

1
2
3 **EXPERTISE COLLECTIVE :**
4 **SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS**

5
6 **relatives à l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des**
7 **agents chimiques en milieu professionnel**
8 **portant sur l'évaluation des indicateurs d'exposition et des recommandations**
9 **de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le**
10 **diméthylformamide (DMF)**

11 **CAS n°68-12-2**

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

14
15 **Présentation de la question posée**

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

23 La méthodologie appliquée dans le cadre du projet HBM4EU (Apel *et al.*, 2020) pour
24 l'identification des indicateurs biologiques d'exposition (IBE) d'intérêt et la proposition de valeurs
25 biologiques pour les travailleurs est en partie fondée sur la méthodologie de l'Anses (Anses,
26 2017).

27 Dans le cadre du protocole d'accord relatif à la mise en œuvre du programme de travail
28 d'expertise scientifique en matière de valeurs limites atmosphériques et biologiques pour les
29 expositions professionnelles établi en juillet 2018 entre l'Anses et la Direction générale du travail
30 (DGT), l'Anses a été saisie afin de recommander des valeurs biologiques pour le DMF, ceci afin
31 de mutualiser les ressources d'expertise engagées. Le présent document est établi pour répondre
32 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

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

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

38

39 **Contexte scientifique**

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

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

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

54

55 Définitions du CES

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

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

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

- 64 - si le corpus de données scientifiques est suffisant pour quantifier avec certitude une
65 relation dose/réponse, les valeurs limites biologiques (VLB) seront construites sur la
66 base de données sanitaires (absence d'effet pour les substances à seuil ou niveaux
67 de risque pour les substances cancérigènes sans seuil) ;
- 68 - en l'absence de telles données, pour les substances à seuil d'effet, la VLB sera
69 calculée sur la base de la concentration attendue de l'IBE lorsque le travailleur est
70 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.

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

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

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

85

86 **Organisation de l'expertise**

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

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

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

96

97 **Prévention des risques de conflits d'intérêts**

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

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

102

103 **Description de la méthode**

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

108 A cet effet, une revue des études fournies par les rapports du CIRC (CIRC, 2018), de l'ECHA
109 (ECHA, 2019), de l'ACGIH (ACGIH, 2017 and 2018), de la DFG (DFG, 2006 et 2019) ainsi que
110 du SCOEL (SCOEL, 2006) a été conduite avec une recherche des études plus récentes sur les
111 bases de données suivantes: Medline, Scopus. Les articles scientifiques retenus pour l'évaluation
112 des données de suivi biologique du DMF ont été recensés à partir notamment des mots clés

113 suivants : « Dimethylformamide », « DMF », « guidance value », « toxicity reference value
114 (TRV) », « biomarker of exposure », « biomonitoring », « toxicokinetic*», « health effects »,
115 « liver », « carcinogenicity », « reprotoxic effects ».

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

119

DOCUMENT pour CONSULTATION

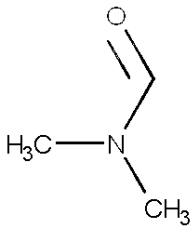
120 **Résultat de l'expertise collective**

121

 122 **Information générale**

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

 125 **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 |

126

 127 **Utilisations**

 128 Le DMF est utilisé pour de nombreuses applications dans l'industrie chimique. En Europe, ce
 129 solvant est produit et/ou importé à hauteur de 10 000-100 000 tonnes par an³.

 130 Il est principalement utilisé comme solvant industriel dans la synthèse de produits chimiques
 131 (pharmaceutiques et phytosanitaires) mais aussi pour la production de textiles enduits de

³ Site de l'ECHA: consulté le 31 mars 2020

132 polyuréthane (cuir artificiel, vêtements de pluie et de protection, chaussures, housses de matelas
133 médicaux, films d'incision chirurgicale, etc.). Le DMF est également utilisé comme solvant dans
134 la production de fibres synthétiques et dans d'autres applications (dans l'industrie électronique,
135 comme stabilisateur dans les conteneurs d'acétone), comme solvant de nettoyage en particulier
136 comme anti-graffiti, comme intermédiaire de synthèse, comme produit chimique de laboratoire,
137 etc. (ECHA, 2014).

138

139 **Classifications CLP et CIRC**

140 Selon la réglementation européenne⁴, le DMF fait l'objet d'une classification harmonisée et est
141 classé toxique pour la reproduction de catégorie 1B (mention de danger : H360D : peut nuire au
142 fœtus); il est également classé nocif par contact cutané et par inhalation (H312 et H332) et irritant
143 pour les yeux (H319).

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

146

147 **Données de toxicocinétique**

148

149 **Absorption**

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

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

153

154 *Inhalation*

155

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

162 Chez l'animal, des singes *cynomolgus* (mâles et femelles) ont été exposés au DMF par inhalation
163 (corps entier) à des concentrations de 30, 100 ou 500 ppm (90, 300 ou 1500 mg.m⁻³) pendant 6
164 heures par jour, 5 jours par semaine durant 13 semaines. L'aire sous la courbe (AUC⁵) des
165 concentrations plasmatiques de DMF a augmenté de 19 à 37 fois chez les singes mâles et encore
166 plus (35 à 54 fois) chez les femelles lorsque les concentrations atmosphériques ont quintuplé (de
167 100 à 500 ppm) (Hundley *et al.*, 1993b). Chez le rat et la souris, les valeurs d'AUC et les pics

⁴ 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

⁵ Aire sous la courbe (Area under the Curve)

168 plasmatiques après une seule exposition à 500 ppm étaient supérieurs aux valeurs respectives
169 chez les singes après une exposition similaire (Hundley *et al.*, 1993a).

170

171 *Cutanée*

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

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

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

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

202

203 *Orale*

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

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

209

210 **Distribution**

211 Chez l'Homme, il existe peu de données.

212 Chez l'animal, les concentrations de DMF et de son produit de biotransformation, le N-
213 méthylformamide (NMF), ont été mesurées dans le sang et dans les tissus de rats exposés aux
214 vapeurs de DMF (Lundberg *et al.*, 1983). Le DMF et le NMF étaient distribués de manière assez
215 uniforme dans les différents tissus, le sang et les reins ayant généralement les concentrations les
216 plus élevées. Dans certaines études, les auteurs ont constaté que le DMF était capable de
217 traverser le placenta chez des rattes gravides après exposition par inhalation (Sheveleva *et al.*,
218 1977; Shumilina, 1991, cités dans OMS, 2001). Dans l'étude de Saillenfait *et al.* (Saillenfait *et al.*,
219 1997), les niveaux de DMF dans les tissus embryonnaires et fœtaux étaient presque les mêmes
220 que ceux du plasma maternel (respectivement, jusqu'à 8 et 24 heures) mais étaient plus élevés
221 par la suite.

222

223 **Métabolisation**

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

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

232 La N-acétyl-S-(N-méthylcarbamoyl)cystéine (AMCC) est un autre métabolite formé après
233 exposition au DMF (Mráz et Tureček, 1987). L'AMCC est le produit final de la dégradation
234 enzymatique du S-(N-méthylcarbamoyl)glutathion. Ce dernier est formé par la réaction entre le
235 glutathion et un intermédiaire métabolique réactif, probablement l'isocyanate de méthyle (MIC)
236 (Mráz et Nohová, 1992a ; Mráz et Turecek, 1987). Ce métabolite réactif résulte du catabolisme
237 du DMF et/ou de l'HMMF), catalysé par le CYP2E1. Contrairement à ce qui est observé chez les
238 rongeurs, l'AMCC est un métabolite majoritaire du DMF chez l'Homme (Mráz *et al.*, 1989) (cf.
239 Figure 1). De plus, après exposition au DMF, le MIC peut former un adduit à l'hémoglobine, la N-
240 méthylcarbamoylvaline (MCVal) à la position N-terminale des chaînes de globine (Angerer *et al.*,
241 1998 ; Käfferlein et Angerer, 2001). Un autre adduit a également été identifié (Nε-(N-
242 méthylcarbamoyl)lysine) dans des échantillons de globine de sujets exposés professionnellement
243 au DMF (Mráz *et al.*, 2006).

244 Plusieurs études indiquent que le métabolisme du DMF est saturable (Hundley *et al.*, 1993a et
245 1993b; Greim *et al.*, 1992).

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

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

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

264 Le DMF a des effets antabuse⁶ bien documentés (Chivers *et al.*, 1978, Lyle *et al.*, 1979 ; DFG,
265 2006, Kilo *et al.*, 2016) : la consommation d'alcool dans les jours suivant une exposition au DMF
266 est mal tolérée. Les effets antabuse sont imputables à l'accumulation d'acétaldéhyde, par
267 inhibition des aldéhyde-déshydrogénases (AIDH). La survenue d'un effet antabuse pendant
268 plusieurs jours après une exposition au DMF indique que celui-ci est un inhibiteur persistant de
269 l'AIDH.

