

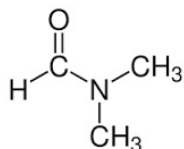
# N,N-Diméthylformamide

Fiche toxicologique n°69

## Généralités

Edition \_\_\_\_\_ Mise à jour 2012

Formule :



## Substance(s)

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

## Etiquette



**N,N-DIMÉTHYLFORMAMIDE**

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

À 25 °C et 101 kPa, 1 ppm = 3 mg/m<sup>3</sup>.

## 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.

## Récipients de stockage

[4, 6, 7]

Le N,N-diméthylformamide est généralement stocké dans des récipients en acier inoxydable ou en aluminium, sous air ou azote sec 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).

## VLEP et mesurages

## Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

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	VME (ppm)	VME (mg/m <sup>3</sup> )	VLCT (ppm)	VLCT (mg/m <sup>3</sup> )
N,N-Diméthylformamide	France (VLEP contraignante)	5	15	10	30
N,N-Diméthylformamide	États-Unis (ACGIH)	10	30	-	-
N,N-Diméthylformamide	Allemagne (MAK)	5	15	-	-

## Méthodes de détection et de détermination dans l'air

- Prélèvement par passage de l'air au travers d'un tube rempli de résine Amberlite XAD-7<sup>®</sup> ou de charbon actif. Désorption par l'acétone (en mélange ou non avec 2 % d'eau). Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection thermoionique [23 à 25].
- Prélèvement au travers d'un tube rempli d'un support adsorbant, le gel de silice. Désorption par le méthanol. Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme [26]. La méthode est moins sensible et les résultats susceptibles d'être perturbés par l'humidité.
- Utilisation possible d'appareils à réponse instantanée équipés des tubes réactifs colorimétriques : N,N-diméthylformamide n° 183 (Gastec) ou diméthylformamide 10/b (Draeger). Ces tubes ne sont pas sélectifs, d'autres substances basiques (amines, ammoniac, hydrazine) peuvent donner une réponse semblable.

## Incendie - Explosion

[2, 7, 9]

Le N,N-diméthylformamide est un produit inflammable (point d'éclair en coupelle fermée = 58 °C) dont les vapeurs peuvent former des mélanges explosifs avec l'air dans les limites de 2,2 à 16 % en volume.

En cas d'incendie, les agents d'extinction préconisés sont le dioxyde de carbone, les poudres chimiques et les mousses spéciales. L'eau peut également être utilisée en pulvérisation afin de refroidir les fûts exposés à l'incendie.

En raison de la toxicité des fumées émises lors de la combustion du produit (oxydes d'azote et oxydes de carbone notamment), les intervenants, qualifiés et informés, seront équipés d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants et de combinaisons de protection spéciales.

## 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/cm<sup>2</sup>/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 [11]. Chez la rate gestante, une dose de 100 mg/kg administrée par voie orale au 12<sup>e</sup> ou au 18<sup>e</sup> 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 [16]. 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/m<sup>3</sup>/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.

#### Élimination

La transformation et l'excrétion du DMF sont rapides chez le rongeur : 83 % de la dose de  $^{14}\text{C}$ -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 [ $^{14}\text{C}$ ]-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 [12].

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 [16].

Après exposition unique par inhalation chez le chien (87 mg/m<sup>3</sup>/6 h ou 6 015 mg/m<sup>3</sup>/3 h) ou le rat (63 mg/m<sup>3</sup>/6 h ou 513 mg/m<sup>3</sup>/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/m<sup>3</sup> (6 h/j, 5 j/sem pendant 4 semaines) ou du chien (177 mg/m<sup>3</sup>, 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/m<sup>3</sup>, 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/m<sup>3</sup>, 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

Le dosage urinaire du N-méthylformamide peut être utilisé pour la surveillance biologique de l'exposition. Des valeurs-guides ont été établies (voir Recommandations § Au point de vue médical).

Le dosage de la N-Acétyl-S-(N-méthylcarbamoyl)cystéine (AMCC) dans les urines en début 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. L'AMCC urinaire est retenu comme indicateur biologique d'exposition par l'ACGIH avec la valeur de 40 mg/l avant le dernier poste de la semaine de travail (pour une TLV-TWA à 10 ppm).

