

## FICHE DEMETER

(Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction)

N° DEM 093

### Formule

C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NO

### Numéro CAS

123-39-7

## N-Méthylformamide

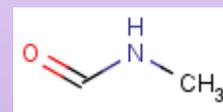
### Famille chimique

Amides

### SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE PREUVE DE DANGER PAR PÉRIODES D'EXPOSITION

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas de donnée	Pas de donnée
Fertilité femme	Pas de donnée	Pas de donnée
Période équivalente au 1 <sup>er</sup> trimestre chez la femme	Pas de donnée	Embryotoxicité : embryolétale et tératogène
Période équivalente aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée	Fœtotoxicité : baisse de poids et retard d'ossification
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée	Pas de donnée

### Formule éclatée



### Synonymes

NMF

### Names / Synonyms

N-methylformamide (NMF)

#### Légende

 Pas d'effet

 Pas d'évaluation possible

 Preuves limitées d'un effet

 Preuves suffisantes d'un effet

### FT INRS

N° 244

[www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox)

### Biotox

[www.inrs.fr/biotox](http://www.inrs.fr/biotox)

### CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

<b>Classification Mutagène</b>	UE : non classé.
<b>Classification Cancérogène</b>	UE : non classé. IARC : non classé. EPA : non classé.
<b>Classification Reproduction</b>	UE : cat. 2 : substance devant être assimilée à une substance causant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine (phrase de risque R61 : risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant) (ATP Août 2001) (Cat. 1B CLP, phrase de risque H360).
<b>Valeurs limites d'exposition professionnelle</b>	-

### Glossaire

## CARACTÉRISTIQUES

<b>Caractéristiques physico-chimiques</b>	<b>Forme</b> : liquide incolore visqueux.
	<b>Solubilité</b> : miscible à l'eau et à la plupart des solvants organiques.
	<b>Volatilité</b> : très peu volatil (1 Pa à 20 °C).
	<b>Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poids moléculaire : 59,07</li> <li>• Pka</li> <li>• Liaison protéine</li> <li>• Coefficient de partage n-octanol/eau (<math>K_{OW}</math>) : <math>\log K_{OW} = -0,97</math> à <math>-1,14</math></li> </ul>
	<b>Autre</b> : produit stable dans les conditions normales de température.
	<b>Facteur de conversion</b> : 1 ppm = 4,26 mg/m <sup>3</sup>
<b>Toxicocinétique</b>	<b>Voies d'expositions</b> : cutanée, digestive, peu probable par inhalation.
	<p><b>Métabolisme</b> : absorption rapide et quasi complète par voie orale (87 à 95 %), chez l'homme comme chez l'animal.</p> <p>Après absorption, il est métabolisé dans le foie principalement en N-acétyl-S-(N-méthylcarbamoyl)cystéine (par conjugaison au glutathion), méthylamine et formamide.</p> <p>Le N-méthylformamide est éliminé principalement dans l'air exhalé sous forme de CO<sub>2</sub>, alors que les métabolites sont excrétés majoritairement dans les urines.</p> <p>Les demi-vies chez l'homme sont de 10 minutes et 12 heures (persistance jusqu'à 3 semaines).</p> <p>Après administration orale de DMF chez le rat, du NMF a été retrouvé dans le lait maternel (Saillenfait AM, Payan JP, Beydon D, Fabry JP et al. Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of N,N-dimethylformamide administered to pregnant rats. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1997 ; 39 (1) : 33-43).</p>
<b>Indices biologiques d'exposition</b>	Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox accessible par le lien positionné en 1 <sup>ère</sup> page. Dans le cas contraire, les Indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.

## DANGERS POUR LA REPRODUCTION

### Principales données humaines

#### Synthèse des données humaines

Aucune étude réalisée en milieu professionnel ne permet d'évaluer les effets du N-méthylformamide sur la reproduction ou le développement.

### Principales données animales

#### Synthèse des données animales pour la fertilité

En absence de donnée sur le N-méthylformamide, si on se réfère à un analogue structural le diméthylformamide, on peut supposer que les effets sur la reproduction surviennent à des doses déjà fortement hépatotoxiques (voir fiche Demeter 017).

