



Formaldéhyde et pathologie respiratoire en milieu domestique

Frédéric de Blay, Anne CASSET
Laboratoire de Pneumo-allergologie
Département de Pneumologie - Hôpital Lyautey
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

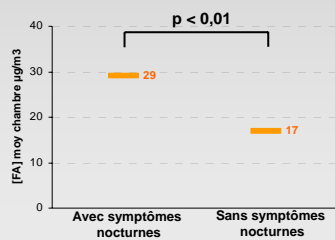
Introduction

- **Milieus intérieurs clos non industriels (domicile, école, bureau,...)**
 - [FA] < à celles en milieu industriel ou professionnel
 - Exposition plus longue
12 à 22h/j selon l'activité contre 8h/j, 5j/sem en milieu industriel
- **Effets d'une exposition chronique à de faibles concentrations?**
- **Simulation expérimentale: moyen d'étude?**
 - Mécanismes non spécifiques (propriétés irritantes)
 - Réponse immunologique spécifique
 - Modification de la réponse à l'allergène

Aggravation de la réponse bronchique

- Etudes épidémiologiques

- Décroissance linéaire du Débit de Pointe avec l'exposition au FA à $72\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, \downarrow 22% par/ aux enfants non exposés (n=298 enfants 6-15ans) *Krzyzanowski et al, Environ Res 1990*
- Prévalence de l'asthme \uparrow parmi les sujets avec une surface de bois nouvellement peinte au domicile liée à \uparrow [FA] : OR 2,3 (IC95%, 1,0-2,4) (n=562 adultes, mesure FA pour 62) *Wieslander et al Int Arch Occup Environ Health 1997*



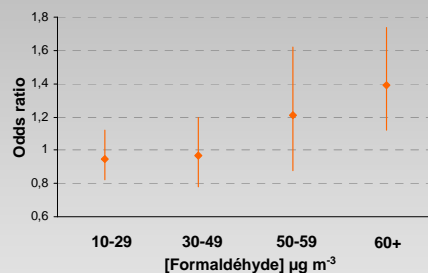
- Lien entre [FA] chambre et symptômes nocturnes OR pour gênes respiratoires nocturnes de 12,5 (IC95% 2,0 – 77,9) pour une \uparrow de $10\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ de conc. (n=47 adultes asthmatiques symptomatiques, 41 non asthmatiques) *Norbäck et al, Occup Environ Med 1995*

Aggravation de la réponse bronchique

- Réponse bronchique

- Etudes épidémiologiques : étude cas-témoins, 192 enfants, 6 mois-3ans

Exposition au formaldéhyde au domicile et risque d'asthme



Rumchev et al, Eur Respir J 2002

Aggravation de la réponse bronchique

- Les taux de formaldéhyde étaient significativement plus élevés au domicile:
 - des patients avec asthme persistant sévère par rapport aux asthme intermittent, persistant léger et modéré
 - Le seuil de 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ semblait être la limite entre les deux groupes.

C Marchand et coll. (en préparation)

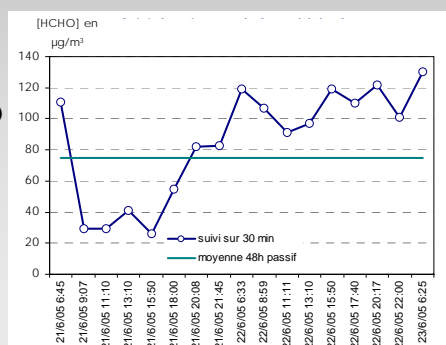
Aggravation de la réponse bronchique

• Expositions chambres expérimentales

- sujets sains ou asthmatiques
 - Réaction immédiate, réaction tardive
 - Modification des fonctions respiratoires
 - Modification de l'HRBNS

- simulation d'une exposition aiguë

Etude de la variabilité des concentrations sur 48h (mesures actifs sur 30 min/passifs) dans 2 écoles (juin 2005)



ASPA, 2005

Effet sur la réponse bronchique

- Expositions expérimentales

- 15 asthmatiques: 2 400 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, 40min

Witek et al, Arch Environ Health 1987

- Pas d'obstruction bronchique immédiate
- Pas de réaction tardive

- 16 asthmatiques: 3 600 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, 1h, exercice modéré et 22 sujets sains, exercice intense

