

FICHE DEMETER

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

N° DEM 017

N,N'-Diméthylformamide (DMF)

Formule

C₃H₇NO

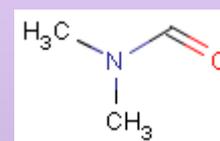
Numéro CAS

68-12-2

Famille chimique

Amides

Formule éclatée



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 disponible	Pas d'effet notable (à confirmer)
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Allongement du cycle œstral et baisse de la fécondité, pertes préimplantatoires aux doses toxiques sur le foie
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : effet tératogène uniquement aux doses toxiques pour les mères
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : baisse du poids du fœtus
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : baisse du poids néonatal à forte dose
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Baisse du taux de survie et de croissance pondérale, baisse des indices de fertilité et d'accouplement à forte dose

Légende

Pas d'effet

Pas d'évaluation possible

Preuves limitées d'un effet

Preuves suffisantes d'un effet

Synonymes

Names / Synonyms

N,N-dimethylformamide ;
Dimethyl formamide

FT INRS

N° 69

www.inrs.fr/fichetox

Biotox

www.inrs.fr/biotox

Glossaire

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé (ATP septembre 1993).
Classification Cancérogène	UE : non classé. IARC : groupe 3, l'agent ne peut être classé du point de vue de sa cancérogénicité pour l'homme (1999). EPA : non classé.
Classification Reproduction	UE : cat. 2 : substances devant être assimilées à des substances 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 septembre 1993) (Cat. 1B CLP, phrase de risque H 360).
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VME = 10 ppm (30 mg/m ³) (valeur française).

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	Forme : liquide incolore, de faible odeur aminée.
	Solubilité : miscible à l'eau et à de nombreux solvants organiques.
	Volatilité : modérément volatil.
	Autre : stable, hygroscopique.
	Facteur de conversion : 1 ppm = 8,23 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'expositions : respiratoire, cutanée et digestive.
	Métabolisme : le DMF est fortement absorbé par voies pulmonaire (65 à 90 %) et cutanée, mais aussi par voie digestive. Il est distribué uniformément et métabolisé principalement dans le foie pour être ensuite excrété relativement rapidement sous forme de métabolites dans l'urine. La voie métabolique principale conduit par oxydation à la formation de N-hydroxyméthyl-N-méthylformamide (HMMF), métabolite principal chez l'homme et l'animal, lui-même déméthylé en N-méthylformamide (NMF) et formamide. Passage placentaire du DMF et de ses métabolites chez le rat. Le DMF et ses métabolites ont été retrouvés dans le lait maternel d'une rate exposée à une dose unique de DMF par voie orale.
Indices biologiques d'exposition	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 ^{ère} 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	<p>Des cas de tumeurs testiculaires liés à l'exposition au DMF sont décrits dans des études de cohortes ou des études cas-témoins portant sur des populations soumises à une exposition professionnelle.</p> <p>Aux Etats-Unis, 3 cas de tumeurs des cellules germinatives testiculaires ont été relevés parmi 153 hommes travaillant à la réparation d'avions de chasse et utilisant un solvant contenant 80 % de DMF. Des cas de carcinomes des cellules embryonnaires ont également été associés à l'exposition au DMF chez des travailleurs employés dans une tannerie américaine. Les efforts de dépistage du cancer chez 51 des 83 travailleurs de cette même tannerie n'en ont donné aucun. Dans le cadre de l'étude d'une cohorte, les auteurs ont observé 43 cas de cancer de la prostate et 11 cas de cancer des testicules chez environ 8 700 travailleurs d'une usine de production au DMF ou d'usine utilisant le DMF comme solvant. Néanmoins, l'étude cas-témoins réalisée à partir de cette cohorte n'a pas permis d'établir de relation causale entre l'exposition au DMF et l'apparition de cancer.</p> <p>Aucune augmentation significative de la fréquence des cas de cancer des testicules n'a été observée dans une étude cas-témoins portant sur 2 530 employés exposés au DMF (Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Part one. Part two. Part three. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 71. Lyon : IARC ; 1999 : 1 604 p.).</p> <p>Une étude sur 12 salariés d'une usine de cuir synthétique exposés à la diméthylformamide a montré qu'ils présentaient une réduction de la mobilité spermatique comparée à des témoins. Cette diminution était proportionnelle au taux de NMF urinaire, mais pas aux concentrations de diméthylformamide dans l'air (Chang HY, Shih TS, Guo YL, Tsai CY et al. - Sperm function in workers exposed to N,N-dimethylformamide in the synthetic leather industry. <i>Fertil Steril.</i> 2004 ; 81 (6) : 1589-59).</p>
-------------------------------------	---

