



anses

Valeurs limites d'exposition
en milieu professionnel

Le diméthylformamide

Évaluation des indicateurs
biologiques d'exposition

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Février 2023

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 14 février 2023

AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

**relatif à l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents
chimiques en milieu professionnel**

**Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de
valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le
diméthylformamide (n° CAS 68-12-2) »**

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 6 avril 2021 par la Direction générale du travail pour la réalisation de l'expertise suivante : « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel - Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition et recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le diméthylformamide ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Dans le cadre du programme de recherche européen HBM4EU regroupant une trentaine de pays, des valeurs guides pour la surveillance biologique (ou *Human Biomonitoring Guidance Values* (HBM-GVs)), sont recommandées pour la population générale et les travailleurs. Ces valeurs sont proposées pour des substances d'intérêt identifiées comme prioritaires. Le diméthylformamide (DMF) a fait l'objet de propositions de valeurs guides au sein du

programme HBM4EU (cf. HBM4EU : Deliverable Report D5.9 - 3rd substance specific derivation of EU-wide health-based guidance values¹).

La méthodologie appliquée dans le cadre du projet HBM4EU (Apel *et al.*, 2020) pour l'identification des indicateurs biologiques d'exposition (IBE) d'intérêt et la proposition de valeurs biologiques pour les travailleurs est en partie fondée sur la méthodologie de l'Anses (Anses, 2017).

Dans le cadre du protocole d'accord relatif à la mise en œuvre du programme de travail d'expertise scientifique en matière de valeurs limites atmosphériques et biologiques pour les expositions professionnelles établi en juillet 2018 entre l'Anses et la Direction générale du travail (DGT), l'Anses a donc été saisie afin de recommander des valeurs biologiques pour le DMF, en s'appuyant sur les travaux réalisés dans le cadre du programme HBM4EU, ceci afin de mutualiser les ressources d'expertise engagées.

La France dispose pour le DMF d'une valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) contraignante sur 8 heures (VLEP-8h) de 15 mg.m⁻³ (5 ppm) et d'une valeur limite court terme contraignante sur 15 minutes (ou VLCT-15min) de 30 mg.m⁻³ (10 ppm)².

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences des comités d'experts spécialisés « Valeurs sanitaires de référence (VSR) ». L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail « Indicateurs biologiques d'exposition » (IBE).

Cette expertise s'est basée sur les travaux menés dans le cadre de HBM4EU par deux agents de l'Anses et deux experts du GT IBE et publiés le 15 octobre 2021¹.

Les travaux d'expertise collective du GT IBE ont été présentés au CES VSR tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le présent avis se fonde, pour les aspects scientifiques, sur la note d'expertise collective (NEC) « Expertise collective : synthèse et conclusions relatives à l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel portant sur l'évaluation des indicateurs d'exposition et des recommandations de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le diméthylformamide (DMF) » (décembre 2022).

Le CES VSR a adopté la synthèse et les conclusions de l'expertise collective le 30 juin 2022. La note d'expertise collective a fait l'objet d'une consultation publique du 06/09/2022 au 06/10/2022. Aucun commentaire n'a été reçu lors de la consultation. Le CES VSR a ainsi adopté la version finalisée le 8 décembre 2022.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

¹ Disponible sur le site HBM4EU : [Deliverables – HBM4EU – science and policy for a healthy future](#), consulté en décembre 2021

² Ces valeurs ont été fixées par le décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques et transposant la directive 2009/161/UE de la Commission Européenne.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

■ Choix des indicateurs biologiques d'exposition (IBE) et d'effet

L'analyse des données de la littérature a permis l'identification de cinq IBE potentiels :

- le **DMF** inchangé dans l'urine ;
- le N-méthylformamide (NMF) total ou **NMFt** dans l'urine (qui est la somme du N-hydroxyméthyl-N-méthylformamide (ou HMMF) et du NMF) ;
- la N-acétyl-S-(N-méthylcarbamoyl)cystéine ou **AMCC** dans l'urine ;
- la N-méthylcarbamoylvaline **MCVal** dans le sang (adduit à l'hémoglobine) ;
- le formamide dans l'urine.

Le NMF total et l'AMCC urinaires, indicateurs biologiques d'exposition les mieux étudiés dans le cadre de l'évaluation de l'exposition au DMF et de ses effets sur la santé en milieu de travail, présentent de nombreux avantages qui permettent de les retenir pour la dérivation de valeurs limites biologiques (VLB) ou de valeurs biologiques de référence (VBR). Leurs mesures ne sont pas redondantes car elles apportent des informations différentes : le NMFt mesuré en fin de poste, n'importe quel jour de la semaine, traduit l'exposition de la journée alors que l'AMCC mesuré en fin de poste et en fin de semaine est un indicateur de l'exposition hebdomadaire. Ce dernier a, en outre, l'intérêt d'être un indicateur de la formation d'isocyanate de méthyle, métabolite intermédiaire toxique à l'origine des effets hépatotoxiques du DMF.

Le MCVal présente l'avantage de refléter l'exposition au DMF des mois précédents et d'être un indicateur direct du risque hépatotoxique mais le manque de données ne permet pas actuellement de le retenir.

Concernant les autres IBE potentiels, à savoir le formamide et le DMF urinaires, les données disponibles ne permettent pas de caractériser leurs associations aux effets sanitaires du DMF ou à l'exposition atmosphérique.

Par conséquent, seuls le NMF total et l'AMCC urinaires sont retenus comme IBE pertinents pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle au DMF.

Les enzymes hépatiques (la gamma-glutamyltransférase (γ GT), l'alanine aminotransférase (ALT) et l'aspartate aminotransférase (AST)) ont également été décrits dans la note d'expertise collective en tant qu'indicateurs biologiques d'effets. Bien que l'augmentation des concentrations des transaminases AST et ALT dans le sérum soit un paramètre pertinent pour détecter les effets hépatotoxiques du DMF, ces indicateurs biologiques d'effets ne sont toutefois pas spécifiques d'une exposition au DMF.

■ Construction des valeurs limites biologiques (VLB)

- ▶ Choix de l'effet critique

De nombreuses études conduites en milieu de travail permettent d'établir des relations dose-réponse entre la concentration d'IBE (NMFt et AMCC urinaires) et les effets sanitaires.

Parmi les effets sanitaires liés à une exposition professionnelle au DMF, les effets les plus sensibles retenus comme effet critique sont les effets hépatiques. Ceux-ci sont évalués via la mesure des enzymes hépatiques telles que les ALT, AST et γ GT. Dans plusieurs études, des effets « Antabuse »³ ont été observés en l'absence d'atteinte hépatique chez des travailleurs exposés au DMF. Cependant, la grande variabilité interindividuelle de l'intolérance à l'alcool et le caractère indirect de cet effet (qui nécessite la prise d'alcool pour se manifester), le rend impropre à la fixation d'une valeur de référence pour la protection de l'ensemble de travailleurs exposés au DMF. Le choix de l'hépatotoxicité du DMF comme effet critique fait consensus parmi les différentes agences ou organismes recommandant des VLEP et valeurs limites d'indicateurs biologiques en milieu professionnel.

Le DMF est une substance reprotoxique mais les études conduites chez l'animal rapportent des points de départ (POD) pour ces effets supérieurs à ceux qui peuvent être observés pour les effets hépatiques.

Concernant les effets cancérogènes, il faut rappeler :

- qu'il n'y a pas de preuves suffisantes de la génotoxicité du DMF ;
- que les deux clusters de cancers du testicule qui sont publiés ne constituent pas une preuve suffisante de la cancérogénicité du DMF chez l'Homme et que, chez l'animal (rat et souris), les seules tumeurs induites par le DMF sont hépatiques et toujours précédées par des effets hépatotoxiques.

De ces observations, il peut être déduit qu'une valeur limite biologique protégeant de l'atteinte hépatique protège très probablement aussi d'un éventuel risque de cancer.

► **Choix de la ou des étude(s) clé(s)**

Pour les deux IBE retenus, le NMFt et l'AMCC urinaires, il paraît difficile de ne retenir qu'une seule étude clé pour la dérivation d'une VLB. La pertinence de s'appuyer sur plusieurs études est, en particulier, motivée par :

- la variabilité ethnique du métabolisme du DMF et des origines géographiques différentes des études disponibles (impliquant des populations asiatiques et européennes) ;
- des différences méthodologiques dans les études, en particulier pour la définition des anomalies du bilan hépatique, variable d'une étude à une autre (*i.e.* avec le choix de l'augmentation d'une ou deux enzymes hépatiques selon les auteurs) ainsi que la prise en compte de facteurs confondants.

Ainsi, parmi les études rapportant des relations dose-réponse entre les concentrations urinaires de ces 2 IBE et le risque d'élévation des concentrations sériques des enzymes hépatiques, les études retenues pour la dérivation d'une VLB pour le NMFt et l'AMCC urinaires sont l'étude de Sakai et *al.* de 1995, celles de He et *al.* de 2010 et de 2015, celle de Kilo et *al.* de 2016 et celle de Wu et *al.* de 2017.

► **Identification d'un POD et proposition de VLB**

³ il s'agit des effets, survenant à l'occasion d'une prise d'éthanol quelques heures à quelques jours après le contact avec le N,N-diméthylformamide et consistant en une vasodilatation périphérique prédominant à la face, au cou et à la partie supérieure du tronc, responsable d'une hypotension, d'une tachycardie, de céphalées et de sensations vertigineuses, et s'accompagnant fréquemment de sueurs, de vomissements et d'une sensation d'oppression thoracique (source : fiche toxicologique de l'INRS n°69 de février 2021)

Sur la base de l'ensemble de ces études concernant :

- **le NMfT urinaire** : les NOAEL⁴ sont compris entre 1,8 (Max<4) et 7,8 (ET⁵± 8,8) mg.L⁻¹ et entre 15 et 24,7 (ET ± 5,4) mg.g⁻¹ cr, avec un LOAEL⁶ de 9,6 mg.L⁻¹ (Min>4) et une BMDL₁₀ de 14 mg.L⁻¹. Ainsi, en prenant le NOAEL le plus élevé et le LOAEL le plus faible (7,8 et 9,6 mg.L⁻¹ respectivement), **la valeur de 10 mg.L⁻¹, telle que retenue dans le cadre du projet HBM4EU paraît suffisamment protectrice des effets critiques, hépatotoxiques, du DMF. Elle est retenue comme VLB pour la protection de la santé des travailleurs exposés au DMF.**
- **l'AMCC urinaire** : les NOAEL sont de 2,2 (Max<16,95) mg.L⁻¹ et compris entre 9,4 (ET± 10,4) et 22 (ET± 8,1) mg.g⁻¹ cr, tandis que pour les LOAEL les valeurs correspondantes sont comprises entre 28 et 44 (Min>17) mg.L⁻¹ et de 40 mg.g⁻¹ cr. Ainsi, en prenant le NOAEL le plus élevé et le LOAEL le plus faible (2,2 et 28 mg.L⁻¹ ou 22 et 40 mg.g⁻¹ cr), **les valeurs de 20 mg.L⁻¹ ou 25 mg.g⁻¹ de cr paraissent suffisamment protectrices des effets critiques, hépatotoxiques, du DMF. Elles sont retenues comme VLB pour la protection de la santé des travailleurs exposés au DMF.**

■ Proposition de valeurs biologiques de référence (VBR)

• NMF total urinaire

Il n'existe aucune donnée concernant les niveaux de concentration urinaire en NMfT en population générale. Par ailleurs, le NMF total n'est pas détecté dans les urines de travailleurs non exposés ou chez les témoins des études de terrain (Kilo *et al.*, 2016).

Aucune VBR n'est donc recommandée pour le NMF total dans l'urine.

• AMCC urinaire

Il existe de nombreuses études rapportant des mesures de la concentration d'AMCC urinaire chez les travailleurs non exposés et en population générale. Parmi ces données, l'étude NHANES⁷, campagne 2013-2014 des Centers of Disease Control and Prevention⁸ (ou CDC) permet d'identifier des valeurs chez les adultes pour le 95^{ème} percentile selon le statut tabagique (CDC, 2021).

Ainsi, les VBR recommandées pour l'AMCC sont :

- pour les non-fumeurs : 0,473 mg.L⁻¹ arrondie à **0,5 mg.L⁻¹** ou 0,391 mg.g⁻¹ de cr arrondie à **0,4 mg.g⁻¹ de cr**
- pour les fumeurs : 1,580 mg.L⁻¹ arrondie à **1,6 mg.L⁻¹** ou 1,190 arrondie à **1,2 mg.g⁻¹ de cr**

Le CES VSR tient à souligner que les effets « Antabuse » induits par une exposition au DMF combinée à la consommation d'alcool pourraient survenir à des niveaux plus bas que les effets hépatiques et, qu'en conséquence, les travailleurs exposés au DMF doivent être informés de

⁴ No observed adverse effect level (dose maximale sans effet néfaste observé)

⁵ Ecart-type

⁶ Lowest observed adverse effect level (dose minimale entraînant un effet néfaste observé)

⁷ National health and nutrition examination survey

⁸ il s'agit des centres de contrôle et de prévention des maladies de l'agence nationale de santé publique américaine.

ce risque et de la nécessité de ne pas consommer de boissons alcoolisées pendant les périodes d'exposition et pendant au moins une semaine après l'arrêt de celles-ci.

Le CES VSR recommande, par ailleurs, la conduite de nouvelles études, en milieu professionnel, sur l'association de la concentration urinaire d'AMCC avec les risques pour la santé, en particulier, l'élévation des concentrations sériques des enzymes hépatiques, afin de fournir de nouvelles données permettant la consolidation de la VLB pour cet IBE.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Conformément aux conclusions de son Comité d'experts spécialisé (CES) « Valeurs Sanitaires de référence », l'Anses recommande le suivi du N-méthylformamide total (NMF total) et de la N-acétyl-S-(N-méthylcarbamoyl)cystéine (AMCC) urinaires comme indicateurs biologiques pour le suivi des expositions professionnelles au diméthylformamide.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail recommande pour le suivi biologique des travailleurs exposés au DMF les valeurs limites biologiques et valeurs biologiques de référence suivantes :

pour le NMF total urinaire en fin de poste:

VLB basée sur un effet sanitaire	10 mg.L⁻¹
VLB basée sur une VLEP-8h	Aucune
Valeur biologique de référence (VBR)	Aucune

pour l'AMCC urinaire en fin de poste – fin de semaine :

VLB basée sur un effet sanitaire	20 mg.L⁻¹ ou 25 mg.g⁻¹ de cr
VLB basée sur une VLEP-8h	Aucune
Valeur biologique de référence (VBR)	<u>Non-fumeurs</u> : 0,5 mg.L⁻¹ ou 0,4 mg.g⁻¹ de cr
	<u>Fumeurs</u> : 1,6 mg.L⁻¹ ou 1,2 mg.g⁻¹ de cr

L'Anses tient à souligner que les VBR ne peuvent être considérées comme garantissant l'absence d'effets sanitaires. Cependant, dans le cadre du suivi que l'agence recommande, elles permettent une comparaison avec les concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition mesurées chez des professionnels exposés (en regard des niveaux d'imprégnation observés dans une population générale d'adultes).

Par ailleurs, l'Anses rappelle que le DMF étant classé toxique pour la reproduction de catégorie 1B (mention de danger : H360D : peut nuire au fœtus), la substitution des substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR) par des

substances, mélanges ou procédés moins nocifs doit être une démarche prioritaire pour la prévention du risque chimique.

L'Anses tient également à souligner que les travailleurs exposés au DMF doivent être informés du risque de survenue d'effets « Antabuse » lors d'expositions au DMF combinées à la consommation d'alcool et de la nécessité de ne pas consommer de boissons alcoolisées pendant les périodes d'exposition au DMF et pendant au moins une semaine après l'arrêt de celles-ci.

Enfin, l'Anses recommande la conduite d'études en milieu professionnel afin de consolider la valeur recommandée pour la VLB de l'AMCC urinaire.

Pr Benoit Vallet

MOTS-CLÉS

Valeurs limites biologiques, indicateurs biologiques d'exposition, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, diméthylformamide.

Biological limit values, biomarkers of exposure, biological indicators of exposure, limit values, exposure levels, occupational, chemical agents, dimethylformamide.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2022). Avis de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la proposition de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel - Évaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs biologiques de référence pour le diméthylformamide (DMF). (saisine 2021-MPEX-0138). Maisons-Alfort : Anses, 7 p.

EXPERTISE COLLECTIVE : SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS

relatives à l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel
portant sur l'évaluation des indicateurs d'exposition et des recommandations de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le diméthylformamide (DMF)

CAS n°68-12-2

Ce document synthétise les travaux des comités d'experts spécialisés « valeurs sanitaires de référence » (CES VSR) et du groupe de travail « Indicateurs biologiques d'exposition »

Présentation de la question posée

Dans le cadre du programme de recherche européen HBM4EU regroupant une trentaine de pays, des valeurs guides pour la surveillance biologique (ou *Human Biomonitoring Guidance Values* (HBM-GVs)), sont recommandées pour la population générale et les travailleurs. Ces valeurs sont proposées pour des substances d'intérêt identifiées comme prioritaires. Le diméthylformamide (DMF) a fait l'objet de propositions de valeurs guides au sein du programme HBM4EU (cf. HBM4EU : Deliverable Report D5.9 - 3rd substance specific derivation of EU-wide health-based guidance values¹).

La méthodologie appliquée dans le cadre du projet HBM4EU (Apel *et al.*, 2020) pour l'identification des indicateurs biologiques d'exposition (IBE) d'intérêt et la proposition de valeurs biologiques pour les travailleurs est en partie fondée sur la méthodologie de l'Anses (Anses, 2017).

Dans le cadre du protocole d'accord relatif à la mise en œuvre du programme de travail d'expertise scientifique en matière de valeurs limites atmosphériques et biologiques pour les expositions professionnelles établi en juillet 2018 entre l'Anses et la Direction générale du travail (DGT), l'Anses a été saisie afin de recommander des valeurs biologiques pour le DMF, ceci afin de mutualiser les ressources d'expertise engagées. Le présent document est établi pour répondre à cette saisine, sur la base de l'évaluation précédemment réalisée par des agents de l'Anses

¹ Disponible sur le site HBM4EU : [Deliverables – HBM4EU – science and policy for a healthy future](#); Consulté en décembre 2021

dans le cadre du programme de recherche HBM4EU pour la recommandation de valeurs biologiques pour le DMF en milieu de travail.

La France dispose pour le DMF d'une valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) contraignante sur 8 heures (VLEP-8h) de 15 mg.m^{-3} (5 ppm) et d'une valeur limite court terme contraignante sur 15 minutes (ou VLCT-15min) de 30 mg.m^{-3} (10 ppm)².

Contexte scientifique

Le suivi biologique des expositions en milieu professionnel s'est imposé comme une méthode complémentaire à la métrologie atmosphérique pour l'évaluation des expositions à des agents chimiques. La surveillance biologique permet d'évaluer l'exposition d'un travailleur en intégrant toutes les voies de pénétration de l'agent chimique dans l'organisme (inhalation, ingestion, contact cutané). Elle est plus particulièrement pertinente lorsque les substances ont un effet systémique et :

- lorsque d'autres voies que l'inhalation contribuent largement à l'absorption ;
- et/ou lorsque le polluant est cumulatif ;
- et/ou lorsque les conditions de travail (équipements de protection individuelle, différences interindividuelles de la ventilation respiratoire...) déterminent d'importantes différences de dose interne, que la métrologie atmosphérique ne prend pas en compte.

En France, le Code du travail dans le cadre de la prévention du risque chimique en milieu professionnel prévoit le recours à la surveillance biologique des expositions et aux valeurs limites biologiques.

Définitions du CES

Indicateur biologique d'exposition (IBE) : c'est la substance mère, ou un de ses métabolites, dosé(e) dans un milieu biologique, dont la variation est associée à une exposition à l'agent visé par l'IBE. Des indicateurs biologiques d'effets précoces et réversibles s'ajoutent à cette définition dans la mesure où ils peuvent être spécifiquement corrélés à l'exposition professionnelle.

Valeur limite biologique (VLB) : c'est la valeur limite des indicateurs biologiques d'exposition pertinents.

En fonction des données disponibles, les valeurs limites biologiques recommandées n'ont pas la même signification :

- si le corpus de données scientifiques est suffisant pour quantifier avec certitude une relation dose/réponse, les valeurs limites biologiques (VLB) seront construites sur la base de données sanitaires (absence d'effet pour les substances à seuil ou niveaux de risque pour les substances cancérigènes sans seuil) ;
- en l'absence de telles données, pour les substances à seuil d'effet, la VLB sera calculée sur la base de la concentration attendue de l'IBE lorsque le travailleur est exposé à la VLEP-8h. Pour les substances cancérigènes, en l'absence de données

² Ces valeurs ont été fixées par le décret n° 2012-746 du 9 mai 2012 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques et transposant la directive 2009/161/UE de la Commission Européenne.

quantitatives suffisantes, c'est sur la base d'un autre effet qu'une valeur limite biologique sera calculée (VLB pragmatique). Ces dernières valeurs ne garantissent pas l'absence d'effets sanitaires, mais visent à limiter les expositions à ces substances sur les lieux de travail.

Le CES recommande également, lorsque cela est possible, des valeurs biologiques de référence (VBR). Elles correspondent à des concentrations observées dans une population générale d'adultes dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française (préférentiellement pour les indicateurs biologiques d'exposition) ou dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée (préférentiellement pour les indicateurs biologiques d'effets).

Ces VBR ne peuvent être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires ; elles permettent cependant une comparaison avec les concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition mesurées chez des professionnels exposés. Ces valeurs sont particulièrement intéressantes dans les cas où il n'est pas possible d'élaborer une VLB (ANSES, 2017).

Organisation de l'expertise

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisés (CES) « Valeurs Sanitaires de Référence » (CES VSR) l'instruction de cette saisine. L'agence a également mandaté le groupe de travail (GT) « indicateurs biologiques d'exposition » (GT IBE) pour cette instruction.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement aux CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise ».

Prévention des risques de conflits d'intérêts

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

Description de la méthode

Deux agents de l'Anses ainsi que deux experts au sein du GT IBE ont réalisé le rapport sur les indicateurs biologiques d'exposition et la recommandation de valeurs limites biologiques HBM-GV_{worker} (travailleurs) pour les IBE retenus comme pertinents du DMF dans le cadre du programme de recherche HBM4EU.

A cet effet, une revue des études fournies par les rapports du CIRC (CIRC, 2018), de l'ECHA (ECHA, 2019), de l'ACGIH (ACGIH, 2017 and 2018), de la DFG (DFG, 2006 et 2019) ainsi que

du SCOEL (SCOEL, 2006)³ a été conduite avec une recherche des études plus récentes sur les bases de données suivantes : Medline, Scopus. Les articles scientifiques retenus pour l'évaluation des données de suivi biologique du DMF ont été recensés à partir notamment des mots clés suivants : « dimethylformamide », « DMF », « guidance value », « toxicity reference value (TRV) », « biomarker of exposure », « biomonitoring », « toxicokinetic*», « health effects », « liver », « carcinogenicity », « reprotoxic effects ».

Les travaux menés dans le cadre du projet HBM4EU et publiés le 15 octobre 2021 constituent la base de la présente note d'expertise collective (NEC) en français. Cette NEC a été adoptée par le CES « Valeurs sanitaires de référence » le 30 juin 2022.

Cette note d'expertise collective a fait l'objet d'une consultation publique du 06/09/2022 au 06/10/2022. Aucun commentaire n'a été reçu lors de la consultation. Le CES « Valeurs sanitaires de référence » a adopté cette version finalisée le 8 décembre 2022.

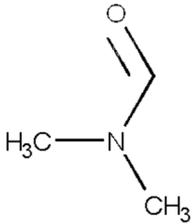
³ CIRC : Centre international de recherche sur le cancer ; ECHA : European chemical agency (agence européenne des produits chimiques) ; ACGIH : American conference of governmental industrial hygienists ; DFG : Deutsche Forschungsgemeinschaft (fondation allemande pour la recherche) ; SCOEL : Scientific committee on occupational exposure limits (Comité scientifique européen en matière de limites d'exposition professionnelle)

Résultat de l'expertise collective

Information générale

Le tableau 1 ci-dessous présente les principales informations concernant le DMF sur le plan physico-chimique.