⁶ effets antabuse : 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)

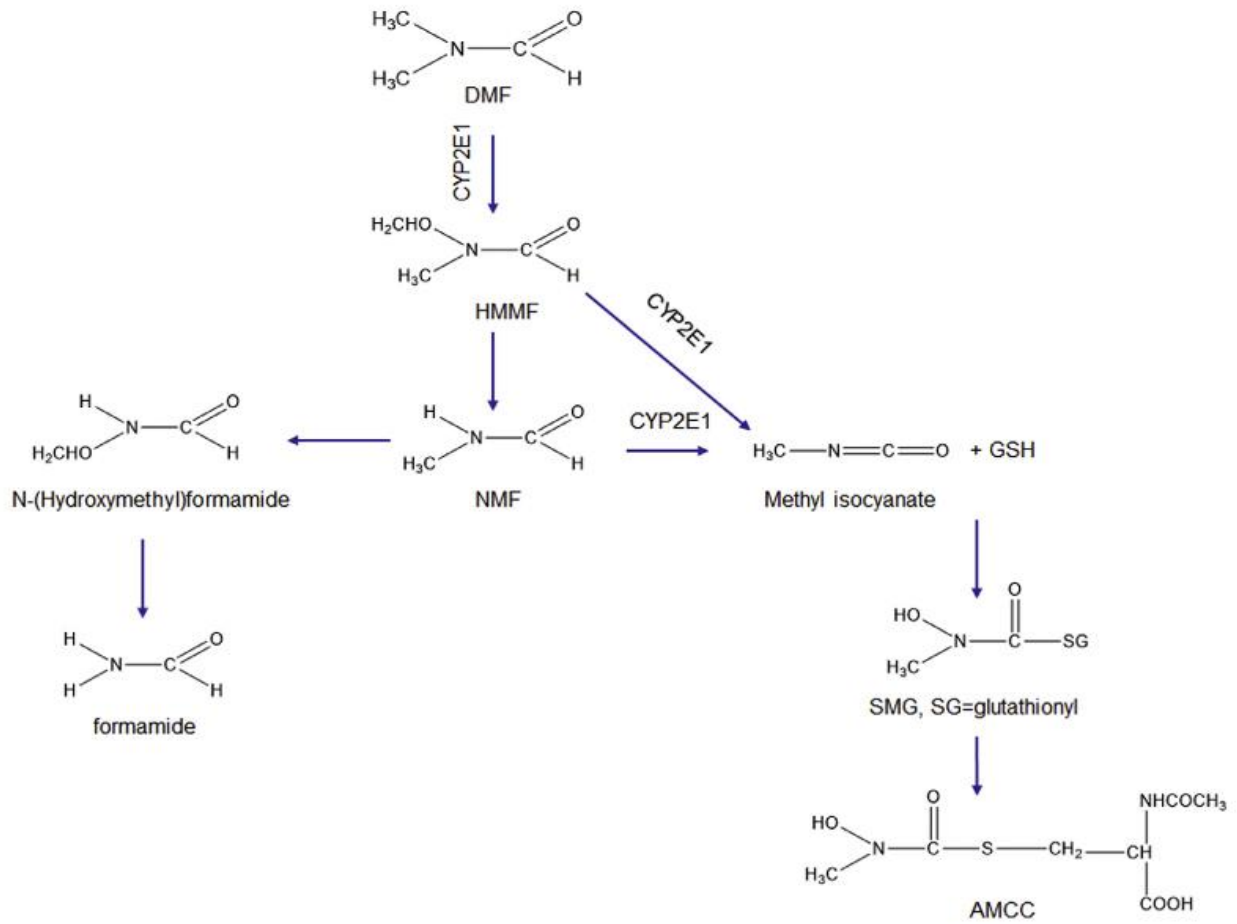


Figure 1: Métabolisme du DMF (d'après Li *et al.*, 2019)

270
271
272
273

DOCUMENT PRO

274 **Excrétion**

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

276 Chez l'Homme, après exposition de 9 volontaires à 30 mg.m⁻³ de DMF pendant 8 heures, le NMfT
277 représentait environ 22 % de la dose absorbée par voie respiratoire tandis que le HMMF et
278 l'AMCC en représentaient environ 13 % chacun et le DMF environ 0,3 % (Mràz et Nohovà,
279 1992a). D'autres études ont confirmé que l'HMMF était le métabolite urinaire le plus abondant
280 chez l'Homme (Sohn *et al.*, 2005) mais les techniques analytiques usuelles ne permettent pas de
281 le différencier du NMF. Il n'existe pas d'études évaluant l'élimination dans l'air exhalé.

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

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

302 Chez l'animal, Hundley *et al.* (Hundley *et al.*, 1993) ont exposé des singes à 30, 100 ou 500 ppm,
303 6 heures par jour, 5 jours par semaine sur une période de 13 semaines (exposition corps entier).
304 Les auteurs ont rapporté que les demi-vies plasmatiques estimées variaient de 1 à 2 heures pour
305 le DMF et de 4 à 15 heures pour le NMfT (Hundley *et al.*, 1993). Le DMF a été rapidement converti
306 en NMF après des expositions de 30 ppm avec des concentrations plasmatiques de NMF
307 supérieures aux concentrations plasmatiques de DMF dès 0,5 heure.

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

313

314 **Données de toxicologie**

315 Il apparaît que le principal organe cible après une exposition aiguë et chronique au DMF est le
316 foie, aussi bien chez l'Homme que chez l'animal. Les études expérimentales rapportent un
317 NOAEL⁷ et un LOAEL⁸ pour les effets hépatiques dans l'espèce la plus sensible (le rat) de 12
318 mg/kg pc/j et 60 mg/kg pc/j respectivement pour la voie orale et 25 et 100 ppm pour l'inhalation
319 (DFG, 2006).

320

321 **Toxicité aiguë**

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

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

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

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

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

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

⁷ No observed adverse effect level (Dose maximale sans effet néfaste observé)

⁸ Lowest observed adverse effect level (dose minimale entraînant un effet néfaste observé)

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

355 Les DL₅₀ du DMF sont de 3010 mg/kg pc et 6019 mg/kg pc pour la voie orale, respectivement
356 chez le rat et la souris (ECHA⁹, 2021 ; Kennedy *et al.*, 2012). La DL₅₀ par voie cutanée est
357 supérieure à 3160 mg/kg chez le rat et la CL₅₀, supérieure à 5900 mg.m⁻³, dans la même espèce
358 (ECHA, 2021). L'ECHA a conclu que le DMF avait une faible toxicité aiguë chez l'animal.

359

360 Irritation

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

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

374

375 Toxicité chronique

376 Les principaux effets de l'exposition répétée au DMF sont hépatotoxiques. He *et al.* (He *et al.*,
377 2010) ont observé que le DMF pouvait déclencher une hépatite toxique aiguë mais également
378 des lésions hépatiques chroniques telles que la cirrhose hépatique. Plus récemment, Wu *et al.*
379 (Wu *et al.*, 2017) ont signalé que les atteintes hépatiques les plus courantes chez les travailleurs
380 exposés au DMF sont une cytololyse, la fibrose et la cirrhose. Outre les effets hépatiques, la toxicité
381 chronique du DMF se caractérise par un effet antabuse, des douleurs abdominales, des nausées
382 et des céphalées (Kilo *et al.*, 2016). Dans les publications, l'exposition au DMF est principalement
383 évaluée via des mesures de DMF dans l'air et/ou la biosurveillance, principalement le dosage du
384 NMfT et celui l'AMCC dans l'urine, moins souvent par la mesure des adduits à l'hémoglobine.
385 L'exposition externe n'est pas toujours systématiquement associée à la survenue d'effets sur la
386 santé (He *et al.*, 2010).

387

388 Effet hépatique

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

⁹ 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

394 Les enzymes hépatiques sont libérées par les cellules altérées ou endommagées. Les enzymes
 395 situées à l'intérieur (la gamma-glutamyltransférase ou γ GT) ou à proximité (l'alanine
 396 aminotransférase ou ALT) de la membrane cellulaire sont libérées plus tôt au cours des lésions
 397 des cellules hépatiques tandis que les enzymes situées par exemple dans les mitochondries
 398 (l'aspartate aminotransférase ou AST) sont libérées lorsque les dommages sont plus importants
 399 (Kilo *et al.*, 2016). Selon la commission MAK (DFG, 2006), une augmentation des transaminases
 400 AST et ALT, dans le sérum, est un paramètre pertinent pour détecter les effets hépatotoxiques
 401 du DMF. Les résultats sont cohérents dans toutes les études conduites en milieu professionnel,
 402 avec des augmentations des enzymes hépatiques sériques observées à des concentrations
 403 atmosphériques de DMF inférieures à 10 ppm (Catenacci *et al.*, 1984; Lauwerys *et al.*, 1980;
 404 Yonemoto *et al.*, Suzuki, 1980; Qi *et al.*, 2017; Cai *et al.*, 1992 ; Sakai *et al.*, 1995 ; He *et al.*,
 405 2015).

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

410 Lauwerys *et al.* (Lauwerys *et al.*, 1980) ont mesuré les concentrations de NMfT en début et en fin
 411 de poste de travail chaque jour d'une semaine de travail, dans les urines de 22 travailleurs
 412 exposés au DMF dans une usine de production de fibres acryliques et dans celles de 28 témoins.
 413 Chez les mêmes salariés, ils ont mesuré les concentrations sériques des enzymes hépatiques
 414 en début et fin de la semaine. Ils ont observé qu'il n'y avait aucun effet sur les concentrations
 415 d'enzymes hépatiques chez les travailleurs présentant des concentrations de 40-50 mg.g^{-1} de
 416 créatinine (cr) de NMfT mesurées sur une semaine de travail de cinq jours consécutifs. Les
 417 auteurs ont néanmoins souligné que les critères de sélection (non précisés) en début d'emploi
 418 étaient assez stricts et pouvaient donc conduire à un biais de recrutement, ce qui implique que
 419 leurs résultats ne sont pas extrapolables à l'ensemble des travailleurs exposés au DMF (ACGIH,
 420 2017).