Principales données animales	
Références bibliographiques	Protocole
<p>Fail PA, George JD, Grizzle TB, Heindel JJ - Formamide and dimethylformamide: reproductive assessment by continuous breeding in mice. <i>Reprod Toxicol.</i> 1998, 12 (3) : 317-32.</p>	<p><i>Étude</i> : reproduction sur 2 générations</p> <p><i>Doses</i> : 1 000, 4 000 et 7 000 ppm (soit de 193 à 1 216 mg/kg/j pour les animaux F0, et 259 à 1 934 mg/kg/j pour les animaux F1)</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson)</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : en continue + lactation</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 1</p>
	Description des principaux effets observés
	<p>À la plus faible dose de 1 000 ppm, l'augmentation du poids relatif du foie chez les mâles et les femelles, ainsi que l'augmentation du poids relatif des reins et des surrénales chez les femelles ont été observées. Aux deux plus fortes doses, plusieurs animaux ont développé des lésions hépatiques sévères.</p> <p>Les effets sur la reproduction des animaux de la génération parentale (F0) ont été observés aux doses de 4 000 et 7 000 ppm, et se sont traduits par une baisse de la fertilité et de la fécondité. L'étude d'accouplements croisés n'a pas permis de déterminer le sexe responsable de la baisse de fertilité observée précédemment. Néanmoins, les auteurs ont constaté au cours de ces différents croisements, une diminution de la taille des portées issues du croisement des femelles exposées à 7 000 ppm avec des mâles non exposés.</p> <p>Les analyses post-mortem des animaux de la génération F0 n'ont pas mis en évidence d'effet du traitement sur le poids des organes sexuels mâle ou femelle. La durée du cycle œstral n'a pas été modifiée par le traitement au DMF. Il est cependant fait mention d'une faible diminution de la quantité de sperme chez les mâles exposés à 7 000 ppm, ainsi que d'une légère baisse de la concentration en spermatozoïdes dans les groupes exposés à 1 000 et 7 000 ppm.</p> <p>Une baisse du taux de survie des petits de la génération F1, durant ou suivant l'allaitement, a été observée dans les groupes exposés à 4 000 et 7 000 ppm. Dans ces deux groupes, le poids des petits était significativement plus faible que ceux du groupe témoin. Ces animaux ont par ailleurs présenté des malformations du crâne.</p> <p>Chez les animaux de génération F1, une baisse de l'indice d'accouplement a été observée uniquement dans le groupe le plus exposé, alors que l'indice de gestation, la taille des portées et la proportion de</p>

