

**Évaluation préalable pour le Défi concernant le
Formamide**

**Numéro de registre du Chemical Abstracts Service
75-12-7**

**Environnement Canada
Santé Canada**

Août 2009

Synopsis

Les ministres de l'Environnement et de la Santé ont mené une évaluation préalable du formamide, dont le numéro de registre CAS est 75-12-7. Durant la catégorisation des substances inscrites sur la *Liste intérieure*, une priorité élevée a été accordée à l'adoption de mesures à l'égard du formamide dans le cadre du Défi lancé par les ministres, car on considère que le formamide présente un risque d'exposition intermédiaire (REI) pour la population du Canada et que cette substance a été classée par la Commission européenne en raison de sa génotoxicité et de son effet toxique sur le développement. Cette substance ne satisfait pas aux critères de catégorisation écologique relatifs à la persistance, au potentiel de bioaccumulation ou à la toxicité intrinsèque pour les organismes aquatiques. En conséquence, la présente évaluation du formamide sera axée sur les risques pour la santé humaine.

Le formamide peut être libéré dans l'environnement s'il est utilisé comme produit intermédiaire et comme solvant. On l'utilise dans la cristallisation des produits pharmaceutiques, dans la stabilisation du sol, comme solvant dans l'encre et dans la fabrication d'engrais liquide. Il s'agit d'un monomère dans la production de polymères, comme les revêtements antithermique et certains produits d'hygiène et de beauté.

Comme il est principalement utilisé dans le milieu industriel, on ne s'attend pas à ce que la population générale soit exposée au formamide. L'exposition est possible dans le cas des crayons marqueurs, si le formamide a été utilisé comme solvant dans l'encre qu'ils contiennent. Cependant, on ne connaît pas l'étendue de l'utilisation du formamide dans la fabrication de crayons marqueurs au Canada.

En se fondant principalement sur les évaluations de la valeur des données probantes réalisées par d'autres organismes nationaux et internationaux, il appert que la cancérogénécité est un effet critique pour la caractérisation du risque pour la santé humaine que présente le formamide. Dans le cadre d'études de cancérogénécité standard, réalisées sur des rats et des souris au cours d'une période de deux ans, on n'a observé l'apparition de tumeurs que dans un organe (le foie), chez les mâles seulement et exclusivement chez les souris. D'après la valeur probante des données sur la génotoxicité, le formamide n'est pas considéré comme étant mutagène. Bien que le mode d'induction des tumeurs n'ait pas encore été établi ni élucidé, les tumeurs observées sur les animaux de laboratoire ne sont probablement pas causées par une interaction directe avec du matériel génétique.

Il appert que la génotoxicité, les effets toxiques sur le développement et la toxicité hématologique sont des effets critiques non cancérogènes pour la caractérisation du risque pour la santé humaine que présente le formamide. On croit que la population est peu exposée au formamide présent dans l'environnement ou dans les produits de consommation. Une comparaison des niveaux d'effet les plus faibles concernant ces effets

critiques non cancérigènes et de la limite supérieure estimée de l'absorption de formamide se traduit par des marges d'exposition qui sont considérées être suffisantes pour assurer une protection adéquate contre les effets non cancérigènes.

Si l'on considère qu'il existe un seuil pratique de cancérigénicité non mutagène pour le formamide dans les études sur les animaux et que l'on tient compte de l'ampleur des marges d'exposition concernant les effets non cancérigènes, le formamide devrait être 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 humaines.

Il est en outre conclu que cette substance ne pénètre pas dans l'environnement dans des quantités, des concentrations ou des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique ou à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie, sur la base des dangers écologiques et du faible nombre de rejets déclarés de formamide. Le formamide satisfait aux critères de persistance dans l'air, mais ne satisfait pas aux critères de persistance dans le sol ou les sédiments, ni aux critères de persistance ou de bioaccumulation énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation*.

Cette substance fera partie de la prochaine mise à jour de l'inventaire de la *Liste intérieure*. De plus, des activités de recherche et de surveillance viendront, le cas échéant, appuyer la vérification des hypothèses formulées au cours de l'évaluation préalable.

D'après les renseignements disponibles, le formamide ne remplit aucun des critères de l'article 64 de la LCPE (1999).

Introduction

La *Loi canadienne sur la protection de l'environnement 1999* (LCPE 1999) impose aux ministres de l'Environnement et de la Santé de procéder à une évaluation préalable des substances qui satisfont aux critères de la catégorisation énoncés dans la *Loi*, afin de déterminer si ces substances présentent ou sont susceptibles de présenter un risque pour l'environnement ou la santé humaine. À partir des résultats de l'évaluation préalable, les ministres peuvent proposer de ne rien faire à l'égard de la substance, de l'inscrire sur la *Liste des substances d'intérêt prioritaire* en vue d'une évaluation plus détaillée ou de recommander qu'elle soit inscrite sur la *Liste des substances toxiques* de l'annexe 1 de la *Loi* et, le cas échéant, que ses rejets dans l'environnement fassent l'objet d'une quasi-élimination.

En se fondant sur l'information fournie dans le cadre du processus de catégorisation, les ministres ont jugé qu'une priorité élevée aux fins de suivi devait être accordée à un certain nombre de substances, à savoir :

- celles qui satisfont à tous les critères de la catégorisation écologique, y compris la persistance (P), le potentiel de bioaccumulation (B) et la toxicité intrinsèque (Ti) pour les organismes aquatiques qui sont commercialisés ou présentent un intérêt commercial au Canada;
- celles qui satisfont aux critères de la catégorisation pour le plus fort risque d'exposition (PFRE) ou présentent un risque d'exposition intermédiaire (REI) et qui présentent un risque élevé pour la santé humaine à la lumière des classements effectués par d'autres organismes nationaux ou internationaux concernant leur cancérogénéité, leur génotoxicité, leur effet toxique sur le développement ou leur génotoxicité.

En conséquence, le 9 décembre 2006, les ministres ont publié un avis d'intention dans la Partie I de la *Gazette du Canada* (Canada, 2006), dans lequel ils lancent à l'industrie et aux autres intervenants intéressés le défi de fournir, selon un calendrier déterminé, des renseignements particuliers sur les substances qui pourraient servir à étayer l'évaluation des risques. Ces renseignements pourraient aussi servir à élaborer et à évaluer comparativement les pratiques exemplaires de gestion des risques et de gérance des produits pour ces substances jugées hautement prioritaires.

Le formamide a été jugé hautement prioritaire pour l'évaluation des risques qu'il comporte pour la santé humaine, car on considère qu'il présente un risque d'exposition intermédiaire, et il a été classé par un autre organisme sur la base de sa génotoxicité et de ses effets toxiques sur le développement. Le volet du Défi portant sur le formamide a été lancé le 16 février 2008 au moyen d'un avis paru dans la *Gazette du Canada* (Canada 2008). Le profil de cette substance a été publié en même temps. Ce profil présentait l'information technique, obtenue avant décembre 2005, sur laquelle a reposé la catégorisation de cette substance. En réponse au Défi, on a reçu des documents présentant des renseignements.

Même si l'évaluation des risques du formamide pour la santé humaine a été jugée hautement prioritaire, celui-ci ne remplit pas les critères de persistance dans l'eau, les sédiments ou le sol, de potentiel de bioaccumulation ou de toxicité intrinsèque pour les organismes aquatiques. Par conséquent, cette évaluation est axée principalement sur l'information s'appliquant à l'évaluation des risques pour la santé humaine.

Les évaluations préalables effectuées en vertu de la LCPE 1999 portent sur les renseignements essentiels pour établir si une substance satisfait ou non aux critères de toxicité des substances chimiques énoncées dans l'article 64 de la *Loi*, qui se lit comme suit :

64. [...] est toxique toute substance qui pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à :

- (a) avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique;
- (b) mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie;
- (c) constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines. »

Les évaluations préalables mettent en lumière les renseignements scientifiques et présentent les conclusions que l'on peut dégager en intégrant la méthode de la valeur probante et de la prudence.

La présente évaluation préalable prend en considération les renseignements sur les propriétés chimiques, les dangers, les utilisations et l'exposition, y compris ceux fournis dans le cadre du Défi. Des données pertinentes pour l'évaluation préalable du formamide ont été relevées dans des publications originales, des rapports de synthèse et d'évaluation, des rapports de recherche de parties intéressées et d'autres documents consultés lors de recherches documentaires récentes, jusqu'en mai 2009, qui portent sur l'exposition et les effets sur la santé. Les études clés ont fait l'objet d'évaluations critiques; les résultats de la modélisation peuvent avoir été utilisés au moment de tirer des conclusions. L'évaluation des risques pour la santé humaine comprend l'examen de données pertinentes en ce qui concerne l'évaluation de l'exposition (non professionnelle) de la population générale, ainsi que de l'information sur les dangers pour la santé (surtout fondée sur des évaluations réalisées par d'autres organismes selon la méthode de la valeur probante et ayant servi à déterminer le caractère prioritaire de la substance). Les décisions relatives à la santé humaine reposent sur la nature de l'effet critique ou sur l'écart entre les taux d'effet prudents et les estimations de l'exposition, compte tenu de la confiance accordée au caractère exhaustif des bases de données sur l'exposition et les effets, et ce, dans le contexte d'une évaluation préalable. L'évaluation préalable n'est pas un examen exhaustif ou critique de toutes les données disponibles. Il s'agit plutôt d'un résumé de l'information la plus importante sur laquelle se fonde la conclusion.

L'évaluation préalable a été préparée par le personnel du Bureau d'évaluation de risque de Santé Canada et du Programme des substances existantes d'Environnement Canada. Elle intègre les résultats d'autres programmes exécutés par ces ministères. Cette évaluation a fait l'objet d'un examen/consultation écrit indépendant par des pairs. Des commentaires

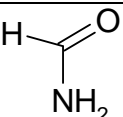
sur les parties techniques concernant la santé humaine ont été soumis par des experts scientifiques, choisis et supervisés par la Toxicology Excellence for Risk Assessment (TERA), parmi lesquels Joan Strawson (TERA), Donna Vorhees, Ph. D. (Science Collaborative – North Shore) et John Christopher, Ph. D. (California Department of Toxic Substances). Bien que des commentaires externes aient été pris en considération, Santé Canada et Environnement Canada assument la responsabilité du contenu final et des résultats de l'évaluation préalable des risques. De plus, une version provisoire de la présente évaluation préalable a fait l'objet d'une consultation publique de 60 jours.

Les principales données et considérations sur lesquelles repose la présente évaluation sont résumées ci-après.

Identité de la substance

Le formamide est un liquide huileux, incolore et hygroscopique (Sax et Lewis, 1987). L'identité de la substance est présentée au tableau 1.

Tableau 1. Identité de la substance – Formamide

N° CAS	75-12-7
Noms NCI	Formamide
Autres noms	méthanamide, amide formique, formiamide
Groupe chimique	Produit chimique organique défini
Sous-groupe chimique	amide aliphatique, carboxamide aliphatique, acide alcanoloïde
Formule chimique	CH ₃ NO
Structure chimique	
SMILES	O=CN
Masse moléculaire	45,04 g/mole

Abréviations : N° CAS, Numéro de registre du Chemical Abstracts Service; NCI, National Chemical Inventories; SMILES, simplified molecular input line entry specification.

Source : NCI 2006

Propriétés physiques et chimiques

Le tableau 2 présente les propriétés physicochimiques du formamide.

