

COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

Président : Robert GARNIER (CAPTV Paris) ; Vice-président : Philippe SAVIUC (CTV Grenoble)

Secrétariat scientifique : Frédéric de BELS, Sandra SINNO-TELLIER (InVS)

CAPTV Angers, CAPTV Bordeaux, CTV Grenoble, CAPTV Lille, CAPTV Lyon, CAPTV Marseille, CAPTV Nancy, CAPTV Paris,
CTV Reims, CAPTV Rennes, CTV Rouen, CAPTV Strasbourg, CAPTV Toulouse, MSA
Afsaps, Anses, InVS, DGS

Formamide et articles susceptibles d'en contenir : cas d'exposition présents dans la base nationale des cas d'intoxication

**Rapport fait en réponse à la saisine de la
Direction de l'évaluation des risques de l'Anses**

Mars 2011

Rapporteurs :

Robert Garnier (CAPTV de Paris)

Jacques Manel (CAPTV de Nancy)

Groupe de travail « Produits chimiques »

Président : Patrick Nisse (CAPTV Lille)

Secrétariat scientifique : Cécilia Solal (Anses)

Experts : Jean-Luc Bourrain (CHU Grenoble), Dominique Dupas (CPPE Nantes), Robert Garnier (CAPTV Paris),
Michel Guerbet (Université Rouen), Jean-Pierre Lepoittevin (Université Strasbourg), Isabelle Lopez (CAPTV Rennes),
Stéphane Malard (INRS), Jacques Manel (CAPTV Nancy), Sandra Sinno-Tellier (InVS),
Christophe Rousselle (Anses), François Testud (CAPTV Lyon)

Contributions

Ce travail a été rendu possible du fait de l'enregistrement par les centres antipoison et de toxicovigilance des données de l'activité quotidienne de réponse aux demandes de prise en charge et de suivi de dossiers.

L'identification des préparations présentes dans la Base nationale des produits et compositions (BNPC) contenant du formamide a été effectuée par Jacques Manel (CAPTV de Nancy).

L'extraction des cas de la Base nationale des cas d'intoxication (BNCI) a été effectuée par Julie Leclert (CAPTV de Paris).

Validation

Ce rapport a été :

- relu par le GT « Produits chimiques » du CCTV le 7 mars 2011
- validé par la cellule opérationnelle le 11 mars 2011
- validé par le CCTV le 11 mars 2011

Diffusion

CAPTvs, Anses, Afssaps, InVS, DGS, DGCCRF, MEEDDM

SOMMAIRE

RESUME	4
1. CONTEXTE	5
2. MATERIEL ET METHODES	5
3. RESULTATS	6
3.1. INTERROGATION DE LA BNPC	6
3.2. INTERROGATION DE LA BNCI ET DE CIGUE	6
4. DISCUSSION	10
5. CONCLUSIONS	11
6. REFERENCES	12
7. ANNEXES	13
ANNEXE 1. COURRIER DE SAISINE DU CCTV.....	13
ANNEXE 2. BASE DES CAS D'INTOXICATION : ANTERIORITE DES DONNEES PAR CENTRE ANTIPOISON	15

RESUME

Par arrêté du 14 décembre 2010, le secrétaire d'état en charge de la consommation a décidé de suspendre, pour une durée de trois mois, la commercialisation des jouets en mousse dits « tapis-puzzles », susceptibles de contenir du formamide (CAS n° 75-12-7). Le 23 décembre 2010, la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) a saisi l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) afin notamment d'identifier les préparations (mélanges), articles et produits de consommation contenant du formamide et susceptibles d'être à l'origine d'une exposition de la population générale. Dans ce contexte, l'Anses a demandé au Comité de coordination de toxicovigilance (CCTV) de recenser les produits commerciaux enregistrés dans la Base nationale des produits et compositions (BNPC) du réseau des Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) et contenant du formamide, d'analyser les cas d'exposition au formamide présents dans la Base nationale des cas d'intoxication (BNCI) et de lister les homologues du formamide. L'ensemble de ces travaux a dû être réalisé avant l'expiration de la période de retrait du marché des jouets en mousse.