	<p>petits vivants ont été significativement réduits dans les groupes d'animaux exposés à 4 000 et 7 000 ppm. Une augmentation de l'incidence des malformations a également été décrite chez les petits de seconde génération. Chez les mâles et femelles F1, les poids relatifs du foie ont augmenté à toutes les doses.</p> <p>La toxicité sur la reproduction, incluant la baisse des indices de fertilité ou d'accouplement, taille des portées, ou l'incidence sur le taux de malformations dans les groupes d'animaux de seconde génération exposés à 4 000 et 7 000 ppm ont été observés. Un allongement du cycle œstral des femelles exposées à 7 000 ppm a également été décrit.</p> <p>En raison des effets de toxicité générale du DMF, aucune valeur de DSENO n'a pu être déterminée dans cette étude.</p> <p>Les auteurs ont conclu que la toxicité pour la reproduction et le développement ne se manifestait qu'aux deux doses les plus élevées (4 000 et 7 000 ppm) chez les souris F0, et à toutes les doses chez les souris F1 (à partir de 1 000 ppm).</p>	
Références bibliographiques	Protocole	
Lynch DW, Placke ME, Persing RL, Ryan MJ - Thirteen-week inhalation toxicity of N,N-dimethylformamide in F344/N rats and B6C3F1 mice . <i>Toxicol Sci.</i> 2003 ; 72 (2) : 347-58.	<i>Étude</i> : toxicité subchronique (90 jours) <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : rat (F344/N) <i>Sexe</i> : mâle, femelle <i>Substance</i> : DMF	<i>Doses</i> : 50, 100, 200, 400 et 800 ppm <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j ; 5 j/sem <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : oui <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	Description des principaux effets observés	
	<p>Les animaux, mâles et femelles exposés à la plus forte dose de 800 ppm, ont montré une baisse de 20 à 22 % de prise de poids, visible également sous une forme atténuée dans le groupe exposé à 400 ppm (6 à 11 %). Le traitement n'a entraîné aucun effet sur le poids des organes sexuels des mâles (testicules et épидидymes) ou des femelles, ni aucun effet histopathologique.</p> <p>La densité et la motilité des spermatozoïdes n'ont pas été altérées par le traitement au DMF.</p> <p>Les auteurs ont pu observer, chez les femelles exposées à la dose de 800 ppm, une nette augmentation de la durée du cycle œstral qui n'a pas pu être quantifiée au delà de 12 jours pour 7 des 10 femelles du groupe, et de 5,3 jours pour les 3 femelles restantes (la valeur moyenne du groupe témoin étant de 5 jours).</p> <p>Il est à noter que les auteurs ont défini pour cette étude une valeur de DSENO de 200 ppm, basée sur l'absence de lésions histopathologiques du foie, bien que les effets du DMF sur le poids du foie et la fonction hépatique aient été observés dans tous les groupes traités (y compris à la plus faible dose de 50 ppm).</p>	
Références bibliographiques	Protocole	
Lynch DW, Placke ME, Persing RL, Ryan MJ - Thirteen-week inhalation toxicity of N,N-dimethylformamide in F344/N rats and B6C3F1 mice . <i>Toxicol Sci.</i> 2003 ; 72 (2) : 347-58.	<i>Étude</i> : toxicité subchronique (90 jours) <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : souris (B6C3F1) <i>Sexe</i> : mâle, femelle <i>Substance</i> : DMF	<i>Doses</i> : 50, 100, 200, 400 et 800 ppm <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j ; 5 j/sem <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : oui <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	Description des principaux effets observés	
	<p>Le traitement n'a pas eu d'incidence significative sur la croissance pondérale des animaux des deux sexes.</p> <p>Les auteurs ont observé aucun effet du traitement sur les organes de la reproduction des mâles (poids et examen histologique), la densité ou la motilité des spermatozoïdes.</p> <p>Chez les femelles, un allongement progressif de la durée du cycle œstral, faiblement significatif ($p = 0,035$), a pu être observé en fonction de la dose d'exposition (4,15 groupe témoin, 4,05 ; 4,55 ; 4,80 dans les groupes respectivement exposés à 50, 200 et 800 ppm).</p> <p>Les auteurs n'ont pas pu établir de DSENO chez les rats mâles en raison de l'augmentation du poids du foie et la présence de lésions hépatiques à toutes les doses testées. Chez les femelles, la DSENO de 50 ppm a été établie à partir de l'absence de lésion histologique, malgré une augmentation persistante du poids absolu et relatif du foie.</p>	

