques | 1 |
| Pétrole et gaz | 1 |
| Producteurs/ fournisseurs européens de formamide-EVA | 2 |
| Divers dont lubrifiants, cuir synthétique, Assemblage de cartes électroniques, beauté, laboratoires analysant le formamide | 4 |

A noter qu'une même fédération peut avoir été contactée pour plusieurs secteurs d'application.

Entreprises françaises

Similairement à la recherche des coordonnées des fédérations, la recherche des coordonnées des entreprises potentiellement concernées par les usages identifiés de formamide a été réalisée à partir des listes des adhérents des fédérations, de la base de données « Kompass », de la consultation de salons professionnels, et à partir des moteurs de recherche internet (par mots clés des secteurs concernés). Le but de cette recherche n'est pas de constituer une liste exhaustive des entreprises françaises potentiellement utilisatrices de formamide mais d'identifier des entreprises « clés » dans chacun des secteurs d'intérêt. Par ces recherches, 39 entreprises ont été identifiées.

Une visite au salon du Jouet qui s'est tenu du 23 au 25 janvier à la Grande Halle de la Villette à Paris a également permis de prendre contact avec 17 professionnels supplémentaires appartenant au secteur du jouet.

Un bilan synthétique des recherches est présenté dans le Tableau 26 ci-après : tableau présentant le nombre d'entreprises contactées par secteur d'activité utilisant potentiellement du formamide.

²⁴ Rappelons que ces contacts par fédération ont été complétés par des prises de renseignements directes auprès de certains industriels et/ou instituts.

Tableau 26 : Nombre d'entreprises contactées par secteur d'activité²⁵.

| Secteur d'activité | Nombre d'entreprises contactées |
|--|---------------------------------|
| Matières plastiques / polymères* | 40* |
| Peintures, vernis, encres, mastics | 7 |
| Pâtes et papier | 1 |
| Agriculture | 1 |
| Automobile | - |
| Chimie | 3 |
| Stabilisateur de sol | - |
| Produits pharmaceutiques | 1 |
| Pétrole et gaz | 1 |
| Producteurs/ fournisseurs européens de formamide - EVA | 7 |
| Divers dont lubrifiants, cuir synthétique, assemblage de cartes électroniques, beauté, laboratoires analysant le formamide | 3 |

* les 17 professionnels interrogés lors du salon du jouet sont incorporés à ce secteur d'activité de même que les autres entreprises contactées officiant dans le domaine des jouets

A noter qu'une même entreprise peut avoir été contactée pour plusieurs secteurs d'application.

Instituts et autres sources d'information

Afin de mieux cerner les différents usages du formamide ainsi que son rôle dans les différents articles et préparations, nous avons également contacté 5 instituts / établissements :

- l'IFP Energies Nouvelles: Institut français du pétrole.
- l'INRS via les auteurs de l'étude sur l'utilisation des amides en France (INRS, 2010) ;
- l'ISPA : Institut Supérieur de la Plasturgie ;
- le CRITT Polymères : Centre de Transfert de Technologie au service des entreprises concernées directement ou indirectement par les polymères ;
- Santé Canada, qui a publié une évaluation préalable sur le formamide (Environnement Canada et Santé Canada, 2009) ;

Deux experts de l'INERIS ont également été contactés concernant respectivement la réglementation REACH et le secteur du papier.

Enfin, deux contacts plus informels ont été pris via les blogs et forums électroniques :

- l'auteur du blog (<http://lasecuritedesjouets.blogspot.com>) qui citait le formamide comme un anti-odeur potentiel dans les mousses EVA ;
- une discussion concernant le rôle du formamide sur un forum à l'usage des professionnels du jouet et dédié à la sécurité des jouets²⁶.

Le Tableau 27, ci-après, présente les secteurs d'activités concernés par ces différentes sources (rappelons que chacune de ces sources peut avoir été contactée pour différents secteurs d'activité).

²⁵ Rappelons que ces contacts par fédération ont été complétés par des prises de renseignements directs auprès de certains industriels et/ou instituts.

²⁶ http://www.linkedin.com/groups/Formamid-EVA-foam-46582.S.41449122?qid=69da3dfe-2ae5-41b3-b071-2f698359ddb&goback=%2Egmp_46582%2Egde_46582_member_41449122%2Egde_46582_member_40436855%2Egmp_46582

Tableau 27 : Nombre de sources « diverses » contactées par secteur d'activité.

| Secteur d'activité | Autres sources (instituts...) |
|--|-------------------------------|
| Matières plastiques / polymères | 6 |
| Peintures, vernis, encres, mastics | 1 |
| Pâtes et papier | 1 |
| Agriculture | - |
| Automobile | 1 |
| Chimie | - |
| Stabilisateur de sol | 1 |
| Produits pharmaceutiques | - |
| Pétrole et gaz | 1 |
| Producteurs/ fournisseurs européens de formamide - EVA | - |
| Divers dont lubrifiants, cuir synthétique, Assemblage de cartes électroniques, beauté, laboratoires analysant le formamide | 2 |

A noter qu'un même expert peut avoir été contacté pour plusieurs secteurs d'application.

Diffusion du questionnaire, statistiques des envois et représentativité des acteurs contactés

La diffusion du questionnaire a débuté le 24 janvier 2011 lors du salon du Jouet et s'est poursuivie jusqu'au 17 mars 2011 inclus au fur et à mesure de l'identification des destinataires. Ainsi, en un peu moins de 2 mois de diffusion, 95 questionnaires ont été envoyés par l'INERIS²⁷.

Bilan des appels établis et des envois

Pour réaliser cette enquête :

- 119 contacts ont été pris par différents moyens (téléphone, mail, courrier, salon...);
- 17 professionnels ont été rencontrés lors du salon du jouet dans la Grande Halle de la Villette ;
- 45 ont été contactés par téléphone²⁸ (instituts, fédérations, fournisseurs...) dont 4 ont fait l'objet d'un compte-rendu suite à ces conversations téléphoniques (une partie des comptes-rendus est joint en annexe 7.3) ;
- 3 réunions ont été organisées dont une avec la Fédération Française des industries jouet-puériculture et des professionnels du Jouets, une autre avec Madame Ginestet du CRITT polymères (compte-rendu joint en 7.3.1) et une dernière avec Monsieur Tarnaud de l'INERIS ;
- 2 dossiers d'enquêtes ont été envoyés par courrier ;
- 1 lettre de demande officielle d'informations a été envoyée.

Le Tableau 28 ci-après présente le détail des types de contacts pris selon le type d'acteur identifié (fédérations, professionnels ou autres).

²⁷ Notons néanmoins que ce chiffre ne représente pas la réalité de la diffusion de notre enquête, en effet, certaines fédérations ont fait suivre notre questionnaire auprès de leurs adhérents de façon autonome (cf. paragraphe suivant).

²⁸ Cette approche a consisté en une conversation avec la personne au sein de l'entreprise/fédération contactée à même de nous répondre quant à notre étude : cette conversation n'a pas forcément abouti à un échange d'information.

Tableau 28 : Bilan des différents types de contacts pris.

| | Fédérations | Entreprises | Autres (instituts, Centre technologique, forum ...) | Total |
|--|-------------|-------------|---|-------|
| nombre de questionnaires envoyés (mails ou courrier) | 49 | 44 | 2 | 95 |
| nombre d'appels téléphoniques | 16 | 26 | 3 | 45 |
| nombre de professionnels rencontrés lors d'un salon | - | 17 | - | 17 |
| nombre de contacts rencontrés lors des 2 réunions | 2 | 4 | 2 | 8 |

Les chiffres présentés ci-dessus ne concernent que les contacts directement pris par l'INERIS. Ces données sont donc largement minorées par rapport à la diffusion réelle du questionnaire, en effet, un certain nombre de fédérations contactées a accepté de transmettre notre requête à l'ensemble de leurs adhérents.

Au moment de la rédaction de ce rapport, cinq fédérations (sur l'ensemble de celles contactées) nous ont communiqué le nombre de leurs adhérents à qui elles avaient transmis le questionnaire, à savoir :

- FEBP, questionnaire transmis à 266 adhérents (aucune réponse) ;
- FED, questionnaire transmis à 260 adhérents (une réponse) ;
- FIPEC, questionnaire transmis à 146 adhérents (20 réponses) ;
- UFIP, questionnaire transmis à 5 adhérents (2 réponses) ;
- UFIPA, questionnaire transmis à 46 adhérents (4 réponses) ;
- UNIFA, questionnaire transmis à 44 adhérents (5 réponses).

Ainsi, selon ce que l'on en sait, cela représente près de 800 acteurs contactés via les fédérations pour 31 réponses dont 20 réponses qui ont été transmises directement à la FIPEC.

Néanmoins, selon les informations qui nous ont été communiquées par les fédérations, nous ne sommes pas à même :

- De lister précisément les personnes ayant reçu notre sollicitation via transmission par les fédérations ;
- De préciser si les autres fédérations ont également fait suivre notre enquête à leurs adhérents ;
- D'estimer le potentiel recouvrement entre ces différentes listes en termes d'envois « doublés ».

Quoiqu'il en soit, il semble raisonnable d'estimer la dissémination de notre questionnaire via diffusion depuis l'INERIS et transmission par les fédérations auprès du tissu économique français entre quelques centaines et un millier d'interlocuteurs²⁹.

²⁹ A titre anecdotique, notons que la fédération de l'Équipement du Bureau et de la Papeterie a diffusé sur internet notre enquête (http://www.la-feb.org/Etude-sur-les-artioclés-et-préparations-contenant-du-formamide_a396.html).

Répartition par type d'acteurs

La Figure 8, ci-après, illustre la représentation en pourcentage du nombre de questionnaires qui ont été envoyés par type d'acteurs par l'INERIS.

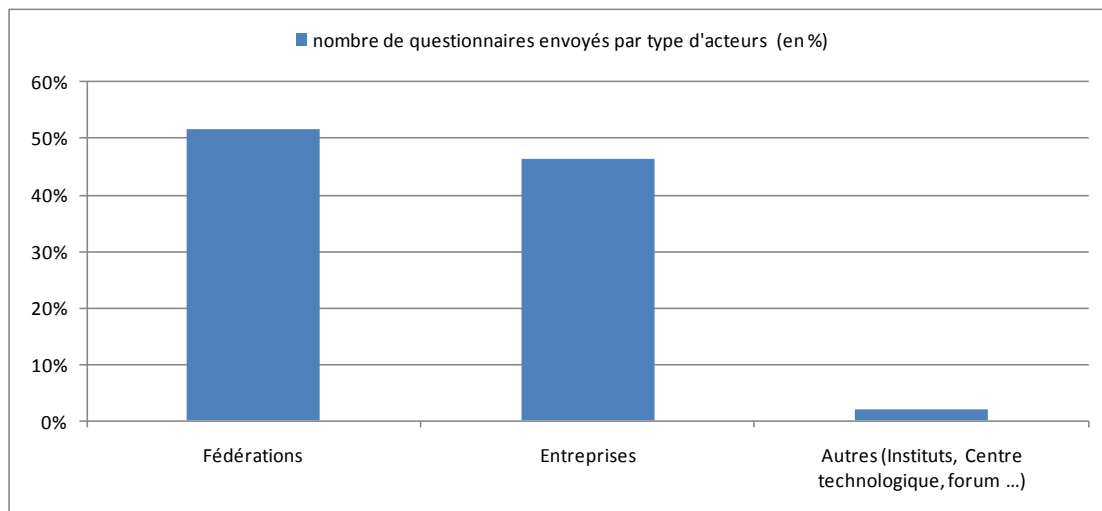


Figure 8 : Répartition du nombre de questionnaires envoyés par type d'acteurs.

Cette figure permet de rendre compte que les contacts depuis l'INERIS via les fédérations ont été légèrement privilégiés du fait de leur supposée représentativité quant aux réponses de leurs adhérents ainsi que du fait de leur capacité à mobiliser directement leurs adhérents.

Répartition par secteurs d'activité

La Figure 9, ci-après présentée, présente la répartition des acteurs contactés par l'INERIS en fonction des différents secteurs d'activité concernés par un usage potentiel de formamide.

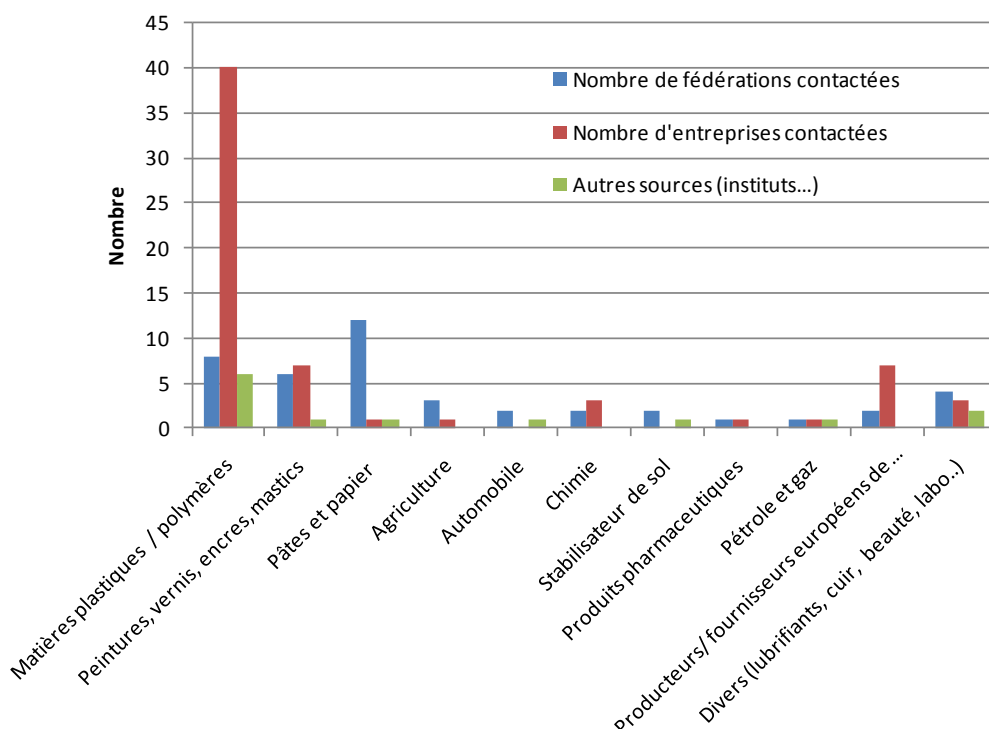


Figure 9 : Répartition des différents types d'acteurs contactés par secteur d'activité.

Cette figure illustre que les 4 principaux secteurs contactés sont ceux :

- des matières plastiques/ polymères ;
- des pâtes et papiers ;
- des peintures, vernis, encres et mastics ;
- des producteurs et fournisseurs de formamide et EVA.

Suivi des envois, réponses et des relances

Le Tableau 29 ci-après, dresse ainsi le bilan (en date du 28/03/2011) des envois, des réponses enregistrées et des relances effectués.

Tableau 29 : Bilan au 28/03/2011 des envois et relances effectués ainsi que du nombre de réponses reçues dans le cadre de l'enquête.

| bilan 28/03/11 | Nbr de questionnaires envoyés | Nbr de commentaires reçus par téléphone / réunion | Nbr de commentaires reçus par e- mail / courrier | Nbr de questionnaires reçus par type de répondant | Nbr total de réponses (tous types) | Nbr de relances effectuées par e-mail | Nbr de relances effectuées par téléphone |
|-------------------|-------------------------------------|---|---|--|--|--|--|
| Fédérations | 49 | 2 | 17 | 12 | 31 | 17 | 7 |
| Entreprises | 44 | 16 | 8 | 9 | 33 | 32 | 12 |
| Autres | 2 | 7 | 4 | 0 | 11 | 2 | 2 |
| Total | 95 | 25 | 29 | 21 | 75 | 51 | 21 |

A noter qu'à ce bilan, il faut ajouter une conversation sur un forum internet (la sécurité des jouets) et les échanges par mail qui s'en sont suivis auxquels trois personnes ont pris part.

Pour illustrer cette étape de l'étude, citons quelques chiffres clés :

- 95 questionnaires envoyés par l'INERIS via e-mail ou sous support CD-Rom ;
- 72 relances effectuées par e-mail ou par téléphone ;
- 21 questionnaires retournés ;
- 29 commentaires adressés par e-mail/courrier et 25 par téléphone.

Suivi des envois

La chronologie des envois est présentée de façon synthétique sur la Figure 10 ci-après.

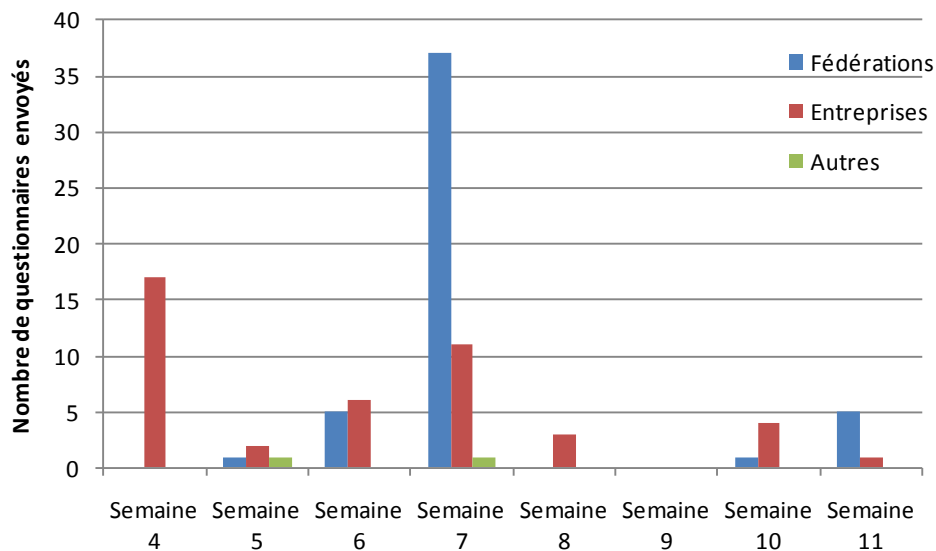


Figure 10 : Chronologie des envois de questionnaires par type d'acteurs (la semaine 2 correspondant à la première semaine de l'étude).

Cette figure indique que des contacts ont été pris tout au long de l'étude : des réponses sont encore susceptibles d'être reçues dans les prochaines semaines. Cependant, les fédérations appartenant aux secteurs jugés comme prioritaires (secteurs du plastique/polymère, des encres, du papier) ont été contactées en priorité en semaines 5 ou 6 afin qu'elles aient au moins 15 jours (voire 21 jours) pour consulter leurs adhérents.

De plus, les premières sources interrogées en semaine 4 (après les professionnels du salon du jouet) ont été les instituts ou auteurs d'études sur le formamide afin de mieux cerner l'usage de cette substance et ainsi de mieux orienter la poursuite de l'étude.

Suivi des relances

De façon générale, à minima, une relance a été adressée aux destinataires du questionnaire (dont les coordonnées électroniques étaient valides) qui ne nous avaient pas fait parvenir de retour dans les 15 jours après notre première sollicitation.

Suivi des réponses

La chronologie des retours de questionnaires est présentée de façon synthétique sur la Figure 11.

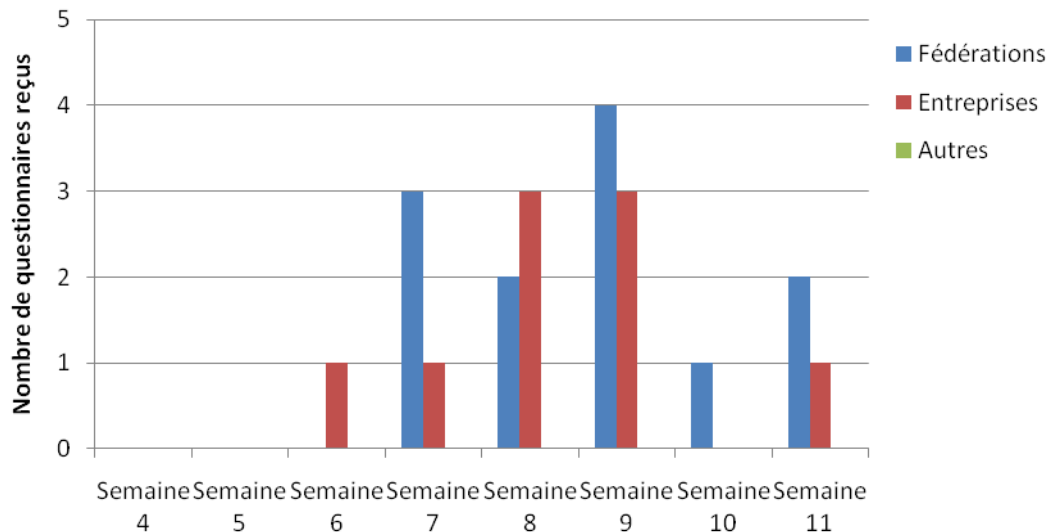


Figure 11 : Chronologie du nombre cumulé de questionnaires nous ayant été retournés par type d'acteurs (la semaine 2 correspondant à la première semaine de l'étude).

Ce graphique montre que le nombre de retours a été plus important au milieu de l'étude, sachant que nous demandions aux acteurs une réponse sous quinzaine après réception du questionnaire et que les premiers questionnaires ont été transmis en semaine 4.

Un bilan plus poussé des informations qui nous ont été communiquées par retour de questionnaires est dressé au paragraphe 3 ci-après. Néanmoins, le faible nombre de retours vis-à-vis de l'ampleur de la diffusion de notre questionnaire semble montrer une mobilisation peu importante des acteurs concernés par l'éventuelle présence du formamide dans leurs produits.

Difficultés rencontrées

Les principales difficultés rencontrées lors de la réalisation de cette enquête sont de plusieurs ordres :

- Le planning serré de l'étude (enquête opérationnelle durant un peu moins de 2 mois) implique la rédaction de ce rapport avant la réception de la totalité des retours espérés ;
- La difficulté à obtenir des coordonnées électroniques personnalisées pour certains acteurs (comme ceux appartenant à de grands groupes) ;
- Les problèmes de confidentialité et de concurrence liés à certains secteurs (comme pour les encres) qui n'incitent pas les acteurs à communiquer sur la composition de leurs produits ;
- Le fait que les articles concernés par notre enquête sont souvent importés d'Asie et que les importateurs français ou européens ont du mal à obtenir des informations de la part de leurs fournisseurs sur la composition de ces articles ;
- Le fait de s'adresser à de très petites structures n'ayant pas forcément le temps ni les informations requises leur permettant de répondre au questionnaire (particulièrement pour les structures interrogées dans le secteur du jouet).

Néanmoins, des résultats ont été obtenus et des informations inédites quant aux usages français du formamide ont émergé de cette enquête.

13 résultats de l'enquête auprès des professionnels sur les usages du formamide en France

Bilan des retours

Tous secteurs et types d'acteurs confondus, les 21 questionnaires ont été retournés (ces résultats sont repris par la suite, secteur par secteur) dont :

- 3 mentionnant la présence de formamide dans un ou plusieurs produits ;
- 16 mentionnant la non-présence de formamide dans leurs produits ;
- 3 ne sachant pas si leur produit contenait ou non du formamide.

La Figure 12 ci-dessous présente le nombre de questionnaires reçus par secteur d'activité.

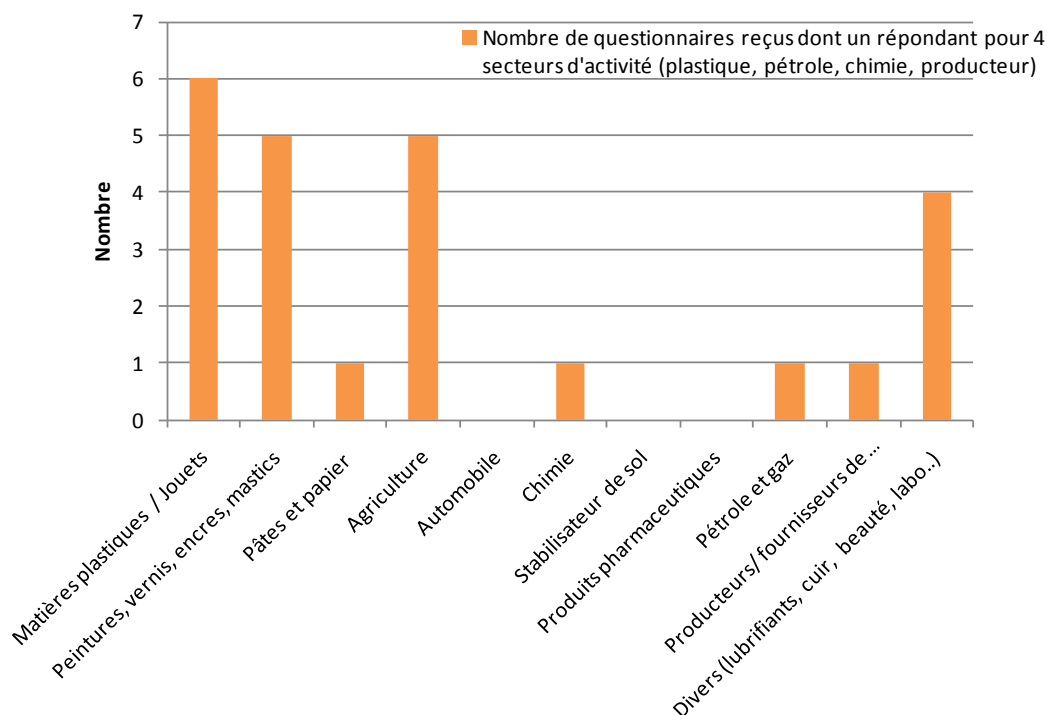


Figure 12 : Nombre de questionnaires reçus suivant le secteur d'activité.

A la vue de ce graphique, il apparaît clairement que les principaux secteurs d'activités se sentant concernés par le questionnaire sont le secteur matière plastique / jouets, celui des encres et peintures et celui des engrais.

De plus, des informations complémentaires ont été obtenues par téléphone, par mail ou lors de réunions. L'ensemble de ces informations recueillies est présenté ci-dessous par secteur d'activité.

Secteur des matières plastiques et des polymères

En confirmation de l'étude préalable à cette enquête, le formamide est largement répertorié et cela pour différents usages dans le domaine des matières plastiques et du polymère.

Les premières personnes contactées ont été les fédérations d'une part et, d'autre part, le CRITT polymères et l'Institut Supérieur de la Plasturgie d'Alençon (ISPA).

Interviews du CRITT polymères et de l'ISPA

La réunion organisée le 9 février 2011 avec une personne du CRITT Polymères Picardie a fait l'objet d'un compte-rendu placé en annexe 7.3.1. Ce dernier a été validé par le CRITT Polymères.

Les principales informations qui ont été recueillies lors de cette réunion sont les suivantes :

- le formamide est actuellement « très peu utilisé » en France pour la fabrication de matériaux plastiques ;
- en tant que solvant, il a été identifié comme problématique et remplacé depuis quelques années par le diméthylformamide ;
- il n'est pas employé en France en tant que plastifiant³⁰ (assouplissant). Néanmoins, il est possible au vu de son faible coût, qu'il soit utilisé en tant que tel en Asie (Cela reste à vérifier selon le CRITT) ;
- l'usage du formamide en tant qu'antistatique³¹, anti-odeur ou agent durcissant dans les résines époxydes n'est pas répertorié en France ; son usage dans les encres (solvant, liant...) peut se révéler toujours d'actualité ;
- le formamide ne serait pas un produit connu de dégradation de l'azodicarbonamide³².

Lors de deux interviews téléphoniques (les 3 et 11 février) de Monsieur Gondard, Chercheur à l'ISPA, les informations clés réunies sont les suivantes :

- le formamide est actuellement très peu utilisé en France pour la fabrication de matériaux plastiques et polymères ;
- le formamide peut être un produit de dégradation de l'azodicarbonamide. Il n'est émis, néanmoins, qu'en très faible quantité.

Cette information n'a pas pu être étayée par une référence de la part de notre interlocuteur.

- En raison de ses produits de dégradation surtout semicarbazide et éthyl carbamate (dérivés proches du formamide) mais aussi des risques d'explosion lors des transports, l'azodicarbonamide est de moins en moins utilisé comme agent d'expansion.

Un compte-rendu validé par l'ISPA de ces appels est également joint en annexe 7.3.2.

Fédérations appartenant au secteur des matières plastiques

✓ **Plastics Europe**

Plusieurs échanges téléphoniques (les 4, 7 et 15 février ainsi que le 15 mars) et un contact par mail le 21 mars avec Plastics Europe ont eu lieu. Le formamide n'a pas fait, d'après cet organisme, l'objet d'une enquête approfondie sur ses usages en son sein. Concernant l'azodicarbonamide dans les matières plastiques, celui-ci serait interdit d'utilisation par directive européenne dans les plastiques à destination alimentaire (Directive 2004/1/CE de la commission du 6 janvier 2004 et directive 2077/19/CE de la commission du 30 mars 2007). Afin d'approfondir les recherches sur le formamide, notre interlocuteur a contacté ses collègues au siège de l'association, à Bruxelles. Le 4 mars, il a transmis le questionnaire auprès des 3 comités de produits (Product Committee Syrenics, Product Committee Thermoplastics Engineering Polymers, Product Committee Polyolefine) ainsi qu'auprès de

³⁰ Un plastifiant est un solvant lourd qui, incorporé aux polymères, détruit partiellement les interactions entre chaînes responsables de la cohésion mécanique et transforme un matériau initialement rigide en matériau souple, flexible. La rigidité diminue, entre autre, avec la concentration en plastifiant (d'après Trotignon, J.-P. *et al.*, 2006).

³¹ Composé utilisé pour le traitement des matériaux ou de leurs surfaces dans le but de réduire ou d'éliminer l'accumulation d'électricité statique.

³² Cette affirmation a été discutée par deux autres interlocuteurs (voir paragraphes 3.1.1 (ISPA) et 3.1.4 [société 5]). Néanmoins, les autres informations fournies par le CRITT ne semblent pas devoir être contestées.

l'ECPI (European Council of Plastics and Intermediate)³³.

En date du courriel du 21 mars 2011, les principales informations recueillies sont les suivantes :

- « les membres de l'ECPI³⁴ dont Arkema et BASF n'utilisent pas le formamide dans la production de plastifiants ;
- dans la production de polymères styréniques, les premiers éléments oraux indiquent que le formamide n'est pas réputé intervenir. Par souci de rigueur nous faisons cependant le tour des membres et des organisations de transformation avale. »

✓ La Fédération de la Plasturgie

Au sein de cette fédération, deux contacts différents ont été approchés lors de cette étude (notre premier interlocuteur ayant quitté la Fédération courant février). Ainsi, des éléments ont été recueillis lors de l'entretien téléphonique du 8 février avec un premier interlocuteur, à savoir que :

- ce dernier connaissait le formamide ;
- pour cet interlocuteur, le formamide n'est pas utilisé par ses adhérents qui sont des transformateurs des matières plastiques et non des producteurs.

Suite à ce contact, l'enquête a été diffusée auprès des 260 adhérents de cette fédération.

Le 22 février, un nouvel interlocuteur remplaçant le premier a transmis par mail, les premiers résultats de l'enquête sur le formamide en plasturgie. Ce dernier n'a reçu qu'une seule réponse de la part de ses adhérents : « Il s'agit de l'utilisation du formamide dans une encre servant à déterminer en laboratoire (ex : contrôle qualité) la tension superficielle d'un film PVC. Compte tenu de la nature de cette application, les quantités de formamide engagées sont extrêmement faibles ».

Au 15 mars, cet interlocuteur n'avait pas reçu d'autres informations concernant cette étude.

✓ Autres Fédérations du secteur des matières plastiques

Malgré nos relances, les autres fédérations contactées lors de cette enquête et appartenant à ce secteur d'activité n'ont pas encore répondu au questionnaire, exceptée France Emballage qui a répondu par mail « je n'ai pas de retours à vous transmettre, l'industrie de l'emballage se révélant peu concernée et les délais trop courts ».

Les non-réponses correspondent aux fédérations suivantes :

- L'Association des plafonds tendus (pour le rôle potentiel du formamide en tant qu'agent d'anti-statique) ;
- La Fédération du commerce et des services de l'électrodomestique et du multimédia (pour son rôle potentiel d'anti-statique) ;
- Le Syndicat de l'Emballage industriel (pour sa présence potentielle dans les emballages plastiques).

Professionnels du secteur du jouet

✓ Réunion du 14 janvier 2011

Une réunion organisée par l'Anses a eu lieu le 14 janvier 2011 en présence de membres de la Fédération française des industries Jouet-Puériculture (FJP), de professionnels du Jouet ainsi que de laboratoires d'analyse du formamide.

Les informations-clé recueillies lors de cette réunion sont :

³³ <http://www.ecpi.org/>

³⁴ <http://www.ecpi.org/default.aspx?page=6>

- Les professionnels du secteur des jouets ont identifié (par mesures) la présence de formamide dans les articles en EVA (tapis puzzle et autres) mais ils ignorent la raison et le rôle de la présence de cette substance.
- A la connaissance de ces interlocuteurs, seuls les articles en EVA sont susceptibles de contenir cette substance. De plus, selon eux, aucune étude de substitution n'a été menée à ce jour vis-à-vis du formamide.

✓ **Salon du Jouet à la Grande Halle de la Villette** (24 janvier 2011)

Une visite, le 24 janvier 2011, au salon du jouet à la Grande Halle de la Villette, a permis de rencontrer d'autres professionnels du secteur élargi du jouet. Lors de ce salon, réservé aux professionnels, plus de 130 exposants étaient présents. Nous avons interrogé et remis un questionnaire aux représentants des stands où la probable présence de jouets/articles en EVA était identifiée.

Sur les 17 contacts pris lors de ce salon, 9 ne connaissaient pas le formamide, 6 en avaient entendu parler et 2 se déclaraient « concernés ». Parmi ces deux derniers, la société House of Kids (vente de tapis en EVA) avait envoyé deux articles à analyser en laboratoire. Les résultats de cette analyse n'ont pas révélé de présence de formamide. Ce contact n'a, néanmoins, pas renvoyé le questionnaire.