Les dosages urinaires du DMF et du HMF en fin de poste de travail, bien corrélés à l'intensité de l'exposition ont également été proposés ; mais le DMF urinaire ne représente qu'une faible fraction de la dose absorbée et le HMF est retrouvé dans les urines de sujets non professionnellement exposés.

## Schéma métabolique

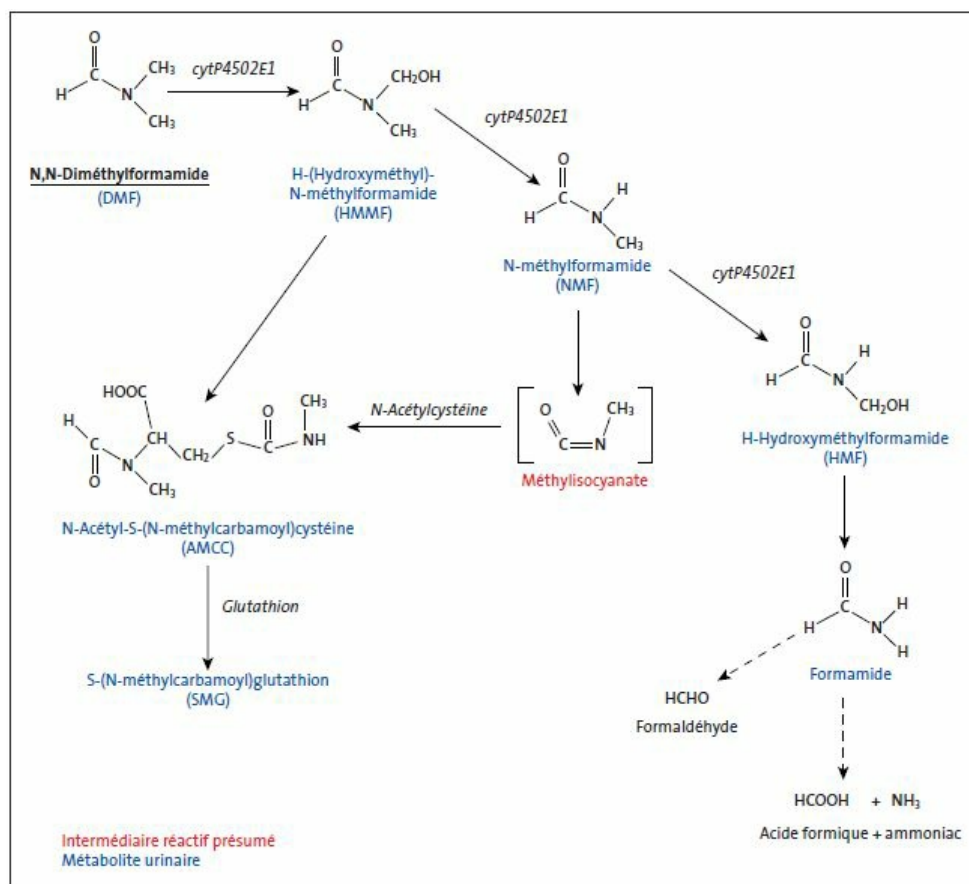


Fig. 1 - Métabolisme du N,N-diméthylformamide [5, 12]

## 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

Inhalatoire	Lapin	1500 - 4720 mg/kg
	Cobaye	5100 mg/kg
	Rat	9400 ppm/2 h - 15 000 mg/m <sup>3</sup>
	Cobaye	9400 mg/m <sup>3</sup> /2 h

Tableau I. DL50/CL50 du N,N-diméthylformamide [1, 2, 5, 12].

### 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, 14]

**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 cytolyse 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,  $\leq$  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, 12, 15]

**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  $\pm$  activateurs métaboliques, *E. coli*, *S. cerevisiae*) : 20 résultats négatifs, 2 douteux ;
- mutation cellules de mammifères (cellules de lymphome de souris  $\pm$  activateurs métaboliques) : 3 résultats négatifs, 1 faiblement positif ;
- aberrations chromosomiques : cellules ovariennes de hamster chinois  $\pm$  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  $\pm$  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 cancérigènes

[5, 15]

**Le N,N-diméthylformamide n'est pas cancérigène pour l'animal dans les conditions testées ; il est classé dans le groupe 3 par le CIRC/IARC.**

Le DMF (0 - 25 - 100 - 400 ppm soit 0 - 75 - 300 - 1200 mg/m<sup>3</sup>, h/j, 5 j/sem) a été étudié par inhalation chez le rat pendant 2 ans et la souris pendant 18 mois : il n'y a pas d'augmentation du taux de tumeurs malgré la présence d'hypertrophie hépatique centrolobulaire.

