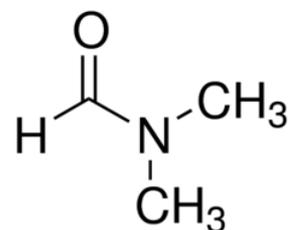


**Groupe d'Experts Toxicologues du Ministère en  
charge de l'environnement**

**Seuils de Toxicité aiguë  
N,N-diméthylformamide  
CAS N° 68-12-2**



## **Seuils de Toxicité aiguë**

**N,N-diméthylformamide** (N° CAS : 68-12-2)

## PREAMBULE

Le présent rapport a été établi à partir du rapport INERIS référencé *Ineris - 200364 - 2563559 - v1.0* « Seuils de Toxicité aiguë pour le *N,N*-diméthylformamide (N° CAS : 68-12-2) » et amendé suite à son examen par le groupe d'experts toxicologues du Ministère en charge de l'environnement.

Le tableau suivant présente les différentes étapes de validation de ce rapport au sein du groupe d'experts toxicologues :

Date de la revue bibliographique	Décembre 2020
Soumission de la version projet aux experts par voie électronique	Août 2021
Examen(s) par les experts	Septembre 2021, Avril 2022
Soumission de la version finale aux experts par voie électronique	Avril 2022
Rapport amendé et finalisé	<b>A compléter</b>

## TABLE DES MATIÈRES

<b>1. RESUME.....</b>	<b>5</b>
<b>2. INTRODUCTION .....</b>	<b>8</b>
<b>4. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET USAGES.....</b>	<b>9</b>
<b>5. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES .....</b>	<b>10</b>
<b>6. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME .....</b>	<b>13</b>
6.1 Exposition accidentelle.....	13
6.2 Données épidémiocliniques .....	14
6.3 Données expérimentales chez les volontaires sains.....	14
<b>7. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL .....</b>	<b>15</b>
7.1 Etude des effets létaux.....	15
7.2 Etude des effets non létaux.....	19
<b>8. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE .....</b>	<b>25</b>
8.1 Analyse des données de mortalité .....	25
8.2 Analyse des effets non létaux .....	26
<b>9. REVUE DES RESULTATS.....</b>	<b>28</b>
9.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme .....	28
9.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme.....	29
9.3 Seuils des effets irréversibles.....	29
9.4 Seuils des effets réversibles.....	29
9.5 Seuil de perception.....	30
<b>10. CONCLUSION.....</b>	<b>31</b>
<b>11. REFERENCES .....</b>	<b>32</b>
<b>12. LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>35</b>

## 1. RESUME

Dans le cadre de la prévention des risques liés à des émissions accidentelles dans l'atmosphère de substances chimiques dangereuses, les gestionnaires de risques souhaitent disposer de seuils de toxicité aiguë qui seront le plus souvent utilisés associés à des scénarios d'accidents pour des études de dangers et pour l'élaboration de plans d'urgence.

Les définitions de ces seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, entre les représentants de l'Administration, de l'INERIS et de l'Industrie Chimique et sont reprises dans la méthodologie révisée de décembre 2007.

Dans ce contexte, le ministère en charge de L'Environnement souhaite disposer des **seuils des effets létaux significatifs** (SELS), des "**seuils des premiers effets létaux**" (SPEL), des "**seuils des effets irréversibles**" (SEI), des "**seuils des effets réversibles**" (SER) et un "**seuil de perception**" (SP) pour le *N,N-diméthylformamide*.

L'objet du présent rapport est la présentation de seuils de toxicité aiguë validés par le groupe d'experts toxicologues sur la base d'une proposition de l'INERIS.

### ◆ **Seuils d'effets létaux**

Le groupe d'experts toxicologues a considéré que les données de mortalité disponibles ne permettaient pas la détermination de seuils des effets létaux selon la méthodologie française.

En l'absence de valeur française, le guide pratique de choix des valeurs seuils de toxicité aiguë peut être utilisé<sup>1</sup>.

### ◆ **Seuils d'effets irréversibles**

Le groupe d'experts toxicologues a considéré que les données disponibles ne permettaient pas la détermination de seuils des effets irréversibles selon la méthodologie française.

En l'absence de valeur française, le guide pratique de choix des valeurs seuils de toxicité aiguë peut être utilisé<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> INERIS (2009) - Guide pratique de choix des valeurs seuils de toxicité aiguë en cas d'absence de valeurs françaises, N° DRC-08-94398-02798B.

◆ **Seuils d'effets réversibles**

Temps (min)	SER	
	mg.m <sup>-3</sup>	ppm
1*	502	168
10	233	78
20	185	62
30	161	54
60	129	43
120	102	34
240	81	27
480	42	14

◆ **Seuil de perception**

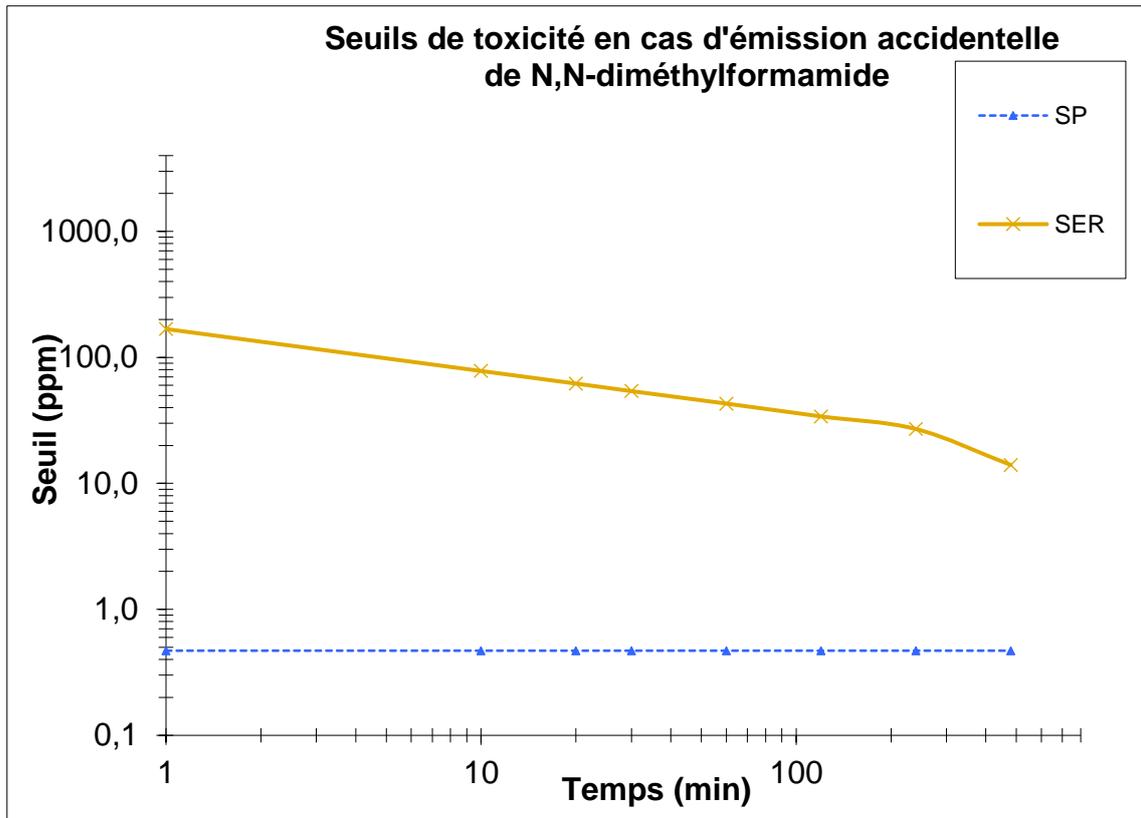
L'odeur ammoniaquée et poissonneuse du N,N-diméthylformamide (DMF) peut être détectée à partir de 0,47 ppm. Selon les individus, la plage de détection peut varier entre 0,47 ppm et 100 ppm (NRC, 2011 ; CNESST, 2018 ; INRS, 2012).

---

*\* D'un point de vue toxicologique, il n'est pas pertinent de déterminer de valeur seuil pour un effet donné (léta, irréversible ou réversible) pour des durées d'exposition inférieures à 10 minutes. Ceci s'explique en raison de la physiologie respiratoire et les apnées réflexes mis en jeu en cas d'exposition à des substances irritantes par inhalation.*

*Ainsi, la valeur du seuil de toxicité aiguë pour une exposition d'une minute est purement une donnée mathématique calculée sans réelle valeur toxicologique.*

## Graphique récapitulatif des seuils de toxicité aiguë



## **2. INTRODUCTION**

Dans le cadre de la prévention des risques liés à des émissions accidentelles dans l'atmosphère de substances chimiques dangereuses, les gestionnaires de risques souhaitent disposer de seuils de toxicité aiguë qui seront le plus souvent utilisés associés à des scénarios d'accidents pour des études de dangers et pour l'élaboration de plans d'urgence.