Tableau 1: information générale et propriétés physico-chimiques du DMF

Nom	N,N-diméthylformamide (DMF)
Nom IUPAC	N,N-diméthylformamide, N,N-diméthyl formamide, N,N Diméthylmethanamide, Diméthylformamide, Diméthyl formamide
Numéro CAS	68-12-2
Numeréo EC	200-679-5
Masse molaire	73,09 g.mol ⁻¹
Formule	C ₃ H ₇ NO
Facteur de conversion (25°C)*	1 ppm = 2,99 mg.m ⁻³ 1 mg.m ⁻³ = 0,335 ppm
Formule développée	
Forme/état	Liquide à 20°C et 1013 hPa
Point de fusion	-61 °C à 1013 hPa
Point d'ébullition	152 °C à 1013 hPa
Densité relative	0,95 g.mL ⁻¹ à 20 °C
Pression de vapeur	3,77 hPa à 20 °C
log Kow	-0,85 à 25 °C
Solubilité dans l'eau	1000 g.L ⁻¹ à 20 °C
pKa	-0,3 à 20 °C

Utilisations

Le DMF est utilisé pour de nombreuses applications dans l'industrie chimique. En Europe, ce solvant est produit et/ou importé à hauteur de 10 000-100 000 tonnes par an⁴.

⁴ Site de l'ECHA: consulté le 31 mars 2020

Il est principalement utilisé comme solvant industriel dans la synthèse de produits chimiques (pharmaceutiques et phytosanitaires) mais aussi pour la production de textiles enduits de polyuréthane (cuir artificiel, vêtements de pluie et de protection, chaussures, housses de matelas médicaux, films d'incision chirurgicale, etc.). Le DMF est également utilisé comme solvant dans la production de fibres synthétiques et dans d'autres applications (dans l'industrie électronique, comme stabilisateur dans les conteneurs d'acétone), comme solvant de nettoyage en particulier comme anti-graffiti, comme intermédiaire de synthèse, comme produit chimique de laboratoire, etc. (ECHA, 2014).

Classifications CLP et CIRC

Selon la réglementation européenne⁵, le DMF fait l'objet d'une classification harmonisée et est classé toxique pour la reproduction de catégorie 1B (mention de danger : H360D : peut nuire au fœtus); il est également classé nocif par contact cutané et par inhalation (H312 et H332) et irritant pour les yeux (H319).

En 2018, le CIRC a classé le DMF comme cancérogène probable (groupe 2A) sur la base de preuves limitées chez l'Homme et suffisantes chez l'animal (CIRC, 2018).

Données de toxicocinétique

Absorption

Le DMF est facilement absorbé par toutes les voies chez l'Homme comme chez l'animal.

A noter qu'en milieu professionnel, l'exposition au DMF se produit principalement par inhalation et par contact cutané.

Inhalation

Chez l'Homme, dans une étude (Brugnone *et al.*, 1980), le DMF a été mesuré (dans l'air exhalé) toutes les heures sur la durée d'un poste de travail de 8 heures chez huit travailleurs employés dans une usine de cuir artificiel. A l'état d'équilibre, 64 à 83 % du DMF inhalé était retenu dans les alvéoles pulmonaires et absorbé. Une autre étude (Mráz et Nohová, 1992a) a rapporté une rétention de plus de 90% dans les voies respiratoires chez 10 volontaires exposés pendant 8 heures à des concentrations de 10, 30 et 60 mg.m⁻³.

Chez l'animal, des singes *cynomolgus* (mâles et femelles) ont été exposés au DMF par inhalation (corps entier) à des concentrations de 30, 100 ou 500 ppm (90, 300 ou 1500 mg.m⁻³) pendant 6 heures par jour, 5 jours par semaine durant 13 semaines. L'aire sous la courbe (AUC⁶) des concentrations plasmatiques de DMF a augmenté de 19 à 37 fois chez les singes mâles et encore

⁵ RÈGLEMENT (CE) N°1272/2008 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006

⁶ Aire sous la courbe (Area under the Curve)

plus (35 à 54 fois) chez les femelles lorsque les concentrations atmosphériques ont quintuplé (de 100 à 500 ppm) (Hundley *et al.*, 1993b). Chez le rat et la souris, les valeurs d'AUC et les pics plasmatiques après une seule exposition à 500 ppm étaient supérieurs aux valeurs respectives chez les singes après une exposition similaire (Hundley *et al.*, 1993a).

Cutanée

Certaines études ont montré une pénétration rapide du DMF à travers la peau.

Chez l'Homme, Mráz et Nohová ont étudié l'absorption percutanée chez des volontaires à partir de liquides ou de vapeurs (Mráz et Nohová, 1992b). Sous forme liquide, après avoir trempé une main dans du DMF pur pendant 2 à 20 min, le DMF était rapidement absorbé à travers la peau, à une vitesse moyenne de 9,4 mg/cm²/h. Les sujets étaient également exposés aux vapeurs de DMF (50 mg.m⁻³) durant 4 heures dans une chambre d'exposition (par voie cutanée et par inhalation, avec ou sans masque respiratoire). L'absorption percutanée des vapeurs de DMF a été estimée à 13-36 % de l'absorption totale chez les personnes ayant une faible ventilation pulmonaire (10 L/min), ce qui est très proche des 13-39 % mesurés par Maxfield *et al.* (Maxfield *et al.*, 1975). Les auteurs ont également montré que l'absorption percutanée des vapeurs de DMF dépendait fortement de la température et de l'humidité ambiantes. Cela a également été montré dans une étude sur 193 travailleurs évaluant la différence dans l'absorption percutanée du DMF selon la saison. Les concentrations en métabolites urinaires du DMF étaient plus élevées en été, ceci étant dû à une absorption percutanée accrue résultant d'une augmentation des quantités de DMF solubles dans l'eau absorbées par la peau en sueur, la température ambiante et l'humidité étant plus élevées qu'en hiver.

L'absorption percutanée s'est avérée être la principale voie d'exposition au DMF pour les travailleurs portant une protection respiratoire (Tsuda *et al.*, 2014). Une étude antérieure a conclu que, si aucun dispositif de protection cutanée individuelle n'était utilisé (gants, crème protectrice), la quantité de DMF absorbée par la peau pouvait être plus du double de celle absorbée par inhalation (Lauwerys *et al.*, 1980). Les parts respectives des absorptions de vapeurs de DMF à travers la peau et par inhalation ont également été évaluées dans une étude de Nomiyama *et al.* (Nomiyama *et al.*, 2001). Dans cette étude, il a été estimé que les absorptions cutanée et respiratoire contribuaient respectivement à 40,4 % et 59,6 % de l'absorption totale. L'absorption cutanée du DMF chez des travailleurs ne portant pas d'équipements de protection individuelle cutanée a également été mise en évidence dans d'autres publications (Wrbitzky et Angerer, 1998, Yang *et al.*, 2000).

Chez l'animal, dans l'étude de Brand *et al.*, des rats, après une exposition unique à l'alcool, ont été euthanasiés et leur peau isolée pour un test *in vitro*. Les auteurs ont observé que l'absorption cutanée *in vitro* du DMF était significativement augmentée (Brand *et al.*, 2006).

Orale

Chez l'Homme, aucune donnée n'a été trouvée sur l'absorption orale.

Chez l'animal, une absorption rapide a été observée chez des rattes gravides après une dose orale unique de 100 mg/kg pc de [¹⁴C]-DMF radioactif, aux 12^{ème} et 18^{ème} jours de gestation (Saillenfait *et al.*, 1997). La radioactivité dans le plasma a atteint un pic dans l'heure suivant le traitement.

Distribution

Chez l'Homme, il existe peu de données.

Chez l'animal, les concentrations de DMF et de son produit de biotransformation, le N-méthylformamide (NMF), ont été mesurées dans le sang et dans les tissus de rats exposés aux vapeurs de DMF (Lundberg *et al.*, 1983). Le DMF et le NMF étaient distribués de manière assez uniforme dans les différents tissus, le sang et les reins ayant généralement les concentrations les plus élevées. Dans certaines études, les auteurs ont constaté que le DMF était capable de traverser le placenta chez des rattes gravides après exposition par inhalation (Sheveleva *et al.*, 1977; Shumilina, 1991, cités dans OMS, 2001). Dans l'étude de Saillenfait *et al.* (Saillenfait *et al.*, 1997), les niveaux de DMF dans les tissus embryonnaires et fœtaux étaient presque les mêmes que ceux du plasma maternel (respectivement, jusqu'à 8 et 24 heures) mais étaient plus élevés par la suite.

Métabolisation

Le DMF est rapidement métabolisé dans le foie. Le N-hydroxyméthyl-N-méthylformamide (HMMF) est produit par oxydation enzymatique par le cytochrome P450 (essentiellement par le CYP2E1) (Mráz *et al.*, 1993). La déméthylation conduit ensuite à la formation de NMF. Les concentrations de HMMF et de NMF dans l'urine sont regroupées en NMF total (NMFt) en raison de la décomposition thermique des dérivés hydroxylés dans le port d'injection du chromatographe en phase gazeuse (Scailteur *et al.*, 1984; Kawai *et al.*, 1992).

Une seconde déméthylation oxydative du NMF produit le formamide avec le N-hydroxyméthylformamide (HMF) comme intermédiaire.

La N-acétyl-S-(N-méthylcarbamoyl)cystéine (AMCC) est un autre métabolite formé après exposition au DMF (Mráz et Tureček, 1987). L'AMCC est le produit final de la dégradation enzymatique du S-(N-méthylcarbamoyl)glutathion. Ce dernier est formé par la réaction entre le glutathion et un intermédiaire métabolique réactif, probablement l'isocyanate de méthyle (MIC) (Mráz et Nohová, 1992a ; Mráz et Turecek, 1987). Ce métabolite réactif résulte du catabolisme du DMF et/ou de l'HMMF), catalysé par le CYP2E1. Contrairement à ce qui est observé chez les rongeurs, l'AMCC est un métabolite majoritaire du DMF chez l'Homme (Mráz *et al.*, 1989) (cf. Figure 1). De plus, après exposition au DMF, le MIC peut former un adduit à l'hémoglobine, la N-méthylcarbamoylvaline (MCVal) à la position N-terminale des chaînes de globine (Angerer *et al.*, 1998 ; Käfferlein et Angerer, 2001). Un autre adduit a également été identifié (Nε-(N-méthylcarbamoyl)lysine) dans des échantillons de globine de sujets exposés professionnellement au DMF (Mráz *et al.*, 2006).

Plusieurs études indiquent que le métabolisme du DMF est saturable (Hundley *et al.*, 1993a et 1993b; Greim *et al.*, 1992).

Les interactions possibles du DMF avec l'éthanol ont été étudiées par plusieurs auteurs. Des volontaires, qui avaient reçu une administration orale d'éthanol avant d'être exposés aux vapeurs de DMF pendant 2 heures à des concentrations de 50 à 80 ppm, ont excrété des concentrations urinaires légèrement élevées de DMF inchangé et avaient des concentrations sanguines de NMFt inférieures, comparativement aux résultats obtenus sans administration d'éthanol, en raison de l'inhibition du métabolisme oxydatif du DMF par l'éthanol (Eben et Kimmerle, 1976). Dans une étude réalisée par les mêmes auteurs chez l'animal (chiens et rats), un retard de la métabolisation du DMF a été observée après administration orale de 2 g/kg pc d'éthanol avant exposition au DMF (par inhalation). Lors d'expositions répétées et d'un prétraitement quotidien à l'éthanol, le

métabolisme du DMF a également été inhibé. Cependant, le métabolisme de l'éthanol semble être réciproquement influencé par l'exposition au DMF. Des données limitées indiquent que l'inhibition du métabolisme du DMF par l'éthanol est plus marquée pour la voie conduisant à l'élimination d'AMCC que pour celle conduisant à l'excrétion urinaire de NMfT (Kim et Kim, 2011 cités par ACGIH 2017).

Par ailleurs, l'exposition répétée à l'éthanol induit le CYP2E1 facilitant l'hydroxylation initiale du DMF (comme indiqué par l'ECHA dans son rapport en 2019) et probablement aussi celle de MIC et d'AMCC. Le DMF a induit l'expression du CYP2E1 chez le rat après des doses intrapéritonéales de 450, 900 et 1800 mg/kg pc/j pendant trois jours (Kim et Chung, 2013).

Le DMF a des effets « Antabuse »⁷ bien documentés (Chivers *et al.*, 1978, Lyle *et al.*, 1979 ; DFG, 2006, Kilo *et al.*, 2016) : la consommation d'alcool dans les jours suivant une exposition au DMF est mal tolérée. Les effets « Antabuse » sont imputables à l'accumulation d'acétaldéhyde, par inhibition des aldéhyde-déshydrogénases (AIDH). La survenue d'effets « Antabuse » pendant plusieurs jours après une exposition au DMF indique que celui-ci est un inhibiteur persistant de l'AIDH.

⁷ il s'agit des effets, survenant à l'occasion d'une prise d'éthanol quelques heures à quelques jours après le contact avec le N,N-diméthylformamide et consistant en une vasodilatation périphérique prédominant à la face, au cou et à la partie supérieure du tronc, responsable d'une hypotension, d'une tachycardie, de céphalées et de sensations vertigineuses, et s'accompagnant fréquemment de sueurs, de vomissements et d'une sensation d'oppression thoracique (source : fiche toxicologique de l'INRS n°69 de février 2021)

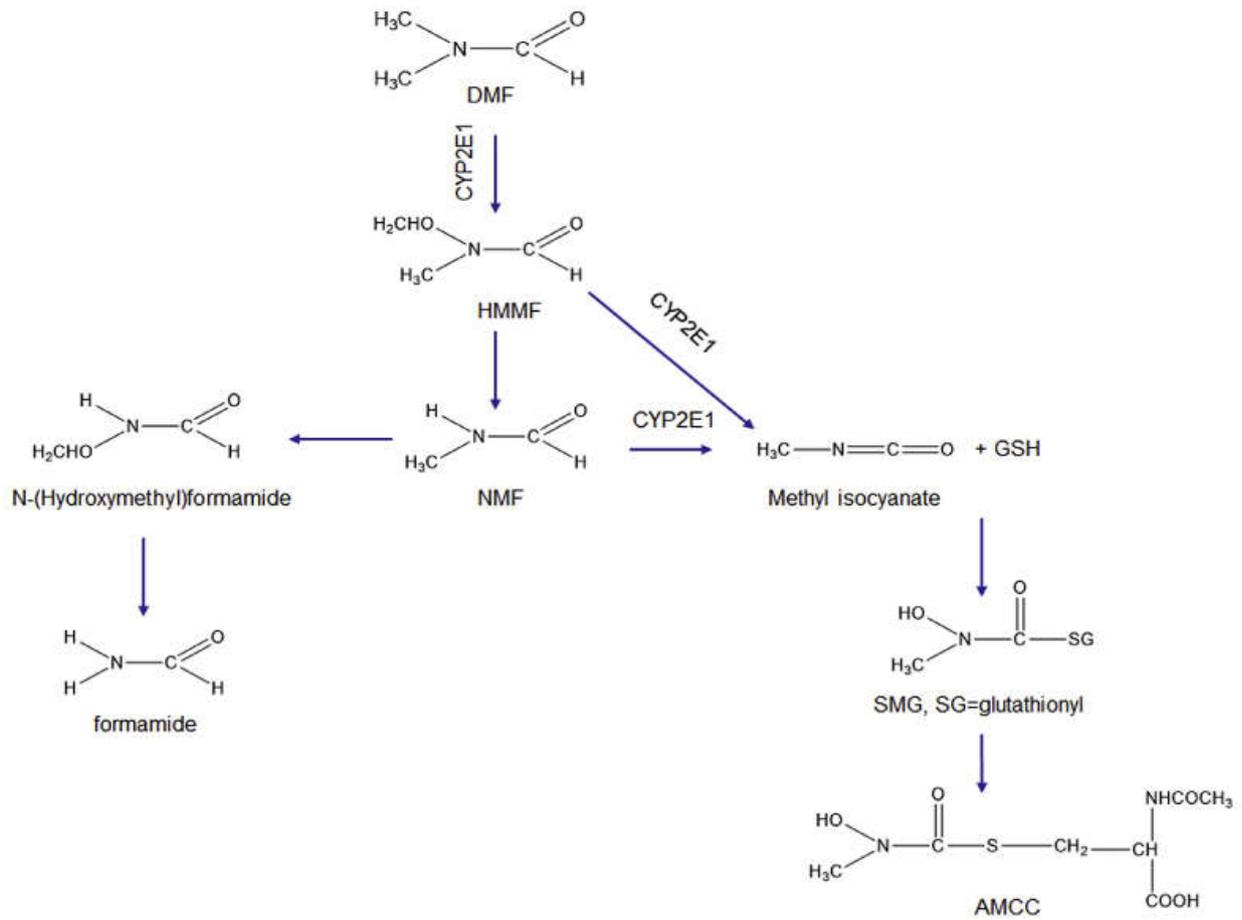


Figure 1: Métabolisme du DMF (d'après Li *et al.*, 2019)

Excrétion

L'excrétion urinaire est la principale voie d'élimination du DMF et de ses métabolites.

Chez l'Homme, après exposition de 9 volontaires à 30 mg.m^{-3} de DMF pendant 8 heures, le NMfT représentait environ 22 % de la dose absorbée par voie respiratoire tandis que le HMMF et l'AMCC en représentaient environ 13 % chacun et le DMF environ 0,3 % (Mràz et Nohovà, 1992a). D'autres études ont confirmé que l'HMMF était le métabolite urinaire le plus abondant chez l'Homme (Sohn *et al.*, 2005) mais les techniques analytiques usuelles ne permettent pas de le différencier du NMf. Il n'existe pas d'études évaluant l'élimination dans l'air exhalé.

Selon l'étude de Mràz et Nohovà, les demi-vies d'élimination urinaire du NMfT, du formamide et de l'AMCC étaient respectivement de 4, 7 et 23 heures, après une exposition à 30 mg.m^{-3} de DMF durant 8 heures, 5 jours consécutifs (Mràz et Nohovà, 1992a). Une petite quantité de DMF urinaire inchangé a également été détectée avec une demi-vie d'élimination de 2 heures. Après une exposition répétée au DMF, 8 heures par jour, à la même concentration de 30 mg.m^{-3} , durant cinq jours consécutifs, une accumulation significative d'AMCC a été observée, l'état d'équilibre étant atteint le quatrième jour.

Une élimination plus lente, sans accumulation significative au cours de la semaine de travail, a été rapportée après exposition cutanée de volontaires au DMF liquide (Mràz *et al.*, 1992b ; Maxfield *et al.*, 1975) ; les auteurs ont rapporté une demi-vie d'élimination moyenne de 7 à 8 heures pour le NMfT. Chang *et al.* ont observé une augmentation du NMfT urinaire sur cinq jours consécutifs chez un groupe de travailleurs d'une usine de cuir synthétique avec une exposition cutanée élevée, contrairement à ce qui était observé dans un autre groupe de travailleurs dans une usine de circuits imprimés en cuivre stratifié avec une exposition cutanée plus faible (Chang *et al.*, 2005). Les auteurs émettent l'hypothèse d'un risque d'accumulation en cas de contact cutané répété uniquement, résultant d'une rétention cutanée. Cependant, cela reste une hypothèse faiblement étayée qui repose sur une seule étude et, dans celle-ci, les expositions respiratoires et cutanées des ouvriers produisant du cuir synthétique étaient plus élevées en fin de semaine qu'en début de semaine. Les résultats de cette étude sont, par ailleurs, en contradiction avec les résultats d'une étude antérieure de Lauwerys *et al.* (Lauwerys *et al.*, 1980).

Chez l'animal, Hundley *et al.* (Hundley *et al.*, 1993) ont exposé des singes à 30, 100 ou 500 ppm, 6 heures par jour, 5 jours par semaine sur une période de 13 semaines (exposition corps entier). Les auteurs ont rapporté que les demi-vies plasmatiques estimées variaient de 1 à 2 heures pour le DMF et de 4 à 15 heures pour le NMfT (Hundley *et al.*, 1993). Le DMF a été rapidement converti en NMf après des expositions de 30 ppm avec des concentrations plasmatiques de NMf supérieures aux concentrations plasmatiques de DMF dès 0,5 heure.

Dans l'étude de Saillenfait *et al.* (Saillenfait *et al.*, 1997), les auteurs ont traité des rattes en lactation avec une dose orale unique de 100 mg/kg pc [^{14}C]-DMF le 14^{ème} jour de lactation; Le DMF, le HMMF et le NMf ont été retrouvés dans le lait à des concentrations égales à celles du plasma. De plus, ils ont noté que 60 à 70 % de la dose administrée de [^{14}C]-DMF étaient excrétés dans les urines et 3 à 4% dans les fèces.

Données de toxicologie

Il apparaît que le principal organe cible après une exposition aiguë et chronique au DMF est le foie, aussi bien chez l'Homme que chez l'animal. Les études expérimentales rapportent un NOAEL⁸ et un LOAEL⁹ pour les effets hépatiques dans l'espèce la plus sensible (le rat) de 12 mg/kg pc/j et 60 mg/kg pc/j respectivement pour la voie orale et 25 et 100 ppm pour l'inhalation (DFG, 2006).

Toxicité aiguë

Le foie est le principal organe-cible après une exposition aiguë au DMF.

En effet, une exposition aiguë à de fortes doses de DMF est hépatotoxique et peut même entraîner la mort mais, dans la plupart des cas, les dommages sont réversibles (Li *et al.*, 2019).

Plusieurs études de cas rapportant des intoxications volontaires par le DMF via un produit vétérinaire utilisé pour les euthanasies contenant du DMF comme solvant (le T-61[®]) ont montré des effets hépatiques imputables à l'exposition au DMF. L'hépatotoxicité est généralement observée 2 à 3 jours après l'administration orale du médicament (Lelièvre *et al.*, 2014).

Certains de ces cas (liste non exhaustive) sont décrits ci-dessous.

Buylaert *et al.* (Buylaert *et al.*, 1996) ont rapporté des effets hépatotoxiques sur des patients avant qu'ils ne soient traités par la N-acétylcystéine (NAC). L'étude a montré une augmentation transitoire des enzymes hépatiques avec une récupération complète. En 2010, Hantson *et al.*, ont observé des atteintes hépatiques modérées après des tentatives de suicide par du T-61[®] chez deux vétérinaires traités par la NAC. Trevisani *et al.*, ont décrit un cas d'insuffisance hépatique aiguë suite à l'ingestion de T-61[®]. Les auteurs ont observé, deux jours après l'administration intraveineuse d'une forte dose (50 mL), une insuffisance hépatique aiguë avec encéphalopathie, un ictère et une coagulopathie sévère. Un retour à la normale, dans les deux mois, de tous les tests de la fonction hépatique a été rapporté. Les auteurs ont noté que ces résultats contrastaient avec les cas précédents pour lesquels l'intoxication induisant une insuffisance hépatique était mortelle (Trevisani *et al.*, 1993). De plus, un patient a développé une insuffisance hépatique fulminante 48 heures après l'ingestion de T-61[®] en raison de l'ingestion orale à forte dose (0,6 ml/kg) de DMF (Nicolas *et al.*, 1990).

