

3^{ème} session

Effets sanitaires

Introduction de Frédéric DE BLAY
Hôpitaux universitaires de Strasbourg

Effets du formaldéhyde inhalé



Frédéric de Blay, Anne Casset

**Service de Pneumologie, Hôpital Lyautey
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg**

Journée scientifique RSEIN, Paris, 04 Juillet 2005.



Effets du formaldéhyde inhalé

- ◆ Sensibilisation IgE dépendante
- ◆ Asthme professionnel
- ◆ Symptômes pro-inflammatoires
- ◆ Symptômes d'irritation bronchique
- ◆ Co-facteur de la réponse à l'allergène
 - sensibilisation
 - réponse bronchique à l'allergène

Casset A et coll, Rev Mal Respir (à paraître)

Sensibilisation IgE dépendante

- ◆ 62 enfants, 8 ans
- ◆ 3 écoles, taux formaldéhyde : 90; 82,6 et 51,6 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$
- ◆ Recherche d'IgE spécifiques (RAST)
- ◆ 2 enfants, RAST ≥ 2 UA/mL
et 21 enfants, RAST $\geq 1,3$ UA/mL
- ◆ pas de corrélation entre taux d'IgE spécifiques et symptômes

Wantke F et al, Clin Exp Allergy 1996.

Asthme professionnel

- ◆ Ouvriers avec symptômes respiratoires, n = 230
- ◆ exposition 30 min à 1 200 et 2 500 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$
- ◆ 12 tests positifs (\downarrow 15% du DEP)

Nordman H et al, JACI 1985

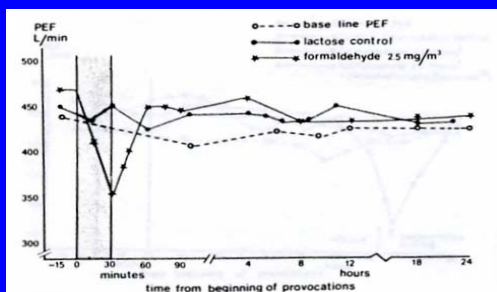


FIG. 1. Results of bronchial provocation tests in case 1.

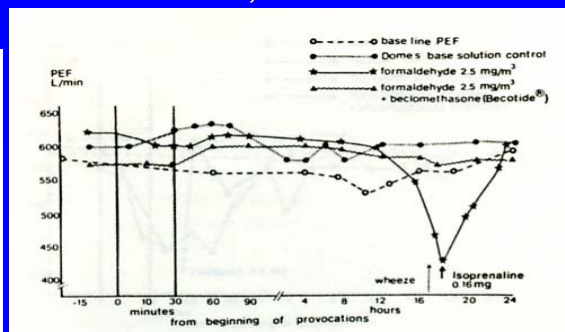
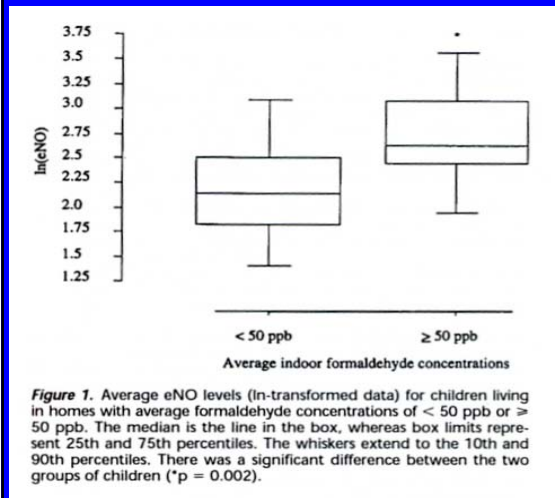


FIG. 3. Results of bronchial provocation tests in case 3.

Symptômes pro-inflammatoires



- ◆ 224 enfants sains, 6-13 ans
- ◆ exposition au formaldéhyde au domicile
- ◆ pas d'effet des taux de formaldéhyde sur le VEMS ou la CVF mais sur le taux de NO exhalé

Franklin P et al, AJRCCM 2000.