En réponse à cette demande, la BNPC et la BNCI du réseau des CAPTV, ainsi que la base Cigue du CAPTV de Lille ont été interrogées pour la période janvier 1999 - décembre 2010. L'interrogation des bases de produits et compositions a permis de sélectionner les préparations contenant du formamide ou un homologue du formamide. L'interrogation des bases de cas d'exposition a permis de dénombrer pendant les périodes définies plus haut, les cas d'exposition au formamide ou aux préparations susceptibles d'en contenir.

L'interrogation de la BNPC n'a identifié que deux préparations commerciales contenant du formamide dont une seule est toujours commercialisée en dentisterie, confirmant un usage actuel en milieu professionnel. L'exposition de la population générale n'est, en principe, susceptible de résulter que de la persistance de résidus du solvant utilisé pour la production de certains articles, essentiellement des pièces en matière plastique.

Les cas d'exposition identifiés sont :

- des cas avérés d'exposition professionnelle : projections cutanées ou oculaires, fuites atmosphériques, généralement bénins ; expositions de femmes enceintes en début de grossesse ;
- des suspicions d'exposition en lien avec le contexte du retrait du marché des « tapis-puzzle », pour lesquelles l'exposition au formamide est incertaine. Un seul des cas est symptomatique. Il est douteux que les manifestations observées aient résulté d'une exposition au formamide libéré par le jouet ; dans aucun des cas impliquant un « tapis-puzzle », il n'est signalé l'odeur ammoniacale caractéristique du solvant, ce qui indique une absence d'exposition ou une exposition faible.

En l'absence de données quantifiées précises sur les expositions au formamide susceptibles de résulter de l'utilisation de « tapis-puzzle », il n'est pas possible d'évaluer les risques liés à l'emploi de ces jouets pour les enfants et pour leur entourage, en particulier pour les femmes enceintes, mais ils sont probablement faibles ou très faibles.

Considérant ces informations ainsi que l'ensemble des données issues de la littérature scientifique sur la toxicité du formamide, il est recommandable de :

- augmenter le temps de désorption des articles plastiques après la fabrication et avant le conditionnement en emballage ;
- documenter tous les cas d'exposition avérée au formamide ou aux préparations en contenant, à leurs vapeurs ou leurs aérosols, par la recherche systématique de signes d'irritation et d'effets systémiques, en particulier hématologiques et rénaux ;
- d'assurer un suivi médical attentif de toutes les femmes exposées pendant leur grossesse, jusqu'au terme de cette dernière.

1. Contexte

Dans l'Union européenne, le formamide (CAS n° 75-12-7) est classé comme une substance toxique pour la reproduction 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 (catégorie 1B du règlement CLP 1272/2008, applicable depuis le 1^{er} décembre 2010).

Par arrêté du 14 décembre 2010, le secrétaire d'état en charge de la consommation a décidé de suspendre, pour une durée de trois mois, la commercialisation des jouets pour enfants en mousse dits « tapis-puzzles », susceptibles de contenir du formamide. Cette décision fait suite à l'annonce, le 10 décembre 2010, par le ministre belge en charge de la protection des consommateurs, du retrait de ces articles, en raison d'analyses mettant en évidence des niveaux trop élevés de substances dangereuses dans les « tapis-puzzles », en particulier de formamide.

La Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) a été chargée de conduire une campagne de prélèvements et d'analyses des « tapis-puzzles » qui ont été commercialisés en France avant la suspension de leur mise sur le marché.

Parallèlement, le 23 décembre 2010, la DGCCRF a saisi l'Anses notamment afin :

- d'identifier, avant l'expiration de la période de suspension de la commercialisation des « tapis-puzzles », les préparations (mélanges), articles et produits de consommation contenant du formamide et susceptibles d'être à l'origine d'une exposition de la population générale,
- de réaliser une revue synthétique des effets sanitaires du formamide.

Dans le cadre de cette saisine, le 6 janvier 2011, l'Anses a demandé au réseau des Centres antipoison et de toxicovigilance de :

- recenser les produits commerciaux enregistrés dans la Base nationale des produits et compositions (BNPC) et contenant du formamide, en indiquant leurs usages ainsi que les proportions ou concentrations impliquées et la date d'enregistrement des produits ;
- analyser les cas d'exposition au formamide présents dans la Base nationale des cas d'intoxication (BNCI),
- lister les homologues du formamide pour lesquels il serait possible d'observer des usages concomitants ou des effets toxicologiques similaires.