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

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

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

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

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

450 He *et al.* (He *et al.*, 2010) ont également mesuré les concentrations d'enzymes hépatiques
451 sériques (ALT, AST, γ GT) et les métabolites NMfT et AMCC chez 79 salariés d'une entreprise
452 de production de cuir artificiel (prélèvements urinaires en fin de poste et fin de semaine de travail).
453 Pour le NMfT, il n'a été observé aucune différence de fréquence des anomalies des enzymes
454 hépatiques lorsque les travailleurs étaient divisés en deux groupes en fonction de la concentration
455 urinaire de NMfT (NMfT urinaire $<$ et $\geq 15 \text{ mg.g}^{-1} \text{ cr}$). Un cas d'anomalie des enzymes hépatiques
456 était défini comme l'élévation d'au moins une des enzymes par rapport aux valeurs de référence
457 chez un sujet (AST 0-40, ALT 0-45, γ GT 8-30 U.L⁻¹). Les anomalies des enzymes hépatiques
458 étaient significativement plus fréquentes dans le groupe le plus exposé, lorsque les travailleurs
459 étaient divisés en deux groupes en fonction de la concentration urinaire d'AMCC (AMCC urinaire
460 $<$ et $\geq 40 \text{ mg.g}^{-1} \text{ cr}$) (He *et al.*, 2010).

461 Dans une autre étude, les concentrations sériques des enzymes hépatiques (ALT, AST, γ GT) et
462 la concentration urinaire d'AMCC (horaire de prélèvement non précisé) ont été mesurées chez
463 72 salariés exposés et chez 72 témoins. La concentration moyenne d'AMCC était de $28,32 \text{ mg.L}^{-1}$
464 ($\pm 8,07 \text{ mg.L}^{-1}$) chez les personnes exposées et de $2,21 \text{ mg.L}^{-1}$ ($\pm 0,47 \text{ mg.L}^{-1}$) chez les témoins
465 et 9 travailleurs exposés avaient une concentration urinaire d'AMCC supérieure à 40 mg.L^{-1} . Les
466 concentrations sériques de chacune des trois enzymes hépatiques et la proportion de travailleurs
467 avec au moins une enzyme dont l'activité était élevée étaient significativement augmentées chez
468 les travailleurs exposés (valeurs de référence : AST et ALT = 0-40, γ GT = 7-32 U.L⁻¹).

469 Wu *et al.* (Wu *et al.*, 2017) ont mesuré les concentrations de NMfT et AMCC dans les urines de
470 698 travailleurs exposés au DMF et de 188 témoins ; Chez les mêmes individus, ils ont
471 simultanément mesuré les concentrations sériques d'ALT, AST et γ GT, ainsi que les adduits
472 MCVa à l'hémoglobine. Quand l'existence d'une atteinte hépatique était définie comme
473 l'élévation de la concentration sérique d'au moins une des 3 enzymes (valeurs de référence :
474 AST et ALT = 0-45, γ GT = 8-58 U.L⁻¹), des atteintes hépatiques étaient plus fréquemment
475 observées chez les exposés que chez les témoins. Après stratification des expositions en 4
476 groupes en fonction des concentrations du métabolite considéré (témoins et 3 groupes de tailles
477 égales et de concentrations croissantes) il existait une forte relation dose-réponse entre les
478 concentrations médianes de NMfT, d'AMCC et de MCVa dans chacun des groupes d'exposition
479 homogène et les concentrations sériques d'enzymes hépatiques. Les auteurs ont également noté
480 que les hommes présentaient des concentrations sériques d'enzymes hépatiques
481 significativement plus élevées que les femmes. Cette différence persistait après ajustement sur
482 l'intensité et la durée d'exposition, le tabagisme, la consommation de boissons alcoolisées et
483 l'âge. Le NMfT était le métabolite le mieux corrélé aux variations des concentrations des enzymes
484 hépatiques. Six modèles ont été utilisés pour le calcul des BMDL₁₀ de chacun des indicateurs
485 biologiques d'exposition. Les valeurs calculées en retenant, pour chacun des indicateurs, celle
486 correspondant au modèle s'ajustant le mieux aux données, étaient de 14 mg.L^{-1} , 155 mg.L^{-1} et
487 $93,3 \text{ nmol.g}^{-1} \text{ Hb}$, respectivement pour le NMfT, l'AMCC et les adduits MCVa. Chez les hommes,

488 les valeurs correspondantes étaient de 10,9 mg.L⁻¹, 119 mg.L⁻¹ et 97 nmol.g⁻¹ Hb. Les femmes
 489 incluses dans la cohorte étaient trop peu nombreuses pour que des valeurs spécifiques soient
 490 calculables.

491

492 **Effet « antabuse »¹⁰**

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

496 Les individus de type asiatique ont en moyenne une activité augmentée de leur alcool-
 497 déshydrogénase et surtout une activité diminuée de leur aldéhyde-déshydrogénase, par
 498 comparaison avec les individus de type caucasien (Wolff, 1972). Cela les rend moins tolérants à
 499 l'alcool. Wolff a rapporté que 83 % des sujets d'Asie de l'Est (Japonais, Taiwanais et Coréens),
 500 après avoir bu de petites quantités d'alcool, avaient répondu par une rougeur faciale visible et
 501 marquée. En revanche, un seul des 34 sujets caucasiens présentait des rougeurs visibles (Wolff,
 502 1972). Ainsi, les effets « antabuse » rapportés dans les études conduites en milieu de travail
 503 doivent être interprétés à la lumière des différences de sensibilité à l'alcool (basées sur les
 504 polymorphismes génétiques des enzymes alcool déshydrogénase et aldéhyde déshydrogénase)
 505 (Chan, 1986).

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

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

524

525 **Troubles gastro-intestinaux**

526

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

¹⁰ « Antabuse » est le nom commercial américain du disulfirame

530 Dans une usine chinoise de production de polyuréthanes, Cai *et al.* ont comparé les plaintes de
531 318 travailleurs exposés au DMF (≤ 7 ppm) et de 143 témoins. Ils ont observé des prévalences
532 significativement augmentées des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales,
533 chez les exposés (Cai *et al.*, 1992).

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

537 De même, dans l'étude de Kilo *et al.*, déjà citée, la prévalence de l'anorexie (mais pas celles des
538 nausées-vomissements et des douleurs abdominales) était significativement augmentée chez les
539 travailleurs exposés au DMF avec des concentrations moyennes des indicateurs d'exposition
540 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
541 dans les urines et le MCV al dans le sang, par comparaison avec des témoins non exposés (Kilo
542 *et al.*, 2016).

543

544 **Chez l'animal**

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

548 Craig *et al.* ont exposé des rats F344 et des souris B6C3F1 à 0, 150, 300, 600 ou 1200 ppm de
549 DMF, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 12 semaines. Ils ont observé une
550 diminution dose dépendante du gain de poids chez les rats, statistiquement significative à
551 1200 ppm. Une augmentation de la mortalité a été observée chez les souris à la plus forte dose.
552 Une augmentation des concentrations sériques des enzymes hépatiques et des lésions
553 histologiques du foie étaient présentes à partir de 300 ppm dans les deux espèces (NOAEL : 150
554 ppm) (Craig *et al.*, 1984).

555 Senoh *et al.* ont découvert que l'exposition au DMF par inhalation (100 à 1600 ppm, 6 heures par
556 jour et 5 jours par semaine, pendant 2 semaines ou pendant 13 semaines) de rats ou de souris
557 (des deux sexes) induisait des effets nocifs sur le foie (nécrose centrolobulaire à la plus forte
558 dose, cytolyse responsable d'une élévation des concentrations circulantes d'enzymes
559 hépatiques ; augmentation du poids du foie et hypertrophie des hépatocytes centro-lobulaires
560 aux faibles doses) mais qu'aucun autre organe n'était affecté sur le plan histopathologique. Les
561 BMDL_{10} pour l'augmentation du poids du foie chez les rats et les souris et pour l'hypertrophie des
562 hépatocytes centro-lobulaires étaient respectivement de 1 ppm et 17 ppm (Senoh *et al.*, 2004).

563 Malley *et al.* ont conduit une étude sur 696 rats et 624 souris exposés (corps entier) à 0, 25, 100
564 ou 400 ppm de DMF pendant 6 heures par jour et 5 jours/semaine (pendant 18 mois chez le rat
565 et 2 ans chez la souris). Chez le rat, le DMF a entraîné une augmentation du poids relatif du foie,
566 une hypertrophie hépatocellulaire centro-lobulaire, une accumulation de
567 lipofuscine/hémossidérine dans les cellules de Kupffer à 100 et 400 ppm et une nécrose centro-
568 lobulaire uniquement à 400 ppm. Chez la souris, le DMF a conduit à une augmentation du poids
569 du foie à 100 ppm chez les mâles et à 400 ppm pour les deux sexes et une hypertrophie
570 hépatocellulaire centro-lobulaire, une accumulation de lipofuscine/hémossidérine dans les cellules
571 de Kupffer et une nécrose centro-lobulaire dans tous les groupes exposés. La dose sans effet
572 observé (NOAEL) chez le rat était de 25 ppm. Chez la souris, la dose de 25 ppm est une dose
573 minimale ayant produit des effets (LOAEL) car, à ce niveau, une hypertrophie des hépatocytes
574 et des signes discrets de cytolyse centro-lobulaire ainsi qu'une accumulation de pigments dans

575 les cellules de Kupffer étaient encore observés chez les animaux exposés 18 mois, en particulier
 576 chez les mâles (Malley *et al.*, 1994).

