

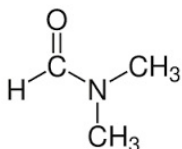
N,N-Diméthylformamide

Fiche toxicologique n°69

Généralités

Edition _____ Février 2021

Formule :



Substance(s)

Formule Chimique	Détails
C ₃ H ₇ NO	Nom N,N-Diméthylformamide
	Numéro CAS 68-12-2
	Numéro CE 200-679-5
	Numéro index 616-001-00-X
	Synonymes Diméthylformamide, DMF

Etiquette



N,N-DIMETHYLFORMAMIDE

Danger

- H312 - Nocif par contact cutané
- H319 - Provoque une sévère irritation des yeux
- H332 - Nocif par inhalation
- H360D - Peut nuire au fœtus

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.
200-679-5

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

ATTENTION : pour les mentions de danger H312, 332 et 360, se reporter au paragraphe "Réglementation".

Caractéristiques

Utilisations

[1 à 8]

Le N,N-diméthylformamide est utilisé comme :

- solvant dans la fabrication de fibres acryliques (polyacrylonitrile) et de cuirs synthétiques ;
- solvant de résines (acryliques, vinyliques, polyuréthanes, polyamides...) dans de nombreuses applications (peintures, adhésifs, films, revêtements...) ;
- intermédiaire et milieu de synthèse organique (en particulier pour la fabrication de produits pharmaceutiques) ;
- solvant d'extraction ;
- solvant dans des condensateurs à électrolyte liquide.

Propriétés physiques

[1 à 10]

Le N,N-diméthylformamide est un liquide incolore ou jaune très clair, hygroscopique, de faible odeur aminée. Il est miscible à l'eau et à de nombreux solvants organiques mais uniquement à chaud dans les hydrocarbures aliphatiques. En outre, il dissout un grand nombre de résines naturelles ou artificielles, de sels et de gaz (acétylène, butadiène, isoprène, dioxyde de soufre, acide chlorhydrique).

Nom Substance	Détails
N,N-Diméthylformamide	N° CAS 68-12-2
	Etat Physique Liquide
	Masse molaire 73,09
	Point de fusion - 61 °C
	Point d'ébullition 153 °C
	Densité 0,9445
	Densité gaz / vapeur 2,51
	Pression de vapeur 0,38 kPa à 20 °C 1,3 kPa à 40 °C 3,9 kPa à 60 °C
	Point d'éclair 58 °C (en coupelle fermée)
	Viscosité 0,802 mPa.s à 25 °C
	Température d'auto-inflammation 410 à 445 °C
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air) Limite inférieure : 2,2 % Limite supérieure : 16 %
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow) - 0,85 à - 1,01

À 25 °C et 101 kPa, 1 ppm = 3 mg/m³.

Propriétés chimiques

[1 à 4, 6 à 10]

Dans les conditions normales de température et de pression, le N,N-diméthylformamide est un produit stable. Chauffé à des températures supérieures à 350 °C, il se décompose en diméthylamine et oxyde de carbone.

En solution aqueuse ou en présence d'humidité, le N,N-diméthylformamide s'hydrolyse très lentement, avec formation de diméthylamine et d'acide formique. L'hydrolyse est accélérée par les acides et les bases.

Le N,N-diméthylformamide peut réagir avec les chlorures d'acides minéraux en formant un produit toxique, le chlorure de diméthylcarbamoyle, mais également avec les produits oxydants (réactions vives) et les composés alkylés de l'aluminium (réactions violentes). Les mélanges avec certains hydrocarbures halogénés peuvent se décomposer (jusqu'à l'incendie ou l'explosion) en présence de fer ou sous l'action d'agents oxydants forts et de la chaleur.

À l'exception du cuivre et de l'étain et de leurs alliages, les métaux usuels ne sont pas attaqués par le solvant.

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

[11, 12]

Des valeurs limites d'exposition professionnelle **contraignantes** dans l'air des locaux de travail ont été établies en France pour le diméthylformamide (art. R. 4412-149 du Code du travail).

Substance	Pays	VLEP 8h (ppm)	VLEP 8h (mg/m ³)	VLEP CT (ppm)	VLEP CT (mg/m ³)	VLEP Description
N,N-Diméthylformamide	France (VLEP contraignante - 2012)	5	15	10	30	mention peau
N,N-Diméthylformamide	États-Unis (ACGIH - 2018)	5	15	-	-	mention peau

N,N-Diméthylformamide	Allemagne (MAK)	5	15	-	-	mention peau
-----------------------	-----------------	---	----	---	---	--------------

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

[13 à 17]

- Prélèvement par pompage de l'air au travers d'un tube rempli de résine Amberlite XAD-7® ou par diffusion sur un badge rempli de résine Amberlite XAD-7®.
- Désorption par un mélange d'acétone et d'eau (2 %).
- Dosage par chromatographie en phase gazeuse, avec détection thermoionique ou par spectrométrie de masse.

Incendie - Explosion

[2, 7, 9]

Le N,N-diméthylformamide est un liquide moyennement combustible (point éclair en coupelle fermée de 58°C). Cela signifie que le N,N-diméthylformamide ne génère d'atmosphère explosive que s'il est chauffé (et au minimum à des températures voisines de son point d'éclair).

En cas d'incendie impliquant le N,N-diméthylformamide, les agents d'extinction préconisés sont les poudres chimiques ou l'eau avec additif ou sous forme de mousse (adjonction d'un émulseur spécial compatible avec les produits polaires) voire le dioxyde de carbone. En général, l'eau n'est pas recommandée car elle peut favoriser la propagation de l'incendie. On pourra toutefois l'utiliser sous forme pulvérisée pour éteindre un feu peu important ou pour refroidir les récipients exposés au feu et disperser les vapeurs.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

[5]

Le N,N-diméthylformamide est bien absorbé par toutes les voies de pénétration chez l'animal comme chez l'Homme. Il est métabolisé dans le foie et rapidement excrété dans l'urine essentiellement sous la forme du métabolite N-(hydroxyméthyl)-N-méthylformamide (HMMF).

Chez l'animal

Absorption

Chez l'animal, l'absorption du N,N-diméthylformamide est importante par voie orale (chez le rat, > 60 % de la dose), par inhalation et par voie cutanée (57 mg/cm²/8 h sous forme liquide par la queue chez le rat). L'absorption cutanée des vapeurs peut, dans certains cas, excéder l'absorption pulmonaire.

Distribution

Après absorption, le N,N-diméthylformamide se distribue essentiellement dans le sang, le foie et les reins. Sa demi-vie plasmatique est de 1 à 2 heures chez le singe, après exposition par inhalation [18]. Chez la rate gestante, une dose de 100 mg/kg administrée par voie orale au 12^e ou au 18^e jour de gestation traverse la barrière placentaire ; entre 0,5 et 4 heures après l'exposition, l'utérus, le placenta, les embryons et le liquide amniotique contiennent 1,5 % de la dose, cette valeur décline rapidement à moins de 0,1 % après 24 heures. Le taux de N,N-diméthylformamide ou de ses métabolites dans l'embryon ou le fœtus est semblable à celui du plasma maternel [19]. Le passage transplacentaire a également été montré après exposition par inhalation.