Par voie orale, le rat exposé dans l'eau de boisson (1020 mg/kg/j pendant 250 ou 500 jours) ne développe pas de tumeur.

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.

## Effets sur la reproduction

[5, 12]

**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. Il est classé Toxique pour la reproduction catégorie 2, R 61 (catégorie 1B selon le règlement CLP) par l'Union européenne.**

## 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 dioestrus 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/m<sup>3</sup>), 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 [17].

## 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) [16]. 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 tératogène
Inhalatoire	Rat Long-Evans Rat Sprague-Dawley 6 h/j, du 6 <sup>ième</sup> au 15 <sup>ième</sup> jour de gestation	172 ppm 30 ppm	18 ppm 30 ppm	300 ppm (dose maximale testée)
	Lapin, 6 h/j, du 7 <sup>ième</sup> au 19 <sup>ième</sup> jour de gestation	50 ppm	50 ppm	50 ppm (hernie ombilicale)
Orale	Rat Sprague-Dawley, gavage du 6 <sup>ième</sup> au 15 <sup>ième</sup> jour de gestation du 6 <sup>ième</sup> au 20 <sup>ième</sup> 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 <sup>ième</sup> au 15 <sup>ième</sup> 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 <sup>ième</sup> au 18 <sup>ième</sup> 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 <sup>ième</sup> au 18 <sup>ième</sup> 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, 12, 16]

## 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 cytolitique. 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, 15, 18]

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

- un syndrome neurologique précoce avec céphalées, asthénie, sensations vertigineuses, régressant rapidement à l'arrêt de l'exposition ;
- un syndrome douloureux abdominal fréquent avec épigastralgies, nausées, vomissements, anorexie, troubles du transit, parfois crampes digestives, survenant de quelques heures à 4 jours après l'exposition ;
- une hépatite cytolitique, ou mixte à prédominance cytolitique, 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, 15, 18 à 21]

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

Une hépatite cytotytique 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/m<sup>3</sup>. Les auteurs l'expliquent par des possibles expositions aiguës par voie cutanée ou par inhalation [21].

Les troubles digestifs (épigastralgies, nausées, vomissements, anorexie) sont fréquents ; un syndrome antabuse ou une élévation de l'activité des  $\gamma$ -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 [22].

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 [18].

## Effets génotoxiques

[5, 15]

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, 15]

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 : 4<sup>ième</sup> trimestre 2012

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).

**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.

## Travaux interdits

- Femmes enceintes ou allaitant : art. 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, harmonisés selon les deux systèmes (règlement et directive 67/548/CEE), figurent dans l'annexe VI du règlement. La classification est :

- selon le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié
  - Toxique pour la reproduction, catégorie 1B ; H 360D (\*\*\*)
  - Toxicité aiguë (par voie cutanée), catégorie 4 (\*) ; H 312
  - Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 4 (\*) ; H 332
  - Lésions oculaires graves / Irritation oculaire, catégorie 2 ; H 319.

(\*) 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."

- selon la directive 67/548/CEE ou l'arrêté du 20 avril 1994 (JO du 8 mai 1994)
  - Toxique pour la reproduction, catégorie 2 ; R 61
  - Nocif ; R 20/21
  - Irritant ; R 36.

Remarque : le point d'éclair (en coupelle fermée) du N,N-diméthylformamide est de 58 °C dans la littérature. Le DMF n'était pas classé inflammable par la directive 67/548/ CEE. À noter que les liquides ayant un point d'éclair > 55 °C et < 60 °C sont désormais classés « Liquides inflammables, catégorie 3 (H 226) » selon le règlement CLP (CE n° 1272/2008).

b) des **mélanges** (préparations) contenant du N,N-diméthylformamide :

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

Les lots de mélanges classés, étiquetés et emballés selon la directive 1999/45/CE peuvent continuer à circuler sur le marché jusqu'au 1er juin 2017 sans réétiquetage ni réemballage conforme au CLP.