Au final, parmi ces 17 contacts, nous n'avons reçu, à ce jour, qu'un seul questionnaire complété par la [société 1]. Cette société n'utilise pas de formamide dans les jouets qu'elle fabrique : elle ne produit pas d'articles en mousse et utilise une technique ne nécessitant pas l'utilisation d'agent gonflant.

Le bilan des relances téléphoniques montre qu'une partie des professionnels de ce secteur :

- *ne considère pas cette étude comme une priorité (et souvent ne connaît pas la substance « formamide ») ;*
- *se déclarait incompétente pour répondre et ont transmis le questionnaire à leur fournisseur, maison-mère, ...*

Enfin, la société SDG Distribution/Street surfing France nous a transmis un extrait de la liste des matériaux employés pour la fabrication d'une planche de glisse, pas encore commercialisée en France (composition révélant l'absence d'EVA).

✓ **Autres entreprises contactées en dehors du salon du Jouet**

Six professionnels du jouet dont 3 vendant des masques de déguisement en EVA ont été contactés par téléphone et/ou par mail.

Parmi ces six acteurs, deux ont renvoyé le questionnaire faisant état de la présence de formamide et a communiqué par téléphone être en contact avec un laboratoire d'analyse et la fédération française des industries Jouet-Puériculture afin de monter un protocole de mesure du formamide dans les masques en EVA. A ce jour, cette société n'a pas renvoyé le questionnaire d'enquête.

Concernant les deux professionnels ayant répondu positivement à la présence de formamide ([société 2] et [société 3]), les principales informations obtenues sont les suivantes :

- [société 2] : la présence de formamide a été mise en évidence dans un tapis-puzzle en EVA en provenance de Chine. Ce professionnel n'a pas précisé s'il connaissait ou non le rôle du formamide dans ce produit et ne connaît pas d'alternative à cette substance. Néanmoins, ses fabricants font des recherches dans ce sens.
- [société 3] : la présence de formamide a été mise en évidence dans un tapis-puzzle. Selon cet interlocuteur,

- *le formamide se forme par la réaction d'ammoniac avec du monoxyde de carbone sous haute température ;*
- *une alternative au formamide serait d'empêcher la réaction d'ammoniac avec le monoxyde de carbone en contrôlant la température du processus de fabrication ».*

Les réponses fournies à travers le renvoi du questionnaire ont été complétées par un échange de mail. Les principales informations dégagées de cet échange sont les suivantes :

- *« le processus de formation du formamide a été développé par Kurt Meyer en 1924 ;*
- *comme la formamide semble se former par la réaction de l'ammoniac et le monoxyde de carbone sous haute température et haute pression, la modification de ces 2 paramètres pourrait empêcher la formation de formamide. On peut aussi exclure l'ammoniac du produit. Mais notre fournisseur se garde bien de nous transmettre sa formule pour produire des tapis sans formamide. »*

Pour ces deux derniers points, notre interlocuteur répondait à une question concernant la formation du formamide dans les tapis-puzzle. Sans pouvoir l'affirmer, ce dernier semble avoir confondu avec le processus de fabrication du formamide. De plus, on notera que Hoffmann a synthétisé pour la première fois le formamide en 1863 (Kirk-Othmer, 1980). Dans le reste de ce rapport, on ne tiendra pas compte de ce dernier commentaire.

- [société 4] : ce groupe de grande distribution opérant en France, a indiqué qu'à minima, un des trois références de tapis-puzzle commercialisées par leurs enseignes contenait du formamide sans savoir en expliquer le rôle ni l'origine (des investigations plus poussées sont en cours).

On remarquera que, parmi les entreprises contactées, la société Colruyt a communiqué dans la presse et via internet³⁵ au sujet de son investissement dans des tapis puzzle sans formamide ni solvant.

✓ **Autres sources (blog et forum)**

Monsieur Cunnet, gérant de la société Waykup (du secteur du jouet), via son blog³⁶ avançait un rôle d'anti-odeur, pour le formamide dans les tapis en EVA. Néanmoins, après quelques échanges via LinkedIn en janvier 2011 et par téléphone en février, ce dernier ne confirme pas ce rôle d'anti-odeur du formamide (il ne possède aucune référence bibliographique allant dans ce sens et semble s'être appuyé sur une information erronée issue d'internet).

En effet, après quelques recherches, il semble que ce rôle d'anti-odeur repris par de nombreuses sources soit une mauvaise traduction en français des informations sur le formamide issues du site internet wikipedia (version anglaise). Sur ce support, le formamide est désigné comme « a clear liquid which is miscible with water and has **an ammonia-like odor** » et dans la version française « il se présente comme un liquide incolore proche de la consistance de la glycérine. C'est un solvant hygroscopique et un **réducteur d'odeur proche de celle** de l'ammoniac ». De plus, dans l'article français consacré au formamide sur ce site, cette dernière assertion n'est étayée par aucune référence bibliographique mis à part un renvoi vers les versions françaises et allemandes de ce même article.

En marge de ce contact, une discussion a été lancée sur un réseau professionnel dédié à la sécurité

³⁵ http://www.colruyt.be/colruyt/static/1024/persberichten/pers_2_12_10_f.htm?KeepThis=true&TB_iframe=true&height=475&width=555

³⁶ <http://www.viadeo.com/hubcorporate/forums/detaildiscussion/?containerId=0021725cdjkl27k&action=messageDetail&messageId=00211u3ie42v0ceo&forumId=0021s8ho673tsj7r>

des jouets³⁷ au sujet du rôle du formamide dans les tapis-puzzle : selon les intervenants sur ce réseau, le rôle joué par cette substance dans les tapis-puzzle est celui d'un solvant.

✓ **Tendance générale dans le secteur du jouet**

Lors des différentes actions réalisées lors de cette étude en direction des professionnels du jouet, il semble, que, de manière générale :

- *bien que ce secteur se soit peu mobilisé vis-à-vis de nos sollicitations, et est modérément informé vis-à-vis de la présence potentielle de formamide au sein des articles en mousse, le secteur des jouets constitue, l'un des secteurs les plus informés parmi ceux ciblés par notre enquête ;*
- *la présence de formamide au sein de tapis-puzzle ne constitue pas une exception ;*
- *les professionnels ne connaissent pas le rôle joué par cette substance lors de la production d'articles en mousse. Ces acteurs déclarent également qu'ils ne disposent pas de moyens de s'informer au sujet de la présence de formamide au sein des matières premières qu'ils emploient ;*
- *les articles en EVA « garantis sans formamide », s'appuient non pas sur un cahier des charges précis vis-à-vis des matières premières à utiliser mais sur des mesures effectuées avant commercialisation sur chaque lot d'articles reçus.*

Entreprises du secteur des matières plastiques et polymères (hors jouets)

Les entreprises contactées dans ce secteur des matières plastiques (hors secteur du jouet) concernent plus précisément :

- l'emballage plastique (société Elipso) ;
- le traitement de l'eau par résines échangeuses d'ions (sociétés DOW et Lenntech) ;
- la fabrication de produits caoutchoucs et élastomères (Hutchinson : siège et centre Recherche et Développement) ;
- la grande distribution et les magasins spécialisés dans les articles de sport.

Au moment de la rédaction de ce rapport, nous n'avons reçu aucune information quelle qu'elle soit des sociétés Hutchinson, Lenntech et Reebok.

Quant à elle, la [société 14] appartenant à ce secteur économique a répondu ne pas utiliser de formamide.

La société DOW (résines échangeuses d'ions) a répondu par mail que pour la composition de ses produits, il faut se référer aux fiches de sécurité (SDS)³⁸. Le formamide, n'est néanmoins pas ajouté de manière intentionnelle dans les produits DOW. Toutefois, aucune analyse de recherche de cette substance n'a été réalisée, donc la société ne sait pas si le formamide est présent ou non dans ses produits.

Un premier échange par mail et par téléphone avec un interlocuteur appartenant à un groupe de la grande distribution [société 4], a permis de dégager les éléments suivants :

³⁷http://www.linkedin.com/groupItem?view=&gid=46582&type=member&item=41449122&commentID=30867631&qoback=%2Egmp_46582&report%2Esuccess=Ij5F8KdesZA8C2zOeFYcGyIMG4JnGX2FI-DSJ3_c4OAL4TdA2X1ZFLVVGuAL4THqMkk-OQP#commentID_30867631

³⁸ Fiches listant les substances chimiques présentes à des concentrations supérieures à 1 % en poids ou supérieures aux concentrations réglementaires. Ces fiches ne contiennent aucune information concernant les substances présentes en faible teneur ainsi que concernant les éventuels produits de dégradation.

- « Dans le cahier des charges des produits détergents, cosmétiques et papeterie de la marque grand distributeur, il est indiqué la non-présence de substances classées CMR 1 ou 2.
- Concernant les autres produits de la marque : le formamide n'est pas recherché dans ces produits. »

Par ailleurs, cet interlocuteur doit se renseigner sur les produits en EVA distribués par le groupe et nous transmettra des éléments de réponses après le rendu de ce rapport.

Concernant le groupe Go Sport interrogé par téléphone, ce dernier a déclaré que « les produits de la marque ne contiennent pas de formamide, ce qui est également le cas des produits importés (et cela au vu des fiches sécurité) ». A ce jour, cet interlocuteur n'a pas transmis le questionnaire confirmant ces déclarations téléphoniques.

La [société 5], fabricant d'articles de sport, a fait part des résultats de ses recherches de formamide dans ces articles dont 3 sont concernés positivement :

- « ces articles sont constitués de mousse plastique en polyéthylène ;
- le formamide n'est pas introduit volontairement par leurs fournisseurs [chinois pour la majorité mais également européens] dans leurs produits ;
- la présence de formamide semble être liée à l'utilisation de l'agent gonflant azodicarbonamide ;
- cet agent gonflant est le plus répandu sur le marché et il est potentiellement utilisé sur tous types de mousses (PVC, caoutchouc, EVA, polyéthylène, polypropylène, polystyrène, Acrylonitrile butadiène styrène) ;
- cette société examine également l'impact des agents réticulants³⁹ dans certaines mousses ;
- une autre piste étudiée par cette société concerne la méthode d'extraction qui influencerait sur les résultats lors des analyses en formamide des articles. Il est probable que certains solvants ou certaines températures puissent conduire à la dégradation de l'azodicarbonamide et à la formation du formamide ;
- une alternative aux émissions de formamide est l'expansion mécanique par injection d'azote (méthode pas encore industrialisée) ou le changement de l'agent gonflant (tests en cours). »

A noter que cette société a entrepris la recherche de formamide suite à la suspension en France de trois mois des tapis puzzle mi-décembre.

Tendance dans le secteur des matières plastiques et polymères

Concernant le rôle du formamide dans les matières plastiques où sa présence n'a pas été clairement explicitée, deux pistes principales ont été évoquées :

- o son rôle en tant que plastifiant dans les mousses EVA, usage qui ne serait plus d'actualité en France mais qui pourrait encore l'être dans certains pays asiatiques.

Cette hypothèse de non utilisation en France, voire en Europe, serait confortée :

- par les teneurs en formamide des tapis-puzzle en EVA ayant pour origine certains pays asiatiques ;

³⁹ La réticulation correspond à la formation d'un ou de plusieurs réseaux tridimensionnels, par création de liaisons entre les chaînes macromoléculaires d'un polymère.

- par les premiers éléments qui nous ont été confiés par Plastics Europe (absence d'utilisation de formamide par les membres de l'ECPI : European Council of Plastics and Intermediate).

On notera néanmoins que la [société 5], ayant mis en évidence des teneurs variables en formamide dans des articles en mousse polyéthylène, a eu la confirmation par ses fournisseurs que le formamide n'était pas introduit de manière volontaire dans leurs produits. **Si cette information était généralisable à l'ensemble des producteurs, cela pourrait remettre en cause l'hypothèse de présence de formamide dans les articles en mousse par l'utilisation hors union Européenne de cette substance en tant que plastifiant.**

- sa présence pouvant être liée à l'utilisation de l'azodicarbonamide comme agent d'expansion très utilisé dans les mousses (EVA et autres). Cette hypothèse est à l'étude chez un fabricant d'articles de sport [société 5] de même que l'impact de certains agents réticulants.

Un chercheur de l'ISPA a également confirmé que le formamide pouvait être un produit de dégradation de l'azodicarbonamide, ce dernier précisant que les teneurs en formamide restaient néanmoins assez faibles.

Les mesures en laboratoire ordonnées par la DGCCRF ont mis en évidence pour les échantillons de tapis-puzzle testés fin 2010, outre le formamide, une autre substance : l'azodicarbonamide.

Cette hypothèse n'est, quand-à-elle, pas incohérente avec les teneurs de formamide mesurées dans certains tapis-puzzle en EVA.

On peut également penser que ces deux origines du formamide (usage comme plastifiant ou produit lié à la présence d'azodicarbonamide comme agent gonflant) sont susceptibles de co-exister (le cas échéant) et être à l'origine des teneurs en formamide dans certains articles.

On notera enfin que d'après une discussion lancée sur un réseau professionnel dédié à la sécurité des jouets, le rôle du formamide dans les tapis-puzzle serait celui d'un solvant.

13.1.1 Secteur des peintures, vernis, encres et mastics

Selon plusieurs sources bibliographiques, la présence de formamide dans des produits de consommation pouvait être liée à son utilisation comme solvant ou constituant dans les encres. Le formamide est également recensé comme agent durcissant dans les résines époxydes ou comme renforceur d'affinité dans les colorants.

Fédérations des peintures, vernis, encres et mastics

Afin de compléter ces informations et la réalité de ces usages, nous avons pris contact, dans un premier temps, avec la FIPEC (Fédération des industries des peintures, encres, couleurs, colles et adhésifs).

✓ La FIPEC

Les informations issues de cette fédération ont été transmises par mail à trois reprises (le 7 février et le 21 février à 2 reprises). Les informations clés sont les suivantes :

- « le formamide est interdit de mise sur le marché et d'utilisation dans les mélanges destinés à être vendus au grand public en concentration égale ou supérieure à 0,1 % en poids, sauf, en ce qui nous concerne, pour les couleurs pour artistes. 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 doit porter la mention "réservé aux utilisateurs professionnels" » ;
- « après enquête auprès de nos adhérents, le formamide (CAS n° 75-12-7) n'est pas utilisé dans la composition des produits de ceux-ci » ;
- les informations suivantes ont toutefois été recueillies :
 - « Le formamide était utilisé autrefois comme produit nettoyant pour bateaux pneumatiques. La dernière mise sur le marché connue date de 2004, avec environ 70 L/an mis sur le marché français entre 1991 et 2004. Des solutions de substitution avec des mélanges de solvants ont été testées mais abandonnées car peu efficaces ».
 - « Le formamide est un composant des crayons "tests markers" largement utilisés comme méthode de référence pour mesurer la tension de surface de certains revêtements. Pour plus d'informations sur les FDS de ces crayons, voir <http://www.accudynetest.com/> ».

Concernant la concentration limite en formamide de 0,1 % citée par la FIPEC, il s'avère que cette valeur est en réalité de 0,5 % selon le point 30 du règlement (CE) n°552/2009 (annexe XVII de REACH) qui prévoit l'interdiction de mise sur le marché à destination du grand public des préparations contenant des substances reprotoxiques 1 ou 2 à plus de 0,5% (Information confirmée auprès de Madame Geoffroy (INERIS) du Help Desk (Reach)).

Concernant l'usage du formamide en tant que produit nettoyant pour bateaux, celui-ci n'a été confirmé par aucun autre interlocuteur interrogé. De plus, son abandon en 2004 ainsi que son usage au sein d'un produit « confidentiel » l'excluent du champ de l'étude.

Cette enquête, menée par la FIPEC, a été réalisée auprès de :

- 99 sociétés productrices de peintures, enduits et vernis tous marchés confondus (grand public, professionnels et industrie) dont :
 - 11 ont répondu à l'enquête
 - et seulement une a répondu en avoir utilisé du formamide en tant que nettoyant pour bateaux pneumatiques de 1991 à 2004 ;
- 28 sociétés productrices de colles, adhésifs et mastics (grand public, professionnels et industrie) dont :

- 4 ont répondu à l'enquête et affirmé ne pas être concernées ;
- 8 sociétés du secteur des encres d'imprimerie dont :
 - 4 ont répondu à l'enquête et affirmé ne pas être concernées ;
- 11 sociétés du secteur des couleurs fines pour artistes, les loisirs et l'enseignement dont :
 - 1 a répondu à l'enquête et affirmé ne pas être concernée.

Concernant les crayons tests markers, le formamide est répertorié comme méthode de référence dans un manuel technique datant de 2001 pour mesurer la tension de surface de certains revêtements (FINAT, 2001). Suivant les mesures, les concentrations en formamide sont comprises entre 10 % et 99 % (en volume).

Dans ce type d'application, la société Boussey Control propose des crayons tests markers avec et sans formamide pour mesurer la tension de surface. D'après les fiches produits transmises par cette société (extraits reportés en annexe 7.5), à titre d'exemple, les solutions test de surface (40 à 58 dynes/cm) avec formamide sont composés d'2-ethoxyethanol (n°CAS : 110-80-5 ; concentration : 1 à 50 %) et de formamide (n°CAS : 75-12-7 ; concentration : à l'équilibre) tandis que les solutions équivalentes « ECO » sont composés des solvants suivants d'hexylène glycol (n°CAS : 107-41-5 ; concentration : 5-10 %) et d'2-2 oxydiethanol (n°CAS : 111-46-6 ; concentration : 25-70 %).

✓ **UFIPA - Association des acteurs de la filière papetière**

Cette fédération a transmis le questionnaire relatif à cette enquête à ses 46 adhérents – fabricants⁴⁰. Sur ces 46 adhérents, 3 questionnaires nous ont été renvoyés. Parmi ces trois sociétés ([société 6], [société 7] et [société 8]), deux ont répondu ne pas savoir si leurs produits contenaient du formamide (sociétés 6 et 8) et une propose des produits sans formamide.

La société 6 a précisé avoir engagé des mesures de formamide dans les « *produits destinés aux enfants avec des matières plastiques et caoutchouc, gommes et dans les emballages* ».

A noter que la société 6 propose des articles pour le bureau et les scolaires tandis que les sociétés 7 et 8 proposent du matériel d'écriture.

✓ **Autres fédérations**

Les autres fédérations contactées sont :

- AIPB - Association des Industriels de la Papeterie et du Bureau ;
- AFEI - Association des Fabricants d'Encres d'Imprimerie ;
- FEBP -Fédération de l'Equipeement du Bureau et de la Papeterie ;
- FIGG - Fédération de l'Imprimerie et de la Communication Graphique.

On notera que la FEBP, l'AIPB et l'UFIPA ont également été interrogées concernant les usages du formamide dans le secteur des pates et papiers.

Aucun retour ne nous a été fait par les fédérations AIPB, AFEI et FEBP. La secrétaire générale de la FEBP a envoyé le questionnaire à 266 adhérents mais a confié avoir peu d'espoir d'obtenir un quelconque retour de ses adhérents.

⁴⁰ <http://www.ufipa.fr/annuaire.asp?type=FABRICANTS#>

Plusieurs échanges par mail ont été réalisés avec la FIGG. Les principaux éléments d'information recueillis sont les suivants :

- « *je ne pense pas que l'impression offset, procédé utilisé par nos adhérents, soit concernée par votre étude.* » [...]
- « *Les encres constituant une famille très hétérogène, il se peut que le formamide se trouve dans des encres sérigraphiques, flexographiques ou d'héliogravure emballage. En offset et en héliogravure édition, je ne pense pas que nous utilisons ce type de composé.* »

Entreprises du secteur des peintures, vernis, encres et mastics

Six entreprises ont également été contactées :

- AkzoNobel (peintures) ;
- BASF Color (peintures) ;
- 3 sociétés appartenant au secteur des encres pour stylos ([société 9] ; [société 10] et Bic) ;
- Les couleurs Leroux (Artisan fabricant de couleurs pour artistes).

Parmi elles, 3 ont renvoyé le questionnaire dont :

- 2 précisant qu'elles n'utilisaient pas de formamide (BASF et la [société 9]) ;
- La [société 10] ne sait pas si ses produits contiennent ou non du formamide et n'effectue actuellement aucune démarche de recherche de cette substance dans ses articles. A noter que cette entreprise fabrique ses encres au Japon.

De plus, la société AkzoNobel avait, quant-à-elle, déjà été contactée par la FIPEC à qui elle avait renvoyé le questionnaire. Il ressort de cette dernière prise de contact, qu'AkzoNobel n'utilise pas de formamide en tant qu'ingrédient des peintures. Néanmoins, cette substance était présente en tant que constituant de liquide de référence dans les mesures de tension de surface. Actuellement, ces mesures n'ont plus cours.

Concernant les autres entreprises (Bic et les Couleurs Leroux), nous n'avons pas, à ce jour, enregistré de retours. Les seules informations transmises lors des contacts téléphoniques préliminaires sont les suivantes :

- Seule une partie des encres de la société Bic sont fabriquées en France ;
- La composition des encres est très sensible vis-à-vis du secret commercial et de la concurrence.

Tendance dans le secteur des peintures, encres et vernis

Dans ce secteur, la principale voie suspectée d'exposition des consommateurs au formamide était liée à son utilisation dans la formulation des encres solubles à l'eau. Sans pouvoir l'exclure de façon formelle, cet usage, au vu des résultats de l'enquête, n'a pas été confirmé en France.

Secteur des pâtes et papiers

Selon plusieurs sources bibliographiques, le formamide est susceptible d'être utilisé comme adoucissant dans la production de pâtes et papiers. Afin de compléter ces informations et d'attester la réalité de ces usages, nous avons pris contacts avec différentes fédérations de ce secteur industriel.

✓ **La COPACEL** (Confédération Française de l'Industrie des papiers, cartons et celluloses) **et le CTP** (centre technique du papier)

Les informations qui nous ont été transmises par ces deux fédérations, en collaboration (par e-mail le 17 février) sont les suivantes :

- « *Nous n'avons pas trouvé de cas d'utilisation du formamide en tant que tel (n° CAS 75-12-7) dans les procédés de fabrication des pâtes, papiers cartons* ».
- « *l'industrie papetière utilise des dérivés du formamide, ou des polymères obtenus à partir de dérivés du formamide* :
 - *Le FAS : Acide sulfonique formamide (ou dioxyde de thiourée) (n° CAS 1758-73-2) est utilisé pour le blanchiment des pâtes désencrées. Certaines usines fabriquaient leur FAS sur site, mais pour éviter l'enregistrement REACH, il semble qu'elles aient choisi de l'acheter au lieu de le fabriquer (à confirmer).*
 - *Le formamide est utilisé dans certaines colles employées dans la transformation des cartons (ex : carton ondulé). On peut donc ensuite le retrouver dans les vieux papiers. Il entrerait aussi dans la composition d'encre⁴¹.*
 - *Le diméthyl formamide (n° CAS 68-12-2) est utilisé dans la fabrication de pâtes organosolv de bagasse.*
 - *Le N Vinylmethylformamide entre dans la composition de polymères agents de rétention utilisés dans la fabrication du papier.*
 - *Le N vinylformamide entre dans la composition d'agents de résistance à sec employés dans le papier.*
 - *Le CTP n'a jamais été amené à rechercher la présence de formamide dans les papiers. Aucune analyse chimique n'a été faite dans cet objectif.*
 - *D'autre part, le formamide ne figure pas dans l'inventaire des produits chimiques utilisés dans les procédés papetiers, qui avait été fait en 2004 par enquête auprès des industriels dans le cadre du projet "traçabilité des produits chimiques" ».*

✓ **Autres fédérations**

Les autres fédérations contactées sont :

- AIPB - Association des Industriels de la Papeterie et du Bureau ;
- ERPA - European Recovered Paper Association ;
- FEBP -Fédération de l'Équipement du Bureau et de la Papeterie ;
- Fédération Française de Cartonnage ;
- FEDEREC -FÉDÉration de la RECupération du RECyclage et de la Valorisation ;
- ONDEF – L'Emballage ondulé de France ;
- PROCELPAC - Groupement français des fabricants de matériaux d'emballage à base de cellulose ;
- REVIPAC : filière emballage papier-carton ;
- REVIPAP – Groupement français des papetiers utilisateurs de papiers recyclables ;
- UFIPA- Association des acteurs de la filière papetière.

⁴¹ Cette information/usage n'a pas pu être étayé par une référence de la part de notre interlocuteur. D'autre part, le formamide n'apparaît pas dans le BREF de l'Industrie papetière datant de 2001 ni dans le draft de celui en cours de révision actuellement.

Aucun retour ne nous a été fait par ces fédérations mis à part 3 adhérents de l'UFIPA et 1 adhérent de Procelpac. La FEDEREC a, quand-à-elle, répondu ne jamais participer à des enquêtes ou études. On notera que la FEBP, l'AIPB et l'UFIPA ont également été interrogées sur les usages du formamide dans le secteur des peintures, vernis, encres et mastics et donc que le détail des réponses des 3 adhérents de l'UFIPA est présenté au paragraphe précédent 3.1.2.

La [société 11], adhérente de PROCELPAC et appartenant au secteur des papiers et cartons recyclables, nous a fait part du fait que le formamide n'était pas présent dans leurs articles.

✓ **Entreprise**

La société [société 16], fabricant de papier au niveau mondial, a également été contactée. A ce jour, un retour par mail le 25 mars a été enregistré : pour notre interlocuteur, « *la seule utilisation connue de formamide est pour un test de laboratoire normé DIN où il était utilisé dans les solutions de calibration pour la mesure des angles de contact (tension de surface)* ».

Cet usage semble être le même que celui recensé par la FIPEC, c'est-à-dire des stylos « tests markers »⁴².

✓ **Tendance dans le secteur des pates et papiers**

Dans ce secteur, correspondant à une voie suspectée d'exposition des consommateurs au formamide, sans pouvoir l'exclure de façon formelle par manque de retour d'information, l'utilisation de formamide, au vu des résultats de l'enquête, n'a pas été confirmée en France.

⁴² Ces stylos sont utilisés comme méthode de référence pour mesurer la tension de surface de certains revêtements (cf. paragraphe 3.2).

Secteur de l'agriculture

Selon plusieurs sources bibliographiques, le formamide est un possible intermédiaire dans la production de produits phytosanitaires et comme matière première dans des engrais liquides.

Afin de compléter ces informations et d'attester de la réalité de ces usages, nous avons pris contact avec différentes fédérations et une entreprise.

Fédérations

✓ **UNIFA (Union des industries de la fertilisation)**

Cette fédération a été sollicitée par téléphone pour qu'elle transmette le questionnaire à ces adhérents. Suite à cette transmission (envoi à 44 adhérents), cinq sociétés nous ont renvoyé le questionnaire complété et ont déclaré ne pas utiliser de formamide dans leurs produits. Les sociétés SECOFERT (producteur de fertilisant), CFPR groupe Roullier (fabrication d'engrais, produits de nutrition animale, produits biocides et détergents) et Duclos International (fabricant d'engrais) font partie des sociétés ayant renvoyés le questionnaire. Les deux autres sociétés ([société 12] et [société 13]) fabriquent des amendements et/ou des engrais.

✓ **Association Nationale Professionnelle pour les engrais et amendements**

Cette association a également été contactée. Au moment de la rédaction de ce rapport, cette fédération ne nous a pas adressé de réponse.

✓ **ECPA (European Crop Protection Association)**

Cette association nous a répondu par mail le 21 février : « *Having discussed with our experts, I understand that formamide is not used in the formulation of plant protection products - and we have no information to indicate that it was used in the past.* »

Société tradecorp

La société Tradecorp, entreprise spécialisée en nutrition des plantes (oligo-éléments et en engrais), nous a confirmé par mail en date du 9 mars « *ne pas utiliser de formamide dans leurs process industriels* ».

Tendance générale dans le secteur agricole

L'ensemble des informations recueillies pour ce secteur ne semble pas indiquer un quelconque d'usage de formamide en France dans le secteur agricole. Ces retours sont cohérents avec l'absence d'inscription de cette substance au catalogue des produits phytopharmaceutiques (déjà évoqué au paragraphe 2.2.1.2). De même, sans pouvoir l'exclure formellement, aucune information n'a été obtenue concernant l'usage de cette substance comme matière fertilisante.

Producteurs et fournisseurs de formamide et d'EVA

Formamide

Les deux entreprises françaises répertoriées dans la base de données du Kompass comme fournisseurs de formamide ont été contactées :

- UNIVAR : la personne compétente de cette société quant à notre enquête n'a pas souhaité nous répondre (sans motif justificatif) ;

- Azelis : cette société nous a fait part par téléphone du fait que le formamide n'est plus dans leur base de données européenne (pas de vente en Europe). Seul le diméthylformamide est actuellement en vente. Cette société ne nous a pas retourné le questionnaire d'enquête.

D'autre part, la société Merck (France) a également été contactée. Ce contact téléphonique a fait l'objet d'un compte-rendu validé par notre interlocuteur et joint en annexe 7.3.3. Les principales informations transmises par notre interlocuteur (Monsieur Caquet) sont les suivantes :

« Merck vend des produits haut de gamme et ses principaux clients appartiennent aux secteurs de la pharmacie, des cosmétiques et de l'alimentaire. Le secteur industriel ne fait pas partie des clients de la société, notamment vis-à-vis de la vente de solvant.

Les ventes de formamide sont principalement à destination du secteur analytique (laboratoires d'analyse).

En 2010, environ 400 litres de formamide en solution (solvant) ont été vendus à une [société⁴³] dans le cadre d'une étude dans le domaine des élastomères. Les ventes de formamide en petite quantité (produit « pur ») ont concerné le secteur de la biopharmacie. Le formamide est alors utilisé dans les digesteurs pour stopper la formation des produits. »

De manière générale, il semble que les usages de formamide en France correspondent principalement à des utilisations en tant que réactifs analytiques et/ou pour le domaine de la recherche.

EVA

Quatre sociétés de stature internationale ont également été contactées en tant que producteurs/fournisseurs d'EVA.

Au moment de la rédaction de ce rapport, aucune de ces entreprises n'a retourné de questionnaire excepté la [société 14] qui n'utilise pas de formamide.

A noter qu'une des sociétés contactées est membre de l'ECPI, cette association ayant répondu à Plastic Europe que ses membres n'utilisaient pas de formamide dans la production de plastifiants (voir paragraphe 3.1.1.2).

Par manque de retour à nos sollicitations, à ce jour, nous ne pouvons ni confirmer, ni infirmer ni expliquer la présence de formamide dans les mousses de type EVA.

Auteurs des études Environnement et Santé canada et INRS

Une demande d'informations complémentaires sur le rôle et la réalité des usages du formamide a été envoyée par mail à Santé Canada le 7 février. Cet organisme nous a répondu par mail le 8 mars que *« la substance identifiée par le numéro d'enregistrement CAS 75-12-7 est inscrite sur liste intérieure des substances (LIS). Aux fins de la Règlementation sur les renseignements concernant les substances nouvelles (substances chimiques et polymères), les substances inscrites sur la LIS ne nécessitent pas de déclaration à moins qu'elles ne soient assujetties à un avis de nouvelle activité (NAc). [...] Pour ce qui est de l'utilisation de la substance, vous pouvez peut-être contacter Santé Canada - Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT). ».*

Nous avons tenté à de nombreuses reprises de contacter le SIMDUT sans succès.

⁴³ Cette société fabrique des produits caoutchouc et élastomère. Cette société a été contactée lors de notre enquête, à l'heure actuelle, aucun retour ne nous a été fait.

Concernant l'étude sur les utilisations des amides en France, un des auteurs de l'INRS a été contacté par téléphone le 3 février. Ce dernier nous a bien précisé le contexte de confidentialité dans lequel cette étude a été réalisée et nous a invités à adresser une demande officielle concernant cette sollicitation auprès de la direction de l'INRS. Un courrier postal a ainsi été envoyé à l'INRS en semaine 8. Suite à cette démarche, Monsieur Courrier, Chef du département Métrologie des polluants, a répondu par courrier postal en date du 21 mars 2011 ne pouvant nous transmettre les informations demandés, ces dernières étant confidentielles.

Néanmoins, ce co-auteur nous a tout de même informés que, lors de leur étude, peu de coordonnées ou d'adresses leur ont été transmises (conservation de l'anonymat). Les sociétés qui ont communiqué leurs adresses, appartiennent majoritairement au secteur de la chimie (entreprises de taille assez conséquente et qui ont souvent une unité Hygiène et sécurité) et ont une volonté ou sont en train de mettre en place des solutions de substitution (nous n'avons pas eu plus d'information sur ces éventuelles solutions de substitution du formamide).

Autres secteurs

Concernant les autres secteurs identifiés dans l'étude bibliographique, 17 acteurs (tous types confondus) ont été contactés. Ces acteurs appartenaient aux secteurs suivants :

- Association accompagnant les entreprises dans les domaines de la santé, sécurité et de l'environnement ;
- Automobile (2 acteurs) ;
- Bâtiment (2 acteurs) ;
- Chimie (2 acteurs) ;
- Cosmétiques ;
- Cuir ;
- Electronique ;
- Laboratoire d'analyse spécialisé dans les jouets ;
- Lubrifiants ;
- Médicaments (2 acteurs) ;
- Pétrole (2 acteurs) ;
- Textile.

Cependant, parmi ces acteurs, nous avons eu 15 retours (dont 4 via la transmission du questionnaire, 9 par mail et 2 par téléphone).

✓ Dans le secteur du cuir

Un professionnel du tannage du cuir ([société 15]) a répondu et renvoyé le questionnaire, précisant qu'il n'utilisait pas de formamide.

✓ Dans le secteur de l'automobile

Dans ce secteur, la société Honeywell matériaux de friction SA qui fabrique des plaquettes de freins nous a renvoyé le questionnaire stipulant la non-présence de formamide dans ces articles, de même que le groupe Renault.

De plus, les sociétés Saint-Gobain, Arcelor-Mital et Valeo ont répondu par mail (respectivement daté des 28 février, 1^{er} mars et 25 mars) ne pas utiliser de formamide dans leurs articles.

La FIEV nous a également précisé par mail le 25 mars que « *Dans le cadre de REACH une consultation publique a été faite par les autorités françaises et notamment sur le formamide. Des industriels ont pu faire un retour intéressant sur leurs usages de cette substance.* »

A ce jour, nous n'avons pas eu de retour du CCFA (Comité des constructeurs français d'automobiles).