Les définitions des seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, au sein du groupe d'experts toxicologues composé de représentants de l'Administration, de l'INERIS et de l'Industrie Chimique et sont reprises dans la méthodologie révisée de décembre 2007.

Trois types d'effets toxiques ont été définis :

- ✓ les "*effets létaux*" qui correspondent à la survenue de décès,
- ✓ les "*effets irréversibles*" qui correspondent à la persistance dans le temps d'une atteinte lésionnelle ou fonctionnelle, directement consécutive à une exposition,
- ✓ les "*effets réversibles*" qui correspondent à un retour à l'état de santé antérieur à l'exposition.

Les couples concentration - durée d'exposition associés à ces effets permettent de déterminer les seuils de toxicité aiguë que sont les "**seuils des effets létaux significatifs**" (SELS), les "**seuils des premiers effets létaux**" (SPEL), les "**seuils des effets irréversibles**" (SEI), les "**seuils des effets réversibles**" (SER) et le "**seuil de perception**" (SP).

- ✓ le « **seuil des effets létaux significatifs** » (SELS) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle on pourrait observer 5% de mortalité au sein de la population exposée.
- ✓ le « **seuil des premiers effets létaux** » (SPEL) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle on pourrait observer 1% de mortalité au sein de la population exposée.
- ✓ le « **seuil des effets irréversibles** » (SEI) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle des effets irréversibles pourraient apparaître au sein de la population exposée.
- ✓ le « **seuil des effets réversibles** » (SER) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle la population exposée pourrait présenter des effets réversibles.
- ✓ le « **seuil de perception** » (SP) correspond à la concentration dans l'air entraînant la détection sensorielle de la substance chimique par la population exposée.

**NB** : *Au sein de la population exposée, les sujets "hypersensibles" ne sont pas considérés (par exemple, les insuffisants respiratoires).*

Les seuils sont élaborés en suivant la "Méthodologie de détermination des seuils des effets létaux, des effets irréversibles, des effets réversibles et de perception lors d'émission accidentelle d'une substance chimique dans l'atmosphère qui a été adoptée le 20 novembre 2003, révisé en décembre 2007 et consultable sur le site Internet de l'INERIS ([www.ineris.fr](http://www.ineris.fr)).

#### 4. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET USAGES

Les principales caractéristiques physico-chimiques du *N,N*-diméthylformamide sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	N,N-diméthylformamide Diméthyl formamide Formyldiméthylamine DMF	(NRC, 2011 ; CNESST, 2018 ; ECHA, 2020)
Numéro CAS	68-12-2	
Numéro EINECS	200-679-5	
Formule chimique	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NO	
Etat physique (température ambiante)	Liquide incolore ou légèrement jaune	
Masse molaire	73,09 g.mol <sup>-1</sup>	
Tension de vapeur	350 Pa (20°C) 493 Pa (25°C)	(NRC, 2011 ; CAMEO, 2017 ; CNESST, 2018 ; INRS, 2012 ; OECD SIDS, 2001)
Concentration de vapeur saturante	14,54 g.m <sup>-3</sup> (25°C) 10,5 g.m <sup>-3</sup> (20°C)	Voir formule <sup>†</sup>
Densité vapeur (air=1)	2,5	(CAMEO, 2017 ; CARATEX, 2020 ; CNESST, 2018 ; INRS, 2012)
Solubilité (eau)	Miscible	(NRC, 2011 ; CNESST, 2018)
Température d'ébullition	152 -153 °C	(NRC, 2011 ; CARATEX, 2020 ; CNESST, 2018 ; INRS, 2012 ; OECD CICAD, 2001)
Température de fusion	- 61°C	(NRC, 2011 ; CNESST, 2018 ; INRS, 2012 ; OECD CICAD, 2001)
Température d'auto-inflammation	410 - 445°C	(CAMEO, 2017 ; CARATEX, 2020 ; CNESST, 2018 ; INRS, 2012 ; WHO IPCS, 2011)
Limite d'inflammabilité	Limite inférieure d'inflammabilité : 1,8 – 2,2 % Limite supérieure d'inflammabilité : 15 – 16 %	(CAMEO, 2017 ; CARATEX, 2020 ; NIOSH, 2019 ; WHO IPCS, 2011)
Conversion	1 ppm = 2,99 mg.m <sup>-3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,33 ppm	(NRC, 2011 ; CNESST, 2018)

† Calcul de la concentration de vapeur saturante :

$$C_{\text{vapeur saturante}} (\text{g.m}^{-3}) = (P * MM) / (R * T)$$

avec P (pression de vapeur) en Pa

MM (masse molaire) en g.mol<sup>-1</sup>

R (constante des gaz parfaits) = 8,314 J. mol<sup>-1</sup>.K<sup>-1</sup>

T (température) en Kelvin

Le N,N-diméthylformamide est un liquide incolore ou légèrement jaunâtre. Il a une odeur poissonneuse et ammoniaquée. Le N,N-diméthylformamide est souvent appelé le "solvant universel" car il a un grand pouvoir de dissolution. Il est utilisé dans de nombreuses applications incluant :

- la production et le traitement de polymères et de résines,
- l'imperméabilisation de tissus,
- le filage de fibres de polyacrylonitrile et de polyuréthane,
- plusieurs procédés pharmaceutiques en tant que solvant de réaction ou de cristallisation,
- la purification de l'acétylène et du butadiène,
- des condensateurs électrolytiques liquides et,
- dans les encres d'impression ou des teintures.

## **5. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES**

Aux **Etats-Unis**, l'**A.I.H.A.** (American Industrial Hygienist Association) publie des valeurs **ERPG** (Emergency Response Planning Guidelines) en cas d'émission de substances toxiques pour une exposition d'une heure.

L'A.I.H.A. définit trois seuils d'effets correspondant à trois niveaux : ERPG-1, ERPG-2, ERPG-3. Les définitions sont les suivantes :

- ✓ **ERPG-1** : concentration atmosphérique maximale en-dessous de laquelle il est probable que presque tous les individus pourraient être exposés pendant plus d'une heure sans ressentir davantage que des légers effets transitoires ou détecter une odeur.
- ✓ **ERPG-2** : concentration atmosphérique maximale en-dessous de laquelle il est probable que presque tous les individus pourraient être exposés pendant plus d'une heure sans ressentir ou développer d'effets irréversibles ou incapacitants.
- ✓ **ERPG-3** : concentration atmosphérique maximale en-dessous de laquelle il est probable que presque tous les individus pourraient être exposés pendant plus d'une heure sans ressentir ou développer d'effet menaçant sa vie.

Pour le N,N-diméthylformamide, les valeurs des ERPG (AIHA, 2019) sont :

- ✓ **ERPG-1** : 2 ppm
- ✓ **ERPG-2** : 100 ppm
- ✓ **ERPG-3** : 500 ppm

De plus, le comité **AEGL** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié les valeurs AEGL du N,N-diméthylformamide au Federal Register de 2011 (NRC, 2011). Ces valeurs ont le statut de "final" AEGL. Les définitions de ces valeurs AEGL sont :

- ✓ **AEGL 1** : concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m<sup>3</sup>) au-dessus de laquelle la population générale, individus sensibles inclus, pourrait présenter des signes d'inconfort notable, d'irritation ou tout autre signe non-sensoriel et asymptomatique. Ces effets sont transitoires, non-invalidants et réversibles après cessation de l'exposition.
- ✓ **AEGL 2** : concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m<sup>3</sup>) au-dessus de laquelle des effets irréversibles, des effets nocifs sévères ou des effets délétères à long terme pourraient être observés au sein de la population générale, individus sensibles inclus.
- ✓ **AEGL 3** : concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m<sup>3</sup>) au-dessus de laquelle des effets potentiellement mortels ou des décès pourraient survenir au sein de la population générale, individus sensibles inclus.

Les valeurs AEGL pour le N,N-diméthylformamide sont les suivantes :

Durée (min)	10	30	60	240	480
AEGL-1 (ppm)	NR	NR	NR	NR	NR
AEGL-2 (ppm)	110	110	91	57	38
AEGL-3 (ppm)	970	670	530	280	140

NR : non recommandé en raison de données insuffisantes

Il existe également une valeur seuil IDLH correspondant à un niveau d'exposition maximale en milieu professionnel pour une durée de 30 minutes n'entravant pas l'évacuation des individus, ni n'induisant d'effets nocifs irréversibles. Pour le N,N-diméthylformamide, cette valeur était initialement de 3 500 ppm en 1987 mais a été révisée à 500 ppm en 1994 sur la base données de toxicité aiguë chez l'animal (NIOSH, 1994).