Références bibliographiques	Protocole	
Hurt ME, Placke ME, Killinger JM, Singer AW et al. - 13-Week inhalation toxicity study of dimethylformamide (DMF) in cynomolgus monkeys. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1992 ; 18 (4) : 596-601.	<i>Étude</i> : toxicité subchronique (90 jours) <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : singe <i>Sexe</i> : mâle, femelle <i>Substance</i> : DMF	<i>Doses</i> : 30, 100 et 500 ppm <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j ; 5j/sem <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : - <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	Description des principaux effets observés	
	<p>Le traitement n'a eu aucun effet sur le volume du sperme et la quantité, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes.</p> <p>Les auteurs ont pu observer chez les femelles exposées à 30 ou 500 ppm de DMF, une augmentation de la durée moyenne des cycles menstruels, respectivement de 40 et 52 jours, alors que la durée moyenne des cycles a été de 35 jours dans le groupe des témoins. Cependant, du fait du manque de données concernant les cycles des femelles exposées à 100 ppm, et le faible nombre d'animaux par groupe, les auteurs ont émis des réserves sur l'effet observé.</p>	
Références bibliographiques	Protocole	
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.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : DMF	<i>Doses</i> : 50, 100, 200 et 300 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j20 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 1
	Description des principaux effets observés	
	<p>Les auteurs décrivent une toxicité maternelle qui se manifeste à partir de 100 mg/kg/j par une baisse de gain pondéral qui s'accroît en fonction de la dose. La consommation de nourriture a également été réduite, selon un effet-dose, dans les groupes de femelles exposées à 100, 200 et 300 mg/kg/j.</p> <p>Une baisse significative du poids des fœtus (femelles ou deux sexes confondus) par portée est observée dans le groupe exposé à 100 mg/kg/j, ainsi que dans le groupe exposé à 300 mg/kg/j (femelles, mâles ou deux sexes confondus).</p> <p>Bien que quelques malformations externes et des viscères aient été constatées dans les groupes exposés au DMF, aucune corrélation ou augmentation spécifique de l'incidence du taux des malformations n'a été décrite. Aucune augmentation de l'incidence des variations externes ou viscérales n'a été observée. Cependant, l'augmentation de l'incidence de variations squelettiques de deux types (absence ou ossification incomplète des sternèbres et du supraoccipital) a été observée dans les groupes exposés à 200 et 300 mg/kg/j.</p> <p>La valeur de DSENO pour la toxicité maternelle et le développement est de 50 mg/kg/j.</p>	
Références bibliographiques	Protocole	
Hellwig J, Merkle J, Klimisch HJ, Jackh R - Studies on the prenatal toxicity of N,N-dimethylformamide in mice, rats and rabbits. <i>Food Chem Toxicol.</i> 1991 ; 29 (3) : 193-201.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : lapin <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : DMF	<i>Doses</i> : 50, 150, 450 ppm <i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j7-j19 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 2
	Description des principaux effets observés	
	<p>Une diminution du poids des fœtus a été décrite dans le groupe d'animaux exposés à 450 ppm, alors que la toxicité maternelle (baisse du gain de poids maternel) n'était visible uniquement dans le groupe exposé à 150 ppm. À cette même dose, les auteurs mentionnent l'augmentation de l'incidence de variations squelettiques.</p> <p>Aux deux plus fortes doses, une faible augmentation de l'incidence de hernies ombilicales a également été mentionnée.</p> <p>À la dose de 50 ppm, aucun effet toxique sur les femelles en gestation ou les fœtus n'a été observé.</p> <p>La valeur de DSENO relative à la toxicité maternelle et fœtale est de 50 ppm.</p>	

