



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique xxx (2007) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'ALLERGOLOGIE
ET D'IMMUNOLOGIE CLINIQUE

<http://france.elsevier.com/direct/REVCLI/>

Revue critique

Le formaldéhyde inhalé et la réponse bronchique

Inhaled formaldehyde and the bronchial response

A. Casset^{a,b}, A. Purohit^a, C. Marchand^c, S. Le Calvé^c, G. Pauli^{a,b}, F. de Blay^{a,b,*}

^a Département de pneumologie, hôpital Lyautey, hôpitaux universitaires de Strasbourg, BP 426, 67091 Strasbourg Cedex, France

^b EA 3771, Inflammation et environnement dans l'asthme, faculté de Pharmacie, université Louis-Pasteur-Strasbourg I, Illkirch, France

^c Centre de géochimie de la surface, CNRS et université Louis-Pasteur, 1, rue Blessig, 67084 Strasbourg Cedex, France

Reçu le 4 octobre 2006 ; accepté le 15 octobre 2006

Résumé

Le formaldéhyde est un polluant chimique du milieu intérieur très ubiquitaire. Les expositions à de fortes concentrations en milieu professionnel ont révélé son caractère irritant et allergisant. Cependant, les taux d'exposition plus faibles en milieu domestique pourraient également avoir un effet sur la santé respiratoire, de façon non spécifique puisque retrouvé également pour d'autres polluants. Une potentialisation de la réponse à l'allergène a été observée sur la sensibilisation chez l'animal et chez des enfants. Cette action a également été retrouvée sur les symptômes respiratoires avec un risque d'asthme augmenté de 39 % pour une exposition au domicile à plus de 60 $\mu\text{g m}^{-3}$. Nous avons récemment pu montrer dans une étude chez des asthmatiques sensibilisés aux acariens que la réponse à l'allergène lors de tests de provocation bronchique était aggravée après une exposition de 30 minutes à 100 $\mu\text{g m}^{-3}$ de formaldéhyde. Toutes les données montrent que la faible exposition au formaldéhyde dans l'habitat est suffisante pour provoquer une sensibilisation mais également une aggravation des symptômes chez les sujets présentant un asthme allergique. Compte tenu des arguments publiés, il conviendrait que soient connues les concentrations de formaldéhyde dans les produits utilisés au sein de l'habitat afin de permettre d'améliorer la qualité de l'air intérieur.

© 2006 Publié par Elsevier Masson SAS.

Abstract

Formaldehyde is a chemical pollutant that is ubiquitous in indoor environments. Exposure to high concentrations in occupational environments has revealed its irritant and allergenic character. However, low levels of exposure in households can likewise have an effect on respiratory health in a non-specific manner, as is equally the case with other pollutants. Augmentation of the response to allergen by formaldehyde has been demonstrated in animals and in children. An effect has also been observed on respiratory symptoms, with the risk of asthma being increased by 39% with domestic exposure to more than 60 $\mu\text{g m}^{-3}$. We have recently been able to show in a study involving mite-sensitized asthmatics that bronchial provocation tests with an allergen are augmented after exposure to 100 $\mu\text{g m}^{-3}$ of formaldehyde for 30 min. All data show that exposure in households to a low concentration of formaldehyde is sufficient to induce sensitization but it can also aggravate symptoms of patients with allergic asthma. Considering the published evidence, it is agreed that the concentrations of formaldehyde in products used in households should be known in order to allow improvement in the quality of indoor air.

© 2006 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Formaldéhyde ; Environnement intérieur ; Allergie ; Asthme

Keywords: Formaldehyde; Indoor environment; Allergy; Asthma

Introduction

Les caractéristiques de l'environnement intérieur ont été modifiées par des changements dans les méthodes de

construction et les matériaux utilisés comme la diminution de l'aération (double vitrage en PVC) ou l'augmentation de l'isolation (fibres de laine de verre ou de roche, mousse urée-formol). Des conditions favorables à l'augmentation des teneurs de polluants chimiques (faible taux de renouvellement de l'air) seraient, de ce fait, exacerbées avec l'émergence d'un syndrome associé : le « syndrome des bâtiments malsains ». Parmi les polluants de l'environnement intérieur impliqués, le

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : frederic.deblay@chru-strasbourg.fr (F. de Blay).

formaldéhyde est universellement rencontré. Il entre dans la composition de résines utilisées pour coller ou agglomérer différents matériaux. Il est également utilisé dans la production de plastiques, de peintures... C'est un polluant chimique caractéristique du milieu intérieur qui a été mesuré à des concentrations variant d'une à quelques dizaines de microgrammes par mètre cube d'air [1,2].