Références bibliographiques	Protocole
<p>Rickard LB, Driscoll CD, Kennedy GL Jr, Staples RE, et al. - Developmental toxicity of inhaled N-methylformamide in the rat. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1995 ; 28 (2) : 167-76.</p>	<p><i>Étude</i> : développement prénatal  <i>Doses</i> : 15, 50, 150 ppm  <i>Voie d'exposition</i> : inhalation (nez seul)  <i>Modalité de traitement</i> : 6 h./j.  <i>Animal</i> : rat  <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j7-j16  <i>Sexe</i> : femelle  <i>BPL</i> : nd  <i>Substance</i> : NMF  <i>Méthode OCDE</i> : nd  <i>Cotation Klimisch</i> : 1</p>
<b>Description des principaux effets observés</b>	
<p>Une toxicité maternelle sévère a été observée aux deux plus fortes doses, entraînant un cas de mortalité attribué au traitement à la plus forte dose de 150 ppm. Les signes cliniques se sont manifestés par des sifflements et râles pendant et après l'arrêt journalier du traitement. Une baisse de prise de poids et de nourriture a également été observée uniquement à la plus forte dose de 150 ppm.</p> <p>La toxicité embryonnaire s'est traduite à la plus forte dose de 150 ppm par une augmentation significative du nombre de résorptions par portée.</p> <p>Les auteurs ont également pu observer un retard du développement (baisse de poids des fœtus) et des malformations (kyste sous-cutané sur la tête, microphthalmie, anophthalmie, côtes et/ou vertèbres fusionnées, ventricules cérébraux dilatés) chez les animaux exposés <i>in utero</i> à 150 ppm. L'exposition à 50 ppm a également entraîné une baisse de poids des fœtus.</p> <p>La DSENO pour la toxicité maternelle et fœtale est de 15 ppm.</p>	
Références bibliographiques	Protocole
<p>Kelich SL, Mercieca MD, Pohland RC - Developmental toxicity of N-methylformamide administered by gavage to CD rats and New Zealand white rabbits. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1995 ; 27 (2) : 239-46.</p>	<p><i>Étude</i> : développement prénatal  <i>Doses</i> : 1, 5, 10 et 75 mg/kg/j  <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage)  <i>Modalité de traitement</i> : -  <i>Animal</i> : rat  <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j15  <i>Sexe</i> : femelle  <i>BPL</i> : nd  <i>Substance</i> : NMF  <i>Méthode OCDE</i> : nd  <i>Cotation Klimisch</i> : 1</p>
<b>Description des principaux effets observés</b>	
<p>La toxicité maternelle s'est traduite à la plus forte dose de 75 mg/kg/j par une baisse de la prise de poids et de nourriture. Cette dose a également entraîné une létalité fœtale.</p> <p>Les auteurs ont également pu observer une augmentation de l'incidence de malformations (céphalocèle, sternoschisis), ainsi qu'un retard de développement des fœtus (réduction du poids fœtal, ossification incomplète du squelette).</p> <p>La DSENO pour la toxicité maternelle et fœtale est de 10 mg/kg/j.</p>	