**Classification harmonisée du N,N-diméthylformamide (tableau 3 de l'annexe VI du règlement CLP, 11<sup>ème</sup> ATP, n°index 616-001-00-X) (consulté en décembre 2020)**

<b>Classe et catégorie de danger</b>	<b>Mention de danger</b>
Acute Tox. 4 *	H312 : Nocif par contact cutané
Acute Tox. 4 *	H332 : Nocif par inhalation
Eye Irrit. 2	H319 : Provoque une sévère irritation des yeux
Repr. 1B	H360D : Peut nuire au fœtus

\* classification minimale

**Classification du dossier d'enregistrement du N,N-diméthylformamide<sup>2</sup> (consulté en décembre 2020)**

<b>Classe et catégorie de danger</b>	<b>Mention de danger</b>
Acute Tox. 4	H312 : Nocif par contact cutané
Acute Tox. 4	H332 : Nocif par inhalation
Eye Irrit. 2	H319 : Provoque une sévère irritation des yeux
Repr. 1B	H360D : Peut nuire au fœtus
Flam. Liquid 3	H226 : Liquide et vapeurs inflammables

---

<sup>2</sup> <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/15093/2/1>

## **6. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME**

### **6.1 EXPOSITION ACCIDENTELLE**

✓ **Potter, 1973** tel que cité dans le rapport NRC (2011)

Un travailleur masculin de 53 ans a été exposé de manière accidentelle (éclaboussures sur 20 % du corps) au N,N-diméthylformamide (DMF). Après l'exposition, la peau a été rincée et le travailleur est rentré chez lui après 45 minutes. Une forte odeur a été constatée dans l'usine et dans la voiture du travailleur. Les symptômes immédiats étaient limités à une irritation cutanée, une hyperémie puis une anorexie 1 à 2 jours plus tard. Soixante-deux heures après l'accident, une douleur épigastrique a été rapportée et s'est propagée dans l'abdomen, la poitrine et les cuisses puis des vomissements sont apparus.

À son admission à l'hôpital, une hypertension a été observée ainsi qu'une augmentation du nombre de leucocytes, de la bilirubine totale et des taux d'enzymes hépatiques (alanine aminotransaminase (ALAT), aspartate aminotransférase (ASAT)). Une biopsie hépatique réalisée 11 jours après l'exposition a mis en évidence une fibrose septale et une accumulation de cellules mononucléées. À la sortie de l'hôpital 15 jours après l'exposition, le patient ne présentait aucun symptôme.

✓ **Chary, 1974** tel que cité dans le rapport NRC (2011)

Un homme de 21 ans a été hospitalisé suite à une exposition accidentelle au DMF sur son lieu de travail. La quantité de DMF et les voies d'exposition ne sont pas rapportées. À son admission à l'hôpital, des douleurs abdominales irradiant dans le dos ont été rapportées ainsi que des nausées, des vomissements, une sensibilité épigastrique et une éruption érythémateuse sur les mains et les avant-bras (suggérant un contact cutané direct avec le DMF). Une augmentation des taux sériques d'amylase a également été rapportée mais les techniques d'imageries des canaux biliaires (cholangiographie) et de la vésicule biliaire (cholécystogramme) n'ont relevé aucune anomalie.

Après l'accident, une recherche dans les registres de l'usine a révélé qu'un travailleur de 28 ans avait déjà été admis à l'hôpital suite à une exposition accidentelle au DMF. Une éruption érythémateuse sur les mains et les avant-bras avait également été rapportée ainsi que des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et une sensibilité épigastrique. Les taux sériques d'amylase n'ont pas été mesurés mais le cholécystogramme n'a mis en évidence aucune anomalie.

Les trois autres travailleurs de l'usine ont été interrogés sur les éventuels symptômes ressentis. Les 3 travailleurs ont rapporté des symptômes gastro-intestinaux intermittents, un érythème des parties exposées et un prurit, en particulier après avoir consommé de l'alcool.

## 6.2 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

Les études épidémiologiques disponibles montrent que le DMF est susceptible d'induire des troubles gastro-intestinaux, une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, PAL, GGT,...) et un syndrome antabuse en cas de consommation d'alcool (rougeurs du visage, palpitations, maux de tête, bouffées vasomotrices, tremblements). Des nécroses hépatiques ont été observées à l'examen histologique chez 4 travailleurs exposés au DMF. Des cas de cancers des testicules ou de la prostate ont également été rapportés chez des travailleurs bien qu'une association causale avec l'exposition professionnelle chronique au DMF n'ait pas été établie par les auteurs. Bien que ces données soient associées à des expositions répétées chez les travailleurs, elles permettent toutefois de fournir des informations sur le type d'effet induit par le DMF ainsi que les organes cibles (Fiorito *et al.*, 1997 ; Redlich *et al.*, 1988 ; Fleming *et al.*, 1990 ; Wrbitzky, 1999 ; Catenacci *et al.*, 1984 ; Dupont de Nemours, 1973 ; Cai *et al.*, 1992 ; Dupont de Nemours, 1944 ; Ducatman *et al.*, 1986 ; Levin *et al.*, 1987 ; Walrath *et al.*, 1989).

## 6.3 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

Plusieurs études chez les volontaires sains ont été réalisées afin d'étudier le métabolisme du DMF. Ces études n'étaient pas destinées à évaluer la dangerosité du DMF, toutefois aucun signe clinique ou symptôme n'a été rapporté par les auteurs.

Nombre d'individus	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Référence
10 (5 hommes, 5 femmes) 25-56 ans	480	3	Mraz et Nohova, 1992
		10	
		20	
10 (5 hommes, 5 femmes) 25-56 ans	480	20	Mraz <i>et al.</i> , 1989
4 (4 hommes) 25-50 ans	240	26	Kimmerle et Eben, 1975
4 (3 hommes, 1 femme) 20-50 ans		87	
4 (3 hommes, 1 femme) 20-50 ans	120	53	Eben et Kimmerle, 1976
		82	

## **7. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL**

### **7.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX**

La cotation des études selon les critères de classification de Klimisch est reportée à la suite de la présentation de l'étude (cotation "x") associée à une brève justification de la valeur de l'indice retenue.

#### **7.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES**

##### **7.1.1.1 RATS**

- **Shell Oil Company, 1982 - Cotation 2** (Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL)
  - ✓ **Espèce étudiée** : rats Wistar
  - ✓ **Conditions expérimentales** : Les vapeurs de DMF ont été générées dans la chambre d'exposition en faisant passer de l'air comprimé à travers un ballon contenant du DMF immergé dans un bain d'eau maintenu à 20°C. La concentration nominale a été estimée à partir de la perte de poids dans le ballon, du débit d'air et de la durée de l'exposition. Les animaux ont été exposés en corps entier.
  - ✓ **Concentrations d'exposition** : 3 700 ppm (concentration à saturation à 20°C)
  - ✓ **Temps d'exposition** : 60, 180 ou 420 minutes
  - ✓ **Temps d'observation** : 14 jours
  - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 3
  - ✓ **Lot témoin** : -
  - ✓ **Résultats** : Chez les animaux exposés pendant 420 minutes, toutes les femelles sont mortes 2 jours après l'exposition, et deux des trois mâles sont morts 3 jours après l'exposition. Tous les rats exposés pendant 60 et 180 minutes ont survécu.  
  
Une léthargie a été constatée chez les animaux exposés pendant 420 minutes et un toilettage excessif chez tous les animaux. Aucune autopsie n'a été réalisée.
  
- **BASF, 1979 – Cotation 2** (Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL, peu de détails sur les conditions expérimentales, étude source non disponible mais ayant fait l'objet d'une expertise collective (OECD SIDS, 2001) et citée dans le dossier REACH)
  - ✓ **Espèce étudiée** : rats Sprague-Dawley
  - ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés en corps entier à des vapeurs de DMF. Les concentrations ont été mesurées par chromatographie gazeuse.
  - ✓ **Concentrations d'exposition** : 2,23 - 4,92 - 5,10 - 5,85 mg/L (soit 736 - 1 624 - 1 683 - 1931 ppm)
  - ✓ **Temps d'exposition** : 240 minutes
  - ✓ **Temps d'observation** : 14 jours
  - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10
  - ✓ **Lot témoin** : oui (10 mâles et 10 femelles)

- ✓ **Résultats** : La mortalité est survenue 3 jours après l'exposition. Les données individuelles de mortalité sont rapportées dans le tableau ci-dessous :

Concentration (ppm)	Mortalité	
	Mâles	Femelles
736	0/10	0/10
1 624	2/10	1/10
1 683	0/10	0/10
1 931	3/10	0/10

Pour la concentration de 736 ppm, aucun signe clinique n'a été rapporté. Pour les 3 autres concentrations d'exposition, une dyspnée a été observée. Les animaux ayant survécus ont récupéré en 6 à 7 jours.

L'examen macroscopique des animaux morts a mis en évidence une hémorragie pulmonaire, une hyperémie congestive cardiaque et une hémorragie au niveau du thymus, de l'estomac du foie et du pancréas.