En outre, des études de cas décrivant les effets d'une exposition professionnelle aiguë au DMF ont été publiées. Par exemple, Lei *et al.*, ont rapporté un cas d'insuffisance hépatique aiguë suite à une exposition à une dose toxique de DMF par inhalation et absorption cutanée, dans une usine de cuir synthétique en Chine. Les auteurs ont ajouté que l'usine avait dû fermer car la concentration atmosphérique de DMF dans l'air était 2 à 3 fois supérieure à la valeur limite fixée au niveau national (20 mg.m⁻³). Le patient présentait des symptômes cliniques habituels d'intoxication par le DMF (asthénie, anorexie, distension abdominale, nausées et ictère). Les auteurs ont rapporté qu'il s'était rétabli après avoir été pris en charge (Lei *et al.*, 2017). Cependant, l'insuffisance hépatique aiguë est généralement associée à une mortalité élevée (Liu *et al.*, 2014 ; Ding *et al.*, 2011 ; Tong *et al.*, 2014 ; Zhang *et al.*, 2015). Lei *et al.* ont noté que la

⁸ No observed adverse effect level (Dose maximale sans effet néfaste observé)

⁹ Lowest observed adverse effect level (dose minimale entraînant un effet néfaste observé)

gravité des lésions hépatiques induites par le DMF était directement associée à la dose et à la durée d'exposition (Lei *et al.*, 2017).

Les DL₅₀ du DMF sont de 3010 mg/kg pc et 6019 mg/kg pc pour la voie orale, respectivement chez le rat et la souris (ECHA¹⁰, 2021 ; Kennedy *et al.*, 2012). La DL50 par voie cutanée est supérieure à 3160 mg/kg chez le rat et la CL₅₀, supérieure à 5900 mg.m⁻³, dans la même espèce (ECHA, 2021). L'ECHA a conclu que le DMF avait une faible toxicité aiguë chez l'animal.

Irritation

Garnier *et al.* ont rapporté des effets tels que des irritations parfois sévères de la peau et des yeux (Garnier *et al.*, 1992). L'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH, 2018) rapporte une étude de Tomasini *et al.* dans laquelle 14 travailleurs d'une usine de cuir synthétique, exposés au DMF à des concentrations de 10 ppm à 20 ppm, souffraient d'irritation des yeux et des voies respiratoires supérieures (Tomasini *et al.*, 1983).

Lynch *et al.*, ont observé une légère irritation chez les rats exposés à 400 et 800 ppm (6 h/jour, 5 jours/semaine pendant 13 semaines), se traduisant par des écoulements nasaux et oculaires occasionnels (Lynch *et al.*, 2003). En 1986, Kennedy et Sherman ont exposé des lapins à une instillation directe de 0,1 mL de DMF non dilué dans le sac conjonctival de l'œil et ont observé une irritation oculaire modérée, la réponse de la cornée s'estompant en 2 à 4 semaines. Dans la même étude, les auteurs ont exposé des souris mâles à 0, 55, 154, 550, 1658 ou 2100 ppm de DMF par inhalation pendant 10 min (tête seulement) et ont observé des fréquences respiratoires réduites à 1658 et 2100 ppm (Kennedy et Sherman, 1986, comme rapporté par ACGIH, 2018).

Toxicité chronique

Les principaux effets de l'exposition répétée au DMF sont hépatotoxiques. He *et al.* (He *et al.*, 2010) ont observé que le DMF pouvait déclencher une hépatite toxique aiguë mais également des lésions hépatiques chroniques telles que la cirrhose hépatique. Plus récemment, Wu *et al.* (Wu *et al.*, 2017) ont signalé que les atteintes hépatiques les plus courantes chez les travailleurs exposés au DMF sont une cytolyse, la fibrose et la cirrhose. Outre les effets hépatiques, la toxicité chronique du DMF se caractérise par un effet « Antabuse », des douleurs abdominales, des nausées et des céphalées (Kilo *et al.*, 2016). Dans les publications, l'exposition au DMF est principalement évaluée via des mesures de DMF dans l'air et/ou la biosurveillance, principalement le dosage du NMFt et celui l'AMCC dans l'urine, moins souvent par la mesure des adduits à l'hémoglobine. L'exposition externe n'est pas toujours systématiquement associée à la survenue d'effets sur la santé (He *et al.*, 2010).

Effet hépatique

Le ou les mécanismes par lesquels le DMF induit une hépatotoxicité ne sont pas définitivement identifiés. Dans leur revue, Li *et al.* fournissent quelques hypothèses telles que : l'épuisement du GSH (un enzyme antioxydant important) par la formation d'adduits avec le MIC, le stress oxydatif, l'implication de l'apoptose médiée par les caspases, la perturbation de l'homéostasie cellulaire du Ca²⁺, l'altération du microbiote intestinal, etc (Li *et al.*, 2019).

¹⁰ ECHA : dossier d'enregistrement disponible via le lien : <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/15093/7/3/1> consulté en décembre 2021

Les enzymes hépatiques sont libérées par les cellules altérées ou endommagées. Les enzymes situées à l'intérieur (la gamma-glutamyltransférase ou γ GT) ou à proximité (l'alanine aminotransférase ou ALT) de la membrane cellulaire sont libérées plus tôt au cours des lésions des cellules hépatiques tandis que les enzymes situées par exemple dans les mitochondries (l'aspartate aminotransférase ou AST) sont libérées lorsque les dommages sont plus importants (Kilo *et al.*, 2016). Selon la commission MAK (DFG, 2006), une augmentation des transaminases AST et ALT, dans le sérum, est un paramètre pertinent pour détecter les effets hépatotoxiques du DMF. Les résultats sont cohérents dans toutes les études conduites en milieu professionnel, avec des augmentations des enzymes hépatiques sériques observées à des concentrations atmosphériques de DMF inférieures à 10 ppm (Catenacci *et al.*, 1984; Lauwerys *et al.*, 1980; Yonemoto *et al.*, Suzuki, 1980; Qi *et al.*, 2017; Cai *et al.*, 1992; Sakai *et al.*, 1995; He *et al.*, 2015).

Certains auteurs ont considéré des facteurs de confusion, tels que la consommation d'alcool (sur la base de questionnaires, dans presque tous les cas). Les travailleurs qui ne consommaient pas d'alcool toléraient des concentrations beaucoup plus élevées de DMF sans modification des fonctions hépatiques (Wrbitzky et Angerer, 1998; Wrbitzky, 1999).

Lauwerys *et al.* (Lauwerys *et al.*, 1980) ont mesuré les concentrations de NMfT en début et en fin de poste de travail chaque jour d'une semaine de travail, dans les urines de 22 travailleurs exposés au DMF dans une usine de production de fibres acryliques et dans celles de 28 témoins. Chez les mêmes salariés, ils ont mesuré les concentrations sériques des enzymes hépatiques en début et fin de la semaine. Ils ont observé qu'il n'y avait aucun effet sur les concentrations d'enzymes hépatiques chez les travailleurs présentant des concentrations de 40-50 mg.g⁻¹ de créatinine (cr) de NMfT mesurées sur une semaine de travail de cinq jours consécutifs. Les auteurs ont néanmoins souligné que les critères de sélection (non précisés) en début d'emploi étaient assez stricts et pouvaient donc conduire à un biais de recrutement, ce qui implique que leurs résultats ne sont pas extrapolables à l'ensemble des travailleurs exposés au DMF (ACGIH, 2017).

Fiorito *et al.*, ont rapporté une moyenne géométrique de NMfT de 13,6 mg.L⁻¹ d'urine en fin de poste de travail chez 22 travailleurs d'une cohorte de 75 qui présentaient une augmentation significative de la concentration d'enzymes hépatiques (par comparaison à 75 témoins) (Fiorito *et al.*, 1997). Cependant, le SCOEL (SCOEL, 2006) et l'ACGIH (ACGIH, 2017) considèrent que cette concentration pouvait être sous-estimée en raison de la méthode analytique utilisée pour mesurer le NMfT.

Les études de Wrbitzky et Angerer (Wrbitzky et Angerer, 1998) et de Wrbitzky (Wrbitzky, 1999) menées sur la même cohorte (126 travailleurs) ont montré qu'une concentration de NMfT inférieure à 9,4 mg.L⁻¹ n'était pas associée à une augmentation des concentrations des enzymes hépatiques dans le sérum.

Plus récemment, Kilo *et al.* (Kilo *et al.*, 2016), ont mesuré les concentrations sériques d'enzymes hépatiques et de trois métabolites du DMF, le NMfT et l'AMCC dans les urines et celle du MCVaI dans le sang, dans une cohorte de 217 travailleurs exposés au DMF et chez 175 témoins (prélèvement sanguin pendant l'examen de suivi de santé périodique; prélèvements urinaires en fin de poste, sans précision du jour de la semaine). Chez des travailleurs exposés au DMF dont les concentrations sériques des enzymes hépatiques n'étaient pas augmentées par rapport aux témoins, ils ont rapporté des moyennes d'environ 8 mg.L⁻¹, 9 mg.g⁻¹ cr et 84 nmol.g⁻¹ de globine, respectivement pour le NMfT et l'AMCC dans les urines et le MCVaI dans le sang; les médianes correspondantes étaient d'environ 5 mg.L⁻¹, 5 mg.g⁻¹ cr et 60 nmol.g⁻¹ globine.

Des études menées sur des populations asiatiques, rapportent également des valeurs pour les principaux métabolites du DMF, associées à des effets hépatotoxiques.

En effet, Sakai *et al.* (Sakai *et al.*, 1995) ont mesuré les concentrations d'enzymes hépatiques sériques (AST, ALT, phosphatases alcalines ou PAL) et les métabolites NMfT et AMCC dans les urines de 10 travailleurs masculins, semestriellement pendant 2,5 ans (prélèvements urinaires en fin de poste). Les auteurs ne rapportent aucune élévation des concentrations d'enzymes pour des niveaux urinaires $\leq 25 \text{ mg.g}^{-1}$ cr et 22 mg.g^{-1} cr pour respectivement le NMfT et l'AMCC (valeurs moyennes sur 2,5 ans) selon l'ACGIH (ACGIH, 2017). Contrairement à presque toutes les autres études, celle de Sakai *et al.* n'a fourni aucune donnée sur la consommation d'alcool ou l'interaction avec la consommation d'alcool.

He *et al.* (He *et al.*, 2010) ont également mesuré les concentrations d'enzymes hépatiques sériques (ALT, AST, γ GT) et les métabolites NMfT et AMCC chez 79 salariés d'une entreprise de production de cuir artificiel (prélèvements urinaires en fin de poste et fin de semaine de travail). Pour le NMfT, il n'a été observé aucune différence de fréquence des anomalies des enzymes hépatiques lorsque les travailleurs étaient divisés en deux groupes en fonction de la concentration urinaire de NMfT (NMfT urinaire $<$ et $\geq 15 \text{ mg.g}^{-1}$ cr). Un cas d'anomalie des enzymes hépatiques était défini comme l'élévation d'au moins une des enzymes par rapport aux valeurs de référence chez un sujet (AST 0-40, ALT 0-45, γ GT 8-30 U.L⁻¹). Les anomalies des enzymes hépatiques étaient significativement plus fréquentes dans le groupe le plus exposé, lorsque les travailleurs étaient divisés en deux groupes en fonction de la concentration urinaire d'AMCC (AMCC urinaire $<$ et $\geq 40 \text{ mg.g}^{-1}$ cr) (He *et al.*, 2010).

Dans une autre étude, les concentrations sériques des enzymes hépatiques (ALT, AST, γ GT) et la concentration urinaire d'AMCC (horaire de prélèvement non précisé) ont été mesurées chez 72 salariés exposés et chez 72 témoins. La concentration moyenne d'AMCC était de $28,32 \text{ mg.L}^{-1}$ ($\pm 8,07 \text{ mg.L}^{-1}$) chez les personnes exposées et de $2,21 \text{ mg.L}^{-1}$ ($\pm 0,47 \text{ mg.L}^{-1}$) chez les témoins et 9 travailleurs exposés avaient une concentration urinaire d'AMCC supérieure à 40 mg.L^{-1} . Les concentrations sériques de chacune des trois enzymes hépatiques et la proportion de travailleurs avec au moins une enzyme dont l'activité était élevée étaient significativement augmentées chez les travailleurs exposés (valeurs de référence : AST et ALT = 0-40, γ GT = 7-32 U.L⁻¹).

Wu *et al.* (Wu *et al.*, 2017) ont mesuré les concentrations de NMfT et AMCC dans les urines de 698 travailleurs exposés au DMF et de 188 témoins ; Chez les mêmes individus, ils ont simultanément mesuré les concentrations sériques d'ALT, AST et γ GT, ainsi que les adduits MCVa à l'hémoglobine. Quand l'existence d'une atteinte hépatique était définie comme l'élévation de la concentration sérique d'au moins une des 3 enzymes (valeurs de référence : AST et ALT = 0-45, γ GT = 8-58 U.L⁻¹), des atteintes hépatiques étaient plus fréquemment observées chez les exposés que chez les témoins. Après stratification des expositions en 4 groupes en fonction des concentrations du métabolite considéré (témoins et 3 groupes de tailles égales et de concentrations croissantes) il existait une forte relation dose-réponse entre les concentrations médianes de NMfT, d'AMCC et de MCVa dans chacun des groupes d'exposition homogène et les concentrations sériques d'enzymes hépatiques. Les auteurs ont également noté que les hommes présentaient des concentrations sériques d'enzymes hépatiques significativement plus élevées que les femmes. Cette différence persistait après ajustement sur l'intensité et la durée d'exposition, le tabagisme, la consommation de boissons alcoolisées et l'âge. Le NMfT était le métabolite le mieux corrélé aux variations des concentrations des enzymes hépatiques. Six modèles ont été utilisés pour le calcul des BMDL₁₀ de chacun des indicateurs biologiques d'exposition. Les valeurs calculées en retenant, pour chacun des indicateurs, celle correspondant au modèle s'ajustant le mieux aux données, étaient de 14 mg.L^{-1} , 155 mg.L^{-1} et

93,3 nmol.g⁻¹ Hb, respectivement pour le NMFT, l'AMCC et les adduits MCVal. Chez les hommes, les valeurs correspondantes étaient de 10,9 mg.L⁻¹, 119 mg.L⁻¹ et 97 nmol.g⁻¹ Hb. Les femmes incluses dans la cohorte étaient trop peu nombreuses pour que des valeurs spécifiques soient calculables.

Effet « Antabuse »¹¹

L'exposition au DMF suivie d'une consommation d'alcool peut induire une réaction d'intolérance à l'alcool (vasodilatation au niveau du visage et des bras) qui résulte de l'accumulation d'acétaldéhyde suite à l'inhibition de l'aldéhyde déshydrogénase (Lyle *et al.*, 1979 ; DFG, 2006).

Les individus de type asiatique ont en moyenne une activité augmentée de leur alcool-déshydrogénase et surtout une activité diminuée de leur aldéhyde-déshydrogénase, par comparaison avec les individus de type caucasien (Wolff, 1972). Cela les rend moins tolérants à l'alcool. Wolff a rapporté que 83 % des sujets d'Asie de l'Est (Japonais, Taïwanais et Coréens), après avoir bu de petites quantités d'alcool, avaient répondu par une rougeur faciale visible et marquée. En revanche, un seul des 34 sujets caucasiens présentait des rougeurs visibles (Wolff, 1972). Ainsi, les effets « Antabuse » rapportés dans les études conduites en milieu de travail doivent être interprétés à la lumière des différences de sensibilité à l'alcool (basées sur les polymorphismes génétiques des enzymes alcool déshydrogénase et aldéhyde déshydrogénase) (Chan, 1986).

Une intolérance à l'alcool a été observée chez le rat et l'Homme (Lyle *et al.*, 1979; Hanasono *et al.*, 1977). Des études ont étudié les symptômes d'intolérance à l'alcool induits par l'exposition professionnelle au DMF. Les auteurs ont signalé que ces effets se produisaient généralement à des niveaux d'exposition inférieurs ou égaux à ceux auxquels se produisaient des effets hépatiques (augmentation des enzymes hépatiques) (Lauwerys *et al.*, 1980; Kilo *et al.*, 2016). Selon Kilo *et al.* (Kilo *et al.*, 2017), le foie étant également la cible principale des effets toxiques de l'alcool, il est important de distinguer les effets hépatiques liés à l'alcool de ceux liés au DMF. Dans cette étude, les auteurs ont utilisé l'éthylglucuronide (EtG) et l'éthylsulfate (EtS) pour évaluer la consommation habituelle d'alcool (alors que la plupart des auteurs utilisent généralement des questionnaires).

Kilo *et al.* (Kilo *et al.*, 2016) ont recherché des signes d'intolérance à l'alcool, dans une cohorte de 217 travailleurs exposés au DMF et chez 175 témoins. Ils en ont observé chez 42,9 % des exposés et 1,1 % des témoins ($p < 0,001$). Les concentrations moyennes des indicateurs d'exposition étaient d'environ 8 mg.L⁻¹, 9 mg.g⁻¹ cr et 84 nmol.g⁻¹ de globine, respectivement pour le NMFT et l'AMCC dans les urines et le MCVal dans le sang ; les médianes correspondantes étaient d'environ 5 mg.L⁻¹, 5 mg.g⁻¹ cr et 60 nmol.g⁻¹ globine. Les concentrations des trois indicateurs étaient significativement plus élevées chez les travailleurs qui rapportaient des épisodes de vasodilatation du visage.

¹¹ « Antabuse » est le nom commercial du disulfirame

Troubles gastro-intestinaux

Selon l'OMS, plusieurs études ont rapporté des troubles digestifs associés à l'exposition au DMF ; les symptômes comprenaient des douleurs abdominales, une anorexie ainsi que des nausées, des vomissements et de la diarrhée (OMS, 2010).

Dans une usine chinoise de production de polyuréthanes, Cai *et al.* ont comparé les plaintes de 318 travailleurs exposés au DMF (≤ 7 ppm) et de 143 témoins. Ils ont observé des prévalences significativement augmentées des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales, chez les exposés (Cai *et al.*, 1992).

Dans l'étude de Fiorito *et al.*, sur les 75 sujets exposés au DMF (contre 75 témoins), 50% des travailleurs ont signalé des troubles gastro-intestinaux (douleurs, nausées, perte d'appétit) à un niveau de DMF dans l'air de 20 mg.m^{-3} (6,7 ppm) (Fiorito *et al.*, 1997).

De même, dans l'étude de Kilo *et al.*, déjà citée, la prévalence de l'anorexie (mais pas celles des nausées-vomissements et des douleurs abdominales) était significativement augmentée chez les travailleurs exposés au DMF avec des concentrations moyennes des indicateurs d'exposition d'environ 8 mg.L^{-1} , 9 mg.g^{-1} cr et 84 nmol.g^{-1} de globine, respectivement pour le NMf et l'AMCC dans les urines et le MCVal dans le sang, par comparaison avec des témoins non exposés (Kilo *et al.*, 2016).

Comme chez l'Homme, les principaux effets de l'exposition au DMF rapportés chez l'animal concernent les effets sur le foie (nécrose hépatocellulaire, augmentation du poids absolu et relatif du foie et élévation des enzymes hépatiques).

Craig *et al.* ont exposé des rats F344 et des souris B6C3F1 à 0, 150, 300, 600 ou 1200 ppm de DMF, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 12 semaines. Ils ont observé une diminution dose dépendante du gain de poids chez les rats, statistiquement significative à 1200 ppm. Une augmentation de la mortalité a été observée chez les souris à la plus forte dose. Une augmentation des concentrations sériques des enzymes hépatiques et des lésions histologiques du foie étaient présentes à partir de 300 ppm dans les deux espèces (NOAEL : 150 ppm) (Craig *et al.*, 1984).

Senoh *et al.* ont découvert que l'exposition au DMF par inhalation (100 à 1600 ppm, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 2 semaines ou pendant 13 semaines) de rats ou de souris (des deux sexes) induisait des effets nocifs sur le foie (nécrose centrolobulaire à la plus forte dose, cytolyse responsable d'une élévation des concentrations circulantes d'enzymes hépatiques ; augmentation du poids du foie et hypertrophie des hépatocytes centro-lobulaires aux faibles doses) mais qu'aucun autre organe n'était affecté sur le plan histopathologique. Les BMDL₁₀ pour l'augmentation du poids du foie chez les rats et les souris et pour l'hypertrophie des hépatocytes centro-lobulaires étaient respectivement de 1 ppm et 17 ppm (Senoh *et al.*, 2004).

Malley *et al.* ont conduit une étude sur 696 rats et 624 souris exposés (corps entier) à 0, 25, 100 ou 400 ppm de DMF pendant 6 heures par jour et 5 jours/semaine (pendant 18 mois chez le rat et 2 ans chez la souris). Chez le rat, le DMF a entraîné une augmentation du poids relatif du foie, une hypertrophie hépatocellulaire centro-lobulaire, une accumulation de lipofuscine/hémossidérine dans les cellules de Kupffer à 100 et 400 ppm et une nécrose centro-lobulaire uniquement à 400 ppm. Chez la souris, le DMF a conduit à une augmentation du poids du foie à 100 ppm chez les mâles et à 400 ppm pour les deux sexes et une hypertrophie hépatocellulaire centro-lobulaire, une accumulation de lipofuscine/hémossidérine dans les cellules de Kupffer et une nécrose centro-lobulaire dans tous les groupes exposés. La dose sans effet

observé (NOAEL) chez le rat était de 25 ppm. Chez la souris, la dose de 25 ppm est une dose minimale ayant produit des effets (LOAEL) car, à ce niveau, une hypertrophie des hépatocytes et des signes discrets de cytolysse centro-lobulaire ainsi qu'une accumulation de pigments dans les cellules de Kupffer étaient encore observés chez les animaux exposés 18 mois, en particulier chez les mâles (Malley *et al.*, 1994).

Lynch *et al.* ont exposé des rats et des souris au DMF (exposition par inhalation, corps entier) pendant 13 semaines (6 heures par jour, 5 jours/semaine) à des concentrations de 0, 50, 100, 200, 400 ou 800 ppm. Ils ont également procédé à une analyse histopathologique (foie, morphologie des spermatozoïdes, cytologie vaginale (chez les deux espèces) et appareils cardiovasculaire et rénal (chez le rat). Le foie était le seul organe cible identifié; aucun changement n'a été observé dans d'autres organes ou tissus. Des lésions hépatiques microscopiques ont été rapportées chez les rats des deux sexes à des doses supérieures à 200 ppm (NOAEL). Chez les souris femelles, la NOAEL était de 50 ppm en l'absence de lésions microscopiques du foie tandis que, chez les mâles, des effets (hypertrophie centrolobulaire hépatocellulaire et augmentation du poids du foie) ont été signalés à toutes les concentrations, c'est-à-dire que la LOAEL était de 50 ppm (selon les auteurs) (Lynch *et al.*, 2003).

Génotoxicité

Des dommages chromosomiques et à l'ADN ont été observés dans plusieurs études chez l'Homme exposé professionnellement mais les résultats ont été considérés comme équivoques par le CIRC (CIRC, 2018). Les résultats des études de génotoxicité dans divers systèmes expérimentaux *in vivo* et *in vitro* étaient pour la plupart négatifs ou non concluants.