Tableau 2. Propriétés physiques et chimiques du formamide

Propriété	Type	Valeur	Température (°C)	Référence
Point de fusion (°C)	expérimental	2.55		Budavari 1996; PhysProp, 2008
Point d'ébullition (°C)	expérimental	210.5		Budavari, 1996
Masse volumique (kg/m ³)		1.1338		Körösi et Kováts, 1981
Pression de vapeur (Pa)	expérimental	8.13 (0,061 mmHG) ¹	25	Daubert et Danner, 1989
Constante de la loi de Henry (Pa·m ³ /mol)	modélisé	1.55×10^{-3}	25	HENRYWIN, 2000
Log K _{oe} (sans dimension)	expérimental	-1.51	(aucune température fournie)	Hansch et coll. 1995
	expérimental	-0.82	25	BASF AG, 1988a
Log K _{co} (sans dimension)	modélisé	0.176		PCKOCWIN 2000
Solubilité dans l'eau (mg/L)	expérimental	1 000 000 (miscible)	25	PhysProp, 2008
pK _a (sans dimension)	expérimental	-0,48 (pour la forme basique)	25	PhysProp, 2008

Abréviations : K_{co}, coefficient de partage carbone organique/eau; K_{oe}, coefficient de partage octanol/eau; pK_a constante de dissociation acide.

¹ La valeur entre parenthèses représente la valeur publiée à l'origine dans la référence.

Sources

On n'a trouvé aucune source naturelle de formamide (Howard, 1993; OCDE, 2007). Cette substance peut être libérée dans l'environnement à la suite de sa fabrication et de son utilisation comme produit intermédiaire et comme solvant (OCDE, 2007).

Utilisations

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

Le formamide est utilisé comme adoucissant dans la production de pâtes et de papiers (OCDE, 2007). Même s'il peut servir d'intermédiaire dans la production de fongicides (OCDE, 2007), son emploi dans les pesticides au Canada n'a jamais été homologué (2008, présentation personnel de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire; non citée comme source de référence).

Le formamide est un 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).

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

Au Canada, le formamide sert d'émulsifiant dans certains liquides en émulsion inverse (ACPP, 2008).

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

Selon les observations faites 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, 2008c). En 2006, quatre entreprises ont signalé, relativement au formamide utilisé au Canada, l'importation 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, 2008c).

Rejet dans l'environnement

Le formamide peut être libéré dans l'environnement au moment de sa fabrication et s'il est utilisé comme produit intermédiaire et comme solvant (OCDE, 2007). On en a détecté une quantité de 2,0 mg/litre dans l'eau de condensat d'une cornue pour schiste bitumineux, mais aucune trace n'a été trouvée dans l'eau de traitement de la cornue. On a détecté du formamide dans les eaux usées d'une usine de production de polyacrylamide ainsi que dans le flux de déchets d'une usine d'acrylonitrile, à la suite du processus de détoxification des eaux usées contenant du cyanure. On peut aussi en trouver dans les flux de déchets, à la suite de l'hydrolyse chimique du cyanure.

Devenir dans l'environnement

D'après les propriétés physiques et chimiques du formamide (tableau 2), les résultats du modèle de fugacité de niveau III (tableau 3) indiquent que le formamide demeurera principalement dans l'eau et dans le sol, selon le milieu où il est rejeté.

Tableau 3. Résultats de la modélisation de la fugacité de niveau III (EQC 2003) pour le formamide

Rejet de la substance dans :	Fraction de la substance répartie dans chaque milieu (%)			
	Air	Eau	Sol	Sédiments
l'air (100 %)	0,161	25,0	74,8	0,0416
l'eau (100 %)	5,34E-6	99,8	0,00248	0,167
le sol (100 %)	0,00128	22,1	77,9	0,0369

Persistance et potentiel de bioaccumulation

Persistance dans l'environnement

Les résultats du test de biodégradabilité (tableau 4) donnent une dégradation variant de 22,6 % à 100 % selon un test MITI (Ministry of international Trade and Industry) de 14 jours, effectué au Japon, et selon un essai de disparition du carbone organique dissous (COD) de 28 jours, respectivement. D'après les critères du MITI, le formamide est classé parmi les substances qui se biodégradent bien (Sasaki, 1978). Ces données d'essai indiquent que, selon le modèle de dégradation ultime, la demi-vie dans l'eau est inférieure à 182 jours (6 mois); en conséquence, la substance est considérée comme non persistante dans ce milieu.

Tableau 4. Données empiriques sur la persistance du formamide

Milieu	Processus du devenir	Valeur pour la dégradation	Paramètres ou unités de la dégradation	Référence
Eau	Biodégradation (test MITI effectué au Japon)	>30	% de DBO; 14 jours; inoculum; boue activée	Sasaki, 1978
Eau	Biodégradation (test MITI effectué au Japon)	>30	% de DBO; 14 jours; inoculum; boue activée	Kawasaki, 1980
Eau	Biodégradation (test MITI effectué au Japon)	22,6; 57,7	% de DBO; 14 jours; inoculum; boue activée	Kitano, 1978
Eau	Biodégradation (essai de disparition du COD)	90–100	% de COD; 28 jours; inoculum; boue activée d'une usine d'épuration des eaux d'égouts	BASF AG, 2003b

Abréviations : DBO, demande biochimique d'oxygène; COD, carbone organique dissous; MIDI, Ministry of International Trade & Industry, Japon.

Bien qu'il existe des données expérimentales sur la dégradation du formamide, une méthode axée sur la valeur probante reposant sur des relations quantitatives structure-activité RQSA (Environnement Canada, 2007) a aussi été utilisée avec les modèles indiqués au tableau 5 pour estimer la dégradation dans l'eau, le sol et les sédiments.

Tableau 5. Données modélisées sur la dégradation du formamide

Processus du devenir	Modèle et base du modèle	Résultat	Interprétation	Demi-vie extrapolée (jours)	Référence ou source de l'extrapolation
Air					
Oxydation atmosphérique	AOPWIN 2000 (jours)	5,348	Biodégradation lente dans l'air	n.d.	n.d.
Eau					
Hydrolyse	HYDROWIN 2000		Hydrolyse très lente	>365	n.d.
Biodégradation (aérobie)	BIOWIN 2000 Sous-modèle 1 : probabilité linéaire	0,9363	Biodégradation rapide dans l'eau	n.d.	n.d.
Biodégradation (aérobie)	BIOWIN 2000 Sous-modèle 2 : probabilité non linéaire	0,9937	Biodégradation rapide dans l'eau	n.d.	n.d.
Biodégradation	BIOWIN 2000	3,0454	La	15	US EPA 2002

Processus du devenir	Modèle et base du modèle	Résultat	Interprétation	Demi-vie extrapolée (jours)	Référence ou source de l'extrapolation
(aérobie)	Sous-modèle 3 : enquête d'expert (biodégradation ultime) (jours)		biodégradation ultime dans l'eau prend des semaines	<60	Aronson et coll. 2006
Biodégradation (aérobie)	BIOWIN 2000 Sous-modèle 4 : enquête d'expert (biodégradation primaire) (jours)	3,9882	La biodégradation primaire dans l'eau prend des jours	2	US EPA 2002
				<60	Aronson et coll. 2006
Biodégradation (aérobie)	BIOWIN 2000 Sous-modèle 5 : MITI, probabilité linéaire	0,7048	Se biodégrade immédiatement dans l'eau	<60	Aronson et coll. 2006
Biodégradation (aérobie)	BIOWIN 2000 Sous-modèle 6 : MITI, probabilité non linéaire	0,8920	Se biodégrade immédiatement dans l'eau	<60	Aronson et coll. 2006
Biodégradation (anaérobie)	BIOWIN 2000 Sous-modèle 7 : probabilité linéaire	0,2682	Biodégradation lente	n.d.	n.d.
Biodégradation	BIOWIN 2000 Conclusion générale	oui	Se biodégrade immédiatement dans l'eau	n.d.	n.d.
Biodégradation (aérobie)	CATABOL ©2004-2008 % DBO (OCDE LG 301C)	100,0	Non persistant dans l'eau	<182	Calcul à partir de la DBO en supposant une cinétique de premier ordre

Abréviations : DBO, demande biochimique d'oxygène; MITI, Ministry of International Trade & Industry, Japon; n.d., non disponible; OCDE LD, Organisation de coopération et de développement économiques, Lignes directrices

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). 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 5,348 jours, en supposant une concentration de radicaux d'hydroxyle de $1,5 \times 10^6$ molécules/cm³ (Leifer, 1993). Cette concentration suppose que la moyenne estimée de la durée du jour globale de 12 heures correspond à celle actuellement recommandée par l'US Environmental Protection Agency (EPA).

On prévoit que le formamide s'hydrolyse très lentement à température ambiante (tableau 5; Hine et coll., 1981) même si le taux d'hydrolyse augmente rapidement en

présence d'acides ou de bases et qu'il accélère davantage à des températures élevées (HSDB, 2008).

Étant donné l'importance écologique du milieu aquatique et le fait que la plupart des modèles accessibles s'appliquent à l'eau, on a principalement examiné la biodégradation dans l'eau. Les résultats du tableau 5 indiquent que l'ensemble des modèles de probabilité en conditions aérobies (sous-modèles BIOWIN 1, 2, 5 et 6) suppose que cette substance se biodégrade rapidement. En réalité, tous les résultats de la probabilité, à l'exception du sous-modèle BIOWIN 7, sont supérieurs à 0,3, une valeur de démarcation proposée par Aronson et coll. (2006) pour identifier les substances dont la demi-vie est supérieure à 60 jours (selon les modèles de probabilité du MITI), et sont supérieurs à 0,5, valeur de démarcation proposée pour les concepteurs du modèle pour la biodégradation rapide ou immédiate. Les résultats du sous-modèle BIOWIN 7 indiquent une plus faible probabilité de dégradation anaérobie, c'est-à-dire que le formamide ne se biodégrade pas rapidement dans des conditions anaérobies. Le résultat du modèle d'enquête sur la biodégradation primaire (sous-modèle BIOWIN 4), qui est de l'ordre de « jours », est réputé correspondre à environ 2,3 jours (US EPA 2002; Aronson et coll., 2006). Quant au résultat de l'ordre de « semaines » obtenu à l'aide du modèle d'enquête sur la biodégradation ultime (sous-modèle BIOWIN 3), il est réputé correspondre à la demi-vie d'environ 15 jours estimée par l'US EPA (2002) et à celle de plus de 60 jours estimée par Aronson et coll. (2006). La conclusion générale de BIOWIN (2000) est que le formamide « se biodégrade immédiatement ».

Le dernier modèle de dégradation, CATABOL (©2004-2008) prévoit une minéralisation complète du formamide sur une période de 28 jours. Ce modèle a prévu un taux de biodégradation de 100 %, d'après le test de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) 301 sur la biodégradabilité immédiate (% DBO). Cela signifierait que le formamide est une substance « non persistante » (Aronson et Howard, 1999) et ayant une demi-vie dans l'eau de moins de 182 jours, en supposant une cinétique du premier ordre.

Dans l'ensemble, les données modélisées et empiriques indiquent une biodégradation rapide du formamide dans l'eau.

D'après les données empiriques et modélisées, et selon un rapport d'extrapolation de 1:1:4 pour une demi-vie de biodégradation eau:sol:sédiment (Boethling et coll. 1995), la demi-vie de biodégradation ultime dans le sol et les sédiments est de moins de 60 jours. Cela indique que le formamide ne devrait pas être persistant dans le sol et les sédiments.