Symptômes d'irritation bronchique

- ◆ Études cliniques :
 - exposition à $2\ 400\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ → sans bronchoconstriction immédiate ou retardée
 - exposition à $3\ 600\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ → induisaient rarement des modifications du calibre bronchique

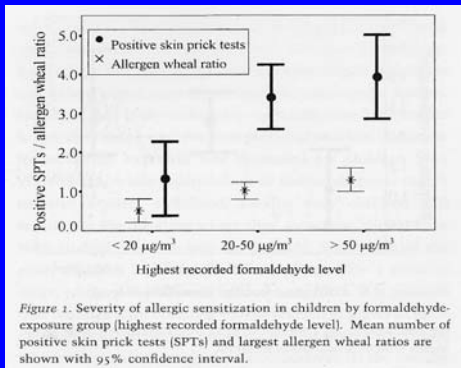
Witek et al, Arch Envir Health 1987; Green et al, Am Rev Respir Dis 1987

- ◆ Syndrome d'hypersensibilité chimique multiple
 - irritation des muqueuses
 - effets neurotoxiques
 - symptômes respiratoires

Redlich CA et al, Lancet 1997

Co-facteur de la réponse à l'allergène

- ◆ Co-facteur de la sensibilisation IgE
- ◆ 148 enfants 7-14ans (53asthmatiques)
- ◆ Mesure du formaldéhyde au domicile (4prélèvements/enfants)



Augmentation de la sensibilisation aux pneumallergènes pour une exposition supérieure à 50µg/m³

Garret et al, Allergy 1999

Co-facteur de la réponse à l'allergène

- ◆ études expérimentales
 - ✓ Bronchoconstriction
 - instillation IN (3/sem, 6 sem) FA 0,1% et 1%
 - assoc sensibilisation OA
 - ↑ BC induite par TP à OA

Kita T et al, Clin Exp Allergy 2003

- ✓ Réponse éosinophilique
 - aérosol (1/sem, 4 sem) FA 0,5%
 - assoc sensibilisation IP à Df
 - instillation IT de Df
 - ↑ locale IL-5 et RANTES, infiltration éosinophilique

Sadakane K et al, J Envir Pathol Oncol 2002

Co-facteur de la réponse à l'allergène

◆ études épidémiologiques

- ✓ cas-témoins, 192 enfants, 6 mois - 3 ans
- ✓ mesure FA domicile
 - asthmatiques Tx moy FA = 30,2 $\mu\text{g.m}^{-3}$
 - témoins Tx moy FA = 27,5 $\mu\text{g.m}^{-3}$
 - exposition Tx FA > 60 $\mu\text{g.m}^{-3}$ risque d'asthme ↑ de 39%

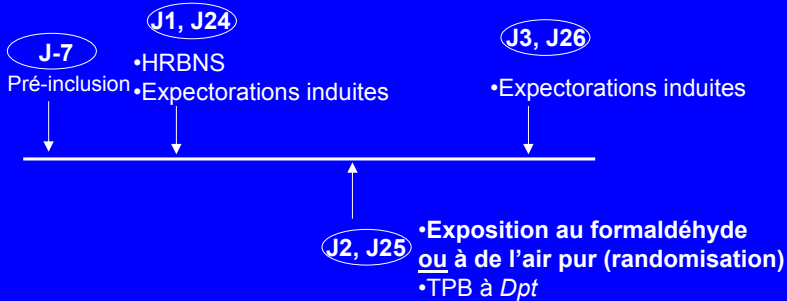
Rumchev KB et al, Eur Respir J 2000.

Objectif

Évaluer l'influence d'une exposition à de faibles doses de formaldéhyde gazeux (correspondant à la valeur guide de l'Organisation Mondiale de la Santé de 100 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pendant 30 minutes) sur la réponse bronchique à *Dermatophagoïdes pteronyssinus*.