## Interdiction / Limitations d'emploi

- Règlement REACH (CE) n° 1907/2006, annexe XVII : limitation de la vente au grand public.

## Protection de la population

- Article L. 1342-2, articles R. 5132-43 à R. 5132-73 et articles R. 1342-1 à 1342-12 du Code de la santé publique :
  - détention dans des conditions déterminées (art. R 5132-66) ;
  - étiquetage (cf. § Classif. & étiquetage) ;
  - cession réglementée (art. R 5132-58 et 5132-59).

## 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 ([www.unece.org/fr/trans/danger/publi/adr/adr\\_f.html](http://www.unece.org/fr/trans/danger/publi/adr/adr_f.html)). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

## Recommandations

En raison de sa toxicité, des mesures de prévention sérieuses s'imposent lors du stockage et de l'utilisation du N,N-diméthylformamide.

## Au point de vue technique

### Stockage

- Stocker le N,N-diméthylformamide dans des locaux frais et bien ventilés, à l'abri de toute source de chaleur ou d'ignition (rayonnements solaires, flammes, étincelles...) et à l'écart des produits oxydants.
- Le sol des locaux sera incombustible, imperméable et formera cuvette de rétention, afin qu'en cas de déversement accidentel le liquide ne puisse se répandre au-dehors.
- Interdire de fumer.
- Mettre le matériel électrique, y compris l'éclairage, en conformité avec la réglementation en vigueur.
- Fermer soigneusement les récipients et les étiqueter correctement. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement des emballages.
- Des appareils de protection respiratoire isolants autonomes seront prévus à proximité des locaux pour les interventions d'urgence.

### Manipulation

Les prescriptions relatives aux zones de stockage sont applicables aux ateliers où est utilisé le N,N-diméthylformamide. En outre :

- Instruire le personnel des risques présentés par le produit, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident. Les procédures spéciales en cas d'urgence feront l'objet d'exercices d'entraînement.
- Entreposer dans les ateliers des quantités de produit relativement faibles et de toute manière ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- Prévenir toute inhalation de vapeurs. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête. Prévoir une aspiration des vapeurs à leur source d'émission ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire pour certaines opérations exceptionnelles de courte durée ; leur choix dépend des conditions de travail ; si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type A. Pour des interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire autonome isolant est nécessaire.
- Contrôler régulièrement la teneur de l'atmosphère en N,N-diméthylformamide.
- Éviter tout contact de produit avec la peau et les yeux. Mettre à la disposition du personnel des équipements de protection individuelle : vêtements de travail, gants (de type caoutchouc butyle, Barrier<sup>®</sup>(PE/EVAL/PE), Silver Shield/4H<sup>®</sup> (PE/EVAL/PE), Trelchem<sup>®</sup> HPS VPS, Tychem<sup>®</sup> CPF3, F/BR/LV/Responder<sup>®</sup>, TK) ; certaines matières telles que le caoutchouc naturel, le caoutchouc nitrile, le polychloroprène, le polychlorure de vinyle, le polyéthylène ne sont pas conseillées [27]. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après chaque usage.
- Ne pas boire ou manger dans les ateliers. Observer une hygiène corporelle et vestimentaire très stricte : passage à la douche, lavage soigneux des mains après manipulation et changement de vêtements après le travail, rangement séparé des vêtements de ville et des vêtements de travail. L'employeur assurera l'entretien et le lavage fréquent des vêtements de travail qui devront rester dans l'entreprise.
- Prévoir l'installation de douches de sécurité et de fontaines oculaires dans les ateliers où le produit est manipulé de façon constante.
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu du N,N-diméthylformamide sans prendre les précautions d'usage [28].
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par le N,N-diméthylformamide.
- En cas de fuite ou de déversement accidentel, récupérer immédiatement le produit après l'avoir recouvert de matériau absorbant inerte (sable, terre, vermiculite...). Laver ensuite à grande eau la surface ayant été souillée. Si le déversement est important, supprimer toute source potentielle d'ignition, aérer la zone, évacuer le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs entraînés munis d'un équipement de protection approprié.
- Conserver les déchets dans des récipients spécialement prévus à cet effet et les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation (incinération contrôlée, par exemple)