Chez l'Homme le CIRC a examiné un vaste ensemble de données pour évaluer la génotoxicité du DMF (CIRC, 2018) :

- Hennebrüder et Angerer ont analysé des échantillons d'urine de 32 travailleurs masculins exposés aux vapeurs de DMF (niveau d'exposition non spécifié) et de 24 témoins. Des adduits N4-(N-méthylcarbamoyl)cytosine à l'ADN ont été détectés chez 10 des 32 travailleurs exposés professionnellement mais pas chez les témoins (ce type d'adduit est produit par l'exposition à l'isocyanate de méthyle qui est un métabolite intermédiaire probable du DMF) (Hennebrüder et Angerer, 2005) ;
- Chen a rapporté, de façon significative, plus de dommages à l'ADN des lymphocytes circulants (test des comètes) chez les travailleurs exposés professionnellement au DMF pendant 6 à 7 ans que chez les témoins non exposés (Chen, 2004) ;
- le potentiel d'induction des dommages à l'ADN, du DMF, a également été étudié par Shieh *et al.* Dans les leucocytes sanguins, les changements (délétion de l'ADN mitochondrial et du nombre de copies d'ADN mitochondrial) chez 13 ouvriers d'usine de cuir synthétique de sexe masculin étaient significativement plus élevés chez les sujets exposés au DMF que chez les témoins. L'étude prend en compte le tabagisme des participants, mais pas les co-expositions éventuelles (Shieh *et al.*, 2007).
- Seiji *et al.* ont rapporté une augmentation des échanges de chromatides sœurs dans les lymphocytes du sang périphérique de 22 femmes non fumeuses exposées au DMF travaillant dans une usine de fabrication de cuir synthétique pendant 1,1 à 9,9 ans. Le groupe d'exposition a été divisé en 3 sous-groupes selon les niveaux d'exposition : faible, intermédiaire et élevé. Une co-exposition à de faibles concentrations de toluène (0,9 ppm) a été signalée pour le groupe d'exposition intermédiaire. Cependant, les auteurs ont conclu qu'il semblait peu probable que le toluène joue un rôle significatif

dans l'induction des taux d'échanges des chromatides sœurs chez les travailleurs étudiés. Une augmentation dose-dépendante des échanges de chromatides sœurs a été observée dans les groupes d'exposition intermédiaire et élevée. Cependant, la valeur moyenne du taux d'échanges des chromatides sœurs dans le sous-groupe à faible exposition était inférieure à celle des témoins (Seiji *et al.*, 1992) ;

- une augmentation de l'incidence des aberrations chromosomiques a également été observée dans deux autres études conduites en milieu professionnel (Major *et al.*, 1998; Koudela et Spazier, 1981). Major *et al.* ont également signalé des augmentations de l'aneuploïdie, des échanges de chromatides sœurs et de la synthèse d'ADN non programmée. Néanmoins, le groupe de travail du CIRC a noté que les effets génotoxiques observés dans l'étude de Major *et al.* pourraient ne pas être liés au DMF en raison d'une co-exposition à l'acrylonitrile à des concentrations élevées (Major *et al.*, 1998). Dans l'étude de Koudela et Spazier, le groupe de travail du CIRC a également noté qu'aucune donnée sur le tabagisme et la co-exposition avec d'autres substances n'était disponible (Koudela et Spazier, 1981) ;
- dans une étude de Cheng *et al.*, l'exposition au DMF n'a pas modifié la fréquence des échanges de chromatides sœurs chez les travailleurs exposés. Cependant, aucun groupe témoin non exposé n'a été utilisé et l'historique d'exposition des sujets n'a pas été rapporté (Cheng *et al.*, 1999).

Expérimentalement :

- le DMF n'a pas induit de synthèse non programmée de l'ADN dans des hépatocytes humains en culture (Mc Queen *et al.*, 1988) ; il n'a pas non plus augmenté les échanges de chromatides sœurs dans des lymphocytes humains en culture (Antoine *et al.*, 1983)
- les tests de mutagénicité conduits chez des eucaryotes, de même que les tests recherchant des effets mutagènes ou clastogènes dans des cellules de mammifères en culture et les tests de génotoxicité conduits *in vivo* chez des mammifères avec le DMF sont généralement négatifs (IARC, 1999 et IARC, 2018).

Globalement, il n'y a pas de preuve de la génotoxicité du DMF : les études expérimentales sont généralement négatives, y compris chez les mammifères *in vivo* et sur des cellules humaines en cultures. Les résultats positifs de quelques études de terrain conduites ne peuvent constituer des preuves d'effets génotoxiques du DMF car elles présentent toutes des facteurs de confusion, en particulier des co-expositions.

Cancérogénicité

Selon le CIRC, il existe des preuves suffisantes de la cancérogénicité du DMF chez les animaux de laboratoire. La cancérogénicité du DMF a été démontrée dans deux études par inhalation (corps entier) chez le rat et la souris et dans une étude par inhalation (corps entier) et par ingestion (dans l'eau de boisson) chez le rat mâle (CIRC, 2018) :

- dans une étude chez la souris, l'exposition au DMF a augmenté l'incidence des adénomes hépatocellulaires, des carcinomes hépatocellulaires et de l'agrégat adénomes et carcinomes hépatocellulaires + hépatoblastomes, chez les mâles et les femelles avec une relation dose-effet. La seconde étude conduite chez la souris est négative ;
- une augmentation dose-dépendante de l'incidence des adénomes hépatocellulaires, des carcinomes hépatocellulaires et de l'agrégat adénomes et carcinomes hépatocellulaires a été observée chez les rats des deux sexes dans une étude par

inhalation chez le rat. La seconde étude conduite par inhalation chez le rat est négative. Dans l'étude combinant les voies respiratoire et orale, l'exposition au DMF a augmenté l'incidence des adénomes hépatocellulaires et de l'agrégat adénomes et carcinomes hépatocellulaires. Une augmentation de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires a été observée dans le groupe traité par voie orale seulement.

Le CIRC considère qu'il y a des preuves limitées de la cancérogénicité du DMF chez l'Homme sur la base de 3 publications (CIRC, 2018) :

- la première rapporte un cluster de 3 cas de cancer testiculaire chez 153 mécaniciens d'un atelier de réparation de l'aviation militaire américaine. Ce cluster a motivé une enquête dans deux ateliers de réparation du même type : l'un où le DMF était également utilisé et l'autre où il ne l'était pas. Quatre autres cas (/680) de cancer testiculaire ont été identifiés dans le premier et aucun (/446) dans le second (Ducatman *et al.*, 1986)
- la deuxième a été motivée par la première et rapporte également un cluster de 3 cas de cancer testiculaire chez des travailleurs exposés au DMF dans une tannerie (Levin *et al.*, 1987) ;
- la troisième est une étude rétrospective conduite dans une usine produisant des fibres acryliques n'ayant pas identifié d'augmentation du risque de cancer testiculaire associée à l'exposition au DMF. En revanche, elle a montré un excès de risque de cancers oropharyngés (Chen *et al.*, 1988). Cette étude de cohorte a été suivie d'une étude cas-témoins conduite au sein de cette usine et de trois autres semblables. Cette étude a identifié 11 cas de cancer testiculaire mais n'a pas montré d'excès de risque de ce cancer associé à l'exposition au DMF (OR : 0,99 ; IC 95 % : 0,22-4,44) (Walrath *et al.*, 1989).

Plus récemment, postérieurement à la dernière évaluation du CIRC, les résultats d'une étude de cohorte coréenne ont été publiés (Yoon JH *et al.*, 2019). La cohorte était constituée de 11 953 travailleurs avec une ou plusieurs mesures de NMfT urinaires, entre 2001 et 2004, pour la biosurveillance de leurs expositions professionnelles au DMF. Leur mortalité a été comparée aux données de mortalité de l'Office national des statistiques coréen et a été suivie pour la mortalité par cancer, entre 2000 et 2011. L'exposition au DMF a été estimée comme faible, moyenne ou élevée, selon les concentrations de NMfT dans l'urine (inférieure à 7,5 mg.L⁻¹, entre 7,5 et 15 mg.L⁻¹ ou supérieure à 15 mg.L⁻¹, respectivement). La mortalité globale par cancer était significativement élevée dans les groupes d'exposition moyenne et élevée avec des rapports de risque, ou Hazard Ratio, ajustés (HRadj) de 2,72 (IC à 95 % : 1,09–6,81) et 2,41 (IC à 95 % 1,03-5,66), respectivement. Les HRadj étaient également significativement élevés pour le cancer du poumon dans le groupe à exposition moyenne (HRadj = 14,36, IC à 95 % 1,41–146,86) et pour le carcinome hépatocellulaire dans le groupe à forte exposition (HRadj = 3,73, IC à 95 % 1,05-13,24). Compte tenu du fait que l'évaluation de l'exposition n'a été que transversale et sur une courte période, que la durée d'exposition cumulée de chaque travailleur est inconnue et que les principaux facteurs de confusion, notamment la consommation d'alcool et le tabagisme, n'ont pas été pris en compte, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Du fait de preuves suffisantes de la cancérogénicité du DMF chez l'animal et des données chez l'Homme considérées par les experts du CIRC comme constituant des preuves limitées de la cancérogénicité de cette substance chez l'Homme, le DMF a été classé par le CIRC dans le groupe 2A des agents probablement cancérogènes pour l'espèce humaine.

Les données considérées par les experts du CIRC comme constituant des preuves limitées de la cancérogénicité du DMF chez l'Homme et d'un risque augmenté de cancer testiculaire associé à l'exposition à cette substance, justifieraient des conclusions plus prudentes, l'évaluation ne reposant que sur 2 clusters de cas avec une étude cas-témoin négative (CIRC, 2018).

D'autre part, les lésions néoplasiques observées dans les études animales disponibles n'étaient localisées que dans le foie et non dans les testicules et aucune augmentation du risque de tumeurs hépatiques n'a pas été observée chez l'Homme. En outre, il n'y a pas de preuve que le DMF est génotoxique et, considérées dans leur ensemble, les données disponibles sont plutôt en faveur de l'hypothèse inverse.

In fine, la cancérogénicité observée chez l'animal pourrait ne résulter que de l'hépatotoxicité du DMF avec un effet de seuil de dose, car les tumeurs hépatiques ont été observées après exposition à des doses hépatotoxiques.

Effet sur la reproduction

Le DMF est reconnu comme toxique pour la reproduction et classé comme tel selon la réglementation CLP.

Chez l'Homme, l'étude de Chang *et al.* sur 12 travailleurs d'une usine de cuir synthétique exposés au DMF a montré que les travailleurs exposés au DMF présentaient une réduction de la mobilité des spermatozoïdes par rapport aux 8 témoins. Cette diminution était proportionnelle à la concentration urinaire de DMF mais pas à la concentration de DMF dans l'air. Cependant, compte tenu de la petite taille du groupe, et du fait que le nombre de sujets exposés au DMF et ayant consommé de l'alcool (8/12 ; 66,7 %) était significativement supérieur à celui des témoins (3/8 ; 37,5 %), ces résultats doivent être considérés avec précaution (Chang *et al.*, 2004).

Chez l'animal, de nombreuses études menées sur des rongeurs ont démontré les effets du DMF sur la fertilité et le développement. En général, l'embryo/foetotoxicité a entraîné une réduction du poids corporel des petits et une réduction du nombre et de la taille des portées tandis que la tératogénicité a entraîné diverses malformations squelettiques (en particulier, crânio-faciales et du sternum). Chez le rat, l'embryo/foetotoxicité est apparue principalement à des doses ou concentrations toxiques pour la mère et la tératogénicité n'a pas non plus été rapportée en l'absence de toxicité maternelle. Cependant, chez la souris et le lapin, une embryo/foetotoxicité et/ou des signes de tératogénicité ont été observés à des doses ne générant pas de toxicité maternelle. Sur la base de ces résultats, le RAC (*Risk Assessment Committee* ou comité d'évaluation des risques de l'ECHA) a conclu que le DMF était responsable de troubles de développement du squelette des trois espèces, le lapin étant l'espèce la plus sensible à la toxicité du DMF pour le développement (ECHA, 2019). Dans les études par voie orale et pour l'espèce la plus sensible, la NOAEL pour les effets sur la fertilité est de 219 mg/kg pc/j chez la souris (Fail et al, 1998) et la NOAEL pour les effets sur le développement de 44,1 mg/kg pc/j chez le rat (Markle et Zeller, 1980). Dans les études de toxicité par voie respiratoire, la LOAEC¹² pour les effets sur le développement est de 150 ppm chez le lapin (Hellwig et al, 1991; ECHA 2019) avec une NOAEC¹³ de 50 ppm. Dans les études d'exposition par voie cutanée, il n'a pas été possible d'identifier une NOAEL mais une LOAEL de 94 mg/kg pc/j chez le rat (Hellwig *et al.*, 1991). Selon

¹² *Lowest observed adverse effect concentration* (concentration minimale entraînant un effet néfaste observé)

¹³ *No observed adverse effect concentration* (Concentration Maximale sans effet néfaste observé)

le RAC, la transposabilité à l'Homme des effets observés chez l'animal est plausible (ECHA, 2019).

Revue des valeurs existantes en milieu professionnel

Les tableaux ci-dessous (Tableau 2 et Tableau 3) présentent les valeurs atmosphériques (VLEP et DNEL¹⁴) et biologiques dérivées pour une utilisation en milieu professionnel, à partir d'une évaluation scientifique par des organismes reconnus. Le détail de leurs constructions est également présenté dans ces tableaux.

Tableau 2 : Revue des valeurs atmosphériques dérivées par des agences ou organismes nationaux ou internationaux

Agence/organisme	Etudes clé	Effets critiques	Point de Départ (POD)	Facteurs d'ajustements (FA)	VLEP/DNEL
SCOEL, 2006	Malley <i>et al.</i> 1994 <i>Etude expérimentale chez le rat et la souris</i>	Effets hépatiques	BMD ₅ L ₉₅ = 7,8 mL.m ⁻³	aucun	8h-TWA 5 ppm (15 mg.m ⁻³)
DFG, 2006	Malley <i>et al.</i> 1994 <i>Etude expérimentale chez le rat et la souris</i>	Effets hépatiques	BMD ₅ L ₉₅ = 7,8 mL.m ⁻³	aucun	MAK value 5 ppm (15 mg.m ⁻³)
ACGIH, 2018	Malley <i>et al.</i> 1994 <i>Etude expérimentale chez le rat et la souris</i> & Tomasini 1983 & Cirla 1984 & Cai 1992 (études de terrain)	Effets hépatiques et irritation (yeux et voies respiratoires supérieures)	NOAEL = 25 ppm <10 mL.m ⁻³	aucun	TLV-TWA 5 ppm (15 mg.m ⁻³)
ECHA, 2019	Kilo <i>et al.</i> 2016 <i>Etude de terrain</i>	Effets hépatiques	NOAEC = 6.2 mg.m ⁻³	aucun	DNEL _{inhalation} = 6 mg.m ⁻³ (2 ppm)
	Hellwig <i>et al.</i> 1991	Effet sur le développement	NOAEC = 150 mg.m ⁻³	1- Ajustement temporel et	

¹⁴ Derived No Effect Level ou niveau dérivé sans effet en français

	<i>Etude expérimentale chez le lapin</i>			allométrique $\text{NOAEC} \times 6/8 \times 6.7/10\text{m}^3 = 75.4$ 2- Ajustement variabilité inter et intra espèce : Human $\text{NOAEC}/(\text{FA}_H * \text{FA}_A) = 75.4 / (2.5 \times 5)$	
--	--	--	--	---	--

Valeur MAK: concentration maximale sur le lieu de travail (Maximale Arbeitsplatz Konzentration) ; TLV-TWA : Threshold limit value – Time weighted average; DNEL : Derived No-Effect Level; FAH : facteur d'ajustement inter-espèce et FAA : Facteur d'ajustement inter-individuel

Tableau 3: Revue des valeurs biologiques dérivées par des agences ou organismes nationaux ou internationaux en milieu de travail

Agence/orga nisme	IBE retenus	Approche retenue et POD	Etudes clé	Valeurs biologiques et moment de prélèvement
SCOEL, 2006	NMF total (urine)	Corrélation entre [DMF]a et [NMFt] Valeur correspondant à la VLEP-8h de 5 ppm	Kawai <i>et al.</i> , 1992 Yang <i>et al.</i> , 2000 Wang <i>et al.</i> , 2004 Kim <i>et al.</i> , 2004 Sakai <i>et al.</i> , 1995 Wrbitzky and Angerer 1998 Käfferlein <i>et al.</i> , 2000 Imbriani <i>et al.</i> , 2002	BLV = 15 mg.L ⁻¹ FP
ACGIH, 2017	NMF total (urine)	Relation directe entre [NMFt] et effets sur le foie	Lauwerys <i>et al.</i> , 1980 & Sakai <i>et al.</i> , 1995 & Wrbitzky 1999 & He <i>et al.</i> , 2010	BEI = 30 mg.L ⁻¹ FP
	AMCC (urine)	Relation directe entre [AMCC] et effets sur le foie	Sakai <i>et al.</i> , 1995 He <i>et al.</i> , 2010	BEI = 30 mg.L ⁻¹ FP/FS
DFG, 2019	NMF total (urine)	Corrélation entre [DMF]a et [NMFt] Valeur correspondant à la VLEP-8h de 5 ppm	Seitz <i>et al.</i> , 2018	BAT = 20 mg.L ⁻¹ FP ou Fin d'exposition
	AMCC (urine)			BAT = 25 mg.g ⁻¹ cr

				FP ou Fin d'exposition; FP après plusieurs jours d'exposition
--	--	--	--	---

FP : Fin de poste ; FS : Fin de semaine ; BLV : biological limit value ; BEI : biological exposure indice ; BAT : Biologischer Arbeitsstoff Toleranzwerte (valeur biologique tolérable)

Choix des indicateurs biologiques d'exposition et d'effet

Les indicateurs biologiques d'exposition potentiels

Nom	Matrice
NMF total (somme de HMMF et NMF)	Urine
AMCC	Urine
MCVal	Sang
DMF	Urine
Formamide	Urine

DMF urinaire

Le DMF inchangé a été détecté dans les urines de travailleurs exposés (cf. annexe 1). Cependant les quelques données disponibles montrent qu'il est excrété à de faibles niveaux. De plus, aucune étude n'a permis d'identifier de relations dose-réponse entre les effets sanitaires d'une exposition au DMF et les concentrations de DMF urinaire, ni même de corrélations entre les niveaux de DMF dans l'urine et dans l'atmosphère.

NMF total urinaire

L'excrétion du NMFt dans l'urine, qui est la somme du HMMF et du NMF, a une courte demi-vie (4 heures). Par conséquent, la concentration de NMFt urinaire représente l'exposition d'une journée de travail et l'échantillon doit donc être prélevé en fin de poste de travail ou à la fin d'une exposition de quelques heures. Cependant, il faut noter que l'élimination du NMFt peut être retardée après absorption cutanée, comme l'ont démontré Mráz et Nohová. De plus, un retard d'excrétion est également observé après la consommation d'alcool qui inhibe la transformation métabolique du DMF (Mráz et Nohová, 1992).

Depuis plusieurs décennies, de nombreuses études ont montré des relations dose-réponse entre la concentration de NMFt urinaire et les effets sur la santé des travailleurs. Ces études fournissent notamment des données sur les concentrations urinaires de NMFt liés aux effets hépatiques (Lauwerys *et al.*, 1980; Catenacci *et al.*, 1984; Sakai *et al.*, 1995; Fiorito *et al.*, 1997; Wrbitzky and Angerer 1998 ; He *et al.*, 2010; Kilo *et al.*, 2016 ; Wu *et al.*, 2017). Wu *et al.* ont conclu que le NMFt était le meilleur indicateur biologique pouvant relier les lésions hépatiques à l'exposition au DMF, dans une étude comparant les valeurs prédictives d'une atteinte hépatique des

concentrations urinaires du NMfT, de l'AMCC et de celle des adduits MCVa1 à l'hémoglobine chez des travailleurs exposés au DMF (Wu *et al.*, 2017).

D'autre part, une bonne corrélation entre les niveaux de NMfT dans l'urine et les concentrations atmosphériques de DMF a été rapportée par certains auteurs (Lauwerys *et al.*, 1980 ; Kawai *et al.*, 1992 ; Sakai *et al.*, 1995 ; Käfferlein *et al.*, 2000 ; Imbriani *et al.*, 2002 ; Seitz *et al.*, 2018). De plus, le NMfT n'est pas détectable dans les urines des personnes non exposées professionnellement (Will *et al.*, 1997). Ce qui fait du NMfT urinaire un IBE spécifique de l'exposition professionnelle au DMF.

AMCC urinaire

L'AMCC a une demi-vie d'excrétion urinaire plus longue (23 heures) que celle du NMfT. Il en résulte une élévation progressive de la concentration urinaire d'AMCC au cours de jours d'exposition consécutifs. Par conséquent, pour la surveillance des expositions professionnelles au DMF, il est suggéré de procéder à un prélèvement en fin de poste fin de semaine (ou au moins après plusieurs jours d'exposition).

Comme pour le NMfT, des études ont recherché des associations positives entre les niveaux d'AMCC urinaires et le risque d'élévation des concentrations sériques des enzymes hépatiques (ALT, AST, γ GT) (Sakai *et al.*, 1995; He *et al.*, 2010; Kilo *et al.*, 2016 ; Wu *et al.*, 2017).

D'autres études montrant des corrélations entre les niveaux d'AMCC dans les urines et les concentrations de DMF atmosphériques sont également disponibles (Sakai *et al.*, 1995 ; Käfferlein *et al.*, 2000 ; Imbriani *et al.*, 2002 ; Seitz *et al.*, 2018).

Contrairement au NMfT, l'élimination de l'AMCC dans les urines n'est pas retardée quand l'exposition au DMF est cutanée (ACGIH, 2018). Comme décrit précédemment, l'AMCC est directement lié à la formation de MIC, le métabolite intermédiaire toxique présumé du DMF. Néanmoins, l'utilisation de l'AMCC comme indicateur biologique de l'exposition au DMF présente quelques inconvénients. En effet, il peut être présent, à de faibles niveaux, dans les urines de sujets non exposés professionnellement, comme indiqué par Käfferlein et Angerer (Käfferlein et Angerer, 1999) et Schettgen *et al.* (Schettgen *et al.*, 2008) et en concentration plus élevée chez les fumeurs et chez les personnes exposées au tabagisme passif, l'isocyanate de méthyle étant un produit de dégradation thermique du tabac (Schettgen *et al.*, 2008 ; Kenwood *et al.*, 2021). Il existe peu de données relatives à l'influence de la consommation d'alcool sur les niveaux urinaires d'AMCC (Kim et Kim, 2011 cités par ACGIH 2017).

MCVa1 dans le sang

Les adduits MCVa1 à l'hémoglobine apparaissent comme un autre IBE potentiel de l'exposition au DMF (cf. annexe 1). Étant donné que les adduits s'accumulent au cours de la vie de l'érythrocyte (120 jours), le MCVa1 peut refléter l'exposition au DMF au cours des 4 mois précédents.

Selon certains auteurs (Mraz *et al.*, 2002 ; He *et al.*, 2010 ; Wu *et al.*, 2017), le MCVa1 a le double avantage de refléter l'exposition cumulée des derniers mois au DMF et, puisqu'ils résultent de la production d'isocyanate de méthyle, d'être un indicateur direct du risque hépatotoxique.

La stabilité des adduits MCVaI (par rapport aux IBE décrits précédemment) est très importante dans certains scénarios d'évaluation des risques (exposition épisodique ou irrégulière, riverains d'usines ou travailleurs ayant récemment perdu ou quitté leur emploi). En effet, des lésions hépatiques sont parfois découvertes des jours ou des semaines après une forte exposition au DMF. Ainsi, Wu *et al.* ont observé 5 travailleurs présentant des activités enzymatiques hépatiques anormales associées à de faibles niveaux de NMFT mais à une concentration élevée de MCVaI, traduisant une exposition forte mais qui avait cessé le jour des prélèvements de sang et d'urine (Wu *et al.*, 2017).

Deux études ont recherché des associations entre la concentration de MCVaI et les effets sur le foie (Wu *et al.*, 2017 et Kilo *et al.*, 2016).

Seitz *et al.* ont signalé une corrélation entre les niveaux de MCVaI chez les travailleurs et la concentration de DMF dans l'air¹⁵.

Les interférences éventuelles ne sont pas documentées mais comme les adduits MCVaI résultent de la production d'isocyanate de méthyle par la métabolisation du DMF, une interférence avec le tabagisme actif ou passif est prévisible.

Formamide urinaire

Il existe des données limitées sur le formamide en tant que biomarqueur de l'exposition au DMF. De plus, le formamide a été détecté chez des travailleurs témoins non exposés au DMF (Mráz et Nohová, 1992b), suggérant que le formamide n'est pas un biomarqueur spécifique de l'exposition au DMF. Par ailleurs, le formamide en tant que tel est utilisé comme solvant dans l'industrie, en particulier pour la production de diverses matières plastiques et celle d'encre, plus rarement de peintures ou de vernis.

¹⁵ Avec et sans masque : $[MCVaI]_s = 5,84 \times [DMF]_a + 46,3$ (N=197 ; $r^2=0,302$; $p<0,05$)
Sans masque : $[MCVaI]_s = 10,7 \times [DMF]_a + 15,8$ (N=71 ; $r^2=0,548$; $p<0,05$)

Avantages et limites de chaque IBE

Le tableau ci-dessous présente les principaux avantages et limites de chaque IBE.