✓ Dans le secteur des produits pharmaceutiques

Les entreprises du médicament (LEEM) nous ont répondu par mail le 10 mars « *D'après les informations dont nous disposons, le secteur pharmaceutique ne serait pas concerné par l'utilisation de formamide.* ».

A ce jour, SANOFI-Aventis ne nous a communiqué aucune réponse.

Rappelons que lors de notre étude, nous avons identifié un site internet français (Septodont⁴⁴) dédié aux professionnels de la dentisterie distribuant en France un produit (un solvant des ciments endodontiques ENDOSOLV R) contenant du formamide.

✓ Dans le secteur de la chimie

Le CEFIC (The European Chemical Industry Council) a répondu par mail “*This product is not handled by any Cefic sector group. I checked with a few colleagues in Cefic but nobody can help*”.

A ce jour, nous n'avons pas eu de retour de l'UIC⁴⁵ (Union des industries chimiques).

Enfin, la [société 14] a répondu ne pas utiliser de formamide.

De manière générale, il semble que dans le secteur de la chimie, les usages identifiés du formamide correspondent principalement à des utilisations en tant que réactifs analytiques voire en tant que solvant.

✓ Dans le secteur du pétrole

L'Union Française des Industries Pétrolières a déclaré par mail le 14 mars: « *Après vérification, les sociétés adhérentes⁴⁶ de l'UFIP ne sont effectivement pas concernées par ce produit* ». A noter que notre interlocuteur nous a précisé par téléphone que 5 sociétés adhérentes avaient été consultées et 2 avaient répondu.

Un interlocuteur au sein de l'IFP Energies Nouvelles a précisé par téléphone le 11 mars que le formamide n'était pas utilisé dans le raffinage du pétrole. Néanmoins, ce dernier va se renseigner quant-à son utilisation dans l'extraction du pétrole. Nous n'avons à ce jour pas reçu d'information complémentaire.

La [société 14] a répondu ne pas utiliser de formamide.

✓ Dans le secteur des cosmétiques

La fédération des entreprises de la beauté (FEBEA) a précisé par mail le 23 février que « *Le carbamide est interdit d'utilisation dans les produits cosmétiques par la réglementation cosmétique. Il a été inscrit en septembre 2004 par la directive 2004/93/CE à l'annexe II de la directive cosmétique 76/768/CEE, annexe comportant la liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques.* »

A noter que le formamide est également inscrit dans cette directive.

⁴⁴ <http://www.septodont.fr/?menu=1&mode=3&id=117>

⁴⁵ Notre interlocuteur, appartenant à l'antenne Ile de France de l'UIC, a transmis le dossier au niveau national. Ces derniers auraient répondu directement à l'Anses.

⁴⁶ http://www.ufip.fr/?rubrique=6&ss_rubrique=610

✓ Dans le secteur des textiles

Deux adhérents de textiles de France ont répondu ne pas utiliser de formamide dans leurs articles le 28 février :

- La société DAW (fabricant de textile orthopédique) en renvoyant le questionnaire ;
- La société TAT (Teintures et Apprêts de la Trambouze) par mail en précisant que « *aucun produit utilisé en production teinture ou apprêts chez TAT ou TAR ne contient du FORMAMIDE* ».

✓ Laboratoire d'analyse

Les informations recueillies lors de la conversation téléphonique avec un laboratoire d'analyse sont les suivantes :

« A l'heure actuelle, les seules demandes d'analyse de la teneur en formamide ont concerné le secteur des jouets et uniquement pour des tapis-puzzle.

Le formamide a été détecté (en concentration non négligeable) quasiment dans chaque tapis-puzzle en EVA envoyé au laboratoire. Ces tapis puzzle étaient fabriqués pour la grande majorité en Asie.»

✓ Divers secteurs

Enfin, les acteurs suivants ne nous ont transmis aucun retour, quel qu'il soit, à ce jour :

- AFINEGE Association Francilienne des Industries pour l'Etude et la Gestion de l'Environnement ;
- FIEEC- Fédération des Industries Electriques, Electroniques et de Communication ;
- Fédération Française du bâtiment ;
- Fédération nationale des travaux publics ;
- CCL – Comptoir Commercial des Lubrifiants.

13.2 Bilan de l'enquête

A l'issue de cette consultation et de manière factuelle, 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'antistatique⁴⁷, anti-odeur⁴⁸ 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, cela reste à vérifier).

⁴⁷ Composé utilisé pour le traitement des matériaux ou de leurs surfaces dans le but de réduire ou d'éliminer l'accumulation d'électricité statique.

⁴⁸ Ce rôle d'anti-odeur repris par de nombreuses sources semble être une mauvaise traduction en français des informations sur le formamide issues du site internet wikipedia (version anglaise).

- Un chercheur de l'ISPA a également fait mention du fait que le formamide peut se révéler être un agent de dégradation de l'agent gonflant azodicarbonamide utilisé dans les articles en mousse. Ce fait n'a pas pu être étayé d'une référence.
- Un fabricant d'articles de sport [société 5] a réalisé des mesures de formamide dans certains de ces articles (tous composés de mousses polyéthylène et non d'EVA, matière des tapis-puzzle incriminés) et soupçonne que l'azodicarbonamide puisse être, au moins en partie, à l'origine des teneurs en formamide. Une autre piste étudiée est la formation de formamide lors de sa recherche analytique en laboratoire (formation liée à la présence d'azodicarbonamide et à des conditions opératoires telles que des hautes températures ou certains solvants) Des recherches sur l'impact d'agents réticulants sont également en cours. Une alternative possible serait l'expansion mécanique mais cette technique n'est pas à ce jour encore commercialisée.
- D'autres articles en mousses, et notamment en EVA, pourraient être (avec les mêmes incertitudes que pour les articles de sport et les tapis-puzzle sur la cause et l'étendue de la présence de la substance) concernés par la problématique du formamide et conduire à une exposition du public. On citera notamment les articles de puériculture, en particulier ceux destinés à être mis en bouche pour lesquels l'EVA remplace souvent le PVC. Des dispositifs médicaux seraient également concernés.

Dans le secteur des encres

- le formamide est interdit de mise sur le marché et d'utilisation dans les mélanges destinés à être vendus au grand public en concentration égale ou supérieure à 0,5 % en poids⁴⁹, sauf pour les couleurs pour artistes. Dans le cas de mélanges contenant cette substance à plus de 0,5 % en poids destinés aux marchés autres que le grand public, l'emballage doit 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 ». Néanmoins, pour cet usage, nos interlocuteurs ont précisé qu'il existait des alternatives sans formamide. Des fiches « produits » ont été transmises par une société proposant ce type d'articles (voir annexe 7.5).
- Un seul usage passé de formamide nous 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.

Autres secteurs

- Un usage actuel de formamide est recensé dans la BNPC- Base Nationale des Produits et Compositions. La substance est contenue dans un solvant des ciments endodontiques utilisé en dentisterie pour la désobstruction des canaux dentaires. Ce produit est commercialisé depuis 1997 et la concentration en formamide est d'environ 70 % en masse.
- En France, au 23/03/2011, le formamide n'est pas recensé sur e-phy⁵⁰, le site internet reprenant le catalogue des produits phytopharmaceutiques et de leurs usages des matières fertilisantes et des supports de culture homologués en France. A ce jour, l'emploi de cette substance est donc interdit en France dans l'ensemble ces produits. Lors de notre enquête, aucun retour n'a été fait nous permettant d'avérer l'actualité de ces usages du formamide. Au contraire, les interlocuteurs contactés ont communiqué des informations cohérentes avec l'abandon de l'usage de cette substance pour les usages ci-dessus listés.

⁴⁹ Valeur selon 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 à plus de 0,5%.

⁵⁰ <http://e-phy.agriculture.gouv.fr/>

14 Conclusion

Lors de cette enquête, la diffusion du questionnaire (par l'INERIS et les fédérations) auprès du tissu économique français a été estimée entre quelques centaines et un millier d'interlocuteurs. Suite à cet envoi, 21 questionnaires nous ont été renvoyés, 25 commentaires nous ont été transmis par téléphone/réunion et 29 par e-mail. Malgré le faible nombre de retours vis-à-vis de l'ampleur de la diffusion de notre questionnaire, montrant une mobilisation peu importante des acteurs concernés par l'éventuelle présence du formamide dans leurs produits, des résultats et des informations inédites quant aux usages français du formamide ont émergé de cette enquête.

Au vu de l'ensemble de ces retours, il se dégage plusieurs points importants concernant les usages prioritaires définis au cours de l'étude, à savoir :

a. Le formamide et les matières plastiques

i. Le rôle du formamide dans les matières plastiques où sa présence n'a pas été clairement identifiée.

Deux pistes principales ont été évoquées :

- son rôle en tant que plastifiant dans les mousses EVA, usage qui n'est plus d'actualité en France mais qui pourrait encore l'être dans certains pays asiatiques.

Cette hypothèse de non utilisation en France, voire en Europe, serait confortée par :

- les teneurs en formamide des tapis-puzzle en EVA ayant pour origine certains pays asiatiques ;
- les premiers éléments qui nous ont été confiés par Plastics Europe (une absence d'utilisation de formamide par les membres de l'ECPI : European Council of Plastics and Intermediate).

On notera néanmoins que la [société 5], ayant mis en évidence des teneurs variables en formamide dans des articles en mousse polyéthylène, a eu la confirmation par ses fournisseurs (chinois pour la majorité mais également européens) que le formamide n'était pas introduit de manière volontaire dans leurs produits. **Si cette information était généralisable à l'ensemble des producteurs, cela pourrait remettre en cause l'hypothèse de présence de formamide dans les articles en mousse par l'utilisation hors union Européenne de cette substance en tant que plastifiant.**

- sa présence pouvant être liée à l'utilisation de l'azodicarbonamide comme agent d'expansion très utilisé dans les mousses (EVA et autres). Cette hypothèse est à l'étude chez un fabricant d'articles de sport ([société 5]) de même que l'impact de certains agents réticulants.

Un chercheur de l'ISPA a également confirmé que le formamide pouvait être un produit de dégradation de l'azodicarbonamide, ce dernier précisant que les teneurs en formamide restaient néanmoins assez faibles.

Les mesures en laboratoire ordonnées par la DGCCRF ont mis en évidence pour les échantillons de tapis-puzzle testés fin 2010, outre le formamide, une autre substance : l'azodicarbonamide.

Cette hypothèse n'est, quand-à-elle, pas incohérente avec les teneurs de formamide mesurées dans certains tapis-puzzle en EVA.

On peut également penser que ces deux origines du formamide (usage comme plastifiant ou produit lié à la présence d'azodicarbonamide comme agent gonflant) sont susceptibles de co-exister (le cas échéant) et d'être à l'origine des teneurs en formamide dans certains articles.

Une dernière piste a également été évoquée, liée à la méthode d'extraction du formamide utilisée par les laboratoires qui influencerait sur les résultats : certains solvants ou certaines températures pourraient conduire à la dégradation de l'azodicarbonamide et à la formation de formamide. Cette hypothèse n'a pas pu être confirmée ou infirmée auprès d'experts.

On notera que lors de cette enquête, malgré notre insistance, nous n'avons eu qu'un seul retour des fournisseurs d'EVA, nous empêchant de confirmer l'une ou l'autre des hypothèses évoquées.

Enfin, il a été mis en évidence que l'usage du formamide en tant qu'antistatique, anti-odeur ou agent durcissant dans les résines époxydes ne semble pas d'actualité en France. Concernant son potentiel usage dans les emballages plastiques, nous n'avons recueilli aucune information.

ii. Les matériaux plastiques dans lesquels la présence de formamide a été recensée.

Le formamide a clairement été mis en évidence dans deux types de matériaux : les mousses EVA et polyéthylène.

Au cours de cette étude, nous avons étendu nos recherches vers les articles en EVA du fait que les tapis-puzzle ayant fait l'objet d'une suspension étaient fabriqués en cette matière et que cette dernière fait partie des substituts au PVC dans le domaine des jouets et articles de puériculture.

Toutefois, au vu de certains résultats, il semble pertinent d'élargir cette recherche à tout type de mousse utilisant potentiellement des agents d'expansion comme l'azodicarbonamide. De plus, tant que le rôle ou l'explication de la présence de formamide n'ont pas été élucidés d'une façon certaine, il semble difficile d'exclure un type de mousse plastique en particulier. Seraient donc concernées a priori, dans ce contexte, entre autres, des applications de l'EVA pour des articles de sport, les articles de puériculture, en particulier ceux destinés à être mis en bouche pour lesquels l'EVA remplace souvent le PVC. Des dispositifs médicaux seraient également concernés.

b. Le formamide et les encres

Les 20 adhérents de la FIPEC (sur 146 consultés) ont déclaré ne pas utiliser de formamide dans leurs préparations. Un usage actuel a bien été recensé mais il ne concerne qu'une solution de référence pour mesurer les tensions de surface et cet article est réservé aux professionnels (l'usage de ce produit ne devrait donc pas entraîner une exposition du grand public au formamide).

Concernant les 6 professionnels du secteur ayant répondu, la moitié a déclaré ne pas utiliser de formamide et l'autre ne sait pas si leurs encres en contiennent.

Dans les années 1980, l'US EPA (1986) avait mis en évidence le fait que l'exposition des consommateurs au formamide pouvait être le résultat de son utilisation dans la formulation des encres solubles à l'eau. Sans pouvoir l'exclure de façon formelle, cet usage, au vu des résultats de l'enquête, n'a pas été confirmé en France.

c. Le formamide et le papier

Dans le secteur des pâtes et papiers, aucun de nos interlocuteurs n'a pu mettre en évidence un usage passé ou présent du formamide. Néanmoins, il semblerait que le formamide soit potentiellement utilisé dans certaines colles employées dans la transformation des cartons. A ce jour, nous n'avons pu confirmer cet usage auprès de fédérations de cartonnage, recyclage... (contactées à la fin de l'étude) ni établir clairement l'origine de cette information.

Certains dérivés du formamide ont, toutefois, été recensés dans le secteur des pâtes et papiers comme l'acide sulfonique formamide/dioxyde de thiourée, diméthylformamide...

d. Le formamide et les autres secteurs

Concernant les autres secteurs mis en évidence lors de notre recherche bibliographique, nous n'avons pas identifié d'usage de formamide et cela d'après les retours qui nous ont été transmis.

15 Lexique

- ✓ Agent d'expansion : Dans la fabrication des matériaux-polymères expansés (telles que les polyuréthanes, les polyoléfines et les autres), le matériau polymère est classiquement mélangé avec un agent d'expansion qui, lors de l'exposition à des conditions de température élevée, se décompose pour former des produits de décomposition gazeux pour l'expansion de la matière. L'azodicarbonamide fait parti des agents gonflants classiquement utilisés, en grande partie en raison de son large champ d'application dans les plastiques et élastomères. Toutefois, l'azodicarbonamide présente l'inconvénient que sa température de décomposition est relativement élevée, 210 °C, ce qui le rend difficile à utiliser avec beaucoup de matériaux polymères - en particulier ceux ayant des températures de ramollissement bas ou qui sont par ailleurs sensibles à la dégradation thermique ou de détérioration. Par conséquent, lorsqu'il est utilisé avec des matériaux polymères ayant ces caractéristiques thermiques, il est souhaitable d'ajouter un accélérateur de décomposition (activateur) pour abaisser la température de décomposition de l'agent gonflant azodicarbonamide. Le brevet 4692475 concerne un agent gonflant constitué d'azodicarbonamide, au moins un carbonate de zinc ou un oxyde de zinc ainsi qu'un sel de zinc, un acide organique (C₁ à C₆) ou un carboxamide (C₁ à C₆) dont fait parti le formamide (Rowland *et al.*, 1987).
- ✓ Capacité portante du sol : La capacité portante du sol est la pression de contact moyenne maximale entre la fondation et le sol qui ne devrait pas produire de rupture en cisaillement dans le sol.
- ✓ Chlorosilanes : Les chlorosilanes sont un groupe de réactifs, contenant un atome de chlore lié à un silane (SiH₄) et utilisé dans de nombreux processus chimiques. Chaque substance chimique a au moins une liaison silicium-chlore. Le tétrachlorure de silicium (SiCl₄) et trichlorosilane (HSiCl₃) sont des intermédiaires dans la production de silicium d'ultra-pur dans l'industrie des semi-conducteurs. Certains composés sont des produits intermédiaires dans la fabrication des silicones⁵¹.
- ✓ Electrolyse non aqueuse : L'électrolyse est la décomposition d'un composé chimique sous l'effet d'un courant électrique permettant de réaliser des oxydations et des réductions. La séparation par électrolyse consiste à éliminer une ou plusieurs espèces dissoutes sous forme d'un solide déposé sur ou dans l'électrode. Dans le cas de l'électrolyse non aqueuse, le solvant utilisé pour la constitution de solutions électrolytiques n'est pas l'eau.
- ✓ Emulsion inverse : émulsion eau dans l'huile (application, par exemple, en cosmétique pour les lotions démaquillantes)⁵².
- ✓ Finition antistatique : L'aptitude des polymères à se charger d'électricité statique est due à leur structure moléculaire. Les antistatiques ont pour rôle de faciliter l'écoulement des charges en augmentant la conductivité des matériaux. Ce résultat peut être obtenu par addition de poudres métalliques ou de noir de carbone électroconducteur, mais, dans de nombreux cas (déstabilisation du polymère, problème de coloration), on a recours à des adjuvants qui doivent être présents en surface pour être actifs. Les antistatiques externes sont appliqués, en solution aqueuse ou dans un solvant approprié, au polymère à protéger, par pulvérisation ou trempage. Ils ont, pour avantage, une efficacité immédiate mais pour inconvénient d'être rapidement éliminés par lavage ou frottement (Techniques de l'ingénieur, 1993).
- ✓ Résines échangeuses d'ions : L'échange d'ions est un procédé dans lequel les ions d'une certaine charge contenus dans une solution sont éliminés de cette solution par adsorption sur un matériau solide (l'échangeur d'ions constitué de résines), pour être

⁵¹ [http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/intranetobject-accesparreference/ed%20638/\\$file/ed638.pdf](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/intranetobject-accesparreference/ed%20638/$file/ed638.pdf)

⁵² http://midifab.free.fr/MiDiFABs/archive/v5/MiDiFABs_v5_p75.pdf

remplacés par une quantité équivalente d'autres ions de même charge émis par le solide. Ces résines sont souvent des polymères synthétiques sur lesquels sont greffés des groupements susceptibles d'échanger des ions. Le type le plus important est constitué d'un copolymère de styrène et de divinylbenzène⁵³. Une des principales applications de ces résines est le traitement de l'eau (prétraitement, adoucissement, déminéralisation de l'eau...) (Techniques de l'ingénieur, 1998).

- ✓ Résine époxyde : Les résines époxydes sont, parmi les matières plastiques, celles qui ont les emplois les plus diversifiés. On les rencontre dans presque tous les domaines industriels (adhésifs pour collage, outillage, circuits imprimés, condensateurs, peinture, vernis, revêtements) (Techniques de l'ingénieur, 1992).

⁵³ <http://www.universalis.fr/encyclopedie/echangeurs-d-ions/1-resines-echangeuses-d-ions/>

16 Bibliographie

- Anses (2011a). Avis de l'Anses du 14 janvier 2011 (Saisine n° 2010-SA-0315).
- Anses (2011b). Formamide- Dangers et usages dans les produits de consommation - Phase d'investigations menée dans un contexte d'urgence - Rapport préliminaire.
- BASF. (2011). "Formamide." Retrieved 22 février, 2011, from <http://www.basf.com/group/corporate/en/brand/FORMAMIDE>.
- Bipp, H. and H. Kleczka (2000). Formamides. ULLMANN'S Encyclopedia of Industrial Chemistry. WILEY-VCH.
- Bureau International du Travail (2004). Encyclopédie de Sécurité et de Santé au Travail. 3e Edition Française. 104.
- Commission Européenne. (2006). "BREF- fabrication des produits de chimie organique fine." from http://aida.ineris.fr/bref/bref_pdf/BREF_OFc_fr.pdf.
- Committee of the Health Council of the Netherlands (1995). Formamide and dimethylformamide - Health based recommended occupational exposure limits. **N°1995/08WGD**.
- COWI (2009). Data on manufacture, import, export, uses and releases of bis(2-ethylhexyl)phtalate (DEHP) as well as information on potential alternatives to its use.
- Danish Ministry of the Environment (2005). Migration and health assessment of chemical substances in surface treated wooden toys. Survey of Chemical Substances in Consumer Products No. 60 2005.
- Environnement Canada and Santé Canada (2009). Évaluation préalable pour le Défi concernant le Formamide - Numéro de registre du Chemical Abstracts Service 75-12-7.
- FINAT (2001). Manuel Technique Fédération Internationale des fabricants transformateurs d'Adhésifs et Thermocollants. 6ème édition.
- Gowariker, V., V. N. Krishnamurthy, et al. (2009). The Fertilizer Encyclopedia. WILEY.
- HSDB. (2011). "FORMAMIDE." Hazardous Substances Data Bank Retrieved janvier, 2011, from <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~O6ziKQ:1>.
- INRS (2010). Utilisation des amides en France.
- JORF (2010). Arrêté du 14 décembre 2010 portant suspension de la mise sur le marché et retrait des jouets en mousse dits « tapis-puzzle » contenant du formamide Journal Officiel.
- Kennedy, G. J. (1986). "Biological effects of acetamide, formamide and their monomethyl and dimethyl derivatives." Critical Reviews in Toxicology 17(2): 129-182.
- Kirk-Othmer (1980). Formamide. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. WILEY.
- OECD (2007). SIDS Initial Assessment Report for SIAM 24: Formamide (CAS No 75-12-7).
- OECD (2009). Emission scenario document on adhesive formulation.
- Öko-Institut (2008). Study on Hazardous Substances in Electrical and Electronic Equipment, Not Regulated by the RoHS Directive.
- Rowland, D., B. Hunter, et al. (1987). "Blowing agent composition - 4692475." Retrieved janvier 2011, from <http://www.patentgenius.com/>.
- RPA and RiTox (2000). The Availability of Substitutes for Soft PVC containing phtalates in certain toys and childcare articles. Report prepared for the European Commission, DG Enterprise
- Techniques de l'ingénieur (1992). Résines époxydes : mise en oeuvre et applications.
- Techniques de l'ingénieur (1993). Antistatiques. Lubrifiants. Antichocs.
- Techniques de l'ingénieur (1998). Echange d'ions-Techniques d'application.
- Techniques de l'ingénieur (2001). Colles et adhésifs - Caractéristiques et types.
- Techniques de l'ingénieur (2003). Matériaux dérivés du bois. C928.
- Trotignon, J.-P., J. Verdu, et al. (2006). Précis de matières plastiques. Structures-propriétés, mise en oeuvre, normalisation, AFNOR / Nathan.
- TURI. (2006). "Five chemicals study." Toxics Use Reduction Institute (TURI)-University of Massachusetts Lowell

for the Commonwealth of Massachusetts, Retrieved janv., 2011, from
http://www.turi.org/library/turi_publications/five_chemicals_study/final_report/chapter_7_dehp.

US EPA (1982). ITC Designation - Tenth Report - Formamide, Federal register. **Vol 47**.

US EPA (1986). Decision Not To Test (DNT)/Testing program completed - Formamide, Federal register. **Vol 51**.

17 Annexes

17.1 Relevé de décisions suite à la réunion téléphonique avec l'ANSES du 2 février 2011-15h30

OBJET : RELEVÉ DE DÉCISIONS SUITE AU RENDU DU DRAFT N°1- TABLEAU BIBLIOGRAPHIQUE

Présents : Sophie Robert (Anses), Matteo Redaelli (Anses), Jean-Marc Brignon (INERIS), Aurélien Gouzy (INERIS), Nathalie Guitard (APTUS)

Au cours de cette réunion téléphonique, il a été décidé :

- de contacter de façon prioritaire (en fin de semaine 5 / début de semaine 6) :
 - o la fédération de la plasturgie (les coordonnées de 2 personnes au sein de cette fédération seront transmises par l'Anses) ;
 - o le CRITT polymères ;
 - o l'Institut Supérieur de la Plasturgie ;
 - o PlasticsEurope ;
 - o la FIPEC (les coordonnées d'une personne au sein de cette fédération seront transmises par l'Anses) ;
 - o les auteurs de l'INRS (bases de données SEPIA et COLCHIQUE) et Environnement Canada ;
 - o l'association des plafonds tendus ;
 - o les producteurs de mousse.
- de relancer les contacts pris lors du salon du jouet (en début de semaine 6) ;
- de se concentrer sur les usages suivants (axés sur l'exposition enfants/femmes enceintes) :
 - o la fabrication et transformation des plastiques (jouets...) ;
 - o les mousses et l'utilisation potentielle du formamide en tant qu'anti-odeur dans l'EVA ;
 - o le formamide en tant qu'additif / agent d'expansion (cf. brevet) ;
 - o les emballages plastiques ;
 - o les finitions antistatiques ;
 - o la résine époxyde (agent durcissant) ;
 - o le papier (adoucissant) ;
 - o les peintures et les encres ;
 - o dans une moindre mesure : finition antithermique et secteur automobile ;
 - o (hors réunion) l'EVA en tant que substitut du PVC dans les jouets pour enfants à mâcher.
- concernant le questionnaire :
 - o d'ajouter une question concernant les principaux résultats des mesures dans les produits dans le cas où le produit a été analysé. L'INERIS ne traitera pas cette information dans le rapport ;
 - o pour les personnes contactées lors de cette étude souhaitant qu'on leur transmette les résultats de celle-ci, le rapport (partie non confidentielle) leur sera envoyé soit par l'Anses, soit par l'INERIS (à définir à la fin de l'étude).
- un texte de synthèse sera ajouté au rapport et fera suite au tableau de synthèse bibliographique. Ce texte explicitera la réalité des usages du formamide en France ;

- l'Anses se renseigne auprès de la DGCCRF concernant le texte du gouvernement belge concernant le retrait des tapis-puzzle mais également de certains circuits automobiles en EVA (cf. contact. M. BRAL de CorluyGroup) ;
- la prochaine réunion sera organisée après le rendu du rapport final prévu vers le 25 février 2011.

17.2 Note émanant du Directeur Général de l'Anses (précisant le cadre de cette étude ainsi que les enjeux liés à cette enquête)



Direction générale

Maisons-Alfort, le 11 JAN, 2011

Note du Directeur général de l'Anses dans le cadre de l'enquête de filière sur la présence de la substance « Formamide » au sein de préparations ou articles de consommation, menée par l'INERIS

Direction de l'Evaluation des Risques

Madame, Monsieur,

Dossier suivi par :
Matteo REDAELLI

Ligne directe :

Fax direct :

E-mail :
matteo.redaelli@anses.frN. Réf. : **N° 019**

V. Réf. :

L'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été saisie le 23 décembre 2010 par la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes afin de mener une expertise sur la présence de formamide au sein de préparations et articles. Dans cet objectif, l'Anses a chargé l'INERIS de mener une enquête de filière sur cette substance auprès des fédérations et entreprises potentiellement concernées. Cette enquête vise à identifier les préparations¹ et articles de consommation mis sur le marché français en vue d'estimer les expositions qui en résultent auprès de la population générale.

Je sollicite votre collaboration à ce recueil d'informations qui permettra d'alimenter l'expertise que doit réaliser l'Anses. Cette enquête est menée pour le compte de l'Anses qui, en application des articles L1313-2 et L1313-3 du Code de la santé publique, peut accéder à toutes données même confidentielles. L'INERIS, en tant que prestataire chargé de la mise en œuvre de l'enquête, s'est engagé à respecter la confidentialité des informations transmises identifiées comme telles.

Par ailleurs, conformément à la loi "Informatique et libertés" du 6 janvier 1978 modifiée, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, telles que les données personnelles (état civil, identité, etc.) ou professionnelles (poste occupé, etc.). J'attire votre attention sur le caractère facultatif de ces réponses. Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant. Vous pouvez exercer votre droit de rétractation par mail auprès de l'INERIS ou de la Direction de l'Evaluation des Risques de l'Anses.

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'assurance de ma considération distinguée.

Le Directeur Général
Marc MORTUREUX

17.3 Comptes-rendus des différents entretiens

17.3.1 COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 09 FEVRIER 2011 AVEC MADAME GINESTET DU CRITT POLYMERES (COMPTE-RENDU VALIDE)

INFORMATIONS CLES :

-le formamide est actuellement très peu utilisé en France pour la fabrication de matériaux plastiques. D'une manière générale, le formamide est principalement employé en France pour des applications laboratoires.

-en tant que solvant (dans le secteur de la plasturgie, il peut être utilisé comme solvant pour ses propriétés antistatiques), il a été identifié comme problématique et remplacé depuis quelques années par le diméthylformamide.

-il n'est pas employé en France en tant que plastifiant (assouplissant).

-son usage en tant qu'antistatique, anti-odeur ou agent durcissant dans les résines epoxydes n'est pas répertorié en France.

-son usage dans les encres (solvant, liant...) peut se révéler toujours d'actualité.

-le formamide n'est pas un produit connu de dégradation de l'azodicarbonamide

Contexte de la réunion

L'agence nationale française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été saisie le 23 décembre 2010 par la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) afin de mener une expertise sur la présence de formamide au sein de préparations et d'articles. Dans ce cadre, l'Anses a chargé l'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS) de mener une enquête de filière sur cette substance auprès des professionnels potentiellement concernés. Cette enquête vise à identifier les préparations et articles de consommation mis sur le marché français pouvant contenir du formamide.

Après une première identification des rôles et usages du formamide (recherche bibliographique), il est apparu qu'un des grands secteurs concernés par cette utilisation était le secteur des matières plastiques et des polymères. Ainsi, une réunion avec Madame GINESTET du CRITT polymères (conseillère technologique) a été organisée le 9 février 2011. Les informations recueillies sont présentées ci-dessous.

Rappelons que le CRITT polymères Picardie, crée en 1984, est un Centre de Transfert de Technologie au service des entreprises concernées directement ou indirectement par les polymères. Il participe à la diffusion des technologies dans les entreprises de plasturgie ou concernées par les polymères. Il accompagne les industriels dans leur développement au travers de conseils, et assistance technique, formations, expertises, prestations d'analyse/caractérisation et de transformation et rend ainsi accessibles des technologies disponibles aux entreprises qui souhaitent innover tant dans leurs produits que dans leurs process.

Utilisation du formamide dans le secteur des matières plastiques et des polymères :

- Comme solvant :
 - Le formamide est très peu voire plus utilisé en France et a été remplacé, il y a déjà quelques années, par le diméthylformamide.

- Son usage le plus répandu reste néanmoins celui de solvant pour les applications laboratoires. Il a été employé en France dans l'étape de synthèse de certains polymères ou comme agent de filage pour les copolymères d'acrylonitrile (ce type de fibre n'est pas fabriqué en France)
- le formamide utilisé en tant que solvant n'est plus présent dans le produit final. L'INRS a réalisé des tests sur les plastiques et notamment sur les composés qui pouvaient s'évaporer de certaines matières plastiques dans des conditions bien précises. Ces tests n'ont pas révélé la présence de formamide.
- Comme plastifiant :
 - Le formamide n'est pas employé comme plastifiant. Néanmoins, il est possible au vu de son faible coût qu'il soit utilisé en tant que tel en Asie (à vérifier).
 - Il reste à confirmer l'existence éventuelle d'une interdiction d'importation de produits contenant ce composé.
 - Une directive européenne liste les plastifiants autorisés dans la production de PVC (notamment pour les jouets).
 - Les plastifiants habituellement employés dans le secteur des polymères (ex. : phtalates) sont volatils et ont donc tendance à s'évaporer sous la chaleur (phénomène que l'on peut retrouver pour des plastiques exposés derrière une vitre par exemple).
- Comme antistatique :
 - Les antistatiques peuvent être utilisés lors des processus de fabrication des plastiques et vont favoriser la transformation des matières premières (rôle d'antiagglomérant des granulés).
 - Le formamide ne semble pas être répertorié/utilisé en France comme antistatique.
- Comme anti-odeur :
 - Le formamide n'est pas un additif anti-odeur
 - Les anti-odeurs sont peu utilisés dans le domaine du plastique soit parce que les produits n'émettent que peu d'odeurs soit pour des raisons marketing, à savoir : l'odeur du plastique est associée à celle d'un produit neuf (comme pour les voitures).
 - Les anti-odeurs sont utilisés sous forme de produits encapsulés et sont très réglementés.
- Comme agent durcissant dans les résines époxydes :
 - Le formamide n'est pas utilisé en France dans ce type d'application.

Utilisation du formamide dans d'autres secteurs :

- Comme solvant / constituant / liant :
 - Le formamide peut être utilisé en tant que solvant ou agent de dispersion de pigments dans certaines encres.
 - Cette application est à expliciter auprès des formulateurs d'encres ainsi que des groupes comme BIC, Pilot, ...
 - Le formamide ne serait pas utilisé dans les peintures ou colorants (à confirmer auprès d'industriels comme BASF Clermont de l'Oise, Lafarge par exemple)
- Comme agent de filage :
 - Cette substance peut-être utilisée comme agent de filage pour la fabrication de fibre base acrylonitrile (ce type de fibre n'est pas fabriqué en France)
- Comme agent d'expansion :
 - Le formamide n'est pas un agent d'expansion.

L'azodicarbonamide et le formamide comme potentiel agent de dégradation :

- L'azodicarbonamide est utilisé comme agent en raison de sa faible température de décomposition (et donc « d'expansion »). Celui-ci est un composé stable à température ambiante et ne se dégrade pas dans le produit fini dans les conditions d'usage normales.
- Les principaux produits de décomposition de l'azodicarbonamide sont des gaz : le dioxyde de carbone, le monoxyde de carbone, l'azote, l'ammoniaque. Le formamide n'apparaît pas comme produit de dégradation de l'azodicarbonamide. Ce dernier est utilisé comme agent d'expansion dans différents domaines comme dans les mousses plastique mais aussi dans les bouchons plastiques ou dans l'industrie pharmaceutique.