En réponse à la demande de l'Anses (annexe 1), les bases de données des CAPTV ont été interrogées.

2. Matériel et méthodes

Les bases nationales des produits et compositions (BNPC) et des cas d'intoxication (BNCI) du réseau des CAPTV ont été interrogées pour 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 pour la période 1988 – 2009. Les CAPTV alimentant les bases et l'antériorité de leurs données sont présentés en annexe 2.

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 : N-méthylformamide, N,N-diméthylformamide et vinylformamide.

L'interrogation des bases de cas d'exposition a permis de dénombrer au cours des périodes définies plus haut, les cas d'exposition au formamide, aux préparations en contenant ainsi qu'aux articles susceptibles d'en contenir (jouets en mousse).

3. Résultats

3.1. Interrogation de la BNPC

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 et 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 [CAS n° 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],
 - o N-hydroxyméthylformamide [13052-19-2] susceptible de se dégrader en formamide.

Le formamide n'est retrouvé que dans 2 des 127 313 compositions de produits commerciaux disponibles en BNPC :

- un produit insecticide présent sur le marché de décembre 1969 à décembre 2003, sous la forme d'une suspension aqueuse d'huile minérale. 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. Quarante-quatre (44) 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 1 seule 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 2 mélanges biocides à usage industriel.

3.2. Interrogation de la BNCI et de Cigue

Vingt-neuf (29) dossiers concernant le formamide ou des articles susceptibles d'en contenir ont été identifiés dans les bases de cas d'exposition.

Neuf (9) étaient des demandes d'informations, sans cas d'exposition associé et vingt (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. Deux (2) des 20 dossiers étaient un doublon (notification du même cas à deux centres). Un dossier rapporte 2 cas d'exposition.

Ainsi, dix-neuf (19) cas d'exposition au formamide ou à des articles susceptibles d'en contenir sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : 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 ¹
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 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 produit insecticide contenant un peu moins de 3 % de formamide (suspension aqueuse d'huile minérale)	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 produit insecticide contenant un peu moins de 3 % de formamide (suspension aqueuse d'huile minérale)	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

¹ Sur demande du CAPTV ayant notifié ce dossier, le fabricant du tapis-puzzle incriminé a réalisé un dosage de formamide sur des tapis-puzzle neufs de la même référence.

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

Sept (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 (1). 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 (2) 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 (3) femmes enceintes ont été professionnellement exposées au formamide en début de grossesse, l'une d'entre elles 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 (4) 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.

4. Discussion

Aux températures ambiantes habituelles, le formamide est un liquide visqueux, incolore et d'odeur légèrement ammoniaquée (2,3). Il est miscible à l'eau et à de nombreux solvants organiques. Il est peu volatil à température ambiante, compte tenu de sa faible pression de vapeur saturante (8).

Il est principalement utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour la synthèse des composés hétérocycliques, à la fois comme intermédiaire de synthèse et comme solvant, et dans la fabrication et la transformation de diverses matières plastiques, notamment pour ses propriétés antistatiques (9). C'est ce dernier emploi qui pourrait expliquer qu'il ait été présent dans les « tapis-puzzles », probablement du fait d'un temps de désorption trop bref, en fin de production, avant l'emballage. Enfin, au cours de la dernière décennie, le formamide a été détecté dans l'encre de marqueurs distribués en Amérique du nord (4).

En raison de son classement en catégorie 2 (1B, CLP) des agents toxiques pour le développement fœtal dans l'Union européenne, il n'est plus employé dans des produits destinés à la population générale (la préparation commerciale impliquée dans 2 cas d'exposition d'enfants de cette série a été retirée du marché en 2003). Les données des centres antipoison et de toxicovigilance confirment la rareté de son utilisation dans des préparations commerciales et un emploi professionnel prédominant (en termes d'individus exposés) dans les laboratoires.

Les caractéristiques physiques du formamide laissent prévoir un passage facile à travers toutes les membranes biologiques, mais les données disponibles sur son absorption systémique sont très minces. De même, son métabolisme et sa cinétique d'élimination sont mal connus ; des études conduites chez le rat et le lapin indiquent qu'une fraction importante de la dose absorbée n'est pas métabolisée et est éliminée inchangée, dans les urines (2).