577 Lynch *et al.* ont exposé des rats et des souris au DMF (exposition par inhalation, corps entier)
 578 pendant 13 semaines (6 heures par jour, 5 jours/semaine) à des concentrations de 0, 50, 100,
 579 200, 400 ou 800 ppm. Ils ont également procédé à une analyse histopathologique (foie,
 580 morphologie des spermatozoïdes, cytologie vaginale (chez les deux espèces) et appareils
 581 cardiovasculaire et rénal (chez le rat). Le foie était le seul organe cible identifié; aucun
 582 changement n'a été observé dans d'autres organes ou tissus. Des lésions hépatiques
 583 microscopiques ont été rapportées chez les rats des deux sexes à des doses supérieures à 200
 584 ppm (NOAEL). Chez les souris femelles, la NOAEL était de 50 ppm en l'absence de lésions
 585 microscopiques du foie tandis que, chez les mâles, des effets (hypertrophie centrolobulaire
 586 hépatocellulaire et augmentation du poids du foie) ont été signalés à toutes les concentrations,
 587 c'est-à-dire que la LOAEL était de 50 ppm (selon les auteurs) (Lynch *et al.*, 2003).

588

589 **Génotoxicité**

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

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

- 596 - Hennebrüder et Angerer ont analysé des échantillons d'urine de 32 travailleurs
 597 masculins exposés aux vapeurs de DMF (niveau d'exposition non spécifié) et de 24
 598 témoins. Des adduits N4-(N-méthylcarbamoyl)cytosine à l'ADN ont été détectés chez
 599 10 des 32 travailleurs exposés professionnellement mais pas chez les témoins (ce type
 600 d'adduit est produit par l'exposition à l'isocyanate de méthyle qui est un métabolite
 601 intermédiaire probable du DMF) (Hennebrüder et Angerer, 2005) ;
- 602 - Chen a rapporté, de façon significative, plus de dommages à l'ADN des lymphocytes
 603 circulants (test des comètes) chez les travailleurs exposés professionnellement au DMF
 604 pendant 6 à 7 ans que chez les témoins non exposés (Chen, 2004) ;
- 605 - le potentiel d'induction des dommages à l'ADN, du DMF, a également été étudié par
 606 Shieh *et al.* Dans les leucocytes sanguins, les changements (délétion de l'ADN
 607 mitochondrial et du nombre de copies d'ADN mitochondrial) chez 13 ouvriers d'usine
 608 de cuir synthétique de sexe masculin étaient significativement plus élevés chez les
 609 sujets exposés au DMF que chez les témoins. L'étude prend en compte le tabagisme
 610 des participants, mais pas les co-expositions éventuelles (Shieh *et al.*, 2007).
- 611 - Seiji *et al.* ont rapporté une augmentation des échanges de chromatides sœurs dans
 612 les lymphocytes du sang périphérique de 22 femmes non fumeuses exposées au DMF
 613 travaillant dans une usine de fabrication de cuir synthétique pendant 1,1 à 9,9 ans. Le
 614 groupe d'exposition a été divisé en 3 sous-groupes selon les niveaux d'exposition :
 615 faible, intermédiaire et élevé. Une co-exposition à de faibles concentrations de toluène
 616 (0,9 ppm) a été signalée pour le groupe d'exposition intermédiaire. Cependant, les
 617 auteurs ont conclu qu'il semblait peu probable que le toluène joue un rôle significatif
 618 dans l'induction des taux d'échanges des chromatides sœurs chez les travailleurs
 619 étudiés. Une augmentation dose-dépendante des échanges de chromatides sœurs a
 620 été observée dans les groupes d'exposition intermédiaire et élevée. Cependant, la

621 valeur moyenne du taux d'échanges des chromatides sœurs dans le sous-groupe à
 622 faible exposition était inférieure à celle des témoins (Seiji *et al.*, 1992) ;
 623 - une augmentation de l'incidence des aberrations chromosomiques a également été
 624 observée dans deux autres études conduites en milieu professionnel (Major *et al.*, 1998;
 625 Koudela et Spazier, 1981). Major *et al.* ont également signalé des augmentations de
 626 l'aneuploïdie, des échanges de chromatides sœurs et de la synthèse d'ADN non
 627 programmée. Néanmoins, le groupe de travail du CIRC a noté que les effets
 628 génotoxiques observés dans l'étude de Major *et al.* pourraient ne pas être liés au DMF
 629 en raison d'une co-exposition à l'acrylonitrile à des concentrations élevées (Major *et al.*,
 630 1998). Dans l'étude de Koudela et Spazier, le groupe de travail du CIRC a également
 631 noté qu'aucune donnée sur le tabagisme et la co-exposition avec d'autres substances
 632 n'était disponible (Koudela et Spazier, 1981) ;
 633 - dans une étude de Cheng *et al.*, l'exposition au DMF n'a pas modifié la fréquence des
 634 échanges de chromatides sœurs chez les travailleurs exposés. Cependant, aucun
 635 groupe témoin non exposé n'a été utilisé et l'historique d'exposition des sujets n'a pas
 636 été rapporté (Cheng *et al.*, 1999).

637 Expérimentalement :

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

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

650

651 **Cancérogénicité**

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

656 - dans une étude chez la souris, l'exposition au DMF a augmenté l'incidence des
 657 adénomes hépatocellulaires, des carcinomes hépatocellulaires et de l'agrégat
 658 adénomes et carcinomes hépatocellulaires + hépatoblastomes, chez les mâles et les
 659 femelles avec une relation dose-effet. La seconde étude conduite chez la souris est
 660 négative ;
 661 - une augmentation dose-dépendante de l'incidence des adénomes hépatocellulaires,
 662 des carcinomes hépatocellulaires et de l'agrégat adénomes et carcinomes
 663 hépatocellulaires a été observée chez les rats des deux sexes dans une étude par
 664 inhalation chez le rat. La seconde étude conduite par inhalation chez le rat est négative.
 665 Dans l'étude combinant les voies respiratoire et orale, l'exposition au DMF a augmenté
 666 l'incidence des adénomes hépatocellulaires et de l'agrégat adénomes et carcinomes

667 hépatocellulaires. Une augmentation de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires a
 668 été observée dans le groupe traité par voie orale seulement.

669
 670 Le CIRC considère qu'il y a des preuves limitées de la cancérrogénicité du DMF chez l'Homme
 671 sur la base de 3 publications (CIRC, 2018) :

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

688 Plus récemment, postérieurement à la dernière évaluation du CIRC, les résultats d'une étude de
 689 cohorte coréenne ont été publiés (Yoon JH et al., 2019). La cohorte était constituée de 11 953
 690 travailleurs avec une ou plusieurs mesures de NMfT urinaires, entre 2001 et 2004, pour la
 691 biosurveillance de leur exposition professionnelle au DMF. Leur mortalité a été comparée aux
 692 données de mortalité de l'Office national des statistiques coréen et a été suivie pour la mortalité
 693 par cancer, entre 2000 et 2011. L'exposition au DMF a été estimée comme faible, moyenne ou
 694 élevée, selon les concentrations de NMfT dans l'urine (inférieure à 7,5 mg.L⁻¹, entre 7,5 et 15
 695 mg.L⁻¹ ou supérieure à 15 mg.L⁻¹, respectivement). La mortalité globale par cancer était
 696 significativement élevée dans les groupes d'exposition moyenne et élevée avec des rapports de
 697 risque, ou Hazard Ratio, ajustés (HRadj) de 2,72 (IC à 95 % : 1,09–6,81) et 2,41 (IC à 95 % 1,03-
 698 5,66), respectivement. Les HRadj étaient également significativement élevés pour le cancer du
 699 poumon dans le groupe à exposition moyenne (HRadj = 14,36, IC à 95 % 1,41–146,86) et pour
 700 le carcinome hépatocellulaire dans le groupe à forte exposition (HRadj = 3,73, IC à 95 % 1,05-
 701 13,24). Compte tenu du fait que l'évaluation de l'exposition n'a été que transversale et sur une
 702 courte période, que la durée d'exposition cumulée de chaque travailleur est inconnue et que les
 703 principaux facteurs de confusion, notamment la consommation d'alcool et le tabagisme, n'ont pas
 704 été pris en compte, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

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

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

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

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

721

722 **Effet sur la reproduction**

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

725 Chez l'Homme, l'étude de Chang *et al.* sur 12 travailleurs d'une usine de cuir synthétique exposés
726 au DMF a montré que les travailleurs exposés au DMF présentaient une réduction de la mobilité
727 des spermatozoïdes par rapport aux 8 témoins. Cette diminution était proportionnelle à la
728 concentration urinaire de NMfT mais pas à la concentration de DMF dans l'air. Cependant,
729 compte tenu de la petite taille du groupe, et du fait que le nombre de sujets exposés au DMF et
730 ayant consommé de l'alcool (8/12 ; 66,7 %) était significativement supérieur à celui des témoins
731 (3/8 ; 37,5 %), ces résultats doivent être considérés avec précaution (Chang *et al.*, 2004).