## Au point de vue médical

- À l'embauchage, 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 :  $\gamma$ -GT, NFS et bilan hépatique [5].
- 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  $\gamma$ -GT).
- Le monitoring biologique, visant à évaluer l'exposition, peut être utile dans la mesure où le passage percutané du produit peut être important.
- Femmes enceintes : le N,N-diméthylformamide est classé comme pouvant entraîner des risques pendant la grossesse pour l'enfant. L'exposition professionnelle est interdite pour les femmes enceintes déclarées. Si des femmes en âge de procréer l'utilisent, il est donc nécessaire de substituer ce produit ou, en cas d'impossibilité, de travailler en vase clos. Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, le risque malformatif ne semble pas avoir été décrit en dehors d'atteinte toxique de la mère, notamment hépatique. En cas de cytolysse hépatique et de signes neurologiques chez la mère, on proposera une consultation obstétricale auprès d'un médecin spécialiste. La conduite à tenir devra être discutée entre ce spécialiste et le médecin du travail.

### Surveillance biologique

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 quel que soit le jour de la semaine de travail est le reflet de l'exposition du jour même (si les fluctuations de l'exposition sont minimales). Ce paramètre 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 BEI (Biological Exposure Indice) de l'ACGIH est 15 mg/l pour le NMF urinaire en fin de poste de travail, plus bas que la valeur-guide française à 40 mg/g de créatinine, en fin de poste.

- Lors d'accidents aigus, demander dans tous les cas l'avis d'un médecin ou du centre antipoison régional ou d'un service de secours d'urgence médicalisés.
- En cas de contact cutané, retirer les vêtements souillés et laver immédiatement la peau à grande eau pendant 10 à 15 minutes. Les vêtements ne seront réutilisés qu'après nettoyage. Si une irritation apparaît ou si la contamination est étendue ou prolongée, une consultation médicale s'imposera. Si le lavage est effectué tardivement, il peut être utile de surveiller la fonction hépatique après 48 à 72 heures. L'absorption d'alcool devra être évitée.
- En cas de projection oculaire, laver immédiatement et abondamment à l'eau les paupières bien écartées, pendant 15 minutes. Une consultation ophtalmologique sera indispensable s'il apparaît une douleur, une rougeur oculaire ou une gêne visuelle.
- En cas d'inhalation massive, retirer le sujet de la zone polluée après avoir pris toutes les précautions nécessaires pour les intervenants.
- En cas d'ingestion, ne pas provoquer de vomissements et ne pas faire ingérer de lait ou de matières grasses.
- Dans les deux derniers cas, si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité ; en cas d'arrêt respiratoire, commencer les manœuvres de respiration assistée ; même si l'état initial est satisfaisant, transférer, si nécessaire par ambulance médicalisée, en milieu hospitalier, où pourra être effectuée une radiographie du thorax. Une surveillance de l'état de conscience, des fonctions cardiovasculaires, pulmonaires et hépatocellulaires, ainsi qu'un traitement symptomatique en milieu de soins intensifs peuvent s'avérer nécessaires.