Références bibliographiques	Protocole	
Hellwig J, Merkle J, Klimisch HJ, Jackh R - Studies on the prenatal toxicity of N,N-dimethylformamide in mice, rats and rabbits. <i>Food Chem Toxicol.</i> 1991 ; 29 (3) : 193-201.	<i>Étude</i> : développement prénatal	<i>Doses</i> : 100, 200 et 400 mg/kg/j
	<i>Voie d'exposition</i> : cutanée	<i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j
	<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> : DMF	<i>Méthode OCDE</i> : nd
		<i>Cotation Klimisch</i> : 2
	Description des principaux effets observés	
	<p>Une baisse significative du gain de poids des femelles exposées à la plus forte dose a été observée à la fin du traitement.</p> <p>Le traitement au DMF a entraîné une augmentation du nombre des pertes préimplantatoires, d'autant plus marquée que la dose d'exposition était importante. Par contre le traitement n'a eu aucun effet sur le nombre de pertes post-implantatoires, ni sur le poids des fœtus en fin de gestation.</p> <p>Une mort fœtale a été observée dans le groupe exposé à la dose de 400 mg/kg/j. Des malformations ont également été décrites dans ce même groupe (hernies ombilicales, malformations du squelette, agénésie de la vésicule biliaire). Les anomalies observées dans le groupe d'animaux exposés <i>in utero</i> à 100 mg/kg/j (au niveau du sternum, de la vésicule biliaire et du cœur) ont été considérées par les auteurs comme étant des pathologies spontanées, sans relation avec le traitement.</p> <p>La DSENO pour la toxicité fœtale et maternelle a été déterminée à 200 mg/kg/j dans cette étude.</p>	
Références bibliographiques	Protocole	
Hellwig J, Merkle J, Klimisch HJ, Jackh R - Studies on the prenatal toxicity of N,N-dimethylformamide in mice, rats and rabbits. <i>Food Chem Toxicol.</i> 1991 ; 29 (3) : 193-201.	<i>Étude</i> : développement prénatal	<i>Doses</i> : 94, 472 et 944 mg/kg/j
	<i>Voie d'exposition</i> : cutanée	<i>Modalité de traitement</i> : 6 h/j
	<i>Animal</i> : rat	<i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j10 ou j13-j15
	<i>Sexe</i> : femelle	<i>BPL</i> : nd
	<i>Substance</i> : DMF	<i>Méthode OCDE</i> : nd
		<i>Cotation Klimisch</i> : 3
	Description des principaux effets observés	
	<p>Aucun cas de mortalité, signe clinique ou modification du poids des femelles observés sur la totalité de la gestation n'a été décrit par les auteurs.</p> <p>Le traitement n'a eu aucune incidence sur le taux de conception, les nombres d'implantations ou de fœtus vivants. Une baisse du poids du placenta a été observée dans tous les groupes d'animaux traités au DMF, sans qu'une relation dose-effet, ne puisse être établie. Le traitement au DMF n'a pas été corrélé aux cas isolés de résorptions décrits au cours des phases précoces de la gestation.</p> <p>Une baisse du poids des fœtus a été décrite chez les femelles exposées à la plus forte dose.</p> <p>Différents types d'anomalies, essentiellement des malformations costales, ont été observés dans les groupes exposés au DMF selon une relation dose-effet. Le DMF est cependant jugé par les auteurs, faiblement tératogène.</p> <p>La valeur de DSENO relative à la toxicité maternelle est de 944 mg/kg/j.</p> <p>La DMENO est de 94 mg/kg/j pour la toxicité fœtale.</p>	

Références bibliographiques	Protocole	
Lewis SC, Schroeder RE, Kennedy GL Jr - Developmental toxicity of dimethylformamide in the rat following inhalation exposure. <i>Drug Chem Toxicol.</i> 1992 ; 15 (1) : 1-14.	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : inhalation <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : DMF	<i>Doses</i> : 30, 300 ppm <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : j6-j15 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd <i>Cotation Klimisch</i> : 3
	Description des principaux effets observés	
	<p>Une baisse de prise de poids des femelles exposées à 300 ppm a été observée.</p> <p>À cette même dose de 300 ppm, le poids des fœtus était significativement plus faible que celui du groupe d'animaux témoins. Les auteurs ont également observé une réduction légère mais significative du poids des fœtus exposés à la dose de 30 ppm.</p> <p>Aucun effet tératogène du DMF n'a été décrit dans cette étude.</p> <p>La valeur de DSENO relative à la toxicité maternelle est de 30 ppm. Aucune valeur de DSENO relative à la toxicité fœtale n'a pu être déterminée.</p>	

Autres données pertinentes	<p>Test de dominance létale négatif chez le rat (Cragin DW, Lewis SC, McKee RH - A dominant lethal test of dimethyl formamide. <i>Environ Mol Mutagen.</i> 1990 ; 15 (Suppl 17) : 14) ; aucune anomalie du sperme chez la souris (Antoine JL, Arany J, Leonard A, Henrotte J et al. - Lack of mutagenic activity of dimethylformamide. <i>Toxicology.</i> 1983 ; 26 (3-4) : 207-12) ; ATP septembre 1993.</p>
----------------------------	---