Ainsi, les données empiriques et modélisées (tableaux 5 et 6) prouvent que le formamide ne répond pas aux critères de persistance dans l'eau, le sol ou les sédiments (demi-vie supérieure ou égale à 182 jours dans le sol et l'eau et/ou à 365 jours dans les sédiments) tels qu'ils sont définis dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000). On considère toutefois que le formamide est persistant dans l'air (demi-vie dans l'air d'au moins 2 jours).

Potentiel de bioaccumulation

La valeur modélisée du log K_{oe} de -1,15 pour le formamide (Hansch et coll., 1995) indique que cette substance n'est pas bioaccumulable dans l'environnement (voir le tableau 2 ci-dessus).

Faute de données expérimentales sur le facteur de bioaccumulation (FBA) et le facteur de bioconcentration (FBC) du formamide, une méthode prédictive a été utilisée avec les modèles du FBA et du FBC indiqués au tableau 6. Selon le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000), la mesure des FBA constitue la méthode privilégiée pour évaluer le potentiel de bioaccumulation des substances, et ce, parce que les FBC ne tiennent pas suffisamment compte du potentiel de bioaccumulation des substances par l'alimentation, ce qui prédomine pour des substances ayant un log K_{oe} supérieur à ~4,0 (Arnot et Gobas, 2003).

Tableau 6. FBA et FBC prévus pour le formamide chez les poissons

Organisme d'essai	Paramètre	Valeur en poids humide (L/kg)	Référence
Poissons	FBA	1.0	Arnot et Gobas, 2003 (Gobas, FBA, niveau trophique intermédiaire) ¹
Poissons	FBC	1.0	Arnot et Gobas, 2003 (Gobas, FBC, niveau trophique intermédiaire) ¹
Poissons	FBC	8.91	OASIS Forecast 2005
Poissons	FBC	3.16	BCFWIN 2000

¹ La valeur par défaut « aucun métabolisme » a été utilisée dans ce calcul.

Comme on ne disposait pas de données sur le métabolisme de cette substance, on n'en a pas tenu compte dans les modèles du FBA et du FBC.

Le modèle modifié du FBA de Gobas pour le niveau trophique intermédiaire des poissons a estimé le FBA à 1,0 L/kg, ce qui indique que le formamide n'a aucun potentiel de bioconcentration et de bioamplification dans l'environnement. Les valeurs du FBC calculées à l'aide des modèles ont fourni d'autres preuves corroborant le faible potentiel de bioconcentration de cette substance. Si l'on se fonde sur les valeurs obtenues par modélisation cinétique et les autres valeurs modélisées, le formamide ne répond pas au critère de la bioaccumulation (FBC ou FBA $\geq 5\ 000$) énoncé dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

Possibilité d'effets écologiques nuisibles

Comme il en a été question plus tôt, le formamide ne répond pas aux critères de bioaccumulation énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation*. (Canada, 2000). En outre, le formamide ne répond pas aux critères de persistance dans le sol ou dans l'eau énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000), bien qu'il satisfasse au critère de persistance dans l'air.

Évaluation des effets écologiques

Milieu aquatique

Même si aucune donnée mesurée sur la toxicité aquatique n'était accessible pour la catégorisation du formamide, d'autres recherches ont mis en lumière de nombreuses études sur le sujet, lesquelles sont résumées au tableau 7.

Tableau 7. Données mesurées sur la toxicité aquatique du formamide

Organisme d'essai	Type d'essai	Paramètre	Valeur (mg/L)	Référence
<i>Leuciscus idus</i>	Aigu (96 heures)	CL ₅₀	6 569	BASF AG 1989
<i>Danio rerio</i>	Aigu (96 heures)	CL ₅₀	9 135	Groth et coll. 1994
<i>Chaetogammarus marinus</i>	Aigu (96 heures)	CE ₅₀	19 031	Adema 1982
<i>Daphnia magna</i>	Aigu (48 heures)	CE ₅₀	>500	BASF AG, 1988b
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (renommé <i>Desmodesmus subspicatus</i>)	Aigu (72 heures)	CE ₅₀	>500	BASF AG, 1988c
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (renommé <i>Desmodesmus subspicatus</i>)	Aigu (24 heures)	CE ₅₀	>2 000	Eich et coll. 1997
<i>Lemna minor</i>	Aigu (24 heures)	CE ₅₀	81,2	Eich et coll. 1997
<i>Xenopus laevis</i> (embryons)	Aigu (96 heures)	CL ₅₀	11 400	Dresser et coll., 1992
		CE ₅₀	12 800	

Abréviations : CE₅₀ – Concentration d'une substance dont on croit qu'elle produit certains effets toxiques sublétaux chez 50 % des organismes d'essai; CL₅₀ – Concentration d'une substance jugée létale chez 50 % des organismes d'essai.

L'évaluation du formamide menée par la Commission européenne (ECB, 2000) présentait un certain nombre d'études publiées et inédites sur la toxicité aiguë. La toxicité aiguë du formamide sur l'ide dorée (*Leuciscus idus*) a été évaluée par BASF AG (1989) dans un essai statique sur 96 heures fondé sur la norme industrielle allemande DIN 38412, partie 15. La concentration médiane létale (LC₅₀) obtenue est de 6 569 mg/L. La toxicité du formamide pour les embryons du poisson-zèbre *Danio rerio* a été évaluée par Groth et

coll., 1994, à l'aide d'un test statique. L'administration de formamide a entraîné des anomalies du squelette, une réduction de la taille du cœur et un rythme cardiaque plus lent. La CL₅₀ sur 96 heures était de 9 135 mg/L et la concentration sans effet observé (CSEO) sur 96 heures concernant les effets sublétaux (p. ex., anomalies du squelette, réduction de la taille du cœur et circulation sanguine plus lente) était de 1 080 mg/L.

La toxicité aiguë du formamide sur la puce d'eau (*Daphnia magna*) a fait l'objet d'une étude statique sur 48 heures, conforme à la directive 79/831/EEC, annexe V, partie C. D'après des concentrations nominales, la dose efficace médiane (CE₅₀) sur 48 heures était supérieure à 500 mg/L (BASF AG, 1988b). Les effets toxiques aigus du formamide ont également été testés sur des gamaridés marins *Chaetogammarus marinus* (Adema, 1982). Une CE₅₀ (96 h) de 19 031 mg/L et une concentration sans effet observé de 1 000 mg/L ont été déterminées par calcul.

La toxicité du formamide pour les algues a été étudiée dans deux essais statiques sur 96 heures menés par BASF AG (1988c) sur les algues vertes *Desmodesmus subspicatus*, en respectant rigoureusement la norme industrielle allemande DIN 38412, partie 9. Dans les deux études, les valeurs de la CE₅₀ sur 72 et 96 heures pour le taux de croissance et la biomasse étaient supérieures à la plus forte concentration testée (> 500 mg/L). Par contre, dans le premier test, d'importantes différences sur le plan de la croissance des cellules et de la biomasse ont été observées. Les valeurs de la CSEO sur 72 heures étaient de 15,6 mg/L pour l'intégrale de biomasse et de 125 mg/L pour le taux de croissance. Dans le cas du deuxième test, les valeurs de la CSEO sur 72 heures étaient d'au moins 500 mg/L pour l'intégrale de biomasse et le taux de croissance. La conductométrie des fuites ioniques a été réalisée sur des *Desmodesmus subspicatus* afin de déterminer les dommages aux membranes causées par une exposition au formamide (Eich et coll., 1997). 1997). D'après des concentrations nominales, la CE₅₀ sur 24 heures était supérieure à 2 000 mg/L et la CE₁₀ (concentration effective pour un effet de 10 %) sur 24 heures était de 77,6 mg/L. D'autres mesures des fuites ioniques issues de dommages aux membranes ont été prises sur la macrophyte aquatique *Lemna minor* et il en a résulté une CE₅₀ sur 24 heures de 81,2 mg/L (Eich et coll., 1997).

La longueur du corps et les malformations de croissance chez des embryons de dactyléthres de l'Afrique du Sud (*Xenopus laevis*) ont été mesurées à l'aide d'un test sur 96 heures réalisé par Dresser et coll. (1992). Les valeurs groupées CL₅₀ et CE₅₀ sur 96 heures concernant le taux de mortalité et les malformations correspondaient respectivement à 11 400 mg/L et 12 800 mg/L. La CSEO sur 96 heures concernant la longueur du corps variait de 8 500 à 11 300 mg/L alors que celle concernant les malformations variait de 5 700 à 8 500 mg/L.

Aucune donnée empirique sur la toxicité chronique n'était accessible.

En plus des données empiriques existantes, de nombreuses données modélisées sur la toxicité ont été produites qui ajoutent à la valeur probante concernant le potentiel de toxicité aquatique du formamide. Elles sont présentées dans le tableau 8. Les résultats

modélisés étaient généralement conformes aux données mesurées, à l'exception de TOPKAT (2004) qui prévoyait une toxicité aiguë chez les poissons correspondant à une CL₅₀ de 1.3 mg/L. Ce modèle s'appuie sur une méthode fragmentée pour calculer la toxicité, alors qu'ECOSAR (2004) calcule la toxicité en fonction des régressions du log K_{oe} et de la toxicité.

Tableau 8. Données modélisées sur la toxicité aquatique du formamide

Organisme d'essai	Type d'essai	Paramètre	Valeur (mg/L)	Référence
Poissons	Aigu (96 heures)	CL ₅₀	1,3 ¹	TOPKAT (2004)
Poissons	Aigu (96 heures)	CL ₅₀	82 605	ECOSAR (2004)
Poissons	Aigu (14 jours)	CL ₅₀	84 317,9	ECOSAR (2004)
<i>Daphnia</i>	Aigu (48 heures)	CE ₅₀	267,6	TOPKAT (2004)
<i>Daphnia</i>	Aigu (48 heures)	CL ₅₀	68 977	ECOSAR (2004)
<i>Daphnia</i>	Chronique (16 jours)	CE ₅₀	729,1	ECOSAR (2004)
Crevette	Aigu (96 heures)	CL ₅₀	313 000	ECOSAR (2004)
Algues	Aigu (96 heures)	CE ₅₀	35 031,6	ECOSAR (2004)

Abréviations : CE₅₀ – Concentration d'une substance dont on croit qu'elle produit certains effets toxiques sublétaux chez 50 % des organismes d'essai; CL₅₀ – Concentration d'une substance jugée létale chez 50 % des organismes d'essai.

¹ Valeur déterminante aux fins de catégorisation; valeur critique de la toxicité (VCT) utilisée dans le cadre de cette évaluation.

Autres milieux

Dans une étude de Nicoloff *et al.* (1980) sur des graines sèches de deux variétés d'orge, l'exposition au formamide n'a modifié de manière significative ni la longueur des pousses ni le nombre de mutations de la chlorophylle.

Évaluation de l'exposition de l'environnement

Il n'existe aucune publication canadienne de données sur le formamide.

Dans le cadre de cette évaluation préalable, un scénario d'exposition prudent et générique (Industrial Generic Exposure Tool - Aquatic) a été élaboré en vue d'estimer les rejets dans l'environnement aquatique attribuables à des activités industrielles qui utilisent la substance et la concentration qui en découle dans l'eau (Environnement Canada, 2008a, 2008b). Étant donné l'hydrosolubilité élevée du formamide et l'absence de données publiées, les concentrations environnementales dans les cours d'eau ont été estimées à partir des volumes utilisés déclarés. Aucune information n'était accessible concernant les utilisations par les consommateurs au Canada et, par conséquent, les rejets dans l'environnement attribuables à ces utilisations n'ont pas pu être estimés.