## 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. 14<sup>th</sup> ed. Whitehouse Station : Merck and Co ; 2006.
- 4 | Kirk-Othmer - Encyclopedia of chemical technology. 4<sup>th</sup> ed. Vol. 11. New York : Wiley-Interscience ; 1994 : 1121.
- 5 | N,N-Diméthylformamide. Concise International Chemical Assessment Document. CICAD 31. WHO, 2001 ([www.inchem.org/pages/cicads.html](http://www.inchem.org/pages/cicads.html)).
- 6 | Diméthylformamide. Environmental Health Criteria numéro. EHC 114. IPCS. WHO, 1991 ([www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc114.htm](http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc114.htm)).
- 7 | Diméthylformamide (DMF). Health and Safety Guide. HSG 43. IPCS. WHO, 1990 ([www.inchem.org/pages/hsg.html](http://www.inchem.org/pages/hsg.html)).
- 8 | Bingham E, Cohn B, Powell CH (Eds) - Patty's toxicology. 5<sup>th</sup> ed. Vol. 1. New York : John Wiley and Sons ; 2001 : CD-ROM.
- 9 | N,N-Diméthylformamide. International Program on Chemical Safety. Fiche IPCS, ICSC n° 0457, 2005 ([www.cdc.gov/niosh/ipcs](http://www.cdc.gov/niosh/ipcs)).
- 10 | Diméthylformamide. SAX's dangerous properties of industrial materials. 11<sup>th</sup> ed. New York : Wiley-Interscience ; 2005 : CD-ROM.
- 11 | 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.
- 12 | Diméthylformamide. OECD SIDS Initial assessment report. UNEP, 2001 (<https://hpvchemicals.oecd.org/ui/Default.aspx>).
- 13 | N,N-diméthylformamide. In : BIOTOX. Guide biotoxicologique pour les médecins du travail. Inventaire des dosages biologiques disponibles pour la surveillance des sujets exposés à des produits chimiques. INRS, 2008 ([www.inrs.fr/biotox](http://www.inrs.fr/biotox)).
- 14 | 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 ([www.ntp.niehs.nih.gov](http://www.ntp.niehs.nih.gov)).
- 15 | Diméthylformamide. In : IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 71 (part two). Lyon : IARC ; 1999 : 545-574.
- 16 | 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.
- 17 | Reproductive Toxicity of N,N-Diméthyl Formamide (CAS No. 68-12-2) in CD-1 Swiss Mice National Toxicology Program Report # RACB90023 (abstract), 1992 ([www.ntp.niehs.nih.gov](http://www.ntp.niehs.nih.gov)).
- 18 | Garnier R, Chataignier D, Efthymiou ML - Toxicité du N,N-diméthylfor- mamide. *Cahiers de Notes Documentaires*. 1990 ; 140 : 689-691.
- 19 | Luo JC, Cheng TJ, Kuo HW, Chang MJ - Abnormal liver function associated with occupational exposure to diméthylformamide and glutathione S- transferase polymorphisms. *Biomarkers*. 2005 ; Nov-dec, 10 : 464-74.
- 20 | Nomiyama T, Uehara M, Miyachi H, Imamiya S, Tanaka S, Seki Y - Causal relationship between a case of severe hepatic dysfunction and low exposure concentrations of N,N-Diméthylformamide in the synthetic industry. *Industrial Health*. 2001 ; 39 : 33-36.
- 21 | Fiorito A, Larese F, Molinari S, Zanin T - Liver function alterations in synthetic leather workers exposed to diméthylformamide. *Am J of Ind Med*. 1997 ; 32 : 255-260.
- 22 | Chen JL, Fayerweather WE, Pell S - Mortality study of workers exposed to diméthylformamide and/or acrylonitrile. *J. Occup Med*. 1988 ; 30 : 819-822.
- 23 | Amides par chromatographie en phase gazeuse. Fiche 093. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2006 ([www.inrs.fr/metropol](http://www.inrs.fr/metropol)).
- 24 | N,N-Diméthylformamide. Method 66. In : Sampling and Analytical Methods. OSHA, 1987 ([www.osha.gov/dts/sltc/methods/index.html](http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/index.html)).
- 25 | Qualité de l'air. Air des lieux de travail. Prélèvement et analyse de vapeurs organiques. Prélèvement par pompage sur tube à adsorption et désorption au solvant. Norme NF X 43-267. La Plaine Saint-Denis : AFNOR ; 2004 : 49 p.
- 26 | Diméthylformamide. Method 2004. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4<sup>th</sup> edition. NIOSH, 1994 ([www.cdc.gov/niosh/nmam](http://www.cdc.gov/niosh/nmam)).

- 27 | Forsberg K, Mansdorf SZ - Quick selection guide to chemical protective clothing, 5<sup>th</sup> ed. Hoboken : John Wiley and Sons ; 2007 : 203 p.
- 28 | Cuves et réservoirs. Recommandations CNAM R 435. Paris : INRS ; 2008.
- 29 | Diméthylformamide - Aide-mémoire technique « Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France ». ED 984. INRS ( [www.inrs.fr](http://www.inrs.fr)).
- 30 | Diméthylformamide. In : Guide to Occupational Exposure Values. Cincinnati : ACGIH ; 2011.

### Auteurs

*N. Bonnard, M.T. Brondeau, D. Jargot, D. Lafon, S. Robert, O. Schneider*