Métabolisme

Le N,N-diméthylformamide est métabolisé dans le foie ; la voie métabolique majeure est une oxydation par les mono-oxygénases à cytochrome P450. Le cytochrome spécifique de cette réaction est le P450 2E1.

L'oxydation mène à un certain nombre de métabolites (cf. fig. 1) qui sont excrétés dans l'urine sous forme libre ou conjuguée. Le métabolisme est saturable : des rats et des souris exposés par inhalation (250 - 500 ppm pendant 6 heures) présentent une augmentation de la concentration plasmatique en N-(hydroxyméthyl)-N-méthylformamide (HMMF) qui n'est pas en relation avec la concentration d'exposition (8 et 28 fois respectivement) alors que la concentration plasmatique en N-méthylformamide baisse. À très forte concentration (> 6000 mg/m³/4 h), le N,N-diméthylformamide est capable d'inhiber son propre métabolisme en inhibant la déformylation du HMMF en NMF.

Une exposition prolongée (6 h/j, 5 j/sem, 2 sem) augmente la capacité des animaux à métaboliser le N,N-diméthylformamide. Le singe présente également une saturation du métabolisme mais sans baisse du taux de N-méthylformamide. Ces différences de métabolisme entre espèces peuvent être à l'origine des différences de toxicité.

Une interaction métabolique a été montrée entre le N,N-diméthylformamide et l'éthanol : le DMF inhiberait l'alcool et l'aldéhyde deshydrogénases, provoquant une augmentation de la concentration plasmatique en éthanol et acétaldéhyde.

Excrétion

La transformation et l'excrétion du DMF sont rapides chez le rongeur : 83 % de la dose de ¹⁴C]-DMF, injectée par voie intrapéritonéale (i.p.) chez la souris, sont retrouvés dans l'urine en 24 heures. Cette excrétion comprend 5 % de DMF inchangé, 56 % de HMMF (décomposé en NMF au cours du dosage) et 18 % de composés non identifiés. Chez le rat (injection i.p., 1 ml [¹⁴C]-DMF/kg), 70 % des molécules radiomarquées injectées sont éliminées dans l'urine en 72 heures, dont 10,5 % de DMF inchangé, 35 % de HMMF ou NMF, 3,5 % de HMF et environ 20 % de métabolites non identifiés. La N-acétyl-S-méthylcarbamoyl-cystéine (AMCC) est dosée à un taux de 1 à 5 % dans l'urine de souris, de hamster et de rat, 72 heures après une exposition par voie i.p. La quantité excrétée est inversement proportionnelle à la dose d'exposition [20].

Après exposition orale (100 mg/kg), le rat excrète 60 - 70 % de la dose dans les urines en 48 heures et 3 - 4 % dans les fèces [19].

Après exposition unique par inhalation chez le chien (87 mg/m³/6 h ou 6 015 mg/m³/3 h) ou le rat (63 mg/m³/6 h ou 513 mg/m³/3 h), l'excrétion urinaire de NMF après 24 heures est fonction de la concentration : nulle à la faible concentration et présente à forte concentration ainsi que la molécule inchangée. Après exposition répétée du rat (63 mg/m³ (6 h/j, 5 j/sem pendant 4 semaines) ou du chien (177 mg/m³, 6 h/j, pendant 5 jours), le taux de NMF excrété est constant pendant l'exposition, avec une quantité de DMF inchangé très faible [6].

Chez l'homme

Le N,N-diméthylformamide (DMF) est absorbé par voie pulmonaire (60 à 90 % de la quantité inhalée), par voie cutanée de façon rapide et parfois très importante (jusqu'à 40 % en fonction de la température et de l'hygrométrie) mais aussi par voie digestive. La demi-vie sanguine du DMF est de 1 - 2 heures. Il est métabolisé comme chez l'animal et excrété dans l'urine avec une demi-vie d'élimination totale d'environ 23 heures [4]. Une faible proportion du DMF absorbé est éliminée sous forme inchangée dans les urines (0,3 à 1,5 %) et dans l'air expiré (2 à 28 % selon les auteurs). Tous les métabolites sont éliminés dans les urines : après une exposition à 30 mg/m³, l'élimination urinaire se partage en 0,3 % de composé parental, 22,3 % de HMMF + NMF, 13,2 % de HMF et 13,4 % de AMCC avec des demi-vies d'élimination de 2, 4, 7 et 23 heures respectivement. Après des expositions répétées (30 mg/m³, 8 h/j pendant 5 jours), l'élimination urinaire, 16 heures après la dernière exposition, est composée d'environ 14 % de HMMF, 32 % de HMF et 54 % d'AMCC. Le N-méthylformamide urinaire s'accumule tout au long de la semaine s'il existe une exposition cutanée associée.

La biotransformation du N,N-diméthylformamide est diminuée par l'administration préalable d'éthanol. Une moindre métabolisation du produit a été mise en évidence chez les buveurs consommant en moyenne 66,5 g d'éthanol par jour.

Surveillance biologique de l'exposition

[21]

Le dosage du NMF total (N-méthylformamide formé dans l'organisme + N-méthylformamide provenant de la dégradation du N-hydroxyméthyl-N-méthylformamide au cours de l'analyse) dans les urines de fin de poste de travail est le reflet de l'exposition du jour même. Cet indicateur est bien corrélé avec les concentrations atmosphériques de DMF, sauf en cas de pénétration percutanée associée ; il est spécifique, absent des urines des sujets non exposés.

Le dosage de la N-Acétyle-S-(N-méthylcarbamoyl)cystéine (AMCC) dans les urines en fin de poste et fin de semaine de travail est le reflet de l'exposition moyenne des jours précédents, surtout utile lors d'une exposition cutanée prédominante. L'AMCC semble un meilleur marqueur biologique que le NMF car il est très sensible et davantage lié à l'apparition d'effets toxiques.

Des valeurs biologiques d'interprétation (VBI) pour le milieu de travail sont proposées par différents organismes pour ces deux indicateurs.

Des données plus limitées sont disponibles pour d'autres indicateurs biologiques d'exposition au DMF.

Les dosages urinaires en fin de poste de travail du DMF, bien corrélé à l'intensité de l'exposition et du formamide ont également été proposés. Le DMF urinaire ne représente qu'une faible fraction de la dose absorbée et le formamide est retrouvé dans les urines de sujets non professionnellement exposés. Le dosage des adduits N-méthylcarbamoyl à l'hémoglobine (NMHb) dans le sang est un indicateur sensible, bien corrélé à l'exposition et aux effets toxiques du DMF, utile pour apprécier l'exposition au DMF des mois précédents. Chez les sujets non professionnellement exposés, les concentrations sont voisines de 1,8 nmol/g Hb.