Tableau 4 : Avantages et limites des IBE potentiels du DMF

Analyte	Matrice	Avantages	Limites
NMF total	Urine	<ul style="list-style-type: none"> - Demi-vie adaptée à l'estimation de l'exposition quotidienne - Base de données disponible - Spécifique - Pas détectable en population générale - Relation dose-réponse avec effets sanitaires - Bonne corrélation avec la concentration atmosphérique du DMF - Non invasif 	<ul style="list-style-type: none"> - Excrétion retardée après absorption cutanée - Influencé par la consommation d'alcool
AMCC	Urine	<ul style="list-style-type: none"> - Demi-vie permettant d'estimer l'exposition hebdomadaire - Base de données disponible - Relation dose-réponse avec effets sanitaires - Bonne corrélation avec l'exposition atmosphérique au DMF - Directement lié à la formation de MIC, à l'origine des effets hépatotoxiques - Non invasif 	<ul style="list-style-type: none"> - Source environnementale d'exposition (tabac passif ou actif) pouvant entraîner des interférences*
MCVal	Sang	<ul style="list-style-type: none"> - Très stable, estime l'exposition à long terme - Directement lié à la formation MIC - Relation dose-réponse avec effets sanitaires - Bonne corrélation avec l'exposition atmosphérique au DMF 	<ul style="list-style-type: none"> - Base de données limitée - Probablement influencé par le tabagisme - Invasif
DMF	Urine	Spécifique	<ul style="list-style-type: none"> - Base de données très limitée - Demi-vie très courte (2 heures) - Faibles niveaux excrétés (pour des doses absorbées élevées)
Formamide	Urine		<ul style="list-style-type: none"> - Aucune donnée disponible quant à la relation avec l'exposition au DMF ou à ses effets sanitaires - Non spécifique, peut être retrouvé en l'absence d'exposition au DMF

*les fumées de tabac sont des sources de MIC, précurseur de l'AMCC

Choix des IBE

Le NMF total et l'AMCC mesurés dans les urines sont des IBE recommandés pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle au DMF par certains organismes (SCOEL, DFG, ACGIH). Ces deux biomarqueurs présentent de nombreux avantages ; ce sont les mieux étudiés dans le cadre de l'évaluation de l'exposition au DMF et de ses effets sur la santé en milieu de travail. Les nombreux avantages de ces deux IBE permettent de les retenir pour la dérivation de valeurs limites biologiques ou de valeurs biologiques de référence. Leurs mesures ne sont pas redondantes car elles apportent des informations différentes : le NMFt mesuré en fin de poste n'importe quel jour de la semaine traduit l'exposition de la journée alors que l'AMCC mesuré en fin de poste et en fin de semaine est un indicateur de l'exposition hebdomadaire ; il a, en outre, l'intérêt d'être un indicateur de la formation d'isocyanate de méthyle, à l'origine des effets hépatotoxiques du DMF.

Le MCVaI présente l'avantage de refléter l'exposition au DMF des mois précédents et d'être un indicateur direct du risque hépatotoxique mais le manque de données ne permet pas actuellement de le retenir.

Concernant les autres IBE potentiels, à savoir le formamide et le DMF dans l'urine, les données disponibles ne permettent pas de caractériser leurs associations aux effets sanitaires du DMF ou à l'exposition atmosphérique.

Par conséquent, seuls le NMF total (NMFt) et l'AMCC urinaires sont retenus comme IBE pertinents pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle au DMF.

Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés

Nom	NMF total dans les urines
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Aucune (les expositions concomitantes à l'hydroxyméthylméthylformamide ou au méthylformamide sont des sources possibles mais très improbables)
Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement)	<p><u>Lauwerys <i>et al.</i>, 1980</u> Secteur : fibre polyacrylique N=22 [DMF]a : Moy = 13 (1.3-46.6) mg.m⁻³ soit 4.5 (0.4-15.3) ppm [NMFt]u : <40-50 mg.g cr⁻¹ - Fin de poste (FP) [NMFt]u (mg.g⁻¹ cr) = 0,67 × [DMF]a(mg.m⁻³ x h) – 75 (r= 0,91 p=0.001)</p>
	<p><u>Yonemoto <i>et al.</i>, 1980</u> Secteur : cuir synthétique [DMF]a : Min-Max = 0 – 5,13 ppm soit 0 – 15,4 mg/m³ [NMFt]u (excrétion journalière) : Min-Max = 0,4-19,56 mg/j [NMFt]u (mg.j⁻¹) = 0,474 × [DMF]a(ppm x h) + 0,894 (r= 0,91 p=0.001)</p>
	<p><u>Sakai <i>et al.</i>, 1995</u> Secteur : production de polyuréthanes N=10 [DMF]a : MG = 2,5 – 10,4 ppm soit 7,5 – 31 mg.m⁻³; selon catégorie de procédés [NMFt]u : Moy (+/- ET) = 24,7(+/- 5,4) mg.g⁻¹ cr (4,8-86 mg.g⁻¹ cr); FP [NMFt]u(mg.g⁻¹ cr) = 6,65 [DMF]a (ppm) - 4,6 (r²= 0,89)</p>
	<p><u>Fiorito <i>et al.</i>, 1997</u> Secteur : Cuir synthétique Groupe 1 (nettoyage); N=10 [DMF]a : MG = 21,5 mg.m⁻³; Min-Max = 5-40 mg.m⁻³ Group 2 (production); N=12 [DMF]a : MG = 18,7 mg.m⁻³; Min-Max = 2-35 mg.m⁻³ Groupe représentatif de tous les travailleurs; N=22: [NMFt]u : MG = 13,6 mg.L⁻¹ ou 13,4 mg.g⁻¹ cr; FP</p>
	<p><u>Wrbitzky and Angerer, 1998</u> Secteur : Fibre polyacrylique [DMF]a : Moy 12,5 (nd-115,2) ppm soit 37 (nd-344,5) mg.m⁻³; N= 118 [NMFt]u : Med (Min-Max) = 4,7 (0,4-62,3) mg.g⁻¹ cr (7,1 mg.L⁻¹ (0,86-100)); N= 125; FP</p>

Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement)	<p><u>Käfferlein et al., 2000</u> <i>Secteur : Fibre polyacrylique</i> [DMF]a : Med (Min-Max) = 1,47 ppm (<0,1- 159,8) soit 4,4 (0,36-478) mg.m⁻³; N= 63 [NMF]u : Med = 6,44 mg.L⁻¹ et Moy (+/- DS) = 13,1 (+/- 19,66) mg.L⁻¹; N= 23 ; FP - Fin de semaine (FS) [NMF]u (mg.L⁻¹) = 2.727 x [DMF]a (ppm) + 0,73 (r² = 0,972 ; p<0,001)</p> <p><u>Yang et al., 2000</u> - <i>Secteur : Cuir synthétique</i> ; N= 335 - Exposition par inhalation seulement ; N= 37 [DMF]a : MG = 2,07 ppm soit 6,2 mg.m⁻³ [NMF]u : MG = 8,23 (3,52) mg.L⁻¹ ; FP [NMF]u (mg.g⁻¹ cr) = 0,936 x [DMF]a (mg.m⁻³) + 7,306 (r² = 0,522 ; P<0.001) ; N= 125</p> <p><u>Imbriani et al., 2002</u> <i>Secteur : Cuir synthétique</i> (N= 125) [DMF]a : MG (Min-Max) = 8,9 mg.m⁻³ (0,4-75,2) [NMF]u: MG (Min-Max) = 12,87 (2,80–61,40) mg.L⁻¹; N= 25 ; FP (sur 5 jours consécutifs) [NMF]u (mg.g⁻¹ cr) = 0,936 x [DMF]a(mg.m⁻³) + 7,306; r² = 0,522 (P<0.0001) [NMF]u (mg.L⁻¹) = 1,101 x [DMF]a(mg.m⁻³) + 8,744</p> <p><u>Chang et al., 2004</u> <i>Secteur : Cuir synthétique</i>; N= 75 [DMF]a : MG (ET) = 1,51 (4,81) ppm soit 4,5 (14,4) mg.m⁻³; range = 0,02–19,37 ppm soit 0,06-58 mg.m⁻³ [NMF]u : MG (ET) = 0,47 (12,68) mg.L⁻¹; Min-Max = (0,03-104,39); Début de poste (DP) sur 5 jours consécutifs</p> <p><u>Kim et al., 2004</u> <i>Secteur : Cuir synthétique</i> [DMF]a : MG (ET) = 8,8 (3,2) ppm soit 26 (9,6) mg.m⁻³; N= 116 [NMF]u: MG (ET) = 47,5 (2,3) mg.L⁻¹; N= 143 ; FP/milieu de semaine</p> <p><u>Käfferlein et al., 2005</u> <i>Secteur : Fibre polyacrylique</i> [DMF]a : NR [NMF]u : Med (Min-Max) = 10,2 (1,6-59,7) mg.L⁻¹ ou 9,6 (2,5-72,8) mg.g⁻¹ cr ; N= 34 ; FP-FS</p> <p><u>Shieh et al., 2007</u> <i>Secteur : Cuir synthétique</i>; N=13 [DMF]a: Med (range) = 10,6 (6,65–34,48) ppm soit 31,7 (19,9-103) mg.m⁻³ [NMF]u : Med = 13,8 (7,5-73,7) mg.L⁻¹; FP</p>
---	---

<p>Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement)</p>	<p><u>He et al., 2010</u> <i>Secteur : cuir et autres résines synthétiques</i> Groupe 1 (N=33): Faible exposition [DMF]_a : Min-Max = ND - < 4.55 mg.m⁻³ [NMF]_u : MG (ET) = 1,80 (3,24) mg.g⁻¹ cr; Min-Max=ND-6,19 Groupe 2 (N=24): Exposition modérée [DMF]_a : Min-Max = 9 – 19,45 mg.m⁻³ [NMF]_u : MG (ET) = 9,6 (10,36) mg.g⁻¹ cr Groupe 3 (N=22): Exposition élevée [DMF]_a : Min-Max = 36 mg.m⁻³ [NMF]_u : MG (ET) = 26,5 (23,4) mg.g⁻¹ cr</p> <p><u>Miyauchi et al., 2014</u> <i>Secteur : résine synthétique (Hiver) ; N= 142</i> [DMF]_a : MG = 3 mg.m⁻³ [NMF]_u: MG (ET) = 1.4 (4.1) mg.L⁻¹; FP/FS <i>Secteur : résine synthétique (Hiver) ; N= 128</i> [DMF]_a : MG = 5,2 mg.m⁻³ [NMF]_u : MG (ET) = 4,1 (4,8) mg.L⁻¹; FP/FS</p> <p><u>Kilo et al., 2016</u> <i>Secteur : fibres synthétiques ; N=220</i> [DMF]_a : Moy (ET) = 6,2 (7,6) mg.m⁻³ et Med (min-max) = 3,31 (0,08-46,9) mg.m⁻³ [NMF]_u : Moy (ET) = 7,75 (8,82) mg.L⁻¹ and Med (min-max) = 4,83 (>LOD-50,55) mg.L⁻¹ ; FP</p> <p><u>Wu et al., 2017</u> <i>Secteur : cuir synthétique ; N=325</i> [DMF]_a: > 30 mg.m⁻³ NMF_u : Med = 1.75 mg.L⁻¹ ; FS</p>	
<p>Facteur de conversion (avec poids moléculaire)</p>	<p>PM : 59 g.mol⁻¹ 1 mg.L⁻¹ = 0,0169 mmol.L⁻¹ 1 mmol.L⁻¹ = 59,1 mg.L⁻¹</p>	
<p>Concentrations dans la population générale¹⁶</p>	<p>NR</p>	
<p>Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés</p>	<p>UE – SCOEL (BLV) USA - ACGIH (BEI) Allemagne - DFG (BAT) Finlande - FIOH (BAL)¹⁷ Autre(s) valeurs (Suisse, etc.)</p>	<p>15 mg.L⁻¹ (FP) - 2006 30 mg.L⁻¹ (FP) - 2017 20 mg.L⁻¹ (FP ou fin d'exposition) - 2019 ND ND</p>

[DMF]_a : concentration atmosphérique de DMF ; [NMF]_u : concentration urinaire de NMF total ; Med : médiane ; Min-Max : valeurs minimales et maximales ; MG : Moyenne géométrique ; ET : Ecart Type ; FP : fin de poste ; FS : Fin de semaine

¹⁶ ou à défaut dans une population de témoins non professionnellement exposés ; 95^{ème} percentile ou à défaut la médiane ou la moyenne (nombre de personnes dans l'étude si l'information est disponible)

¹⁷ FIOH : Finnish institute of occupational health ; BAL : Biological actions levels

Nom	AMCC dans les urines
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Sources de MIC (fumées de tabac)
Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement)	<p><u>Sakai et al., 1995</u> Secteur : production de polyuréthanes N=10 [DMF]a : MG entre 2,5 – 10,4 ppm soit 7,5 – 31 mg.m⁻³ [AMCC]u : Moy (ET) = 22,0(4,6) mg.g⁻¹ cr (2,2-110 mg.g⁻¹ cr); [AMCC]u = 3,38 x [DMF]a(mg.m⁻³) + 21 (r = 0,43); N= 20; Fin de poste (FP) [AMCC]u = 7,06 x [DMF]a(mg.m⁻³) + 12 (r= 0, 69); N= 20; DP</p> <p><u>Käfferlein et al., 2000</u> Secteur : Fibre polyacrylique [DMF]a : Med (Min-Max)= 1,47 ppm (<0,1- 159,8) soit 4,39 (<0,3 – 477,8) mg.m⁻³; N= 63 [AMCC]u : Med = 8,8 mg.g⁻¹ cr and Moy (+/- ET) = 14,3 (+/- 15,60 mg.g⁻¹ cr; N= 92; FP - Fin de semaine (FS) [AMCC]u (mg.L⁻¹) = 6,999 x [DMF]a (ppm) – 0.783 ; r² = 0,818 et p< 0.001 ; <u>DP- milieu semaine</u> Log [AMCC]u (mg.L⁻¹) = 0,4041 log [DMF]a(mg.m⁻³) + 0,820 ; r² = 0,212 ; p<0,0001 ; FP</p> <p><u>Imbriani et al., 2002</u> Secteur : cuir synthétique [DMF]a : MG (Min-Max) = 8,9 mg.m³ (0,4-75,2); N= 125 [AMCC]u: MG (Min-Max) = 18,15 (4,1-59,8) mg.L⁻¹; N=125; FP/FS DP/FS [AMCC]u(mg.L⁻¹) = 1.384 x [DMF]a (mg.m⁻³) + 8,708 ; r² = 0,47; P<0.008; [AMCC]u (mg.g⁻¹ cr) = 0,858 x [DMF]a(mg.m⁻³) + 11,239 ; r² = 0,253; P:0,0123 ; <u>FP/FS</u> [AMCC]u (mg.L⁻¹) = 1,041 x [DMF]a (mg.m⁻³) + 10,206 r² = 0,285; P<0,006 [AMCC]u (mg.g⁻¹ cr) = 0,872 x [DMF]a (mg.m⁻³) + 7,974 ; r² = 0,353; P:0,0017</p> <p><u>Kim et al., 2004</u> Secteur : cuir synthétique [DMF]a : MG (ET) = 8,8 (3,2) ppm soit 26,3 (+/- 9,6) mg.m⁻³; N= 116 [AMCC]u: MG (ET) = 7,3 mg.L⁻¹(3,1); N= 144; FP-Milieu de semaine</p> <p><u>Käfferlein et al., 2005</u> Secteur : Fibre polyacrylique [DMF]a : NR [AMCC]u = Med (Min-Max) = 11,3 (0,6-116,5) mg.L⁻¹ ou 8,5 (1,3-56,2) mg.g⁻¹ cr ; FP/FS</p>

<p>Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement)</p>	<p><u>Shieh et al., 2007</u> <i>Secteur : cuir synthétique ; N=13</i> [DMF]a : Med (Min-Max) = 10,6 (6,65–34.48) ppm soit 31,7 (19,9-103) mg.m⁻³ [AMCC]u : Med (Min-Max) = 40,7 mg.L⁻¹ (6,8-442,2); DP</p> <p><u>He et al., 2010</u> <i>Secteur : cuir et autres résines synthétiques</i> Groupe 1 (N=33): faible exposition (MG+/-ET) DMFa: MG < 2,55 mg.m⁻³ AMCCu: MG (ET) = 4,25 (3,78) mg.g⁻¹ cr Group2 (N=24): exposition modérée (MG+/-ET) DMFa: 9 – 19,45 mg.m⁻³ AMCCu: MG (ET) = 25,4 (12,45) mg.g⁻¹ cr Group3 (N=22): exposition élevée (MG+/-ET) DMFa: 36 – 37 mg.m⁻³ AMCCu: MG (ET) = 45,5 (19,6) mg.g⁻¹ cr</p> <p><u>Miyauchi et al., 2014</u> <i>Secteur : résine synthétique</i> Hiver ; N= 142 [DMF]a : MG = 3 mg.m⁻³ [AMCC]u: MG (ET) = 4,9 (4,7) mg.g⁻¹ cr ou 2,7 (3,8) mg.L⁻¹; Début de poste (DP) Été ; N= 128 [DMF]a : MG = 5,2 mg.m⁻³ [AMCC]u MG (ET) = 6,7 (3,6) mg.g⁻¹ cr ou 5,2 (3,0) mg.L⁻¹ – DP</p> <p><u>He et al., 2015</u> <i>Secteur : cuir et autres résines synthétiques</i> Groupe 1 (N=72): Pas d'exposition AMCCu: Moy (ET) = 2,21 (0,47) mg.L⁻¹ Groupe 2 (N=72): Exposés AMCCu: Moy (ET) = 28,32 (8,07) mg.L⁻¹</p> <p><u>Kilo et al., 2016</u> <i>Secteur : fibres synthétiques ; N=220</i> [DMF]a : Moy (ET) = 6,2 (7,6) mg.m⁻³ et Med (Min-Max) = 3,31 (0,08-46.9) mg.m⁻³ [AMCC]u : Moy (ET) = 9,42 (10,42) mg.g⁻¹ cr et Med (Min-Max) = 4,84 mg.L⁻¹ (0,006-49,6) mg.g⁻¹ cr; FP</p> <p><u>Wu et al., 2017</u> <i>Secteur : cuir synthétique ; N=325</i> [DMF]a: > 30 mg.m⁻³ [AMCC]u: Med = 44,09 mg.L⁻¹; FS</p>
<p>Facteur de conversion (avec poids moléculaire)</p>	<p>PM : 220 g.mol⁻¹ 1 mmol.L⁻¹ = 220 mg.L⁻¹ 1 mg.L⁻¹ = 0,0045 mmol.L⁻¹</p>

Concentrations dans la population générale ¹⁸	Centers for Diseases Control, (CDC 2021) NHANES ¹⁹ (campagne 2015-2016) – > 20 ans - Statut tabagique non précisé; N=1757 MG = 0,141 (0,129-0,155) mg.L ⁻¹ ou 0,155 (0,145-0,165) mg.g ⁻¹ cr P95 = 0,857 (0,677-0,978) mg.L ⁻¹ ou 0,652 (0,587-0,759) mg.g ⁻¹ cr - Fumeurs ; N = 779 MG = 0,385 (0,336-0,441) mg.L ⁻¹ ou 0,386 (0,343-0,435) mg.g ⁻¹ cr P95 = 1,580 (1,340-1,700) mg.L ⁻¹ ou 1,190 (1,010-1,350) mg.g ⁻¹ cr - Non-fumeurs ; N= 1377 MG = 0,111 (0,102-0,120) mg.L ⁻¹ ou 0,125 (0,117-0,134) mg.g ⁻¹ cr P95 = 0,473 (0,400-0,548) mg.L ⁻¹ ou 0,391 (0,351-0,452) mg.g ⁻¹ cr	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	UE – SCOEL (BLV)	NR
	USA - ACGIH (BEI)	30 mg.L ⁻¹ (FP ou FS) - 2017
	Allemagne - DFG (BAT)	25 mg.g ⁻¹ cr (FP ou FS) - 2019
	Finland - FIOH (BAL)	NR
	Autres valeurs (Suisse...)	NR

[DMF]_a : concentration atmosphérique de DMF ; [AMCC]_u : concentration urinaire d'AMCC ; Med : médiane ; Min-Max : valeurs minimales et maximales ; MG : Moyenne géométrique ; ET : Ecart-type ; P95 : 95^{ème} percentile de la distribution des concentrations ; IC95 (intervalle de confiance à 95%) ; FP : fin de poste ; FS : Fin de semaine

Indicateurs biologiques d'effet

Comme indiqué au paragraphe concernant les effets hépatiques décrits plus haut, les enzymes hépatiques (γGT, ALT et AST) sont libérées par les hépatocytes endommagés. Les γGT et les ALT seraient libérées plus précocement que les AST qui sont libérées lorsque les dommages sont plus importants (Kilo *et al.*, 2016). Selon la commission MAK (DFG, 2006), une augmentation des concentrations des transaminases AST et ALT dans le sérum est un paramètre pertinent pour détecter les effets hépatotoxiques du DMF. Les résultats sont cohérents dans toutes les études conduites en milieu professionnel et montrent des relations dose-réponse dépendantes avec l'exposition au DMF.

Ces études comparent le plus souvent les variations de concentrations enzymatiques entre des sujets exposés et non exposés.

Cependant, ces indicateurs biologiques ne sont pas spécifiques de l'exposition au DMF.

¹⁸ ou à défaut dans une population de témoins non professionnellement exposés ; 95^{ème} percentile ou à défaut la médiane ou la moyenne (nombre de personnes dans l'étude si l'information est disponible)

¹⁹ NHANES : National health and nutrition examination survey

Etude de la relation entre la concentration d'IBE et les effets sanitaires

De nombreuses études rapportent des relations entre des concentrations urinaires du NMFt ou d'AMCC et des effets sanitaires. Les effets concernent principalement le foie, ces effets étant mis en évidence par l'augmentation d'enzymes hépatiques (AST, ALT et γ GT).

Les études rapportant des relations entre les effets hépatiques (et gastro-intestinaux) et les concentrations urinaires du NMFt et de l'AMCC sont décrites dans le tableau ci-dessous et selon l'origine ethnique des sujets (européens *versus* asiatiques).