<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
Kelich SL, Mercieca MD, Pohland RC - Developmental toxicity of N-methylformamide administered by gavage to CD rats and New Zealand white rabbits. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1995 ; 27 (2) : 239-46.	<p><i>Étude</i> : développement prénatal  <i>Doses</i> : 5, 10 et 50 mg/kg/j  <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage)  <i>Modalité de traitement</i> : -  <i>Animal</i> : lapin  <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j18  <i>Sexe</i> : femelle  <i>BPL</i> : nd  <i>Substance</i> : NMF  <i>Méthode OCDE</i> : nd  <i>Cotation Klimisch</i> : 1</p>
	<p><b>Description des principaux effets observés</b></p> <p>La plus forte dose de 50 mg/kg/j a entraîné une baisse de la prise de poids et de nourriture chez les mères. Une baisse de la viabilité des fœtus a également été observée à cette même dose.</p> <p>L'administration orale de NMF a également permis d'observer de nombreuses malformations (gastroschisis, céphalocèle, tête en forme de dôme, pattes fléchies) et anomalies au niveau du crâne et du sternum.</p> <p>La DSENO pour la toxicité maternelle et fœtale est de 10 mg/kg/j.</p>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>Protocole</b>
Stula EF, Krauss WC - Embryotoxicity in rats and rabbits from cutaneous application of amide-type solvents and substituted ureas. <i>Toxicol Appl Pharmacol.</i> 1977 ; 41 (1) : 35-55.	<p><i>Étude</i> : développement prénatal  <i>Doses</i> : 600 mg/kg/j.  <i>Voie d'exposition</i> : cutanée  <i>Modalité de traitement</i> : non précisée  <i>Animal</i> : rat  <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j9 ; j10-j11 ; j11-j12 ; j12-j13.  <i>Sexe</i> : femelle  <i>BPL</i> : nd  <i>Substance</i> : NMF  <i>Méthode OCDE</i> : nd  <i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	<p><b>Description des principaux effets observés</b></p> <p>L'application au 9<sup>ème</sup> jour de gestation a entraîné une forte mortalité embryonnaire (95 %). La toxicité maternelle n'est pas précisée.</p> <p>Lorsque les femelles ont été exposées 2 jours après le 10<sup>ème</sup> jour de gestation, les auteurs ont observé une baisse d'environ 10 % de prise de poids des mères, ainsi qu'une mortalité embryonnaire comprise selon le protocole entre 25 et 72 %.</p> <p>Les malformations, beaucoup plus fréquentes lorsque les animaux ont été exposés à j12 et j13, se sont traduites essentiellement par des hernies ombilicales et encéphalocèles.</p> <p>Lorsque la dose journalière a été répartie en 6 applications, la toxicité maternelle et fœtale a été plus marquée que la même dose en application unique.</p>
<b>Synthèse des données animales pour le développement</b>	
Le N-méthylformamide est embryotoxique et tératogène chez l'animal par les différentes voies d'exposition.	

<b>Autres données pertinentes</b>	<p>Le N-méthylformamide présente une forte hépatotoxicité, supérieure à celle de ses analogues le diméthylformamide ou le formamide.</p> <p>Utilisation de mélanges de N-méthylformamide et de diméthylformamide pour la cryoprotection et la conservation du sperme d'étalons chez les asiniens et les équins.</p>
-----------------------------------	---

## COMMENTAIRES

- Le foie est l'organe cible de la toxicité du NMF chez l'homme et l'animal.
- Aucune donnée sur la reproduction ou le développement n'a été identifiée chez l'homme.
- Il est fortement embryotoxique et tératogène chez l'animal.
- Chez l'animal, l'absence d'étude sur une ou plusieurs générations ne permet pas d'évaluer les effets du N-méthylformamide sur la reproduction. Toutefois, étant lui-même un métabolite du diméthylformamide, il est probable qu'il n'entraîne pas ou peu d'effets sur la reproduction aux doses non toxiques pour le foie.

## CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

### Fertilité

Le NMF n'a pas été testé afin de détecter des signaux d'alerte de risque d'atteinte de la fertilité, que ce soit féminine ou masculine. Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. En cas de découverte de telles difficultés, le rôle de l'exposition professionnelle sera évalué. Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

### Exposition avant et durant la grossesse

Le NMF a été testé selon des études de bonne qualité dans plusieurs espèces animales. Des effets similaires ont été détectés dans les différentes études, quelle que soit la voie d'exposition : mortalité fœtale, tératogénicité et retard de développement, généralement à des doses entraînant une toxicité maternelle. Ces effets doivent être considérés comme des signaux d'alerte forts.