Schéma métabolique

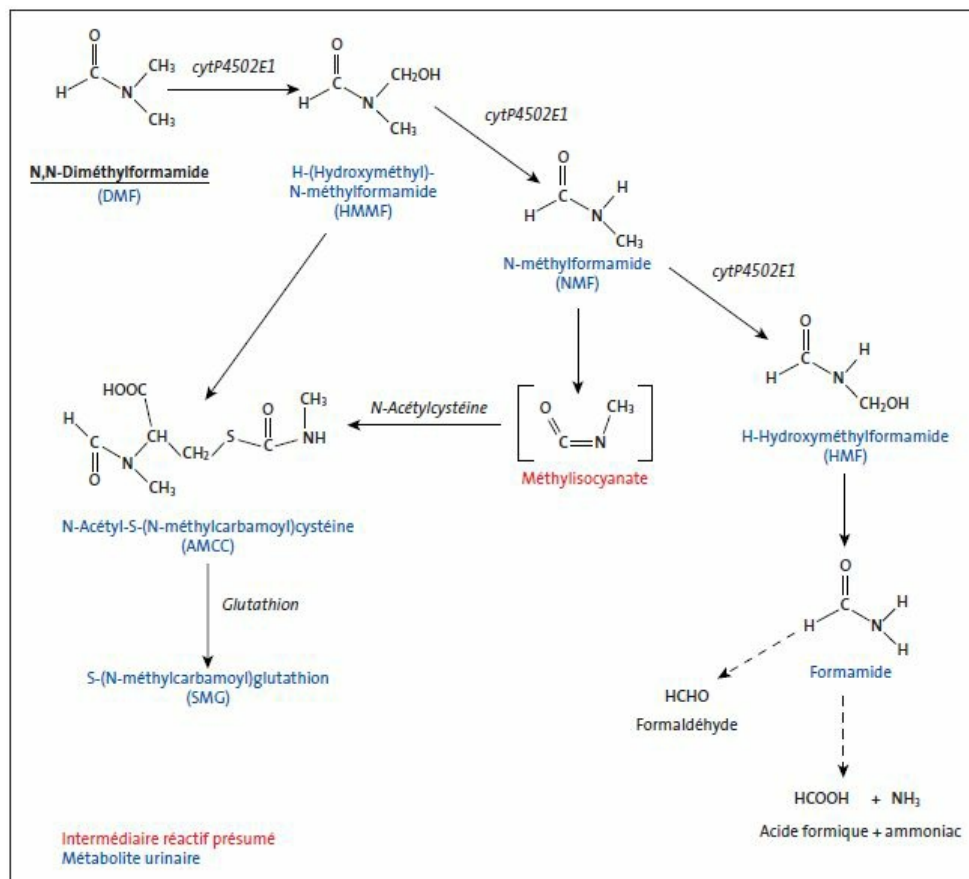


Fig. 1 - Métabolisme du N,N-diméthylformamide [5, 12]

Toxicité expérimentale

[5]

Toxicité aiguë

Le N,N-diméthylformamide est peu toxique en exposition aiguë ; il est irritant pour les yeux mais pas pour la peau et n'est pas sensibilisant.

Le DMF présente une faible toxicité aiguë pour l'animal (cf. tableau I). Les principaux symptômes sont apathie, perte d'appétit et vertiges après exposition orale, respiration irrégulière et coma précédant la mort, après inhalation. L'organe cible est le foie (modification de fonction, congestion, nécrose centrolobulaire) ; une régénération a été observée après l'arrêt de l'exposition.

Voie	Espèce	DL50/CL50
Orale	Rat	Suivant l'âge : nouveau-né : < 1000 mg/kg 14 jours : 1400 mg/kg jeune adulte : 4000 mg/kg adulte : 3200 - 7600 mg/kg
	Souris	3700 - 6800 mg/kg
	Lapin	> 5 000 mg/kg
	Cobaye	1700 - 3400 mg/kg
	Gerboise	3929 mg/kg
	Chien	940 mg/kg
Cutanée	Rat	3160 -> 11 520 mg/kg
	Souris	> 5000 mg/kg
	Lapin	1500 - 4720 mg/kg
	Cobaye	5100 mg/kg
Inhalatoire	Rat	9400 ppm/2 h - 15 000 mg/m ³
	Cobaye	9400 mg/m ³ /2 h

Tableau I. DL50/CL50 du N,N-diméthylformamide [1, 2, 5, 20].

■ Irritation

Le N,N-diméthylformamide pur n'est pas irritant pour la peau du lapin ou du rat, mais il est irritant pour les yeux du lapin (rougeur, conjonctivite modérée à sévère avec, chez quelques animaux, une opacité réversible de la cornée).

■ Sensibilisation

Le DMF donne des résultats douteux dans le test du ganglion local (LLNA) chez la souris. Il n'est pas sensibilisant chez le cobaye [1].

Toxicité subchronique, chronique

[5, 22]

L'effet toxique le plus souvent noté d'une exposition répétée au N,N-diméthylformamide, toutes espèces et voies d'administration confondues, est une atteinte hépatique (stéatose puis nécrose centrolobulaire).

Une exposition chronique confirme les effets hépatiques aigus du N,N-diméthylformamide chez l'animal : à faible dose une modification des enzymes et une augmentation de poids du foie, à forte dose des modifications histopathologiques dégénératives et une cytolysse hépatique entraînant une augmentation des enzymes hépatiques dans le sérum. Une exposition du rat pendant 2 ans par inhalation (0, 25, 100, 400 ppm, 6 h/j, 5 j/sem) provoque une augmentation significative de l'hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire, une accumulation hépatique de lipofuscine et d'hémosidérine ainsi qu'une nécrose hépatocellulaire (chez les femelles). Chez la souris, une exposition identique induit également une hyperplasie des cellules de Kupffer et une accumulation de pigments. Les doses sans effet observé pour le foie sont, par inhalation, ≤ 25 ppm chez le rat et la souris et > 500 ppm chez le singe ; par voie orale, elles sont de 20 à 28 mg/kg/j chez le rat et la souris.

Effets génotoxiques

[5, 20, 23]

Le N,N-diméthylformamide est souvent utilisé comme solvant dans les tests de mutagenèse et de génotoxicité. La plupart des tests pratiqués ont produit des résultats négatifs in vitro et in vivo .