Informations générales sur le formamide et pistes de réflexion :

- Composé volatil.
- Température d'ébullition à étudier pour sa facilité à être libéré sous la chaleur (hors réunion : température d'ébullition : 210°C) ;
- Dissolution rapide dans les acides et l'alcool. A confirmer sa solubilisation dans l'eau et donc potentiellement dans la salive (hors réunion : très bonne solubilité dans l'eau⁵⁴).

Contacts potentiels :

- Rhodia-Technil- producteur de polyamides ;
- Arkema (EVA, polyamides) ;
- DuPont de Nemours ;
- Borealis (EVA).

Enfin, Madame GINESTET souhaiterait être tenue informée des résultats de cette étude et se renseigne auprès de son directeur concernant le fait d'être cité nommément ou non dans cette étude.

17.3.2 COMPTE-RENDU DES REUNIONS TELEPHONIQUES DES 03 ET 11 FEVRIER 2011 AVEC MONSIEUR GONDARD DE L'ISPA (COMPTE-RENDU VALIDE)

INFORMATIONS CLES :

-le formamide est actuellement très peu utilisé en France pour la fabrication de matériaux plastiques et polymères.

-le formamide peut être un produit de dégradation de l'azodicarbonamide. Il n'est émis, néanmoins, qu'en très faible quantité.

Contexte des appels

L'agence nationale française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été saisie le 23 décembre 2010 par la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) afin de mener une expertise sur la présence de formamide au sein de préparations et d'articles. Dans ce cadre, l'Anses a chargé

⁵⁴ <http://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn/nfrn0891.html>

l'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS) de mener une enquête de filière sur cette substance auprès des professionnels potentiellement concernés. Cette enquête vise à identifier les préparations et articles de consommation mis sur le marché français pouvant contenir du formamide.

Après une première identification des rôles et usages du formamide (recherche bibliographique), il est apparu qu'un des grands secteurs concernés par cette utilisation était le secteur des matières plastiques et des polymères. Ainsi, une prise de contact par téléphone avec Monsieur GONDARD, enseignant chercheur à l'ISPA⁵⁵ a été réalisée le 3 et 11 février 2011. Les informations recueillies sont présentées ci-après.

- Le formamide n'est plus utilisé en Europe dans les matériaux plastiques et polymères.
- Le formamide a été utilisé comme agent plastifiant de certaines matières vulcanisables telles que la mousse uréthane ou polyuréthane, EPDM, caoutchouc. Cet usage pouvait conduire à la présence de cette substance dans les matériaux synthétisés. Cette utilisation du formamide n'a plus cours de nos jours en Europe.
- Le formamide semble également être un produit de dégradation de l'azodicarbonamide (agent d'expansion) mais en très faible quantité et au même titre que l'acide cyanhydrique. En fait, l'azodicarbonamide est aussi nommé Azobisformamide ou C,C'-azodi(formamide)
- En raison de ses produits de dégradation surtout semicarbazide et éthyl carbamate (dérivés proches du formamide) mais aussi les risques d'explosion lors des transports, l'azodicarbonamide est de moins en moins utilisé comme agent d'expansion.

17.3.3 COMPTE-RENDU DE LA REUNION TELEPHONIQUE DU 16 FEVRIER 2011 AVEC MONSIEUR CAQUET DE MERCK (COMPTE-RENDU VALIDE)

Contexte de l'appel

L'agence nationale française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été saisie le 23 décembre 2010 par la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) afin de mener une expertise sur la présence de formamide au sein de préparations et d'articles. Dans ce cadre, l'Anses a chargé l'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS) de mener une enquête de filière sur cette substance auprès des professionnels potentiellement concernés. Cette enquête vise à identifier les préparations et articles de consommation mis sur le marché français pouvant contenir du formamide.

Après une première identification des rôles et usages du formamide (recherche bibliographique), nous avons souhaité contacter les fournisseurs de cette substance. Dans ce contexte, une prise de contact par téléphone avec Monsieur CAQUET, travaillant dans le service des affaires réglementaires de MERCK a été réalisée le 16 février 2011.

Informations recueillies

Merck vend des produits haut de gamme donc les principaux clients appartiennent aux secteurs de la pharmacie, des cosmétiques et de l'alimentaire. Le secteur industriel ne fait pas partie des clients de la société, notamment vis-à-vis de la vente de solvant.

⁵⁵ L'ISPA (Institut Supérieur de la Plasturgie d'Alençon) a été créé conjointement par la Fédération de la Plasturgie et la Chambre de Commerce et de l'Industrie d'Alençon. Cet institut a pour mission la formation initiale des personnels dédiés à la mise en œuvre des matériaux plastiques, la formation continue des salariés, la Recherche et les prestations de services aux entreprises.

Les ventes de formamide sont principalement à destination du secteur analytique (laboratoires d'analyse).




En 2010, environ 400 l de formamide en solution (solvant) ont été vendus à une société fabriquant des produits caoutchouc et élastomère dans le cadre d'une étude dans le domaine des élastomères. Les ventes de formamide en petite quantité (produit « pur ») ont concerné le secteur de la biopharmacie. Le formamide est alors utilisé principalement comme dénaturant de l'ARN (purification) ainsi que pour l'isolation de l'ADN et l'extraction d'antigènes sur des bactéries.

A noter que Monsieur CAQUET accepte d'être nommé dans le rapport sur le formamide et qu'il souhaite être tenu informé des résultats de l'étude.

17.4 Questionnaire d'enquête sur le formamide (version française)

| Identification | |
|---|--|
| Date : | |
| Nom / Prénom : | |
| Fonction : | |
| Adresse : | |
| Tél. direct : | |
| E-mail : | |
| Nom de la société représentée : | |
| Activité principale de la société : | |
| Code NAF de l'établissement (ou secteur d'activité) | |
| Union, syndicat d'entreprise, groupement, fédération, centre technique, (autre) dont l'établissement est adhérent : | |

| Contexte |
|---|
| L'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été saisie le 23 décembre 2010 par la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes afin de mener une expertise sur la présence de formamide (CAS 75-12-7) au sein de préparations et d'articles. Dans cet objectif, l'Anses a chargé l'INERIS de mener une enquête de filière sur cette substance auprès des fédérations et entreprises potentiellement concernées. Cette enquête vise à identifier les préparations et articles de consommation mis sur le marché français pouvant contenir du formamide. |

| | |
|---|---|
| Si, du formamide est présent dans au moins l'un de vos produits, reportez-vous à l'onglet " Présence de formamide " ou |  |
| Si, le formamide n'est pas présent dans vos produits, reportez-vous à l'onglet " Non-présence de formamide " ou |  |
| Si, vous ne savez pas si vos produits contiennent du formamide, reportez-vous à l'onglet " Ne sais pas si formamide " ou |  |

| Identification (Informations données dans l'onglet "Préambule") | |
|---|--|
| Date : | |
| Nom / Prénom : | |
| Fonction : | |
| Adresse : | |
| Tél. direct : | |
| E-mail : | |
| Nom de la société représentée : | |
| Activité principale de la société : | |
| Code NAF de l'établissement (ou secteur d'activité) | |
| Union, syndicat d'entreprise, groupement, fédération, centre technique, (autre) dont l'établissement est adhérent : | |

Vous ne savez pas si le formamide est présent ou non dans vos produits. Merci, néanmoins, de nous aider à mieux comprendre les enjeux de cette substance en répondant aux questions suivantes

| Question | Réponse/commentaire |
|--|---------------------|
| Recherchez-vous actuellement cette substance dans vos produits ou matériaux ? | |
| si oui, pouvez-vous nous préciser pour quel produit/matériau ? | |
| Avez-vous connaissance de la présence de formamide dans certains produits de votre secteur d'activités ? Ou dans un autre secteur d'activité ? | |
| si oui, dans quel produit/ matériau ? | |
| Avez-vous un contact à nous transmettre dans ce domaine / cette application ? | |
| Accepteriez-vous d'être recontacté, si besoin ? | |
| Accepteriez-vous d'être cité nommément dans cette étude ou préférez-vous conserver l'anonymat ? | |
| Souhaitez-vous être tenu informé des résultats de cette étude ? | |
| Commentaires libres | |

Nous vous remercions de votre participation qui nous permettra de mieux appréhender les usages de cette substance.

Nous vous prions de bien vouloir nous faire suivre ce fichier excel à l'adresse suivante :

aurelien.kouzy@ineris.fr

| Identification (Informations données dans l'onglet "Préambule") | |
|---|--|
| Date : | |
| Nom / Prénom : | |
| Fonction : | |
| Adresse : | |
| Tél. direct : | |
| E-mail : | |
| Nom de la société représentée : | |
| Activité principale de la société : | |
| Code NAF de l'établissement (ou secteur d'activité) : | |
| Union, syndicat d'entreprise, groupement, fédération, centre technique, (autre) dont l'établissement est adhérent : | |

Le formamide est présent dans au moins l'un de vos produits. Merci de remplir autant de colonnes que de produits concernés

| Question | PRODUIT 1 : Réponse/commentaire |
|--|---------------------------------|
| AXE PRODUIT : | |
| Dans quel produit avez-vous détecté la présence de formamide ? | |
| nom / marque | |
| description sommaire | |
| cible (professionnel, grand public, enfants) | |
| nombre d'unités produites par an | |
| nombre d'unités à destination de la France | |
| nombre d'unités à destination de l'Europe (France exclue) | |
| Evolution du marché entre 2005-2010 | |
| Tendance du marché pour les années 2010-2015 | |
| Avez-vous réalisé des mesures de formamide dans le produit ? | |
| Si oui, quel types de mesures ? | |
| quels sont les principaux résultats (concentration...) ? | |
| Est-ce que le produit dans lequel vous avez mis en évidence la présence de formamide est constitué d'un matériau spécifique en lien avec cette présence (par exemple en EVA) ? | |
| Et si oui, lequel ? | |
| AXE FORMAMIDE : | |
| Le formamide est-il présent en tant que composé intermédiaire dans le process de fabrication du produit ou matériau ? En tant que sous-produit ? | |
| Si le formamide est présent en tant que substance intermédiaire : quel est son rôle ? | |
| Si le formamide est présent en tant que sous-produit : quelle est la molécule mère ? | |
| AXE SUBSTITUTION : | |
| Connaissez-vous des alternatives au formamide dans vos activités (substitution de la molécule, changement de process ou de matériau) ? | |
| Et si oui, lesquelles ? | |
| Etes-vous entrain de mettre en place une alternative à l'utilisation de formamide ? | |
| si non, pourquoi | |
| si oui, laquelle | |
| Quels sont les avantages et inconvénients de ce changement ? | |
| du point de vue économique | |
| du point de vue du process | |
| du point de vue de la qualité du produit fini | |
| autres avantages/ désavantages | |
| Avez-vous testé d'autres solutions de substitution ? | |
| si oui, lesquelles ? | |
| si oui, pour quelles raisons les avez-vous abandonnées ? | |
| DIVERS : | |
| Avez-vous connaissance de la présence de formamide dans un autre secteur d'activité ? | |
| si oui, dans quel produit/ matériau ? | |
| Avez-vous un contact à nous transmettre dans ce domaine / cette application ? | |
| Accepteriez-vous d'être recontacté, si besoin ? | |
| Accepteriez-vous d'être cité nommément dans cette étude ou préférez-vous conserver l'anonymat ? | |
| Souhaitez-vous être tenu informé des résultats de cette étude ? | |
| Commentaires libres | |

Nous vous remercions de votre participation qui nous permettra de mieux appréhender les usages de cette substance. Nous vous prions de bien vouloir nous faire suivre ce fichier excel à l'adresse suivante : aurelien.gouzy@ineris.fr

| Identification (Informations données dans l'onglet "Préambule") | |
|---|--|
| Date : | |
| Nom / Prenom : | |
| Fonction : | |
| Adresse : | |
| Tél. direct : | |
| E-mail : | |
| Nom de la société représentée : | |
| Activité principale de la société : | |
| Code NAF de l'établissement (ou secteur d'activité) | |
| Union, syndicat d'entreprise, groupement, fédération, centre technique, (autre) dont l'établissement est adhérent : | |

Le formamide n'est présent dans aucun de vos produits. Merci, néanmoins, de nous aider à mieux comprendre les enjeux de cette substance en répondant aux questions suivantes

| Question | PRODUIT 1 : Réponse/commentaire |
|---|---------------------------------|
| AXE PRODUIT : | |
| Avez-vous identifié la présence de cette substance par le passé ? | |
| Si non, connaissez-vous un type de produit ou un secteur d'application pour lequel le formamide est présent ? Pouvez-vous nous fournir un contact dans ce secteur ? - <i>Passez ensuite à la ligne 46 de cette page</i> - | |
| Si oui, dans quel produit avez-vous détecté la présence de formamide ? | |
| nom / marque | |
| description | |
| cible (professionnel, grand public, enfants) | |
| avez-vous réalisé des mesures de formamide dans le produit ? | |
| si oui, quel types de mesures ? | |
| quels étaient les principaux résultats (concentration..) ? | |
| Est-ce que le produit dans lequel vous aviez mis en évidence la présence de formamide était constitué d'un matériau spécifique en lien avec cette présence ? | |
| si oui, lequel ? | |
| AXE FORMAMIDE : | |
| Le formamide était-il présent en tant que composé intermédiaire dans le process de fabrication du produit ou matériau ? En tant que sous-produit? | |
| si le formamide était présent en tant que substance intermédiaire : quel était son rôle ? | |
| si le formamide était présent en tant que sous-produit : quelle était la molécule mère ? | |
| Pour quelles raisons, le formamide n'est-il plus présent dans vos produits ? | |
| si la production a été arrêtée : depuis quand ? | |
| si une substitution a été mise en place ou le matériau remplacé : depuis quand ? | |
| AXE SUBSTITUTION : | |
| Dans le cas, d'une alternative au formamide, par quelle molécule/substance, le formamide a-t-il été remplacé ? Ou le matériau changé? | |
| Quels ont été les avantages et inconvénients de ce changement ? | |
| du point de vue économique | |
| du point de vue du process | |
| du point de vue de la qualité du produit fini | |
| autres avantages/ désavantages | |
| Avez-vous testé d'autres solutions de substitution ? | |
| si oui, lesquelles ? | |
| si oui, pour quelles raisons les avez-vous abandonnées ? | |
| Accepteriez-vous d'être recontacté, si besoin ? | |
| Accepteriez-vous d'être cité nommément dans cette étude ou préférez-vous conserver l'anonymat ? | |
| Souhaitez-vous être tenu informé des résultats de cette étude ? | |
| Commentaires libres | |

Nous vous remercions de votre participation qui nous permettra de mieux appréhender les usages de cette substance. Nous vous prions de bien vouloir nous faire suivre ce fichier excel à l'adresse suivante : aurelien.gouzy@ineris.fr

17.5 Extraits des Fiches techniques de tests markers pour les mesures de tension de surface avec et sans formamide (BousseControl)


BOUSSEY CONTROL
www.boussey-control.com
OFFICE BELGIUM

Meersbloem-Melden 46

B-9700 OUDENAARDE

Belgium

☎ +32 (0) 55 61 21 13

📠 +32 (0) 55 61 21 01

 e-mail : info@boussey-control.eu

| | | | | | |
|-------------------------------------|---|--|------------|--------------------|------------|
| FICHE DE DONNEES DE SECURITE | | Solution test de tension de surface kits Jumbo et flacons d'encre ECO 40 à 58 dynes / cm | | SDS Référence | 06 |
| Version No. | 2 | Première date d'émission | 30-09-2005 | Date de révision : | 03-06-2008 |

1. IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE / PREPARATION ET ENTREPRISE

| | | | | | |
|--------------------|--|-----------------|--|--|--|
| Nom du produit : | Solution test de tension de surface ECOTEST (verte). | | | | |
| Usage du produit : | Pour tension de mouillage de 40 à 58 dynes/cm | | | | |
| Distributeur : | BOUSSEY CONTROL EUROPE | | | | |
| | Meersbloem-Melden 46 | Téléphone : | 00 32 (0) 55 61 21 13 | | |
| | 9700 OUDENAARDE | Fax n° : | 00 32 (0) 56 61 21 01 | | |
| | BELGIQUE | E-mail : | info@boussey-control.eu | | |
| | | Site Internet : | www.boussey-control.com | | |

2. IDENTIFICATION DES DANGERS

Physique & Chimique : NON DANGEREUX

Santé : NOCIF EN CAS D'INGESTION

LE PRODUIT CONTIENT DES SUBSTANCES QUI ONT UNE LIMITE A L'EXPOSITION DURANT L'ACTIVITE PROFESSIONNELLE (WEL)

Environnement : D'APRES NOTRE EXPERIENCE, LE PRODUIT EST CONSIDERE NON DANGEREUX POUR L'ENVIRONNEMENT SI UTILISE DE FACON CORRECTE.

3. COMPOSITION / INFORMATION SUR LES INGREDIENTS

Caractéristique chimique MELANGE AQUEUX DE SOLVANTS ORGANIQUES + COLORANT VERT

| Substances dangereuses | CAS-No | EINECS/ELINCS | Classification | Concentration |
|------------------------|----------|---------------|----------------|---------------|
| HEXYLENE GLYCOL | 107-41-5 | 203-489-0 | Xi: R36/38 | 5-10% |
| 2,2 OXYDIETHANOL | 111-46-6 | 203-872-2 | Xn: R22 | 25-70 % |

Solution ECO kits Jumbo et flacons d'encre 40 – 58 dynes

SDS référence 6

Page 1 / 5



BOUSSEY CONTROL
www.boussey-control.com

OFFICE BELGIUM

Meersbloem-Melden 46

B-9700 OUDENAARDE

Belgium

☎ +32 (0) 55 61 21 13

☎ +32 (0) 55 61 21 01

e-mail : info@boussey-control.eu

| | | | | | |
|-------------------------------------|---|--|------------|-------------------------------|----|
| FICHE DE DONNEES DE SECURITE | | Solution test de tension de surface kits Jumbo et flacons d'encre ECO 40 à 58 dynes / cm | | SDS Référence | 06 |
| Version No. | 2 | Première date d'émission | 30-09-2005 | Date de révision : 03-06-2008 | |

1. IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE / PREPARATION ET ENTREPRISE

Nom du produit : Solution test de tension de surface ECOTEST (verte).
Usage du produit : Pour tension de mouillage de 40 à 58 dynes/cm
Distributeur : **BOUSSEY CONTROL EUROPE**
 Meersbloem-Melden 46
 9700 OUDENAARDE
 BELGIQUE

Téléphone : 00 32 (0) 55 61 21 13
Fax n° : 00 32 (0) 56 61 21 01
E-mail : info@boussey-control.eu
Site Internet : www.boussey-control.com

2. IDENTIFICATION DES DANGERS

Physique & Chimique : NON DANGEREUX

Santé : NOCIF EN CAS D'INGESTION

LE PRODUIT CONTIENT DES SUBSTANCES QUI ONT UNE LIMITE A L'EXPOSITION DURANT L'ACTIVITE PROFESSIONNELLE (WEL)

Environnement : D'APRES NOTRE EXPERIENCE, LE PRODUIT EST CONSIDERE NON DANGEREUX POUR L'ENVIRONNEMENT SI UTILISE DE FACON CORRECTE.

3. COMPOSITION / INFORMATION SUR LES INGREDIENTS

Caractéristique chimique MELANGE AQUEUX DE SOLVANTS ORGANIQUES + COLORANT VERT

| <u>Substances dangereuses</u> | <u>CAS-No</u> | <u>EINECS/ELINCS</u> | <u>Classification</u> | <u>Concentration</u> |
|-------------------------------|---------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| HEXYLENE GLYCOL | 107-41-5 | 203-489-0 | Xi: R36/38 | 5-10% |
| 2,2 OXYDIETHANOL | 111-46-6 | 203-872-2 | Xn: R22 | 25-70 % |

Solution ECO kits Jumbo et flacons d'encre 40 – 58 dynes

SDS référence 6

Page 1 / 5

Annexe 5 : Rapport CSTB sur la caractérisation des émissions de formamide par des tapis puzzle en mousse (CSTB, 2011)

CONVENTION DE RECHERCHE ET DE DEVELOPPEMENT 2011-CRD-03

CARACTERISATION DES EMISSIONS DE FORMAMIDE PAR DES TAPIS PUZZLE EN MOUSSE

RAPPORT 2011-041

11 MAI 2011

Rapport préparé par le :

Centre Scientifique et Technique du Bâtiment (CSTB)

Division Santé
24, rue Joseph Fourier
38400 Saint-Martin d'Hères

Auteurs : Mélanie NICOLAS et François MAUPETIT

SOMMAIRE

| | |
|--|------------|
| Sommaire..... | 177 |
| Liste des figures..... | 179 |
| Liste des tableaux..... | 180 |
| 1. Objectifs de l'étude | 181 |
| 2. phase 1 : Faisabilité du prélèvement et de l'analyse du formamide dans l'air intérieur selon la norme iso 16000-6 | 182 |
| 2.1. Méthodologie..... | 182 |
| 2.2. Principe de l'analyse selon la norme nf iso 16000-6..... | 182 |
| 2.3. Détermination des limites de détection (LD) et de quantification (LQ) | 185 |
| 2.3.1. Définitions | 185 |
| 2.3.2. Méthodes de calculs | 185 |
| 2.4. Réalisation des gammes d'étalonnage..... | 187 |
| 2.5. Résultats..... | 189 |
| 2.5.1. Etalonnages | 189 |
| 2.5.2. Identification | 190 |
| 2.5.3. Impact du solvant de la solution d'étalonnage | 192 |
| 2.5.4. Impact de la marque de l'étalon..... | 192 |
| 2.5.5. Impact de la température de désorption et d'analyse..... | 193 |
| 2.5.6. Paramètres d'étalonnage..... | 194 |
| 2.5.7. Calculs des LD et LQ | 196 |
| 3. phase 2 : Caractérisation détaillée de la dynamique des émissions de formamide par trois tapis puzzle pendant 28 jours | 197 |
| 3.1. Méthodologie..... | 197 |
| 3.2. Réalisation des essais..... | 197 |
| 3.2.1. Descriptions des échantillons | 197 |
| 3.2.2. Paramètres d'essais | 198 |
| 3.2.3. Prélèvements | 199 |
| 3.3. Résultats..... | 199 |
| 3.3.1. Concentrations mesurées pendant les essais | 199 |
| 3.3.2. Calculs des facteurs d'émissions spécifiques..... | 200 |
| 3.3.3. Calculs des concentrations d'exposition..... | 201 |
| 4. Conclusions | 202 |
| 5. Annexes | 204 |
| 5.1. Détails des etalonnages | 204 |
| 5.1.1. Etalonnage préliminaire | 204 |

| | |
|--|------------|
| 5.1.2. Etalonnage complémentaire | 205 |
| 5.2. Analyse statistique de la droite d'étalonnage complète | 206 |
| 5.2.1. Détection FID | 206 |
| 5.2.2. Détection MS..... | 206 |
| 5.3. Résultats complets : concentrations mesurées | 207 |
| 5.3.1. POL-11-05 : tapis puzzle PLAY ME..... | 207 |
| 5.3.2. POL-11-06 : tapis puzzle BE TOYS..... | 207 |
| 5.3.3. POL-11-07 : tapis puzzle BEBE DECOUVERTES | 207 |

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|-----|
| Figure 1 : Chaîne analytique TD/GC/MS/FID utilisée au CSTB | 183 |
| Figure 2 : Spectre de masse du formamide | 190 |
| Figure 3 : Exemples de chromatogrammes FID (a) et MS (b) du formamide | 191 |
| Figure 4 : Chromatogrammes FID (a) et MS (b) du formamide, pour deux solvants différents | 192 |
| Figure 5 : Chromatogrammes FID (a) et MS (b) du formamide, pour deux étalons différents..... | 193 |
| Figure 6 : Chromatogrammes FID (a) et MS (b) du formamide, pour deux conditions analytiques différentes | 194 |
| Figure 7 : Courbes d'étalonnage du formamide, par rapport a) au signal FID et b) au signal MS..... | 196 |
| Figure 8 : Eprovettes d'essai dans les chambres d'essais d'émission | 198 |
| Figure 9 : Evolution des concentrations d'exposition en formamide pour les 3 produits testés..... | 202 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|--|-----|
| Tableau 1 : Synthèse des différentes étapes de la phase 1 | 182 |
| Tableau 2 : Conditions analytiques pour la mesure des COV par TD/GC/MS/FID | 184 |
| Tableau 3 : Détails des gammes d'étalonnages préparées | 187 |
| Tableau 4 : Résultats de la gamme d'étalonnage préliminaire | 189 |
| Tableau 5 : Résultats de la gamme d'étalonnage complémentaire | 189 |
| Tableau 6 : LD et LQ du formamide pour une détection FID et MS | 196 |
| Tableau 7 : Tableau de synthèse des produits testés | 197 |
| Tableau 8 : Paramètres d'essais | 199 |
| Tableau 9 : Conditions de prélèvements du formamide | 199 |
| Tableau 10 : Concentrations mesurées en formamide pour les 3 produits testés (en $\mu\text{g.m}^{-3}$) | 200 |
| Tableau 11 : Facteurs d'émission spécifique du formamide pour les 3 produits testés (en $\mu\text{g.m}^{-2}.\text{h}^{-1}$) | 200 |
| Tableau 12 : Paramètres des essais et des scénarios d'émission « sol » et « tapis puzzle » | 201 |
| Tableau 13 : Concentrations d'exposition en formamide des 3 produits testés (en $\mu\text{g.m}^{-3}$) | 201 |

1. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif de cette convention de recherche et de développement (CRD) consiste à évaluer la faisabilité de la caractérisation des émissions de formamide (CAS n° 75-12-7) dans l'air intérieur par des « tapis puzzle » destinés aux jeunes enfants. Pour ce faire, les deux phases suivantes ont été réalisées :

1. Evaluer la faisabilité du prélèvement et de l'analyse du formamide dans l'air intérieur selon la norme NF ISO 16000-6
2. Caractériser de façon détaillée la dynamique des émissions de formamide par trois tapis puzzle pendant 28 jours selon les normes NF EN ISO 16000-9 et NF ISO 16000-6

Ces deux phases initiales permettent de proposer une méthodologie simplifiée de caractérisation des émissions de formamide par des tapis puzzle par la méthode de la chambre d'essai d'émission (essai court : 2 prélèvements à 7 jours maximum).

2. PHASE 1 : FAISABILITE DU PRELEVEMENT ET DE L'ANALYSE DU FORMAMIDE DANS L'AIR INTERIEUR SELON LA NORME ISO 16000-6

2.1.METHODOLOGIE

Cette première phase consiste à évaluer la faisabilité du prélèvement et de l'analyse du formamide dans l'air intérieur selon la norme NF ISO 16000-6 (Air intérieur – Partie 6 : Dosage des composés organiques volatils dans l'air intérieur de locaux et enceintes d'essai par échantillonnage actif sur le sorbant Tenax TA, désorption thermique et chromatographie en phase gazeuse utilisant MS/FID, AFNOR 2005).

Les étalons ont été réalisés par dopage liquide de tubes de Tenax TA puis analysés par désorption thermique et chromatographie en phase gazeuse avec double détection par ionisation de flamme (FID) et spectrométrie de masse (MS).

Afin d'évaluer la faisabilité de l'analyse du formamide selon la norme ISO 16000-6, un étalonnage préliminaire a été réalisé sur 5 niveaux de dilution. Dans un second temps, l'impact du type de solvant de la solution étalon (méthanol et acétone), de la marque de l'étalon (Acros et Sigma) et de la température de désorption et d'analyse, sur l'identification du formamide ont été étudiés. Enfin, un étalonnage complémentaire a été réalisé. Les différentes étapes de cette première phase sont rassemblées dans le Tableau 30.

A partir des données d'étalonnage, les limites de détection (LD) et de quantification (LQ) du formamide selon la norme NF ISO 16000-6 ont été définies.

| Etape | Objectif | Marque étalon | Solvant | Méthode d'analyse |
|-------|-----------------------------|---------------|----------|--|
| 1 | Gamme préliminaire | Acros | Méthanol | Classique |
| 2 | Influence du solvant | Acros | Acétone | Classique |
| 3 | Influence de l'étalon | Sigma | Méthanol | Classique |
| 4 | Influence de la température | Acros | Méthanol | Températures de désorption et d'analyse plus faibles |
| 5 | Gamme complémentaire | Acros | Méthanol | Classique |

Tableau 30 : Synthèse des différentes étapes de la phase 1

2.2.PRINCIPE DE L'ANALYSE SELON LA NORME NF ISO 16000-6

Le principe du prélèvement et de l'analyse des COV selon la norme NF ISO 16000-6 consiste à prélever les COV par pompage (prélèvement actif) sur un support adsorbant (Tenax TA), à réaliser la

désorption thermique (TD) du tube Tenax TA suivie de l'analyse par chromatographie en phase gazeuse (GC) avec double détection par ionisation de flamme (FID) et spectrométrie de masse (MS). Les équipements utilisés dans notre laboratoire pour l'analyse des COV selon la norme NF ISO 16000-6 sont un thermo-désorbeur Perkin Elmer ATD 400 et un chromatographe en phase gazeuse VARIAN Saturn 3800 couplé à un spectromètre de masse pour l'identification et à un détecteur à ionisation de flamme pour la quantification (Figure 13).



Figure 13 : Chaine analytique TD/GC/MS/FID utilisée au CSTB

Les conditions analytiques utilisées au CSTB pour la caractérisation des émissions de COV par les produits de construction et de décoration sont présentées dans le Tableau 31. Dans ce rapport, cette méthode analytique est appelée méthode d'analyse « classique ».

| Paramètres | Conditions analytiques |
|--|--|
| Thermo désorbeur | Perkin Elmer ATD 400 |
| Température et durée de désorption | 260°C – 15 min |
| Débit d'azote | 50 mL/min |
| Température du piège secondaire | 280°C |
| Chromatographe gaz / Spectromètre de masse | VARIAN GC 3800 / MS Saturn 2000 |
| Cycle de température | 40°C pendant 5 min. 2,5°C / min. jusqu'à 170 °C 7,5°C / min. jusqu'à 250 °C 250°C pendant 13 min. |
| Colonne capillaire | DB-5 ms longueur : 60 m diamètre interne : 0,25 mm épaisseur de la phase : 1 µm |
| Température FID | 270°C |
| Paramètres du spectromètre de masse | Trappe (MS Saturn 2000) 70 eV / 33-425 amu |

Tableau 31 : Conditions analytiques pour la mesure des COV par TD/GC/MS/FID

2.3. DETERMINATION DES LIMITES DE DETECTION (LD) ET DE QUANTIFICATION (LQ)

Ce paragraphe a été rédigé d'après *Labo-stat, Guide de validation des méthodes d'analyse*, Max Feinberg, Editions Tec et Doc (2009).

2.3.1. Définitions

La limite de détection (LD) se définit comme la plus petite quantité de substance à examiner dans un échantillon pouvant être détectée, mais non quantifiée comme une valeur exacte.

La limite de quantification (LQ) se définit comme la plus petite quantité de substance à examiner dans un échantillon pouvant être dosée dans des conditions expérimentales décrites avec une fidélité et une exactitude définies.

2.3.2. Méthodes de calculs

Il existe deux approches pour définir les limites analytiques d'un composé donné.

La première méthode est basée sur l'analyse de blancs analytiques : des tubes ou cartouches propres sont analysés selon les méthodes associées et l'aire du pic du composé recherché est intégrée. Les LD et LQ sont ensuite déterminées par les formules suivantes :

$$y_{LD} = a_0 + 3 \cdot \sigma_{\text{blanc}} \qquad y_{LQ} = a_0 + 10 \cdot \sigma_{\text{blanc}}$$

$$x_{LD} = \frac{y_{LD} - a_0}{a} \qquad x_{LQ} = \frac{y_{LQ} - a_0}{a}$$

avec a : la sensibilité de la droite d'étalonnage ; a_0 , la moyenne du blanc analytique et σ_{blanc} , l'écart-type associé.

Le coefficient 3 correspond un arrondi de la variable de Student pour un risque d'erreur de 1‰ tandis que le coefficient 10 est une valeur conventionnelle.

Dans le cadre de cette étude, la méthode des blancs analytiques n'a pu être utilisée. En effet, une analyse des blancs a été réalisée mais aucun pic n'a pu être défini selon les critères de la norme NF ISO 16000-6 (i.e., avec un rapport signal/bruit de 5/1) au temps de rétention correspondant au formamide.

Une seconde méthode de détermination des LD et LQ a donc du être appliquée. Cette seconde méthode repose sur l'analyse statistique d'une droite d'étalonnage de la forme $y = a \cdot x + b$. Le blanc analytique est remplacé par l'ordonnée à l'origine de la droite. Ainsi, les formules de calcul deviennent :

$$y_{LD} = b + 3 \cdot \sigma_b \qquad x_{LQ} = \frac{y_{LQ} - b}{a}$$

$$x_{LD} = \frac{y_{LD} - b}{a}$$

$$y_{LQ} = b + 10 \cdot \sigma_b$$

avec y , l'aire du pic ; x , la quantité d'analyte ; a , la sensibilité ou la pente ; b , l'ordonnée à l'origine et σ_b , l'écart-type associé.

Pour déterminer les concentrations équivalentes à ces masses d'analytes, on utilise un volume de prélèvement théorique pour la norme NF ISO 16000-6, qui correspond à un prélèvement d'air de 50 minutes et un débit d'échantillonnage de 100 mL/min, soit un volume de prélèvement de 5 L. Ce volume théorique est représentatif des conditions de prélèvements réellement appliquées (cf. Tableau 9).

Les résultats des calculs de LD et LQ présentés dans ce rapport sont donc issus d'une analyse statistique de la droite d'étalonnage obtenue et intégrant tous les points de gammes disponibles.

2.4. REALISATION DES GAMMES D'ETALONNAGE

Les solutions étalon de formamide ont été préparées à partir d'une solution mère « A ». Des solutions filles ont ensuite été préparées par dilution dans un solvant approprié. Le choix du solvant est déterminé par différents critères :

- les conditions de solubilité du composé étudié dans le solvant;
- le temps de rétention du solvant, qui ne doit pas entrer en compétition avec celui du composé étudié ;
- la toxicité du solvant ; en effet, lorsque plusieurs solvants répondent aux critères précédent, le solvant le moins toxique sera utilisé.

Par défaut, le solvant privilégié au laboratoire pour la préparation des gammes d'étalonnage est le méthanol.