732 Chez l'animal, de nombreuses études menées sur des rongeurs ont démontré les effets du DMF
733 sur la fertilité et le développement. En général, l'embryo/foetotoxicité a entraîné une réduction du
734 poids corporel des petits et une réduction du nombre et de la taille des portées tandis que la
735 tératogénicité a entraîné diverses malformations squelettiques (en particulier, crânio-faciales et
736 du sternum). Chez le rat, l'embryo/foetotoxicité est apparue principalement à des doses ou
737 concentrations toxiques pour la mère et la tératogénicité n'a pas non plus été rapportée en
738 l'absence de toxicité maternelle. Cependant, chez la souris et le lapin, une embryo/foetotoxicité
739 et/ou des signes de tératogénicité ont été observés à des doses ne générant pas de toxicité
740 maternelle. Sur la base de ces résultats, le RAC (*Risk Assessment Committee* ou comité
741 d'évaluation des risques de l'ECHA) a conclu que le DMF était responsable de troubles de
742 développement du squelette des trois espèces, le lapin étant l'espèce la plus sensible à la toxicité
743 du DMF pour le développement (ECHA, 2019). Dans les études par voie orale et pour l'espèce
744 la plus sensible, la NOAEL pour les effets sur la fertilité est de 219 mg/kg pc/j chez la souris (Fail
745 et al, 1998) et la NOAEL pour les effets sur le développement de 44,1 mg/kg pc/j chez le rat
746 (Markle et Zeller, 1980). Dans les études de toxicité par voie respiratoire, la LOAEC¹¹ pour les
747 effets sur le développement est de 150 ppm chez le lapin (Hellwig et al, 1991; ECHA 2019) avec
748 une NOAEC¹² de 50 ppm. Dans les études d'exposition par voie cutanée, il n'a pas été possible
749 d'identifier une NOAEL mais une LOAEL de 94 mg/kg pc/j chez le rat (Hellwig *et al.*, 1991). Selon
750 le RAC la transposabilité à l'Homme des effets observés chez l'animal est plausible (ECHA,
751 2019).

752

¹¹ *Lowest observed adverse effect concentration* (concentration minimale entraînant un effet néfaste observé)

¹² *No observed adverse effect concentration* (Concentration Maximale sans effet néfaste observé)

753 **Revue des valeurs existantes en milieu professionnel**

 754 Les tableaux ci-dessous (Tableau 2 et Tableau 3) présentent les valeurs atmosphériques (VLEP
 755 et DNEL¹³) et biologiques dérivées pour une utilisation en milieu professionnel, à partir d'une
 756 évaluation scientifique par des organismes reconnus. Le détail de leurs constructions est
 757 également présenté dans ces tableaux.

758

 759 **Tableau 2 : Revue des valeurs atmosphériques dérivées par des agences ou organismes**
 760 **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 & Cirila 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 allométrique | |

¹³ Derived No Effect Level ou niveau dérivé sans effet en français

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | <i>Etude expérimentale chez le lapin</i> | | | NOAEC x 6/8 x 6.7/10m ³ = 75.4 2- Ajustement variabilité inter et intra espèce : Human NOAEC/(FA _H *FA _A) = 75.4 / (2.5x5) |
|--|--|--|--|--|

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

764
 765 **Tableau 3: Revue des valeurs biologiques dérivées par des agences ou organismes nationaux ou**
 766 **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 [NMF] _t 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 [NMF] _t 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 [NMF] _t 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 |
|--|--|--|--|---|

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

769 **Choix des indicateurs biologiques d'exposition et d'effet**

770

771 **Les indicateurs biologiques d'exposition potentiels**

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

772

773 **DMF urinaire**

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

779

780 **NMF total urinaire**

781 L'excrétion du NMFt dans l'urine, qui est la somme du HMMF et du NMF, a une courte demi-vie
782 (4 heures). Par conséquent, la concentration de NMFt urinaire représente l'exposition d'une
783 journée de travail et l'échantillon doit donc être prélevé en fin de poste de travail ou à la fin d'une
784 exposition de quelques heures. Cependant, il faut noter que l'élimination du NMFt peut être
785 retardée après absorption cutanée, comme l'ont démontré Mráz et Nohová. De plus, un retard
786 d'excrétion est également observé après la consommation d'alcool qui inhibe la transformation
787 métabolique du DMF (Mráz et Nohová, 1992).

788

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

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

804

805 **AMCC urinaire**

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

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

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

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

828

829 **MCVal dans le sang**

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

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

837 La stabilité des adduits MCVal (par rapport aux IBE décrits précédemment) est très importante
838 dans certains scénarios d'évaluation des risques (exposition épisodique ou irrégulière, riverains

839 d'usines ou travailleurs ayant récemment perdu ou quitté leur emploi). En effet, des lésions
840 hépatiques sont parfois découvertes des jours ou des semaines après une forte exposition au
841 DMF. Ainsi, Wu *et al.* ont observé 5 travailleurs présentant des activités enzymatiques hépatiques
842 anormales associées à de faibles niveaux de NMfT mais à une concentration élevée de MCVaI,
843 traduisant une exposition forte mais qui avait cessé le jour des prélèvements de sang et d'urine
844 (Wu *et al.*, 2017).

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

847 Seitz *et al.* ont signalé une corrélation entre les niveaux de MCVaI chez les travailleurs et la
848 concentration de DMF dans l'air¹⁴.

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

852

853 **Formamide urinaire**

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

860

¹⁴ 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 ; $r^2=0,548$; $p<0,05$)

861 **Avantages et limites de chaque IBE**

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

863

864

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 | 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 |

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

866 Choix des IBE

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

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

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

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

886

887 **Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés**
 888 **comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés**
 889

| 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 et al., 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 et al., 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 et al., 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 et al., 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> |

| | |
|--|---|
| <p>Concentrations mesurées chez des professionnels exposés ou des volontaires (avec les expositions et moments de prélèvement)</p> | <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 [NMFt]u : Med = 6,44 mg.L⁻¹ et Moy (+/- DS) = 13,1 (+/- 19,66) mg.L⁻¹; N= 23 ; FP - Fin de semaine (FS) [NMFt]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 [NMFt]u : MG = 8,23 (3,52) mg.L⁻¹ ; FP [NMFt]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) [NMFt]u : MG (Min-Max) = 12,87 (2,80-61,40) mg.L⁻¹; N= 25 ; FP (sur 5 jours consécutifs) [NMFt]u (mg.g⁻¹ cr) = 0,936 x [DMF]a (mg.m⁻³) + 7,306; r² = 0,522 (P<0.0001) [NMFt]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 [NMFt]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 [NMFt]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 [NMFt]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 [NMFt]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 générale¹⁵</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) 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> |

890 [DMF]_a: concentration atmosphérique de DMF ; [NMF]_u: concentration urinaire de NMF total ; Med : médiane ; Min-
 891 Max : valeurs minimales et maximales ; MG : Moyenne géométrique ; ET : Ecart Type ; FP : fin de poste ; FS : Fin
 892 de semaine
 893

¹⁵ 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)

| 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> <i>Secteur : production de polyuréthanes</i> 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> <i>Secteur : Fibre polyacrylique</i> [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> <i>Secteur : cuir synthétique</i> [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> <i>Secteur : cuir synthétique</i> [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> <i>Secteur : Fibre polyacrylique</i> [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 ¹⁶ | Centers for Diseases Control, (CDC 2021) NHANES (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 |

894 [DMF]_a: concentration atmosphérique de DMF ; [AMCC]_u: concentration urinaire d'AMCC ; Med : médiane ; Min-Max :
 895 valeurs minimales et maximales ; MG : Moyenne géométrique ; ET : Ecart-type ; P95 : 95^{ème} percentile de la distribution
 896 des concentrations ; IC95 (intervalle de confiance à 95%) ; FP : fin de poste ; FS : Fin de semaine
 897

898 **Indicateurs biologiques d'effet**

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

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

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

910

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)

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

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

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

918

 919 **Tableau 5: Synthèses des études présentant des relations dose-réponse (IBE *versus* effets**
 920 **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 <i>et al.</i>, 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 <i>et al.</i>, 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 <i>et al.</i>, 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 <i>et al.</i>, 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 (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 \geq 15 mg.g⁻¹ cr.</p> <p>Augmentation des anomalies des enzymes hépatiques dans le groupe AMCC urinaire \geq 40 mg.g⁻¹ cr versus 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 (\geq) $[NMFt]_u$: BMDL₁₀ = 14 mg.L⁻¹; $[AMCC]_u$: BMDL₁₀ = 155 mg.L⁻¹ $[MCVal]$: BMDL₁₀ = = 93.3 nmol.g⁻¹</p> |

921 * Erreur probable de la part des auteurs sur les unités
 922 $[DMF]_a$: concentration atmosphérique de DMF ; $[NMFt]_u$: concentration urinaire de NFMt ; $[AMCC]_u$: concentration
 923 urinaire d'AMCC ; Med : médiane ; Min-Max : valeurs minimales et maximales ; MG : Moyenne géométrique ; ET :
 924 Ecart-type ; ND : non détecté ; FP : fin de poste ; FS : fin de semaine
 925