Le formaldéhyde en exposition aiguë ou chronique peut avoir un impact sur la santé respiratoire. Ce composé chimique est irritant et peut être capable d'induire un syndrome d'irritation bronchique, le *Reactive Airways Dysfunction Syndrome* (RADS). Il peut également agir comme agent responsable d'une sensibilisation IgE dépendante mais aussi comme un facteur concomitant capable d'influer la réponse à l'allergène.

1. Le formaldéhyde responsable d'une sensibilisation IgE dépendante

La recherche d'IgE spécifiques permet d'objectiver une éventuelle sensibilisation IgE dépendante au formaldéhyde. Seuls deux sujets parmi 30, présentant des symptômes ORL et exposés à des inhalations de formaldéhyde en milieu professionnel, avaient des RAST positifs pour le formaldéhyde [3]. De façon générale, ces anticorps sont inconstamment retrouvés dans des populations symptomatiques et exposées professionnellement au formaldéhyde. Pour des valeurs d'exposition moindre, comme en milieu intérieur non industriel, la prévalence de sensibilisation au formaldéhyde semble également très faible.

2. Le formaldéhyde responsable d'asthme professionnel

Le diagnostic d'asthme professionnel a reposé sur la réalisation de tests de provocation au formaldéhyde. Ces tests, réalisés dans des chambres d'exposition, ont été principalement décrits dans des études détaillant des cas observés isolés de sujets suspectés d'asthme professionnel au formaldéhyde. Seule une étude épidémiologique auprès de 230 ouvriers exposés professionnellement au formaldéhyde et suspectés de présenter des symptômes respiratoires à cette substance a pu objectiver la fréquence relativement faible de cet asthme puisque 11 sujets sur 230 ont présenté une réaction positive (diminution du débit expiratoire de pointe de plus de 15 % par rapport à la valeur de base) pour une exposition à 2500 $\mu\text{g m}^{-3}$ et un seul après l'exposition à 1200 $\mu\text{g m}^{-3}$ [4].

3. Le formaldéhyde responsable de symptômes pro-inflammatoires

Dans la population générale, les résultats d'études épidémiologiques semblent également montrer un lien entre exposition au formaldéhyde, état pro-inflammatoire et symptômes asthmatiformes. Ainsi, chez des enfants sains, un état inflammatoire « subclinique », apprécié par une augmentation du NO exhalé, a été retrouvé chez les enfants exposés au domicile à une concentration de formaldéhyde supérieure à

60 $\mu\text{g m}^{-3}$ par rapport à ceux exposés à de plus faibles concentrations. De plus, Norbäck et al. ont mis en évidence dans un groupe de 88 suédois une relation significative entre la présence de gênes respiratoires nocturnes et les concentrations de formaldéhyde mesurées au domicile avec un OR de 12,5 (IC 95 %, 2,0-77,9) [5].

Expérimentalement chez l'animal, une exposition chronique à de faibles doses de formaldéhyde (96, 480 et 2400 $\mu\text{g m}^{-3}$, 16 h/j, 5 j/sem pendant 12 semaines) a révélé dans le lavage broncho-alvéolaire (LBA) une diminution significative des taux de *Nerve Growth Factor* (NGF) chez les souris sensibilisées lorsqu'elles étaient exposées à 96 et 480 $\mu\text{g m}^{-3}$, par rapport aux souris sensibilisées contrôles non exposées au formaldéhyde [6]. Cette décroissance n'était pas retrouvée pour la concentration la plus élevée de 2400 $\mu\text{g m}^{-3}$. Ces résultats permettraient de faire un lien entre l'exposition chronique à de faibles doses de formaldéhyde et les altérations neuro-sensoriels retrouvées dans l'hypersensibilité chimique multiple et notamment le caractère multi-organique de la symptomatologie. D'autres études sur les liens entre formaldéhyde et NGF seront nécessaires pour une meilleure compréhension des modulations des interactions neuro-immunes lors de l'exposition à ce composé chimique.

4. Le formaldéhyde responsable de symptômes d'irritation

4.1. Symptômes d'irritation bronchique

Les effets irritants respiratoires d'une substance se caractérisent par une rhinorrhée sans prurit ou éternuements, de la toux, une dyspnée et un sifflement occasionnel qui peuvent apparaître dès la première exposition à une substance à des concentrations élevées. Ce caractère irritant se définit par la disparition rapide des symptômes à l'arrêt de l'exposition.