Le formamide est irritant pour la peau en cas de contact prolongé, et pour les muqueuses, même quand ce contact est bref (2,3,5). L'absence de signe d'irritation dans presque tous les cas de la série des CAPTV (à l'exception du seul cas de projection oculaire) confirme que l'exposition était faible. Expérimentalement, le formamide n'est pas sensibilisant (2,3,5). L'exposition répétée au formamide n'a généralement pas produit de lésions viscérales chez le rat, la souris ou le lapin (2,3,5) ; une augmentation de l'hématocrite, des concentrations des hématies circulantes et de l'hémoglobine sont décrites, après l'administration répétée de fortes doses, chez le rat ; dans la même espèce, des effets toxiques tubulaires rénaux ont également été rapportés, après des expositions répétées par voie respiratoire. Il n'y a pas de données publiées sur les effets de l'exposition unique ou répétée au formamide, chez l'homme.

Chez l'animal, les doses minimales ayant produit des effets néfastes sont de :

- 113 mg/kg/j pour les expositions de brève durée (≤ 4 semaines), 40 mg/kg/j pour les études de toxicités subchronique et chronique, quand la voie orale était utilisée ;
- 600 mg/kg/j pour les expositions de brève durée et 300 mg/kg pour les études de toxicité subchronique utilisant la voie cutanée.

La concentration maximale sans effet, chez le rat, en cas d'exposition répétée, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 2 semaines était de 190 mg/m³ (100 ppm).

La faiblesse des expositions observées dans la série des CAPTV explique qu'aucun effet indésirable ne soit rapporté, dans la plupart des cas. Dans le seul de la série qui soit symptomatique, des troubles digestifs sont apparus 36 heures après le début d'une possible exposition au formamide, du fait d'un « tapis-puzzle ». La faiblesse de l'exposition et le caractère atypique des signes de l'intoxication supposée rendent improbable l'existence d'un lien causal entre l'exposition et les effets rapportés.

Le formamide n'a pas produit de mutations dans les souches TA 1535, TA 1537, TA 97, TA 98 et TA 100 de *Salmonella typhimurium*, avec ou sans induction enzymatique ; il n'a pas non plus produit d'effet génotoxique sur cellules ovariennes de hamster chinois en culture. *In vivo*, un test des micronoyaux est négatif chez la souris, dans une étude où le formamide a été administré par voie orale ; il est positif dans une étude antérieure, avec une administration intra-péritonéale du solvant (2,3,5).

La cancérogénicité du formamide a été étudiée chez le rat et la souris, par voie orale (6) ; chez les rats des deux sexes et chez les souris femelles, aucun effet cancérogène n'a été observé ; chez les souris mâles, l'administration répétée de formamide a induit des hémangiosarcomes hépatiques ; cet effet cancérogène était dépendant de la dose. Le mécanisme de cet effet cancérogène n'est pas connu ; il ne semble pas résulter d'un effet génotoxique ; chez les petits rongeurs, des hémangiosarcomes hépatiques et spléniques peuvent faire suite à l'exposition répétée à des agents hémolytiques ; c'est un effet secondaire de l'hémolyse. Cependant, les données disponibles n'indiquent pas d'effet hémolytique associé à l'exposition répétée au formamide.

Dans l'étude de cancérogénicité conduite par le *National toxicology program* américain [NTP] (6), des effets toxiques testiculaires (lésions de l'épithélium germinale) ont été observés chez les rats recevant la plus forte dose (160 mg/kg/j). Plusieurs études, dans plusieurs espèces animales et par plusieurs voies, ont montré que l'exposition au formamide pendant la gestation avait des effets embryotoxiques, foetotoxiques et tératogènes, à des doses sans effet indésirable chez les mères. L'espèce la plus sensible aux effets du formamide sur le développement fœtal est le lapin avec un LOAEL de 79 mg/kg/j et un NOAEL de 23 mg/kg/j, par voie orale (7). Les effets foetotoxiques, embryotoxiques et tératogènes du formamide ont d'ailleurs justifié le classement du formamide dans la catégorie 2 (1B, règlement CLP) des agents probablement toxiques pour le développement fœtal humain, par les experts de l'Union européenne, mais on ne dispose pas d'étude clinique ou épidémiologique des effets de ce solvant sur la reproduction humaine.