- **Etude n°2 du dossier d'enregistrement REACH, 1982 - Cotation 4** (Etude qui semble être de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL, étude source non disponible (protocole semblable à l'étude Shell Oil Company (1982) mais le nombre d'animaux diffère)
  - ✓ **Espèce étudiée** : rats Wistar et Fisher 344
  - ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés (probablement en corps entier) à des atmosphères saturées en DMF. Les concentrations ont été mesurées par chromatographie gazeuse.
  - ✓ **Concentrations d'exposition** : 3 170 ppm (rats Fisher) ; 3 235 ppm (rats Wistar)
  - ✓ **Temps d'exposition** : 60 (uniquement les rats Fisher), 180 et 420 minutes
  - ✓ **Temps d'observation** : 14 jours
  - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : de 3 à 6
  - ✓ **Lot témoin** : -

- ✓ **Résultats** : Les données individuelles de mortalité sont rapportées dans le tableau ci-dessous ainsi que le délai d'apparition des effets létaux :

Durée d'exposition (min)	Mortalité (rats Fisher)		Mortalité (rats Wistar)	
	Mâles	Femelles	Mâles	Femelles
60	0/6	0/6	-	-
180	2/3 (7 jours)	0/3	0/6	0/6
420	2/3 (2 jours)	2/3 (2 jours)	6/6 (7 jours)	1/6 (7 jours)

L'examen macroscopique des rats Fisher a mis en évidence une atélectasie et une pneumonie lobaire chez un animal exposé pendant 60 minutes, une hyperémie et un léger œdème pulmonaire chez les animaux exposés pendant 180 minutes et enfin une hémorragie et un œdème pulmonaire, du sang dans l'estomac chez les animaux exposés pendant 480 minutes.

L'examen macroscopique des rats Wistar a mis en évidence une atélectasie chez les animaux exposés pendant 180 minutes et une hémorragie pulmonaire et hépatique chez les animaux exposés pendant 480 minutes.

#### 7.1.1.2 SOURIS

- **Stasenkova, 1961 - Cotation 4** (peu de détails sur les conditions expérimentales, interrogations sur la présence d'aérosols, étude source non disponible en russe)
  - ✓ **Espèce étudiée** : souris blanche
  - ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés à des vapeurs de DMF. Les détails du protocole expérimental ainsi que la méthode d'analyse des concentrations dans la chambre d'exposition ne sont pas disponibles. Il semble toutefois peu probable que des concentrations supérieures à 5700 ppm aient pu être atteintes sans génération d'aérosols, car la saturation atmosphérique se produit à 3 500 ppm à 20°C et à 4 800 ppm à 25°C (cf. paragraphe 4). Aucune précision sur le type d'exposition n'est rapportée mais il semblerait que les animaux aient été exposés en corps entier.
  - ✓ **Concentrations d'exposition** : 0 - 2 - 4 - 6 - 9,4 - 12 - 14 - 17 - 23 mg/L (0 - 670 - 1 300 - 2 000 - 3 100 - 4 000 - 4 750 - 5 000 - 7 700 ppm)
  - ✓ **Temps d'exposition** : 120 minutes
  - ✓ **Temps d'observation** : 15 jours
  - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 souris par lot pour les concentrations de 0 à 2 000 ppm et 20 souris par lot pour les concentrations de 3 100 à 7 700 ppm (sexe non précisé)
  - ✓ **Lot témoin** : oui

- ✓ **Résultats** : Une  $CL_{50}$  de  $3\,981 \pm 187$  ppm a été déterminée. Les données individuelles de mortalité sont rapportées dans le tableau ci-dessous :

<b>Concentration (ppm)</b>	<b>Mortalité</b>
0	0/10
670	0/10
1 300	1/10
2 000	1/10
3 100	10/20
4 000	12/20
4 700	12/20
5 700	16/20
7 700	20/20

#### 7.1.1.3 COBAYES

Il n'existe pas de donnée de toxicité aiguë létale chez le cobaye publiée dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

#### 7.1.2 CHEZ LE LAPIN

Il n'existe pas de donnée de toxicité aiguë létale chez le lapin publiée dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

#### 7.1.3 CHEZ LE CHIEN

Il n'existe pas de donnée de toxicité aiguë létale chez le chien publiée dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

#### 7.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

Il n'existe pas de donnée de toxicité aiguë létale chez les primates non humains publiée dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

## 7.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

### 7.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

#### 7.2.1.1 RATS

- **Lundberg et al., 1986 - Cotation 3** (protocole similaire aux lignes directrices OCDE, durée trop courte pour l'observation d'effets létaux retardés, concentrations d'exposition non rapportées, non BPL)
  - ✓ **Espèce étudiée** : rats Sprague-Dawley
  - ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés en corps entier à des vapeurs de DMF dans une chambre d'exposition de 60 litres. Le DMF a été injecté à l'aide d'une pompe à seringue dans un bloc en aluminium thermostaté ajusté à la température optimale (non précisée) à travers un capillaire en acier entouré de Teflon avec un flux d'air de 5 L/min. Un second flux d'air de 25 L/min a été ajouté à l'entrée de la chambre de mélange qui a été immergée dans un bain thermostaté et connecté à la chambre d'exposition. Le mélange air-solvant dans la chambre a été maintenu à 25°C. Les concentrations d'exposition ont été mesurées par un analyseur infrarouge. Cette étude était destinée à déterminer la CL<sub>50</sub> du DMF.
  - ✓ **Concentrations d'exposition** : Les concentrations de DMF n'ont pas été rapportées par les auteurs mais ils signalent qu'une série de concentrations a été testée.
  - ✓ **Temps d'exposition** : 240 et 480 minutes
  - ✓ **Temps d'observation** : 24 heures
  - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 femelles
  - ✓ **Lot témoin** : -
  - ✓ **Résultats** : Tous les animaux ont survécu à une exposition de 13 440 mg.m<sup>-3</sup> (4 500 ppm) de DMF pendant 240 ou 480 minutes.
  
- **Lundberg et al., 1986 - Cotation 2** (Etude de qualité satisfaisante, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, non BPL)
  - ✓ **Espèce étudiée** : rats Sprague-Dawley
  - ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés en corps entier à des vapeurs de DMF dans une chambre d'exposition de 60 litres. Le DMF a été injecté à l'aide d'une pompe à seringue dans un bloc en aluminium thermostaté ajusté à la température optimale (non précisé) à travers un capillaire en acier entouré de Teflon avec un flux d'air de 5 L/min. Un second flux d'air de 25 L/min a été ajouté à l'entrée de la chambre de mélange qui a été immergée dans un bain thermostaté et connecté à la chambre d'exposition. Le mélange air-solvant dans la chambre a été maintenu à 25°C. Les concentrations d'exposition ont été mesurées par un analyseur infrarouge. Les taux sériques en sorbitol déshydrogénase (SDH) ont été mesurés 20 heures après exposition et une analyse histopathologique du foie a été réalisée chez les rats exposés à la plus forte concentration.
  - ✓ **Concentrations d'exposition** : 140 - 280 - 560 - 1 120 - 2 250 ppm
  - ✓ **Temps d'exposition** : 240 minutes
  - ✓ **Temps d'observation** : 20 heures
  - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 6 femelles

- ✓ **Lot témoin** : oui (24 rats)
  - ✓ **Résultats** : Une augmentation significative des taux sériques de SDH a été observée chez les rats exposés à 280 (+ 300 %) ou 560 ppm (+ 700 %). En revanche, pour les concentrations supérieures à 560 ppm, les taux sériques de SDH étaient comparables à ceux observés chez les rats du lot témoin. Aucune anomalie n'a été observée lors de l'examen histologique des foies de rats exposés à 2 250 ppm.
- **Roure et al., 1996 - Cotation 2** (Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, non BPL)
    - ✓ **Espèce étudiée** : rats Sprague-Dawley
    - ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés en corps entier à des vapeurs de DMF dans une chambre d'exposition de 240 litres (à 23°C et 50 % d'humidité relative) avec un flux d'air de 10 à 20 m<sup>3</sup>/h. Les vapeurs ont été générées en faisant barboter de l'air à travers un ballon contenant du DMF. Les concentrations en DMF ont été mesurées en continu par chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme. Des échantillons d'air de la chambre ont également été collectés à plusieurs reprises dans des tubes en verre contenant du charbon actif puis désorbés avec du disulfure de carbone et analysés par chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme. Les taux sériques de sorbitol déshydrogénase (SDH) et glutamate déshydrogénase (GDH) ont été mesurés 24, 48 et 72 heures après exposition.
    - ✓ **Concentrations d'exposition** : 0 - 81 - 153 - 313 - 441 - 991 ppm
    - ✓ **Temps d'exposition** : 240 minutes
    - ✓ **Temps d'observation** : 72 heures
    - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 mâles
    - ✓ **Lot témoin** : oui
    - ✓ **Résultats** : Une augmentation significative des taux de SDH et de GDH a été observée chez les rats exposés à des concentrations de 81 à 991 ppm (cf. tableau ci-dessous). Les taux de SDH et de GDH atteignent un maximum 24 heures après l'exposition aux concentrations de 153 ppm (SDH : 2 fois supérieure aux témoins), 313 ppm (SDH/GDH : 6 fois supérieur aux témoins) et 441 ppm (SDH/GDH : 10 fois supérieur aux témoins). Chez les rats exposés à 991 ppm un pic a été observé 48 heures après exposition (SDH : 140 fois supérieure aux témoins ; GDH : 130 fois supérieure aux témoins) alors qu'aucune augmentation significative n'a été rapportée 24 heures après l'exposition. Soixante-douze heures après exposition, une augmentation significative des taux de GDH uniquement a été observée chez les rats exposés à 441 ppm (1,5 fois supérieur aux témoins) et 991 ppm (20 fois supérieur aux témoins).