Ainsi, des études expérimentales chez l'homme sain et/ou asthmatique ont montré les propriétés irritantes du formaldéhyde lors de tests d'exposition à ce composé sans que des marqueurs d'inflammation n'aient été mesurés. Une exposition à 2400 $\mu\text{g m}^{-3}$ de formaldéhyde ne provoquait pas de bronchoconstriction immédiate ou tardive chez des sujets asthmatiques [7]. Néanmoins, les patients décrivaient au moment du test la perception d'une mauvaise odeur, une irritation de la gorge et des yeux. Une exposition à des concentrations supérieures induisait rarement des modifications du calibre bronchique et aucune augmentation de la résistance des voies aériennes n'a pas été observée [8]. Il est important de noter que les concentrations très élevées, généralement utilisées dans ces études, ne reflètent pas l'exposition en environnement intérieur domestique.

4.2. Syndrome d'hypersensibilité chimique multiple

L'exposition chronique à des concentrations plus faibles dans des milieux intérieurs clos non industriels, est suspectée de provoquer une hypersensibilité chimique multiple ou un « syndrome des bâtiments malsains ». Il s'agit de pathologies

très discutées et non reconnues par la plupart des sociétés savantes. Elles regroupent un grand nombre de symptômes : effets neurotoxiques (céphalées, fatigue, baisse de la concentration), irritation des membranes et des muqueuses (oculaire, ORL), symptômes respiratoires (sensation d'oppression, toux, sibilants), symptômes cutanés (rash, prurit, dessèchement), altérations sensorielles (perception accrue ou anormale des odeurs, troubles visuels) [9]. Les polluants les plus fréquemment mis en cause sont les composés organiques volatils (COV) et notamment le formaldéhyde. Les observations d'études épidémiologiques auprès d'employés de bureau montraient une fréquence plus élevée de sensation d'irritation oculaire, de sensation d'irritation de la gorge, de fatigues parmi les employés exposés à des concentrations plus élevées de formaldéhyde sur le lieu de travail.

Au vu des résultats des études cliniques, il semble peu probable que le formaldéhyde soit à lui seul responsable de bronchoconstriction chez des sujets exposés en environnement domestique [8]. Son caractère irritant est toutefois fortement perçu pour des concentrations élevées, tandis que l'exposition à des concentrations plus faibles de formaldéhyde semble jouer un rôle plus insidieux en raison de son caractère pro-inflammatoire. L'air intérieur étant un milieu complexe formé d'une grande diversité de substances chimiques et biologiques, il semble de plus en plus nécessaire de se pencher sur les interactions possibles entre les différents constituants. Ainsi, l'inhalation concomitante de formaldéhyde et d'aéro-allergènes pourrait avoir un impact sur la réponse à l'allergène comme cela a été montré pour d'autres polluants chimiques comme l'ozone (O_3) ou le dioxyde d'azote (NO_2).

5. Le formaldéhyde, co-facteur de la réponse à l'allergène

5.1. Le formaldéhyde comme co-facteur de la sensibilisation IgE dépendante

L'exposition concomitante à un allergène et à de faibles doses de formaldéhyde affecterait diverses fonctions immunes chez l'animal. Ainsi, dans un modèle expérimental de sensibilisation du cobaye à l'ovalbumine par inhalation, une exposition à des concentrations de 156 et 300 $\mu g\ m^{-3}$ de formaldéhyde gazeux (8 h/j pendant 5 jours) provoquait une augmentation significative de la sensibilisation à l'ovalbumine inhalée par rapport aux animaux contrôles non exposés à la substance chimique [10]. Des résultats similaires, retrouvés chez la souris, montraient également que la facilitation de la sensibilisation aux allergènes nécessitait une voie d'entrée pulmonaire pour le polluant chimique et pour l'allergène.

Ces données expérimentales semblent pouvoir être transposées à l'homme. En effet, une étude épidémiologique auprès de 148 enfants retrouvait une plus grande fréquence de sensibilisation aux pneumallergènes domestiques parmi les enfants atopiques exposés au domicile à des concentrations de formaldéhyde supérieures à 50 $\mu g\ m^{-3}$ [11].

5.2. Le formaldéhyde comme facteur aggravant de la réponse bronchique à l'allergène

5.2.1. Données fondamentales

Les effets du formaldéhyde sur les acteurs cellulaires de la réponse inflammatoire impliquée dans la physiopathologie de l'asthme ont été montrés *in vitro* par la capacité de cette substance à induire une dégranulation des basophiles ou une libération accrue d'histamine par les mastocytes.