Les informations disponibles ne permettent pas d'identifier des NOAEL pour les voies respiratoire et cutanée. Par voie orale, la survenue d'effets sur le développement fœtal a été observée pour des expositions à des doses modérées. Ces informations justifient d'écarter les femmes enceintes de toute exposition directe au formamide dès le début de la grossesse ; c'est d'ailleurs une obligation réglementaire qui implique la nécessité d'un suivi attentif de la grossesse après toute exposition avérée ou probable, même brève, ce qui n'a pu être réalisé dans les 3 cas d'exposition identifiés dans ce travail (p.8).

5. Conclusions

L'interrogation de la BNPC et de Cigue n'a identifié que deux préparations commerciales contenant du formamide dont une seule est encore commercialisée pour un usage en dentisterie, ce qui confirme que cette substance est principalement utilisée en milieu industriel et au laboratoire. L'exposition de la population générale n'est, en principe, susceptible de résulter que de la persistance de résidus du solvant utilisé pour la production de certains articles, essentiellement des pièces en matière plastique.

Les cas d'exposition identifiés dans les bases de données des CAPTV sont :

- des cas avérés d'exposition professionnelle : soit des accidents (projections cutanées ou oculaires, fuites atmosphériques), généralement bénins (le plus grave de cette série est une projection oculaire ayant entraîné une conjonctivite) ; soit des expositions de femmes enceintes en début de grossesse ;
- des suspicions d'exposition du fait de « tapis-puzzle », pour lesquelles l'exposition au formamide est incertaine ; tous ces cas, sauf un, étaient asymptomatiques. Pour le cas symptomatique, il est douteux que les manifestations observées aient résulté d'une exposition au formamide libéré par le jouet ; dans aucun des cas impliquant un « tapis-puzzle », il n'est signalé l'odeur ammoniaquée caractéristique du solvant, ce qui indique une absence d'exposition ou une exposition faible.

En l'absence de données quantifiées précises sur les expositions au formamide susceptibles de résulter de l'utilisation de « tapis-puzzles », il n'est pas possible d'évaluer les risques liés à l'emploi de ces jouets pour les enfants et pour leur entourage, en particulier pour les femmes enceintes, mais ils sont probablement faibles ou très faibles.

L'exposition aiguë et subaiguë de la population générale au formamide résiduel dans les articles en matière plastique, pour la production ou la transformation desquels ce solvant aurait pu être employé, pourrait être prévenue par le respect de temps de désorption suffisants, en fin de fabrication et avant l'emballage.

Pour ce qui concerne les préparations commerciales contenant du formamide, considérant que les propriétés physico-chimiques laissent prévoir une absorption importante, qu'expérimentalement les doses maximales sans effet sont de l'ordre de la dizaine de mg/kg et qu'un millilitre de formamide pèse 1133 mg, que les effets sur le développement fœtal de ce solvant sont bien documentés et qu'en revanche, on ne dispose d'aucune information sur ses effets chez l'homme, il est recommandable de :

- documenter tous les cas d'exposition avérée au formamide ou aux mélanges en contenant, à leurs vapeurs ou leurs aérosols, par la recherche systématique de signes d'irritation et d'effets systémiques, en particulier hématologiques et rénaux ;
- d'assurer un suivi médical attentif de toutes les femmes exposées pendant leur grossesse, jusqu'au terme de cette dernière.

6. Références

- 1 - Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985; 40: 111-118.
- 2 – Formamide – IUCLID Dataset – 2000 : 96 p. <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/iuclid-datasheet/75127.pdf>
- 3 – Formamide – HSDB – 2001, 26 p.
<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+88>
- 4 - US EPA (Agence américaine pour la protection de l'environnement). 2008. Child-Specific Exposure Factors Handbook, 2008. Accès : <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=199243>
- 5 – Evaluation préalable dans le cadre du Défi – Formamide. Environnement-Canada Santé-Canada. http://www.ec.gc.ca/substances/ese/fre/challenge/batch5/batch5_75-12-7.cfm
- 6 - National Toxicology Program (US). 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.
- 7- Merkle J, Zeller H. Studies on acetamides and formamides for embryotoxic and teratogenic activities in the rabbit. *Arzmittelforschung* 1980; 30: 1557–1562.
- 8- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). Formamide. Dangers et usages dans les produits de consommation. Phase d'investigations menée dans un contexte d'urgence. Rapport préliminaire. Mars 2011.
- 9- Institut national de recherche et sécurité (INRS). Note documentaire ND 2329. Utilisation des amides en France. B. Honnert, M. Grzebyk. *Hygiène et sécurité du travail*. 2^{ème} trimestre 2010. 219. p.50-59.