Le domaine de gamme est défini selon les concentrations classiquement mesurées au laboratoire pour les autres composés volatils, en considérant un volume théorique de prélèvement de 5L. La quantité de composé en ng, présente dans chaque tube est alors calculée et utilisée pour définir les différents points de gamme d'étalonnage. La limite inférieure de la gamme d'étalonnage est définie comme la plus faible quantité détectable par le système analytique, en tenant compte des conditions de préparation telles que les incertitudes liées au matériel de préparation utilisé (seringues, pipettes, verrerie).

Le principe de préparation des solutions étalons est le suivant :

1. Préparation d'une dilution de la solution mère dans le solvant.
 - Préparation des niveaux de dilution à partir de cette solution mère (chaque point de dilution est réalisé à partir d'un volume de solution mère dilué dans le solvant).
2. Injection de 3 µL de solution fille dans un tube Tenax TA préalablement nettoyé.
 - 6 tubes par niveaux de dilution.
3. Balayage du tube Tenax TA dopé, sous un flux d'azote pour évaporation du solvant.
 - 10 minutes à 40°C.
4. Stockage des tubes à +4°C avant analyse.
 - maximum 24 heures.
5. Analyse par TD/GC/MS/FID.

Le Tableau 32 présente les différents niveaux des gammes d'étalonnage utilisés.

| Etalonnage | Limite inférieure (ng) | Limite supérieure (ng) | Nombre de niveaux | Nombre de répliqués / niveau |
|-------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Préliminaire | 2 | 779 | 5 | 6 |
| Complémentaire | 290 | 7173 | 6 | 6 |
| Complet | 2 | 7173 | 11 | 6 |

Tableau 32 : Détails des gammes d'étalonnages préparées

Le toluène a été ajouté aux gammes d'étalonnage afin de servir de référence pour l'analyse par TD/GC/MS/FID selon la norme NF ISO 16000-6.

2.5.RESULTATS

2.5.1. Etalonnages

Les résultats de l'étalonnage préliminaire sont présentés en détail en Annexe et en résumé dans le Tableau 33. Pour cet étalonnage, suite à un dysfonctionnement analytique, les résultats de 3 réplicats du niveau 4 sont indisponibles.

| Niveau de dilution | Réplicats | Quantité injectée (ng) | Concentration tube (µg/mL) | Réponse FID | Réponse MS |
|--------------------|-----------|------------------------|----------------------------|------------------|------------------------|
| 5 | 6 | 779 | 260 | OK | OK |
| 4 | 3 / 6 | 312 | 104 | OK | OK |
| 3 | 6 | 109 | 36 | Pas de détection | Pics non quantifiables |
| 2 | 6 | 55 | 18 | | |
| 1 | 6 | 2 | 1 | | |

Tableau 33 : Résultats de la gamme d'étalonnage préliminaire

Les résultats de l'étalonnage complémentaire sont présentés en détail en Annexe et en résumé dans le Tableau 34. Pour cet étalonnage, les résultats d'un réplicat du niveau 2 ne sont pas disponibles suite à un dysfonctionnement analytique.

| Niveau de dilution | Réplicats | Quantité injectée (ng) | Concentration tube (µg/mL) | Réponse FID | Réponse MS |
|--------------------|-----------|------------------------|----------------------------|-------------|------------|
| 6 | 6 | 7173 | 2391 | OK | OK |
| 5 | 6 | 3586 | 1195 | OK | OK |
| 4 | 6 | 1076 | 359 | OK | OK |
| 3 | 6 | 717 | 239 | OK | OK |
| 2 | 5 / 6 | 387 | 129 | OK | OK |
| 1 | 6 | 287 | 96 | OK | OK |

Tableau 34 : Résultats de la gamme d'étalonnage complémentaire

2.5.2. Identification

La Figure 14 présente le spectre de masse du formamide d'un point de solution étalon (en rouge) et le spectre masse de ce composé dans la bibliothèque de référence (en vert).

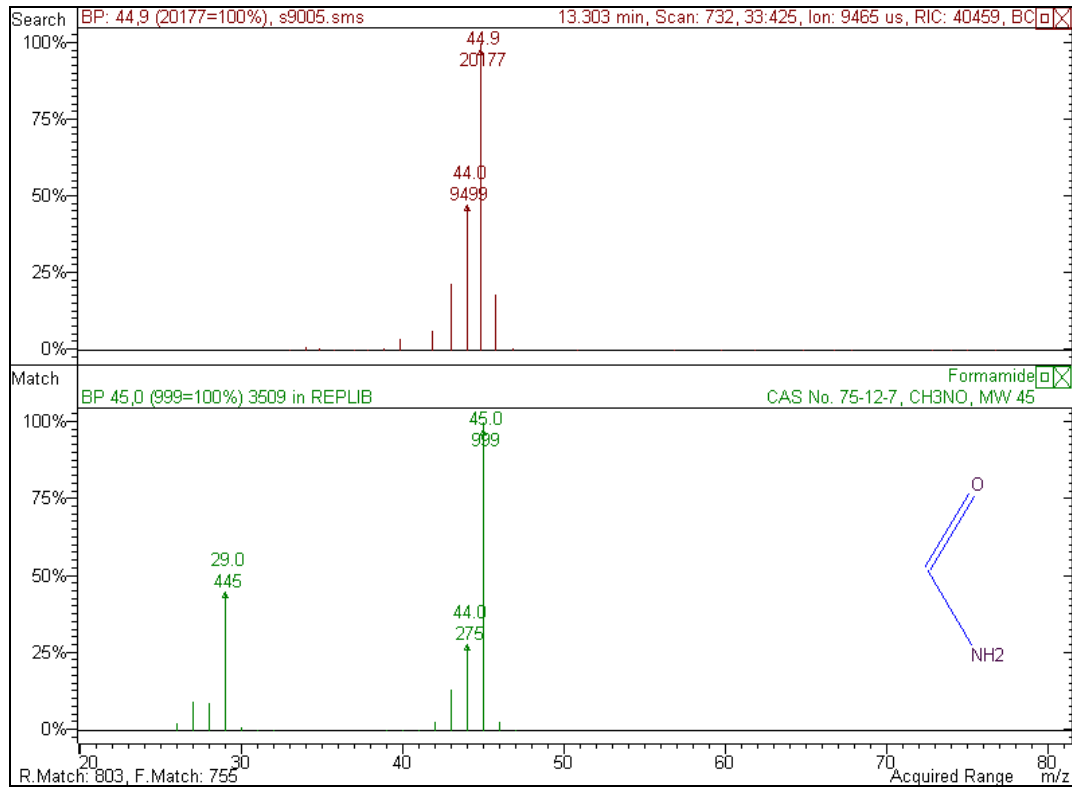


Figure 14 : Spectre de masse du formamide

Le formamide est détecté en FID et en MS lors de l'analyse avec un temps de rétention proche de 13 minutes (Figure 15). Le formamide est correctement identifié par la spectrométrie de masse. Les pics chromatographiques du formamide en FID et MS présentent un aspect trainant et moins bien défini que d'autres pics (voir par exemple le pic du toluène en Figure 15). Ceci n'empêche pas sa détection.

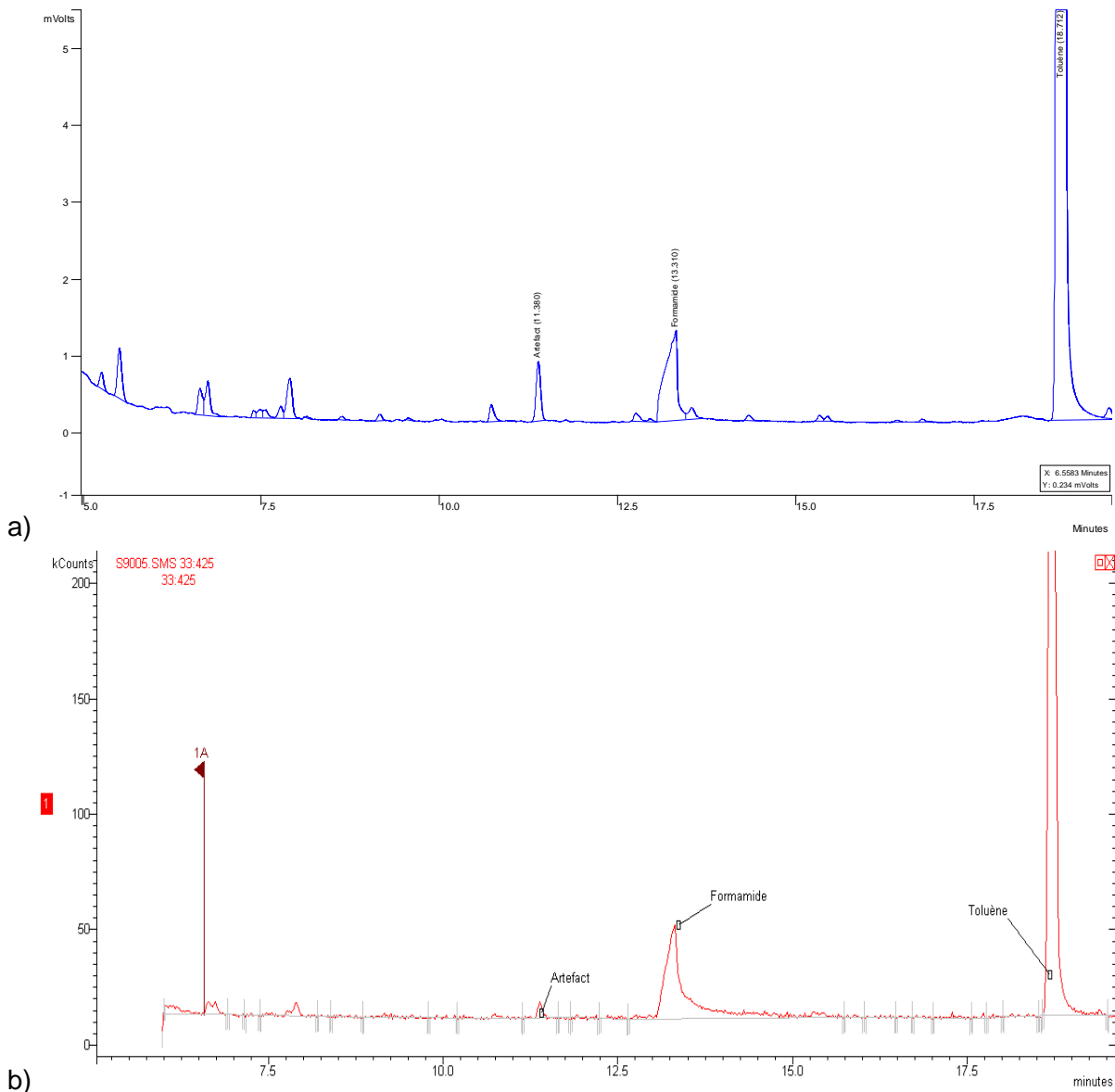


Figure 15 : Exemples de chromatogrammes FID (a) et MS (b) du formamide

2.5.3. Impact du solvant de la solution d'étalonnage

Un point étalon supplémentaire a été réalisé avec un solvant de la solution étalon différent du méthanol afin de s'assurer de l'absence d'impact de la nature du solvant sur l'analyse du formamide. Le second solvant utilisé est l'acétone. La Figure 16 présente les chromatogrammes FID et MS obtenus pour les deux solutions étalons dans l'éthanol et l'acétone.

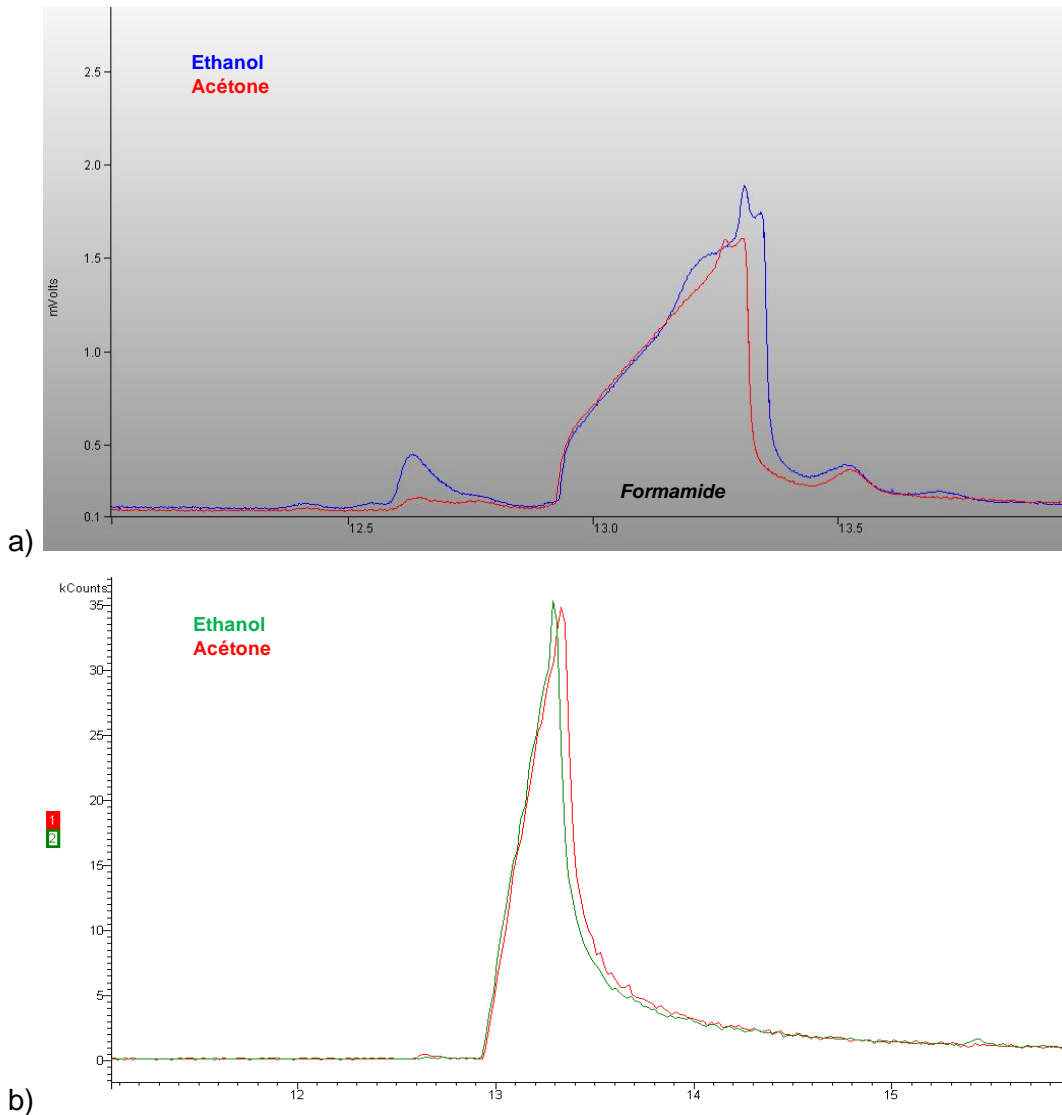


Figure 16 : Chromatogrammes FID (a) et MS (b) du formamide, pour deux solvants différents

On ne constate pas de différences significatives entre les signaux analytiques du formamide en solution dans l'éthanol et dans l'acétone. La nature du solvant ne semble donc pas avoir d'impact significatif sur l'analyse du formamide, dans les conditions analytiques utilisées.

2.5.4. Impact de la marque de l'étalon

Un point supplémentaire d'étalonnage a été réalisé avec une solution étalon de marque différente afin de vérifier l'absence l'impact de la nature de l'étalon sur l'analyse du formamide. La Figure 17 présente les chromatogrammes FID et MS obtenus pour les étalons des deux fournisseurs testés (n°1 : Acros ; n° 2 : Sigma).

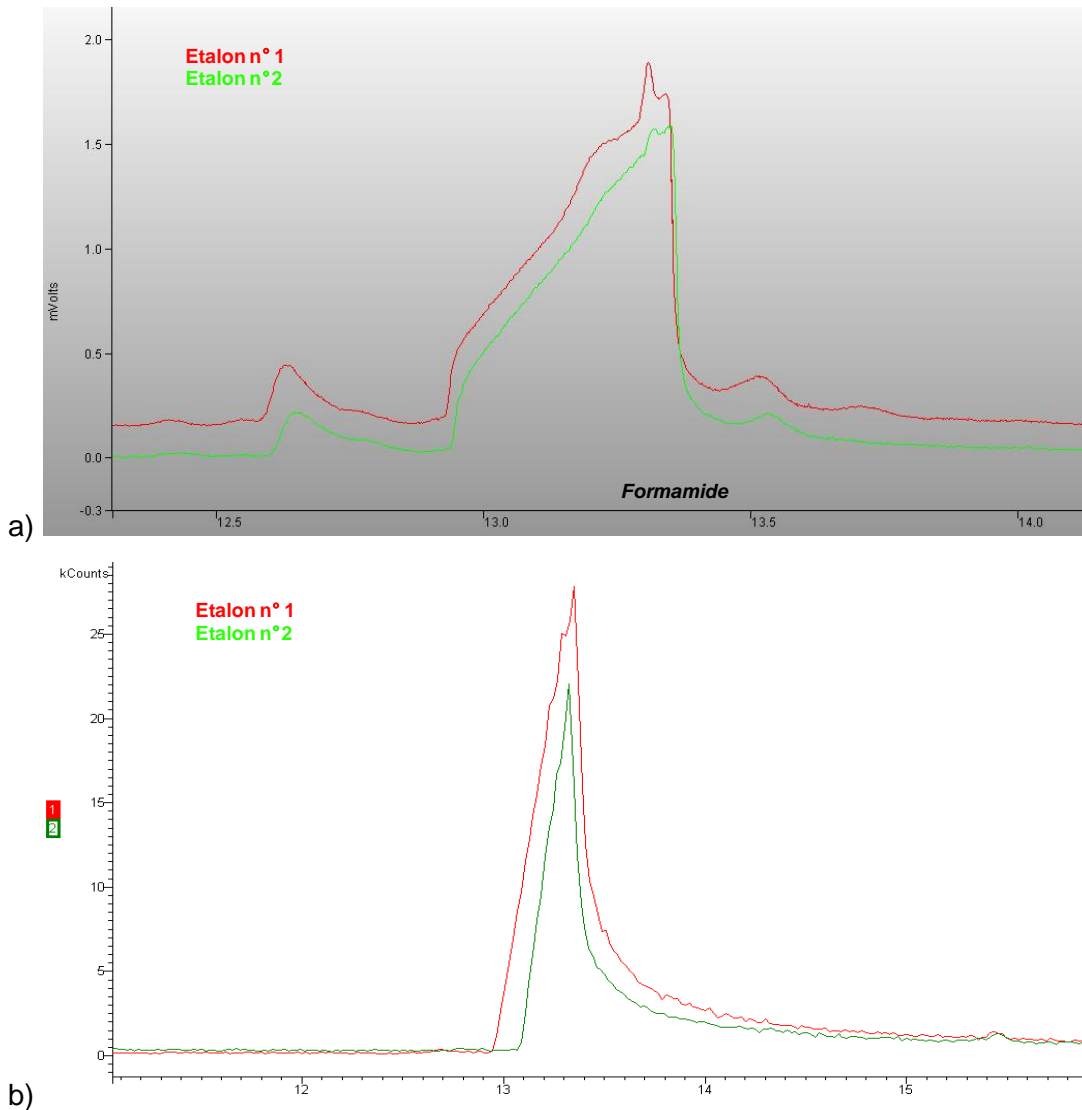


Figure 17 : Chromatogrammes FID (a) et MS (b) du formamide, pour deux étalons différents

Dans les conditions analytiques utilisées, on ne constate pas de différence significative entre les deux solutions d'étalonnage de marques différentes.

2.5.5. Impact de la température de désorption et d'analyse

Un point étalon a été analysé avec une température de désorption et une température d'analyse de 175 °C (méthode dite « basse température »), contre 250 °C pour la méthode « classique » afin d'étudier l'impact des conditions analytiques sur l'analyse du formamide. La Figure 18 présente les chromatogrammes FID et MS obtenus pour les deux températures.

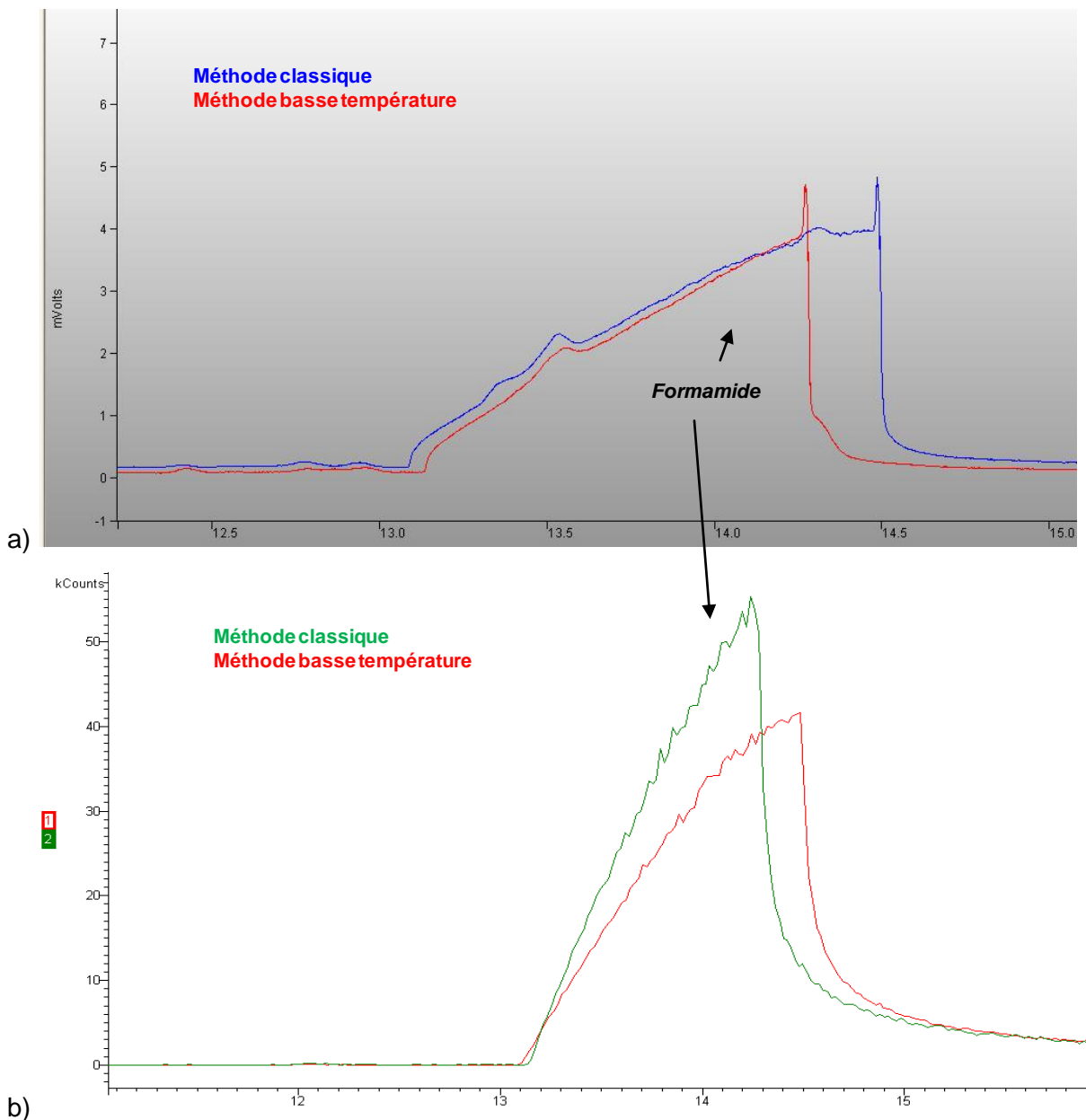


Figure 18 : Chromatogrammes FID (a) et MS (b) du formamide, pour deux conditions analytiques différentes

Pour la méthode « basse température », on constate par comparaison avec la méthode « classique » :

- une diminution d'environ 30% du signal FID ;
- une augmentation d'environ 10% du signal MS.

Il ne semble donc pas y avoir d'influence très significative de la température de désorption et d'analyse sur les résultats obtenus. La méthode « classique » (250 °C) ne semble donc pas entraîner une décomposition du formamide, notamment au moment de la désorption.

2.5.6. Paramètres d'étalonnage

En tenant compte des deux étalonnages préliminaire et complémentaire, on obtient un étalonnage complet à 11 niveaux de dilution.

Les droites d'étalonnage obtenues pour le formamide sont présentées sur la Figure 19, avec les paramètres associés. Ces droites ont été établies grâce à 11 niveaux de dilution et pour 6 réplicats par niveau (sauf pour le niveau 4 de l'étalonnage partiel pour lequel 3 réplicats sont indisponibles et un réplicat du niveau 2 de l'étalonnage complémentaire).

L'aire des pics MS a été déterminé pour l'ion majoritaire $m/z = 45$ spécifique du formamide.

L'ensemble des résultats est présenté en Annexe du présent rapport.

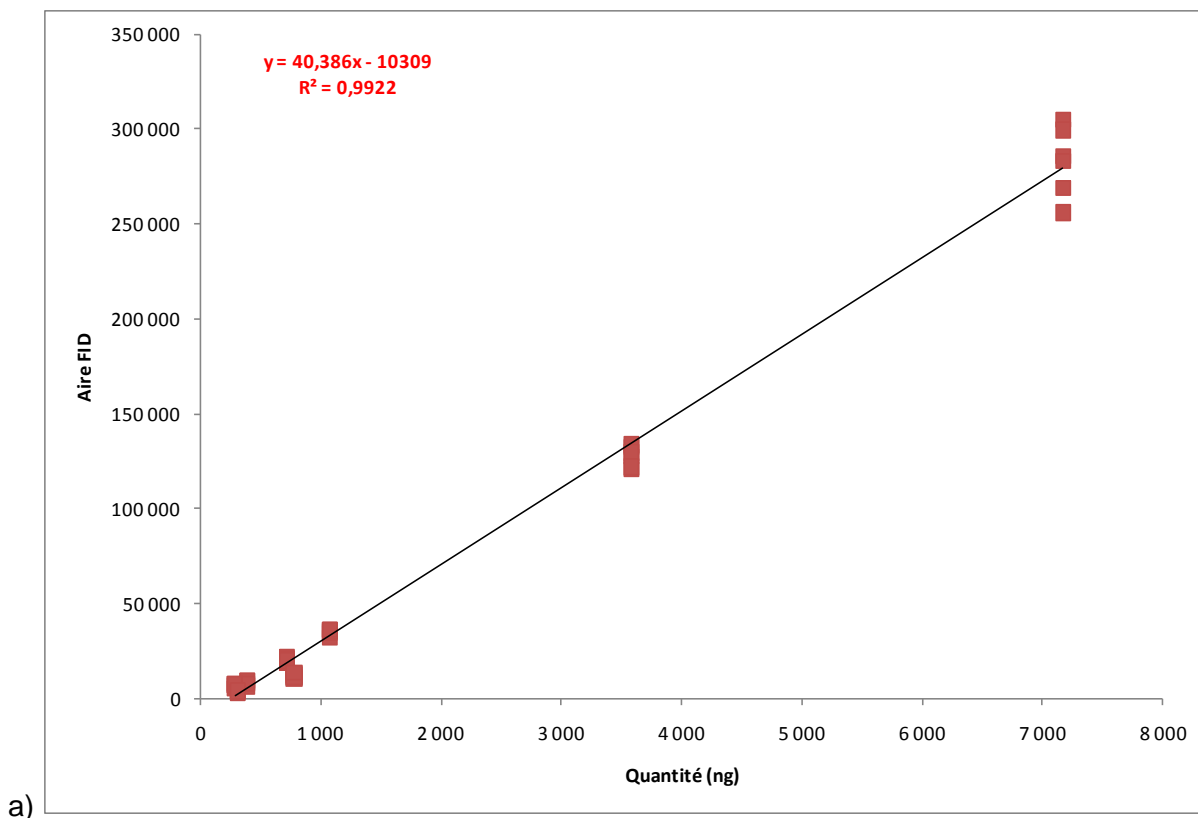
Pour les 3 niveaux les plus faibles de la gamme d'étalonnage préliminaire (2, 55 et 109 ng injectés), le formamide n'est pas détecté par le FID. Des pics sont suspectés pour la détection MS mais ils ne sont pas quantifiables.

La détection FID conduit à un meilleur coefficient de régression de la droite d'étalonnage (0,9922) que celle en MS (0,9889). Le coefficient de réponse spécifique du formamide pour une quantification FID est :

$$y = 40,386 x - 10309 \quad (R^2 = 0,9922)$$

Pour l'étalonnage complet, le toluène a également été ajouté aux tubes dopés. Le coefficient de réponse spécifique du toluène pour une quantification FID est :

$$y = 2140,4 x \quad (R^2 = 0,9936)$$



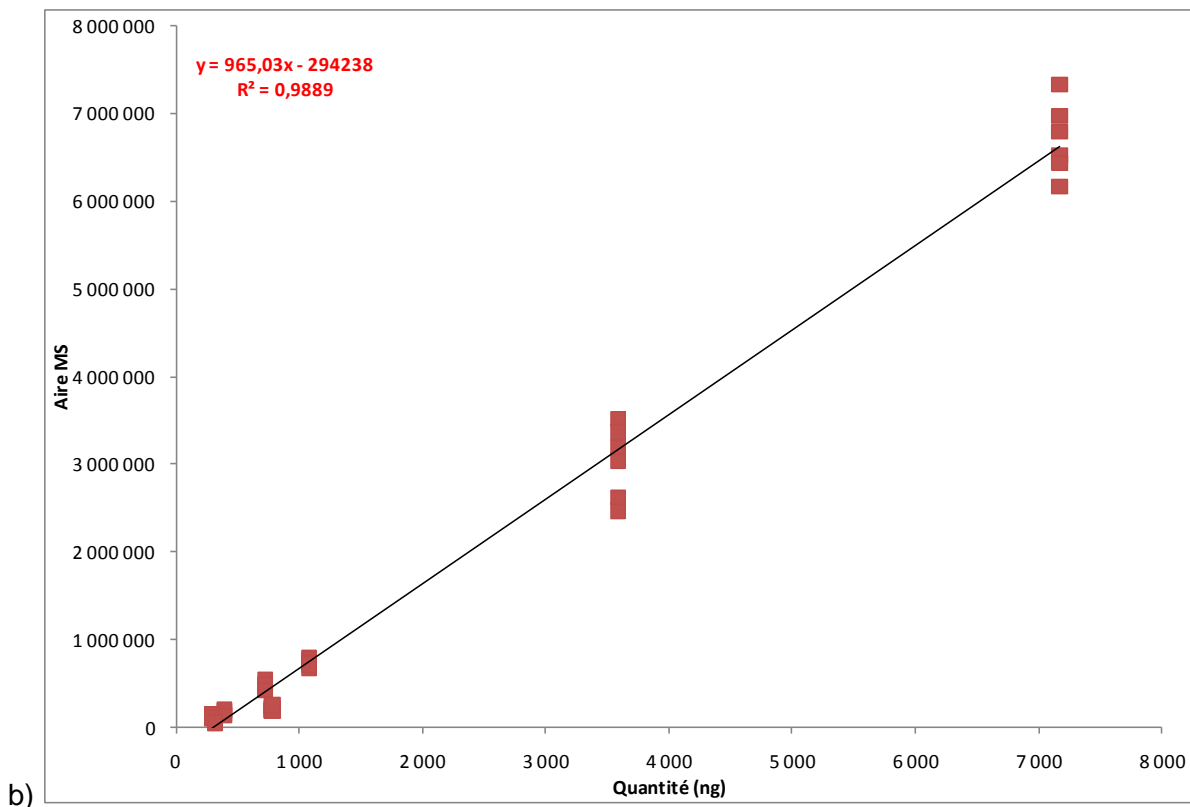


Figure 19 : Courbes d'étalonnage du formamide, par rapport a) au signal FID et b) au signal MS

2.5.7. Calculs des LD et LQ

Les limites de détection et de quantification du formamide calculées selon la méthodologie de la droite d'étalonnage sont présentées dans le Tableau 35.

Les valeurs de LD et LQ sont exprimées en masse d'analyte (ng) et en concentrations estimées pour un volume de prélèvement théorique de 5 L (débit de prélèvement de 100 mL.min⁻¹ pendant 50 min.).

| <u>Détection FID</u> | | | |
|----------------------|-----|------------------------------------|-----|
| Masse (ng) | | Concentration (µg/m ³) | |
| LD | LQ | LD | LQ |
| 125 | 417 | 25 | 83 |
| <u>Détection MS</u> | | | |
| Masse (ng) | | Concentration (µg/m ³) | |
| LD | LQ | LD | LQ |
| 150 | 500 | 30 | 100 |

Tableau 35 : LD et LQ du formamide pour une détection FID et MS

On constate que les valeurs de LD et LQ calculées à partir des droites d'étalonnage FID et MS sont très voisines.

Pour l'étalonnage FID et la méthode d'analyse « classique » qui a été retenue, on obtient une limite de détection de 125 ng de formamide (soit une concentration équivalente de 25 µg.m⁻³ pour un prélèvement de 5 L) et une limite de quantification de 420 ng de formamide (soit une concentration équivalente d'environ 85 µg.m⁻³ pour un prélèvement de 5 L).

3. PHASE 2 : CARACTERISATION DETAILLEE DE LA DYNAMIQUE DES EMISSIONS DE FORMAMIDE PAR TROIS TAPIS PUZZLE PENDANT 28 JOURS

3.1.METHODOLOGIE

Pour caractériser les émissions de formamide dans l'air intérieur, des éprouvettes de 3 tapis puzzle en mousse ont été conditionnées pendant 28 jours dans des chambres d'essai d'émission selon les recommandations de la norme NF EN ISO 16000-9 (Air intérieur – Partie 9 : Dosage de l'émission de composés organiques volatils de produits de construction et d'objets d'équipement – Méthode de la chambre d'essai d'émission, AFNOR 2006). Les prélèvements et analyses du formamide ont été réalisés en duplicat après 1, 2, 3, 4, 7, 10, 14 et 28 jours de conditionnement en chambre d'essai d'émission selon la norme NF ISO 16000-6.