Tests effectués in vitro :

- mutation sur bactéries (*S. Typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 ± activateurs métaboliques, *E. coli*, *S. cerevisiae*) : 20 résultats négatifs, 2 douteux ;
- mutation cellules de mammifères (cellules de lymphome de souris ± activateurs métaboliques) : 3 résultats négatifs, 1 faiblement positif ;
- aberrations chromosomiques : cellules ovariennes de hamster chinois ± activateurs métaboliques, cellules de foie de rat en culture et lymphocytes humains en culture (résultat négatif), lymphocytes humains périphériques (faiblement positif) ;
- échanges entre chromatides sœurs (cellules ovariennes de hamster chinois ± activateurs métaboliques, cellules de moelle osseuse de souris et lymphocytes humains en culture) : négatifs ;
- synthèse non programmée de l'ADN (fibroblastes humains et hépatocytes de souris et de hamster négatifs ; hépatocytes de rat douteux) ;
- réparation de l'ADN hépatocytes de souris, de hamster et d'homme : négatifs ;
- transformation cellulaire cellules embryonnaires de hamster syrien : négatif.

Tests effectués *in vivo* : tous négatifs

- mutations létales récessives chez la drosophile ;
- létalité dominante chez la souris (i.p., 380 mg/kg) et le rat (inhalation, 30 et 300 ppm 6 h/j, 5 j) ;
- micronoyaux dans la moelle osseuse de souris (i.p., 0,2 - 20 - 2000 mg/kg ou 404 - 808 - 1615 mg/kg) ;
- aberrations chromosomiques dans la moelle osseuse de rat ;
- modification de la morphologie spermatique chez la souris (i.p., 900 mg/kg, 5 inj.).

Effets cancérogènes

[5, 23]

Le N,N-diméthylformamide induit une augmentation des tumeurs hépatiques chez le rat et la souris, suite à des expositions par voie orale et par inhalation.

Le DMF (0 - 25 - 100 - 400 ppm soit 0 - 75 - 300 - 1200 mg/m³, 6 h/j, 5 j/sem) a été étudié par inhalation chez le rat pendant 2 ans et la souris pendant 18 mois. Aucune augmentation du taux de tumeurs n'est rapportée malgré la présence d'hypertrophie hépatique centrolobulaire ; cependant, il faut prendre en compte le fait que la survie des animaux dans cette étude est inférieure à 45 % dans tous les groupes, même les témoins [24]. Au contraire, dans une autre étude, une augmentation dose dépendante des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires est mise en évidence (0-200-400-800 ppm, 6 h/j, 5 j/sem, pendant 18 mois chez la souris et 2 ans chez le rat) [25].

Par voie orale, des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires sont rapportés chez le rat, suite à une exposition au DMF dans l'eau de boisson en continu pendant 2 ans, (0-800-1600 ppm) [26].

Par voie parentérale, le DMF, utilisé comme solvant d'un essai de cancérogenèse chez le hamster (0,1 ml/sem d'une solution à 50 % par injection intrapéritonéale (i.p.), soit environ 47 mg/kg/injection, pendant 6 à 8,5 mois), n'induit pas d'augmentation du taux de tumeurs.

Il a été classé dans le groupe 2A « probablement cancérogène pour l'Homme » par le CIRC en 2018.

Effets sur la reproduction

[5, 23]

Le N,N-diméthylformamide est toxique pour la fertilité des femelles, fœtotoxique et tératogène par toutes les voies d'exposition, à des doses toxiques pour les mères.

Fertilité

Le N,N-diméthylformamide, par inhalation ou par voie orale, n'induit pas de perte de poids ou d'effet histopathologique sur les organes reproducteurs du rat ou de la souris. À des doses ou concentrations sans effet hépatique, aucune modification n'a été observée sur le sperme ou le cycle œstral ; seul un diœstrus prolongé a été observé chez la rate exposée à 800 ppm pendant 13 semaines.

L'accouplement de mâles exposés (30 ou 300 ppm (90 ou 900 mg/m³), 6 h/j pendant 5 jours) avec des femelles non exposées engendre un nombre de fœtus viables réduit, à la faible concentration uniquement. Dans une étude sur deux générations chez la souris (0, 1000, 4000 ou 7000 mg/litre dans l'eau de boisson), la fertilité est réduite aux deux plus fortes concentrations chez les femelles de la génération parentale (F0). Les accouplements croisés ont mis en évidence l'implication de ces dernières dans la reprotoxicité. Tous les petits (F2) nés de l'accouplement de la génération F1 ont un poids corporel et une durée de survie réduits ; la taille des portées est également réduite [27].

Développement

De nombreuses études ont été menées par voie orale, cutanée et inhalatoire. En général, le N,N-diméthylformamide induit essentiellement une fœtotoxicité (baisse du poids fœtal et augmentation du nombre total de variations squelettiques en relation avec la dose ou la concentration) à des doses ou concentrations toxiques pour les mères (baisse de poids et de prise de nourriture) [19]. Par inhalation ou ingestion, il a été trouvé légèrement tératogène ; les malformations n'apparaissent qu'à des doses toxiques pour les mères. Il en est de même par voie cutanée : les malformations ne se manifestent qu'à des doses toxiques pour les mères, sauf chez la souris. Le lapin est l'espèce la plus sensible aux effets du DMF sur le développement (cf. tableau II).

Voie	Espèce	NOAEC/NOAEL toxicité maternelle	NOAEC/NOAEL fœtotoxicité	NOAEC/NOAEL tératogénèse
Inhalatoire	Rat Long-Evans Rat Sprague-Dawley 6 h/j, du 6 ^e au 15 ^e jour de gestation	172 ppm 30 ppm	18 ppm 30 ppm	300 ppm (dose maximale testée)
	Lapin, 6 h/j, du 7 ^e au 19 ^e jour de gestation	50 ppm	50 ppm	50 ppm (hernie ombilicale)

Orale	Rat Sprague-Dawley, gavage du 6 ^e au 15 ^e jour de gestation du 6 ^e au 20 ^e jour de gestation	167 mg/kg/j 50 mg/kg/j	167 mg/kg/j 50 mg/kg/j	167 mg/kg/j 300 mg/kg/j (dose maximale testée)
	Souris, gavage, du 6 ^e au 15 ^e jour de gestation Souris, eau de boisson, deux générations	551 mg/kg/j < 219 mg/kg/j	183 mg/kg/j 219 mg/kg/j	183 mg/kg/j (bec-de-lièvre) 820 mg/kg/j (malformations cranio-faciales)
	Lapin, gavage, du 6 ^e au 18 ^e jour de gestation	65 mg/kg/j	65 mg/kg/j	44,1 mg/kg/j (hydrocéphalie, hernie ombilicale, ectopie des viscères)
Cutanée	Lapin, 6 h/j, du 6 ^e au 18 ^e jour de gestation	200 mg/kg/j	200 mg/kg/j	200 mg/kg/j

Tableau II. Doses/concentrations sans effet observé du N,N-diméthylformamide pour le développement [5, 19, 20]

Toxicité sur l'Homme

Les expositions aiguës ou chroniques provoquent à des degrés divers des troubles neurologiques et digestifs (syndrome douloureux) ainsi surtout qu'une hépatite cytolytique. Les expositions répétées peuvent provoquer une irritation de la peau et des muqueuses oculaire et respiratoire. Les études ne permettent pas de conclure sur les effets génotoxiques ou cancérogènes du DMF. Il n'y a pas de donnée sur les effets sur la reproduction.