7. Annexes

ANNEXE 1. COURRIER DE SAISINE DU CCTV



Direction de l'Evaluation des Risques



InVS

Monsieur Robert GARNIER

Président du Comité de coordination
de la toxicovigilance
Département Santé-Environnement
12 rue du Val d'Osne
94415 SAINT MAURICE Cedex

Maisons-Alfort, le 06 JAN. 2010

Unités toxicologie et
expologie environnementale

Dossier suivi par :
Guillaume BOULANGER
Matteo REDAELLI

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

E-mail :
Guillaume.boulanger@anses.fr
Matteo.redaelli@anses.fr

N. Réf. :
DG/GB/VQ- 2010

V. Réf. : **N° 006**

Objet : Saisine relative au formamide

Monsieur le Président,

Le secrétaire d'Etat en charge de la Consommation a décidé de suspendre pour une durée de trois mois par arrêté du 14 décembre 2010 la commercialisation des jouets pour enfants en mousse dits « tapis-puzzle » contenant du formamide (n° CAS : 75-12-7). Cette décision fait suite à l'annonce le 10 décembre 2010 par le ministre belge en charge de la Protection des consommateurs d'un retrait de ces articles en raison d'analyses mettant en évidence des niveaux trop élevés de substances dangereuses dont le formamide.

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 (Catégorie 1B du règlement CLP 1272/2008 applicable depuis le 1^{er} décembre 2010).

La Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) a été chargée de conduire une campagne de prélèvement et d'analyse de ces tapis commercialisés jusqu'alors en France.

En parallèle et dans un délai de trois mois (terme de la suspension de la commercialisation de ces jouets en France), la DGCCRF a saisi l'Anses notamment afin d'identifier les préparations (mélanges), articles et produits de consommation contenant du formamide et susceptibles de générer une exposition pour la population générale et de réaliser une revue synthétique des effets sanitaires du formamide.

Ainsi, dans ce cadre, nous souhaiterions recueillir de votre part les éléments suivants :

- Le recensement des 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.

Dans la mesure du possible, nous sollicitons ces informations pour la fin du mois de janvier 2011. Si ces délais sont trop courts pour un traitement satisfaisant de notre demande, nous souhaiterions avoir une date prévisionnelle de rendu des résultats pour pouvoir les intégrer au calendrier de la saison, étant entendu qu'une version finale du rapport Anses est prévue pour la fin du mois de mars 2011.

Les résultats de ce travail pourront être présentés lors du prochain groupe de travail du CCTV sur les produits chimiques en mars 2011.

Mes collaborateurs, Messieurs Guillaume BOULANGER et Matteo REDAELLI sont à votre disposition pour tout échange complémentaire.

Je vous prie de croire, Monsieur le Président, à l'expression de mes salutations distinguées.

Cordialement,

Dominique GOMBERT
Directeur de l'Évaluation des Risques

ANNEXE 2. BASE DES CAS D'INTOXICATION : ANTERIORITE DES DONNEES PAR CENTRE ANTIPOISON

Centre antipoison et de toxicovigilance	Période d'alimentation de la base
Angers	Novembre 1999 – aujourd'hui
Bordeaux	Septembre 2007 – aujourd'hui
Lille	Janvier 1988 - 2009
Lyon	Novembre 1999 – aujourd'hui
Marseille	Janvier 2002 – aujourd'hui
Nancy	Novembre 1999 – aujourd'hui
Paris	Août 1999 – aujourd'hui
Rennes	Janvier 1999 – aujourd'hui
Strasbourg	Février 2007 – aujourd'hui
Toulouse	Janvier 2000 – aujourd'hui