Si l'on suppose une quantité utilisée de 1 200 kg par année, soit la quantité utilisée la plus élevée qu'a déclarée une installation en vertu de l'article 71 de la LCPE (Environnement Canada, 2008c), une perte de 5 % à l'utilisation, une élimination d'environ 16 % lors de

l'épuration des eaux usées (STP, 2001) et un rejet dans un petit cours d'eau « générique », la concentration environnementale estimée (CEE) dans les cours d'eau récepteurs était de 0,0056 mg/L.

Caractérisation du risque écologique

D'après les renseignements disponibles, le formamide n'est pas persistant dans les principaux milieux naturels dans lesquels il a tendance à se répartir (eau et sol) et n'est pas bioaccumulable selon les critères énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000). Bien que le formamide soit persistant (c.-à-d. n'est pas transformé rapidement) dans l'air, il n'y demeure pas. Il se répartit dans le sol et l'eau, milieux dans lesquels il n'est pas persistant.

Les données écotoxicologiques expérimentales indiquent que le formamide ne cause pas de danger important pour les organismes aquatiques à de faibles concentrations. La plus faible valeur modélisée d'écotoxicité aiguë pour les poissons était de 1,3 mg/L (TOPKAT, 2004) et les valeurs mesurées de toxicité aiguë variaient de 81,2 mg/L pour la lenticule mineure *Lemna minor* (Eich et coll., 1997) à 19 031 mg/L pour l'amphipode *Chaetogammarus marinus* (Adema, 1982). Si l'on prend le résultat modélisé de 1,3 mg/L comme valeur critique de la toxicité (VCT) et que l'on applique un facteur d'évaluation de 100 pour tenir compte de la variabilité au sein des espèces et entre celles-ci, l'extrapolation d'une concentration sans effet sur le terrain à partir d'une estimation des effets aigus donne une CESE de 0,013 mg/L.

Si l'on divise la CEE obtenue (0,0056 mg/L) à l'aide de l'outil d'exposition générique industriel – Milieu aquatique (Industrial Generic Exposure Tool – Aquatic) d'Environnement Canada (2008a, b) par la CESE de 0,013 mg/L, on obtient un quotient de risque prudent de 0,43, ce qui indique que le formamide ne causerait probablement pas un risque environnemental important, selon les concentrations environnementales estimées à l'aide de l'information tirée des modèles.

D'après les renseignements accessibles, le formamide ne risque pas d'avoir d'effets écologiques nuisibles au Canada.

Incertitudes de l'évaluation des risques écologiques

Cette évaluation présente une incertitude non négligeable en ce qui concerne le rejet de formamide dans l'environnement au Canada. Bien qu'un sondage ait été mené afin de recueillir des données sur l'utilisation et le rejet (Canada, 2008), le taux de participation de l'industrie était faible. Cette évaluation préalable se fondait sur les renseignements fournis dans le cadre de ce processus, ainsi que sur de l'information issue de la documentation internationale indiquant un faible potentiel de rejet.

Aucune donnée empirique sur la toxicité chronique n'existe concernant cette évaluation. Par conséquent, les calculs de l'évaluation du risque se fondent sur les effets aigus et

réalisés selon l'application de facteurs d'évaluation pertinents. Idéalement, les résultats empiriques sur la toxicité chronique seraient utilisés directement.

En outre, en ce qui concerne l'écotoxicité, le comportement de répartition estimé de cette substance montre que les données accessibles sur les effets ne permettent pas d'évaluer comme il se doit l'importance du sol comme milieu d'exposition clé. En fait, la plupart des données que l'on a trouvées sur les effets portent principalement sur l'exposition des organismes pélagiques, bien que la colonne d'eau ne soit peut-être pas le seul milieu inquiétant, selon les modèles de rejet.

Possibilité d'effets nuisibles sur la santé humaine

Évaluation de l'exposition

Selon une évaluation réalisée par la California Environmental Protection Agency (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 Canada, le formamide est un solvant résiduel de classe 2 (solvants à limiter) utilisé dans la fabrication de produits pharmaceutiques (Santé Canada, 1998a). 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 produits de santé naturels (Santé Canada, 2007) ainsi que dans les médicaments vétérinaires (VICH, 2000).

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

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

Un des premiers rapports indique que l'on a détecté du formamide dans l'encre d'un stylo à pointe en feutre fabriqué en France, selon une concentration atteignant 50 % (Seemann et coll., 1976). En revanche, les stylos préremplis, les stylos géants et l'encre actuellement vendus par Pillar Technologies (2008) ne contiennent pas de formamide.

L'exposition au formamide de la population en général la plus probable serait attribuable à son utilisation dans l'encre hydrosoluble (Annexe 1; 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 (annexe 1). La concentration de formamide dans l'encre était de 20 % et l'on a supposé une absorption à 100 %. 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 « [Traduction] bien que de nombreux consommateurs utilisent des instruments d'écriture qui contiennent du formamide, les niveaux d'exposition individuelle seront probablement inférieurs à ceux dont on a prouvé les effets nocifs ».

Des renseignements plus récents ont été obtenus auprès de l'Art & Creative Materials Institute de Duke University (présentation personnelle à Environnement Canada, 2008; non citée comme source de référence), qui signale que certains marqueurs aux États-Unis contiennent du formamide à des concentrations variant de 10 % à 27,7 %. On a observé que parmi 360 000 articles pour artistes évalués, le formamide était présent dans six gammes de marqueurs et n'était utilisé dans aucun autre type de fournitures d'artistes. Les quantités estimées de formamide auxquelles une personne peut être exposée après avoir utilisé les six marqueurs pendant 8 heures figurent à l'annexe 2. On n'y présente que les expositions aiguës puisque les estimations de l'exposition attribuable à une utilisation journalière se rapprochent davantage de celles de l'exposition professionnelle. En ce qui concerne les six encres, les quantités de formamide auxquelles une personne pourrait être exposée allaient de 22,2 µg/kg-p.c. à 56,4 µg/kg-p.c. par jour. Des valeurs estimatives de l'absorption ont été obtenues chez les enfants de 6 mois à quatre ans, ce groupe d'âge étant considéré comme le plus sujet à une exposition par l'utilisation de marqueurs ou de stylos, qui sont mis dans la bouche notamment (US EPA 2008).

D'après l'information relevée relativement à l'utilisation, il semble que l'exposition au formamide de la population en général se limite à l'utilisation des stylos et des marqueurs à pointe en feutre. Cependant, on connaît mal la portée de l'exposition à cette source puisque l'étendue de l'utilisation du formamide comme solvant dans la fabrication de stylos et de marqueurs vendus au Canada demeure inconnue.

Évaluation des effets sur la santé

L'annexe 3 contient un sommaire de l'information existante concernant les effets du formamide sur la santé.

La Commission européenne a classé le formamide dans la catégorie 2, 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*) (Commission européenne 2000, 2001; ESIS 2009).

Le formamide s'est avéré embryotoxique et tératogène dans plusieurs études sur la toxicité par gavage sur des lapins, des rats et des souris. 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.

Dans les études sur les lapins, les plus faibles doses minimales avec effet nocif observé (DMENO) concernant la toxicité chez les mères, la toxicité chez l'embryon ou le fœtus et la tératogénicité étaient respectivement de 79, 79 et 79 mg/kg p.c./jour (Merkle et Zeller, 1980). L'embryotoxicité et la tératogénicité ont été observées à des doses présentant une toxicité chez la mère (LTP, 1974; Merkle et Zeller, 1980; George et coll., 2002). 2002). Chez les rats, l'embryotoxicité (DMENO = 100 mg/kg-p.c. par jour) a été observée en l'absence de toxicité chez la mère (DMENO = 200 mg/kg p.c./jour pour la toxicité chez la mère) (George et coll., 2000). 2000). Chez les souris, les plus faibles DMENO concernant la toxicité chez les mères, la toxicité chez l'embryon et la tératogénicité étaient respectivement de 396, 198 et 198 mg/kg p.c./jour. L'embryotoxicité et la tératogénicité ont été observées en l'absence de toxicité chez la mère (BASF AG, 1974b; OCDE, 2007). Parmi les animaux, le lapin est l'espèce la plus sensible au formamide en termes de toxicité pour le développement. Par conséquent, la plus faible DMENO par voie orale entraînant un effet toxique sur le développement (toxicité chez la mère, toxicité chez l'embryon ou le fœtus et tératogénicité) est évaluée à 79 mg/kg p.c./jour chez les lapins.

Une embryotoxicité ou une tératogénicité a aussi été observée chez des rats ou des souris de laboratoire par exposition cutanée (Oettel et Frohberg, 1964; Von Kreybig *et al.*, 1968; BASF AG, 1973a, b, 1974c, 1983; Gleich, 1974; Stula et Krauss, 1977). Chez les rats, les plus faibles DMENO concernant la toxicité chez les mères, l'embryotoxicité (mort fœtale précoce) et la tératogénicité (visage déformé ou hémorragie sous-cutanée) étaient respectivement de 600, 600 et 600 mg/kg p.c./jour (Stula et Krauss, 1977). Chez les souris, la plus faible DMENO par voie cutanée concernant l'embryotoxicité était de 300 mg/kg p.c./jour, d'après une augmentation du nombre de cas de mortalité fœtale précoce (Gleich, 1974). Les anomalies fœtales n'ont été observées qu'à une exposition à forte dose (> 2 800 mg/kg p.c./jour) chez les souris (BASF AG, 1973a, b; Gleich, 1974).

La génésotoxicité du formamide a été évaluée à l'aide des protocoles d'étude sur la reproduction continue (Reproductive Assessment by Continuous Breeding, RACB) chez des souris suisses CD-1 exposées à des concentrations de 0, 100, 350 et 750 mg/L (équivalant respectivement à 0, 16 à 32, 48 à 110 et 144 à 226 mg/kg-p.c. par jour) dans l'eau de boisson (Fail *et al.*, 1998). Une génésotoxicité a été observée à une concentration de 144 mg/L (144-226 mg p.c./jour) chez les générations de parents F₀ et d'enfants F₁, et les effets critiques comprennent une diminution du taux de fécondité et une réduction de la taille des portées. Un essai de reproduction croisée indique que la diminution du taux de fécondité peut être attribuable à une déficience du système reproducteur de la femelle. En outre, une diminution de la taille des portées de la génération F₂, une augmentation du nombre de jours nécessaires à la mise bas, une réduction du poids relatif des ovaires et un prolongement des cycles œstraux ont aussi été observés à une concentration de 750 mg/L, après l'accouplement de la progéniture F₁. La dose sans effet nocif observé (DSENO) concernant la génésotoxicité du formamide était de 350 mg/L (48-110 mg/kg-p.c. par

jour), et la DMENO concernant la gènesotoxicité du formamide était de 750 mg/L (144-226 mg/kg-p.c. par jour) pour les deux générations (Fail et coll., 1998).