Le formamide a été analysé par étalonnage spécifique FID et avec la méthode « classique » présentée précédemment.

3.2.REALISATION DES ESSAIS

3.2.1. Descriptions des échantillons

Les échantillons destinés à ces essais ont été préparés, emballés et envoyés pour analyses au CSTB par le SCL. Les échantillons ont été envoyés au laboratoire d'essai dans leur emballage commercial d'origine.

Pour chacun des produits testés (Tableau 36), les éprouvettes d'essais ont été préparées selon les recommandations de la norme NF EN ISO 16000-11 (Air intérieur – Partie 11 : Dosage de l'émission de composés organiques volatils de produits de construction et d'objets d'équipement – Echantillonnage, conservation des échantillons et préparation d'échantillons pour essai, AFNOR 2006).

| Référence Laboratoire | Date de réception | Dimensions d'une plaque (mm) | Nombre de plaque pour l'essai | Masse éprouvette (g) |
|-----------------------|-------------------|------------------------------|-------------------------------|----------------------|
| Pol-11-05 | 27/11/2011 | 300*300*15 | 1 | 66,4 |
| Pol-11-06 | 27/11/2011 | 590*590*15 | 1/4 | 80,2 |
| Pol-11-07 | 27/11/2011 | 300*300*15 | 1 | 72,4 |

Tableau 36 : Tableau de synthèse des produits testés

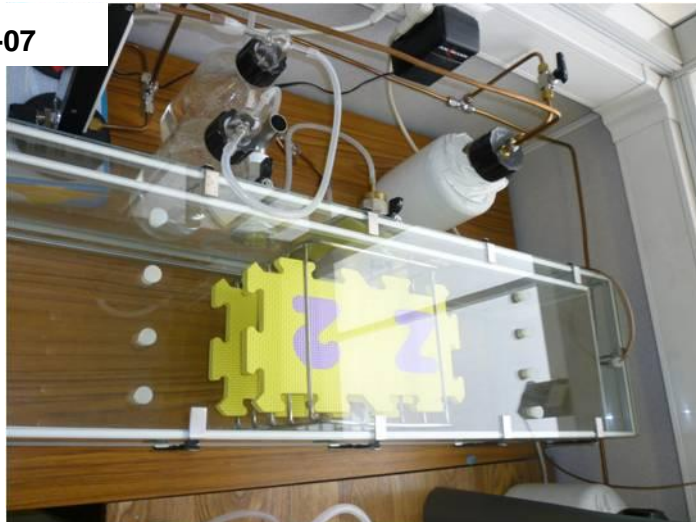
Pol-11-05



Pol-11-06



Pol-11-07

**Figure 20 : Epreuves d'essai dans les chambres d'essai d'émission****3.2.2. Paramètres d'essais**

Les épreuves d'essai ont été conditionnées dans des chambres d'essai d'émission en verre d'un volume de 51 litres conformément aux exigences de la norme NF EN ISO 16000-9. Les paramètres d'essai retenus sont présentés dans le Tableau 37.

| Paramètres d'essai | Conditions analytiques | | |
|---|---|---|---|
| | Pol-11-05 | Pol-11-06 | Pol-11-07 |
| Chambre d'essai d'émission | CLIMPAQ (verre) | | |
| Volume de la chambre | 0,0509 m ³ | 0,0509 m ³ | 0,0509 m ³ |
| Température | 23 ± 2 °C | 23 ± 2 °C | 23 ± 2 °C |
| Humidité relative | 50 ± 5 % | 50 ± 5 % | 50 ± 5 % |
| Surface de l'éprouvette | 0,198 m ² | 0,192 m ² | 0,198 m ² |
| Débit d'air | 0,25 m ³ .h ⁻¹ | 0,24 m ³ .h ⁻¹ | 0,25 m ³ .h ⁻¹ |
| Taux de renouvellement de l'air | 4,86 h ⁻¹ | 4,71 h ⁻¹ | 4,86 h ⁻¹ |
| Taux de ventilation spécifique (q _{essai}) | 1,25 m ³ .m ⁻² .h ⁻¹ | 1,25 m ³ .m ⁻² .h ⁻¹ | 1,25 m ³ .m ⁻² .h ⁻¹ |
| Durée de l'essai | 28 jours | 28 jours | 28 jours |

Tableau 37 : Paramètres d'essais

3.2.3. Prélèvements

Les prélèvements de formamide par pompage sur support adsorbant spécifique (Tenax TA) ont été réalisés en duplicat avant le début de l'essai (blanc), puis après 1, 2, 3, 4, 7, 10, 14 et 28 jours de conditionnement des éprouvettes en chambre d'essai d'émission. Les prélèvements réalisés après le début de l'essai, ont été lancés à ±1 h suivant l'heure de mise en chambre des éprouvettes. Les conditions de prélèvement sont présentées dans le Tableau 38.

| Prélèvements | Formamide |
|-------------------------|-------------------------|
| Nombre de tubes | 2 |
| Support adsorbant | Tenax TA |
| Durée de prélèvement | 60 min. |
| Débit | 90 mL.min ⁻¹ |
| Volume de l'échantillon | 5,40 L |

Tableau 38 : Conditions de prélèvements du formamide

3.3. RESULTATS

Les résultats présentés dans ce rapport d'essai correspondent à la moyenne arithmétique des 2 échantillons prélevés et analysés. Aucune trace de formamide n'ayant été détectée lors des prélèvements réalisés avant le début des essais, la correction de la valeur du blanc de chambre est donc sans effet.

3.3.1. Concentrations mesurées pendant les essais

Les concentrations moyennes mesurées pendant les essais d'émission pour les 3 produits testés sont présentées dans le Tableau 39.

| Produits | Jours | | | | | | | |
|-----------|-------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 7 | 10 | 14 | 28 |
| Pol-11-05 | 1238 | 886 | 703 | 667 | 488 | 402 | 352 | 200 |
| Pol-11-06 | 1649 | 1090 | 859 | 725 | 594 | 420 | 345 | 269 |
| Pol-11-07 | 1895 | 1550 | 1226 | 1150 | 749 | 599 | 508 | 312 |

Tableau 39 : Concentrations mesurées en formamide pour les 3 produits testés (en $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$)

Les concentrations mesurées pendant ces essais sont du même ordre de grandeur pour les 3 produits testés et elles sont nettement supérieures aux limites de détection et de quantification calculées selon la droite d'étalonnage FID.

Des études inter-laboratoires récentes ont montré que les incertitudes analytiques liées à la mesure des concentrations de COV selon la série des normes ISO 16000 sont de l'ordre de 15 à 20% (BAM, 2009).

3.3.2. Calculs des facteurs d'émissions spécifiques

Les facteurs d'émission spécifiques (SER_a , en $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$) du formamide par les 3 produits testés ont été calculés selon la formule suivante (d'après NF EN ISO 16000-9) :

$$\text{SER}_a = C_{\text{mes}} \cdot q_{\text{essai}}$$

Avec C_{mes} : les concentrations mesurées en formamide au temps t (en $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) et q_{essai} : le taux de ventilation spécifique de l'essai (voir Tableau 37).

Les facteurs d'émissions spécifiques traduisent les propriétés intrinsèques d'émission des produits testés.

| Produits | Jours | | | | | | | |
|-----------|-------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 7 | 10 | 14 | 28 |
| Pol-11-05 | 1547 | 1108 | 879 | 833 | 609 | 502 | 439 | 249 |
| Pol-11-06 | 2059 | 1360 | 1073 | 905 | 741 | 525 | 431 | 336 |
| Pol-11-07 | 2368 | 1937 | 1532 | 1437 | 935 | 749 | 635 | 390 |

Tableau 40 : Facteurs d'émission spécifique du formamide pour les 3 produits testés (en $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$)

3.3.3. Calculs des concentrations d'exposition

Afin d'évaluer la contribution des produits testés à la qualité de l'air intérieur d'une pièce, une approche conventionnelle est utilisée. Cette méthode consiste à calculer les concentrations résultantes à la mise en œuvre d'une quantité de produit émissif (caractérisé par sa surface émissive et son facteur d'émission spécifique) dans une pièce de référence caractérisée conventionnellement par ses dimensions (surfaces, volume) et son taux de renouvellement d'air. Les concentrations résultantes ainsi calculées sont appelées « concentrations d'exposition ».

Les concentrations d'exposition (C_{exp}) en formamide des 3 produits testés sont calculées, à partir des facteurs d'émission spécifiques mesurés, de la façon suivante :

$$C_{exp} = SER_a / q_{scenario}$$

Avec C_{exp} : les concentrations d'exposition en formamide (en $\mu\text{g.m}^{-3}$) dans la pièce de référence définie dans le projet d'étiquetage réglementaire (arrêté) et $q_{scenario}$: le taux de ventilation spécifique théorique pour le scénario conventionnel d'évaluation retenu.

Dans le cas des tapis puzzle, la surface émissive considérée est de 1,2 m² soit un scénario « tapis puzzle » de 12,5 m³.m⁻².h⁻¹ (Tableau 41).

À titre de comparaison, les essais ont été réalisés dans des conditions simulant la surface totale du sol de la pièce de référence (soit 12 m²) couverte de tapis puzzle.

| Paramètres | Unités | Essai | Sol dans pièce de référence | Tapis puzzle dans pièce de référence |
|--|--|--------|-----------------------------|--------------------------------------|
| Débit d'air (Qa) | m ³ .h ⁻¹ | 0,25 | 15 | 15 |
| Volume (V) | m ³ | 0,0509 | 30 | 30 |
| Taux renouvellement d'air (n = Qa / V) | h ⁻¹ | 4,9 | 0,5 | 0,5 |
| Surface émissive (S) | m ² | 0,2 | 12 | 1,20 |
| Taux de charge (L = S / V) | m ² .m ⁻³ | 3,9 | 0,04 | 0,04 |
| Taux de ventilation spécifique (q = n / L) | m ³ .m ⁻² .h ⁻¹ | 1,25 | 1,25 | 12,5 |

Tableau 41 : Paramètres des essais et des scénarios d'émission « sol » et « tapis puzzle »

| Produits | Jours | | | | | | | |
|-----------|-------|-----|-----|-----|----|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 7 | 10 | 14 | 28 |
| Pol-11-05 | 124 | 89 | 70 | 67 | 49 | 40 | 35 | 20 |
| Pol-11-06 | 165 | 109 | 86 | 72 | 59 | 42 | 34 | 27 |
| Pol-11-07 | 189 | 155 | 123 | 115 | 75 | 60 | 51 | 31 |

Tableau 42 : Concentrations d'exposition en formamide des 3 produits testés (en $\mu\text{g.m}^{-3}$)

La Figure 21 présente l'évolution des concentrations d'exposition de formamide par les 3 produits testés.

Pendant la première semaine d'utilisation d'un tapis puzzle dans une pièce conventionnelle, les concentrations d'exposition calculées sont de l'ordre de 50 à 200 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$.

A partir d'un mois d'utilisation d'un tapis puzzle dans une pièce conventionnelle, les concentrations d'exposition calculées sont de l'ordre de 20 à 30 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$.

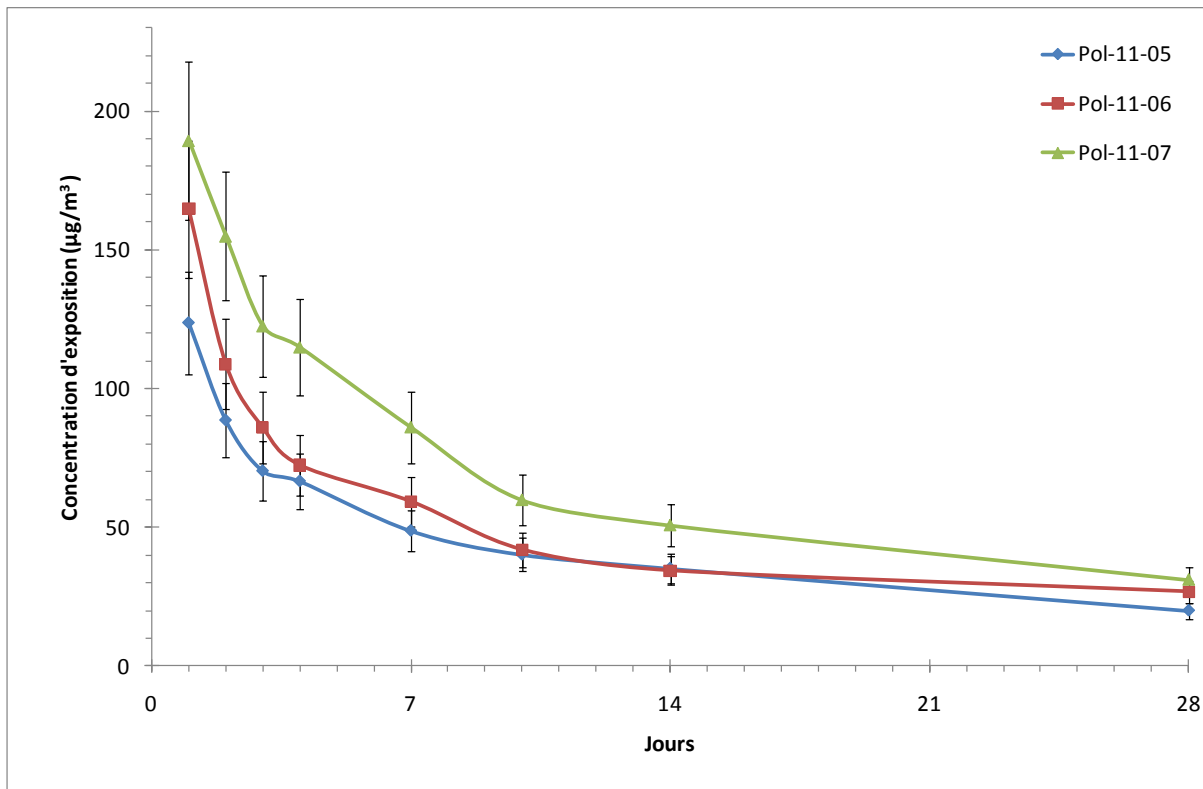


Figure 21 : Evolution des concentrations d'exposition en formamide pour les 3 produits testés

4. CONCLUSIONS

L'objectif de la convention de recherche et de développement 2011-CRD-03 confiée au CSTB par l'ANSES visait à étudier la faisabilité de la caractérisation des émissions de formamide (CAS n° 75-12-7) par des tapis-puzzle en mousse à l'aide de la série des normes ISO 16000.

Les conclusions de cette étude sont les suivantes :

- ✓ Les émissions de formamide par des tapis-puzzle en mousse peuvent être caractérisées à l'aide des normes d'essai EN ISO 16000-9 (méthode de la chambre d'essai d'émission) et ISO 16000-6 (prélèvements et analyses des COV par TD/GC/MS/FID).
- ✓ Les conditions d'analyses utilisées au CSTB pour la caractérisation des émissions de COV par les produits de construction ont pu être utilisées sans modifications, après vérification d'un certain nombre de paramètres susceptibles d'interférer sur les résultats (notamment influence du solvant des solutions étalons et de la température de désorption et d'analyse).
- ✓ Le formamide est clairement identifié par spectrométrie de masse (MS).
- ✓ Le formamide peut être quantifié soit par détection par ionisation de flamme (FID) soit par spectrométrie de masse (MS).
- ✓ Par étalonnage FID, des limites de détection et de quantifications respectives de 125 ng et 420 ng de formamide ont été calculées (soit des concentrations équivalentes respectives de $25 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ et $85 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour un prélèvement théorique de 5 L).
- ✓ Les concentrations de formamide émises par 3 tapis puzzle neufs ont été mesurées pendant 28 jours dans des conditions d'essais représentatives d'un scénario « sol » (conditions équivalentes à 12 m^2 de surface émissive dans une pièce de référence de 30 m^3 et un taux de renouvellement d'air (TRA) de $0,5 \text{ h}^{-1}$).
- ✓ La contribution des émissions des 3 tapis puzzle testés à la qualité de l'air intérieur d'une pièce de référence ont été calculées conventionnellement dans des conditions représentatives d'un scénario « tapis puzzle » (conditions équivalentes à $1,2 \text{ m}^2$ de surface émissive dans une pièce de référence de 30 m^3 et un taux de renouvellement d'air (TRA) de $0,5 \text{ h}^{-1}$).
- ✓ Les concentrations d'expositions ainsi calculées dans la pièce de référence sont de l'ordre de 50 à $200 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ dans la première semaine suivant le déballage et l'installation d'un tapis puzzle neuf et de l'ordre de 20 à $30 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ après un mois.
- ✓ Les 3 tapis puzzle testés présentant des niveaux d'émissions et des profils d'émission en formamide comparables, il est possible de proposer une méthode simplifiée de caractérisation des émissions.
- ✓ Le CSTB suggère qu'une mesure après 7 jours de conditionnement en chambre d'essai d'émission permet d'évaluer à peu près le profil émissif pendant un mois. Pour les 3 produits testés, les rapports de concentrations suivants peuvent être approximés :
 - $C_{1 \text{ jour}} / C_{7 \text{ jours}} \sim 2,5 \text{ à } 2,7$
 - $C_{7 \text{ jours}} / C_{28 \text{ jours}} \sim 2,2 \text{ à } 2,5$

5. ANNEXES

5.1.DETAILS DES ETALONNAGES

5.1.1. Etalonnage préliminaire

| Solution | Quantité | N° | Aire FID | Aire MS |
|----------|----------|----|----------|---------|
| S5 | 779,2 ng | 1 | 10 550 | 180 555 |
| S5 | 779,2 ng | 2 | 12 496 | 222 587 |
| S5 | 779,2 ng | 3 | 11 076 | 187 730 |
| S5 | 779,2 ng | 4 | 11 290 | 199 204 |
| S5 | 779,2 ng | 5 | 11 265 | 195 202 |
| S5 | 779,2 ng | 6 | 13 840 | 246 448 |
| S4 | 311,7 ng | 1 | 3 118 | 41 942 |
| S4 | 311,7 ng | 2 | 3 558 | 48 958 |
| S4 | 311,7 ng | 3 | 4 051 | 50 284 |
| S4 | 311,7 ng | 4 | dys | dys |
| S4 | 311,7 ng | 5 | dys | dys |
| S4 | 311,7 ng | 6 | dys | dys |
| S3 | 109,1 ng | 1 | nd | nq |
| S3 | 109,1 ng | 2 | nd | nq |
| S3 | 109,1 ng | 3 | nd | nq |
| S3 | 109,1 ng | 4 | nd | nq |
| S3 | 109,1 ng | 5 | nd | nq |
| S3 | 109,1 ng | 6 | nd | nq |
| S2 | 54,5 ng | 1 | nd | nq |
| S2 | 54,5 ng | 2 | nd | nq |
| S2 | 54,5 ng | 3 | nd | nq |
| S2 | 54,5 ng | 4 | nd | nq |
| S2 | 54,5 ng | 5 | nd | nq |
| S2 | 54,5 ng | 6 | nd | nq |
| S1 | 1,6 ng | 1 | nd | nq |
| S1 | 1,6 ng | 2 | nd | nq |
| S1 | 1,6 ng | 3 | nd | nq |
| S1 | 1,6 ng | 4 | nd | nq |
| S1 | 1,6 ng | 5 | nd | nq |
| S1 | 1,6 ng | 6 | nd | nq |

nd : non détecté

nq : non quantifiable

dys : dysfonctionnement analytique

5.1.2. Etalonnage complémentaire

| Solution | Quantité | N° | Aire FID | Aire MS |
|----------|------------|----|----------|-----------|
| S6 | 7 172,7 ng | 1 | 285 648 | 6 791 306 |
| S6 | 7 172,7 ng | 2 | 268 770 | 6 524 573 |
| S6 | 7 172,7 ng | 3 | 304 926 | 6 173 487 |
| S6 | 7 172,7 ng | 4 | 255 957 | 7 335 974 |
| S6 | 7 172,7 ng | 5 | 283 077 | 6 438 204 |
| S6 | 7 172,7 ng | 6 | 299 421 | 6 969 321 |
| S5 | 3 586,4 ng | 1 | 132 545 | 2 468 799 |
| S5 | 3 586,4 ng | 2 | 133 807 | 2 615 306 |
| S5 | 3 586,4 ng | 3 | 127 361 | 3 040 975 |
| S5 | 3 586,4 ng | 4 | 120 838 | 3 193 062 |
| S5 | 3 586,4 ng | 5 | 129 532 | 3 520 369 |
| S5 | 3 586,4 ng | 6 | 122 147 | 3 364 072 |
| S4 | 1 075,9 ng | 1 | 35 466 | 784 574 |
| S4 | 1 075,9 ng | 2 | 31 889 | 779 312 |
| S4 | 1 075,9 ng | 3 | 36 390 | 729 660 |
| S4 | 1 075,9 ng | 4 | 34 593 | 732 986 |
| S4 | 1 075,9 ng | 5 | 35 845 | 662 429 |
| S4 | 1 075,9 ng | 6 | 35 999 | 711 968 |
| S3 | 717,3 ng | 1 | 21 721 | 546 186 |
| S3 | 717,3 ng | 2 | dys | dys |
| S3 | 717,3 ng | 3 | 19 331 | 437 094 |
| S3 | 717,3 ng | 4 | 18 840 | 469 208 |
| S3 | 717,3 ng | 5 | 20 717 | 476 619 |
| S3 | 717,3 ng | 6 | 19 866 | 416 943 |
| S2 | 387,3 ng | 1 | 6 492 | 147 381 |
| S2 | 387,3 ng | 2 | 9 526 | 180 387 |
| S2 | 387,3 ng | 3 | 9 383 | 186 904 |
| S2 | 387,3 ng | 4 | 9 636 | 177 769 |
| S2 | 387,3 ng | 5 | 8 902 | 207 033 |
| S1 | 387,3 ng | 6 | 7 640 | 126 139 |
| S1 | 286,9 ng | 1 | 5 402 | 136 460 |
| S1 | 286,9 ng | 2 | 7 070 | 127 857 |
| S1 | 286,9 ng | 3 | 7 011 | 126 790 |
| S1 | 286,9 ng | 4 | 6 875 | 140 170 |
| S1 | 286,9 ng | 5 | 7 805 | 142 417 |
| S1 | 286,9 ng | 6 | 7 294 | 104 613 |

dys : dysfonctionnement analytique

5.2. ANALYSE STATISTIQUE DE LA DROITE D'ETALONNAGE COMPLETE

5.2.1. Détection FID

RAPPORT DÉTAILLÉ

| <i>Statistiques de la régression</i> | |
|---------------------------------------|-----------|
| Coefficient de détermination multiple | 0,9956304 |
| Coefficient de détermination R^2 | 0,99128 |
| Coefficient de détermination R^2 | 0,9910673 |
| Erreur-type | 8560,5935 |
| Observations | 43 |

ANALYSE DE VARIANCE

| | Degré de liberté | Somme des carrés | Moyenne des carrés | F | Valeur critique de F |
|------------|------------------|------------------|--------------------|-------------|----------------------|
| Régression | 1 | 3,41563E+11 | 3,41563E+11 | 4660,823724 | 7,50451E-44 |
| Résidus | 41 | 3004634182 | 73283760,53 | | |
| Total | 42 | 3,44567E+11 | | | |

| | Coefficient s | Erreur-type | Statistique t | Probabilité | Limite inférieure pour seuil de confiance = 95% | Limite supérieure pour seuil de confiance = 95% | Limite inférieure pour seuil de confiance = 95,0% | Limite supérieure pour seuil de confiance = 95,0% |
|-----------|----------------------|-------------------------|-----------------------------|----------------------------|---|---|---|---|
| Constante | -10168,509 7172,7 | 1679,22746 40,225652 | -6,055468765 68,27022575 | 3,60772E-07 7,50451E-44 | -13559,77805 39,03571426 | -6777,240818 41,41559074 | -13559,77805 39,03571426 | -6777,240818 41,41559074 |

5.2.2. Détection MS

RAPPORT DÉTAILLÉ

| <i>Statistiques de la régression</i> | |
|---------------------------------------|-----------|
| Coefficient de détermination multiple | 0,9937473 |
| Coefficient de détermination R^2 | 0,9875337 |
| Coefficient de détermination R^2 | 0,9872297 |
| Erreur-type | 244958,18 |
| Observations | 43 |

ANALYSE DE VARIANCE

| | Degré de liberté | Somme des carrés | Moyenne des carrés | F | Valeur critique de F |
|------------|------------------|------------------|--------------------|-------------|----------------------|
| Régression | 1 | 1,94887E+14 | 1,94887E+14 | 3247,877137 | 1,14311E-40 |
| Résidus | 41 | 2,46018E+12 | 60004510503 | | |
| Total | 42 | 1,97347E+14 | | | |

| | Coefficient s | Erreur-type | Statistique t | Probabilité | Limite inférieure pour seuil de confiance = 95% | Limite supérieure pour seuil de confiance = 95% | Limite inférieure pour seuil de confiance = 95,0% | Limite supérieure pour seuil de confiance = 95,0% |
|-----------|----------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------------|---|---|---|---|
| Constante | -290566,35 7172,7 | 48050,46589 960,85893 | -6,047107921 56,99014947 | 3,7079E-07 1,14311E-40 | -387606,2363 926,80929 | -193526,4694 994,9085657 | -387606,2363 926,80929 | -193526,4694 994,9085657 |

5.3. RESULTATS COMPLETS : CONCENTRATIONS MESUREES

5.3.1. Tapis puzzle POL-11-05

| POL-11-05 | Concentrations mesurées ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 1 | 2 | 3 | 4 | 7 | 10 | 14 | 28 |
|----------------------|--|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| COV (NF ISO 16000-6) | | | | | | | | | |
| tube 1 | Formamide | 1148 | 850 | 700 | 673 | 488 | 395 | 355 | 207 |
| tube 2 | Formamide | 1328 | 922 | 707 | 660 | dys | 408 | 348 | 192 |
| moy | Formamide | 1238 | 886 | 703 | 667 | 488 | 402 | 352 | 200 |

5.3.2. Tapis puzzle POL-11-06

| POL 11-06 | Concentrations mesurées ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 1 | 2 | 3 | 4 | 7 | 10 | 14 | 28 |
|----------------------|--|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| COV (NF ISO 16000-6) | | | | | | | | | |
| tube 1 | Formamide | 1778 | 1004 | 907 | 663 | 524 | 400 | 331 | 322 |
| tube 2 | Formamide | 1520 | 1175 | 812 | 787 | 663 | 441 | 359 | 216 |
| moy | Formamide | 1649 | 1090 | 859 | 725 | 594 | 420 | 345 | 269 |

5.3.3. Tapis puzzle POL-11-07

| POL 11-07 | Concentrations mesurées ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 1 | 2 | 3 | 4 | 7 | 10 | 14 | 28 |
|----------------------|--|------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|
| COV (NF ISO 16000-6) | | | | | | | | | |
| tube 1 | Formamide | 1958 | 1691 | 1307 | 1102 | 814 | 590 | 509 | 301 |
| tube 2 | Formamide | 1832 | 1409 | 1146 | 1197 | 683 | 608 | 507 | 322 |
| moy | Formamide | 1895 | 1550 | 1226 | 1150 | 749 | 599 | 508 | 312 |

Annexe 6 : Rapport SCL sur les mesures de migration de formamide dans l'eau à partir de tapis puzzle (DGCCRF, 2011d)



MINISTÈRE
DE L'ÉCONOMIE
DES FINANCES
ET DE L'INDUSTRIE

MINISTÈRE DU BUDGET
DES COMPTES PUBLICS
DE LA FONCTION PUBLIQUE
ET DE LA RÉFORME DE L'ÉTAT

Tapis de sol et tapis puzzle pour jeunes enfants contenant du formamide

Données de migration du formamide

Service Commun des Laboratoires

Laboratoire de Marseille – 2 mai 2011 -

I - Objectif :

La présente note technique a pour objet de présenter des résultats de migration de formamide dans des tapis puzzle constitués de diverses pièces en mousse réunis en différents suremballages et vendus sous une même référence commerciale.

II - Conditions expérimentales

Echantillons soumis à essais

Les essais ont porté sur des plaques ayant été analysées pour des tests d'émission par le CSTB (Centre Scientifique et Technique du Bâtiment) et renvoyées au laboratoire SCL de Marseille.

Migration

Deux séries de test ont été réalisées :

Test N°1 : migration pendant 30 minutes sur 1 journée.

Test N° 2 : migration pendant 60 minutes sur 7 jours.

| Jour | Test N°1 | Test N°2 |
|------|------------|------------|
| J1 | 30 minutes | 60 minutes |
| J2 | - | 60 minutes |
| J3 | - | 60 minutes |
| J4 | - | 60 minutes |
| J5 | - | 60 minutes |
| J6 | - | 60 minutes |
| J7 | - | 60 minutes |

Pour chaque test, les prélèvements sont effectués sur les tapis sous forme de disques (diamètre 24 mm, Epaisseur 10 à 14 mm, masse 0.3 g environ). Ces disques sont mis en immersion dans 10 ml d'eau distillée. La forme des disques est compatible avec celle des zones que l'enfant peut probablement mettre en bouche. Pour prendre en compte une éventuelle hétérogénéité de composition, 3 disques par test sont mis à tremper sous agitation à 37°C. Entre les phases de mise en contact avec l'eau, les disques sont sortis et mis à sécher à l'air pendant 23h dans des conditions ambiantes de température (23 ± 2 °C) et d'humidité relative (50 ± 5 %).

Dosage

La fraction aqueuse dopée en diméthylformamide est concentrée à sec par évaporation puis reprise dans de l'acétone dopé en acétamide et analysée en duplicate par GC-MS en mode SIM/SCAN simultané (Agilent 6890/5973) dans les conditions suivantes :

Conditions opératoires :

- Colonne Restek 13868 Rxi-624SilMS 30 m ; 0.25 mm de diamètre ; 1.4 µm d'épaisseur de film.
- programmation de température : 100°C pendant 5 min puis montée à 150°C @ 6°C/min puis palier à 150°C (4 min)
- Quantification en SIM.
 - Formamide : $m/z = 45$ amu (confirmation par $m/z = 29$ amu)
 - Acétamide (étalon interne) : $m/z = 59$
 - Diméthylformamide (étalon primaire pour contrôle des rendements d'extraction) : $m/z = 73$
- Injection en mode Splitless pulsé à 250°C ; 1 µl injecté.

III – Résultats

Le tableau ci-dessous présente les résultats de dosages effectués en duplicate.

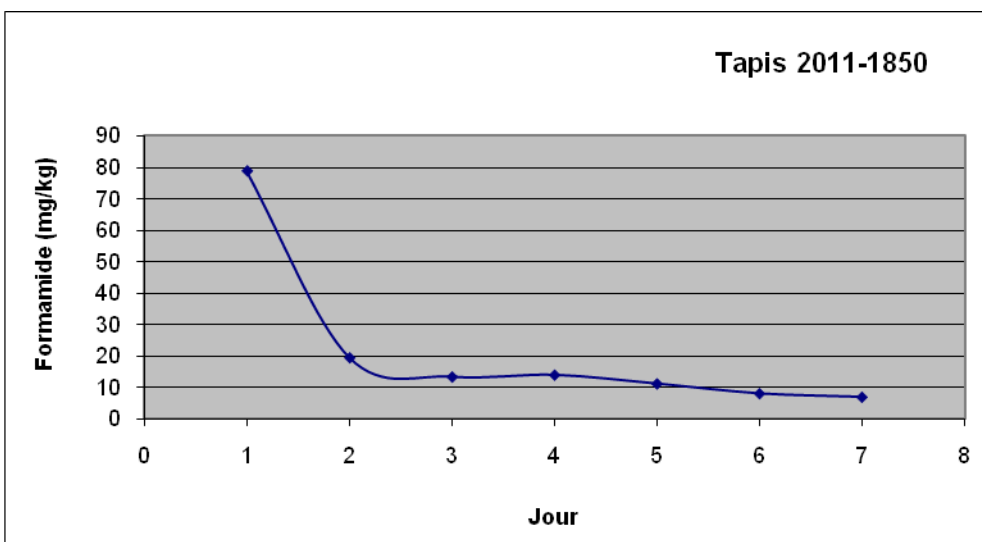
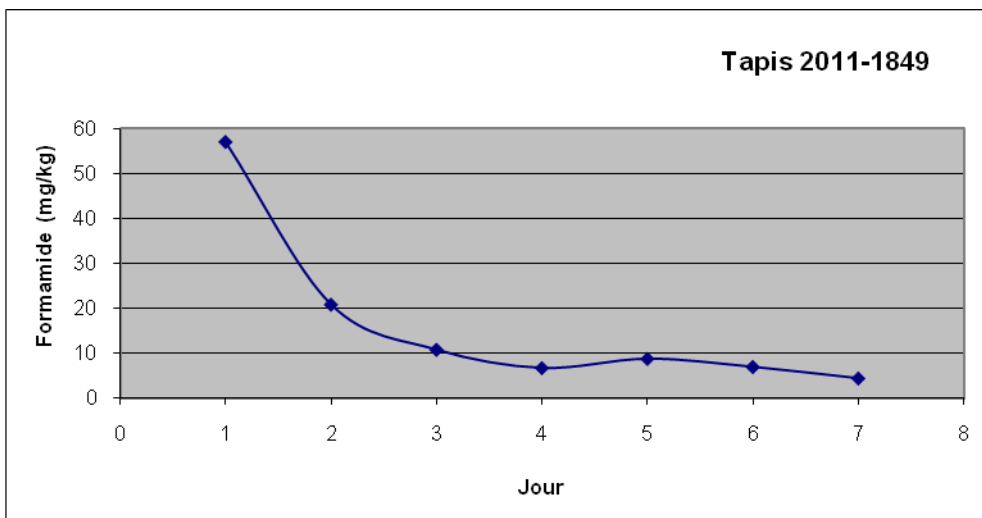
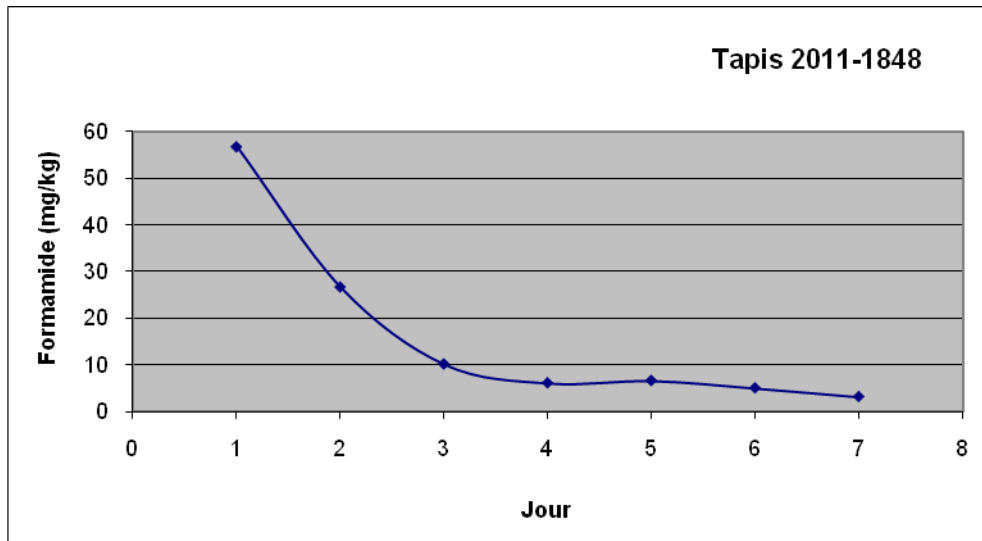
| | | TAPIS 1 | | TAPIS 2 | | TAPIS 3 | | |
|-----------------------------|--|---------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|--|
| Ref. CSTB | | PoI 1105 | | PoI 1106 | | PoI1107 | | |
| Ref SCL13 | | 2011-1848 | | 2011-1849 | | 2011-1850 | | |
| | | valeurs duplicate (mg/kg) | moyenne (mg/kg) | valeurs duplicate (mg/kg) | moyenne (mg/kg) | valeurs duplicate (mg/kg) | moyenne (mg/kg) | |
| Migration 30 minutes | J1 | 49,0 | 44,5 | 63,3 | 65,4 | 94,9 | 74,6 | |
| | | 40,0 | | 67,6 | | 54,3 | | |
| Migration 60 minutes | J1 | 45,2 | 56,8 | 54,3 | 56,9 | 62,5 | 78,8 | |
| | | 68,4 | | 59,5 | | 95,2 | | |
| | J2 | 27,5 | 26,7 | 26,8 | 20,8 | 15,3 | 19,6 | |
| | | 25,9 | | 14,7 | | 24,0 | | |
| | J3 | 7,9 | 10,2 | 11,0 | 10,8 | 11,9 | 13,5 | |
| | | 12,5 | | 10,5 | | 15,2 | | |
| | J4 | 4,9 | 6,1 | 7,0 | 6,7 | 8,8 | 14,1 | |
| | | 7,3 | | 6,4 | | 19,4 | | |
| | J5 | 7,9 | 6,6 | 10,4 | 8,7 | 5,7 | 11,3 | |
| | | 5,4 | | 7,1 | | 16,9 | | |
| | J6 | 4,4 | 5,0 | 8,8 | 6,9 | 7,0 | 8,2 | |
| | | 5,7 | | 5,1 | | 9,5 | | |
| | J7 | 3,0 | 3,2 | 4,3 | 4,4 | 5,3 | 7,1 | |
| | | 3,4 | | 4,5 | | 8,9 | | |
| | Somme (mg/kg) | | 115 | | 115 | | 153 | |
| | <i>Teneur en composition * (mg/kg)</i> | | <i>329</i> | | <i>597</i> | | <i>400</i> | |

* teneur mesurée au SCL13 après analyse d'émission par le CSTB

Les résultats ci-dessus montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre les résultats obtenus pour les migrations de 30 minutes par rapport à celles d'une heure.

