

## N,N-Diméthylformamide

Famille	Amides
Fiche(s) toxicologique(s)	69
Fiche(s) Metropol	-
Numéro CAS principal	68-12-2
Substances concernées	<ul style="list-style-type: none"><li>Synonymes : Diméthylformamide ; DMF</li></ul>

## Dosages disponibles pour cette substance

- N- Méthylformamide urinaire

## Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

### Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de l'ACGIH, de la DFG et du SCOEL signalant le risque de passage percutané.

Le N,N-diméthylformamide (DMF) est absorbé par voie pulmonaire (60 à 90 % de la quantité inhalée sont absorbés), par voie cutanée de façon rapide et parfois très importante (jusqu'à 40 % en fonction de la température et de l'hygrométrie) mais aussi par voie digestive. La demi-vie sanguine du DMF est de 1-2 heures.

Le DMF est rapidement métabolisé dans le foie principalement par oxydation avec formation de N-hydroxyméthyl-N-méthylformamide (HMMF), métabolite principal, lui-même déméthylé en N-méthylformamide (NMF) (environ 10 %), et formamide. D'autres métabolites sont formés : hydroxy-méthylformamide, acide mercapturique N-acétyl-S-[N-méthylcarbamoyle]-cystéine ou (AMCC) (23 % de la quantité absorbée), méthylamine et diméthylamine.

Une faible proportion du DMF absorbé est éliminée sous forme inchangée dans les urines (0,3 à 1,5 %) et dans l'air expiré (2 à 28 % selon les auteurs) et sous forme de NMF total pour 30 à 47 % et d'AMCC pour 13 %. Tous les métabolites sont éliminés dans les urines : la demi-vie d'élimination urinaire du NMF est de 4-5 heures (de 2-3 heures si l'exposition est inhalatoire seule), celle de l'AMCC est de l'ordre de 23 heures, celle du formamide est de 7 heures. Le N-méthylformamide urinaire s'accumule tout au long de la semaine s'il existe une exposition cutanée associée.

### Indicateurs biologiques d'exposition

**Le dosage du NMF total** (somme du N-méthylformamide formé + N-méthylformamide provenant de la dégradation du N-hydroxyméthyl-N-méthylformamide au cours de l'analyse) **dans les urines** de fin de poste de travail quel que soit le jour de la semaine de travail est le reflet de l'exposition du jour même (si les fluctuations de l'exposition sont minimales). Le recueil des urines des 24 heures permet de prendre en compte ces fluctuations. Ce paramètre très utilisé est spécifique. Etant donné les variations individuelles de cette excrétion, ce dosage a surtout un intérêt au niveau d'un groupe de travailleurs. La corrélation entre les concentrations atmosphériques du DMF et les concentrations urinaires de NMF total est bonne, sauf en cas de pénétration percutanée associée.

La valeur limite biologique (BLV) du SCOEL est établie sur la base d'une exposition à la VLEP-8h de 5 ppm (15 mg/m<sup>3</sup>).

Le BEI de l'ACGIH (30 mg/L en fin de poste, ce qui correspond à environ 60 mg/g. de créatinine) est basé sur la relation avec les effets sur la santé et devrait permettre d'éviter l'apparition des effets hépatiques sauf l'effet antabuse.

Dans une étude allemande récente, parmi 220 salariés de l'industrie de la fibre acrylique, exposés au DMF à des concentrations médianes sur 8 heures de 3,19 mg/m<sup>3</sup> (soit 1/5 de la VLEP de 5 ppm), les concentrations urinaires de fin de poste de NMF total sont de 4,8 mg/L (médiane) (allant de 0,20 à 50,6 mg/L). Une bonne corrélation avec l'exposition du jour même est retrouvée.