926
 927
 928
 929

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

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

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

| Réf | Equation [NMfT] dans l'urine | Equation [AMCC] dans l'urine |
|---|--|--|
| Lauwerys et al., 1980 | N=22 (5 jours consécutifs) (FP) $[\text{NMfT}]_{(\text{mg.g}^{-1} \text{ cr})} = 0,67 \times [\text{iDMF}]_{(\text{mg.m}^{-3} \times \text{h})} - 7,5$ (r= 0,9 p=0,001) | - |
| Yonemoto et al., 1980 | N = 9 (5 jours consécutifs) (FP) $[\text{NMfT}]_{\text{u}(\text{mg.l}^{-1})} = 0,474 \times [\text{DMF}]_{\text{a}(\text{ppm} \times \text{h})} + 0,894$ (r= 0,9 p<0.001) | - |
| Kawai et al.,1992 | N=116 (FP) $[\text{NMfT}]_{(\text{mg.L}^{-1})} = 1,65 [\text{DMF}]_{(\text{ppm})} + 1,69$ (r = 0.7, p < 0,01) $[\text{NMfT}]_{(\text{mg.g}^{-1} \text{ cr})} = 1,38 [\text{DMF}]_{(\text{ppm})} + 2$ (r = 0.67, p < 0,01) | - |
| Casal Lareo and Perbellini, 1995 | N= 52 (FP) $[\text{NMfT}]_{(\text{mg.L}^{-1})} = 1,2 \times [\text{DMF}]_{(\text{mg.m}^{-3})} + 3,6$ (r = 0,438 ; P<0,001) | - |
| Sakai et al., 1995 | N=10 (FP) $[\text{NMfT}]_{(\text{mg.g}^{-1} \text{ cr})} = 6,65 [\text{DMF}]_{(\text{ppm})} - 4,6$ (r ² = 0,89) | N= 20 FP $[\text{AMCC}]_{(\text{mg.g}^{-1} \text{ cr})} = 3,38 \times [\text{DMF}]_{(\text{ppm})} + 21$ (r= 0,43) <u>DP du jour suivant l'exposition</u> $[\text{AMCC}]_{(\text{mg.g}^{-1} \text{ cr})} = 7,06 \times [\text{DMF}]_{(\text{ppm})} + 12$ (r= 0, 69) |
| Käfferlein et al., 2000 | N= 23 (FP) $[\text{NMfT}]_{(\text{mg.L}^{-1})} = 2.727 \times [\text{DMF}]_{(\text{ppm})} + 0,73$ (r ² = 0,972 ; P<0,001) | N= 12 <u>DP- milieu semaine</u> $[\text{AMCC}]_{(\text{mg.L}^{-1})} = 6,999 \times [\text{DMF}]_{(\text{ppm})} - 0.783$ (r ² = 0,818 ; p < 0,001) |
| Yang et al., 2000 | N= 335 (FP) $[\text{NMfT}]_{(\text{mg.L}^{-1})} = 3,4191 \times [\text{DMF}]_{(\text{ppm})} + 8,6327$ (r = 0,651 ; P<0,001) $[\text{NMfT}]_{(\text{mg.g}^{-1} \text{ cr})} = 2,7346 \times [\text{DMF}]_{(\text{ppm})} + 7,9832$ (r ² = 0,566 ; P<0,001) | - |
| Imbriani et al., 2002 | N= 125 <u>DP du jour suivant l'exposition</u> $[\text{NMfT}]_{(\text{mg.g}^{-1} \text{ cr})} = 0,406 \times [\text{DMF}]_{(\text{mg.m}^{-3})} + 1,296$ (r ² = 0,363 ; P<0.0001) $[\text{NMfT}]_{(\text{mg.L}^{-1})} = 0,526 \times [\text{DMF}]_{(\text{mg.m}^{-3})} + 1,787$ | N= 125 <u>DP/FS</u> $[\text{AMCC}]_{(\text{mg.L}^{-1})} = 1,384 \times [\text{DMF}]_{(\text{mg.m}^{-3})} + 8,708$ (r ² = 0,47 ; P<0,008) $[\text{AMCC}]_{(\text{mg.g}^{-1} \text{ cr})} = 0,858 \times [\text{DMF}]_{(\text{mg.m}^{-3})} + 11,239$ (r ² = 0,253 ; P<0,0123) |

| | | |
|---------------------------|---|--|
| | $(r^2 = 0,342 ; P < 0.0001)$ FP $[NMFt]_{(mg.g^{-1} cr)} = 0,936 \times [DMF]_{(mg.m^{-3})} + 7,306$ $(r^2 = 0,522 ; P < 0.0001)$ $[NMFt]_{(mg.L^{-1})} = 1,101 \times [DMF]_{(mg.m^{-3})} + 8,744$ $(r^2 = 0,506 ; P < 0.0001)$ | 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) $[AMCC]_{(mg.g^{-1} cr)} = 0,54 \times [DMF]_{(mg.m^{-3})} + 8,19$ $(r^2 = 0,282 ; p < 0,05)$ |

936
 937 Du fait de l'importance de l'absorption cutanée du DMF, cette approche de dérivation de VLB
 938 correspondant à la VLEP-8h ne semble pas adéquate.

939
 940 **Méthodes analytiques**

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

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

953
 954
 955
 956
 957
 958
 959

960 **Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence**

961

962 Proposition de valeurs limites biologiques

963

964 **Choix de l'effet critique**

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

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

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

979 Concernant les effets cancérogènes, il faut rappeler :

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

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

987

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

989 *NMF total urinaire*

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

994

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

- 998 - la non-représentativité des sujets dans l'étude de Lauwerys *et al.* : cette étude ne rapporte aucun
999 effet sur les enzymes hépatiques de travailleurs exposés au DMF (N=22) jusqu'à 40- 50 mg.g⁻¹
1000 cr de NMfT mais les auteurs soulignent que les critères de sélection à l'embauche (non précisés
1001 dans l'article) étaient assez stricts. Selon l'ACGIH, ces critères pouvaient entraîner un biais de

1002 sélection, impliquant que les résultats pourraient ne pas être représentatifs de ceux de travailleurs
 1003 tout-venants (ACGIH, 2017).

1004 - l'incertitude quant aux effets sur le foie liée à une consommation d'alcool non prise en compte
 1005 dans deux publications de la même étude menée sur une cohorte de 126 travailleurs (Wrbitzky
 1006 et Angerer, 1998; Wrbitzky, 1999) : dans ces études, les auteurs montrent une élévation des
 1007 concentrations sériques d'enzymes hépatiques dans le groupe d'exposés (vs témoins) présentant
 1008 une concentration moyenne en NMfT dans les urines de $9,1 \text{ mg.g}^{-1} \text{ cr}$ ($14,9 \text{ mg.L}^{-1}$). Cependant
 1009 si l'on prenait en compte les différentes zones de travail dans l'entreprise, un excès de risque
 1010 d'atteinte hépatique était observé, de façon inattendue, seulement dans la zone où les expositions
 1011 étaient les plus faibles (avec une concentration moyenne de NMfT de $4,5 \text{ mg.g}^{-1} \text{ cr}$) ; ce résultat
 1012 discordant était probablement explicable par une consommation d'alcool plus importante
 1013 spécifiquement dans ce groupe. Dans les trois autres zones, aucun effet sur l'activité des
 1014 enzymes hépatiques n'était observé pour des concentrations de NMfT de 6,7, 11,6 et 16 mg.g^{-1}
 1015 cr.

1016

1017 Au final, parmi les études rapportant des relations dose-réponse entre les concentrations
 1018 urinaires de NMfT et le risque d'élévation des concentrations sériques des enzymes hépatiques,
 1019 les études suivantes sont retenues comme études clés :

1020 - une seule étude menée sur une population européenne parmi les études retenues avec
 1021 prise en compte de la consommation alcoolique : l'étude récente, n'a pas montré d'effet
 1022 hépatotoxique chez des travailleurs (N=220 travailleurs) exposés au DMF dont la
 1023 concentration urinaire moyenne de NMfT était de $7,7 \text{ mg.L}^{-1}$ (écart-type : $8,8 \text{ mg.L}^{-1}$)
 1024 comparés à un groupe témoin (N=175) (Kilo *et al.*, 2016).

1025 - les trois autres études retenues ont été conduites en Asie :

1026 • bien que l'effectif soit faible, Sakai *et al.* ne rapportent aucun effet sur les enzymes
 1027 hépatiques de l'exposition au DMF chez 10 travailleurs (suivis durant 2,5 ans) pour
 1028 une concentration moyenne de NMfT dans les urines de $24,7 \text{ mg.g}^{-1} \text{ cr}$ (Sakai *et*
 1029 *al.*, 1995) ;

1030 • He *et al.*, chez 79 travailleurs, n'ont pas retrouvé d'augmentation des
 1031 enzymatiques hépatiques chez les sujets les plus exposés lorsque les travailleurs
 1032 étaient divisés en deux groupes (concentrations supérieures ou inférieures à 15
 1033 $\text{mg.g}^{-1} \text{ cr}$) (He *et al.*, 2010);

1034 • Wu *et al.*, plus récemment, ont pu mesurer l'activité des enzymes hépatiques dans
 1035 une cohorte de 698 travailleurs exposés au DMF (vs 188 contrôles). Leurs
 1036 résultats montrent un excès d'atteinte hépatique n'apparaissant que dans le
 1037 troisième tertile de la distribution des concentrations urinaires de NMfT ($> 3,88$
 1038 mg.L^{-1} ; médiane $9,59 \text{ mg.L}^{-1}$)¹⁷ et la BMDL₁₀ pour le risque d'atteinte hépatique
 1039 était de 14 mg.L^{-1} (Wu *et al.*, 2017).

1040

¹⁷ Calculs réalisés par le GT IBE

1041 *AMCC urinaire*

 1042 Les données concernant l'AMCC urinaire montrent que cet IBE est pertinent car, d'une part, il
 1043 permet d'évaluer l'exposition cumulée des jours précédents et, d'autre part, il est lié à la formation
 1044 du MIC, métabolite à l'origine des effets hépatotoxiques.

 1045 Les études présentant des relations entre la concentration urinaire d'AMCC et les effets sur le
 1046 foie sont moins nombreuses que pour le NMf total et présentent également des résultats moins
 1047 cohérents.