Toxicité aiguë

[5, 23, 28]

Les intoxications aiguës humaines publiées sont toutes bénignes, probablement parce que les quantités absorbées sont faibles. Le tableau de l'intoxication systémique associe diversement :

- un syndrome neurologique précoce avec céphalées, asthénie, sensations vertigineuses, régressant rapidement à l'arrêt de l'exposition ;
- un syndrome douloureux abdominal fréquent avec épigastalgies, nausées, vomissements, anorexie, troubles du transit, parfois crampes digestives, survenant de quelques heures à 4 jours après l'exposition ;
- une hépatite cytolytique, ou mixte à prédominance cytolytique, survenant 24 heures à 3 jours après la contamination et régressant en quelques jours à quelques semaines ;
- un syndrome antabuse, survenant à l'occasion d'une prise d'éthanol quelques heures à quelques jours après le contact avec le N,N-diméthylformamide et marqué par une vasodilatation périphérique prédominant à la face, au cou et à la partie supérieure du tronc, responsable d'une hypotension, d'une tachycardie, de céphalées et de sensations vertigineuses, et s'accompagnant fréquemment de sueurs, de vomissements et d'une sensation d'oppression thoracique.

Le N,N-diméthylformamide pur ou en solution concentrée est modérément irritant pour la peau en cas de contamination brève (dermite marquée par un érythème puis une desquamation locale). Mais il peut produire des lésions cutanées sévères si le contact est prolongé : des brûlures du deuxième degré ont ainsi été observées.

Toxicité chronique

[5, 20, 28 à 31]

Le tableau de l'intoxication systémique en exposition à long terme est semblable à celui observé après une contamination aiguë.

Une hépatite cytolytique est fréquemment notée, témoignant en général d'une exposition à des concentrations élevées. Elle est le plus souvent observée chez les sujets qui ont simultanément un ou plusieurs des trois autres syndromes (neurologique, abdominal, antabuse). Des augmentations des transaminases ont cependant été observées dans des populations exposées professionnellement à des niveaux d'exposition atmosphérique inférieurs à la valeur limite de 30 mg/m³. Les auteurs l'expliquent par des possibles expositions aiguës par voie cutanée ou par inhalation [31].

Les troubles digestifs (épigastalgies, nausées, vomissements, anorexie) sont fréquents ; un syndrome antabuse ou une élévation de l'activité des γ-GT sont possibles pour des expositions inférieures à 10 ppm.

Le syndrome neurologique (céphalées, asthénie, sensations vertigineuses) est plus rarement rapporté. La survenue d'intoxications subaiguës chez des sujets exposés au long cours pourrait expliquer en partie sa constatation. Cependant, une étude cas-témoins a montré, à l'aide d'une batterie étendue de tests neuropsychologiques, la prévalence d'une altération discrète de diverses fonctions relevant du système nerveux central (mémoire, aptitudes logiques...) dans un groupe de salariés exposés à de faibles concentrations (généralement inférieures à 10 ppm).

Une étude de cohorte a montré un excédent des décès, toutes causes confondues, par cardiopathies ischémiques chez des travailleurs exposés au N,N-diméthylformamide. Toutefois, il n'existait pas de relation dose-effet entre l'exposition au solvant et la mortalité. D'autre part, cette augmentation n'était retrouvée significative que par rapport aux autres salariés de l'entreprise ; aucune différence n'était notée lors de comparaison avec les causes de décès au niveau régional ou national [32].

L'exposition répétée au N,N-diméthylformamide peut être responsable d'une irritation de la peau, des muqueuses oculaires et des voies respiratoires. Des urticaires de contact de mécanisme non immunologique ont également été rapportées.

Les allergies cutanées semblent rares : un seul cas d'eczéma de contact est publié. Il n'a jamais été rapporté d'asthme ou de rhinite [28].

Effets génotoxiques

[5, 23]

Trois études indiquent une augmentation de la fréquence des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes circulants de travailleurs exposés au N,N-diméthylformamide. Dans une de ces études le tabagisme n'a pas été pris en compte, dans l'autre l'augmentation n'est plus retrouvée après 20 mois d'exposition. Une étude cas-témoins signale une augmentation des échanges de chromatides sœurs dans des lymphocytes de femmes exposées au N,N-diméthylformamide. Cette étude est cependant partiellement rapportée. Une autre étude ne retrouve pas de différence entre deux groupes de travailleurs exposés à deux niveaux de concentrations différentes. Aucun groupe témoin n'était présent.

Effets cancérogènes

[5, 23]

Deux publications signalent la survenue d'un excès de tumeurs testiculaires dans des populations exposées au N,N-diméthylformamide en même temps qu'à d'autres nuisances chimiques.

Une étude de cohorte a montré un excès de mélanomes, de cancers oropharyngés et de cancers de la prostate chez des travailleurs ayant utilisé du N,N-diméthylformamide.

Une étude cas-témoins n'a pas mis en évidence de liaison entre l'exposition au N,N-diméthylformamide, d'une part, et la survenue de mélanomes, de cancers oropharyngés, hépatiques, testiculaires et prostatiques, d'autre part.

Divers biais gênent l'interprétation des résultats de ces études.

Effets sur la reproduction

Il n'existe pas de donnée publiée chez l'être humain.

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : Février 2021

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées.

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction dits CMR, de catégorie 1A ou 1B)

- Articles R. 4412-59 à R. 4412-93 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

Prévention des incendies et des explosions

- Articles R. 4227-1 à R. 4227-41 du Code du travail.
- Articles R. 4227-42 à R. 4227-57 du Code du travail.
- Articles R. 557-1-1 à R. 557-5-5 et R. 557-7-1 à R. 557-7-9 du Code de l'environnement (produits et équipements à risques).

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Article R. 4412-149 du Code du travail : Décret n° 2012-746 du 9 mai 2012.

Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

Maladies professionnelles

- Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail ; tableau n° 84.

Suivi Individuel Renforcé (SIR)

- Article R. 4624-23 du Code du travail.

Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.
- Femmes enceintes ou allaitant : article D. 4152-10 du Code du Travail.

Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

Classification et étiquetage

a) du N,N-diméthylformamide *pur*

Le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L 353 du 31 décembre 2008), dit « Règlement CLP », introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage du N,N-diméthylformamide figurent dans l'annexe VI du règlement. La classification est la suivante :

- Toxique pour la reproduction, catégorie 1B ; H360D (***)
- Toxicité aiguë (par voie cutanée), catégorie 4 (*) ; H312
- Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 4 (*) ; H332
- Irritation oculaire, catégorie 2 ; H319.