Concentration (ppm)	SDH (U/L)			GDH (U/L)		
	24 h	48 h	72 h	24 h	48 h	72 h
0	4,5 ± 1,4	3,8 ± 1,5	4,9 ± 2,6	4,3 ± 0,3	4,6 ± 0,6	4,4 ± 0,6
81	6,4 ± 2,3*	3,9 ± 1,4	4,2 ± 1,5	5,7 ± 1,6**	4,7 ± 0,5	4,6 ± 0,5
0	7,1 ± 1,6	8,4 ± 3,0	11,5 ± 8,6	9,1 ± 14,9	4,9 ± 1,2	5,6 ± 2,2
153	16,1 ± 5,2**	9,2 ± 2,9	13,4 ± 7,4	11,4 ± 5,9	6,0 ± 2,7	8,7 ± 10,8
0	20,7 ± 29,3	7,9 ± 3,8	6,1 ± 1,6	5,8 ± 2,7	5,1 ± 3,3	4,2 ± 1,2
313	120,1 ± 89,7**	12,8 ± 5,5*	8,2 ± 3,6	35,7 ± 12,6**	9,9 ± 3,0**	4,6 ± 1,0
0	8,9 ± 2,7	10,5 ± 2,7	11,6 ± 7,1	3,9 ± 0,6	4,4 ± 0,7	4,6 ± 0,6
441	94,1 ± 57,6**	28,9 ± 31,5	17,2 ± 7,1	41,7 ± 27,9**	16,5 ± 7,3**	7,3 ± 1,8**
0	3,4 ± 0,8	3,0 ± 0,5	3,5 ± 0,9	11,2 ± 20,7	5,1 ± 0,7	4,4 ± 0,6
991	4,5 ± 1,8	422,7 ± 559,6*	30,0 ± 41,3	4,8 ± 0,7	657,3 ± 744,1**	87,5 ± 79,9**

\* p < 0,05 ; \*\* p < 0,01

- **Brondeau et al., 1983 - Cotation 2** (Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, non BPL)
  - ✓ **Espèce étudiée** : rats Sprague-Dawley
  - ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés en corps entier à des vapeurs de DMF dans une chambre d'exposition de 200 litres avec un flux d'air de 10 à 12 m<sup>3</sup>/h. Les vapeurs ont été générées en faisant barboter de l'air à travers un ballon contenant du DMF. Les concentrations ont été mesurées à trois reprises au cours de l'exposition en prélevant des échantillons d'air de la chambre (de 5 à 10 L) dans des tubes en verre contenant du charbon actif, puis désorbés avec du disulfure de carbone et analysés par chromatographie en phase gazeuse. Les taux sériques de sorbitol déshydrogénase (SDH) et glutamate déshydrogénase (GDH), ALAT et ASAT ont été mesurés 24 heures après exposition.
  - ✓ **Concentrations d'exposition** : 0 - 66 - 126 - 281 - 314 ppm
  - ✓ **Temps d'exposition** : 240 minutes
  - ✓ **Temps d'observation** : 24 heures
  - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 8 mâles
  - ✓ **Lot témoin** : oui

- ✓ **Résultats** : Aucune augmentation significative des taux de SDH, GSH, ALAT ou ASAT n'a été constatée chez les rats exposés à 66 ppm (cf. tableau ci-dessous). Pour les concentrations de 126, 281 et 314 ppm, une augmentation significative des taux de GDH (38 %, 516 % et 260 %), d'ALAT (37 %, 54 % et 50 %) et de SDH (130 %, 325 %, 379 %) a été rapportée. Chez les rats exposés à 314 ppm, une augmentation significative des taux d'ASAT (38 %) a été rapportée.

Concentration (ppm)	GDH (U/L)	ASAT (U/L)	ALAT (U/L)	SDH (U/L)
0	5,6 ± 0,4	51 ± 2	20 ± 2	0,7 ± 0,1
66	6,3 ± 0,2	43 ± 1	23 ± 1	1,1 ± 0,2
0	4,8 ± 0,1	53 ± 2	19 ± 1	1,0 ± 0,1
126	6,6 ± 0,1**	51 ± 3	26 ± 2**	2,3 ± 0,3**
0	3,8 ± 0,2	51 ± 2	24 ± 2	0,8 ± 0,1
281	23,4 ± 4,0**	67 ± 7	37 ± 3**	3,4 ± 0,5**
0	5,8 ± 0,2	50 ± 2	30 ± 3	1,9 ± 0,3
314	20,9 ± 5,0**	69 ± 6*	45 ± 5*	9,1 ± 1,0**

\* p < 0,05 ; \*\* p < 0,02

### 7.2.1.2 SOURIS

- **Kennedy et Sherman, 1986 - Cotation 2** (peu de détails sur les conditions expérimentales, étude source non disponible mais ayant fait l'objet d'une expertise collective (NRC, 2011))
  - ✓ **Espèce étudiée** : souris CD-1
  - ✓ **Conditions expérimentales** : Les souris ont été exposées (« nez seul ») à des vapeurs de DMF. La fréquence respiratoire a été mesurée par pléthysmographie.
  - ✓ **Concentrations d'exposition** : 0 - 55 - 154 - 550 - 1 658 - 2 110 ppm
  - ✓ **Temps d'exposition** : 10 minutes
  - ✓ **Temps d'observation** : -
  - ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 4 mâles
  - ✓ **Lot témoin** : oui
  - ✓ **Résultats** : Des signes d'irritation et une bradypnée ont été observés chez les souris exposées à 1 658 et 2 110 ppm (diminutions de 12,8 % et 28,3 % de la fréquence respiratoire par rapport aux témoins). Une RD<sub>50</sub> (concentration induisant une diminution de 50 % de la fréquence respiratoire) n'a pas pu être calculée par les auteurs car la diminution maximale de fréquence respiratoire n'était que de 28 %.

### 7.2.1.3 COBAYES

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales chez le cobaye publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

## 7.2.2 CHEZ LE LAPIN

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales chez le lapin publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

## 7.2.3 CHEZ LE CHIEN

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létales chez le chien publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

## 7.2.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

- **Hurt et al., 1991 - Cotation 2** (Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, non BPL, conditions expérimentales détaillées, faible nombre d'animaux, exposition répétée mais plusieurs observations ont été réalisées à l'issue du 1<sup>er</sup> jour)

- ✓ **Espèce étudiée** : single cynomolgus
- ✓ **Conditions expérimentales** : Le premier singe a été exposé en corps entier à des vapeurs de DMF dans une chambre d'exposition de 4,1 m<sup>3</sup> avec un flux d'air de 500 L/min. Le second singe a été exposé « tête seule » avec un débit d'air de 10 L/min. Les vapeurs de DMF ont été générées à partir du produit liquide pompé vers une colonne de distillation à contre-courant. Des échantillons d'air prélevés sur canisters contenant du charbon actif ont été réalisés à des intervalles d'une heure lors des périodes d'exposition et ont été analysés par spectrométrie infrarouge. Les concentrations analytiques moyennes sur une période de 10 jours étaient de 509 ppm (exposition corps entier) et 385 ppm (exposition « tête seule »). L'analyse par granulomètre aérodynamique n'a pas mis en évidence la présence d'aérosol (< 0,01 % de DMF sous forme d'aérosol).

Les signes cliniques ont été enregistrés quotidiennement et le poids corporel a été mesuré un jour avant l'exposition, le 8<sup>ème</sup> jour et après la dernière exposition. Des prélèvements sanguins ont été effectués un jour avant l'exposition, à la fin du premier jour d'exposition et après le dernier jour d'exposition afin de réaliser des analyses hématologiques (hématies, plaquettes, leucocytes, hématocrite, hémoglobine, volume corpusculaire moyen) et biochimiques (SDH, ALAT, PAL, acides biliaires totaux, bilirubine totale, urée, azote, créatinine, créatine kinase, protéines totales, glucose, albumine, cholestérol, sodium, potassium, chlorure, phosphore, magnésium et calcium).

Des prélèvements sanguins ont également été réalisés 30 minutes, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 et 18 heures après la première et la dernière exposition afin d'étudier la cinétique du DMF et de son métabolite (N-méthylformamide).

- ✓ **Concentrations d'exposition** : 355 - 425 ppm (exposition « tête seule ») et 497 - 528 ppm (exposition corps entier)
- ✓ **Temps d'exposition** : 6 heures par jour, pendant 2 semaines
- ✓ **Temps d'observation** : -
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 2 mâles
- ✓ **Lot témoin** : non
- ✓ **Résultats** : Aucun singe n'a présenté de signe clinique ou d'anomalie des paramètres hématologiques ou biochimiques à l'issue du 1<sup>er</sup> jour d'exposition. Aucun effet n'a été constaté tout au long de l'étude.