Récemment, le US National Toxicology program (NTP) a publié des études sur la toxicologie et la carcinogenèse du formamide réalisées sur deux ans dans le cadre d'expériences sur des souris B6C3F1 et des rats F344/N (NTP, 2008). Les résultats des études du NTP n'ont démontré aucune preuve d'activité cancérigène chez les rats mâles et femelles en ce qui concerne le formamide. On a observé chez les souris mâles des preuves manifestes d'activité cancérigène du formamide, fondées sur l'incidence accrue d'hémangiosarcomes dans le foie; chez les souris femelles, les manifestations de l'activité cancérigène sont équivoques, si l'on se fie à l'incidence marginalement accrue d'adénomes ou de carcinomes hépatocellulaires (importantes seulement lorsque l'adénome et le carcinome sont combinés) (NTP, 2008).

Le formamide était cancérigène chez la souris mâle, au niveau du foie. Dans l'étude du NTP, les groupes de 50 souris B6C3F1 mâles et femelles ont reçu une dose de 0, 20, 40 ou 80 mg de formamide/kg p.c. par jour dans de l'eau désionisée, par gavage, à raison de 5 jours par semaine pour un total de 104 semaines. Chez les mâles, l'augmentation du nombre d'incidences d'hémangiosarcomes dans le foie était liée à la dose (respectivement de 1/50, 5/50, 7/50, 8/50 pour 0, 20, 40 et 80 mg/kg p.c. par jour), des augmentations importantes ayant été observées à 40 et à 80 mg/kg p.c. 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) montre une augmentation marginalement importante à une dose de 80 mg/kg-p.c. par jour. Les effets non néoplasiques, y compris la minéralisation des artères, une tunique au niveau des testicules ou une prolifération de cellules hématopoïétiques dans la rate ont été observés chez la souris mâle à une dose de 80 mg/kg-p.c. 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 p.c par jour. Cependant, une incidence accrue d'hyperplasie de la moelle osseuse a été observée chez les rats mâles (NTP, 2008).

Une série d'essais biologiques à court terme 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*, ni dans un essai sur la mutagénicité de la souche *Escherichia coli* WpuvrA pKM101, avec ou sans activation métabolique S9 du foie (Arimoto et coll., Mortelmans et coll., 1986; NTP, 2008). 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 coll., 1994; NTP, 2008). 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-p.c. par jour) par gavage pendant 3 mois (NTP, 2008); cependant, dans une autre étude, une augmentation reliée à la dose du nombre d'érythrocytes polychromatiques contenant des micronoyaux a été observée dans la moelle osseuse de souris exposées au formamide par injection intraopéritonéale à de plus fortes doses (225-1 800 mg/kg-p.c.),

l'importance ayant été notée à des doses d'au moins 900 mg/kg-p.c. (BASF AG, 2001). Toutefois, à une dose de 160 mg/kg-p.c., l'incidence accrue de lésions de plusieurs tissus ou organes et de poids corporels moindres a été observée chez les souris, ce qui laisse entendre que l'induction observée des micronoyaux peut être attribuable aux dommages cellulaires. Dans une épreuve *in vitro* sur la transformation cellulaire, on a observé des résultats négatifs en ce qui concerne les cellules embryonnaires de rats, à de faibles concentrations (0,01-100 µg/mL) (Freeman et coll., 1973), bien qu'une importante augmentation liée à la concentration 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 AG, 2003). D'après la valeur probante des données, le formamide n'est pas considéré comme étant mutagène.

Aucun mode d'action détaillé concernant l'incidence accrue d'hémangiosarcomes et d'autres tumeurs au foie n'a encore été proposé ou élaboré par l'un ou l'autre des organismes de réglementation; l'élaboration et l'analyse du mode d'action ne s'inscrivent généralement pas dans la portée d'une évaluation préalable des risques. Bien que l'on ait insinué qu'il existe une association importante entre la pigmentation des cellules de Kupffer associée à l'hémolyse et l'incidence d'hémangiosarcomes (Nyska et coll., 2004), dans l'étude du NTP, aucune pigmentation hémossidérurie n'a été observée dans la rate ou le foie, ce qui laisse entendre que l'hémolyse pourrait ne pas contribuer à 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 les traces de cancérogénicité ont été observées sur un seul organe (le foie), un seul sexe (mâle) et deux espèces (souris) ainsi que de la conclusion écartant la mutagénicité du formamide.

Quant à la toxicité subchronique et à court terme à doses répétées, les effets principaux observés chez les rats ou les souris comprennent des modifications des paramètres hématologiques, indépendamment de la voie d'exposition. Dans une étude sur la toxicité subchronique, la DMENO par voie orale de 40 mg/kg p.c./jour a été déterminée en fonction des augmentations importantes des valeurs d'hématocrite, des concentrations de l'hémoglobine et du nombre de globules rouges chez les rats F344/N mâles et femelles à qui l'on a administré des doses de 0, 10, 20, 40, 80 ou 160 mg de formamide/kg p.c. par jour par gavage, à raison de 5 jours par semaine pendant 14 semaines. Le nombre de cas de dégénérescence de l'épithélium germinal des testicules et de l'épididyme était considérablement plus élevé chez les mâles ayant reçu la plus forte dose (NTP, 2008). La même DMENO par voie orale de 40 mg/kg p.c./jour a aussi été déterminée en fonction d'une diminution importante des gains de poids chez les souris B6C3F1 mâles à qui l'on a administré des doses de 0, 10, 20, 40, 80 ou 160 mg de formamide/kg p.c. par jour par gavage, à raison de 5 jours par semaine pendant 14 semaines. L'incidence accrue de lésions non néoplasiques (hyperplasie et inflammation) a été observée dans le canal de Wirsung à une dose de 80 mg/kg p.c./jour (NTP, 2008). Dans une étude à court terme, une DMENO par voie orale plus élevée de 113 mg/kg p.c./jour a été établie en fonction de

paramètres hématologiques différents, de la perte de poids, de l'insuffisance des réflexes, de l'atrophie des organes et de la désintégration des tissus (tractus gastro-intestinal, testicules, glande surrénale et reins) chez les rats à qui l'on a administré des doses de 0, 34, 113, 340 ou 1 130 mg/kg p.c./jour de formamide par gavage (BASF, 1978).

En ce qui concerne l'exposition cutanée, la DMENO de 300 mg/kg p.c./jour a été déterminée en fonction des changements hématologiques (augmentation du nombre de globules rouges et de l'hémoglobine) chez les rats ayant reçu une dose topique de 0, 300, 1 000 ou 3 000 mg/kg p.c./jour de formamide pendant 90 jours (BASF AG, 1985a). Selon les doses les plus élevées, des signes cliniques (p. ex., érythème), des effets pathologiques et une incidence accrue d'atrophie bilatérale des tubes séminifères ont été observés (BASF AG, 1985a).

Une seule étude à court terme sur l'inhalation a été signalée. Dans une étude de deux semaines sur l'inhalation, des rats Crl:CD BR mâles exposés au formamide à des concentrations de 0, 190, 930 ou 2 800 mg/m³ (6 heures/jour, 5 jours/semaine). Aux concentrations les plus élevées (2 800 mg/m³), des lésions microscopiques au niveau des reins (nécrose et régénération des cellules épithéliales des tubules rénaux) ainsi qu'une augmentation du poids des reins ont été observées. Une concentration minimale avec effet observé (CMEO) de 930 mg/m³ (500 ppm) a été relevée, selon une diminution importante de la numération plaquettaire (effet hématologique) (Warheit, et coll. 1989).

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 h. La demi-vie d'élimination était d'environ 15 heures chez les rats et de 4 à 6 heures chez les souris (MRI, 1998). Le métabolisme et la distribution du formamide ont été étudiés chez les rats et les souris traités au formamide ¹⁴C par 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 excréments (RTI, 1996). On a indiqué que le cytochrome P450 2E1 était la principale enzyme du métabolisme du formamide (RTI, 1996).

Le niveau de confiance dans la base de données sur la toxicité pour le formamide est considéré comme modéré. Il existe des études à doses orales (toxicité à court terme, subchronique et chronique, cancérogénicité et génotoxicité, gènesotoxicité et effets toxiques sur le développement), bien que les données obtenues par des essais d'exposition par inhalation (cancérogénicité, gènesotoxicité et effets toxiques sur le développement) soient limitées. Les modes d'action concernant la cancérogénicité observée du formamide n'ont pas été élaborés.

Caractérisation du risque pour la santé humaine

En s'appuyant principalement sur des évaluations reposant sur le poids de la preuve réalisées par des organismes internationaux ou d'autres organismes nationaux, la cancérogénicité représente un effet critique du formamide pour la caractérisation des risques pour la santé humaine. Dans des études normales sur 2 ans de la cancérogénicité menées chez des rats et des souris, des tumeurs induites ont été observées sur un seul organe (le foie), un seul sexe (mâle) et deux espèces (souris). D'après la valeur probante des données sur la génotoxicité, le formamide n'est pas considéré comme étant mutagène. Bien que le mode d'induction des tumeurs n'ait pas encore été établi ni élucidé, les tumeurs observées sur les animaux de laboratoire ne sont probablement pas causées par une interaction directe avec du matériel génétique.

Un examen de la classification du formamide fondée sur le poids de la preuve réalisée par la Commission européenne, le classant comme substance de catégorie 2 pour ses effets sur la reproduction et le développement (Commission européenne, 2000, 2001; ESIS, 2009), d'évaluations élaborées par d'autres instances nationales et internationales (DECOS, 1995; OCDE, 2007) et des données pertinentes disponibles, révèle que les effets critiques non cancérogènes pour la caractérisation des risques du formamide sur la santé humaine sont une toxicité reproductive, développementale et hématologique. Par conséquent, les marges d'exposition sont dérivées entre les plus faibles niveaux d'exposition associés à l'induction de ces effets et les estimations de l'exposition de la population au formamide.

D'après l'information obtenue concernant l'utilisation actuelle du formamide au Canada, l'exposition de la population en général devrait se limiter à l'utilisation de stylos ou marqueurs à pointe en feutre, dans lesquels le formamide peut être utilisé comme solvant. Sur la base des renseignements obtenus à propos des marqueurs vendus aux États-Unis, l'absorption maximale prévue chez un enfant (de 6 mois à 4 ans) utilisant un tel marqueur est comprise entre 22,2 et 56,4 µg/kg-p.c. par jour (annexe 2).

En ce qui concerne l'exposition des consommateurs, la voie dermique est le principal mode d'exposition au formamide chez les enfants qui utilisent des marqueurs à pointe feutre. Parmi les effets critiques non cancérogènes (annexe 3), 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 dermique chez l'enfant laisse une marge d'exposition allant de 5 300 à 13 500. Si une DMENO topique à court terme de 600 mg/kg-p.c./jour est utilisée pour le calcul de la marge d'exposition, qui convient mieux au modèle d'exposition par des produits de consommation, la marge d'exposition sera beaucoup plus grande. Puisque l'exposition provenant des milieux naturels n'a pas pu être quantifiée, les marges d'exposition pour les effets non cancérogènes chroniques n'ont pas pu être calculées. Les marges entre les concentrations pour les effets non cancérogènes et l'exposition provenant de milieux naturels devraient

également être importantes. Les marges d'exposition sont jugées suffisamment importantes pour offrir une protection adéquate contre les effets non cancérogènes.

Si l'on considère qu'il existe un seuil pratique de cancérogénicité non mutagène pour le formamide dans les études sur les animaux et que l'on tient compte de l'ampleur des marges d'exposition concernant les effets non cancérogènes, on 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.