Tableau 5: Synthèses des études présentant des relations dose-réponse (IBE *versus* effets hépatiques, intolérance à l'alcool et /ou symptômes gastro-intestinaux)

Référence	Sujets	Niveau d'exposition DMF atmosphérique (DMFa) (Moy/Med/Min-Max) Concentrations d'IBE (Moy/Med/Min-Max) Moment de prélèvement (MP)	Observations/résultats
Populations européennes			
Lyle et al., 1979 Royaume-Uni	Travailleurs (N=102)	[DMF]a Min-Max: <10- 200 ppm (soit 30 – 600 mg.m ⁻³) [NMFt]u Min-Max: <10-77 μ L.L ⁻¹ * (FP)	Réaction d'intolérance à l'alcool 26/34 épisodes après consommation d'alcool (19 travailleurs) Pas de mesure de la fonction hépatique
Lauwerys et al., 1980 Belgique	Travailleurs N= 22 (+ 28 témoins)	[DMF]a Med= 13 mg/m ³ (1,3-46,6 mg/m ³), (soit 4,5 (0,4-15,3) ppm) Prélèvement d'ambiance [NMFt]u <40-50 mg.g ⁻¹ cr (FP)	Pas de valeurs anormales des enzymes hépatiques Signes d'intolérance à l'alcool chez certains travailleurs
Catenacci et al., 1984 Italie Cité par SCOEL (2006)	Travailleurs N=54 (+ 54 témoins) Employés depuis >5 ans	Groupe 1 : N=28 (filage) [DMF]a : Moy=18 (12-25 mg.m ⁻³) (soit 6 (4-8) ppm) [NMFt]u Moy= 22,3 mg.L ⁻¹ (urine 24h)	Pas d'effets significatifs sur les enzymes hépatiques dans les 2 groupes
		Groupe 2 : N= 26 (polymère) [DMF]a : 3 (0,6-1,8 mg.m ⁻³) (soit 1 (1,8-5) ppm) [NMFt]u : 7 mg.L ⁻¹ (urine 24h)	
Fiorito et al., 1997 Italie	Travailleurs N=75 (+ 75 témoins)	[DMF]a : MG (ET): 21,5 (2) mg.m ⁻³ (soit 7 (0,7) ppm) [NMFt]u (N=22): MG : 13,6 (3,3) mg.L ⁻¹ ou 13,4(3,2) mg.g ⁻¹ cr (FP)	Fonction hépatique anormale (12/75 avec une augmentation des enzymes hépatiques par comparaison aux témoins ; p<0,01) Intolérance à l'alcool (chez 50% des travailleurs exposés) 50% avec des symptômes gastrointestinaux (douleurs abdominales, nausées, anorexie)

Wrbitzky and Angerer, 1998; Wrbitzky, 1999 Allemagne	Ensemble des travailleurs N=126	[DMF]a : Moy : 4,1+/-7,4 (<0,1-37,9) ppm (soit 12,3+/-22,2 mg.m ⁻³) [NMFt]u : Moy : 14,9+/-18,7 (0,9-100) mg.L ⁻¹ (9,1+/-11,4 (0,5-62,3) mg.g ⁻¹ cr (FP)	Effets sur les enzymes hépatiques Effet synergique de la consommation d'alcool
	Finition N=55	[DMF]a : Moy : 14,2+/-2,2 (>0,1-13,7) ppm (soit 42,6+/-6,6 mg.m ⁻³) [NMFt]u : Moy : 4,5+/-4,3 mg.g ⁻¹ cr	Effets sur les enzymes hépatiques chez travailleurs consommant de l'alcool
	Teinture N=12	[DMF]a : Moy : 2,5+/-3,1 (0,1-9,8) ppm (soit 7,5+/-9,3 mg.m ⁻³) [NMFt]u : Moy : 6,7+/-5,4 (0,8-17,2) mg.g ⁻¹ cr	Pas d'effets sur les enzymes hépatiques chez les travailleurs ne consommant pas d'alcool Réduction de la consommation d'alcool chez les travailleurs consommant de l'alcool
	Filage à sec N=28	[DMF]a : Moy : 6,4+/-9,6 (0,8-36,9) ppm (soit 19,2+/-28,8 mg.m ⁻³) [NMFt]u : Moy : 11,6+/-13,1 (0,9-62,3 mg.g ⁻¹ cr	
	Filage humide N=30	[DMF]a : Moy : 7,3+/-10,2 (0,3-37,9) ppm (soit 21,9+/-30,6 mg.m ⁻³) [NMFt]u : Moy : 16,0+/-15,9 (0,4-54,0) mg.g ⁻¹ cr	
Kilo et al., 2016 Allemagne	N=220 workers (+175 témoins)	[DMF]a : Moy+/- ET= 6,2+/-7,6 mg.m ⁻³ (soit 2,1+/-2,5 ppm) [NMFt]u : Moy = 7,75 (+/- 8,82) mg.L ⁻¹ [AMCC]u : Moy = 9,42 (+/- 10,42) mg.g ⁻¹ cr (FP)	Pas d'association positive entre l'activité enzymatique hépatique et les 3 IBE mesurés Réaction d'intolérance à l'alcool
Populations asiatiques			
Sakai et al., 1995 Japon	Travailleurs (N=10)	[Secteur : production de polyuréthanes [DMF]a : MG entre 2,5 – 10,4 ppm (soit 7,5-30,2 mg.m ⁻³) [NMFt]u : Moy : 24,7+/- 5,4 mg.g ⁻¹ créatinine [AMCC]u : Moy : 22,0 (+/4,6) mg.g ⁻¹ cr (2,2-110 mg.g ⁻¹ cr); (FP)	Pas d'effet rapporté sur les enzymes hépatiques
He et al., 2010 Chine	Travailleurs N=79 (58 hommes et 21 femmes)	Groupe 1 (N=33): faible exposition (MG ; ET) [DMF]a : < 4,55 mg.m ⁻³ (soit <1,51 ppm) [DMFu] : 0,26 (0,32) mg.g ⁻¹ cr [NMFt]u : 1,80 (3,24) mg.g ⁻¹ cr [AMCC]u : 4,25 (3,78) mg.g ⁻¹ cr (FP/FS)	Pas de différence entre le groupe 1 et le groupe 2 ou le groupe 3, du point de vue de la fréquence des anomalies des enzymes hépatiques (élévation d'au moins une des enzymes par rapport aux valeurs de

		<p>Groupe 2 (N=24): Exposition modérée (MG ; ET) [DMF]_a : 9 – 19,45 mg.m⁻³ (soit 3-6,5 ppm) [DMF]_u : 0, 53 (0,42) mg.g⁻¹ cr [NMFt]_u : 9,6 (10,36) mg.g⁻¹ cr [AMCC]_u : 25,4 (12,45) mg.g⁻¹ cr (FP/FS)</p> <p>Groupe 3 (N=22): Exposition élevée MG (ET) [DMF]_a: 36 mg.m⁻³ (12 ppm) [DMF]_u: 1,78 (2,79) mg.g⁻¹ cr [NMFt]_u: 26,5 (23,4) mg.g⁻¹ cr [AMCC]_u: 45,5 (19,6) mg.g⁻¹ cr (FP/FS)</p>	<p>référence AST 0-40, ALT 0-45, γGT 8-30 U.L⁻¹ chez un sujet)</p> <p>Pas d'augmentation de la fréquence des anomalies des enzymes hépatiques) entre les deux groupes NMFt urinaire < et ≥ 15 mg.g⁻¹ cr.</p> <p>Augmentation des anomalies des enzymes hépatiques dans le groupe AMCC urinaire ≥ 40 mg.g⁻¹ cr <i>versus</i> AMCC urinaire < 40 mg.g⁻¹ cr.</p>
He et al., 2015 Chine	Travailleurs 72 exposés et 72 non exposés	<p>Groupe de travailleurs exposés (N=72) : Moy (+/-ET) [AMCC]_u = 28,32 (8,07) mg.L⁻¹ Min-Max = 1,8 – 56,6 mg.L⁻¹</p> <p>Groupe de travailleurs non exposés (N=72) : Moy (+/-ET) [AMCC]_u = 2,21 (0,47) mg.L⁻¹ (MP non précisé)</p>	<p>Augmentation significative de l'activité des enzymes hépatiques et de la proportion de travailleurs avec au moins une enzyme dont l'activité était élevée par rapport aux valeurs de référence (AST et ALT 0-40, γGT 7-32 U.L⁻¹) chez les sujets exposés</p>
Wu et al., 2017 Chine	Travailleurs N=698 (508 hommes et 190 femmes) (+188 témoins)	<p>Trois groupes d'exposition : médiane (dispersion) Exposition faible : [NMFt]_u (N=228) : 0,0025 mg.L⁻¹ (ND-0,11) [AMCC]_u (N=227): 2,18 mg.L⁻¹ (ND-16,95) Exposition moyenne : [NMFt]_u (N=227) : 1,78 mg.L⁻¹ (0,11-3,88) [AMCC]_u (N=228) : 44,09 mg.L⁻¹ (16,95-86,62) Exposition forte : [NMFt]_u (N=227) : 9,59 mg.L⁻¹ (> 3,88) [AMCC]_u (N=227) : 148,01 mg.L⁻¹ (> 86,62) (FS)</p>	<p>Elévation de l'activité d'au moins une des enzymes hépatiques par rapport aux valeurs de référence (AST et ALT: 0-45, γGT: 8-58 U.L⁻¹) Nombre de cas significativement élevé : - NMFt > 3,88 mg.L⁻¹ (Med 9,6 mg.L⁻¹) : - AMCC > 17 mg.L⁻¹ (Med 44 mg.L⁻¹) à partir des groupes d'exposition moyenne et élevée pour l'AMCC (≥) [NMFt]_u: BMDL₁₀ = 14 mg.L⁻¹; [AMCC]_u: BMDL₁₀ = 155 mg.L⁻¹ [MCVal] : BMDL₁₀ = = 93.3 nmol.g⁻¹</p>

* Erreur probable de la part des auteurs sur les unités

[DMF]_a : concentration atmosphérique de DMF ; [NMFt]_u : concentration urinaire de NFMt ; [AMCC]_u : concentration urinaire d'AMCC ; Med : médiane ; Min-Max : valeurs minimales et maximales ; MG : Moyenne géométrique ; ET : Ecart-type ; ND : non détecté ; FP : fin de poste ; FS : fin de semaine

Etude des corrélations entre les concentrations d'IBE et les concentrations atmosphériques

De nombreuses études ont examiné les corrélations entre les concentrations atmosphériques de DMF et les concentrations urinaires de NMfT d'un côté et d'AMCC de l'autre. Ces données sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6: études rapportant les données de corrélations entre les IBE et les concentrations atmosphériques de DMF

Réf	Equation [NMfT] dans l'urine	Equation [AMCC] dans l'urine
Lauwerys et al., 1980	N=22 (5 jours consécutifs) (FP) $[NMfT]_{(mg.g^{-1} cr)} = 0,67 \times [iDMF]_{(mg.m^{-3} \times h)} - 7,5$ (r= 0,9 p=0,001)	-
Yonemoto et al., 1980	N = 9 (5 jours consécutifs) (FP) $[NMfT]_{u,(mg.j^{-1})} = 0,474 \times [DMF]_{a,(ppm \times h)} + 0,894$ (r= 0,9 p<0.001)	-
Kawai et al.,1992	N=116 (FP) $[NMfT]_{(mg.L^{-1})} = 1,65 [DMF]_{(ppm)} + 1,69$ (r = 0.7, p< 0,01) $[NMfT]_{(mg.g^{-1} cr)} = 1,38 [DMF]_{(ppm)} + 2$ (r = 0.67, p< 0,01)	-
Casal Lareo and Perbellini, 1995	N= 52 (FP) $[NMfT]_{(mg.L^{-1})} = 1,2 \times [DMF]_{(mg.m^{-3})} + 3,6$ (r = 0,438 ; P<0,001)	-
Sakai et al., 1995	N=10 (FP) $[NMfT]_{(mg.g^{-1} cr)} = 6,65 [DMF]_{(ppm)} - 4,6$ (r ² = 0,89)	N= 20 <u>FP</u> $[AMCC]_{(mg.g^{-1} cr)} = 3,38 \times [DMF]_{(ppm)} + 21$ (r= 0,43) <u>DP du jour suivant l'exposition</u> $[AMCC]_{(mg.g^{-1} cr)} = 7,06 \times [DMF]_{(ppm)} + 12$ (r= 0,69)
Käfferlein et al., 2000	N= 23 (FP) $[NMfT]_{(mg.L^{-1})} = 2.727 \times [DMF]_{(ppm)} + 0,73$ (r ² = 0,972 ; P<0,001)	N= 12 <u>DP- milieu semaine</u> $[AMCC]_{(mg.L^{-1})} = 6,999 \times [DMF]_{(ppm)} - 0.783$ (r ² = 0,818 ; p< 0,001)
Yang et al., 2000	N= 335 (FP) $[NMfT]_{(mg.L^{-1})} = 3,4191 \times [DMF]_{(ppm)} + 8,6327$ (r = 0,651 ; P<0,001) $[NMfT]_{(mg.g^{-1} cr)} = 2,7346 \times [DMF]_{(ppm)} + 7,9832$ (r ² = 0,566 ; P<0,001)	-
Imbriani et al., 2002	N= 125 <u>DP du jour suivant l'exposition</u> $[NMfT]_{(mg.g^{-1} cr)} = 0,406 \times [DMF]_{(mg.m^{-3})} + 1,296$ (r ² = 0,363 ; P<0.0001)	N= 125 <u>DP/FS</u> $[AMCC]_{(mg.L^{-1})} = 1,384 \times [DMF]_{(mg.m^{-3})} + 8,708$ (r ² = 0,47 ; P<0,008)

	$[NMft]_{(mg.L^{-1})} = 0,526 \times [DMF]_{(mg.m^{-3})} + 1,787$ $(r^2 = 0,342 ; P < 0.0001)$ FP $[NMft]_{(mg.g^{-1} cr)} = 0,936 \times [DMF]_{(mg.m^{-3})} + 7,306$ $(r^2 = 0,522 ; P < 0.0001)$ $[NMft]_{(mg.L^{-1})} = 1,101 \times [DMF]_{(mg.m^{-3})} + 8,744$ $(r^2 = 0,506 ; P < 0.0001)$	$[AMCC]_{(mg.g^{-1} cr)} = 0,858 \times [DMF]_{(mg.m^{-3})} + 11,239$ $(r^2 = 0,253 ; P < 0,0123)$ FP/FS $[AMCC]_{(mg.g^{-1} cr)} = 1,041 \times [DMF]_{(mg.m^{-3})} + 10,206$ $r^2 = 0,285 ; P < 0,006$ $[AMCC]_{(mg.L^{-1})} = 0,872 \times [DMF]_{(mg.m^{-3})} + 7,974$ $r^2 = 0,353 ; P < 0,0017$
Seitz et al., 2018	N= 198 - Avec et sans masque (FP) $[NMft]_{(mg.L^{-1})} = 0,90 \times [DMF]_{(mg.m^{-3})} + 2,21$ $(r^2 = 0,585 ; p < 0,05)$	N= 174 - Avec et sans masque (FP) $[AMCC]_{(mg.g^{-1} cr)} = 0,88 \times [DMF]_{(mg.m^{-3})} + 4,77$ $(r^2 = 0,400 ; p < 0,05)$
	N= 156 - Sans masque (FP) $[NMft]_{(mg.L^{-1})} = 1,21 \times [DMF]_{(mg.m^{-3})} + 1,12$ $(r^2 = 0,636 ; p < 0,05)$	N=138 (sans masque) (FP) $[AMCC]_{(mg.g^{-1} cr)} = 1,57 \times [DMF]_{(mg.m^{-3})} + 2,51$ $(r^2 = 0,494 ; p < 0,05)$
	N= 42 – Avec masque (FP) $[NMft]_{(mg.L^{-1})} = 0,68 \times [DMF]_{(mg.m^{-3})} + 5,31$ $(r^2 = 0,347 ; p < 0,05)$	N= 36 – Avec masque (FP) $[AMCC]_{(mg.g^{-1} cr)} = 0,54 \times [DMF]_{(mg.m^{-3})} + 8,19$ $(r^2 = 0,282 ; p < 0,05)$

Du fait de l'importance de l'absorption cutanée du DMF, cette approche de dérivation de VLB correspondant à la VLEP-8h ne semble pas adéquate.

Méthodes analytiques

Le NMF total (NMft) dosé dans les urines par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) ou à un détecteur à ionisation de flamme (GC-FID) représente la somme du HMMF et du NMF car le HMMF se décompose en NMF durant l'analyse, sous l'effet de la température du port d'injection. Kawai *et al.* ont ainsi rapporté qu'une température d'au moins 250°C était nécessaire pour assurer la décomposition thermique totale du HMMF (Kawai *et al.*, 2010). L'efficacité de cette décomposition serait cependant instrument-dépendant selon Will *et al.* qui recommandent une étape de thermolyse préalable des urines (2 heures à 120°C) pour assurer une décomposition complète du HMMF en NMF (Tableau 8) (Will *et al.*, 2016).

L'AMCC est généralement dosé dans les urines par chromatographie liquide couplée à une détection UV (LC-UV) ou à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS), cette dernière technique conduisant aux meilleures performances en terme de spécificité et de sensibilité (Tableau 9).

Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence

Proposition de valeurs limites biologiques

Choix de l'effet critique

De nombreuses études conduites en milieu de travail permettent d'établir des relations dose-réponse entre la concentration de NMf et les effets sanitaires.

Parmi les effets sanitaires liés à une exposition professionnelle au DMF, les effets les plus sensibles retenus comme effet critique sont les effets hépatiques. Ceux-ci sont évalués via la mesure des enzymes hépatiques telles que les ALT, AST et γ GT. Dans plusieurs études publiées, un effet « Antabuse » a été observé en l'absence d'atteinte hépatique chez des travailleurs exposés au DMF. Cependant, la grande variabilité interindividuelle de l'intolérance à l'alcool et le caractère indirect de cet effet (qui nécessite la prise d'alcool pour se manifester), le rend impropre à la fixation d'une valeur de référence pour la protection de l'ensemble de travailleurs exposés au DMF. Le choix de l'hépatotoxicité du DMF comme effet critique fait consensus parmi les différentes agences ou organismes recommandant des VLEP et valeurs limites d'indicateurs biologiques en milieu professionnel.

Le DMF est une substance reprotoxique mais les études conduites chez l'animal rapportent des POD pour ces effets supérieurs à ceux qui peuvent être observés pour les effets hépatiques.

Concernant les effets cancérogènes, il faut rappeler :

- qu'il n'y a pas de preuves suffisantes de la génotoxicité du DMF ;
- que les deux clusters de cancers du testicule qui sont publiés ne constituent pas une preuve suffisante de la cancérogénicité du DMF chez l'Homme et que, chez l'animal (rat et souris), les seules tumeurs induites par le DMF sont hépatiques et toujours précédées par des effets hépatotoxiques ;

De ces observations, on peut déduire qu'une valeur limite biologique protégeant de l'atteinte hépatique protège très probablement aussi d'un éventuel risque de cancer.

Choix de la ou des étude(s) clé(s)

NMF total urinaire

La base de données fournit de nombreuses études pouvant être retenues comme études clés. Cependant, pour des raisons méthodologiques (erreur dans les unités de mesure, méthodes analytiques non adéquates entraînant une surestimation des résultats), les études suivantes n'ont pas été retenues : Lyle *et al.* de 1979, Catenacci *et al.* de 1984 et Fiorito *et al.* de 1997.

Malgré l'intérêt des résultats rapportés par Lauwerys *et al.* (Lauwerys *et al.*, 1980) et Wrbitzky *et al.* (Wrbitzky et Angerer, 1998 et Wrbitzky, 1999), ces études conduites sur des populations européennes ne sont pas non plus retenues pour les raisons suivantes :

- la non-représentativité des sujets dans l'étude de Lauwerys *et al.* : cette étude ne rapporte aucun effet sur les enzymes hépatiques de travailleurs exposés au DMF (N=22) jusqu'à 40- 50 mg.g⁻¹ cr de NMfT mais les auteurs soulignent que les critères de sélection à l'embauche (non précisés dans l'article) étaient assez stricts. Selon l'ACGIH, ces critères pouvaient entraîner un biais de sélection, impliquant que les résultats pourraient ne pas être représentatifs de ceux de travailleurs tout-venants (ACGIH, 2017).

- l'incertitude quant aux effets sur le foie liée à une consommation d'alcool non prise en compte dans deux publications de la même étude menée sur une cohorte de 126 travailleurs (Wrbitzky et Angerer, 1998; Wrbitzky, 1999) : dans ces études, les auteurs montrent une élévation des concentrations sériques d'enzymes hépatiques dans le groupe d'exposés (vs témoins) présentant une concentration moyenne en NMfT dans les urines de 9,1 mg.g⁻¹ cr (14,9 mg.L⁻¹). Cependant si l'on prenait en compte les différentes zones de travail dans l'entreprise, un excès de risque d'atteinte hépatique était observé, de façon inattendue, seulement dans la zone où les expositions étaient les plus faibles (avec une concentration moyenne de NMfT de 4,5 mg.g⁻¹ cr) ; ce résultat discordant était probablement explicable par une consommation d'alcool plus importante spécifiquement dans ce groupe. Dans les trois autres zones, aucun effet sur l'activité des enzymes hépatiques n'était observé pour des concentrations de NMfT de 6,7, 11,6 et 16 mg.g⁻¹ cr.

Au final, parmi les études rapportant des relations dose-réponse entre les concentrations urinaires de NMfT et le risque d'élévation des concentrations sériques des enzymes hépatiques, les études suivantes sont retenues comme études clés :

- une seule étude menée sur une population européenne parmi les études retenues avec prise en compte de la consommation alcoolique : l'étude récente, n'a pas montré d'effet hépatotoxique chez des travailleurs (N=220 travailleurs) exposés au DMF dont la concentration urinaire moyenne de NMfT était de 7,7 mg.L⁻¹ (écart-type : 8,8 mg.L⁻¹) comparés à un groupe témoin (N=175) (Kilo *et al.*, 2016).
- les trois autres études retenues ont été conduites en Asie :
 - bien que l'effectif soit faible, Sakai *et al.* ne rapportent aucun effet sur les enzymes hépatiques de l'exposition au DMF chez 10 travailleurs (suivis durant 2,5 ans) pour une concentration moyenne de NMfT dans les urines de 24,7 mg.g⁻¹ cr (Sakai *et al.*, 1995) ;
 - He *et al.*, chez 79 travailleurs, n'ont pas retrouvé d'augmentation des enzymatiques hépatiques chez les sujets les plus exposés lorsque les travailleurs étaient divisés en deux groupes (concentrations supérieures ou inférieures à 15 mg.g⁻¹ cr) (He *et al.*, 2010);
 - Wu *et al.*, plus récemment, ont pu mesurer l'activité des enzymes hépatiques dans une cohorte de 698 travailleurs exposés au DMF (vs 188 contrôles). Leurs résultats montrent un excès d'atteinte hépatique n'apparaissant que dans le troisième tertile de la distribution des concentrations urinaires de NMfT (> 3,88 mg.L⁻¹ ; médiane 9,59 mg.L⁻¹)²⁰ et la BMDL₁₀ pour le risque d'atteinte hépatique était de 14 mg.L⁻¹ (Wu *et al.*, 2017).

²⁰ Calculs réalisés par le GT IBE

AMCC urinaire

Les données concernant l'AMCC urinaire montrent que cet IBE est pertinent car, d'une part, il permet d'évaluer l'exposition cumulée des jours précédents et, d'autre part, il est lié à la formation du MIC, métabolite à l'origine des effets hépatotoxiques.

Les études présentant des relations entre la concentration urinaire d'AMCC et les effets sur le foie sont moins nombreuses que pour le NMf total et présentent également des résultats moins cohérents.

Cependant, les études sélectionnées comme études clés pour le calcul d'une VLB pour le NMf, peuvent être considérées comme pertinentes pour la dérivation d'une VLB pour l'AMCC :

- l'étude européenne de Kilo *et al.*, réalisée sur un grand nombre de sujets (220 exposés versus 175 témoins), n'a pas mis en évidence d'effet sur les enzymes hépatiques alors que la concentration moyenne d'AMCC dans les urines des travailleurs exposés était de $9,4 \text{ mg.g}^{-1} \text{ cr}$ (écart-type : $10,4 \text{ mg.g}^{-1} \text{ cr}$) (Kilo *et al.*, 2016) ;
- les trois études conduites en Asie et retenues précédemment pour le NMf indiquent :
 - dans l'étude de Sakai *et al.*, l'absence d'atteinte hépatique chez 10 travailleurs exposés au DMF et suivis pendant 2,5 ans (concentration moyenne d'AMCC : $22,0 \pm 4,6 \text{ mg.g}^{-1} \text{ cr}$; $2,2-110 \text{ mg.g}^{-1} \text{ cr}$) (Sakai *et al.*, 1998) ;
 - dans l'étude de He *et al.*, une augmentation significative du nombre d'individus avec une activité élevée des enzymes hépatiques a été observée dans le groupe le plus exposé, lorsque les sujets étaient divisés en deux groupes (ceux dont la concentration urinaire d'AMCC était supérieure ou inférieure à $40 \text{ mg.g}^{-1} \text{ cr}$) (He *et al.*, 2010) ;
 - dans une autre étude comportant 72 sujets exposés et 72 non exposés, les auteurs ont rapporté une élévation des enzymatiques hépatiques chez les sujets exposés (présentant une concentration moyenne d'AMCC urinaire de $28,3 \text{ mg.L}^{-1}$) par rapport aux non exposés (He *et al.*, 2015) ;
 - dans l'étude impliquant le plus grand nombre de travailleurs (698 exposés au DMF et 188 témoins) et qui est aussi l'une des plus récentes (Wu *et al.*, 2017), un excès de risque d'atteinte hépatique dans le deuxième et le troisième tertiles de la distribution des concentrations urinaires d'AMCC, avec respectivement des médianes de 44 mg.L^{-1} ($16,95-86,82 \text{ mg.L}^{-1}$) et 148 mg.L^{-1} ($>86,62 \text{ mg.L}^{-1}$)²¹. La médiane des concentrations urinaires d'AMCC dans le groupe le plus faiblement exposé (et dans lequel, il n'a pas été observé d'effet hépatotoxique) était de $2,2 \text{ mg.L}^{-1}$ ($<16,95 \text{ mg.L}^{-1}$). Les auteurs rapportent une BMDL₁₀ de 155 mg.L^{-1} .