Green et al, Am Rev Respir Dis 1987

- Pas de modification des fonctions respiratoires

- 7 asthmatiques: 1 200 à 3 600 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, 10min, inhalation buccale

Sheppard et al, Environ Res 1984

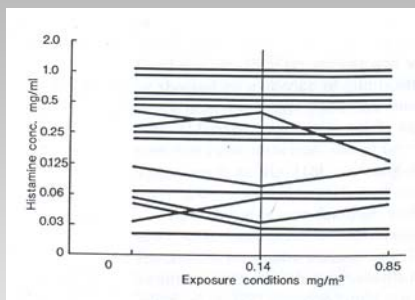
- Pas de modifications des résistances des voies aériennes

Effet sur la réponse bronchique

- Expositions expérimentales

- 15 asthmatiques: 8, 140 et 850 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, 1h30

Harving et al, Lung 1990



- Pas de modification de l'HRBNS immédiatement après l'exposition

→ Symptômes d'irritation: yeux, nez, gorge

→ Discordance entre les études épidémiologiques et expérimentales (pourquoi?)

Réponse immunologique spécifique

- Prévalence de sensibilisation IgE spécifique au FA

Population étudiée	155 enfants dont 122 asthmatiques	62 enfants	80 adultes asthmatiques
[FA] moy	Domicile Non mesurée	Ecole (3 salles) 51,6 – 90 $\mu\text{g.m}^{-3}$	Domicile Non mesurée
IgE spécifiques FA	2 positifs : 1,3%	3 positifs : 4,8% 24 élevés : 38,7%	2 positifs : 2,5%
	<i>Doi et al, Allergy 2003</i>	<i>Wantke et al, Clin Exp Allergy 1996</i>	<i>Baba et al, Aerugi 2000</i>

- prévalence de sensibilisation spécifique au FA très faible
 - aucune corrélation retrouvée entre la présence d'IgE spécifiques et les symptômes *Wantke et al, Clin Exp Allergy 1996; Dykewicz et al, J Allergy Clin Immunol 1991*
- Quelle pertinence clinique de ces IgE spécifiques ?

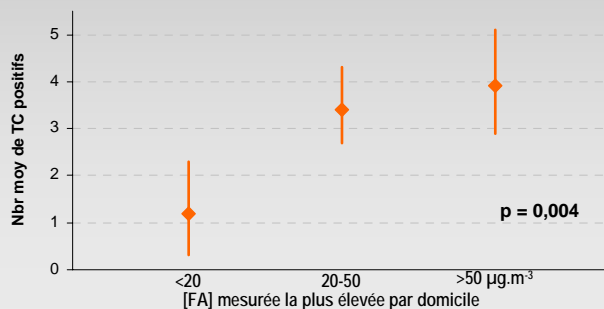
Modification de la réponse à l'allergène

- Sensibilisation

- 148 enfants 7-14 ans, 80 maisons
- 4 prélèvements /1 an dans chambre, salon, cuisine, extérieur

[FA] la plus élevée ($\mu\text{g.m}^{-3}$)	n	Proportion d'atopiques (%)
< 20	30	0,33
20 – 50	75	0,64
> 50	40	0,75

• Une tendance linéaire suggère un plus grand risque d'atopie avec exposition à [FA] plus élevées ($p < 0,001$)



• OR pour l'atopie de 1,40 (IC 95% 0,98 – 2,0) pour une \uparrow de 10 $\mu\text{g.m}^{-3}$ dans la chambre

• Sévérité de la sensibilisation \uparrow avec [FA] \uparrow

Garrett et al, Allergy 1999

Réponse immunologique spécifique

- Réponse bronchique spécifique au FA

- 8 patients suspectés de présenter un asthme en relation avec une exposition de FA au domicile (de 120 à 1200 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$)
- Tests de provocation 120, 1200 et 3600 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ selon le patient

sujets	Δ VEMS après TP FA (%)	Δ VEMS après Placebo (%)
1	-6,6	-5,6
2	-6,7	+3,4
3	-13,9	-16,2
4	-1,9	+2
5	-14,9	NR
6	-14,9	-18,8
7	-11,3	-4,8
8	-16,0	NR

- tests de provocation: tous négatifs
- pas de recherche IgE spécifiques FA

Frigas et al, Mayo Clin Proc 1984

Réponse immunologique spécifique

- Exposition au formaldéhyde: sous quelles formes physique et chimique?