Les analyses sanguines réalisées après la première exposition montrent que le singe exposé en corps entier a reçu une dose 3 fois plus élevée (AUC : aire sous la courbe) de DMF que celui exposé « tête seule », ce qui montre l'importante contribution des autres voies d'exposition tels que la voie cutanée. Le pic plasmatique de DMF a été observé après une heure chez le singe exposé « tête seule » et après 3 heures chez le singe exposé en corps entier.

- **Hurt et al., 1992 - Cotation 1** (Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, non BPL, conditions expérimentales détaillées, exposition répétée mais plusieurs observations ont été réalisées à l'issue du 1<sup>er</sup> jour)

- ✓ **Espèce étudiée** : singe cynomolgus
- ✓ **Conditions expérimentales** : Les animaux ont été exposés en corps entier à des vapeurs de DMF dans une chambre d'exposition. Les vapeurs de DMF ont été générées à partir du produit liquide pompé vers une colonne de distillation à contre-courant. Des échantillons d'air prélevés sur canisters contenant du charbon actif ont été réalisés à des intervalles d'une heure lors des périodes d'exposition et ont été analysés par spectrométrie infrarouge. L'analyse par granulomètre aérodynamique n'a pas mis en évidence la présence d'aérosol (< 0,01 % de DMF sous forme d'aérosol).

Les signes cliniques ont été enregistrés hebdomadairement, et deux fois par jour pour la morbidité/mortalité. Le poids corporel a été mesuré un jour avant l'exposition, chaque semaine puis après la dernière exposition. Une analyse hématologique (hématies, plaquettes, leucocytes, hémocrite, hémoglobine, volume corpusculaire moyen), biochimique (SDH, ALAT, PAL, acides biliaires totaux, bilirubine totale, urée, azote, créatinine, créatine kinase, protéines totales, glucose, albumine, cholestérol, sodium, potassium, chlorure, phosphore, magnésium et calcium) et des urines (glucose, protéines, cétones, pH) a été réalisée avant le début de l'étude, après la première exposition et à la fin des semaines 2, 4, 8, 12 et 13. Une analyse de sperme (volume, motilité, numération ou morphologie) a été réalisée avant le début de l'étude et une fois par semaine pendant l'étude. Un examen macroscopique et une analyse histopathologique ont également été réalisés.

- ✓ **Concentrations d'exposition** : 0 ; 30,3 ± 3,5 ppm ; 99,5 ± 3,7 ppm ; 502,1 ± 3,3 ppm
- ✓ **Temps d'exposition** : 6 heures par jour, pendant 13 semaines
- ✓ **Temps d'observation** : -
- ✓ **Sexe et nombre d'animaux par lot** : 5 mâles et 3 femelles
- ✓ **Lot témoin** : oui
- ✓ **Résultats** : Aucun singe n'a présenté de signe clinique, d'anomalie lors de l'analyse histopathologique ou d'anomalie des paramètres hématologiques, biochimiques ou urinaires à l'issue du 1<sup>er</sup> jour d'exposition. Aucun effet n'a été constaté tout au long de l'étude.

## 8. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

### 8.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

#### 8.1.1 ETUDES QUALITATIVES

Deux études répondant à des critères de qualité pertinents correspondant aux conditions d'exposition accidentelle (espèces, conditions expérimentales) et de résultats ont été retenues. Ces études sont les suivantes :

Etudes (auteurs)	Espèce animale	Cotation	Justification
Shell Oil Company, 1982	Rat Wistar	2	Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL
BASF, 1979	Rat Sprague-Dawley	2	Etude de bonne qualité, protocole similaire aux lignes directrices OCDE, antérieure aux BPL, peu de détail sur les conditions expérimentales, étude source non disponible mais ayant fait l'objet d'une expertise collective (OECD SIDS, 2001)

L'étude de Shell Oil Company (1982) a été réalisée chez des rats (3 animaux par sexe et par lot) exposés à des vapeurs de 3 700 ppm (concentration nominale) pendant 60, 180 ou 420 minutes. Aucune mortalité n'a été observée pour les durées d'exposition de 60 et 180 minutes. Les 3 femelles sont mortes à la durée d'exposition de 420 minutes ainsi que 2 des 3 mâles. La CL<sub>50</sub> de cette étude pour 420 minutes d'exposition est donc inférieure à 3700 ppm. Les effets létaux ayant été uniquement observés pour la durée de 420 minutes, ces données ne sont pas exploitables pour une analyse quantitative.

L'étude de BASF (1979) a été réalisée chez un nombre important de rats (10 animaux par sexe et par lot) exposés à plusieurs concentrations de DMF (736 - 1 624 - 1 683 - 1931 ppm) pendant 240 minutes. Trois rats (2 mâles et 1 femelle) sont morts à la concentration de 1 624 ppm, 3 rats mâles sont morts à la concentration de 1931 ppm mais aucune mortalité n'a été observée à la concentration de 1 683 ppm. La CL<sub>50</sub> pour 240 minutes d'exposition est donc supérieure à 1 931 ppm. Il n'existe donc pas de relation dose-réponse dans cette étude, ces données ne sont pas exploitables pour une analyse quantitative.

Le groupe d'experts toxicologues a donc considéré que les données de mortalité disponibles ne permettaient pas la détermination de seuils des effets létaux. En l'absence de valeur française, le guide pratique de choix des valeurs seuils de toxicité aigüe peut être utilisé.

Il est à noter que les valeurs AEGL-3 sont basées sur l'étude Shell Oil Company (1982), non exploitable pour une analyse quantitative selon la méthodologie française. Toutefois, la méthodologie de détermination des valeurs AEGL n'est pas comparable à la méthodologie française. En effet, les valeurs AEGL-3 sont basées sur une absence de mortalité et ne nécessitent donc pas l'existence d'une relation dose-réponse.

### 8.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

Les données de mortalité disponibles ne permettent pas de réaliser une analyse quantitative.

## 8.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

### 8.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

<b>Concentration (ppm)</b>	<b>Temps (min)</b>	<b>Effets</b>	<b>Références</b>
Exposition accidentelle chez un travailleur de 56 ans (éclaboussures sur 20 % du corps)		Irritation cutanée ; hyperémie ; anorexie ; douleur épigastrique qui se propage dans l'abdomen, la poitrine et les cuisses ; vomissements ; hypertension ; augmentation du nombre de leucocytes, de la bilirubine totale et des taux d'ALAT et d'ASAT ; fibrose septale et accumulation de cellules mononucléées.	Potter, 1973
Exposition accidentelle chez 5 travailleurs (voies d'exposition non rapportées)		Douleurs abdominales irradiant dans le dos ; nausées ; vomissements ; sensibilité épigastrique ; éruption érythémateuse sur les mains et les avant-bras ; augmentation des taux sériques d'amylase	Chary, 1974

## 8.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LÉTAUX CHEZ L'ANIMAL

Temps (min) [espèce]	Concentration (ppm)	Effets	Références [cotation de Klimisch]
240 [rat]	280	24 heures après exposition : augmentation significative des taux de SDH (+ 200 % environ)	Lundberg <i>et al.</i> , 1986 [Cotation 2]
	560	24 heures après exposition : augmentation significative des taux de SDH (+ 600 % environ)	
240 [rat]	81	24 heures après exposition : augmentation significative des taux de GDH (+ 33 %)	Roure <i>et al.</i> , 1996 [Cotation 2]
	153	24 heures après exposition : augmentation significative des taux de SDH (+ 127 %)	
	313	24 heures après exposition : augmentation significative des taux de GDH (x 516 %) et SDH (x 480 %)	
	441	24 heures après exposition : augmentation significative des taux de GDH (+ 969 %) et SDH (+ 957 %)	
	991	48 heures après exposition : augmentation significative des taux de GDH (+ 14 000 %) et SDH (+ 13 000 %)	
240 [rat]	66	24 heures après exposition : aucune augmentation significative des taux de SDH, GSH, ALAT ou ASAT	Brondeau <i>et al.</i> , 1983 [Cotation 2]
	126	24 heures après exposition : augmentation significative des taux de GDH (+ 38 %), d'ALAT (+ 37 %) et de SDH (+ 130 %)	
	281	24 heures après exposition : augmentation significative des taux de GDH (+ 516 %), d'ALAT (+ 54 %) et de SDH (+ 325 %)	
	314	24 heures après exposition : augmentation significative des taux de GDH (+ 260 %), d'ALAT (+ 50 %), d'ASAT (+ 38 %) et de SDH (+ 379 %)	
10 [souris]	1 658	Signes d'irritation et bradypnée (diminution de 12,8 % de la fréquence respiratoire)	Kennedy et Sherman, 1986 [Cotation 2]
	2 110	Signes d'irritation et bradypnée (diminution de 28,3 % de la fréquence respiratoire)	
6 h/j, pendant 2 semaines [singe]	355 - 425	Aucun signe clinique ou anomalie des paramètres hématologiques ou biochimiques à l'issue du 1er jour d'exposition	Hurt <i>et al.</i> , 1991 [Cotation 2]
6 h/j, pendant 13 semaines [singe]	30	Aucun signe clinique, d'anomalie histopathologique ou d'anomalie des paramètres hématologiques, biochimiques ou urinaires à l'issue du 1er jour d'exposition	Hurt <i>et al.</i> , 1992 [Cotation 1]
	100		
	500		

## **9. REVUE DES RESULTATS**

Les effets suivants ont été rapportés dans les études de toxicité aiguë expérimentales disponibles : hépatotoxicité, effets pulmonaires (dyspnée, pneumonie, œdème, hémorragie), effets cardiaques (hyperémie congestive), hémorragie au niveau du thymus, de l'estomac du foie et du pancréas. Des effets létaux ont été observés chez le rat exposé à 1 624 ppm pendant 4 heures et chez la souris exposée à 1 300 ppm pendant 2 heures.