**Le dosage de l'AMCC dans les urines** en début de poste et fin de semaine de travail est le reflet de l'exposition moyenne des jours précédents et donc de la charge corporelle. Ce dosage est surtout utile lors d'une exposition cutanée prédominante. L'AMCC semble un meilleur indicateur biologique d'exposition que le NMF car sa demi-vie est plus longue, sa formation chez l'homme est davantage liée à l'apparition d'effets toxiques que le NMF et il est très sensible.

Le BEI proposé par l'ACGIH est de 30 mg/L en fin de poste et fin de semaine de travail (dernière modification 2017) et devrait permettre d'éviter l'apparition des effets hépatiques sauf l'effet antabuse. La valeur BAT établie par la Commission allemande est de 25 mg/g. de créatinine en fin de poste, après plusieurs postes (dernière modification 2018).

Pour une exposition de l'ordre de 10 ppm pendant 5 jours, les concentrations urinaires d'AMCC sont de l'ordre de 60 mg/g. de créatinine, prélèvement fait au début du poste suivant. La VLEP-8h réglementaire et contraignante est de 5 ppm pour le DMF.

Dans une étude allemande récente, parmi 220 salariés de l'industrie de la fibre acrylique, exposés au DMF à des concentrations médianes sur 8 heures de 3,19 mg/m<sup>3</sup> (soit 1/5 de la VLEP de 5 ppm), les concentrations urinaires d'AMCC en fin de poste et après plusieurs postes sont de 4,75

mg/g. de créatinine (médiane) (allant de 0,06 à 50 mg/g. de créatinine). Une bonne corrélation avec l'exposition des jours précédents est observée.

**Les dosages du DMF et du NMF sanguins** ont aussi été proposés pour la surveillance biologique. Etant donné la demi-vie sanguine courte du produit, ces dosages sont peu utilisés et peu de données permettent de les corréler à l'intensité de l'exposition.

**Les dosages du DMF et du formamide dans les urines** de fin de poste ont aussi été proposés. Une corrélation existe entre DMF urinaire et l'exposition au DMF, mais le DMF urinaire ne représente qu'une très faible fraction de la dose absorbée. Le formamide peut être retrouvé dans les urines de sujets non exposés (ce qui n'est pas le cas du DMF) ; les données sur ce paramètre sont rares.

**Le dosage du DMF dans l'air expiré** est bien corrélé aux concentrations atmosphériques.

**Le dosage des adduits à l'hémoglobine, N-méthylcarbamoyl (NMHb) dans le sang** est un paramètre utile pour apprécier l'exposition des mois précédents au DMF. Le moment du prélèvement est indifférent. Ce paramètre est sensible, bien corrélé à l'exposition ; pour une exposition de l'ordre de 10 ppm, les concentrations sanguines de NMHb sont de l'ordre de 135 nmol/g. Hb.

Dans une étude allemande récente, parmi 220 salariés de l'industrie de la fibre acrylique, exposés au DMF à des concentrations médianes sur 8 heures de 3,19 mg/m<sup>3</sup> (soit 1/5 de la VLEP de 5 ppm), les concentrations sanguines de NMHb sont de 57,5 nmol/g. Hb (allant de 0,5 à 414 nmol/g. Hb), et sont bien corrélées aux concentrations urinaires d'AMCC. Ils témoignent de l'exposition des semaines et mois précédents.

Chez les sujets non professionnellement exposés, les concentrations sont voisines de 1,8 nmol/g. Hb. Ce paramètre est lié aux effets toxiques du DMF.

## Interférences - Interprétation

Dans l'interprétation des résultats du dosage du N-méthylformamide, on tiendra compte de la consommation alcoolique chronique qui inhibe le métabolisme à fortes doses (retard et baisse d'excrétion du NMF urinaire de fin de poste) et de l'absorption dermale qui ralentit l'élimination. La co-exposition au DMF (à forte concentration de l'ordre de 10 ppm), à la méthyléthylcétone (fortes expositions voisines de 30 ppm) et au toluène diminue l'excrétion urinaire du NMF.