Les figures ci-dessous montrent les évolutions des teneurs en formamide au cours d'une semaine de migrations d'une heure.

De manière générale, les résultats mettent en évidence une décroissance du formamide au cours des 7 jours. Cette décroissance est nette durant les 3 premiers jours et paraît atteindre un palier à partir du 4ème jour.



Annexe 7 : 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 43). 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 43 : 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 44). 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 44 : 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 cancérigènes, 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 cancérigènes 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 cancérigènes.

En considérant qu'il existe un seuil pratique de cancérigénicité 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 cancérigènes, 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).

Annexe 8 : Résultats de la caractérisation des expositions chez l'enfant (0-1, 1-2 et 2-3 ans) et la femme enceinte, à court et à long termes

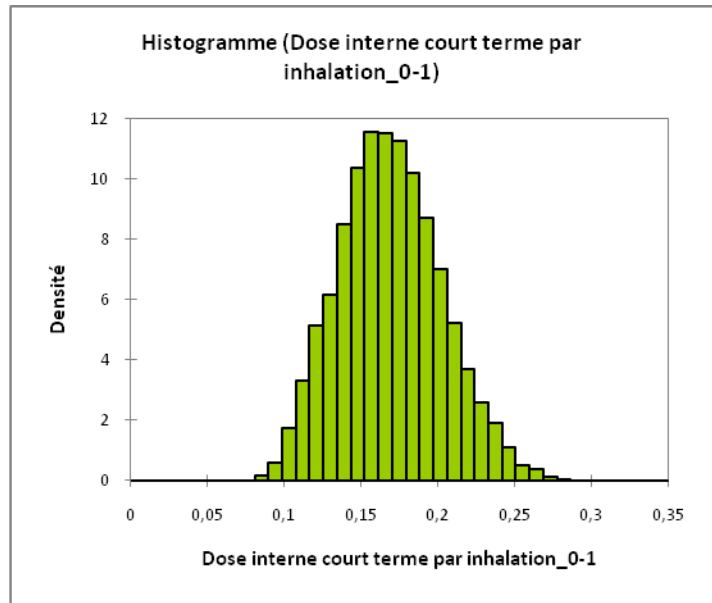
Les probabilités d'occurrence des valeurs calculées de doses internes d'exposition (en $\text{mg}/\text{kg}_{\text{poids corporel}}/\text{j}$) sont présentées ci-après sous la forme de tableaux de percentiles et d'histogrammes de densité de fréquence pour les expositions chez l'enfant (0-1, 1-2 et 2-3 ans) et la femme enceinte, à court et à long termes, et selon les trois voies d'exposition (inhalation, mise en bouche, ingestion directe, et voies cumulées)

Expositions à court terme chez l'enfant (0-3 ans)

Inhalation

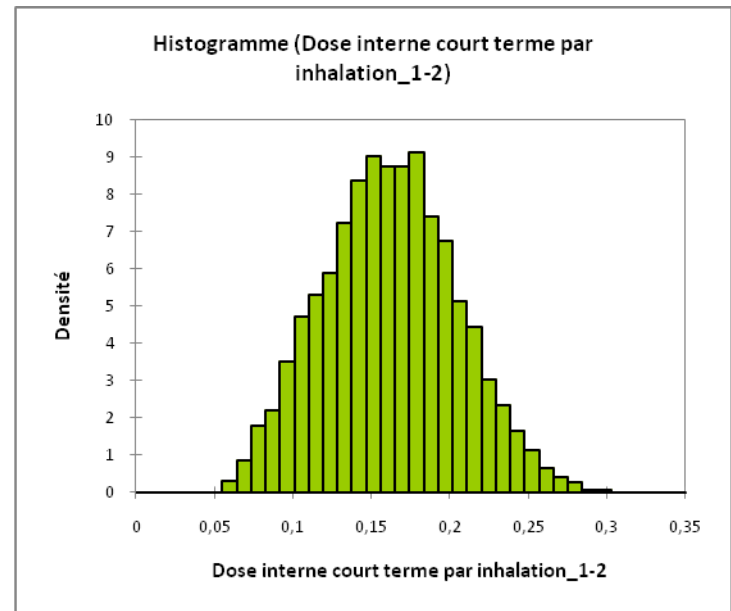
Enfant 0-1 an

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 0,169 | 0,033 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 0,295 | |
| 99% | 0,251 | |
| 95% | 0,227 | |
| 90% | 0,213 | |
| 3ème Quartile 75% | 0,191 | |
| Médiane 50% | 0,168 | |
| 1er Quartile 25% | 0,145 | |
| 10% | 0,126 | |
| 5% | 0,116 | |
| 1% | 0,102 | |
| Minimum 0% | 0,082 | |



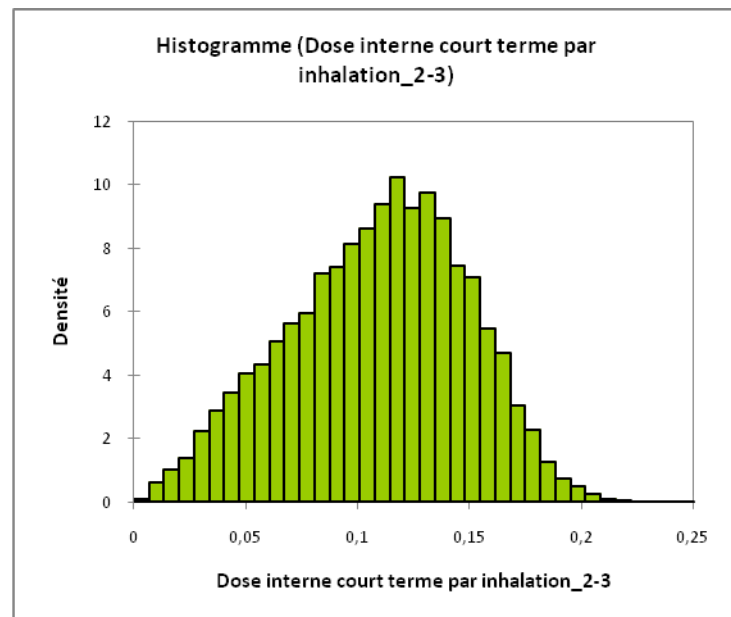
Enfant 1-2 ans

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 0,162 | 0,042 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 0,302 | |
| 99% | 0,261 | |
| 95% | 0,233 | |
| 90% | 0,217 | |
| 3ème Quartile 75% | 0,191 | |
| Médiane 50% | 0,162 | |
| 1er Quartile 25% | 0,132 | |
| 10% | 0,106 | |
| 5% | 0,093 | |
| 1% | 0,073 | |
| Minimum 0% | 0,055 | |



Enfant 2-3 ans

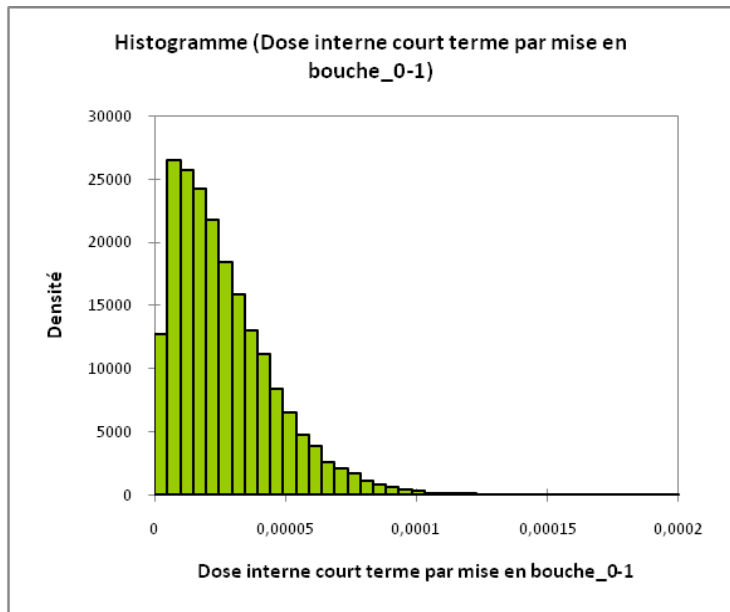
| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 0,109 | 0,040 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 0,219 | |
| 99% | 0,190 | |
| 95% | 0,170 | |
| 90% | 0,159 | |
| 3ème Quartile 75% | 0,138 | |
| Médiane 50% | 0,112 | |
| 1er Quartile 25% | 0,081 | |
| 10% | 0,052 | |
| 5% | 0,039 | |
| 1% | 0,019 | |
| Minimum 0% | 0,005 | |



Mise en bouche (succion, mastication)

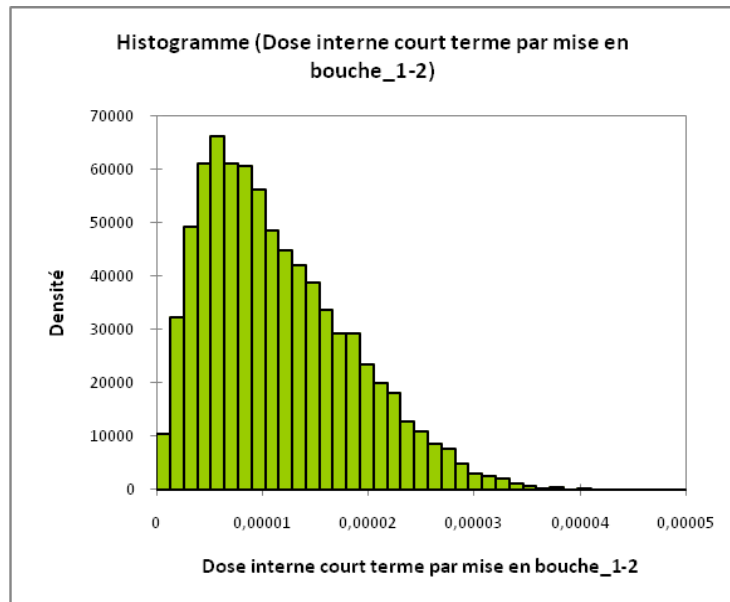
Enfant 0-1 an

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 2,7E-05 | 2,0E-05 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 1,6E-04 | |
| 99% | 8,9E-05 | |
| 95% | 6,5E-05 | |
| 90% | 5,3E-05 | |
| 3ème Quartile 75% | 3,7E-05 | |
| Médiane 50% | 2,2E-05 | |
| 1er Quartile 25% | 1,2E-05 | |
| 10% | 6,4E-06 | |
| 5% | 4,4E-06 | |
| 1% | 1,9E-06 | |
| Minimum 0% | 1,8E-07 | |



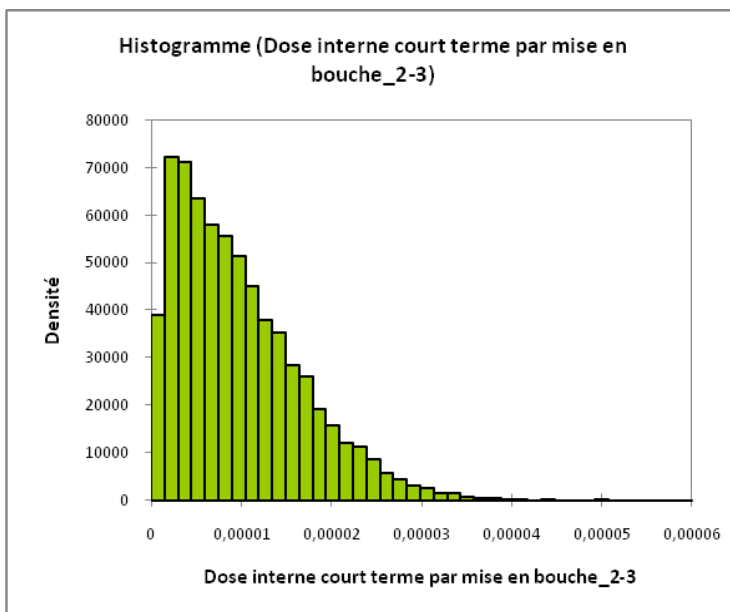
Enfant 1-2 ans

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 1,1E-05 | 7,0E-06 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 4,3E-05 | |
| 99% | 3,1E-05 | |
| 95% | 2,5E-05 | |
| 90% | 2,1E-05 | |
| 3ème Quartile 75% | 1,6E-05 | |
| Médiane 50% | 1,0E-05 | |
| 1er Quartile 25% | 5,9E-06 | |
| 10% | 3,5E-06 | |
| 5% | 2,4E-06 | |
| 1% | 1,1E-06 | |
| Minimum 0% | 6,7E-08 | |



Enfant 2-3 ans

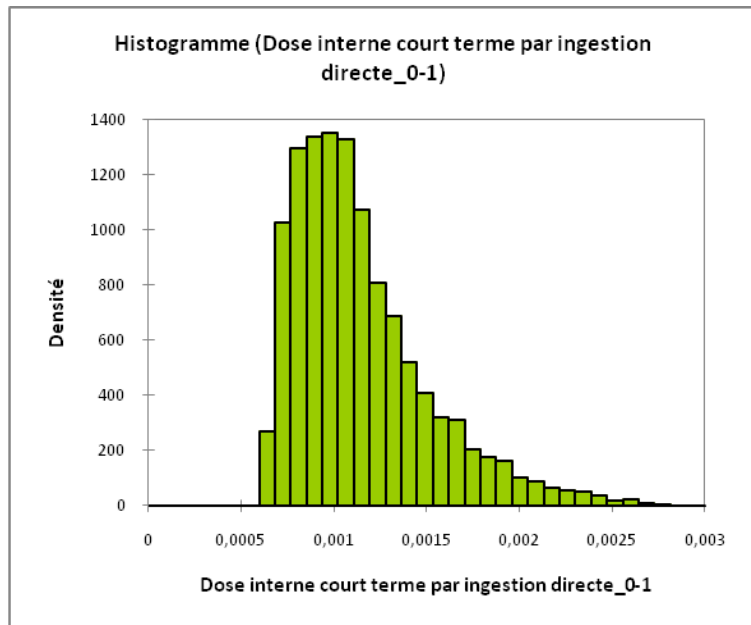
| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 9,7E-06 | 6,9E-06 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 5,0E-05 | |
| 99% | 3,0E-05 | |
| 95% | 2,3E-05 | |
| 90% | 1,9E-05 | |
| 3ème Quartile 75% | 1,4E-05 | |
| Médiane 50% | 8,3E-06 | |
| 1er Quartile 25% | 4,1E-06 | |
| 10% | 2,1E-06 | |
| 5% | 1,4E-06 | |
| 1% | 5,7E-07 | |
| Minimum 0% | 8,1E-08 | |



Ingestion directe

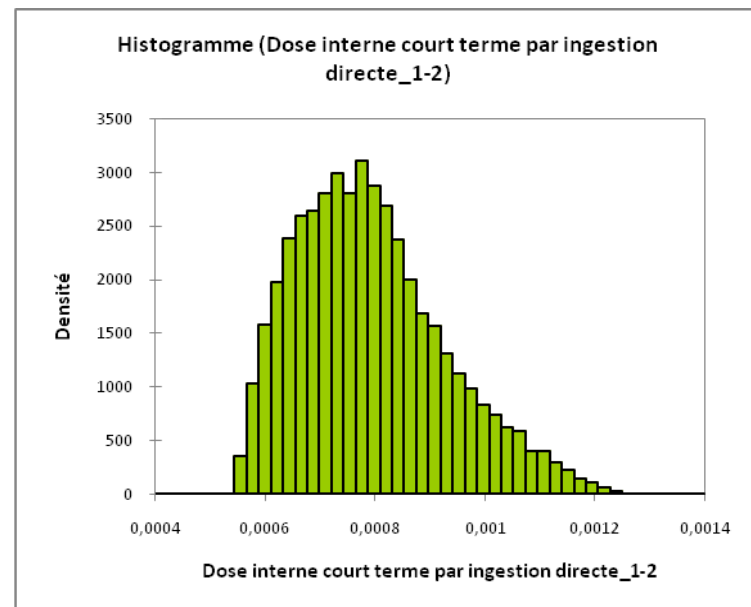
Enfant 0-1 an

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 1,1E-03 | 3,6E-04 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 2,8E-03 | |
| 99% | 2,3E-03 | |
| 95% | 1,9E-03 | |
| 90% | 1,7E-03 | |
| 3ème Quartile 75% | 1,3E-03 | |
| Médiane 50% | 1,1E-03 | |
| 1er Quartile 25% | 8,8E-04 | |
| 10% | 7,6E-04 | |
| 5% | 7,2E-04 | |
| 1% | 6,6E-04 | |
| Minimum 0% | 6,3E-04 | |



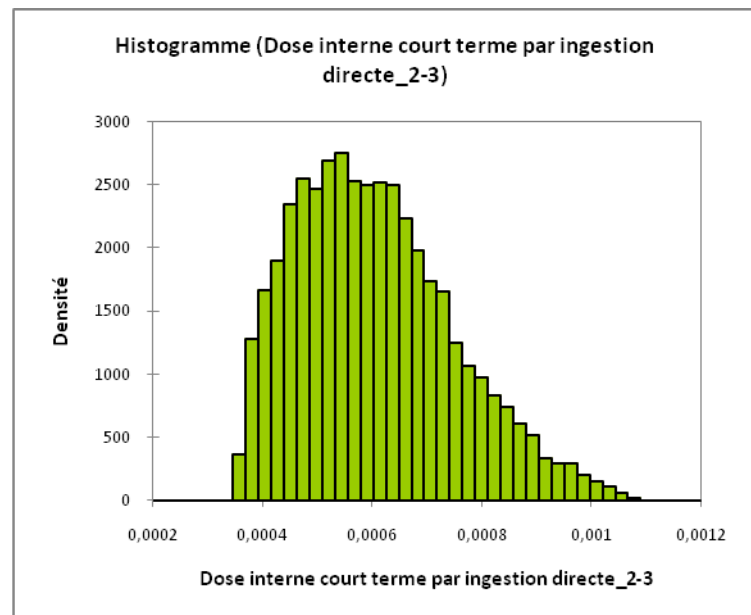
Enfant 1-2 ans

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 7,9E-04 | 1,4E-04 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 1,2E-03 | |
| 99% | 1,1E-03 | |
| 95% | 1,1E-03 | |
| 90% | 9,8E-04 | |
| 3ème Quartile 75% | 8,7E-04 | |
| Médiane 50% | 7,8E-04 | |
| 1er Quartile 25% | 6,9E-04 | |
| 10% | 6,3E-04 | |
| 5% | 6,0E-04 | |
| 1% | 5,7E-04 | |
| Minimum 0% | 5,5E-04 | |



Enfant 2-3 ans

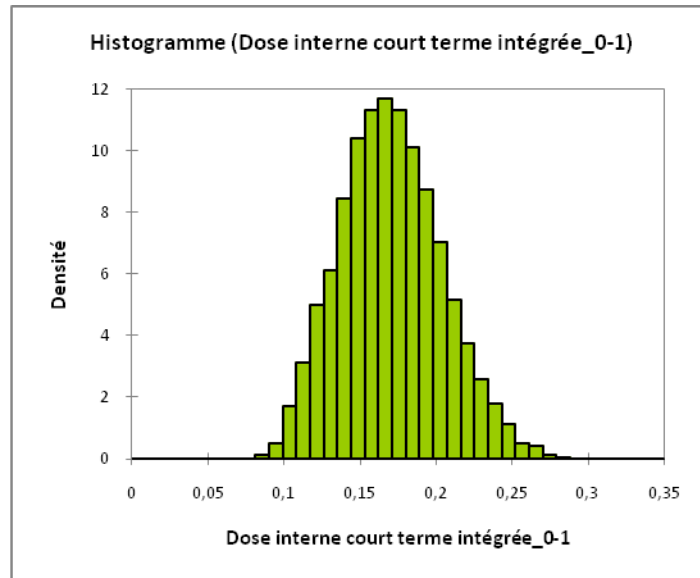
| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 6,0E-04 | 1,4E-04 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 1,1E-03 | |
| 99% | 9,8E-04 | |
| 95% | 8,7E-04 | |
| 90% | 8,1E-04 | |
| 3ème Quartile 75% | 7,0E-04 | |
| Médiane 50% | 5,9E-04 | |
| 1er Quartile 25% | 4,9E-04 | |
| 10% | 4,3E-04 | |
| 5% | 4,0E-04 | |
| 1% | 3,7E-04 | |
| Minimum 0% | 3,5E-04 | |



Exposition cumulée par inhalation et voie orale, et contributions relatives**Enfant 0-1 ans**

- *Exposition cumulée par inhalation et voie orale*

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 0,170 | 0,033 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 0,296 | |
| 99% | 0,252 | |
| 95% | 0,229 | |
| 90% | 0,215 | |
| 3ème Quartile 75% | 0,192 | |
| Médiane 50% | 0,169 | |
| 1er Quartile 25% | 0,146 | |
| 10% | 0,127 | |
| 5% | 0,117 | |
| 1% | 0,103 | |
| Minimum 0% | 0,083 | |



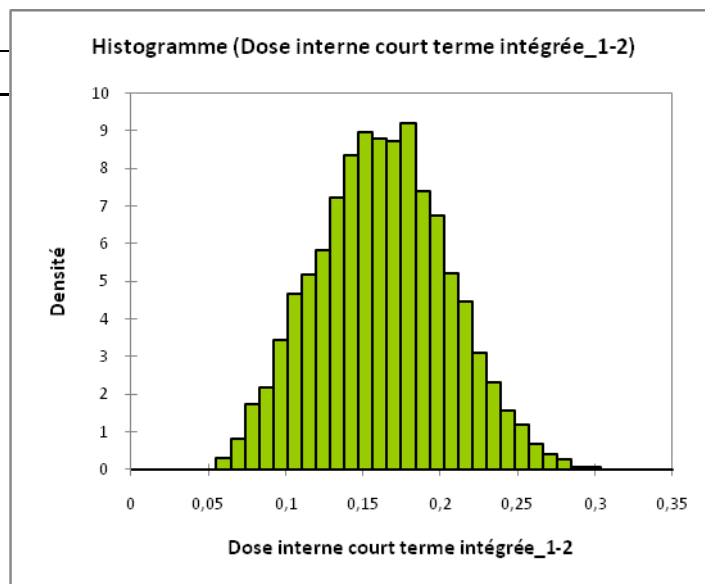
- *Contributions relatives des voies d'exposition*

| Percentile | Inhalation | Ingestion directe | Mise en bouche |
|--------------|------------|-------------------|----------------|
| Maximum 100% | 99,7% | 2,5% | 0,1% |
| Médiane 50% | 99,3% | 0,6% | 0,01% |
| Minimum 0% | 97,4% | 0,2% | 1,E-04% |

Enfant 1-2 ans

- *Exposition cumulée par inhalation et voie orale*

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 0 | 10000 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 0,303 | |
| 99% | 0,261 | |
| 95% | 0,234 | |
| 90% | 0,218 | |
| 3ème Quartile 75% | 0,192 | |
| Médiane 50% | 0,162 | |
| 1er Quartile 25% | 0,133 | |
| 10% | 0,106 | |
| 5% | 0,094 | |
| 1% | 0,074 | |
| Minimum 0% | 0,056 | |



- *Contributions relatives des voies d'exposition*

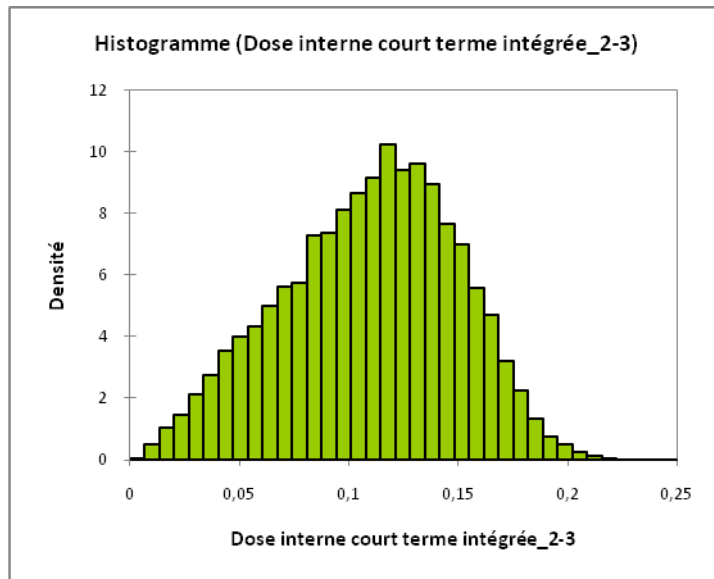
| Percentile | Inhalation | Ingestion directe | Mise en bouche |
|--------------|------------|-------------------|----------------|
| Maximum 100% | 99,8% | 2,0% | 0,1% |
| Médiane 50% | 99,5% | 0,5% | 0,01% |
| Minimum 0% | 98,0% | 0,2% | 4,E-05% |

Enfant 2-3 ans

- *Exposition cumulée par inhalation et voie orale*

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|--------------|---------|------------|
| 10000 | 0,109 | 0,040 |

| Percentile | Valeur |
|-------------------|--------|
| Maximum 100% | 0,219 |
| 99% | 0,190 |
| 95% | 0,170 |
| 90% | 0,160 |
| 3ème Quartile 75% | 0,139 |
| Médiane 50% | 0,113 |
| 1er Quartile 25% | 0,082 |
| 10% | 0,053 |
| 5% | 0,039 |
| 1% | 0,019 |
| Minimum 0% | 0,005 |



- *Contributions relatives des voies d'exposition*

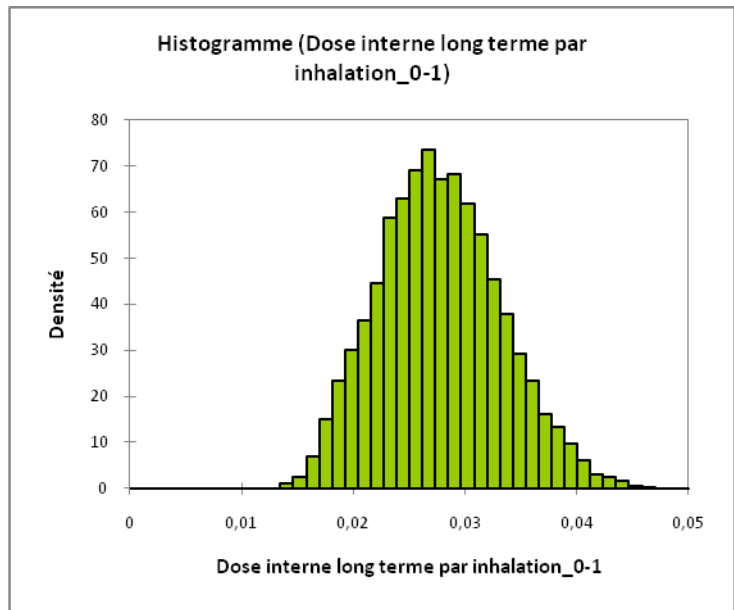
| Percentile | Inhalation | Ingestion directe | Mise en bouche |
|--------------|------------|-------------------|----------------|
| Maximum 100% | 99,8% | 12,5% | 0,2% |
| Médiane 50% | 99,5% | 0,5% | 0,01% |
| Minimum 0% | 87,3% | 0,2% | 6,E-05% |

Expositions à long terme chez l'enfant (0-3 ans)

Inhalation

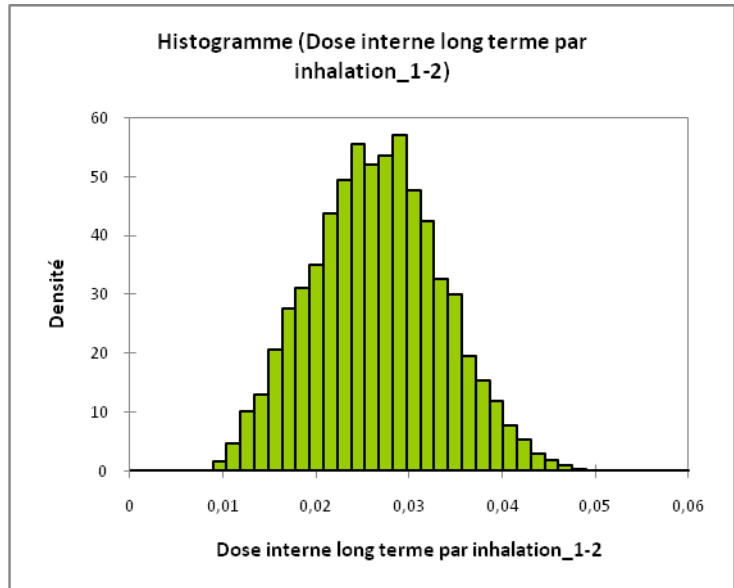
Enfant 0-1 an

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 0,028 | 0,005 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 0,048 | |
| 99% | 0,041 | |
| 95% | 0,037 | |
| 90% | 0,035 | |
| 3ème Quartile 75% | 0,031 | |
| Médiane 50% | 0,028 | |
| 1er Quartile 25% | 0,024 | |
| 10% | 0,021 | |
| 5% | 0,019 | |
| 1% | 0,017 | |
| Minimum 0% | 0,014 | |



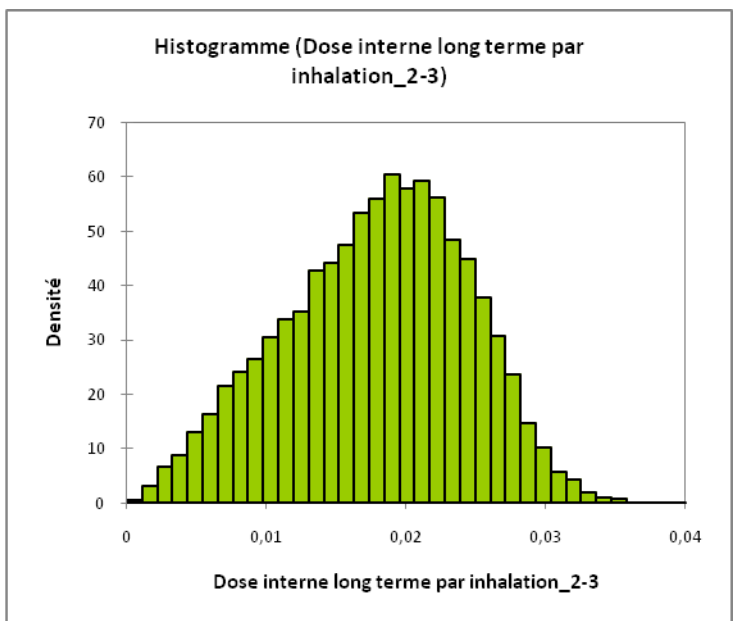
Enfant 1-2 ans

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 0,027 | 0,007 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 0,050 | |
| 99% | 0,043 | |
| 95% | 0,038 | |
| 90% | 0,036 | |
| 3ème Quartile 75% | 0,031 | |
| Médiane 50% | 0,027 | |
| 1er Quartile 25% | 0,022 | |
| 10% | 0,017 | |
| 5% | 0,015 | |
| 1% | 0,012 | |
| Minimum 0% | 0,009 | |