Le NMF est classé comme substance toxique pour le développement catégorie 2 (Cat. 1B CLP) par l'Union européenne. L'exposition au NMF pendant la grossesse est donc réglementairement interdite. Il est de plus conseillé de ne pas exposer les salariées manifestant un désir de grossesse, afin d'éviter également une exposition à un stade où la grossesse est encore méconnue. Il est rappelé que le passage transcutané peut être important. Si malgré tout, une salariée enceinte se trouvait exposée, il serait nécessaire d'informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse. Toutes les données concernant les conditions d'exposition lui seront fournies ainsi que les données toxicologiques. Les signaux d'alerte précédemment cités lui seront signalés. La conduite à tenir sera discutée entre ce spécialiste et le médecin du travail. Des signes d'intoxication chez la mère seront recherchés.

### Exposition durant l'allaitement

L'exposition professionnelle durant l'allaitement est interdite car il s'agit d'un produit classé toxique pour la reproduction de catégorie 2 (Cat. 1B CLP). Si malgré tout une exposition devait se produire, le peu de données disponibles ne nous permet pas de conseiller une conduite à tenir particulière. Une consultation auprès d'un pédiatre est conseillée en lui signalant cette exposition. On suspendra bien entendu l'allaitement.

Ce produit est classé toxique pour la reproduction catégorie 2 (substances devant être assimilées à des substances causant des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine) (Cat. 1B CLP) par l'Union européenne, il est donc concerné par le décret n° 2001-97 du 1<sup>er</sup> février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (*J Off Répub Fr.* 2001 ; 3 février 2001 : 1866-68). Ce décret précise que l'employeur est tenu, pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition à des agents cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, d'évaluer la nature, le degré et la durée de l'exposition des travailleurs (art. R. 4412-61 du Code du Travail).

Il est également tenu de réduire l'utilisation de tout agent cancérigène, mutagène ou toxique pour la reproduction sur le lieu de travail lorsqu'elle est susceptible de conduire à une exposition, notamment en le remplaçant, dans la mesure où cela est techniquement possible (art. R. 4412-66 du Code du Travail). Par ailleurs, les femmes enceintes et les femmes allaitant ne peuvent être affectées ou maintenues à des postes de travail les exposant à des agents avérés toxiques pour la reproduction (art. D. 4152-10 du Code du Travail). Cette obligation ne s'applique cependant que lorsque la femme s'est déclarée enceinte.

## RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 2) N-méthylformamide NMF (2008, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
<b>ECB</b> Risk assessment Summary risk assessment report	Pas sur LP
<b>IUCLID</b>	Aucun
<b>Étiquetage</b>	D087 (pas le dossier)
<b>NTP CERHR</b>	Aucun
<b>NTP Organ systems toxicity abstracts</b>	
NTP TER	Aucun
NTP RDGT	Aucun
NTP RACB	Aucun
<b>CSST</b>	1997
<b>ATSDR</b>	Aucun
<b>EPA / OPPT</b>	Aucun
<b>IRSST</b>	Aucun
<b>Arbete och Hälsa</b>	Aucun
<b>TOXNET</b>	
HSDB	19/04/2002
CCRIS	Aucun
GENE-TOX	31/05/2002
IRIS	Aucun
<b>Bases de données bibliographiques</b>	Février 2009
INRS-Biblio	
Toxline	
DART	
Medline	
Reprotox	
CISME (CD docis)	
<b>INCHEM</b>	
ICSC	03/2001
EHC	Aucun
CICADS	Aucun
HSG	Aucun
PIM	Aucun
SIDS	Aucun
<b>NIOSH</b>	
HEALTH GUIDELINES	Aucun
POCKET GUIDE	Aucun
RTECS (par pocket guide)	Aucun
<b>Ouvrages spécifiques reproduction</b>	
Shepard et Thomas	2001
Lewis	1991
Frazier et Hage	Aucun
<b>Ouvrages de toxicologie</b>	
Patty's toxicology	Aucun
Lauwerys	Aucun
SAX'S	2004

Les recherches dans les bases de données bibliographiques (INRS-Biblio, Dart, Toxline, Medline) et dans les dossiers d'expertise (ECB, CERHR, NTP, ATSDR, Dossier étiquetage européen) ont été réactualisées en février 2009 et les articles apportant des informations nouvelles pris en compte dans la rédaction de la fiche.