En conclusion, pour les deux IBE retenus, NMf et AMCC urinaires, il paraît difficile de ne retenir qu'une seule étude pour la dérivation d'une VLB. La pertinence de s'appuyer sur plusieurs études est, en particulier, motivée par :

- la variabilité ethnique du métabolisme du DMF et des origines géographiques différentes des études disponibles (impliquant des populations asiatiques et européennes) ;
- des différences méthodologiques dans les études, en particulier pour la définition des anomalies du bilan hépatique, variable d'une étude à une autre (*i.e.* avec le choix de l'augmentation d'une

²¹ Calculs réalisés par le GT IBE

ou deux enzymes hépatiques selon les auteurs) ainsi que la prise en compte de facteurs confondants.

Les études retenues pour la dérivation d'une VLB pour le NMfT et l'AMCC sont donc les études de Sakai *et al.*, 1995 ; He *et al.*, 2010 et 2015 ; Kilo *et al.*, 2016 et Wu *et al.*, 2017.

Identification d'un POD et proposition de VLB

Le Tableau 7 présente les différents résultats rapportant des relations dose-effet pour le NMfT et l'AMCC.

Tableau 7 : résumé des POD (Moyenne et Médiane) rapportées dans les études clés

Sujets et Référence	POD (NOAEL/LOAEL/BMDL)	NMfT urinaire MP		AMCC urinaire MP	
		mg.g ⁻¹ cr	mg.L ⁻¹	mg.g ⁻¹ cr	mg.L ⁻¹
Sakai <i>et al.</i> , 1998 10 travailleurs Japon	NOAEL	Moy±ET = 24,7 ± 5,4 FP	NR	Moy±ET = 22 ± 4,6 FP	NR
He <i>et al.</i> , 2010 79 travailleurs Chine	NOAEL	MG = 15 FP/FS	NR	NR	NR
	LOAEL	NR	NR	MG = 40 FP/FS	NR
He <i>et al.</i> , 2015 72 travailleurs exposés et 72 non exposés	NOAEL	NR	NR	NR	NR
	LOAEL	NR	NR		Moy±ET = 28,32±8,07 (MP : NR)
Kilo <i>et al.</i> , 2016 220 travailleurs et 175 non exposés Allemagne	NOAEL		Moy±ET = 7,8 ± 8,8	Moy±ET = 9,4 ± 10,4	
Wu <i>et al.</i> , 2017 698 travailleurs et 188 non exposés Chine	NOAEL ²²		Med (max) = 1,8 (<4)		Med (max) = 2,2 (<17)
	LOAEL ¹⁸		Med (min) = 9,6 (>4)		Med (min) = 44 (>17)
	BMD _{95L10}		14		155

Moy : moyenne ; *ET* : écart-type ; *MG* : Moyenne géométrique ; *Med* : Médiane ; *Min* : valeur minimale ; *Max* : valeur maximale ; *MP* : moment de prélèvement ; *NR* : non renseigné

²² Calculs réalisés par le GT IBE

Sur la base de l'ensemble de ces études concernant :

- **le NMfT urinaire** : les NOAEL sont compris entre 1,8 (Max<4) et 7,8 (ET± 8,8) mg.L⁻¹ et entre 15 et 24,7 (ET ± 5,4) mg.g⁻¹ cr, avec un LOAEL de 9,6 mg.L⁻¹ (Min>4) et une BMDL₁₀ de 14 mg/L. Ainsi, en prenant le NOAEL le plus élevé et le LOAEL le plus faible (7,8 et 9,6 mg.L⁻¹ respectivement), **la valeur de 10 mg.L⁻¹, telle que retenue dans le cadre du projet HBM4EU paraît suffisamment protectrice des effets critiques, hépatotoxiques, du DMF. Elle est retenue comme VLB pour la protection de la santé des travailleurs exposés au DMF.**

- **l'AMCC urinaire** : les NOAEL sont de 2,2 (Max<16,95) mg.L⁻¹ et compris entre 9,4 (ET± 10,4) et 22 (ET± 8,1) mg.g⁻¹ cr, tandis que pour les LOAEL les valeurs correspondantes sont comprises entre 28 et 44 (Min>17) mg.L⁻¹ et de 40 mg.g⁻¹ cr. Ainsi, en prenant le NOAEL le plus élevé et le LOAEL le plus faible (2,2 et 28 mg.L⁻¹ ou 22 et 40 mg.g⁻¹ cr), **les valeurs de 20 mg.L⁻¹ ou 25 mg.g⁻¹ cr paraissent suffisamment protectrices des effets critiques, hépatotoxiques, du DMF. Elles sont retenues comme VLB pour la protection de la santé des travailleurs exposés au DMF.**

Proposition de valeurs biologiques de référence

NMF total urinaire

Il n'existe aucune donnée concernant les niveaux de concentration urinaire en NMfT en population générale. A noter par ailleurs que le NMfT total n'est pas détecté dans les urines de travailleurs non exposés ou chez les témoins des études de terrain (Kilo *et al.*, 2016)).

Aucune VBR n'est donc recommandée pour le NMfT total dans l'urine.

AMCC urinaire

Il existe de nombreuses études rapportant des mesures de la concentration d'AMCC urinaire chez les travailleurs non exposés et en population générale. Parmi ces données, l'étude NHANES, campagne 2013-2014 des CDC (ou Centers of Disease Control) permet d'identifier des valeurs pour le 95^{ème} percentile selon le statut tabagique, chez les adultes (CDC, 2021).

Ainsi, les VBR recommandées pour l'AMCC sont :

- pour les non-fumeurs : 0,473 mgL⁻¹ arrondie à **0,5 mg.L⁻¹** ou 0,391 mg.g⁻¹ de cr arrondi à **0,4 mg.g⁻¹ de cr**
- pour les fumeurs : 1,580 mgL⁻¹ arrondie à **1,6 mg.L⁻¹** ou 1,190 arrondi à **1,2 mg.g⁻¹ de cr**

Conclusions de l'expertise collective

NMF total urinaire en fin de poste:

VLB basée sur un effet sanitaire	10 mg.L ⁻¹
VLB basée sur une VLEP-8h	Aucune
Valeur biologique de référence (VBR)	Aucune

AMCC urinaire en fin de poste – fin de semaine :

VLB basée sur un effet sanitaire	20 mg.L ⁻¹ ou 25 mg.g ⁻¹ cr
VLB basée sur une VLEP-8h	Aucune
Valeur biologique de référence (VBR)	<u>Non-fumeurs</u> : 0,5 mg.L⁻¹ ou 0,4 mg.g⁻¹ de cr <u>Fumeurs</u> : 1,6 mg.L⁻¹ ou 1,2 mg.g⁻¹ de cr

Pour rappel, les VBR ne peuvent être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires. Elles permettent cependant une comparaison avec les concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition mesurées chez des professionnels exposés (en regard des niveaux d'imprégnation de la population générale d'adultes).

Il est important de souligner que les effets « Antabuse » induits par une exposition au DMF combinée à la consommation d'alcool pourraient survenir à des niveaux plus bas que les effets hépatiques et, qu'en conséquence, les travailleurs exposés au DMF doivent être informés du risque et de la nécessité de ne pas consommer de boissons alcoolisées pendant les périodes d'exposition et pendant au moins une semaine après l'arrêt de celles-ci.

De plus, au regard de l'intérêt de cet IBE pour le suivi des travailleurs, il est recommandé d'encourager la conduite de nouvelles études, en milieu professionnel, sur l'association de la concentration urinaire d'AMCC avec les risques pour la santé, en particulier, l'élévation des concentrations sériques des enzymes hépatiques, afin de fournir de nouvelles données permettant la consolidation de la VLB pour cet IBE.

Modalités de prélèvement et facteurs pouvant influencer les résultats

Pour le dosage urinaire du NMFt, un prélèvement en fin de poste quel que soit le jour de la semaine est préconisé. Les échantillons doivent être prélevés sur tube polypropylène (10 mL d'urine), sans agent conservateur et conservés pour le transport à + 4°C (7 jours). Concernant l'AMCC, un prélèvement en fin de poste fin de semaine sera privilégié.

Biométrie

Certaines méthodes analytiques décrites dans la littérature ont été répertoriées dans le tableau ci-dessous pour les IBE retenus.

Tableau 8: Méthodes analytiques recensées pour la mesure du NMF total urinaire

	N-METHYLFORMAMIDE TOTAL URINAIRE		
	Méthode 1	Méthode 2	Méthode 3
Référence	Kawai <i>et al.</i> , 1992	He <i>et al.</i> , 2010	Will <i>et al.</i> , 2016 (DFG)
Technique d'analyse	GC-FTD ²³ Température dans le port d'injection à 200°C- 250°C	GC-MS-EI ²⁴ (Température dans le port d'injection à 220°C)	GC-MS-EI (Température dans le port à 300°C)
Standardisation (ISO/AFNOR)	Ajustement : créatinine, gravité spécifique	Ajustement : créatinine Critères d'exclusion : créatinine >3,4 g.L ⁻¹ ou <0,3 g.L ⁻¹	Ajustement : créatinine Critères d'exclusion : créatinine >3 g.L ⁻¹ ou <0,3 g.L ⁻¹
Limite de détection	non renseignée	0,5 mg.L ⁻¹	0,1 mg.L ⁻¹
Limite de quantification	non renseignée	non renseignée	0,3 mg.L ⁻¹
Zone de linéarité	non renseignée	non renseignée	0,1 – 200 mg.L ⁻¹
Préparation éventuelle de l'échantillon et sa durée	Extraction avec du méthanol	Extraction liquide avec de l'acétate d'éthyle	Thermolyse 2 h à 120°C pour transformer HMMF en NMF puis extraction avec de l'éthanol
Interférence(s) analytique(s)	non renseignées	non renseignées	Rendement : 97,4% Pas d'interférences observées
Contrôle qualité Etalon de référence	non renseignés	non renseignés	Paramètres de validation évalués selon les Guidelines Bundesärztekammer (German Medical Association)

²³ FTD : Flame thermionic detector (détecteur de flamme thermoionique)

²⁴ EI : Electron ionisation (ionisation électronique)

			Participation à des essais inter-laboratoires G-EQUAS
--	--	--	---

Tableau 9: Méthodes analytiques recensées pour la mesure de l'AMCC urinaire

N-ACETYL-S-(N-METHYLCARBAMOYL)CYSTEINE (AMCC) URINAIRE		
	Méthode 1	Méthode 2
Référence	Imbriani <i>et al.</i> , 2002	Seitz <i>et al.</i> , 2018
Technique d'analyse	HPLC ²⁵ avec détection UV@196nm	SPE-LC-MS/MS ²⁶
Standardisation (ISO/AFNOR)		Ajustement créatinine
Sensibilité		
Limite de détection	0,9 mg.L ⁻¹ calculée	0,005 mg.L ⁻¹
Limite de quantification	5 mg.L ⁻¹ (point bas de la gamme)	Non renseigné
Zone de linéarité	Jusqu'à 1 g.L ⁻¹	Non renseigné
Préparation éventuelle de l'échantillon et sa durée	SPE 95,4%+/- 1.7%	Acidification et centrifugation 10 min Online SPE
Interférence(s) analytique(s)	Négligeable (pas besoin d'étalon interne)	MS/MS avec 2 transitions + Etalon marqué
Contrôle qualité Etalon de référence	3 QC fidélité 2 QC exactitude	Utilisation d'un étalon marqué (d3) Participation au German External Quality Assurance Scheme (GEQUAS)

Du point de vue analytique, sur la base des éléments fournis dans ce document, il est recommandé d'utiliser les méthodes analytiques suivantes pour chacun des IBE, à savoir :

- la méthode décrite dans l'étude de Will *et al.* (GC-MS-EI avec température dans le port 300°C) pour le NMFT urinaire (Will *et al.*, 2016)

²⁵ High performance liquid chromatography (Chromatographie en phase liquide à haute performance)

²⁶ SPE : Solid phase extraction (extraction en phase solide)

- la méthode utilisée dans l'étude de Seitz *et al.* (SPE-LC-MS/MS) pour l'AMCC urinaire (Seitz *et al.*, 2018).

Références bibliographiques

- American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) (2017). Biological Exposure Index documentation for N,N-Dimethylformamide. Cincinnati, United States.
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) (2018). N,N-Dimethylformamide. Cincinnati, United States.
- Apel P, Rousselle C, Lange R, Sissoko F, Kolossa-Gehring M, Ougier E. (2020). Human Biomonitoring Initiative (HBM4EU) - Strategy to derive Human Biomonitoring Guidance Values (HBM-GVs) for health risk assessment. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 230 (2020) 113622.
- Brand MR, Jendrzewski JL, Henery EM, Charron AR. (2006). A Single Oral Dose of Ethanol Can Alter Transdermal Absorption of Topically Applied Chemicals in Rats. *Toxicological Sciences*, 92 (2), 349–355.
- Brugnone F, Perbellini L, Gaffuri E. (1980) N-N-dimethylformamide concentration in environmental and alveolar air in an artificial leather factory. *British Journal of Industrial Medicine*, 01 May 1980, 37(2):185-188
- Buylaert W, Calle P, De Paepe P, Verstraete A, Samyn N, Vogelaers D, Vandebulcke M, Belpaire F (1996). Hepatotoxicity of N, N-dimethylformamide (DMF) in acute poisoning with the veterinary euthanasia drug T-61. *Hum Exp Toxicol*, 15(8):607-11
- Cai, S.-X., Huang MY, Xi, LQ, Li YL, Qu JB, Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, Watanabe T, Ikeda M. (1992). Occupational dimethylformamide exposure & Health effects of dimethylformamide after occupational exposure at low concentrations. *Int Arch Occup Environ Health* (1992) 63:461-468.
- Calvert GM, Fajen JM, Hills BW, Halperin WE. (1990). Testicular cancer, dimethylformamide, and leather tanneries. *Lancet*, 336(8725):1253–4.
- Casal Lareo A and Perbellini L. (1995). Biological monitoring of workers exposed to N-N-dimethylformamide. II Dimethylformamide and its metabolites in urine of exposed workers. In *Arch Occup Environ Health*, 67:47-52
- 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. *G Ital Med Lav. May-Jul 1984;6(3-4):157-8.*
- Centers for Disease Control (CDC) (1989). Testicular cancer in leather workers—Fulton County, New York. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 38(7):105–6, 111–4.
- CDC. 2021. “Forth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals Updated Tables, March 2021, Voume Two: NHANES 2011-2016”. US. Department of Health and Human Services. p 868
- Chan AWK. (1986). Racial differences in alcohol sensitivity. *Alcohol and Alcoholism*. 21(1): 93-104.
- Chang HY, Shih TS, Leon Guo Y, Tsai CY, Hsu PC. (2004). Sperm function in workers exposed to N,N-dimethylformamide in the synthetic leather industry. *Fertil Steril Actions*, 81(6):1589-94.

- Chang HY, Tsai CY, Lin YQ, Shih TS, Lin WC. Chang HY, (2005). Total body burden arising from a week's repeated dermal exposure to N,N-dimethylformamide. *Occup Environ Med*, 62(3):151-6.
- Chen JL, Fayerweather WE, Pell S. (1988a). Cancer incidence of workers exposed to dimethylformamide and/or acrylonitrile. *J Occup Med*. 30(10):813-818.
- Chen JL, Fayerweather WE, Pell S. (1988b). Mortality study of workers exposed to dimethylformamide and/or acrylonitrile. *J Occup Med*. 30(10):819-821.
- Chen Y (2004). Induction of DNA strand breakage of human peripheral blood cells by N,N-dimethylformamide. *Chinese Journal of Health Laboratory Technology*, 14:166–8.[Chinese]
- Cheng TJ, Hwang SJ, Kuo HW, Luo JC, Chang MJ (1999). Exposure to epichlorohydrin and dimethylformamide, glutathione S-transferases and sister chromatid exchange frequencies in peripheral lymphocytes. *Arch Toxicol*, 73(4-5):282–7.
- Chivers CP. (1978). Disulfiram effect from inhalation of dimethylformamide. *Lancet*. 11; 1(8059):331.
- Cirla, AM, Pisati G, Invernizzi E, Torricelli P. (1984). Epidemiological study on workers exposed to low dimethylformamide concentrations. *G. Ital. Med. Lav*. 6: 149-156.
- Degirmenci E, Ono Y, Kawara O, Utsumi H (2000). Genotoxicity analysis and hazardousness prioritization of group of chemicals. *Water Sci Technol*, 42:125–31.
- DFG. (2006). MAK Commission. Käfferlein HU. Addendum zu N,N-Dimethylformamid. In: Drexler H, Greim H (Hrsg) *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsaquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) und Biologische Leitwerte (BLW)*, 14. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim; <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb6812d0014>
- DFG. (2017). MAK Commission. Hartwig A (Hrsg.) (2017) *N,N-Dimethylformamid. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 62. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6812d0062>
- DFG. (2019). MAK Commission Goen T, Drexler H, Hartwig A. (2019). Addendum to N,N-Dimethylformamide [N,N-Dimethylformamid, Addendum] BAT value documentation in German. doi:10.1002/3527600418.bb6812d0024
- Ding YL, Ying GX and Jin LP. (2011). Occupational DMF poisoning causes death: A case report. *Occup Health Emerg Rescue* 29: 107-108.
- Ducatman AM, Conwill DE, Crawl J (1986). Germ cell tumors of the testicle among aircraft repairment. *J Urol*, 136(4):834–6.
- Eben A, 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 Hlth* 36,243-265 (1976). 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: 255-260.
- European Chemical Agency (ECHA) (2019). Opinion of the Committee for Risk Assessment and Opinion of the committee for Socio-economic Analysis on an Annex XV dossier proposing restrictions of the manufacture, placing on the market or use of a substance within the EU, disponible via le lien : [a513b793-dd84-d83a-9c06-e7a11580f366 \(europa.eu\)](https://doi.org/10.1002/3527600418.bb6812d0024), et l'annexe du

document disponible via le lien : <https://echa.europa.eu/documents/10162/d8c8aacf-126c-81f0-2ffa-bf0abbd2fdc1> consulté en Août 2020

ECHA (2014). Background document for N,N-Dimethylformamide (DMF). Document developed in the context of ECHA's fifth Recommendation for the inclusion of substances in Annex XIV, 6 February 2014, disponible via le lien [BackgDoc DMF 20140206 pub \(europa.eu\)](#), consulté en Août 2020

Garnier R, Chataigner D, Perez-Trigalou B, Efthymiou M.L. Intoxications professionnelles par le diméthylformamide, Archives des maladies professionnelles, 1992, 53, n°2, pp. 111-120.

Goswami HK (1986). Cytogenetic effects of methyl isocyanate exposure in Bhopal. Hum Genet, 74(1):81-4.

Greim H. (1992). Occupational Toxicants. Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens, Vol.8. Wiley-VCH, ISBN 978-3527270385

Hanasono, G. K., Fuller, R. W., Broddle, W. D., and Gibson, W. R. (1977). Studies on the effects of N, N-dimethylformamide on ethanol disposition and monoamine oxidase activity in rats. Toxicology and Applied Pharmacology, 39, 461-472.

Hantson P, Galloy AC, Negri S, Esabon G, Lambiotte F, Haufroid V, Garnier R. 2010. Dimethylformamide metabolism following self-harm using a veterinary euthanasia product. Clin Toxicol (Phila);48(7):725-9.

Hastwell PW, Chai L-L, Roberts KJ, Webster TW, Harvey JS, Rees RW et al. (2006). High-specificity and high-sensitivity genotoxicity assessment in a human cell line: validation of the GreenScreen HC ADD45a-GFP genotoxicity assay. Mutat Res, 607(2):160-75.

HBM4EU, 3rd substance specific derivation of EU-wide health-based guidance value. 2021. Deliverable report D5.9; Part V.

He J, Wang P, Zhu JQ, Wu G, Ji JM, Xue Y (2010). Role of urinary biomarkers of N,N-dimethylformamide in the early detection of hepatic injury among occupational exposed workers. Int Arch Occup Environ Health, 83(4):399-406.

He J, Liu J, Kong Y, Yang W, Zhang Z (2015). Serum activities of liver enzymes in workers exposed to sub-TLV levels of dimethylformamide. Int J Occup Med Environ Health 28(2):395-98.

Hellwig J, Merkle HJ, Klimisch RJ. (1991). Studies on the prenatal toxicity of N, N-Dimethylformamide in mice, rats and rabbits. Fd. Chem. Tox. (29):193-201.

Hundley SG, Lieder PH, Valentine R, Malley LA, and Kennedy GL. (1993a). Dimethylformamide Pharmacokinetics Following Inhalation Exposure to Rats and Mice. Drug and Chem. Toxicol. 16(1), 21-52.

Hundley SG, McCooey KT, Lieder PH., Hurtt ME, and Kennedy GL. (1993b). Dimethylformamide Pharmacokinetics Following Inhalation Exposure in Monkeys. Drug and Chem. Toxicol. 16 (1), 53-79.

Hurtt ME, McCooey KT, Placke ME, Kennedy GL. (1991). Ten-day repeated-exposure inhalation study of dimethylformamide (DMF) in cynomolgus monkeys. Toxicol Lett. 59(1-3):229-37.

Imbriani M, Maestri L, Negri S, Ghittori S (2002) Measurement of urinary N-acetyl-S-(N-methylcarbamoyl)cysteine (AMCC) by high-performance liquid chromatography with direct UV detection. J Chromatogr B. 778 (1-2):231-236.

International Agency for Research on Cancer (IARC) (1999). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 71, Part Two World Health Organization, Lyon.

International Agency for Research on Cancer (Wang) (2018), Volume 115: Some chemicals. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. World Health Organization, Lyon.

Käfferlein HU and Angerer J (1999). Determination of n-Acetyl-S-(n-methylcarbamoyl)-cysteine (AMCC) in the general population using gas chromatography-mass spectrometry. *J Environ Monit* 1(5):465-469

Käfferlein HU and Angerer J. (2013). N-Acetyl-S-(N-methylcarbamoyl)-cysteine (AMCC), N-hydroxymethyl-N-methylformamide (HMMF) and N-methylformamide (NMF) in urine. In the MAK collection of occupational health and safety. Hartwig A, Drexler H. Wiley-VCH, Weinheim

Käfferlein HU, Ferstl C, Burkhart-Reichl A, Hennebrueder K, Drexler H, Bruening T, Angerer J. (2005). 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;62:330-336.

Käfferlein HU, Göen T, Müller J, Wrbitzky R., Angerer J. (2000). Biological monitoring of workers exposed to N,N-dimethylformamide in the synthetic fibre industry. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 73, 113-120

Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, Watanabe T, Cai SX, Huang MY et al. (1992). Occupational dimethylformamide exposure. 2. Monomethylformamide excretion in urine after occupational dimethylformamide exposure. *Int Arch Occup Environ Health*, 63(7):455-60.

Kennedy and Sherman (1986). Acute and subchronic toxicity of dimethylformamide and dimethylacetamide following various routes of administration. *Drug Chem Toxicol*, 1986;9(2):147-70

Kennedy GL. (2012). Toxicology of dimethyl and monomethyl derivatives of acetamide and formamide: a second update. *Crit Rev Toxicol*, 42(10):793-826.

Kenwood BM, Bagchi P, Zhang L, Chambers DM, Blount BC, De Jesus VR. (2021). Characterization of US population levels of urinary methylcarbamoyl metcapturic acid, a metabolite of N,N-dimethylformamide and methyl isocyanate, in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006 and 2011-2016. *Environ Sci Pollut Res Int*; 28: 16781-16791.