- TPB positif pour FA poussières de résine
négatif pour FA gaz

Lemière et al, Eur Respir J 1995

- cas asthme sévère développé après isolation maison mousse urée-formol

- TPB poussières isolant maison → positif
- TPB FA gaz → négatif
- TPB poudre urée formol → négatif

Frigas et al, Chest 1981

→ Environnement domestique : exposition plus complexe d'une mixture de composés?

→ Co-exposition formaldéhyde - allergènes

Modification de la réponse à l'allergène

- Réponse bronchique

-Etude expérimentale :



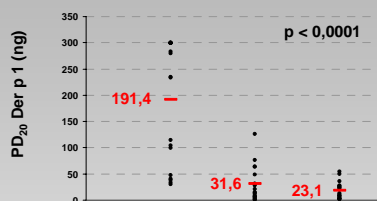
- 19 sujets : asthme intermittent aux allergènes d'acariens
- Exposition : $100\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ de FA pendant 30 min
- TPB à Dpt consécutif à l'exposition

Casset et al, Allergy 2006

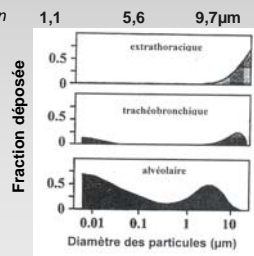
Modification de la réponse à l'allergène

- **Choix modèle** : cibler la même région d'impact formaldéhyde et allergènes

PD₂₀ Der p 1 selon la taille des particules inhalées



Casset et al, JAM, in press



Heyder et al, J Aerosol Sci 1986

Modélisation flux de FA

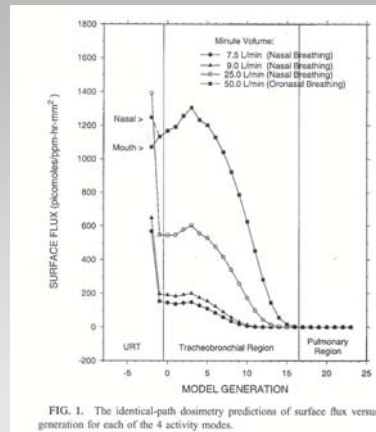


FIG. 1. The identical-path dosimetry predictions of surface flux versus generation for each of the 4 activity modes.

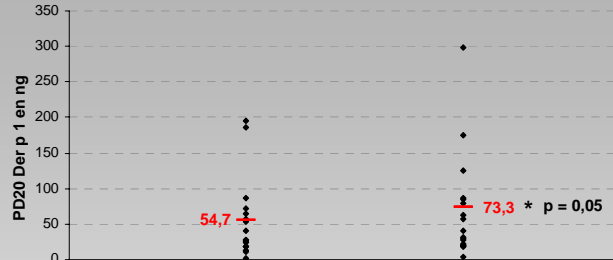
Overton et al, Toxicol Sci 2001

- TPB à Dpt DAMM [DSg] 11,12µm [1,97]

- Exposition FA: respiration buccale

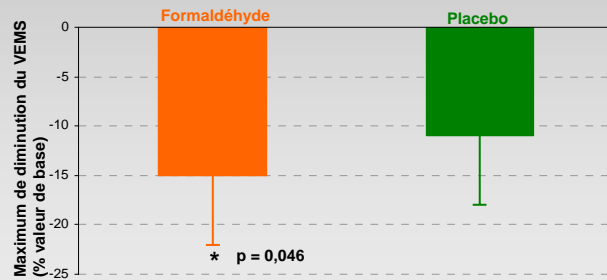
Modification de la réponse à l'allergène

• Réponse bronchique immédiate



• Réponse bronchique tardive

■ formaldéhyde
■ placebo
 Moy ± DS



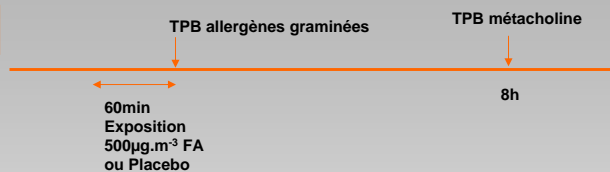
→ L'inhalation de faibles doses de formaldéhyde serait un facteur aggravant de la réponse bronchique immédiate et tardive aux allergènes d'acariens chez des asthmatiques sensibilisés.