Parallèlement à cette action directe sur certaines cellules inflammatoires, le formaldéhyde modifierait, comme cela a été montré pour d'autres polluants chimiques, l'état et le fonctionnement des cellules épithéliales et endothéliales pouvant entraîner une altération de la barrière épithéliale bronchique qui pourrait ainsi faciliter le passage des allergènes. En effet, lors d'une exposition au formaldéhyde, la clairance mucocilière mesurée sur des épithéliales de grenouille était diminuée et la synthèse des molécules d'adhésion ICAM 1 et VCAM 1 impliquées dans les mécanismes d'adhésion et de recrutements cellulaires pendant la réponse inflammatoire allergique était augmentée [12]. Ces effets pourraient être impliqués dans la potentialisation de la réponse à l'allergène.

5.2.2. Données épidémiologiques

Chez l'homme, une étude épidémiologique transversale cas-témoins sur 192 enfants confirmait le rôle de l'exposition précoce aux polluants chimiques intérieurs comme facteur de risque d'asthme chez le jeune enfant. Des prélèvements, réalisés en hiver et en été dans la chambre et le salon de chaque logement, donnaient des concentrations moyennes de 30,2 et 27,5 $\mu g\ m^{-3}$, respectivement. Les enfants exposés à des concentrations de formaldéhyde supérieures ou égales à 60 $\mu g\ m^{-3}$ avaient un risque augmenté de 39 % de développer un asthme comparé aux enfants exposés à des concentrations plus faibles [13]. De plus, une étude longitudinale en milieu scolaire a mis en évidence une relation entre les concentrations scolaires de formaldéhyde et l'incidence du diagnostic d'asthme.

5.2.3. Données expérimentales

Chez l'animal, une augmentation de dose dépendante de la bronchoconstriction induite lors d'un test de provocation à l'ovalbumine était observée après exposition au formaldéhyde associée à une sensibilisation active à l'ovalbumine [14]. Une exacerbation de la réponse éosinophilique lors de la réaction bronchique à l'allergène a également été observée avec une augmentation locale des concentrations et de l'expression d'IL 5 et de RANTES associée à une infiltration éosinophilique plus intense lors de l'analyse histopathologique des tissus pulmonaires [15].

Nous avons réalisé un protocole expérimental clinique randomisé, croisé et en double aveugle dont l'objectif était d'étudier l'influence de l'inhalation de faibles doses de formaldéhyde, comparables à celles mesurées au domicile, sur la réponse bronchique à l'allergène chez des sujets sensibilisés aux acariens présentant un asthme intermittent [16]. Dix-neuf sujets non-fumeurs ont été inclus. Les patients

ont été exposés soit à $100 \mu\text{g m}^{-3}$ de formaldéhyde gazeux pendant 30 minutes, correspondant à la valeur guide fixée par l'OMS pour les milieux intérieurs clos non industriels [17], soit au placebo. Ils réalisaient immédiatement après l'exposition un test de provocation bronchique (TPB) aux allergènes de *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p). Au domicile, les patients étaient exposés en moyenne à $37,8 \mu\text{g m}^{-3}$ de formaldéhyde et à $1,1 \mu\text{g}$ d'allergène majeur d'acariens Der p 1 par gramme de poussières du matelas, ce qui est très faible.

Lors des tests de provocation bronchique aux allergènes d'acariens, les doses moyennes déclenchant les symptômes (PD_{20} moyennes) étaient de $54,7 \text{ ng}$ de Der p 1 après l'exposition au formaldéhyde et de $73,1 \text{ ng}$ après l'exposition au placebo ($p = 0,05$). Ainsi, une diminution de 25 % de la dose de Der p 1 a été observée lorsque les sujets étaient exposés au formaldéhyde par rapport au placebo. De plus, lors des six heures de suivi après le TPB une réponse retardée plus importante a été observée (diminution maximale du VEMS par rapport à la valeur basale de 15 % après l'exposition au formaldéhyde contre 11 % après le placebo, $p = 0,046$). Ces résultats cliniques semblent montrer que l'inhalation de formaldéhyde à de faibles doses, pouvant reproduire l'exposition au domicile, potentialise la réponse bronchique à l'allergène chez des sujets asthmatiques sensibilisés.