Étude clinique

◆ Déroulement de l'étude:



◆ Exposition 100µg/m³ de formaldéhyde

◆ Test de provocation bronchique:

- *Dermatophagoïdes pteronyssinus*
- Aérosol DAMM 10µm

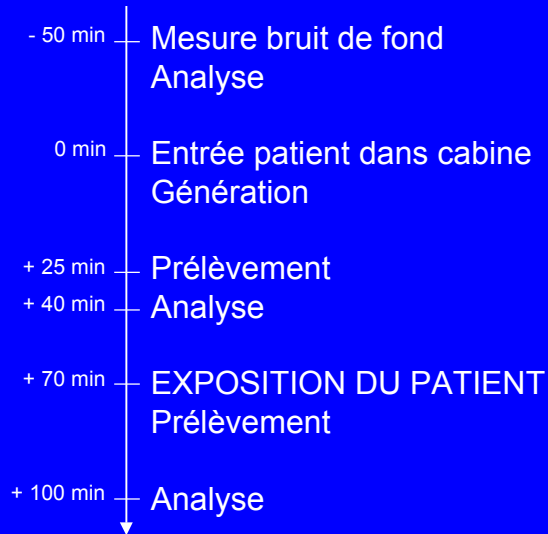
Étude clinique

◆ Caractéristiques des sujets inclus

- Asthme intermittent aux acariens
- Prick-tests positifs à *Dermatophagoïdes pteronyssinus* (Allerbio®)
- RAST classe ≥ II (Pharmacia)
- pas d'animaux au domicile si patient sensibilisé
- pas d'infection ORL dans les 2 semaines précédentes
- pas d'obstruction bronchique (VEMS > 70% valeur théorique)
- pas d'exposition professionnelle au domicile
- non fumeur
- signature du consentement éclairé

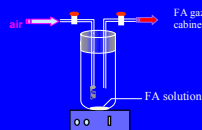
◆ Mesure de l'exposition au formaldéhyde et aux allergènes d'acariens des sujets pendant leur participation au protocole

Déroulement de l'exposition

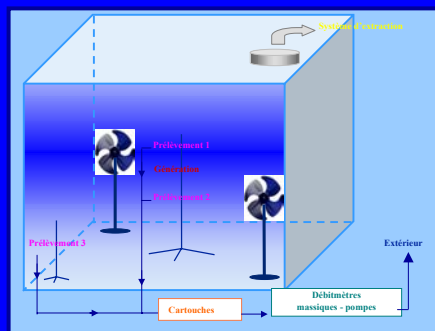


Méthode

- ◆ chambre expérimentale (7,26m³)
- ◆ formaldéhyde liquide entraîné quantitativement dans la chambre