COMMENTAIRES

- Le foie est l'organe cible de la toxicité du DMF chez l'homme et l'animal.
- Chez l'animal, le DMF n'induit des effets nocifs sur le système reproducteur qu'à des concentrations beaucoup plus fortes que celles entraînant une hépatotoxicité.
- Chez l'animal, le DMF est faiblement tératogène, avec dans la plupart des cas des malformations observées aux doses toxiques pour la mère. La toxicité fœtale du DMF s'exprime généralement à des doses également toxiques pour les mères. Les mesures destinées à protéger des effets hépatotoxiques devraient garantir une protection vis-à-vis des effets sur le développement.
- Chez l'homme, les résultats d'études de cas signalant la survenue d'un excès de tumeurs germinales et de cancers de la prostate et des testicules n'ont pas été corroborés par une étude cas-témoins portant sur une cohorte. Dans ce contexte, les données disponibles ne permettent pas d'apprécier les effets du DMF sur la reproduction humaine.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Le N,N'-diméthylformamide a été testé selon des études adéquates de bonne qualité chez le rongeur. Des signaux d'alerte d'atteinte à la fertilité des deux sexes ont été détectés : allongement du cycle œstral, diminution de la taille des portées, diminution de la quantité de sperme et de la concentration en spermatozoïdes dans la génération exposée, cette toxicité sur la reproduction touchant même les animaux de deuxième génération. Les effets observés chez l'animal ne le sont que pour des doses entraînant une atteinte hépatique ou une baisse de poids. Des niveaux d'exposition suffisamment bas pour éviter cette atteinte hépatique devraient protéger vis-à-vis du risque d'atteinte de la fertilité.

Il est donc nécessaire d'évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme. Si une pénétration est possible, il faudra évaluer le niveau d'exposition selon les règles de l'art. Les résultats devront être inférieurs à la LOAEL / 1000 basée sur des effets sur la fertilité (193 mg/kg/j), soit 5,6 mg/m³ pour un homme de 70 kg et une exposition professionnelle (5 jours par semaine, 8 h par jour). Dans tous les cas, une recherche de substitution de cette substance est nécessaire. Les contacts cutanés seront également évités.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. Si de telles difficultés existent, il est conseillé d'orienter la personne vers une consultation spécialisée, en fournissant au spécialiste toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Exposition durant la grossesse

Le N,N'-diméthylformamide a été testé selon des études de bonne qualité dans plusieurs espèces animales. Des signaux d'alerte forts d'atteinte au développement intra-utérin ont été détectés : essentiellement tératogénicité (variations squelettiques, hernies ombilicales et agénésie de la vésicule biliaire) et diminution du poids fœtal.

Du fait de sa classification en catégorie 2 (Cat. 1B CLP), l'exposition professionnelle au N,N'-diméthylformamide est réglementairement interdite pour les femmes enceintes déclarées. Il est donc nécessaire de substituer ce produit, ou en cas d'impossibilité, de travailler en vase clos, si des femmes en âge de procréer l'utilisent.

Si malgré tout, une exposition de la femme enceinte se produisait, 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.

Cependant, le risque malformatif ne semble pas avoir été décrit en dehors d'atteinte toxique de la mère, notamment hépatique. En l'absence de cytolysse hépatique et de signes neurologiques chez la mère, on pourra donc être relativement rassurant sur l'évolution de la grossesse.

Exposition durant l'allaitement

L'exposition professionnelle durant l'allaitement est interdite car il s'agit d'un produit classé catégorie 2 (Cat. 1B CLP). L'enfant est susceptible d'être victime d'une intoxication par le DMF qui se traduirait par des troubles neurologiques et une atteinte hépatique. Si malgré tout une exposition devait se produire, il est conseillé une consultation pédiatrique afin de rechercher l'absence de survenue de troubles neurologiques et de vérifier la fonction hépatique. L'allaitement doit bien entendu être arrêté.

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^{er} 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) Diméthyl formamide (2003, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
Étiquetage	Aucun
ECB	
Risk assessment	Aucun
Summary risk assessment report	Aucun
NTP CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts	
NTP TER	Aucun
NTP RDGT	Aucun
NTP RACB	09/1992
INERIS	Aucun
CSST	17/10/1997 (format complet)
ATSDR	Aucun
EPA / OPPT	Aucun
TOXNET	
HSDB	05/03/2003
CCRIS	02/11/1995
GENE-TOX	08/04/1998
IRIS	01/04/1997
Bases de données bibliographiques	Février 2009
INRS-Biblio	
Toxline	
DART	
Medline	
Reprotox	
CISME (CD docis)	
Ouvrages spécifiques reproduction	
Shepard et Thomas	2001
Lewis	1991
Frazier et Hage	1998
Ouvrages de toxicologie	
Patty's toxicology	2001

Seules 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.