Lors d'exposition accidentelle chez l'homme (inhalation et voie cutanée), le DMF induit une irritation cutanée, une éruption érythémateuse sur les mains et les avant-bras, une hyperémie, une hypertension, une douleur épigastrique qui se propage dans l'abdomen, la poitrine et les cuisses, puis des nausées et des vomissements. Une atteinte hépatique a également été rapportée (augmentation des taux de bilirubine et d'enzymes hépatiques (alanine aminotransaminase (ALAT), aspartate aminotransférase (ASAT), fibrose hépatique).

Le mécanisme d'action du DMF n'est pas clairement identifié mais il semblerait que l'hépatotoxicité soit induite par ses métabolites. Le DMF est métabolisé par les cytochromes P450 2E1 hépatiques en N-(Hydroxyméthyle)-N-méthylformamide (HMMF) qui peut lui même être métabolisé en N-méthylformamide (NMF), en formaldéhyde ou en formamide. Le NMF peut ensuite être oxydé en un intermédiaire réactif (non identifié, probablement du méthyl isocyanate), qui semble être le métabolite responsable de l'hépatotoxicité. Cet intermédiaire réactif peut ensuite être conjugué pour former du N-acétyl-S-(N-methylcarbamoyl)-cystéine (AMCC) et être éliminé.

Le métabolisme est saturable, la concentration en métabolites n'est pas proportionnelle avec la concentration d'exposition. Par ailleurs, pour de fortes concentrations, il semblerait que le DMF inhibe son propre métabolisme (Roure *et al.*, 1996).

### **9.1 EXTRAPOLATION DES DONNEES EXPERIMENTALES DE L'ANIMAL A L'HOMME**

Le métabolisme du CYP2E1 entre le rat et l'homme est très similaire. Il a été rapporté que les valeurs de la constante de Michaelis (Km) et du taux maximal de métabolisme (Vmax) du CYP2E1 sont comparables entre le rat et l'homme (Mraz *et al.*, 1993). Toutefois, les effets observés chez les singes et les rongeurs mettent en évidence une sensibilité différente. En effet, aucun effet n'a été observé chez des singes exposés à 500 ppm pendant 13 semaines (6h/jour) alors qu'une exposition unique de 81 à 560 ppm pendant 240 minutes chez le rat induit des effets hépatiques (augmentation significative des taux de SDH, GSH, ALAT ou ASAT).

Dans une étude destinée à évaluer les différences métaboliques entre les rongeurs et l'homme, il a été montré que 9,7 % à 22,8 % de la dose d'exposition a été métabolisée en AMCC chez l'homme alors que chez les rongeurs, seule 1,1 % à 5,2 % de la dose a été converti en AMCC. Ces résultats suggèrent donc qu'il existe une différence quantitative dans le métabolisme du NMF en AMCC entre les rongeurs et l'homme. Le métabolite réactif issu de l'oxydation du NMF étant identifié comme étant le métabolite responsable de l'hépatotoxicité, ceci pourrait expliquer la plus forte sensibilité des rongeurs (Mraz *et al.*, 1989).

Sur la base de ces éléments, il apparait que l'homme est moins sensible que les rongeurs. Aucun facteur n'est donc retenu pour extrapoler les données expérimentales de l'animal à l'homme.

## 9.2 SEUILS D'EFFETS LÉTAUX CHEZ L'HOMME

Le groupe d'experts toxicologues a considéré que les données de mortalité disponibles ne permettaient pas la détermination de seuils des effets létaux selon la méthodologie française.

En l'absence de valeur française, le guide pratique de choix des valeurs seuils de toxicité aigüe peut être utilisé.

## 9.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Le groupe d'experts toxicologues a considéré que les données disponibles ne permettaient pas la détermination de seuils des effets irréversibles selon la méthodologie française.

En l'absence de valeur française, le guide pratique de choix des valeurs seuils de toxicité aigüe peut être utilisé.

## 9.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Des effets significatifs sur l'augmentation de l'activité des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, GDH, SDH) ont été rapportés dans le paragraphe 7.2. La première dose induisant des effets sur l'activité des enzymes hépatiques est la concentration de 81 ppm pour une durée d'exposition de 240 minutes, pour laquelle une augmentation significative des taux de GDH (+ 33 %) a été observée chez le rat (Roure 1996). Il est donc proposé de retenir ce point de départ (POD) pour la détermination des seuils des effets réversibles en appliquant la loi de Haber avec « n » = 1 pour l'extrapolation aux durées d'exposition plus importantes, et « n » = 3 pour l'extrapolation aux plus courtes durées d'exposition.

Comme indiqué au paragraphe 9.1, il n'est pas nécessaire d'appliquer un facteur de sécurité pour prendre en compte les différences inter-espèces, l'homme apparaissant moins sensible que les rongeurs. Le DMF étant initialement métabolisé par le cytochrome P450 2E1, il peut exister une importante variabilité intra-espèce de l'activité enzymatique, le niveau basal d'activité enzymatique chez l'homme étant variable selon les individus. Un facteur intra-espèce de 3 est donc ajouté pour les seuils d'effets réversibles, comme indiqué dans la méthodologie Acutex.

Les seuils d'effets réversibles (SER) suivants sont proposés pour le DMF :

TEMPS (min)	SER	
	mg.m <sup>-3</sup>	ppm
1	502	168
10	233	78
20	185	62
30	161	54
60	129	43
120	102	34
240	81	27
480	42	14

## **9.5 SEUIL DE PERCEPTION**

L'odeur ammoniaquée et poissonneuse du N,N-diméthylformamide (DMF) peut être détectée à partir de 0,47 ppm. Selon les individus, la plage de détection peut varier entre 0,47 ppm et 100 ppm (NRC, 2011 ; CNESST, 2018 ; INRS, 2012).

## 10. CONCLUSION

### ◆ Seuils d'effets létaux

Le groupe d'experts toxicologues a considéré que les données de mortalité disponibles ne permettaient pas la détermination de seuils des effets létaux selon la méthodologie française.

En l'absence de valeur française, le guide pratique de choix des valeurs seuils de toxicité aiguë peut être utilisé<sup>3</sup>.

### ◆ Seuils d'effets irréversibles

Le groupe d'experts toxicologues a considéré que les données disponibles ne permettaient pas la détermination de seuils des effets irréversibles selon la méthodologie française.

En l'absence de valeur française, le guide pratique de choix des valeurs seuils de toxicité aiguë peut être utilisé<sup>3</sup>.

### ◆ Seuils d'effets réversibles

TEMPS (min)	SER	
	mg.m <sup>-3</sup>	ppm
1*	502	168
10	233	78
20	185	62
30	161	54
60	129	43
120	102	34
240	81	27
480	42	14

### ◆ Seuil de perception

L'odeur ammoniaquée et poissonneuse du N,N-diméthylformamide (DMF) peut être détectée à partir de 0,47 ppm. Selon les individus, la plage de détection peut varier entre 0,47 ppm et 100 ppm (NRC, 2011 ; CNESST, 2018 ; INRS, 2012).

---

\* D'un point de vue toxicologique, il n'est pas pertinent de déterminer de valeur seuil pour un effet donné (létaux, irréversible ou réversible) pour des durées d'exposition inférieures à 10 minutes. Ceci s'explique en raison de la physiologie respiratoire et les apnées réflexes mis en jeu en cas d'exposition à des substances irritantes par inhalation.

Ainsi, la valeur du seuil de toxicité aiguë pour une exposition d'une minute est purement une donnée mathématique calculée sans réelle valeur toxicologique.

<sup>3</sup> INERIS (2009) - Guide pratique de choix des valeurs seuils de toxicité aiguë en cas d'absence de valeurs françaises, N° DRC-08-94398-02798B.

## 11. REFERENCES

**BASF** (1979) - Department of toxicology, unpublished data, (78/652)

**Brondeau M.T., Bonnet P., Guenier J.P. and De Ceaurriz J.** (1983) - Short-term inhalation test for evaluating industrial hepatotoxicants in rats. *Toxicol Lett*, **19**, 1-2, 139-146.

**Cai S.X., Huang M.Y., Xi L.Q., Li Y.L., Qu J.B., Kawai T., Yasugi T., Mizunuma K., Watanabe T. and Ikeda M.** (1992) - Occupational dimethylformamide exposure. 3. Health effects of dimethylformamide after occupational exposure at low concentrations. *Int Arch Occup Environ Health*, **63**, 7, 461-468.