- ◆ prélèvement cartouche DNPH
- ◆ analyse HPLC



Standardisation de l'exposition

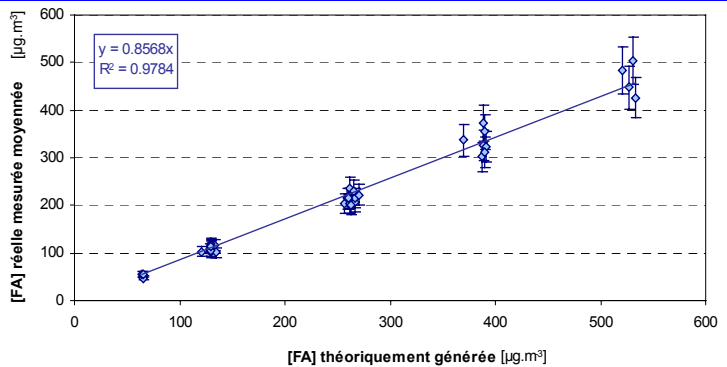


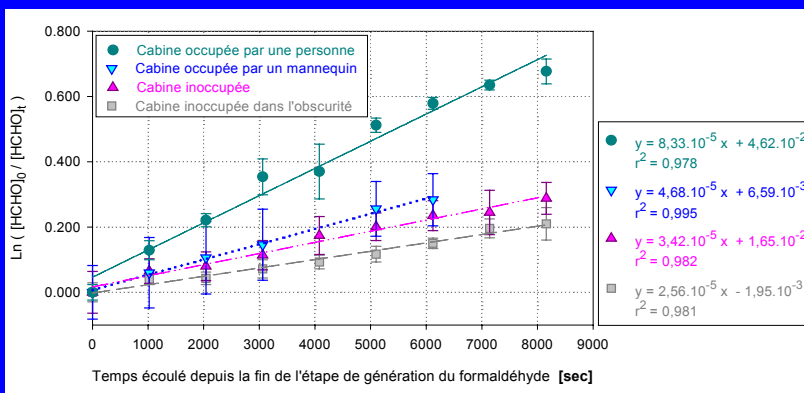
Figure: Moyenne des concentrations expérimentales de formaldéhyde dans la cabine en fonction des concentrations théoriquement générées (65 à 600 µg/m³)
CV intra-essai global = 9,9%, n = 98

Tableau: Moyennes et rendements de génération du formaldéhyde dans la cabine aux 5 concentrations étudiées:

Concentration théorique de formaldéhyde généré (µg/m ³)	65	131	266	395	541
Rendement de génération moyen (%)	78	86	81	89	91
Coefficient de variation	9,3	6,8	5,8	8,3	4,8

Standardisation de l'exposition

◆ Lignes de fuite



Constante de vitesse de disparition du formaldéhyde pour $[HCHO]_0$ théorique $\sim 276 \mu\text{g.m}^{-3}$

Caractéristiques des patients

- 19 patients (12F, 7H)/ 20 patients inclus
- âge moy [ES] : 24,6 ans [4,6]
- VEMS moy [ES] : 95,1% théor [10,6]
- 5 fumeurs passifs au domicile

Résultats

(*) fumeur passif au domicile

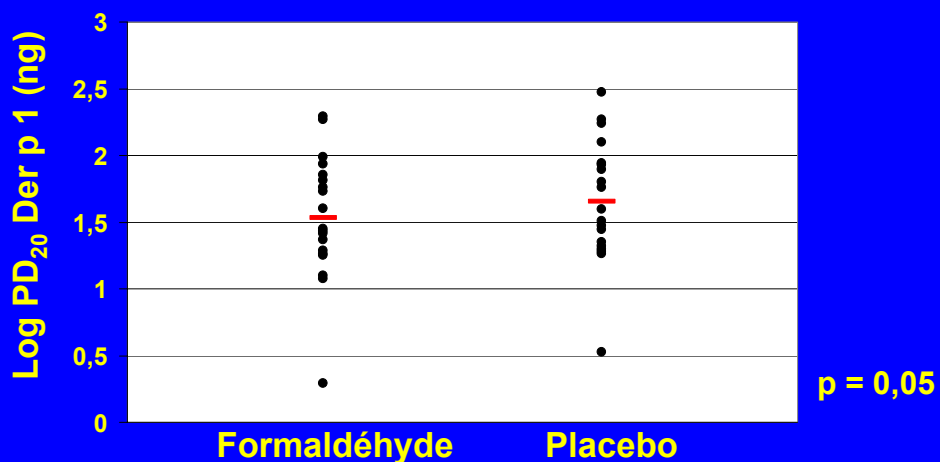
n°	[Der p 1] matelas µg/g	[Der p 1] sol µg/g	[HCHO]domicile µg/m ³	[HCHO] cabine exposition	[HCHO] cabine placebo
1	17,13	10,21	50,3	96	22
2	0,18	0,015	39,6	85	39
3	0,015	0,015	25,0	75	14
4	0,56	0	34,3	81	28
5	0	0,015	14,7(*)	98	26
6	0	0	50,5(*)	94	30
7	0,62	0,015	22,3	84	49
8	0,16	0,015	33,1	99	36
9	0	0	33,5(*)	93	27
10	0,015	0	40,4	85	27
11	0	0	43,3	99	22
12	0	0	18,9	96	19
13	0,015	0,09	68,0(*)	99	48
14	0	0,015	79,2	81	46
15	1,29	9,44	41,6	99	39
16	0,015	0,015	ND	99	33
17	0,72	0,015	28,5	99	33
18	0,38	0,06	32,5	95	31
19	0,015	0,015	24,2(*)	95	41
moy (SD)	1,1 (3,9)	1,1 (3,1)	37,8 (16,5)	92,2 (7,7)	32,0 (9,8)
médiane	0,02	0,02	33,9	95,0	31,0