(*) Cette classification est considérée comme une classification minimale ; La classification dans une catégorie plus sévère doit être appliquée si des données accessibles le justifient. Par ailleurs, il est possible d'affiner la classification minimum sur la base du tableau de conversion présenté en Annexe VII du règlement CLP quand l'état physique de la substance utilisée dans l'essai de toxicité aiguë par inhalation est connu. Dans ce cas, cette classification doit remplacer la classification minimale.

(***) La classification de ces substances fait état d'effets sur la fertilité ("F" ou "f") ou sur le développement ("D" ou "d"). Sauf preuves du contraire, les effets sur la fertilité ou sur le développement non mentionnés dans ces classifications ne peuvent néanmoins pas être exclus."

Certains fournisseurs proposent de compléter la classification officielle par un autre danger (auto-classification) : Liquides inflammables, catégorie 3 ; H226

Pour plus d'informations, se reporter au site de l'ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/home>).

b) des *mélanges* contenant du N,N-diméthylformamide

- règlement (CE) n° 1272/2008 modifié.

Interdiction / Limitations d'emploi

- Règlement (UE) n° 552/2009 de la Commission du 22 juin 2009 modifiant l'annexe XVII de règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH) relative aux restrictions applicables à certaines substances dangereuses (point 30 : substances figurant à l'annexe VI du règlement CLP et classées reprotoxiques 1A ou 1B).

Protection de la population

Se reporter aux règlements modifiés (CE) 1907/2006 (REACH) et (CE) 1272/2008 (CLP). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé de la santé.

Protection de l'environnement

Installations classées pour la protection de l'environnement : les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE.

Pour consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site (<https://aida.ineris.fr>) ou le ministère chargé de l'environnement et ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur (<https://unece.org/fr/about-adr>). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

Au point de vue technique

Information et formation des travailleurs

- **Instruire le personnel** des risques présentés par la substance, des précautions à observer, des mesures d'hygiène à mettre en place ainsi que des mesures d'urgence à prendre en cas d'accident.
- **Former les opérateurs** à la manipulation des moyens d'extinction (extincteurs, robinet d'incendie armé...).
- **Former les opérateurs** au risque lié aux atmosphères explosives (risque ATEX) [33].
- Observer une **hygiène corporelle et vestimentaire** très stricte : Lavage soigneux des mains (savon et eau) après manipulation et changement de vêtements de travail. Ces vêtements de travail sont fournis gratuitement, nettoyés et remplacés si besoin par l'entreprise. Ceux-ci sont rangés séparément des vêtements de ville. En aucun cas les salariés ne doivent quitter l'établissement avec leurs vêtements et leurs chaussures de travail.
- Ne pas **fumer, vapoter, boire** ou **manger** sur les lieux de travail.

Manipulation

- N'entreposer dans les ateliers que **des quantités réduites de substance** et ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- **Éviter tout contact** de produit avec la **peau** et **les yeux**. **Éviter l'inhalation** de vapeurs. Effectuer en **système clos** toute opération industrielle qui s'y prête. Dans tous les cas, prévoir une **aspiration** des vapeurs à leur source d'émission, ainsi qu'une **ventilation** des lieux de travail conformément à la réglementation en vigueur [34].
- **Réduire** le nombre de personnes exposées au N,N-diméthylformamide.
- Éviter tout rejet atmosphérique de N,N-diméthylformamide.
- Faire évaluer **annuellement** l'exposition des salariés au N,N-diméthylformamide présente dans l'air par un **organisme accrédité** et s'assurer du respect de la ou des valeurs limites d'exposition professionnelle réglementaire(s) (§ Méthodes de détection et de détermination dans l'air).

- Les équipements et installations conducteurs d'électricité utilisant ou étant à proximité de la substance N,N-diméthylformamide doivent posséder des **liaisons équipotentielles** et être **mis à la terre**, afin d'évacuer toute accumulation de charges électrostatiques pouvant générer une source d'inflammation sous forme d'étincelles [35].
- Les opérations génératrices de sources d'inflammation (travaux par point chaud type soudage, découpage, meulage...) réalisées à proximité ou sur les équipements utilisant ou contenant la substance N,N-diméthylformamide doivent faire l'objet d'un **permis de feu** [36].
- Au besoin, les espaces dans lesquels la substance est stockée et/ou manipulée doivent faire l'objet d'une **signalisation** [37].
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu de la N,N-diméthylformamide sans prendre les précautions d'usage [38].
- Supprimer toute source d'exposition par contamination en procédant à un **nettoyage régulier** des locaux et postes de travail.

Équipements de Protection Individuelle (EPI)

- Leur choix dépend des conditions de travail et de l'évaluation des risques professionnels.
- Les EPI ne doivent pas être source d'**électricité statique** (chaussures antistatiques, vêtements de protection et de travail dissipateurs de charges) [39, 40]. Une attention particulière sera apportée lors du **retrait des équipements** afin d'éviter toute contamination involontaire. Ces équipements seront éliminés en tant que déchets dangereux [41 à 44].
- Appareils de protection respiratoire : Si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type A lors de la manipulation de la substance [45].
- Gants : Les matériaux préconisés pour un **contact prolongé** sont de type caoutchouc butyle, Barrier® (PE/EVAL/PE), Viton®. Certains matériaux sont à éviter : le caoutchouc naturel, le caoutchouc nitrile, le néoprène, le polychlorure de vinyle [46, 47].
- Vêtements de protection : Quand leur utilisation est nécessaire (en complément du vêtement de travail), leur choix dépend de l'**état physique** de la substance. **Seul le fabricant** peut confirmer la protection effective d'un vêtement contre les dangers présentés par la substance. Dans le cas de vêtements réutilisables, il convient de **se conformer strictement à la notice du fabricant** [48].
- Lunettes de sécurité : La rubrique 8 « Contrôles de l'exposition / protection individuelle » de la FDS peut renseigner quant à la nature des protections oculaires pouvant être utilisées lors de la manipulation de la substance [49].

Stockage

- Stocker le N,N-diméthylformamide dans des locaux frais et sous ventilation mécanique permanente. Tenir à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes, de toute source d'inflammation (étincelles, flammes nues, rayons solaires...).
- Le N,N-diméthylformamide est généralement stocké dans des récipients en acier inoxydable ou en aluminium, sous air ou azote secs pour éviter l'absorption d'eau. Le verre est également utilisable pour de petites quantités. De nombreux caoutchoucs ou matières plastiques ne sont pas appropriés pour un contact avec le N,N-diméthylformamide (par exemple polytétrafluoroéthylène et polyéthylène) [4, 6, 7].
- Fermer soigneusement** les récipients et les étiqueter conformément à la réglementation. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement.
- Le sol des locaux sera **imperméable** et formera une **cuvette de rétention** afin qu'en cas de déversement, la substance ne puisse se répandre au dehors.
- Mettre le matériel **électrique** et **non-électrique**, y compris l'**éclairage** et la **ventilation**, en conformité avec la réglementation concernant les atmosphères explosives.
- Mettre à disposition dans ou à proximité immédiate du local/zone de stockage des moyens d'extinction adaptés à l'ensemble des produits stockés.
- Séparer** la substance N,N-diméthylformamide des produits comburants. Si possible, la stocker **à l'écart** des autres produits chimiques dangereux.