**CAMEO** (2017) - Chemical Datasheet for N,N-dimethylformamide. *CAMEO Chemicals*.

**CARATEX** (2020) - Base de données CarAtex, N,N-diméthylformamide. *Institut national de recherche et de sécurité*.

**Catenacci G., Grampella D., Terzi R., Sala A. and Pollini G.** (1984) - Hepatic function in subjects exposed to environmental concentrations of DMF lower than the actually proposed TLV. *G Ital Med Lav*, **6**, 3-4, 157-158.

**Chary S.** (1974) - Dimethylformamide: A cause of acute pancreatitis ? *Lancet*, **2**, 7876, 356.

**CNESST** (2018) - Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail, Répertoire toxicologique, Propriétés physiques, N,N-diméthylformamide.

**Ducatman A.M., Conwill D.E. and Crawl J.** (1986) - Germ cell tumors of the testicle among aircraft repairmen. *J Urol*, **136**, 4, 834-836.

**Dupont de Nemours A.I.** (1944) - The Toxicity of Dimethylformamide with Cover Sheets and Dated 09/24/84 (sanitized). EPA Document 86-890000768S. Microfiche No. OTS 0520887. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. .

**Dupont de Nemours A.I.** (1973) - An Epidemiology Study of Workers Exposed to Dimethylformamide with Attachments and Cover Sheets Dated 09/24/84. EPA Document No. 86-890000788. Microfiche No. OTS 0521260. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.

**Eben A. and Kimmerle G.** (1976) - Metabolism studies of N, N-dimethylformamide. III. Studies about the influence of ethanol in persons and laboratory animals. *Int Arch Occup Environ Health*, **36**, 4, 243-265.

**ECHA** (2020) - Dossier d'enregistrement REACH du N,N-diméthylformamide , <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/15093>. *European Chemicals Agency*

**Finney D.J.** (1971) - Probit Analysis. 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge.

**Fiorito A., Larese F., Molinari S. and Zanin T.** (1997) - Liver function alterations in synthetic leather workers exposed to dimethylformamide. *Am J Ind Med*, **32**, 3, 255-260.

**Fleming L.E., Shalat S.L. and Redlich C.A.** (1990) - Liver injury in workers exposed to dimethylformamide. *Scand J Work Environ Health*, **16**, 4, 289-292.

**Hurt M.E., McCooley K.T., Placke M.E. and Kennedy G.L.** (1991) - Ten-day repeated-exposure inhalation study of dimethylformamide (DMF) in cynomolgus monkeys. *Toxicol Lett*, **59**, 1-3, 229-237.

**Hurt M.E., Placke M.E., Killinger J.M., Singer A.W. and Kennedy G.L., Jr.** (1992) - 13-week inhalation toxicity study of dimethylformamide (DMF) in cynomolgus monkeys. *Fundam Appl Toxicol*, **18**, 4, 596-601.

**INRS** (2012) - Fiche toxicologique du N,N-diméthylformamide, fiche n°69. *Institut national de recherche et de sécurité*.

**Kennedy G.L., Jr. and Sherman H.** (1986) - Acute and subchronic toxicity of dimethylformamide and dimethylacetamide following various routes of administration. *Drug Chem Toxicol*, **9**, 2, 147-170.

**Kimmerle G. and Eben A.** (1975) - Metabolism studies of N,N-dimethylformamide. II. Studies in persons. *Int Arch Arbeitsmed*, **34**, 2, 127-136.

**Levin S.M., Baker D.B., Landrigan P.J., Monaghan S.V., Frumin E., Braithwaite M. and Towne W.** (1987) - Testicular cancer in leather tanners exposed to dimethylformamide. *Lancet*, **2**, 8568, 1153.

**Lundberg I., Ekdahl M., Kronevi T., Lidums V. and Lundberg S.** (1986) - Relative hepatotoxicity of some industrial solvents after intraperitoneal injection or inhalation exposure in rats. *Environ Res*, **40**, 2, 411-420.

**Mraz J., Cross H., Gescher A., Threadgill M.D. and Flek J.** (1989) - Differences between rodents and humans in the metabolic toxification of N,N-dimethylformamide. *Toxicol Appl Pharmacol*, **98**, 3, 507-516.

**Mraz J. and Nohova H.** (1992) - Absorption, metabolism and elimination of N,N-dimethylformamide in humans. *Int Arch Occup Environ Health*, **64**, 2, 85-92.

**Mraz J., Jheeta P., Gescher A., Hyland R., Thummel K. and Threadgill M.D.** (1993) - Investigation of the mechanistic basis of N,N-dimethylformamide toxicity. Metabolism of N,N-dimethylformamide and its deuterated isotopomers by cytochrome P450 2E1. *Chem Res Toxicol*, **6**, 2, 197-207.

**NIOSH** (1994) - Immediately Dangerous to Life or Health Concentrations (IDLH) - Dimethylformamide. *National Institute for Occupational Safety and Health*.

**NIOSH** (2019) - NIOSH Pocket guide, N,N-dimethylformamide. *National Institute for Occupational Safety and Health*.

**NRC** (2011) - Acute Exposure Guideline Levels for N,N-dimethylformamide (CAS Reg. No. 68-12-2) , Volume 10. *United States Environmental Protection Agency*.

**OECD CICAD** (2001) - Concise International Chemical Assessment Document 31, N,N-dimethylformamide. *Organisation for Economic Co-operation and Development*.

**OECD SIDS** (2001) - SIDS Initial Assessment Report For N,N-dimethylformamide. *Organisation for Economic Co-operation and Development*.

**Potter H.P.** (1973) - Dimethylformamide-induced abdominal pain and liver injury. *Arch. Environ. Health*, **27**, 5, 340-341.

**Redlich C.A., Beckett W.S., Sparer J., Barwick K.W., Riely C.A., Miller H., Sigal S.L., Shalat S.L. and Cullen M.R.** (1988) - Liver disease associated with occupational exposure to the solvent dimethylformamide. *Ann Intern Med*, **108**, 5, 680-686.

**Roure M.B., Lambert A.M., Cour C., Bonnet P. and Saillenfait A.M.** (1996) - Hepatotoxicity of N, N-dimethylformamide in rats following intraperitoneal or inhalation routes of administration. *J Appl Toxicol*, **16**, 3, 265-267.

**Shell Oil Company** (1982) - Test Standardization: Inhalation Toxicity Testing of 8 Chemicals According to the OECD Inhalation Hazard Test. EPA Document No. 878212113. Microfiche No. OTS0205969. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.

**Stasenкова K.P.** (1961) - Toxicity of dimethylformamide [en russe]. *Toksikol. Nov. Prom. Khim. Vesh.* , **1**, 54-69.

**Walrath J., Fayerweather W.E., Gilby P.G. and Pell S.** (1989) - A case-control study of cancer among du pont employees with potential for exposure to dimethylformamide. *J Occup Med*, **31**, 5, 432-438.

**WHO IPCS** (2011) - International programme on chemical safety, Environmental Health Criteria 114, N,N-diméthylformamide. *World Health Organization*.

**Wrbitzky R.** (1999) - Liver function in workers exposed to N,N-dimethylformamide during the production of synthetic textiles. *Int Arch Occup Environ Health*, **72**, 1, 19-25.

## 12. LISTE DES ANNEXES

Repère	Désignation	Nombre de pages
Annexe 1	Critères pour la cotation de Klimisch (1997)	1

**Annexe 1**  
**Critères pour la cotation de Klimisch (1997)**

Cotation	Catégorie de validité
<b>1</b>	<b>Valide sans restriction</b>
- 1a	- Etude BPL respectant les tests standardisés (OCDE, EC, EPA, FDA, etc.)
- 1b	- Comparable à des tests standardisés ("guidelines")
- 1c	- Protocole en accord avec méthode standardisée nationale (AFNOR, DIN, etc.)
- 1d	- Protocole en accord avec d'autres méthodes standardisées scientifiquement acceptées, et suffisamment détaillé.
<b>2</b>	<b>Valide avec restriction</b>
- 2a	- Etude standardisée sans documentation détaillée
- 2b	- Etude standardisée avec restrictions acceptables
- 2c	- Comparable à une étude standardisée avec restrictions acceptables
- 2d	- Protocole en accord avec les méthodes standardisées nationales, avec restrictions acceptables
- 2e	- Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation
- 2f	- Méthode de calcul acceptée
- 2g	- Données provenant d'ouvrages de références et de collecte de données
<b>3</b>	<b>Non valide</b>
- 3a	- Document insuffisant pour l'évaluation
- 3b	- Déficiences méthodologiques significatives
- 3c	- Protocole inconcevable
<b>4</b>	<b>Non évaluable</b>
- 4a	- Résumé
- 4b	- Littérature secondaire
- 4c	- Référence originale non disponible
- 4d	- Référence originale dans un autre langage que le langage international
- 4e	- Documentation insuffisante pour l'évaluation