Casset et al, Allergy 2006

Modification de la réponse à l'allergène

• Réponse bronchique

n = 12 sujets asthmatiques intermittents



Exposition	Formaldéhyde Médiane (min-max)	Placebo Médiane (min-max)	p
Réponse immédiate (PD15)	0,80 IR (0,15 - 2,00)	0,25 IR (0,10 - 2,00)	0,06
HRBNS (PD20 métacholine)	0,23mg (0,01 - 3,60)	0,17mg (0,03 - 4,00)	0,42

→ exposition 500µg.m⁻³ de FA n'aurait pas d'effet délétère sur la réponse bronchique aux allergènes de graminées

→ tendance à un effet protecteur ?

Ezratty et al, Environ Health Perspect 2007

Effet sur la réponse inflammatoire

- **Etudes épidémiologiques**

- 226 enfants sains 6-13 ans
mesure NO exhalé et FA au domicile

[FA] $\mu\text{g.m}^{-3}$	[NOe] ppb Moy (min – max)
< 60	8,7 (7,9 – 9,6)
> 60	15,5* (10,5 – 22,9) * p = 0,02

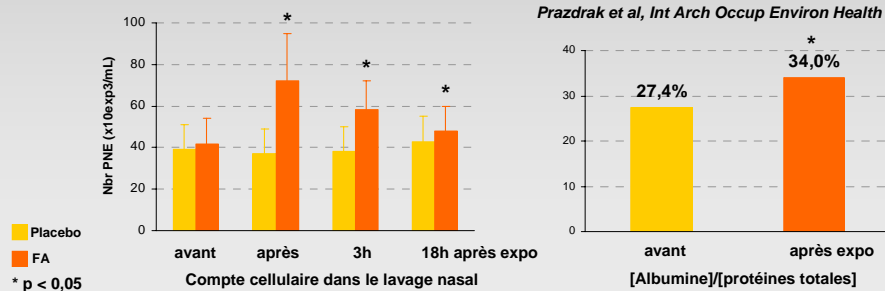
Franklin et al, AJRCCM 2000

L'exposition chronique à de faibles conc de FA pourrait induire une réponse inflammatoire dans les voies respiratoires.

- **Etudes expérimentales**

- 11 adultes sains, exposition $500\mu\text{g.m}^{-3}$, 2h

Prazdrak et al, Int Arch Occup Environ Health 1993



Syndrome des bâtiments malsains

- **symptomatologie aspécifique liée à un bâtiment**

Robertson et al, BMJ 1985; Redlich et al, Lancet 1997

- effets neurotoxiques: céphalées, fatigue, baisse de la concentration
- irritation des membranes et des muqueuses: oculaires, ORL
- symptômes respiratoires: sensation d'oppression, toux, sibilants
- symptômes cutanés: rash, prurit, dessèchement
- altérations sensorielles: perception accrue ou anormale des odeurs, troubles visuels