Kilo S, Göen T, Drexler H. (2016). Cross-sectional study on effects on liver and alcohol intolerance N,N-dimethylformamide (DMF). *Int Arch Occup Environ Health*. 89(8):1309-1320.

Kim KW & Chung YH. (2013). Hepatotoxicity in rats treated with dimethylformamide or toluene or both. *Toxicol Res* 29, 187-193

Kim, H.A., Kim, K., Heo, Y., Lee, S.H., Choi, H.C. (2004). Biological monitoring of workers exposed to N, N-dimethylformamide in synthetic leather manufacturing factories in Korea. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 77, 108-112.

Kimmerle G, and Machemer L. (1975). Studies with N,N-dimethylformamide for embryotoxic and teratogenic effects on rats after dynamic inhalation. *Int. Arch. Arbeitsmedizin* 34, 167-175.

- Koudela K, Spazier K (1981). Results of cytogenetic examination of persons working in an environment of increased concentration of dimethylformamide vapours in the atmosphere. *Prac Lek*, 33:121–3.
- Lauwerys RR, Kivits A, Lhoir M, Rigolet P, Houbeau D, Bouchet JP, Roels HA (1980). Biological Surveillance of Workers Exposed to Dimethylformamide and the Influence of Skin Protection on Its Percutaneous Absorption. *Int Arch Occup Environ Health* 45, 189-203 (1980).
- Lei Y, Xiao S, Chen S, Zhang H, Li H, Lu Y. (2017). N-dimethylformamide-induced acute hepatic failure: A case report and literature review. *EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE* 14: 5659-5663, 2017.
- Lelièvre B, et al. Two case-reports of intoxication with T61®, a mixture used in veterinary medicine. *Toxicologie Analytique et Clinique*. 2014;26(2):S24.
- Levin, S.M., D.B. Baker, P.J. Landrigan, S.V. Monaghan, E. Frumin, M. Braithwaite and W. Towne. (1987). Testicular cancer in leather tanners exposed to dimethyl-formamide. *Lancet* ii: 1153.
- Li MJ, Zeng T. (2019). The deleterious effects of N,N-dimethylformamide on liver: A mini-review. *Chemico-Biological Interactions* 298 (2019) 129–136.
- Liu Q, Du F, Tan L, Wang BW and Zhou YW. (2011). Occupational DMF poisoning causes death: A case report. *Chin J Forensic Med* 24: 60-61, Lobanowa, K.P. (1958): *Gig. Sanit.* 23 (5), (1958); cited in: Henschler, D.: *MAKWertbegründung Dimethylformamid*, Weinheim, (1990) (cited also in OECD SIDS, 2004).
- Lundberg I, Pehrsson A, Lundberg S, Kronevi T, Lidums V. (1983). Delayed Dimethylformamide Biotransformation after High Exposures in Rats. *Toxicol. Letters* 17, 29-34.
- Lyle WH, Spence TWM, McKinneley WM, Duckers K. (1979). Dimethylformamide and alcohol intolerance. *British Journal of Industrial Medicine*, 1979, 36, 63-66.
- Lynch DW, Placke ME, Persing RL, Ryan MJ (2003). Thirteen-Week Inhalation Toxicity of N, N-Dimethylformamide in F344/N Rats and B6C3F1 Mice. *Toxicological Sciences* 72, 347–358.
- Major, J, Hudak A, Kiss G, Jakab MG, Szaniszló J, Naray N, Nagy I, Tompa A (1998). Follow-up biological and genotoxicological monitoring of acrylonitrile-and dimethylformamide-exposed viscose rayon plant workers. *Environ. Mol. Mutagen.* 31:301-310.
- Malley LA, Slone TW Jr, Van Pelt C, Elliott GS, Ross PE, Stadler JC, Kennedy GL Jr. (1994). Chronic toxicity/oncogenicity of dimethylformamide in rats and mice following inhalation exposure. *Fundam Appl Toxicol.* 1994 Aug;23(2):268-79.
- McQueen CA, Way BM, Williams GM (1988). Genotoxicity of carcinogens in human hepatocytes: application in hazard assessment. *Toxicol Appl Pharmacol*, 96(2):360–6.
- Merkle, J. und Zeller, H.(1980). *Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.)* 30, 9, 1557-1562.
- Midorikawa K, Murata M, Oikawa S, Tada-Oikawa S, Kawanishi S (2000). DNA damage by dimethylformamide: role of hydrogen peroxide generated during degradation. *Chem Res Toxicol*, 13(4):309–15.
- Miyauchi H, Tsuda Y, Minozoe A, Tanaka S, Arito H, Tsukahara T et al. (2014). Occupational exposure to N,N-dimethylformamide in the summer and winter. *Ind Health*, 52(6):512–20.

- Mráz J, Jheeta P, Gescher A, Hyland R, Thummel K, Threadgill MD (1993). Investigation of the Mechanistic Basis of N,N-Dimethylformamide Toxicity. Metabolism of N,N-Dimethylformamide and Its Deuterated Isotopomers by Cytochrome P450 Chem. Res. Toxicol. 6, 197-207.
- Mráz J, Nohová H (1992a). Absorption, metabolism and elimination of N, dimethylformamide in humans. *Int Arch Occup Environ Health* (1992) 64:85-92.
- Mráz J, Nohová H (1992b). Percutaneous absorption of N,N-dimethylformamide in humans. *Int Arch Occup Environ Health* (1992) 64:79-83. Testing laboratory: Institute of Hygiene and Epidemiology, Srobárova 48, 100 42 Prague 10, Czechoslovakia.
- Mráz J, Turecek F. (1987). Identification of N-acetyl-S-(N-methylcarbamoyl)cysteine, a human metabolite of N,N-dimethylformamide and N-methylformamide. *J Chromatogr*: 6;414 (2): 399-404.
- Nicolas F, Rodineau P, Rouzioux GM, Tack I, Chabac S, Meram D: Fulminant hepatic failure in poisoning due to ingestion of T61, a veterinary euthanasia drug. *Crit Care Med* 18:573–575, 1990
- Nomiyama T, Nakashima H, Chen LL, Tanaka SH, Miyauchi T, Yamauchi H, Sakurai, Omae, K. (2001). 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) 74:224-228.
- Ohbayashi H, Umeda Y, Senoh H, Kasai T, Kano H, Nagano K, Arito H, Fukushima S, (2009). Enhanced hepatocarcinogenicity by combined inhalation and oral exposures to N,N-dimethylformamide in male rats. *J. Toxicol. Sci.* 34, 53–63.
- Qi C, Gu Y, Sun Q, Gu H, Xu B, Gu Q, Xiao J, Lian Y. Low-Dose N,N-Dimethylformamide Exposure and Liver Injuries in a Cohort of Chinese Leather Industry Workers. *J Occup Environ Med.* 2017, May;59(5):434-439.
- Saillenfait, AM, Payan JP, Beydon D, Fabry JP, Langonne I, Sabate JP, Gallissot F (1997). Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of N, N-dimethylformamide administered to pregnant rats. *Fund. and Appl. Toxicol.*, 39 (1), 33-43, 1997.
- Sakai T, Kageyama H, Araki T, Yosida T, Kuribayashi T, Masuyama Y (1995). Biological monitoring of workers exposed to N,N-dimethylformamide by determination of the urinary metabolites, N-methylformamide and N-acetyl-S-(N-methylcarbamoyl) cysteine. *Int Arch Occup Environ Health*, 67(2):125–9.
- Scailteur V, de Hoffmann E, Buchet J.P, Lauwerys R. (1984). Study on in vivo and in vitro Metabolism of Dimethylformamide in Male and Female Rats. *Toxicology*, 29 (1984) 221-234.
- SCOEL 2006. Recommendation from the Scientific Committee for Occupational Exposure Limits on N,N-Dimethylformamide. SCOEL/SUM/121.
- <https://www.ser.nl/api/Mfiles/DownloadFirstDocument?Id=a82bb486-811a-47c3-b095-1ce8f3c2f1ac>, downloaded 2020-10-16.
- Schettgen T, Musiol A, Kraus T (2008). Simultaneous determination of mercapturic acids derived from ethylene oxide (HEMA), propylene oxide (2-HPMA), acrolein (3-HPMA), acrylamide (AAMA) and N,N-dimethylformamide (AMCC) in human urine using liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 22(17):2629–38
- Seiji K, Inoue O, Cai SX, Kawai T, Watanabe T, Ikeda M. (1992). Increase in sister chromatid exchange rates in association with occupational exposure to N,N-dimethylformamide. *Int Arch Occup Environ Health*, 64(1):65–7.

- Seitz, M., Kilo, S., Eckert, E. et al. Validity of different biomonitoring parameters for the assessment of occupational exposure to N,N-dimethylformamide (DMF). *Arch Toxicol* 92, 2183–2193 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2219-7>
- Senoh H, Aiso S, Arito H, Nishizawa T, Nagano K, Yamamoto S, Matsushima T. (2004). Carcinogenicity and chronic toxicity after inhalation exposure of rats and mice to N,N-dimethylformamide. *J. Occup. Health* 46, 429–439.
- Shieh DB, Chen CC, Shih TS, Tai HM, Wei YH, Chang HY. (2007). Mitochondrial DNA alterations in blood of the humans exposed to N,N-dimethylformamide. *Chem Biol Interact*, 165(3):211–9.
- Sohn JH, Han MJ, Lee MY, Kang SK, Yang JS. (2005). Simultaneous determination of N-hydroxymethyl-N-methylformamide, N-methylformamide and N-acetyl-S-(N-methylcarbamoyl)cystein in urine samples from workers exposed to N,N-dimethylformamide by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal*, 37(1):165–70.
- Tomasini, M., A. Todaro, M. Piazzoni and G.F. Peruzzo (1983): [Exposure to dimethylformamide: study of 14 cases.] *Med. Lav.* 74: 217-220 (in Italian, with English abstract).
- Tong Z, Shi J, Zhu X and Zhu B: Death after exposure to dimethylformamide. (2014). A case report. *Chin J Ind Hyg Occup Dis* 32: 285-286.
- Trevisani F, Trame MR, Bernardi N. (1993). Severe hepatic failure occurring with T61 ingestion in an attempted suicide. *Dig DisSci*;38:752-6.
- Walrath J, Fayerweather WE, Gilby PG, 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.
- Wang C, Huang C, Wei Y, Zhu Q, Tian W, Zhang Q (2014). Short-term exposure to dimethylformamide and the impact on digestive system disease: an outdoor study for volatile organic compound. *Environ Pollut*, 190:133–8.
- Will W, Bader M, Göen T, Hartwig A, MAK Commission (2016). N,N-Dimethylformamide and N,N-dimethylacetamide—determination of N-methylformamide and N-methylacetamide in urine. *MAK Collect Occup Health Saf* 1:536–553. https://doi.org/10.1002/35276_00418_bi681_2e211_5b
- Wolff, PH (1972). Ethnic differences in alcohol sensitivity. *Science* 175, 449-45.
- Wrbitzky R, Angerer J (1998). N, N- Dimethylformamide influence of working conditions and skin penetration on the internal exposure of workers in synthetic textile production. *Int Arch Occup Environ Health* (1998) 71: 309-316.
- Wrbitzky R (1999). Liver function in workers exposed N, N-dimethylformamide during the production of synthetic textiles. *Int Arch Occup Environ Health* (1999) 72: 19-25.
- Wu Z, Liu Q, Wang C, Xu B, Guan M, Ye M, Jiang H, Zheng M, Zhang M, Zhao W, Jiang X, Leng S, Cheng J. (2017). A comparative benchmark dose study for N, N-Dimethylformamide induced liver injury in a Chinese occupational cohort.
- Yang JS, Kim EA, Lee MY, Park IJ, Kang SK (2000). Biological monitoring of occupational exposure to N,N-dimethylformamide—the effects of co-exposure to toluene or dermal exposure. *Int Arch Occup Environ health*, 73(7):463–70.
- Yonemoto J, Suzuki S (1980). Relation of exposure to dimethylformamide vapor and the metabolite, methylformamide, in urine of workers. *Int Arch Occup Environ Health*, 46(2):159-65.

Yoon JH, Yoo CI, Ahn YS. (2019). N,N-dimethylformamide: evidence of carcinogenicity from national representative cohort study in South Korea. *Scand J Work Environ health*, 45: 396-401.

Zhang H, Liu Q, Duan Y, Dong H and Zhou Y (2015). Chronic occupational N,N-dimethylformamide poisoning induced death: A case report. *Forensic Sci Med Pathol* 11: 584-588.

Annexe 1 : Informations générales concernant les IBE non retenus pour la dérivation de valeurs biologiques

Nom	MCVal dans le sang	
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Aucune	
Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement)	<p><u>Käfferlein et al., 2005</u> Secteur : Fibre polyacrylique [DMF]a : NR [MCVa]b: Médiane = 121.1 (21.3-464.9) nmol.g⁻¹ globin ; N= 34</p> <p><u>Kilo et al. 2016</u> Secteur : fibres synthétiques ; N=220 [DMF]a : Moy (+/- DS) = 6,2 +/- 7,6 mg.m⁻³ et Médiane (min-max) = 3,31 (0,08-46,9) mg.m⁻³ [MCVal]s : Moy = 9.42 (+/- 10.42) mg.L⁻¹ et Médiane (intervalle) = 4.84 mg.L⁻¹ (0.006-49.6) mg.L⁻¹</p>	
Concentrations dans la population générale ²⁷	NR	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	UE – SCOEL (BLV)	NR
	USA - ACGIH (BEI)	NR
	Allemagne - DFG (BAT)	NR
	Finlande - FIOH (BAL)	NR

²⁷ ou à défaut dans une population de témoins non professionnellement exposés ; 95^{ème} percentile ou à défaut la médiane ou la moyenne (nombre de personnes dans l'étude si l'information est disponible)

Name	DMF dans l'urine	
Autres substances donnant naissance à cet indicateur biologique d'exposition	Aucune	
Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement)	<p>He et al., 2010 <i>Secteur : cuir et autres résines synthétiques</i> - Groupe 1 (N=33): faible exposition [DMF]a: Min-Max = ND - < 4.55 mg.m⁻³ [DMF]u: MG (ET) = 0.26 (0.32) mg.g⁻¹ cr - Groupe 2 (N=24): Exposition modérée [DMF]a: Min-Max = 9 -19,5 mg.m⁻³ [DMF]u: MG (ET) = 0.53 (0,42) mg.g⁻¹ cr - Groupe 3 (N=22): Exposition élevée [DMF]a: Min-Max = 36,6 - 37,1 mg.m⁻³ [DMF]u: MG (ET) = 1.78 (2,79) mg.g⁻¹ cr</p> <p>Chang et al. 2004 <i>Secteur : Cuir synthétique; N= 75</i> [DMF]a : MG (+/- ET) = 1,51 (+/- 4,81) ppm (soit 4,5 [+/- 14,4] mg.m⁻³); range = 0,02–19,37 ppm (soit 0,06-58 mg.m⁻³) [NMF]u : MG (+/- ET) = 0,38 (9,21) mg.L⁻¹ ; Min-Max = 0,02-15,28 mg.L⁻¹ ; Début de poste (DP) sur 5 jours consécutifs</p>	
Facteur de conversion (avec poids moléculaire)	PM = 73 mg/mol 1 µmol.L ⁻¹ = 73.09 µg.L ⁻¹ 1 mg.L ⁻¹ = 0.014 µmol.L ⁻¹	
Concentrations dans la population générale ²⁸	NR	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	UE – SCOEL (BLV)	NR
	USA - ACGIH (BEI)	NR
	Germany - DFG (BAT)	NR
	Finland - FIOH (BAL)	NR

²⁸ ou à défaut dans une population de témoins non professionnellement exposés ; 95^{ème} percentile ou à défaut la médiane ou la moyenne (nombre de personnes dans l'étude si l'information est disponible)

Annexe 2 : Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL « INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION » (2017-2020)**Président**

M. Claude VIAU – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, Hygiène industrielle, métrologie des polluants

Membres

M. Jean-Philippe Antignac – Ingénieur de recherche (ONIRIS) – Compétences : Toxicologie analytique, Biométrie, Santé environnement – Santé publique.

M. Raphaël Delépée – Professeur des universités (Université de Caen Normandie) – Compétences : Toxicologie analytique, Biomarqueurs d'exposition, Chimie de l'environnement, Chimie analytique.

M. Robert Garnier - Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie médicale – Médecine du travail.

M, Sami HADDAD – Professeur titulaire à l'Université de Montréal – Compétences : Modélisation PBPK, toxicocinétique, exposition des polluants chimiques, IBE.

Mme Bénédicte LELIEVRE - Praticien hospitalier (CHU d'Angers) - Compétences : toxicologie, santé environnement, santé travail, surveillance biologique

M. Marcel MENGELERS – Expert en évaluation des risques (RIVM Pays-Bas) – Compétences : Biosurveillance - Evaluation des risques – toxicologie alimentaire - toxicocinétique

Mme Nolwenn NOISEL – Associée de recherche (CHJU Ste-Justine, Projet CARTaGENE, Canada) – Compétence : Biométrie, IBE, santé publique, santé environnement, santé travail, toxicologie.

M. Renaud PERSOONS – Praticien Hospitalier – (CHU Grenoble) – Compétences : Biométrie, IBE, santé publique, santé environnement, santé travail, toxicologie, évaluation des expositions

M. Alain ROBERT – Responsable du laboratoire « Surveillance Biologique de l'exposition aux Substances Organiques (INRS) – Compétences : chimie, biométrie, IBE

Mme Irène SARI-MINODIER - Médecin MCU-PH (CHU de Marseille, Aix-Marseille Université) - Compétences : Médecine du travail, toxicologie génétique, modélisation PBPK.

Mme Florence Zeman – Ingénieur de recherche (INERIS) – compétences : Toxicocinétique, modélisation PBPK, surveillance biologique, écotoxicologie, chimie.

GROUPE DE TRAVAIL « INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION » (2020-2023)

Président

M. Robert GARNIER - Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie médicale – Médecine du travail – Surveillance biologique

Vice-présidente

Mme Sophie NDAW – Chercheure en biométrie et responsable d'étude (INRS) – Compétences : Evaluation des expositions – Biométrie - Toxicologie analytique

Membres

Jean-Philippe ANTIGNAC – Ingénieur de recherche (INRAE) – Compétences : Chimie analytique - Biométrie - Biomarqueurs d'exposition - Perturbateurs endocriniens - Contaminants émergents - Santé environnement

M. Brice APPENZELLER – Chef d'unité - Human Biomonitoring Research Unit (Luxembourg Institut Health) – Compétences : Chimie analytique - Expologie - Toxicologie - Biomarqueurs d'exposition - Matrices biologiques

M. Jos BESSEMS – Chercheur senior (VITO) – Compétences : Toxicologie - Toxicocinétique - Modélisation toxicocinétique - Evaluation des risques - Biosurveillance.

M. Raphaël DELEPEE – Professeur des universités (Université de Caen Normandie) – Compétences : Toxicologie analytique - Biomarqueurs d'exposition - Chimie analytique.

M. Sami HADDAD – Professeur titulaire à l'Université de Montréal – Compétences : Modélisation PBPK - Toxicocinétique - Exposition des polluants chimiques - IBE.

Mme Nolwenn NOISEL – Professeure adjointe de clinique, Département de santé environnementale et santé au travail - École de santé publique - Université de Montréal – Compétence : Biométrie - Santé publique - Santé environnement - Santé travail - Toxicologie.

M. Nicolas VENISSE – Praticien Hospitalier en pharmacologie et toxicologie (CHU de Poitiers) – Compétences : Toxicologie - Pharmacocinétique - Toxicocinétique - Perturbateurs Endocriniens - Santé Environnementale - Bioanalyse

Mme Céline VERNET – Chargée de recherche en épidémiologie (Université Gustave Eiffel/UMRESTTE) – Epidémiologie - Environnement et santé - Perturbateurs endocriniens - Pesticides

Mme Florence ZEMAN – Ingénieur de recherche (INERIS) – compétences : Toxicocinétique - Modélisation PBPK - Surveillance biologique - Ecotoxicologie - Chimie

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE « VALEURS SANITAIRES DE REFERENCE » (CES VSR) (2021-2023)

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

Président

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue au Service de prévention et santé au travail de Corrèze et de Dordogne (SPST 19-24) – Compétences : Médecine du travail, toxicologie

Vice-président

Mme Anne MAITRE – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU de Grenoble ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations », Laboratoire TIMC, Université Grenoble Alpes – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle

Membres

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche et Directeur du Laboratoire de Toxicologie Environnementale à l'INRAE – Compétences : Toxicologie générale, Neurotoxicologie, Écotoxicologie, chimie analytique, évaluation des risques

Mme Michèle BISSON – Toxicologue Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : Pharmacien toxicologue, VTR, évaluation des risques sanitaires

Mme Céline BOTINEAU - Ingénieur de prévention du risque chimique au CEA – Compétences : Hygiène industrielle, chimie, évaluation des risques

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire - Compétences : épidémiologie

M. François CLINARD - Épidémiologiste à l'Agence Santé Publique France – Compétences : Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Programme des Monographies. Evidence Synthesis and Classification Branch. Centre International de Recherche sur le Cancer - Compétences : biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

M. Claude EMOND – Professeur associé - École de santé publique, Université de Montréal - Département de santé environnementale et santé au travail. – Compétences : Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Paris - Compétences : Toxicologie médicale, santé au travail, santé environnementale

Mme Perrine HOET – Professeur à l'Université Catholique de Louvain. IREC – Compétences : médecine du travail, toxicologie professionnelle et environnementale

M. Kevin HOGEVEEN – Toxicologue, Anses – Fougères, Toxicologie des Contaminants – Compétences : Toxicologie, génotoxicité, hépatotoxicité, toxicologie in vitro

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

M. Frédéric LIRUSSI – Professeur des Universités– Praticien Hospitalier (PU-PH) à l’UFR des Sciences de Santé & CHRU de Besançon - Compétences : Toxicologie Clinique, Toxicologie analytique, Immunité Innée, Reprotoxicité

M. Luc MULTIGNER – Directeur de recherche, INSERM U1085 - IRSET – Compétences : Épidémiologie, Perturbateurs Endocriniens, Pathologies des fonctions et des organes de la reproduction

Mme Nadia NIKOLOVA-PAVAGEAU – Conseiller médical à l’INRS – Compétences : Médecine du travail, toxicologie médicale, IBE

M. Benoît OURY – Responsable d’études à l’INRS – Compétences : Métrologie atmosphérique, Air des lieux de travail, évaluation expositions professionnelles

M. Henri SCHROEDER – Maître de Conférence à la Faculté des Sciences et Technologies de l’Université de Lorraine –Département Neurosciences et Biologie Animale et unité INSERM U1256 Nutrition, Génétique et Exposition aux Risques environnementaux - Pharmacien neurobiologiste - Compétences : Neurotoxicité, polluants Environnementaux, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l’Université de Genève - Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

M. Jérôme THIREAU – PhD, Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Physiologie animale, électrophysiologie, biologie cellulaire, cardiotoxicité

Mme Maeva WENDREMAIRE – Maître de conférences à l’Université de Bourgogne – Compétences : Toxicologie, reprotoxicité, pharmacologie, toxicologie analytique

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Farida LAMKARKACH – Cheffe de projet scientifique – Anses

Contribution scientifique

Mme Farida LAMKARKACH – Cheffe de projet scientifique – Anses

M. Matthieu MESLIN – Départ de l’Anses en mars 2022

Mme Dominique BRUNET – Cheffe d’unité - Anses

Secrétariat administratif

Mme Patricia RAYHR – Anses

Annexe 3 : Suivi des actualisations de la note d'expertise collective

Date	Version	Description de la modification
30/06/2022	01	Version pour consultation
08/12/2022	02	Version finale (pas de commentaire reçu ; ajout pour signaler la procédure de consultation et précisions sur les effets « Antabuse »)



AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex
Tél : 01 42 76 40 40
www.anses.fr — [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)