Incertitudes de l'évaluation du risque pour la santé humaine

L'évaluation de la cancérogénicité et de la génotoxicité du formamide se fonde principalement sur une étude de la cancérogénicité récemment publiée par le NTP ainsi que sur une petite base de données sur la génotoxicité. Le Bureau des substances existantes continuera de surveiller les développements à l'échelle internationale concernant l'évaluation de la cancérogénicité du formamide. En outre, aucun mode précis d'induction de tumeurs hépatiques chez la souris n'a encore été élaboré. Afin d'élucider le mode d'action de la cancérogénicité, d'autres recherches s'avèrent nécessaires. Parmi les variables confusionnelles, on compte les tumeurs liées au traitement présentes chez les souris mâles, mais absentes chez les souris femelles, et la présence d'hyperplasie de la moelle épinière chez les rats alors que les souris en sont épargnées.

D'après les utilisations actuelles, l'exposition du public en général au formamide devrait être limitée. Même si une exposition cutanée au formamide est possible à la suite d'une exposition à des encres contenant cette substance, l'accessibilité à des stylos ou marqueurs contenant du formamide au Canada demeure inconnue. Au Canada, on n'a pas déclaré l'importation ou l'utilisation de stylos et de marqueurs contenant du formamide selon une concentration supérieure au seuil de déclaration énoncé à l'article 71, soit 1 000 kg/an pour l'utilisation ou 100 kg/an pour l'importation ou la fabrication (Environnement Canada, 2008c).

Conclusion

D'après les renseignements présentés dans la présente évaluation préalable, il est conclu que le formamide ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique, ni à mettre en danger l'environnement essentiel à la vie.

Compte tenu de l'information disponible sur sa capacité de nuire à la santé humaine, il est conclu que le formamide ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

Il est par conséquent résolu que le formamide ne satisfait pas aux critères énoncés à l'article 64 de la LCPE (1999). En outre, le formamide ne satisfait pas aux critères de persistance ou de bioaccumulation énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

Références

[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.

Adema DMM. 1982. Tests et études schématiques menés par MT-TNO en 1980-1981 concernant l'annexe II du Marpol 1973. La Haye (Pays-Bas) : TNO. Rapport n° CL82/14 [cité dans l'OCDE, 2007].

[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.

Arnot, JA, Gobas FA. 2003. A generic QSAR for assessing the bioaccumulation potential of organic chemicals in aquatic food webs. *QSAR Comb Sci* [Internet] 22(3): 337–345. Consultable sur le site <http://www3.interscience.wiley.com/journal/104557877/home> [accès restreint]

Aronson D, Howard PH. 1999. Evaluating potential POP/PBT compounds for environmental persistence. North Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation, Environmental Science Centre. Rapport n° SRC-TR-99-020.

Aronson D, Boethling B, Howard P, W. Stiteler W. 2006. Estimating biodegradation half-lives for use in chemical screening. *Chemosphere* 63: 1953–1960.

Azum-Gelade MC. 1974. Contribution à l'étude du mécanisme d'action toxique du formamide et de ses dérivés N-méthyles et N-éthyles. Thèse. L'Université Paul Sabatier de Toulouse. [cité par l'OCDE, 1990].

BASF AG. 1963. Étude à l'interne. Report on the preliminary industrial toxicology examinations. Test n° XIII/18. Rapport du 3/26/63. Ludwigshafen (DE) : BASF AG [cité dans BIRBRA, 1990; OCDE, 1990].

BASF AG. 1973a. Report on the examination of commercially available ink (black) for teratogenic effects in mice by percutaneous application of the 8th post-coitum. Projet n° XXII/341. Document n° 40-8257003. Washington (DC): US Environmental Protection Agency.

BASF AG. 1973b. Report on the examination of commercially available ink (black) for teratogenic effects in mice by percutaneous application of the 13th post-coitum. Projet n° XXII/341. Document n° 40-8257003. Washington (DC): US Environmental Protection Agency.

BASF AG. 1974a. Bericht über die prüfung von Formamid und Acetamid auf teratogene Wirkung an Ratten nach oraler application. Ludwigshafen (DE): BASF AG, Département de toxicologie. Rapport d'étude non publié numéro XIX/197, 24 septembre 1974.

BASF AG. 1974b. Bericht über die prüfung von Formamid und Acetamid auf teratogene Wirkung an Mäusen nach oraler application. Ludwigshafen (DE): BASF AG, Département de toxicologie. Rapport d'étude non publié numéro XIX/197, 24 septembre 1974.

BASF AG. 1974c. Bericht über die prüfung von formamid auf teratogene wirkung an ratten nach wiederholter, arbeitstaglicher, percutaner application. Ludwigshafen (DE): BASF AG, Département de toxicologie. Rapport d'étude non publié, 24 septembre 1974.

BASF AG. 1978. Bericht über die Toxizität von formamid im 4-wochen-sondierungsversuch an der Ratte. Ludwigshafen (DE): BASF AG. Rapport d'étude non publié numéro XXV/408, 28 mars 1978.

BASF AG. 1983. Lettre de présentation et traduction anglaise du *Report on the examination of formamide for teratogenic effects in rats after oral application*. Wyandotte (MI) : BASF Wyandotte Corporation, 11 janvier 1983. N° NTIS : OTS0512663.

BASF AG. 1985a. Report on the study of the subchronic dermal toxicity of formamide in rats after 3 months' administration. Projet n° 38H0294/8255. Ludwigshafen (DE) : BASF AG, Département de toxicologie. Rapport d'étude non publié numéro 82/294, 25 mars 1985.

BASF AG. 1985b. Report on the study of the subchronic dermal toxicity of formamide in rats after 3 months' administration. Projet n° 38H0400/8431. Ludwigshafen (DE) : BASF AG, Département de toxicologie. Rapport d'étude non publié numéro 84/400, 31 mai 1985.

BASF AG. 1988a. Rapport d'étude non publié numéro 130365/02, 10 août 1988. Ludwigshafen (DE) : BASF AG, Département de chimie analytique. [cité par l'OCDE, 2007].

BASF AG. 1988b. Rapport d'étude non publié numéro 1/0075/2/88-0075/88, 4 mars. Ludwigshafen (DE) : BASF AG, Département d'écologie. [cité par l'OCDE, 2007].

BASF AG. 1988c. Rapport d'étude non publié numéro 2/0075/88 (I), 2 septembre 1988. Ludwigshafen (DE) : BASF AG, Département d'écologie. [cité par l'OCDE, 2007].

BASF AG. 1989. Projet n° 10F0796/885063. Ludwigshafen (DE) : BASF AG, Département de toxicologie. Rapport non publié, 27 octobre 1989. [cité par l'OCDE, 2007].

BASF AG. 2001. Cytogenetic study in vivo with formamide in the mouse micronucleus test, single intraperitoneal administration. Projet n° 26M0896/004160. Ludwigshafen (DE) : BASF AG, Département de toxicologie. Rapport non publié, numéro 00/0896-1. [cité par l'OCDE, 2007].

BASF AG. 2003. The low pH 6.7 in vitro cell transformation assay with formamide in Syrian hamster embryo cell (SHE assay). Projet n° 90M0896/004200. Ludwigshafen (DE) : BASF AG, Département de toxicologie. Rapport non publié, numéro 00/0896-2. [cité par l'OCDE, 2007].

BASF AG. 2003b. Department of product safety, projet n° 00/0896/21/1, 2 oct. 2003, rapport inédit. [cité dans OCDE, 2007]

[BCFWIN] BioConcentration Factor Program for Windows [Modèle d'estimation]. 2000. Version 2.15. Washington (DC): US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. [cité en septembre 2008]. Consultable sur le site <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

[BESC] Bureau européen des substances chimiques. 2000. IUCLID dataset for formamide (n° CAS 75-12-7). Accès : <http://ecb.jrc.it/IUCLID-Data-Sheet/75127.pdf>

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

Bidleman TF. 1988. Atmospheric processes. *Environ Sci Technol* 22: 361–367.

[BIOWIN] Biodegradation Probability Program for Windows [Modèle d'estimation]. 2000. Version 4.02. 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>

Boethling RS, Howard PH, Beauman JA, Larosche ME. 1995. Factors for intermedia extrapolations in biodegradability assessment. *Chemosphere* 30(4): 741–752

Budavari S., éditeur. 1996. The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 12^e édition. Whitehouse Station (NJ): Merck and Co., Inc. p. 640.

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>

Canada. 1999. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*, 1999. L.C., 1999, c. 33. Accès : <http://canadagazette.gc.ca/archives/p3/1999/g3-02203.pdf>

Canada. 2000. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement : Règlement sur la persistance et la bioaccumulation*, C.P. 2000-348, 23 mars 2000, DORS/2000-107. Accès : <http://www.gazette.gc.ca/archives/p2/2000/2000-03-29/pdf/g2-13407.pdf>

Canada, ministère de l'Environnement, ministère de la Santé. 2006. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1999 : Avis d'intention d'élaborer et de mettre en œuvre des mesures d'évaluation et de gestion des risques que certaines substances présentent pour la santé des Canadiens et leur environnement*. *Gazette du Canada*, Partie I, vol. 140, n° 49, p. 4109-4117. Accès : <http://canadagazette.gc.ca/archives/p1/2006/2006-12-09/pdf/g1-14049.pdf>

Canada, ministère de l'Environnement, ministère de la Santé. 2008. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1999 : Avis concernant les substances du groupe 5 du Défis*. *Gazette du Canada*, Partie I, vol. 142, n° 7. Accès : <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2008/2008-02-16/pdf/g1-14207.pdf>

[CATABOL] Probabilistic assessment of biodegradability and metabolic pathways [Modèle informatique]. ©2004-2008. Version 5.10.2. Bourgas (BG): Bourgas Prof. Assen Zlatarov University, Laboratory of Mathematical Chemistry. Consultable sur le site <http://oasis-lmc.org/?section=software&swid=1>

Corn Refiners Association, Inc. 2006. Citric acid analysis: moisture. *Analytical Methods of the Member Companies of the Corn Refiners Association, Inc.* Téléchargé le 26 janvier 2009 sur le site <http://www.corn.org/methods/L-6.pdf>

Daubert TE, Danner RP. 1989. Physical and Thermodynamic Properties of Pure Chemicals Data Compilation. Washington (DC): Taylor and Francis.

[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 n° 1995/08WGD.

Dresser TH, Rivera ER, Hoffmann FJ et Finch RA. 1992. Teratogenic assessment of four solvents using the frog embryo teratogenesis assay—*Xenopus* (FETAX). *J. Applied Toxicol.* 12(1), 49-56.

Du Pont. 1982. Toxicity tests on formamide, with cover letter dated 08/18/82. Document n° 40-8357013. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency [cité dans BIBRA 1990].

[ECOSAR] Ecological Structural Activity Relationships [Internet]. 2004. Version 0.99h. 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>

Eich J, Steger-Hartmann T, Wagner E. 1997. [Use of conductivity tests for studying the toxicity of various membrane-active substances as well as wastewaters.] Karlsruhe (DE): Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg. p. 257–268 (en allemand). [cité par l'OCDE, 2007].

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. 2007. Guidance for conducting ecological assessments under CEPA, 1999: « Science resource technical series ». Ébauche révisée du document de travail. Gatineau (Qc), Environnement Canada, Division des substances existantes.

Environnement Canada. 2008a. Guidance for conducting ecological assessments under CEPA, 1999: *technical guidance module*. « Science resource technical series ». Industrial Generic Exposure Tool – Aquatic (IGETA). Document de travail Gatineau (Qc), Environnement Canada, Division des substances existantes.