Enfant 2-3 ans

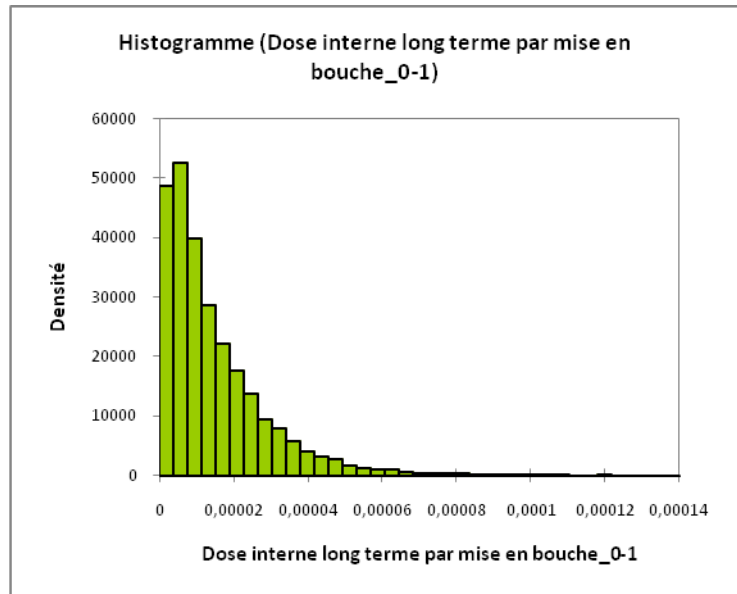
| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 0,018 | 0,007 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 0,036 | |
| 99% | 0,031 | |
| 95% | 0,028 | |
| 90% | 0,026 | |
| 3ème Quartile 75% | 0,023 | |
| Médiane 50% | 0,018 | |
| 1er Quartile 25% | 0,013 | |
| 10% | 0,009 | |
| 5% | 0,006 | |
| 1% | 0,003 | |
| Minimum 0% | 0,001 | |



Mise en bouche (succion, mastication)

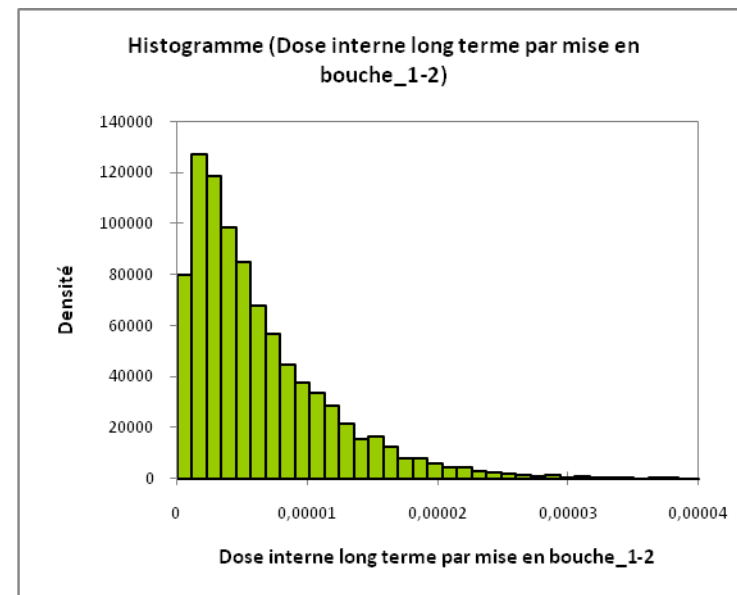
Enfant 0-1 an

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 1,5E-05 | 1,4E-05 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 1,2E-04 | |
| 99% | 6,3E-05 | |
| 95% | 4,2E-05 | |
| 90% | 3,2E-05 | |
| 3ème Quartile 75% | 2,0E-05 | |
| Médiane 50% | 1,0E-05 | |
| 1er Quartile 25% | 4,9E-06 | |
| 10% | 2,4E-06 | |
| 5% | 1,5E-06 | |
| 1% | 6,0E-07 | |
| Minimum 0% | 2,9E-08 | |



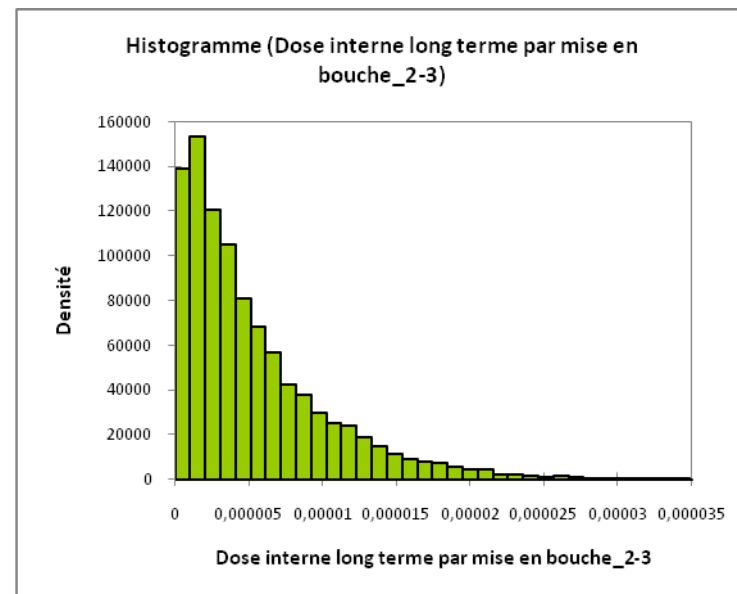
Enfant 1-2 ans

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 6,3E-06 | 5,2E-06 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 3,7E-05 | |
| 99% | 2,4E-05 | |
| 95% | 1,7E-05 | |
| 90% | 1,3E-05 | |
| 3ème Quartile 75% | 8,7E-06 | |
| Médiane 50% | 4,7E-06 | |
| 1er Quartile 25% | 2,4E-06 | |
| 10% | 1,2E-06 | |
| 5% | 7,8E-07 | |
| 1% | 3,4E-07 | |
| Minimum 0% | 1,6E-08 | |



Enfant 2-3 ans

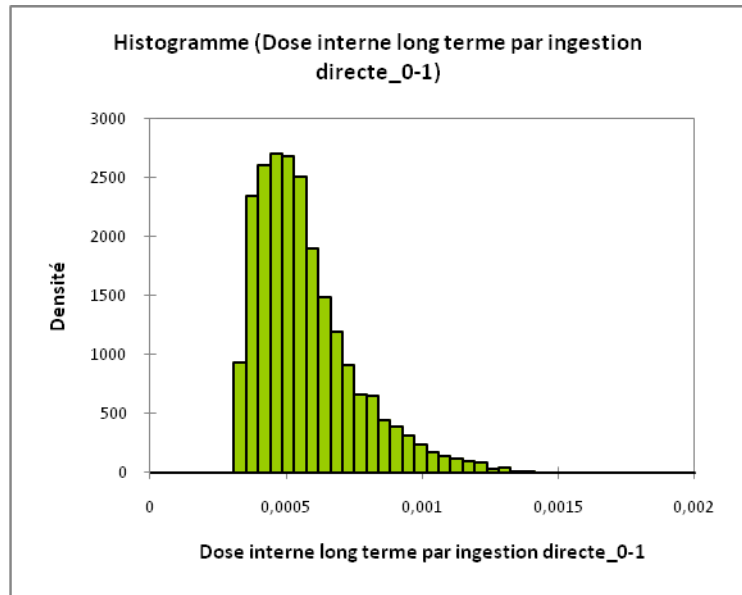
| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 5,3E-06 | 4,8E-06 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 3,4E-05 | |
| 99% | 2,2E-05 | |
| 95% | 1,5E-05 | |
| 90% | 1,2E-05 | |
| 3ème Quartile 75% | 7,3E-06 | |
| Médiane 50% | 3,8E-06 | |
| 1er Quartile 25% | 1,7E-06 | |
| 10% | 7,7E-07 | |
| 5% | 4,6E-07 | |
| 1% | 1,7E-07 | |
| Minimum 0% | 1,8E-08 | |



Ingestion directe

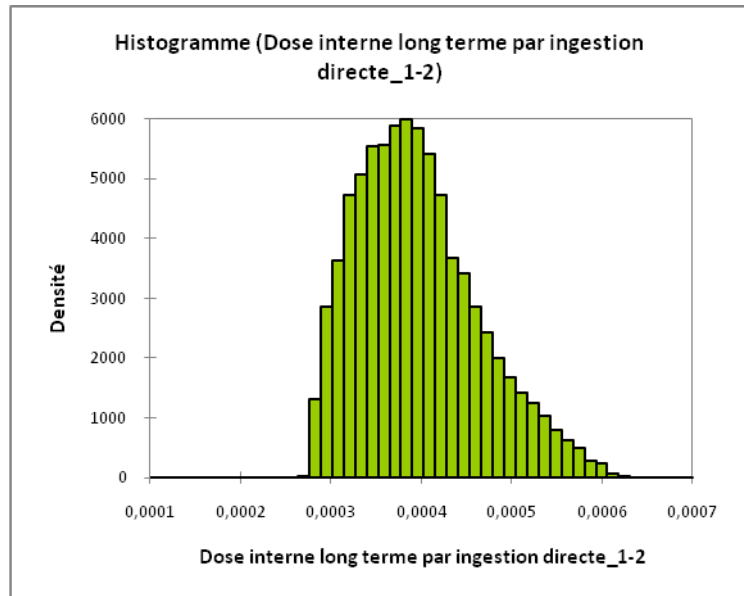
Enfant 0-1 an

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 5,7E-04 | 1,8E-04 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 1,4E-03 | |
| 99% | 1,2E-03 | |
| 95% | 9,4E-04 | |
| 90% | 8,3E-04 | |
| 3ème Quartile 75% | 6,6E-04 | |
| Médiane 50% | 5,3E-04 | |
| 1er Quartile 25% | 4,4E-04 | |
| 10% | 3,8E-04 | |
| 5% | 3,6E-04 | |
| 1% | 3,3E-04 | |
| Minimum 0% | 3,1E-04 | |



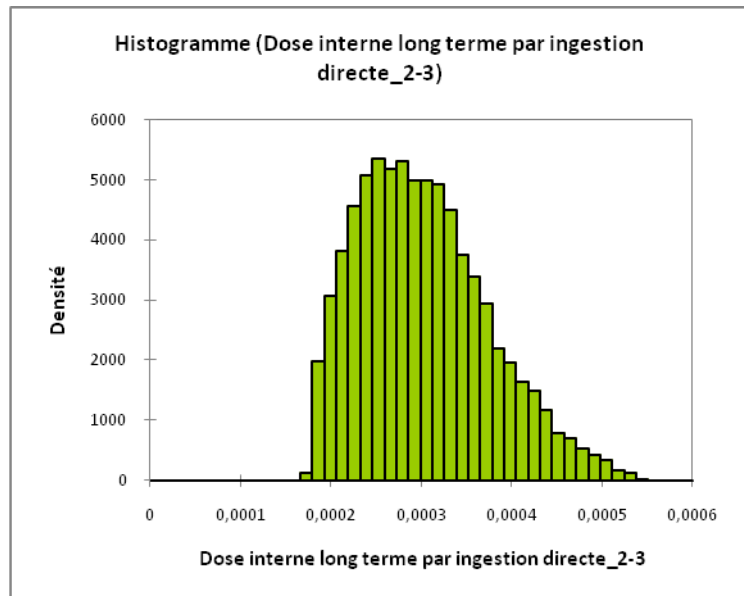
Enfant 1-2 ans

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 4,0E-04 | 6,8E-05 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 6,2E-04 | |
| 99% | 5,8E-04 | |
| 95% | 5,3E-04 | |
| 90% | 4,9E-04 | |
| 3ème Quartile 75% | 4,4E-04 | |
| Médiane 50% | 3,9E-04 | |
| 1er Quartile 25% | 3,4E-04 | |
| 10% | 3,1E-04 | |
| 5% | 3,0E-04 | |
| 1% | 2,8E-04 | |
| Minimum 0% | 2,7E-04 | |



Enfant 2-3 ans

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 3,0E-04 | 7,2E-05 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 5,4E-04 | |
| 99% | 4,9E-04 | |
| 95% | 4,4E-04 | |
| 90% | 4,0E-04 | |
| 3ème Quartile 75% | 3,5E-04 | |
| Médiane 50% | 2,9E-04 | |
| 1er Quartile 25% | 2,5E-04 | |
| 10% | 2,1E-04 | |
| 5% | 2,0E-04 | |
| 1% | 1,9E-04 | |
| Minimum 0% | 1,8E-04 | |

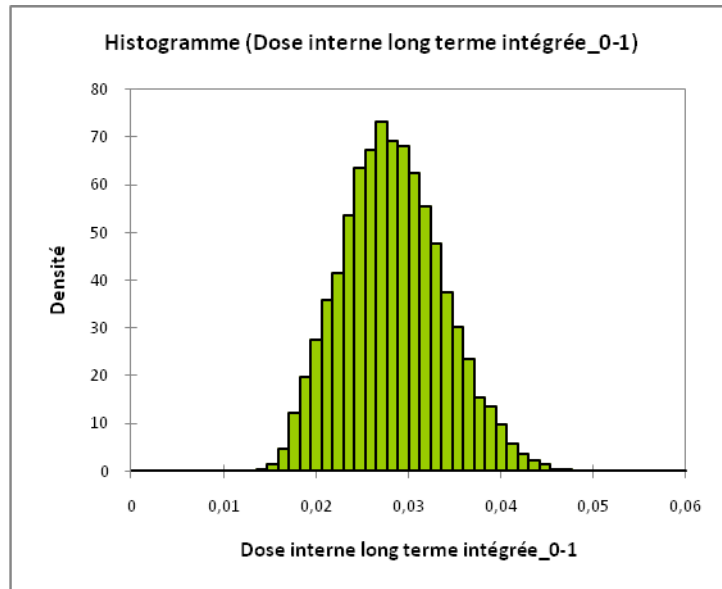


Exposition cumulée par inhalation et voie orale, et contributions relatives

Enfant 0-1 ans

- *Exposition cumulée par inhalation et voie orale*

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 0,028 | 0,005 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 0,049 | |
| 99% | 0,042 | |
| 95% | 0,038 | |
| 90% | 0,036 | |
| 3ème Quartile 75% | 0,032 | |
| Médiane 50% | 0,028 | |
| 1er Quartile 25% | 0,024 | |
| 10% | 0,021 | |
| 5% | 0,020 | |
| 1% | 0,017 | |
| Minimum 0% | 0,014 | |



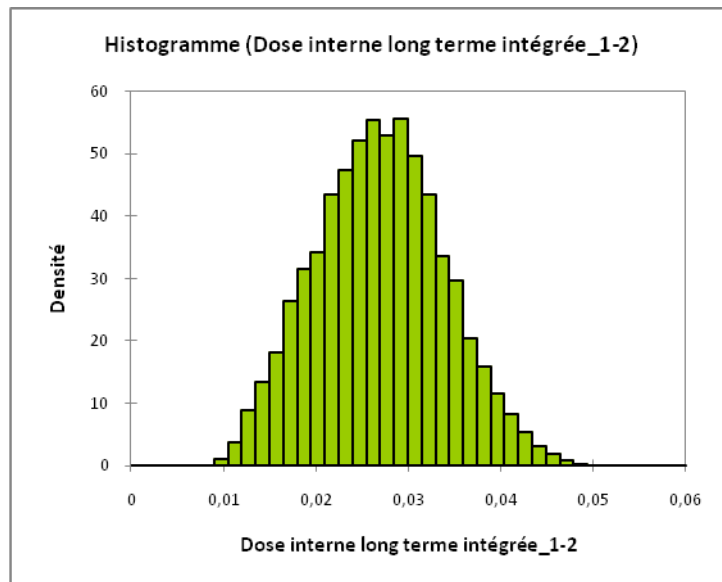
- *Contributions relatives des voies d'exposition*

| Percentile | Inhalation | Ingestion directe | Mise en bouche |
|--------------|------------|-------------------|----------------|
| Maximum 100% | 99,2% | 7,3% | 0,6% |
| Médiane 50% | 98,0% | 1,9% | 0,04% |
| Minimum 0% | 92,7% | 0,7% | 1,E-04% |

Enfant 1-2 ans

- *Exposition cumulée par inhalation et voie orale*

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 0,027 | 0,007 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 0,050 | |
| 99% | 0,043 | |
| 95% | 0,039 | |
| 90% | 0,036 | |
| 3ème Quartile 75% | 0,032 | |
| Médiane 50% | 0,027 | |
| 1er Quartile 25% | 0,022 | |
| 10% | 0,018 | |
| 5% | 0,016 | |
| 1% | 0,012 | |
| Minimum 0% | 0,009 | |



- *Contributions relatives des voies d'exposition*

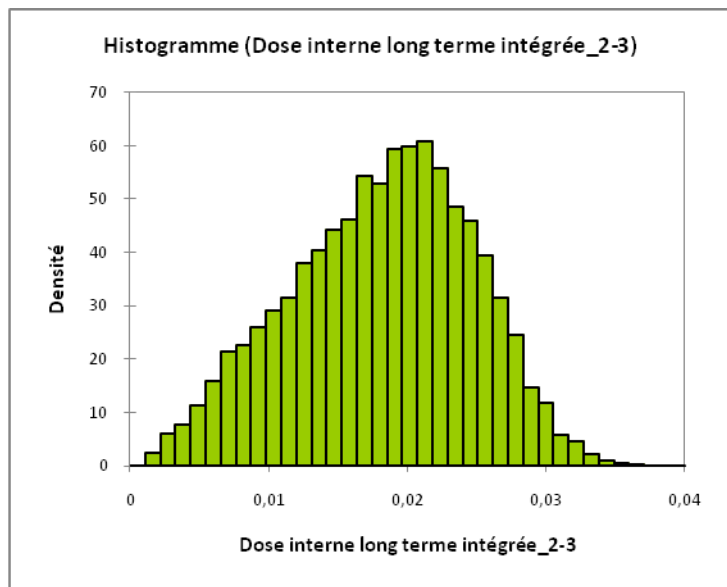
| Percentile | Inhalation | Ingestion directe | Mise en bouche |
|--------------|------------|-------------------|----------------|
| Maximum 100% | 99,4% | 5,7% | 0,3% |
| Médiane 50% | 98,5% | 1,5% | 0,02% |
| Minimum 0% | 94,1% | 0,6% | 6,E-05% |

Enfant 2-3 ans

- *Exposition cumulée par inhalation et voie orale*

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|--------------|---------|------------|
| 10000 | 0,018 | 0,007 |

| Percentile | Valeur |
|-------------------|--------|
| Maximum 100% | 0,036 |
| 99% | 0,031 |
| 95% | 0,028 |
| 90% | 0,026 |
| 3ème Quartile 75% | 0,023 |
| Médiane 50% | 0,019 |
| 1er Quartile 25% | 0,014 |
| 10% | 0,009 |
| 5% | 0,007 |
| 1% | 0,003 |
| Minimum 0% | 0,001 |

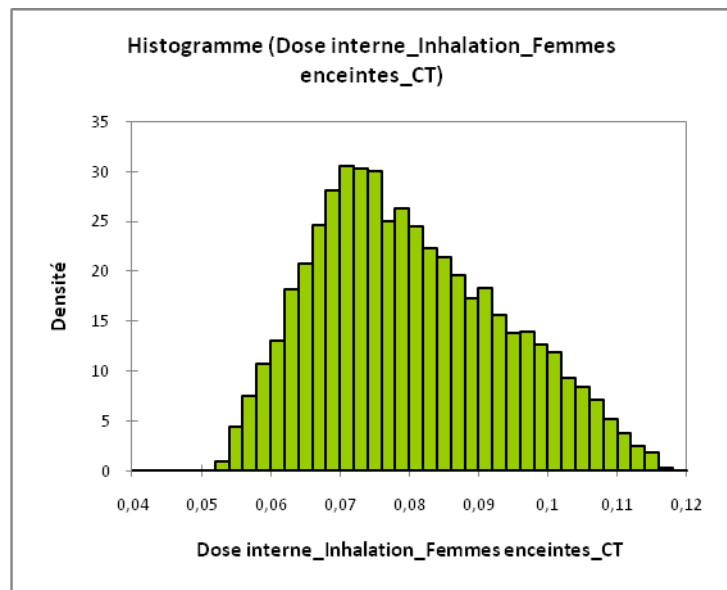


- *Contributions relatives des voies d'exposition*

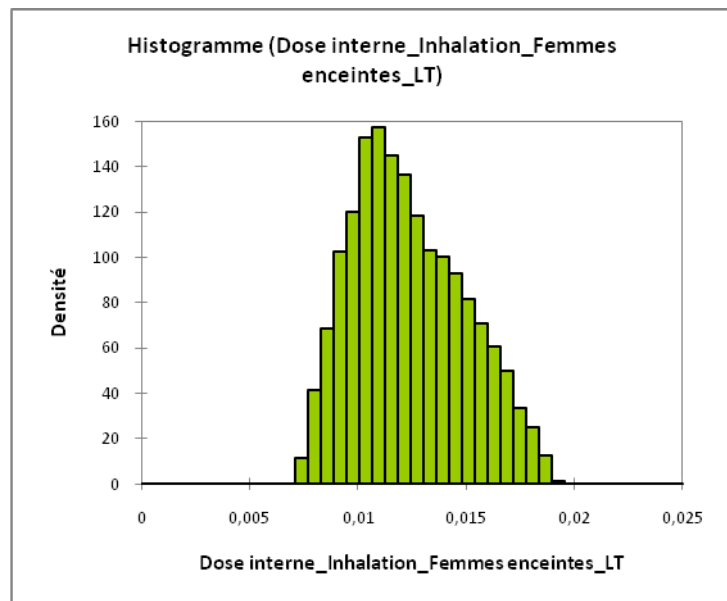
| Percentile | Inhalation | Ingestion directe | Mise en bouche |
|--------------|------------|-------------------|----------------|
| Maximum 100% | 99,4% | 30,2% | 1,0% |
| Médiane 50% | 98,3% | 1,6% | 0,02% |
| Minimum 0% | 69,3% | 0,6% | 7,E-05% |

Expositions à court terme chez la femme enceinte

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 0,080 | 0,014 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 0,117 | |
| 99% | 0,112 | |
| 95% | 0,105 | |
| 90% | 0,100 | |
| 3ème Quartile 75% | 0,090 | |
| Médiane 50% | 0,078 | |
| 1er Quartile 25% | 0,070 | |
| 10% | 0,063 | |
| 5% | 0,060 | |
| 1% | 0,056 | |
| Minimum 0% | 0,053 | |

**Expositions à long terme chez la femme enceinte**

| Observations | Moyenne | Ecart-type |
|-------------------|---------|------------|
| 10000 | 0,012 | 0,003 |
| Percentile | Valeur | |
| Maximum 100% | 0,019 | |
| 99% | 0,018 | |
| 95% | 0,017 | |
| 90% | 0,016 | |
| 3ème Quartile 75% | 0,014 | |
| Médiane 50% | 0,012 | |
| 1er Quartile 25% | 0,010 | |
| 10% | 0,009 | |
| 5% | 0,009 | |
| 1% | 0,008 | |
| Minimum 0% | 0,007 | |



Annexe 9 : Détails des facteurs d'incertitude (Afsset, 2010)**Facteur d'incertitude inter-espèces (UF_A)**

En théorie :

Le facteur d'incertitude inter-espèces, nommé UF_A, est appliqué lorsqu'une étude animale est utilisée comme étude clé pour construire une VTR (ou une MOE_{ref}). Il est le reflet des différences de toxicocinétique et de toxicodynamie entre l'espèce testée et l'homme. Cette distinction toxicocinétique/toxicodynamique permet d'étudier séparément ces composantes lorsque des données sont disponibles pour l'une ou l'autre (IPCS, 1994).

Pour la voie orale, la transposition inter-espèces serait proportionnelle à la surface corporelle, elle-même corrélée au poids corporel (rapport des poids moyens à la puissance $\frac{3}{4}$). Lorsqu'un ajustement allométrique est réalisé, l'OMS et l'US EPA considèrent que la valeur du facteur d'incertitude UF_A peut être réduite à 3.

Pour la voie respiratoire, un ajustement allométrique fondé sur des paramètres physico-chimiques et biologiques peut être réalisé si les connaissances sont suffisantes, permettant également de réduire au maximum la part toxicocinétique de l'UF_A. En pratique, l'US EPA propose un UF_A de 3 lorsqu'un ajustement allométrique est réalisé.

Si l'ensemble de la communauté scientifique ne retient pas les mêmes hypothèses lors de l'application de l'UF_A, il semble qu'elle s'accorde sur la valeur de 10 utilisée par défaut et sur les deux composantes toxicocinétique et dynamique. Théoriquement, les valeurs possibles de l'UF_A sont étayées par les éléments du suivant.

Valeurs de UF_A proposées en théorie dans les documents guides (Afsset, 2010)

| UF _A | | Valeur numérique |
|----------------------------|--|--------------------------------------|
| Composante toxicocinétique | Absence de données | 3 ou 4 |
| | Une partie des données identique (absorption, distribution, élimination, etc.) | 1 ou 3 ou 4 |
| | Ensemble des données sensiblement identique chez l'animal et l'homme ou application d'un ajustement allométrique | 1 |
| | Concentrations à la cible inférieures chez l'homme | <1 |
| | Modèle PBPK renseigné | Pas d'application de UF _A |
| | Utilisation d'une étude humaine | Pas d'application de UF _A |
| Composante toxicodynamique | Absence de données | 2,5 ou 3 |
| | Ensemble des données sensiblement identique chez l'animal et l'homme | 1 |
| | Homme moins sensible | <1 |
| | Utilisation d'une étude humaine | Pas d'application de UF _A |

En pratique :

Pour les VTR construites avant les années 1990, la valeur de UF_A était souvent égale à 10. L'US EPA tend actuellement à réduire la valeur lorsque des informations toxicocinétiques et/ou toxicodynamiques sont prises en compte ou en appliquant par exemple, un ajustement allométrique.

Lorsqu'un modèle PBPK est disponible, ce qui reste rare, le facteur est égal à 1 ou 3 en fonction des données de toxicodynamie disponibles (ex : pour le chlorure de vinyle, l'US EPA a appliqué un UF_A de 3 car les données de toxicodynamie ne sont pas suffisamment renseignées).

Les valeurs utilisées en pratique sont résumées dans le tableau suivant.

Valeurs de UF_A utilisées en pratique (Afsset, 2010)

| UF_A | | Valeur numérique |
|----------------------------|--|-----------------------------|
| Composante toxicocinétique | Absence de données | 3 |
| | Une partie des données identique (absorption, distribution, élimination, etc.) | 1 à 3 |
| | Ensemble des données sensiblement identique chez l'animal et l'homme ou application d'un ajustement allométrique | 1 |
| | Modèle PBPK renseigné | 1 |
| | Utilisation d'une étude humaine | Pas d'application de UF_A |
| Composante toxicodynamique | Absence de données | 3 |
| | Ensemble des données identique chez l'animal et l'homme | 1 |
| | Homme moins sensible | 1 |
| | Utilisation d'une étude humaine | Pas d'application de UF_A |

Facteur d'incertitude interindividuel (UF_H)

En théorie :

Le facteur d'incertitude interindividuel est appliqué pour transposer les données à l'ensemble de la population humaine lorsque l'étude a été réalisée sur un groupe restreint (exemple d'une étude réalisée en milieu professionnel), ou chez l'animal (dont la variabilité interindividuelle est réduite). Ce facteur permet de tenir compte des populations sensibles (enfants, personnes âgées, femmes enceintes, etc.) et des différences de réponse toxicocinétique (polymorphisme enzymatique par exemple) ou toxicodynamiques (différence de nombre de récepteurs à la cible par exemple). Il faut noter que l'application de ce facteur ne vise pas les sujets dits « hypersensibles ».

Renwick a démontré que des facteurs de 4 et de 3 couvraient respectivement les différences de toxicocinétique et de toxicodynamie dans la population adulte saine (Renwick, 1991). L'OMS a proposé un facteur 3,16 pour la composante toxicocinétique et un facteur 3,16 pour la composante toxicodynamique en précisant que les données n'étaient pas suffisantes pour identifier deux sousfacteurs différents (IPCS, 1994).

Des études ont estimé la validité du facteur de 3,16 pour les différences toxicocinétiques, en utilisant des données humaines sur la cinétique de certains médicaments métabolisés par le cytochrome P450 1A2 (Renwick *et al.*, 2000a, 2000b ; Dorne *et al.*, 2001, 2002 ; Walton *et al.*, 2001). 99 % de la population adulte saine serait couverte par ce facteur mais il ne s'appliquerait pas aux femmes enceintes, aux personnes âgées, aux enfants ou encore aux patients atteints de maladies hépatiques.

En 2003, le Kemi⁵⁶ a proposé une série de facteurs reflétant les différences de sensibilité d'un individu à l'autre. Ainsi, il est déterminé que l'âge, le polymorphisme génétique, le genre, les

⁵⁶ KEMI : Kemikalieinspektionen (Inspection des substances chimiques)

pathologies et le mode de vie influent de manière significative sur la variabilité d'un individu à l'autre. Le KEMI propose qu'un facteur UF_H de 3 à 5 pour la toxicocinétique soit utilisé pour tenir compte de la variabilité de sensibilité dans la population adulte saine, et que le facteur UF_H de 3,2 (3,16) pour la toxicodynamie soit conservé en l'absence de connaissances suffisantes à ce sujet. Le KEMI propose ainsi l'application d'un facteur UF_H global de 10 à 16 ne couvrant pas l'ensemble des sous-populations identifiées comme à risque (KEMI, 2003).

Selon l'UBA⁵⁷ et l'US EPA, l'application d'un facteur d'incertitude supplémentaire pour les enfants est préconisée pour les effets cancérogènes et mutagènes combinés (UBA, 2001 ; US EPA, 2005b). Ce facteur, d'une valeur de 10, peut être directement appliqué sur la VTR (ou la MOEref) et permet de prendre en compte l'existence d'une susceptibilité accrue des enfants exposés à des substances cancérogènes et mutagènes, dès le plus jeune âge.

En pratique :

L' UF_H est égal à 10 dans le cas de VTR (ou MOEref) construites à partir d'études animales. Lorsque des données utilisées sont humaines, elles sont fréquemment d'origine professionnelle et le facteur 10 est, dans ce cas, le plus souvent respecté pour prendre en compte les populations sensibles.

Pour quelques substances, les données proviennent d'études conduites chez des groupes d'individus sensibles et dans ce cas, le facteur est réduit à 3 voire 1 s'il s'agit de populations hypersensibles spécifiquement à la substance étudiée.

Concernant l'application du facteur d'incertitude spécifique aux enfants, il n'est quasiment jamais utilisé en pratique. L'US EPA l'a utilisé lors de la construction d'une VTR pour le chlorure de vinyle, substance pour laquelle les enfants constituent une population sensible. Néanmoins, son application semble relever d'un processus décisionnel de gestion et n'entre pas dans le cadre du processus de construction de VTR cancérogènes (ou de MOEref).

Facteur d'incertitude pour l'application d'un LOAEL ou d'une BMD/BMC (UF_L)

En théorie :

Ce facteur d'incertitude est appliqué lorsque l'étude n'a pas mis en évidence de NOAEL et qu'un LOAEL a été appliqué. Il peut également être utilisé lorsqu'une BMD est appliquée. Dans le cas de VTR cancérogènes, ce facteur est appliqué pour la construction d'une VTR à seuil établie pour un effet précurseur non cancérogène.

En pratique :

La valeur du facteur UF_L (pour l'utilisation d'un LOAEL ou d'une BMD) est le plus souvent de 3 ou 10 mais il existe peu de justification quant au choix de ces valeurs. Elle est laissée au jugement d'experts en fonction du type d'effet et de la relation dose-réponse. L'analyse des VTR existantes élaborées par l'US EPA démontre une hétérogénéité d'application de la valeur numérique (UF_L allant de 1 à 10).

Facteur d'incertitude subchronique à chronique (UF_S)

En théorie :

Ce facteur d'incertitude est appliqué lorsque la dose critique a été déterminée à partir d'études subchroniques et que la VTR (ou la MOEref) s'applique pour des expositions chroniques. L'application de ce facteur suppose que l'effet observé lors d'expositions subchroniques l'est également pour des expositions chroniques, à plus faible dose et que l'incidence ou la sévérité de l'effet augmente avec la durée de l'exposition (Malkiewicz *et al.*, 2009). Dans le cas de VTR cancérogènes, ce facteur peut être appliqué pour la construction d'une VTR à seuil établie pour un effet précurseur non cancérogène, défini à partir d'études subchroniques.

⁵⁷ UBA : *Umwelt Bundesamt* (Bureau fédéral de l'environnement allemand)

En pratique :

Les valeurs numériques du facteur UF_s prend généralement les valeurs de 3 ou de 10, sans justification concrète. Cette application est donc laissée au jugement d'experts au cas par cas. Dans le cas du choix d'un effet précurseur du cancer, de par la relation dose-réponse de cet effet, il n'apparaît pas forcément pertinent de l'appliquer.

Facteur d'incertitude pour l'insuffisance de données (UF_D)

En théorie :

Ce facteur n'est pas systématiquement utilisé. Il tient compte de l'exhaustivité des données collectées pour la substance étudiée et reflète un manque de connaissances, à un moment donné, pour un type d'effet par exemple. La relation dose-effet qu'il est possible de décrire pour la substance d'intérêt apparaît alors incomplète.

En pratique :

Le facteur UF_D est généralement compris entre 3 et 10, mais aucune règle ne fixe la valeur à appliquer en fonction des données. Cette application est donc laissée au jugement d'experts.

Notes