Score symptômes (1 - 4)

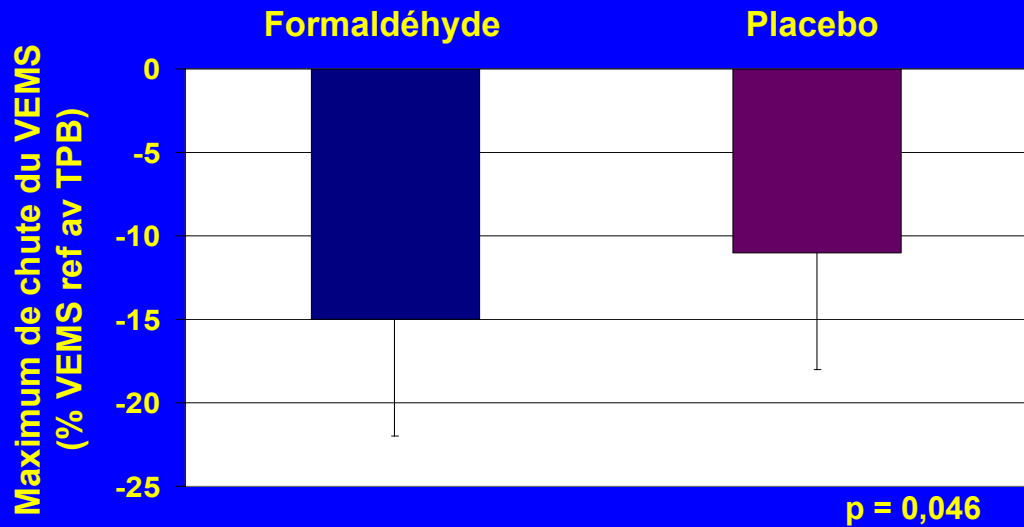
exposition	Formaldéhyde médiane [min-max]	Placebo
oculaire		
{ larmolement	0 [0; 2]	0 [0; 4]
{ prurit		
{ rougeur		
nasal		
{ écoulement	1 [0; 4]	1 [0; 3]
{ éternuement		
{ prurit		
respiratoire		
{ toux	0 [0; 3]	0 [0; 4]
{ dyspnée		
{ sifflement		
score total	1 [0; 5]	1 [0; 7]

Réponse bronchique immédiate

PD₂₀ de 54,7ng de Der p 1 après 100µg/m³ de formaldéhyde versus 73,1ng après le placebo.



Réponse bronchique tardive



Discussion

Métriologie au domicile des patients

- à *D. pteronyssinus*
- au formaldéhyde

Exposition faible → peu d'influence de l'exposition au domicile

Discussion

Chaque patient était comparable à lui-même avant les 2 expositions :

- HRBNS
- paramètres fonctionnels respiratoires (VEMS, DEM₂₅₋₇₅, DEP)
- échelle de dyspnée

unique variable → exposition

Discussion

L'exposition à 100 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ de formaldéhyde ne modifiait pas

- les paramètres fonctionnels respiratoires (VEMS, DEM₂₅₋₇₅, DEP)
- l'échelle de dyspnée
- le score symptômes

→ dose inhalée de formaldéhyde faible sans effet par elle-même

Discussion

L'exposition à $100\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ de formaldéhyde :

- diminuait de 25% la dose d'allergènes nécessaire pour obtenir une réponse bronchique immédiate
- provoquait une diminution significative du VEMS lors de la réponse bronchique tardive

Conclusion

◆ Le formaldéhyde :

- Sensibilisation IgE dépendante
- Asthme professionnel
- Symptômes pro-inflammatoire
- Symptômes d'irritation bronchique
- Co-facteur de la réponse à l'allergène
 - ✓ sensibilisation

et co-facteur de la réponse bronchique à l'allergène chez des asthmatiques allergiques aux acariens