Environnement Canada. 2008b. Rapport sur l'IGETA : CAS RN 75-12-7, 2008-09-12. Rapport non publié. Gatineau (Qc), Environnement Canada, Division des substances existantes.

Environnement Canada. 2008c. 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.

[EQC] Equilibrium Criterion Model. 2003. Version 2,02. Peterborough (ON): Trent University, Canadian Centre for Environmental Modelling and Chemistry. Consultable sur le site <http://www.trentu.ca/academic/aminss/envmodel/models/EQC2.html>

[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/>

Commission européenne. 2000. Summary Record Meeting of the Commission Working Group on the Classification and Labelling of Dangerous Substances. Réunion de l'ECB à Ispra, du 19 au 21 janvier 2000. Direction générale de la recherche de l'Union européenne. Institut de la santé et de la protection du consommateur. Bureau européen des produits chimiques. ECBI/19/00 – Rev. 1. Consultable sur le site : http://ecb.jrc.it/classlab/SummaryRecord/1900r1_sr_CMRO100.doc

Commission européenne. 2001. Formamide Directive 2001/59/EC de la Commission du 6 août 2001. Annexe IB. Journal officiel des Communautés européennes. 21 août 2001, L 225/73. Commission européenne. 28^e adaptation au progrès technique. Consultable sur le site http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/site/fr/oj/2001/l_225/l_22520010821fr00010333.pdf

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.

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.

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.

- Groth K, Kronauer K et KJ Freundt. 1994. Effects of N,N-dimethylformamide and its degradation products ub zebrafish embryos. *Toxic. In Vitro* 8(3): 401–406.
- Hansch C, Leo A, Hoekman D. 1995. Exploring QSAR. Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. ACS Professional Reference Book. Washington (DC): American Chemical Society. p. 165. [cité dans PhysProp 2008].
- [HENRYWIN] Henry's Law Constant Program for Microsoft Windows [Estimation Model]. 2000. Version 3.10. 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>
- Hine J, King RS-M, Midden WR, Sinha A. 1981. Hydrolysis of formamide at 80°C, pH 1–9. *J Org Chem* 46: 3186–3189.
- 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.
- [HSDB] Hazardous Substances Data Bank [base de données sur Internet]. 1983–Bethesda (MD): National Library of Medicine (États-Unis). [revu le 20 décembre 2006; cité en septembre 2008]. Consultable sur le site <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>
- [HYDROWIN] Hydrolysis Rates Program for Microsoft Windows [Modèle d'estimation]. 2000. Version 1,67. 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>
- 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.
- Kawaski M. 1980. Experiences with test scheme under the chemical control law of Japan: an approach to structure–activity correlations. *Ecotoxicol Environ Saf* 4(4): 444–454. [cité dans HSDB 2008]
- 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.
- Kitano M. 1978. Biodegradation and bioaccumulation test on chemical substances. Organisation for Economic Co-operation and Development Tokyo Meeting, Reference Book TSU-No. 3. [cité dans HSDB 2008].
- Körösi G, Kováts ES 1981. Density, surface tension of 83 organic liquids. *J Chem Eng Data* 26: 323–332.
- 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; n° NTIS : PB93-149334.
- [LTP] Laboratorium für Pharmakologie und Toxicologie. 1974. Prof. Dr. F.Leuschner (Hamburg) Prüfung des Einflusses von Formamide (Charge XXIII/245) auf das trachtige Kaninchen und den Foetus bei Verabreichung per Schlundsonde. Rapport non publié daté du 15 janvier 1974. Parrainé par BASF AG. [cité par l'OCDE, 2007].
- Merkle J, Zeller H. 1980. Studies on acetamides and formamides for embryotoxic and teratogenic activities in the rabbit. *Arzeimittelforschung* 30: 1557–1562.
- Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E. 1986. Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen* 8(Suppl 7): 1–119.

[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 OCDE, 2007].

[NCI] National Chemical Inventories [base de données sur CD-ROM]. 2006. Columbus (OH): American Chemical Society, Chemical Abstracts Service. [cité le 11 décembre 2006]. Consultable sur le site : <http://www.cas.org/products/cd/nci/index.html>

Nicoloff HG, Yankoulov, MT, Gecheff KI. 1980. Formamide effects on the ethyleneimine-induced mutations in barley. *C R Acad Bulg Sci* 3(11): 1533–1536. [cité par l'OCDE, 2007].

[NTP] National Toxicology Program (États-Unis). 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] National Toxicology Program (US). 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] 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.

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.

[OASIS Forecast] Optimized Approach based on Structural Indices Set [Internet]. 2005. Version 1,20. Bourgas (BG): Bourgas Prof. Assen Zlatarov University, Laboratory of Mathematical Chemistry. [cité le 22 août 2008]. Consultable sur le site <http://oasis-lmc.org/?section=software>

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2007. SIDS Initial Assessment Report for SIAM 24: Formamide (CAS No 75-12-7). Paris (FR): OCDE, Environment Directorate. L'OCDE a accepté la conclusion. Consulter les conclusions à l'adresse : <http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>. Le rapport final n'a pas encore été publié.

Oettel H, Froberg H. 1964. Teratogenic action of elementary acid amides in experiments with animal. *Naunyn Schmiedelberg Arch Exp Pathol Pharmacol*. 247: 363. [cité dans Kennedy, 1986].

[PCKOCWIN] Organic Carbon Partition Coefficient Program for Windows [Modèle d'estimation]. 2000. Version 1,66. Washington (DC): US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. [cité le 9 septembre 2008]. Consultable sur le site <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

[PhysProp] Interactive PhysProp Database [base de données sur Internet]. 2008. Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. [cité le 16 août 2008]. Accès : <http://www.syrres.com/what-we-do/databaseforms.aspx?id=386>

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

[RTI] Research Triangle Institute. 1996. Disposition of ¹⁴C-formamide in the rat, the mouse following i.v. administration or nose-only inhalation exposure. Parrainé 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 par l'OCDE, 2007].

Sanders FK. 1972. Topics in chemical carcinogenesis. Actes du deuxième symposium. Nakaha W, éditeur. Baltimore (MD): University Park Press. p. 429. [cité dans BIBRA, 1990].

Santé Canada. 1998a. Impurities: Guidelines for Residual Solvents. Therapeutic Products Programme Guideline / ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use) Harmonised Tripartite Guideline. Ottawa (Ont.), Santé Canada, Programme des produits thérapeutiques. Consultable sur le site <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/qual/q3c-fra.php>

Santé Canada. 1998b. 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.

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>

Sasaki S. 1978. The scientific aspects of the Chemical Substances Control Law in Japan. Dans : Aquatic Pollutants: Transformation, Biological Effects. Hutzinger O, Von Letyoeld LH, Zoeteman BCJ, éditeurs. Oxford (Grande-Bretagne): Pergamon Press. p. 283–298.

Sax I, Lewis R. 1987. Hawley's condensed chemical dictionary. 12^e édition. New York (NY): Van Nostrand Reinhold Company.

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

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

[STP] Sewage Treatment Plant Model [Modèle d'estimation]. 2001. Version 1.5. Peterborough (ON): Trent University, Canadian Centre for Environmental Modelling and Chemistry. Consultable sur le site <http://www.trentu.ca/academic/aminss/envmodel/models/STP211.html>

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].

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

[TOPKAT] Toxicity Prediction Program [Internet]. 2004. Version 6,2. San Diego (CA): Accelrys Software Inc. Consultable sur le site <http://www.accelrys.com/products/topkat/index.html>

[US EPA] US Environmental Protection Agency. 1986. Decision not to test formamide. *Fed Regist* 51(39): 6929–6933. [cité dans Howard, 1993]

[US EPA] US Environmental Protection Agency. 2002. PBT Profiler Methodology [Internet]. Washington (DC): US EPA, Office of Pollution Prevention and Toxics. [cité le 5 septembre 2008]. Consultable sur le site <http://www.pbtprofiler.net/methodology.asp>

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>

[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. À l'adresse : 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 par l'OCDE, 1990].

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

Zaeva GN, VinogradovaKL, Savina MY, Osipenko NI. 1967. Toxicity of formamide. *Toksikol Novykh Prom Kim Veshchestv* 9: 163 (en russe). [cité dans BIBRA, 1990; Kennedy, 1986].

Annexe 1. Pire cas d'absorption de formamide estimée à la suite d'une exposition cutanée, préparé par l'US EPA (1986)

Étant donné les propriétés physicochimiques du formamide et la conception de la pointe poreuse, laquelle sert à contenir l'encre dans le stylo, l'EPA est d'avis que l'utilisation de ces produits n'entraînerait pas une exposition importante. À la lumière des renseignements susmentionnés, 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 dont on a prouvé les effets nocifs.

Le formamide a déjà été utilisé ou proposé pour une multitude d'autres utilisations commerciales, dont certaines pourraient entraîner une exposition importante des travailleurs et des consommateurs. Parmi ces utilisations possibles, on compte les suivantes : additif dans les huiles lubrifiantes et les fluides hydrauliques, constituant des fluides de déglacage des pistes d'aéroports, d'agent durcissant pour la résine époxyde, plastifiant, renforceur d'affinité pour les colorants et constituant d'engrais liquides. Le volume d'importation actuel et la prédominance de l'utilisation dans le domaine pharmaceutique de cette substance importée viennent appuyer la conclusion voulant que la quantité de formamide utilisé à ces fins, entre autres, est faible, voire nulle.

Annexe 2. Estimations de l'absorption du formamide par des enfants (de 6 mois à 4 ans)¹ qui utilisent des marqueurs à pointe en feutre

Encre	Taux de couverture de l'encre ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) 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 ($\mu\text{g}/\text{kg-p.c. par jour}$)
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 \times 25 cm.

⁵ Poids corporel fourni par Santé Canada (1998b).