 1048 Cependant, les études sélectionnées comme études clés pour le calcul d'une VLB pour le NMfT,
 1049 peuvent être considérées comme pertinentes pour la dérivation d'une VLB pour l'AMCC :

- 1050 - l'étude européenne de Kilo et al., réalisée sur un grand nombre de sujets (220 exposés
-
- 1051 versus 175 témoins), n'a pas mis en évidence d'effet sur les enzymes hépatiques alors
-
- 1052 que la concentration moyenne d'AMCC dans les urines des travailleurs exposés était de
-
- 1053
- $9,4 \text{ mg.g}^{-1} \text{ cr}$
- (écart-type :
- $10,4 \text{ mg.g}^{-1} \text{ cr}$
-) (Kilo et al., 2016) ;
-
- 1054 - les trois études conduites en Asie et retenues précédemment pour le NMfT indiquent :
- 1055 • dans l'étude de Sakai et al., l'absence d'atteinte hépatique chez 10 travailleurs
 1056 exposés au DMF et suivis pendant 2,5 ans (concentration moyenne d'AMCC : $22,0$
 1057 $\pm 4,6 \text{ mg.g}^{-1} \text{ cr}$; $2,2\text{-}110 \text{ mg.g}^{-1} \text{ cr}$) (Sakai et al., 1998) ;
 - 1058 • dans l'étude de He et al., une augmentation significative du nombre d'individus
 1059 avec une activité élevée des enzymes hépatiques a été observée dans le groupe
 1060 le plus exposé, lorsque les sujets étaient divisés en deux groupes (ceux dont la
 1061 concentration urinaire d'AMCC était supérieure ou inférieure à $40 \text{ mg.g}^{-1} \text{ cr}$ (He et
 1062 al., 2010) ;
 - 1063 • dans une autre étude comportant 72 sujets exposés et 72 non exposés, les auteurs
 1064 ont rapporté une élévation des enzymatiques hépatiques chez les sujets exposés
 1065 (présentant une concentration moyenne d'AMCC urinaire de $28,3 \text{ mg.L}^{-1}$) par
 1066 rapport aux non exposés (He et al., 2015) ;
 - 1067 • dans l'étude impliquant le plus grand nombre de travailleurs (698 exposés au DMF
 1068 et 188 témoins) et qui est aussi l'une des plus récentes (Wu et al., 2017), un excès
 1069 de risque d'atteinte hépatique dans le deuxième et le troisième tertiles de la
 1070 distribution des concentrations urinaires d'AMCC, avec respectivement des
 1071 médianes de 44 mg.L^{-1} ($16,95\text{-}86,82 \text{ mg.L}^{-1}$) et 148 mg.L^{-1} ($>86,62 \text{ mg.L}^{-1}$)¹⁸. La
 1072 médiane des concentrations urinaires d'AMCC dans le groupe le plus faiblement
 1073 exposé (et dans lequel, il n'a pas été observé d'effet hépatotoxique) était de $2,2$
 1074 mg.L^{-1} ($<16,95 \text{ mg.L}^{-1}$). Les auteurs rapportent une BMDL₁₀ de 155 mg.L^{-1} .

 1075
 1076 **En conclusion**, pour les deux IBE retenus, NMfT et AMCC urinaire, il paraît difficile de ne retenir
 1077 qu'une seule étude pour la dérivation d'une VLB. La pertinence de s'appuyer sur plusieurs études
 1078 est, en particulier, motivée par :

 1079 - la variabilité ethnique du métabolisme du DMF et des origines géographiques différentes des
 1080 études disponibles (impliquant des populations asiatiques et européennes) ;

 1081 - des différences méthodologiques dans les études, en particulier pour la définition des anomalies
 1082 du bilan hépatique, variable d'une étude à une autre (*i.e.* avec le choix de l'augmentation d'une

¹⁸ Calculs réalisés par le GT IBE

1083 ou deux enzymes hépatiques selon les auteurs) ainsi que la prise en compte de facteurs
1084 confondants.

1085 Les études retenues pour la dérivation d'une VLB pour le NMfT et l'AMCC sont donc les études
1086 de Sakai *et al.*, 1995 ; He *et al.*, 2010 et 2015 ; Kilo *et al.*, 2016 et Wu *et al.*, 2017.

1087

1088 **Identification d'un POD et proposition de VLB**

1089 Le Tableau 7 présente les différents résultats rapportant des relations dose-effet pour le NMfT et
1090 l'AMCC.

1091

1092 **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 |
| | NOAEL | MG = 15 FP/FS | NR | NR | NR |
| He <i>et al.</i> , 2010 79 travailleurs Chine | LOAEL | NR | NR | MG = 40 FP/FS | NR |
| | NOAEL | NR | NR | NR | NR |
| He <i>et al.</i> , 2015 72 travailleurs exposés et 72 non exposés | LOAEL | NR | NR | | Moy±ET = 28,32±8,07 (MP : NR) |
| | NOAEL | | Moy±ET = 7,8 ± 8,8 | Moy±ET = 9,4 ± 10,4 | |
| Kilo <i>et al.</i> , 2016 220 travailleurs et 175 non exposés Allemagne | NOAEL ¹⁹ | | 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 |

1093 *Moy* : moyenne ; *ET* : écart-type ; *MG* : Moyenne géométrique ; *Med* : Médiane ; *Min* : valeur minimale ;
1094 *Max* : valeur maximale ; *MP* : moment de prélèvement ; *NR* : non renseigné

1095

1096

¹⁹ Calculs réalisés par le GT IBE

- 1097 Sur la base de l'ensemble de ces études concernant :
- 1098 - **le NMfT urinaire** : les NOAEL sont compris entre 1,8 (Max<4) et 7,8 (ET± 8,8) mg.L⁻¹ et entre
1099 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
1100 mg/L. Ainsi, en prenant le NOAEL le plus élevé et le LOAEL le plus faible (7,8 et 9,6 mg.L⁻¹
1101 respectivement), **la valeur de 10 mg.L⁻¹, telle que retenue dans le cadre du projet HBM4EU**
1102 **paraît suffisamment protectrice des effets critiques, hépatotoxiques, du DMF. Elle est**
1103 **retenue comme VLB pour la protection de la santé des travailleurs exposés au DMF.**
- 1104 - **l'AMCC urinaire** : les NOAEL sont de 2,2 (Max<16,95) mg.L⁻¹ et compris entre 9,4 (ET± 10,4)
1105 et 22 (ET± 8,1) mg.g⁻¹ cr, tandis que pour les LOAEL les valeurs correspondantes sont comprises
1106 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
1107 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**
1108 **25 mg.g⁻¹ cr paraissent suffisamment protectrices des effets critiques, hépatotoxiques, du**
1109 **DMF. Elles sont retenues comme VLB pour la protection de la santé des travailleurs**
1110 **exposés au DMF.**
- 1111
- 1112 Proposition de valeurs biologiques de référence
- 1113 *NMF total urinaire*
- 1114 Il n'existe aucune donnée concernant les niveaux de concentration urinaire en NMfT en
1115 population générale. A noter par ailleurs que le NMfT total n'est pas détecté dans les urines de
1116 travailleurs non exposés ou chez les témoins des études de terrain (Kilo *et al.*, 2016)).
- 1117 Aucune VBR n'est donc recommandée pour le NMfT total dans l'urine.
- 1118
- 1119 *AMCC urinaire*
- 1120 Il existe de nombreuses études rapportant des mesures de la concentration d'AMCC urinaire
1121 chez les travailleurs non exposés et en population générale. Parmi ces données, l'étude
1122 NHANES, campagne 2013-2014 des CDC (ou Centers of Disease Control) permet d'identifier
1123 des valeurs pour le 95^{ème} percentile selon le statut tabagique, chez les adultes (CDC, 2021).
1124 Ainsi, les VBR recommandées pour l'AMCC sont :
- 1125 - pour les non-fumeurs : 0,473 mg.L⁻¹ arrondie à **0,5 mg.L⁻¹** ou 0,391 mg.g⁻¹ de cr arrondi
1126 à **0,4 mg.g⁻¹ de cr**
- 1127 - pour les fumeurs : 1,580 mg.L⁻¹ arrondie à **1,6 mg.L⁻¹** ou 1,190 arrondi à **1,2 mg.g⁻¹ de**
1128 **cr**
- 1129

1130 **Conclusions de l'expertise collective**

1131

 1132 **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 |

1133

1134

 1135 **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 cr <u>Fumeurs</u> : 1,6 mg.L⁻¹ ou 1,2 mg.g⁻¹ de cr |

1136

1137 Pour rappel, les VBR ne peuvent être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets
1138 sanitaires. Elles permettent cependant une comparaison avec les concentrations d'indicateurs
1139 biologiques d'exposition mesurées chez des professionnels exposés (en regard des niveaux
1140 d'imprégnation de la population générale d'adultes).

1141 Il est important de souligner que les effets antabuse induits par une exposition au DMF combinée
1142 à la consommation d'alcool pourraient survenir à des niveaux plus bas que les effets hépatiques
1143 et, qu'en conséquence, les travailleurs exposés au DMF doivent être informés du risque et de la
1144 nécessité de ne pas consommer de boissons alcoolisées pendant les périodes d'exposition et au
1145 moins pendant une semaine après l'arrêt de celles-ci.

1146 De plus, au regard de l'intérêt de cet IBE pour le suivi des travailleurs, il est recommandé
1147 d'encourager la conduite de nouvelles études, en milieu professionnel, sur l'association de la
1148 concentration urinaire d'AMCC avec les risques pour la santé, en particulier, l'élévation des
1149 concentrations sériques des enzymes hépatiques, afin de fournir de nouvelles données
1150 permettant la consolidation de la VLB pour cet IBE.

1151

 1152 **Modalités de prélèvement et facteurs pouvant influencer les résultats**

1153 Pour le dosage urinaire du NMFt, un prélèvement en fin de poste quel que soit le jour de la
1154 semaine est préconisé. Les échantillons doivent être prélevés sur tube polypropylène (10 mL
1155 d'urine), sans agent conservateur et conservés pour le transport à + 4°C (7 jours). Concernant
1156 l'AMCC, un prélèvement en fin de poste fin de semaine sera privilégié.

1157

1158

1159

1160
 1161 **Biométrie**
 1162 Certaines méthodes analytiques décrites dans la littérature ont été répertoriées dans le tableau
 1163 ci-dessous pour l'IBE retenu.