L'AMCC est un métabolite commun au méthylisocyanate.

## Bibliographie spécifique

- Chang HY, Tsai CY, Lin YQ, Shih TS et al. - Total body burden arising from a week's repeated dermal exposure to N,N-dimethylformamide. *Occup Environ Med.* 2005 ; 62 (3) : 151-56.
- Chang HY, Tun YD, Yu YC, Shih TS et al. - The effects of simultaneous exposure to methyl ethyl ketone and toluene on urinary biomarkers of occupational N,N-dimethylformamide exposure. *Toxicol Lett.* 2005 ; 155 (3) : 385-95.
- Dimethylformamide. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 459-71, 638 p.
- Imbriani M, Maestri L, Marraccini P, Saretto G et al. - Urinary determination of N-acetyl-S-(N-methylcarbamoyl)cysteine and N-methylformamide in workers exposed to N,N-dimethylformamide. *Int Arch Occup Environ Health.* 2002 ; 75 (7) : 445-52.
- Kafferlein HU, Ferstl C, Burkhart-Reichl A, Hennebruder K et al. - The use of biomarkers of exposure of N,N-dimethylformamide in health risk assessment and occupational hygiene in the polyacrylic fibre industry. *Occup Environ Med.* 2005 ; 62 (5) : 330-36.
- Kafferlein HU, Mraz J, Ferstl C, Angerer J - Analysis of metabolites of N,N-dimethylformamide in urine samples. *Int Arch Occup Environ Health.* 2004 ; 77 (6) : 427-32.
- Kim HA, Kim K, Heo Y, Lee SH et al. - Biological monitoring of workers exposed to N,N-dimethylformamide in synthetic leather manufacturing factories in Korea. *Int Arch Occup Environ Health.* 2004 ; 77 (2) : 108-12.
- Lareo AC, Perbellini L - Biological monitoring of workers exposed to N,N-dimethylformamide. II. Dimethylformamide and its metabolites in urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 1995 ; 67 (1) : 47-52.
- N,N-Dimethylformamide. Update 2017. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Nomiyama T, Nakashima H, Chen LL, Tanaka S et al. - N,N-dimethylformamide: significance of dermal absorption and adjustment method for urinary N-methylformamide concentration as a biological exposure item. *Int Arch Occup Environ Health.* 2001 ; 74 (3) : 224-28.
- Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for N,N-Dimethylformamide. SCOEL/SUM/121. European Commission, 2006 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3868&langId=en>).
- Seitz M, Kilo S, Eckert E, Müller J et al. - Validity of different biomonitoring parameters for the assessment of occupational exposure to N,N-dimethylformamide (DMF). *Arch Toxicol.* 2018 ; 92 (7) : 2183-2193.
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.

## Bibliographie générale

### Pour en savoir plus

- Valeur de l'Allemagne

[http://www.dfg.de/en/dfg\\_profile/statutory\\_bodies/senate/health\\_hazards/index.html](http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html)

## Renseignements utiles pour le dosage de *N*-Méthylformamide urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	_____	N-méthylformamide urinaire = 15 mg/L en fin de poste (dernière modification 2006).
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	_____	N-méthylformamide total urinaire = 30 mg/L en fin de poste (dernière modification 2017).
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	_____	N-méthylformamide + N-hydroxyméthyl-N-méthylformamide urinaires = 20 mg/L en fin d'exposition ou fin de poste (valeur BAT) (dernière modification 2018).
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	_____	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	_____	indifférent
Moment dans la journée	_____	fin de poste
Facteur de conversion	_____	1 mmol/L = 58 mg/L
Intervalle de coût	_____	Méthode Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) : de 13.5 € à 48.3 €, prix moyen 30.9 € Méthode Chromatographie gazeuse couplée à un détecteur BID (Barrier Ionization Discharge) : 16.5 €

## Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" en 2019 et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2018