Déchets

- Le stockage des déchets doit suivre les mêmes règles que le stockage des substances à leur arrivée (§ stockage).
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par le N,N-diméthylformamide.
- Conserver les déchets et les produits souillés dans des récipients spécialement prévus à cet effet, **clos et étanches**. Les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation en vigueur.

En cas d'urgence

- En cas de déversement accidentel de liquide, récupérer le produit en l'épongeant avec un **matériau absorbant inerte** (sable, terre, vermiculite...). Laver à grande eau la surface ayant été souillée [50].
- Si le déversement est important, **aérer** la zone et **évacuer** le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs **entraînés et munis d'un équipement de protection approprié**. Supprimer toute source d'inflammation potentielle.
- Des appareils de protection respiratoire isolants autonomes sont à prévoir **à proximité et à l'extérieur** des locaux pour les interventions d'urgence.
- Prévoir l'installation de **fontaines oculaires** et de **douches de sécurité** dans les ateliers où la substance est manipulée de façon constante.
- Si ces mesures ne peuvent pas être réalisées sans risque de sur-accident ou si elles ne sont pas suffisantes, contacter les équipes de secours interne ou externe au site.

Au point de vue médical

- Lors des visites initiale et périodiques :**
 - Examen clinique :** rechercher l'existence de pathologies pouvant augmenter le risque d'intoxication par le N,N-diméthylformamide ou être aggravées par l'exposition : dermatoses chroniques étendues, hépatite chronique, éthyisme avéré. Un bilan biologique de référence est utile : γ-GT, NFS et bilan hépatique.
 - Examens complémentaires :** aux examens périodiques, rechercher l'existence de troubles digestifs, de signes évocateurs d'un syndrome antabuse et de symptômes neurologiques ou évoquant un syndrome psycho-organique débutant ; l'examen clinique comportera, entre autres, un examen soigneux de la peau et la recherche d'une hépatomégalie. Même en cas d'exposition modérée, il est utile de surveiller la fonction hépatique (avec au minimum des dosages réguliers des transaminases et de la γ-GT).
- Fertilité / Femmes enceintes et/ou allaitantes :**
 - Le N,N-diméthylformamide est classé dans la catégorie 1B de toxicité pour la reproduction. L'exposition professionnelle est interdite pour les femmes enceintes déclarées ainsi que pour les femmes allaitantes. Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse, en lui fournissant toutes les données concernant les conditions d'exposition ainsi que les données toxicologiques.
 - Informer les salarié(e)s exposés des dangers de cette substance pour la fertilité et la grossesse et de l'importance du respect des mesures de prévention.

- Rappeler aux femmes en âge de procréer l'intérêt de déclarer le plus tôt possible leur grossesse à l'employeur, et d'avertir le médecin du travail.
- **Surveillance biologique** : le dosage urinaire du N-méthylformamide total (N-méthylformamide + N-hydroxyméthyl-N-méthylformamide) en fin de poste peut être utilisé pour la surveillance biologique de l'exposition. Des valeurs biologiques d'interprétation (VBI) pour le milieu de travail sont proposées par différents organismes pour cet indicateur [21].

Conduite à tenir en cas d'urgence :

- **En cas de projection cutanée**, appeler rapidement un centre antipoison. Retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et laver la peau immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes. Si une irritation apparaît ou si la contamination est étendue ou prolongée, consulter rapidement un médecin.
- **En cas de projection oculaire**, rincer immédiatement et abondamment les yeux à l'eau courante pendant au moins 15 minutes, paupières bien écartées. En cas de port de lentilles de contact, les retirer avant le rinçage. Si une irritation oculaire apparaît, consulter un ophtalmologiste et le cas échéant lui signaler le port de lentilles.
- **En cas d'inhalation**, appeler rapidement un centre antipoison. Transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. Si nécessaire, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et commencer une décontamination cutanée et oculaire (laver immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes. En cas de symptômes, consulter rapidement un médecin.
- **En cas d'ingestion**, appeler rapidement un centre antipoison. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, faire rincer la bouche avec de l'eau, ne pas faire boire, pas tenter de provoquer des vomissements. En cas de symptômes, consulter rapidement un médecin.