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

Annexe 3. Sommaire de l'information concernant les effets du formamide sur la santé

Paramètre	Dose minimale avec effet ¹ /Résultats
Animaux de laboratoire et cellules	
Toxicité aiguë	<p>Toxicité par voie orale DL₅₀ (souris) = 3 150 mg/kg p.c. (Zaeva et coll., 1967) Toxicité par voie orale DL₅₀ (rat) = 5 325 mg/kg p.c. (BASF AG, 1963) Toxicité par voie orale DL₅₀ (rat) = -6 100 mg/kg p.c. (Thiersch, 1962; BASF AG, 1963; Zaeva et coll.) 1967)</p> <p>Toxicité par inhalation CL₅₀ (rat) > 21 mg/L selon une exposition de 4 heures (Warheit et coll. 1989)</p> <p>Toxicité par voie cutanée DL₅₀ (rat) = > 3 000 mg/kg-p.c. (BASF AG 1985b) Toxicité par voie cutanée DL₅₀ (rat) > 4 000 mg/kg p.c. (von Kreybig et coll., 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)</p> <p>Toxicité par voie intrapéritonéale DL₅₀ (rat) = 5 700 – 5 900 mg/kg p.c. (Azum-Gelade 1974) Toxicité par voie intrapéritonéale DL₅₀ (souris) = 2 060 – 7 400 mg/kg p.c. (Azum-Gelade 1974) Toxicité par voie orale DL₅₀ (cochon d'Inde) = 1 250 mg/kg p.c. (Zaeva et coll., 1967) Toxicité par voie intrapéritonéale DL₅₀ (rat, souris) = 5 100 – 6 000 mg/kg p.c. (Azum-Gelade 1974)</p>
Toxicité à doses répétées à court terme	<p>La plus faible DMENO par voie orale : une dose de 113 mg/kg p.c./jour a été établie en fonction de la perte de poids, de l'insuffisance des réflexes, de l'atrophie des organes, de la désintégration des tissus (tractus gastro-intestinal, testicules, glande surrénale et reins) et des paramètres hématologiques différents chez des rats (20/sexe/groupe) à qui l'on a administré des doses de 0, 34, 113, 340 ou 1 130 mg/kg p.c./jour de formamide par gavage, à raison de 5 jours par semaine pendant 4 semaines (BASF AG, 1978). La DSENO était de 34 mg/kg p.c./jour.</p> <p>La plus faible CMEO par inhalation : une concentration de 930 mg/m³ (500 ppm) a été déterminée en fonction d'une diminution importante de la numération plaquettaire (effet hématologique) chez les rats Crl:CD BR mâles (10/groupe) exposés au formamide à des concentrations de 0, 190, 930 ou 2 800 mg/m³ pendant 2 semaines (6 heures/jour, 5 jours/semaine) (Warheit et coll., 1989). La CSEO était de 190 mg/m³ (100 ppm), fondée sur les changements de paramètres hématologiques et de chimie clinique. À la concentration plus élevée, des lésions microscopiques au niveau des reins ainsi qu'une augmentation du poids des reins ont été observées.</p> <p>La plus faible DMENO par voie cutanée : une dose de 600 mg/kg/jour de formamide administrée à des rates gravides au cours d'un ou deux jours de gestation, en fonction d'une réduction du gain de poids (Stula et Krauss 1977).</p> <p>Autres études sur la toxicité par voie cutanée : Une réduction du tonus musculaire et une diminution de la coordination ont été observées chez les souris dont la queue a été exposée au formamide pur pendant 4 heures par jour, sur une période de 12 jours (Zaeva et coll. 1967)</p>

Paramètre	Dose minimale avec effet ¹ /Résultats
Toxicité subchronique	<p>La plus faible DMENO par voie orale : une dose de 40 mg/kg p.c./jour a été déterminée en fonction d'une diminution du poids chez les rats F344/N femelles, des augmentations importantes des valeurs d'hématocrite liées à la dose, des concentrations de l'hémoglobine et du nombre de globules rouges chez les rats F344/N (10/sexe/groupe) à qui l'on a administré des doses de 0, 10, 20, 40, 80 ou 160 mg/kg p.c. de formamide par gavage, à raison de 5 jours par semaine pendant 14 semaines. Le nombre de cas de dégénérescence de l'épithélium germinal des testicules et de l'épididyme était considérablement plus élevé chez les mâles ayant reçu la plus forte dose (NTP, 2008).</p> <p>Autres études sur la toxicité par voie orale : une DMENO de 40 mg/kg p.c./jour a été déterminée en fonction d'une diminution importante des gains de poids chez les souris B6C3F1 (10/sexe/groupe) à qui l'on a administré des doses de 0, 10, 20, 40, 80 ou 160 mg de formamide/kg p.c. par jour dans de l'eau désionisée, par gavage, à raison de 5 jours par semaine pendant 14 semaines. L'incidence de lésions non néoplasiques (hyperplasie et inflammation) dans le canal de Wirsung augmentait considérablement à de plus fortes doses (NTP, 2008).</p> <p>CMENO par inhalation : Des effets de la tension artérielle ainsi que sur la rate et les poumons ont été observés chez des rats exposés à une dose de 4 mg/m³ de formamide à raison de 4 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 4 mois (Zaeva et coll., 1967).</p> <p>La plus faible DMENO par voie cutanée : une dose de 300 mg/kg p.c./jour a été déterminée en fonction des changements hématologiques (augmentation du nombre de globules rouges et de l'hémoglobine) chez des rats (10/groupe) ayant reçu une dose topique de 0, 300, 1 000 ou 3 000 mg/kg p.c./jour de formamide pendant 90 jours (5 jours par semaine, 6 heures par jour) (BASF AG, 1985a). Des signes cliniques (érythème, apathie, diminution de la consommation alimentaire, réduction du poids corporel), des effets pathologiques (diminution du poids absolu du foie, des reins, de la rate, des glandes surrénales et des testicules; augmentation relative du poids du foie et des reins) et une incidence accrue d'atrophie bilatérale des tubes séminifères ont été observés à la dose la plus élevée (BASF AG, 1985a). Une étude de suivi a été menée à de plus faibles doses (0, 30, 100 et 3 000 mg/kg p.c./jour) pendant 90 jours (5 jours/semaine, 6 heures/jour) (BASF AG, 1985b) et la DSENO était de 100 mg/kg p.c./jour.</p>
Toxicité chronique/ cancérogénicité	<p>Cancérogénicité par voie orale chez les rats : Des groupes de 50 rats F344/N mâles et femelles ont reçu une dose de 0, 20, 40 et 80 mg de formamide/kg p.c. par jour dans de l'eau désionisée, par gavage, à raison de 5 jours par semaine pour un total de 104 semaines. Une diminution du poids corporel a été observée chez les femelles des groupes ayant reçu une dose de 40 et de 80 mg/kg p.c. par jour au cours de la deuxième année. Aucune lésion néoplasique n'a été attribuée à l'exposition au formamide chez les rats mâles comme chez les rats femelles (NTP 2008).</p> <p>Cancérogénicité par voie orale chez les souris : Des groupes de 50 souris B6C3F1 mâles et femelles ont reçu une dose de 0, 20, 40 et 80 mg de formamide/kg p.c. par jour dans de l'eau désionisée, par gavage, à raison de 5 jours par semaine pour un total de 104 semaines. Chez les mâles, l'augmentation du nombre d'incidences d'hémangiosarcomes dans le foie était liée à la dose (respectivement de 1/50, 5/50, 7/50, 8/50 for 0, 20, 40 et 80 mg/kg p.c. par jour). Des augmentations importantes ont été observées dans les groupes ayant reçu des doses de 40 et 80 mg/kg-p.c. par jour (NTP, 2008). L'incidence d'adénomes ou de carcinomes hépatocellulaires (combinés) était marginalement accrue chez les souris femelles à une dose de 80 mg/kg-p.c. par jour (NTP, 2008).</p> <p>Effets non néoplasiques : Dans la même étude décrite ci-dessus concernant les souris et les rats, l'incidence de la minéralisation des artères testiculaires (respectivement de 0/50, 2/50, 5/50 et 35/50), d'une tunique au niveau des testicules (respectivement de 1/50, 0/50,</p>

Paramètre	Dose minimale avec effet ¹ /Résultats
	<p>5/50 et 27/50) et d'une prolifération de cellules hématopoïétiques dans la rate (respectivement de 14/50, 14/50, 20/50 et 28/50) était considérablement accrue chez la souris mâle à une dose de 80 mg/kg par jour. En outre, une incidence accrue d'hyperplasie de la moelle épinière a été observée chez les rats mâles (NTP, 2008).</p> <p>Aucune étude sur la toxicité par inhalation ou par voie cutanée n'a été relevée.</p>
Génésotoxicité	<p>DMENO de toxicité par voie orale : Une dose de 750 mg/L (144 – 226 mg/kg-p.c./jour) a été observée dans une étude sur la reproduction continue réalisée chez des souris CD-1 traitées avec du formamide, à des concentrations dans l'eau de boisson de 0, 100, 350 et 750 mg/L (équivalant respectivement à 0, 16 à 32, 48 à 110 et 144 à 226 mg/kg-p.c./jour), fondées sur une diminution du taux de fertilité et de la taille des portées. Une diminution de la taille des portées de la génération F₂, une augmentation du nombre de jours nécessaires à la mise bas, une réduction du poids relatif des ovaires et un prolongement des cycles œstraux ont aussi été observés à une concentration de 750 mg/L, après l'accouplement de la progéniture F₁. La DSENO concernant la génésotoxicité du formamide était de 350 mg/L (48 – 110 mg/kg p.c./jour) (Fail et coll., 1998).</p> <p>Aucune étude sur la toxicité par inhalation ou par voie cutanée n'a été relevée.</p>
Effets toxiques sur le développement	<p>La plus faible DMENO par voie orale concernant les effets toxiques sur le développement chez les lapins : une dose de 79 mg/kg p.c./jour a été déterminée chez des lapins Chbb:HM ayant reçu des doses de 0, 23, 79 et 226 mg/kg p.c./jour par gavage, du 6^e au 18^e jour de gestation, en fonction des effets critiques observés de la diminution du gain de poids pendant la grossesse, d'une diminution du poids du fœtus et d'une augmentation du nombre de malformations fœtales (Merkle et Zeller, 1980).</p> <p>La plus faible DMENO par voie orale concernant les effets toxiques sur le développement chez les rats : une dose de 100 mg/kg p.c./jour a été déterminée chez des rats Sprague-Dawley ayant reçu des doses de 0, 50, 100 et 200 mg/kg p.c./jour de formamide, par gavage, du 6^e au 19^e jour de gestation, en fonction des effets critiques observés d'une diminution du poids corporel du fœtus (George et coll., 2000) [autres études sur la toxicité par voie orale : BASF AG 1974a, b; LTP 1974; NTP 2001; George et coll. 2002]</p> <p>La plus faible DMENO par voie cutanée concernant les effets toxiques sur le développement chez les souris : une dose de 300 mg/kg p.c./jour a été déterminée chez des souris (espèce non déclarée) ayant reçu des doses de 0 et 300 mg/kg p.c./jour de formamide, le 10^e et le 11^e jour de gestation, en fonction des effets critiques observés d'une augmentation du taux de mortalité précoce chez le fœtus (Gleich, 1974).</p> <p>La plus faible DMENO par voie cutanée concernant les effets toxiques sur le développement chez les rats : une dose de 600 mg/kg p.c./jour a été déterminée chez des rats Sprague-Dawley ayant reçu des doses de 0 et 600 mg/kg p.c./jour de formamide, le 11^e et le 12^e jour de gestation, en fonction des effets critiques observés d'une augmentation du taux de mortalité précoce chez le fœtus (Stula et Krauss, 1977). [autres études sur la toxicité par voie cutanée : Oettel et Frohberg 1964; Von Kreybig et coll. 1968; BASF AG 1973a, b, 1974c]</p> <p>Inhalation : Aucun effet sur les paramètres de reproduction n'a été observé chez les animaux de laboratoire ayant été chroniquement exposés à 6 mg/m³ de formamide (Zaeva et coll., 1967)</p>
Génotoxicité et paramètres connexes : <i>in vitro</i>	<p>Mutagénicité :</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 et coll., 1986; 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 et coll., 1982)</p>

Paramètre	Dose minimale avec effet ¹ /Résultats
	<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>Épreuve sur la transformation cellulaire : 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 et coll., 1973) 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 : 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/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 AG, 2001)</p> <p>Épreuve sur la létalité récessive liée au sexe 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, et coll., 1994; NTP, 2008).</p>
Humains	
	Il n'existe aucune donnée épidémiologique.

¹ CL₅₀, concentration létale médiane; DL₅₀, dose létale médiane; CMENO, concentration minimale avec effet nocif observé; DMENO, dose minimale avec effet nocif observé; DSENO, dose sans effet nocif observé; CSEO, concentration sans effet observé.