6. Conclusion

L'exposition au formaldéhyde dans les milieux intérieurs clos non industriels ne semble pas être sans impact sur la santé respiratoire comme cela a été suggéré par les résultats d'expositions chroniques à de faibles doses chez l'animal. Nos résultats cliniques chez le sujet asthmatique allergique confirment son rôle potentialisateur de la réponse bronchique à l'allergène à des doses pouvant être retrouvées dans l'habitat. Au vu des différentes études expérimentales et épidémiologiques, il apparaît clairement qu'il existe un lien entre habitat et santé, particulièrement chez les sujets allergiques sensibilisés aux allergènes d'acariens. Ainsi, il conviendrait d'améliorer les partenariats entre professionnels de santé et professionnels du bâtiment. En effet, la complexité de la composition du milieu intérieur résulte de la diversité des matériaux utilisés dans la construction et l'ameublement. Désormais, il apparaît nécessaire que les industriels donnent des informations sur l'émission de formaldéhyde par leurs produits, ce qui permettrait d'améliorer la qualité de l'air intérieur, tout spécialement concernant l'exposition à ce composé chimique. Les médecins quant à eux devront répondre de plus en plus souvent aux questions des patients et des professionnels du

bâtiment sur les liens entre santé et habitat, et sur les méthodes d'amélioration de la qualité de l'air intérieur.

Références

- [1] Observatoire de la Qualité de l'Air intérieur. Rapport exécutif de la phase préparatoire aux premiers résultats de l'étude pilote, 22 Mars 2002:37–38.
- [2] Clarisse B, Laurent AM, Seta N, Le Moullec Y, El Hasnaoui A, Momas I. Indoor aldehydes: measurement of contamination levels and identification of their determinants in Paris dwellings. *Environ Res* 2003;92:245–53.
- [3] Wilhelmsson B, Holmström M. Positive formaldehyde-RAST after prolonged formaldehyde exposure by inhalation. *Lancet* 1987;18:164.
- [4] Nordman H, Keskinen H, Tuppurainen M. Formaldehyde asthma – Rare or overlooked? *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:91–9.
- [5] Norbäck D, Björnsson E, Janson C, Widström J, Boman G. Asthmatic symptoms and volatile organic compounds, formaldehyde, and carbon dioxide in dwellings. *Occup Environ Med* 1995;52:388–95.
- [6] Fujimaki H, Kurokawa Y, Kunugita N, Kikuchi M, Sato F, Arashidani K. Differential immunogenic and neurogenic inflammatory responses in an allergic mouse model exposed to low levels to formaldehyde. *Toxicology* 2004;197:1–13.
- [7] Witek TJ, Schachter EN, Tosun T, Beck GJ, Leaderer BP. An evaluation of respiratory effects following exposure to 2.0 ppm formaldehyde in asthmatics: lung function, symptoms, and airway reactivity. *Arch Environ Health* 1987;42:230–7.
- [8] Sheppard D, Eschenbacher WL, Epstein J. Lack of bronchomotor response to up to 3 ppm formaldehyde in subjects with asthma. *Environ Res* 1984;35:133–9.
- [9] Redlich CA, Sparer J, Cullen MR. Sick-building syndrome. *Lancet* 1997;349:1013–6.
- [10] Riedel F, Hasenauer E, Barth PJ, Koziorowski A, Rieger CH. Formaldehyde exposure enhances inhalative allergic sensitization in guinea pig. *Allergy* 1996;51:94–9.
- [11] Garret MH, Hooper MA, Hooper BM, Rayment PR, Abramson MJ. Increased risk of allergy in children due to formaldehyde exposure in homes. *Allergy* 1999;54:330–7.
- [12] Kim WJ, Terada N, Nomura T, Takahashi R, Lee SD, Park JH, Konno A. Effect of formaldehyde on the expression of adhesion molecules in nasal microvascular endothelial cells: the role of formaldehyde in the pathogenesis of sick building syndrome. *Clin Exp All* 2002;32:287–95.
- [13] Rumchev KB, Spickett JT, Bulsara MK, Phillips MR, Stick SM. Domestic exposure to formaldehyde significantly increases the risk of asthma in young children. *Eur Respir J* 2002;20:403–8.
- [14] Kita T, Fujimura M, Myou Y, Ishiura Y, Abo M, Katayama N, Nishitsuji M, Yoshimi Y, Nomura S, Oribe Y, Nakao S. Potentiation of allergic bronchoconstriction by repeated exposure to formaldehyde in guinea-pigs *in vivo*. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1747–53.
- [15] Sadakane K, Takano H, Ichinose T, Ynagisawa R, Shibamoto T. Formaldehyde enhances mite allergen-induced eosinophilic inflammation in the murine airway. *J Environ Pathol Oncol* 2002;21:267–76.
- [16] Casset A, Marchand C, Purohit A, Le Calvé S, Uring-Lambert B, Donnay C, Meyer P, de Blay F. Inhaled formaldehyde exposure: effect on bronchial response to mite allergen in sensitized patients. *Allergy* 2006;61:1344–50.
- [17] Liteplo RG, Beauchamp R, Meek ME, Chénier R. In: Concise International Chemical Assessment Document 40. Geneva: World Health Organization; 2002. www.who.int.