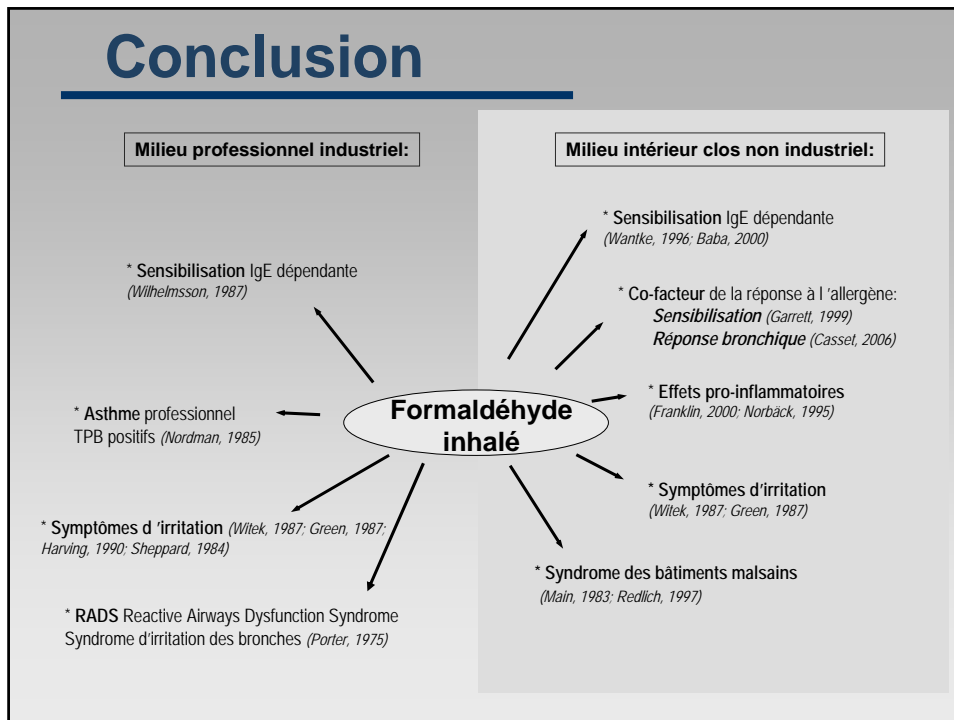
- **associée à exposition moisissures, humidité, COV, allergènes, ... et formaldéhyde**

70 employés de bureaux « préfabriqués » / 34 employés de bureaux « structures fixes »
288 – 660 $\mu\text{g.m}^{-3}$ / 60 – 132 $\mu\text{g.m}^{-3}$

Symptômes \uparrow : soit intensive, sensation d'irritation oculaire, maux de tête

Olsen and Dossing, Am Ind Hyg Assoc J, 1982

Conclusion

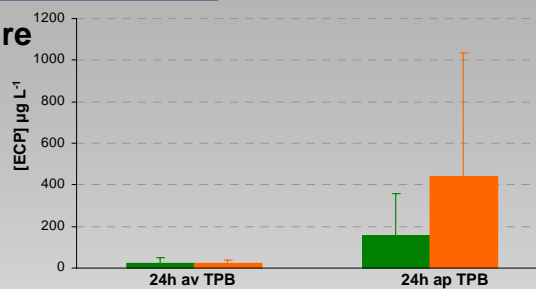


Modification de la réponse à l'allergène

• Réponse inflammatoire

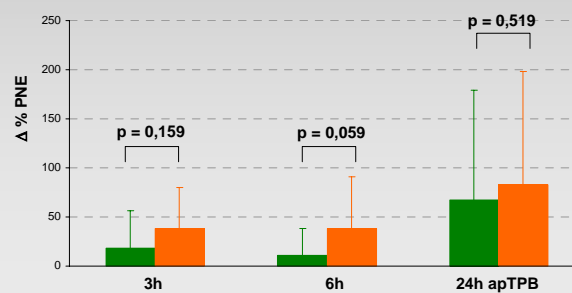
• Locale

Expectorations induites
ECP, $p = 0,094$



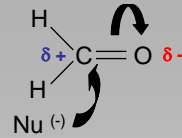
• Systémique

Sang
PNE



— formaldéhyde
— placebo
Moy ± SD

Cancérogénicité



- **Cancer nasopharynx**

- Étude de cohorte US suivie de 1966 à 1994 de 25 619 ouvriers (Hauptmann et al, Am J Epidemiol 2004)

- ↑ mortalité cancer nasopharynx par/ pop générale

- RR↑ avec l'intensité moyenne d'exposition ($p = 0,066$)

- la durée d'exposition ($p = 0,147$)

- l'exposition cumulée ($p = 0,0025$)

- le plus haut pic d'exposition ($p < 0,001$)

- Cohorte US embaumeurs (Hayes et al, Am J Ind Med 1990)

- Cohorte DK ouvriers (Hansen et al, Cancer Causes Control 1995)

- 5 études cas-témoins/7 : risque ↑ lié à l'exposition au FA

- Changement de groupe en juin 2004: Groupe 1

- **Leucémie**

- Preuves fortes mais insuffisantes

- **Cancer cavités nasales**

- Preuves restreintes

IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2006;88:1-478.