Bibliographie

- 1 | N,N-Diméthylformamide. IUCLID Dataset. European Commission - European Chemicals Bureau, 2000 (<https://echa.europa.eu/fr/home>).
- 2 | N,N-Diméthylformamide. In : HSDB. NLM, 2005 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).
- 3 | The Merck index. An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 14th ed. Whitehouse Station : Merck and Co ; 2006.
- 4 | Kirk-Othmer - Encyclopedia of chemical technology. 4th ed. Vol. 11. New York : Wiley-Interscience ; 1994 : 1121.
- 5 | N,N-Diméthylformamide. Concise International Chemical Assessment Document. CICAD 31. WHO, 2001 (<http://www.inchem.org/pages/cicads.html>).
- 6 | Diméthylformamide. Environmental Health Criteria numéro. EHC 114. IPCS. Who, 1991 (<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc114.htm>).
- 7 | Diméthylformamide (DMF). Health and Safety Guide. HSG 43. IPCS. WHO, 1990 (<http://www.inchem.org/pages/hsg.html>).
- 8 | Bingham E, Cohns B, Powell CH (Eds) - Patty's toxicology. 5th ed. Vol. 1. New York : John Wiley and Sons ; 2001 : CDrom.
- 9 | N,N-Diméthylformamide. International Program on Chemical Safety. Fiche IPCS, ICSC n° 0457, 2005 (<http://www.cdc.gov/niosh/ipcs>).
- 10 | Diméthylformamide. SAX's dangerous properties of industrial materials. 11th ed. New York : Wiley-Interscience ; 2005 : CD-ROM.
- 11 | N,N-Diméthylformamide. Liste des VLEP françaises. INRS (<https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=outil65>).
- 12 | N,N-Diméthylformamide. In : Documentation of the TLVs® and BEIs® with worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH, CD-ROM, 2019.
- 13 | N,N-Diméthylformamide M-111. In : Métropol. INRS, 2015 (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol.html/>).
- 14 | N,N-Diméthylformamide M-115. In : Métropol. INRS, 2015 (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol.html/>).
- 15 | N,N-Diméthylformamide M-94. In : Métropol. INRS, 2016 (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol.html/>).
- 16 | N,N-Diméthylformamide M-95. In : Métropol. INRS, 2018 (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol.html/>).
- 17 | Air des lieux de travail. Prélèvement et analyse des gaz des vapeurs organiques. Prélèvement par pompage sur tube à adsorption et désorption au solvant. Norme française homologuée NF X 43-267. La Plaine Saint Denis : AFNOR ; 2014.
- 18 | Hundley SG, Lieder PH, Valentine R, Malley LA., Kennedy GL Jr - Diméthylformamide pharmacokinetics following inhalation exposures to rats and mice. *Drug and Chemical Toxicology*. 1993 ; 16 (1) : 21-52.
- 19 | Saillenfait AM, Payan JP, Beydon D, Fabry JP, Langonne I, Sabate JP et Gallissot F - Assessment of the Developmental Toxicity, Metabolism, and Placental Transfer of N,N-Diméthylformamide Administered to Pregnant Rats. *Fund and Appl Toxicology*. 1997 ; 39 : 33-43.
- 20 | Diméthylformamide. OECD SIDS Initial assessment report. UNEP, 2001 (<https://hvpchemicals.oecd.org/ui/Default.aspx>).
- 21 | N,N-diméthylformamide. In : Biotox. INRS, 2020 (<https://www.inrs.fr/biotox>).
- 22 | Toxicity Studies of N,N-Diméthylformamide (CAS No. 68-12-2) Administered by Inhalation to F344/N Rats and B6C3F1 Mice. TOX-22. National Toxicology Program technical report, 1992 (<https://ntp.niehs.nih.gov/>).
- 23 | Diméthylformamide. In : IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 115. Lyon : IARC ; 2018.
- 24 | Malley LA, Slone TW Jr, Van Pelt C, Elliott GS, Ross PE, Stadler JC et al. (1994). Chronic toxicity/oncogenicity of diméthylformamide in rats and mice following inhalation exposure. *Fundam Appl Toxicol*, 23(2) :268-79.
- 25 | Senoh H, Aiso S, Arito H, Nishizawa T, Nagano K, Yamamoto S et al. (2004). Carcinogenicity and chronic toxicity after inhalation exposure of rats and mice to N,N-diméthylformamide. *J Occup Health*, 46(6) :429-439.
- 26 | Ohbayashi H, Umeda Y, Senoh H, Kasai T, Kano H, Nagano K et al. (2009). Enhanced hepatocarcinogenicity by combined inhalation and oral exposures to N,N-diméthylformamide in male rats. *J Toxicol Sci*, 34(1) :53-63.

- 27 | Reproductive Toxicity of N,N-Dimethyl Formamide (CAS No. 68-12-2) in CD-1 Swiss Mice National Toxicology Program Report # RACB90023 (abstract), 1992 (<https://ntp.niehs.nih.gov/>).
- 28 | Garnier R, Chataignier D, Efthymiou ML - Toxicité du N,N-diméthylformamide. *Cahiers de Notes Documentaires*. 1990 ; 140 : 689-691.
- 29 | Luo JC, Cheng TJ, Kuo HW, Chang MJ - Abnormal liver function associated with occupational exposure to dimethylformamide and glutathione S- transferase polymorphisms. *Biomarkers*. 2005 ; Nov-dec, 10 : 464-74.
- 30 | Nomiya T, Uehara M, Miyauchi H, Imamiya S, Tanaka S, Seki Y - Causal relationship between a case of severe hepatic dysfunction and low exposure concentrations of N,N-Dimethylformamide in the synthetics industry. *Industrial Health*. 2001 ; 39 : 33-36.
- 31 | Fiorito A, Larese F, Molinari S, Zanin T - Liver function alterations in synthetic leather workers exposed to dimethylformamide. *Am J of Ind Med*. 1997 ; 32 : 255-260.
- 32 | Chen JL, Fayerweather WE, Pell S - Mortality study of workers exposed to dimethylformamide and/or acrylonitrile. *J. Occup Med*. 1988 ; 30 : 819-822.
- 33 | Mise en œuvre de la réglementation relative aux atmosphères explosives (ATEX) – Guide méthodologique. Brochure ED 945. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 34 | Principes généraux de ventilation. Guide pratique de ventilation ED 695. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 35 | Phénomènes électrostatiques. Brochure ED 6354. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 36 | Le permis de feu. Brochure ED 6030. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 37 | Signalisation de santé et de sécurité au travail - Réglementation. Brochure ED 6293. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 38 | Cuves et réservoirs. Interventions à l'extérieur ou à l'intérieur des équipements fixes utilisés pour contenir ou véhiculer des produits gazeux, liquides ou solides. Recommandation CNAM R 435. Assurance Maladie, 2008 (https://www.ameli.fr/val-de-marne/entreprise/tableau_recommandations).
- 39 | Vêtements de travail et équipements de protection individuelle – Propriétés antistatiques et critère d'acceptabilité en zone ATEX. Note documentaire ND 2358. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 40 | EPI et vêtements de travail : mieux comprendre leurs caractéristiques antistatiques pour prévenir les risques d'explosion. Notes techniques NT33. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 41 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°1 : Décontamination sous la douche. Dépliant ED 6165. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 42 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°3 : Sans décontamination de la tenue. Dépliant ED 6167. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 43 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants à usage unique. Dépliant ED 6168. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 44 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants réutilisables. Dépliant ED 6169. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 45 | Les appareils de protection respiratoire - Choix et utilisation. Brochure ED 6106. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 46 | Forsberg K, Den Borre AV, Henry III N, Zeigler JP – Quick selection guide to chemical protective clothing. 6th ed. Hoboken : John Wiley & Sons ; 260 p.
- 47 | N,N-diméthylformamide. In : ProtecPo Logiciel de pré-sélection de matériaux de protection de la peau. INRS-IRSST, 2011 (<https://protecpo.inrs.fr/ProtecPo/jsp/Accueil.jsp>).
- 48 | Quels vêtements de protection contre les risques chimiques. Fiche pratique de sécurité ED 127. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 49 | Les équipements de protection individuelle des yeux et du visage - Choix et utilisation. Brochure ED 798. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 50 | Les absorbants industriels. Aide-mémoire technique ED 6032. INRS (<https://www.inrs.fr>).

Historique des révisions

1 ^{re} édition	1967
2 ^e édition (mise à jour complète)	1982
3 ^e édition (mise à jour partielle)	2000
4 ^e édition (mise à jour partielle)	2012
5 ^e édition (mise à jour partielle) <ul style="list-style-type: none"> ■ Utilisations ■ Valeurs limites d'exposition professionnelle ■ Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle ■ Incendie - Explosion ■ Toxicité expérimentale <ul style="list-style-type: none"> ○ Surveillance biologique de l'exposition ○ Effets cancérogènes ■ Réglementation ■ Recommandations techniques et médicales ■ Bibliographie 	Février 2021