1164

 1165 **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 (détecteur de flamme thermoionique) Température dans le port d'injection à 200°C- 250°C | GC-MS-EI (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) |

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

1166
1167
1168
1169

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 et <i>al.</i> , 2002 | Seitz et <i>al.</i> , 2018 |
| Technique d'analyse | HPLC avec détection UV@196nm | SPE-LC-MS/MS |
| 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) |

1170
1171
1172 Du point de vue analytique, sur la base des éléments fournis dans ce document, il est
1173 recommandé d'utiliser les méthodes analytiques suivantes pour chacun des IBE, à savoir :
1174 - la méthode décrite dans l'étude de Will et *al.* (GC-MS-EI avec température dans le port 300°C)
1175 pour le NMFT urinaire (Will et *al.*, 2016)
1176 - la méthode utilisée dans l'étude de Seitz et *al.* (SPE-LC-MS/MS) pour l'AMCC urinaire (Seitz et
1177 *al.*, 2018).
1178

1179 **Références bibliographiques**

- 1180
- 1181 American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) (2017). Biological
1182 Exposure Index documentation for N,N-Dimethylformamide. Cincinnati, United States.
- 1183 American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) (2018). N,N-
1184 Dimethylformamide. Cincinnati, United States.
- 1185 Apel P, Rousselle C, Lange R, Sissoko F, Kolossa-Gehring M, Ougier E. (2020). Human
1186 Biomonitoring Initiative (HBM4EU) - Strategy to derive Human Biomonitoring Guidance Values
1187 (HBM-GVs) for health risk assessment. International Journal of Hygiene and Environmental
1188 Health 230 (2020) 113622.
- 1189 Brand MR, Jendrzewski JL, Henery EM, Charron AR. (2006). A Single Oral Dose of Ethanol
1190 Can Alter Transdermal Absorption of Topically Applied Chemicals in Rats. Toxicological
1191 Sciences, 92 (2), 349–355.
- 1192 Brugnone F, Perbellini L, Gaffuri E. (1980) N-N-dimethylformamide concentration in
1193 environmental and alveolar air in an artificial leather factory. British Journal of Industrial
1194 Medicine, 01 May 1980, 37(2):185-188
- 1195 Buylaert W, Calle P, De Paepe P, Verstraete A, Samyn N, Vogelaers D, Vandebulcke
1196 M, Belpaire F (1996). Hepatotoxicity of N, N-dimethylformamide (DMF) in acute poisoning with
1197 the veterinary euthanasia drug T-61. Hum Exp Toxicol, 15(8):607-11
- 1198 Cai, S.-X., Huang MY, Xi, LQ, Li YL, Qu JB, Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, Watanabe T, Ikeda
1199 M. (1992). Occupational dimethylformamide exposure & Health effects of dimethylformamide
1200 after occupational exposure at low concentrations. Int Arch Occup Environ Health (1992) 63:461-
1201 468.
- 1202 Calvert GM, Fajen JM, Hills BW, Halperin WE. (1990). Testicular cancer, dimethylformamide, and
1203 leather tanneries. Lancet, 336(8725):1253–4.
- 1204 Casal Lareo A and Perbellini L. (1995). Biological monitoring of workers exposed to N-N-
1205 dimethylformamide. II Dimethylformamide and its metabolites in urine of exposed workers. In Arch
1206 Occup Environ Health, 67:47-52
- 1207 Catenacci G, Grampella D, Terzi R, Sala A and Pollini G. (1984). Hepatic function in subjects
1208 exposed to environmental concentrations of DMF lower than the actually proposed. G Ital Med
1209 Lav. May-Jul 1984;6(3-4):157-8.
- 1210 Centers for Disease Control (CDC) (1989). Testicular cancer in leather workers–Fulton County,
1211 New York. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 38(7):105–6, 111–4.
- 1212 CDC. 2021. “Forth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals Updated
1213 Tables, March 2021, Voume Two: NHANES 2011-2016”. US. Department of Health and Human
1214 Services. p 868
- 1215 Chan AWK. (1986). Racial differences in alcohol sensitivity. Alcohol and Alcoholism. 21(I): 93-
1216 104.
- 1217 Chang HY, Shih TS, Leon Guo Y, Tsai CY, Hsu PC. (2004). Sperm function in workers exposed
1218 to N,N-dimethylformamide in the synthetic leather industry. Fertil Steril Actions, 81(6):1589-94.

- 1219 Chang HY, Tsai CY, Lin YQ, Shih TS, Lin WC. Chang HY, (2005). Total body burden arising from
 1220 a week's repeated dermal exposure to N,N-dimethylformamide. *Occup Environ Med*, 62(3):151-
 1221 6.
- 1222 Chen JL, Fayerweather WE, Pell S. (1988a). Cancer incidence of workers exposed to
 1223 dimethylformamide and/or acrylonitrile. *J Occup Med*. 30(10):813-818.
- 1224 Chen JL, Fayerweather WE, Pell S. (1988b). Mortality study of workers exposed to
 1225 dimethylformamide and/or acrylonitrile. *J Occup Med*. 30(10):819-821.
- 1226 Chen Y (2004). Induction of DNA strand breakage of human peripheral blood cells by N,N-
 1227 dimethylformamide. *Chinese Journal of Health Laboratory Technology*, 14:166–8.[Chinese]
- 1228 Cheng TJ, Hwang SJ, Kuo HW, Luo JC, Chang MJ (1999). Exposure to epichlorohydrin and
 1229 dimethylformamide, glutathione S-transferases and sister chromatid exchange frequencies in
 1230 peripheral lymphocytes. *Arch Toxicol*, 73(4-5):282–7.
- 1231 Chivers CP. (1978). Disulfiram effect from inhalation of dimethylformamide. *Lancet*. 11;
 1232 1(8059):331.
- 1233 Cirila, AM, Pisati G, Invernizzi E, Torricelli P. (1984). Epidemiological study on workers exposed
 1234 to low dimethylformamide concentrations. *G. Ital. Med. Lav*. 6: 149-156.
- 1235 Degirmenci E, Ono Y, Kawara O, Utsumi H (2000). Genotoxicity analysis and hazardousness
 1236 prioritization of group of chemicals. *Water Sci Technol*, 42:125–31.
- 1237 DFG. (2006). MAK Commission. Käfferlein HU. Addendum zu N,N-Dimethylformamid. In: Drexler
 1238 H, Greim H (Hrsg) *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und*
 1239 *Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) und Biologische Leitwerte*
 1240 *(BLW)*, 14. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim; <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb6812d0014>
- 1241 DFG. (2017). MAK Commission. Hartwig A (Hrsg.) (2017) *N,N-Dimethylformamid.*
 1242 *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-*
 1243 *Werten.* 62. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim;
 1244 <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6812d0062>
- 1245 DFG. (2019). MAK Commission Göen T, Drexler H, Hartwig A. (2019). Addendum to N,N-
 1246 Dimethylformamide [N,N-Dimethylformamid, Addendum] BAT value documentation in German.
 1247 doi:10.1002/3527600418.bb6812d0024
- 1248 Ding YL, Ying GX and Jin LP. (2011). Occupational DMF poisoning causes death: A case report.
 1249 *Occup Health Emerg Rescue* 29: 107-108.
- 1250 Ducatman AM, Conwill DE, Crawl J (1986). Germ cell tumors of the testicle among aircraft
 1251 repairment. *J Urol*, 136(4):834–6.
- 1252 Eben A, Kimmerle G. (1976). Metabolism Studies of N, N-Dimethylformamide (III. Studies about
 1253 the Influence of Ethanol in Persons and Laboratory Animals). *Int Arch Occup Environ Hlth* 36,243-
 1254 265 (1976). Fiorito A, Larese F, Molinari S and Zanin T. (1997). Liver function alterations in
 1255 synthetic leather workers exposed to dimethylformamide. *Am. J. Ind. Med.* 32: 255-260.
- 1256 European Chemical Agency (ECHA) (2019). Opinion of the Committee for Risk Assessment and
 1257 Opinion of the committee for Socio-economic Analysis on an Annex XV dossier proposing
 1258 restrictions of the manufacture, placing on the market or use of a substance within the EU,
 1259 disponible via le lien : [a513b793-dd84-d83a-9c06-e7a11580f366 \(europa.eu\)](https://echa.europa.eu/documents/10162/d8c8aacf-126c-81f0-2ffa-bf0abbd2fdc1), et l'annexe du
 1260 document disponible via le lien : [https://echa.europa.eu/documents/10162/d8c8aacf-126c-81f0-](https://echa.europa.eu/documents/10162/d8c8aacf-126c-81f0-2ffa-bf0abbd2fdc1)
 1261 [2ffa-bf0abbd2fdc1](https://echa.europa.eu/documents/10162/d8c8aacf-126c-81f0-2ffa-bf0abbd2fdc1) consulté en Août 2020

- 1262 ECHA (2014). Background document for N,N-Dimethylformamide (DMF). Document developed
 1263 in the context of ECHA's fifth Recommendation for the inclusion of substances in Annex XIV, 6
 1264 February 2014, disponible via le lien [BackgDoc DMF 20140206 pub \(europa.eu\)](https://backdoc.dmf.20140206.pub.europa.eu), consulté en
 1265 Août 2020
- 1266 Garnier R, Chataigner D, Perez-Trigalou B, Efthymiou M.L. Intoxications
 1267 professionnelles par le dimethylformamide, Archives des maladies professionnelles, 1992, 53,
 1268 n°2, pp. 111-120.
- 1269 Goswami HK (1986). Cytogenetic effects of methyl isocyanate exposure in Bhopal. Hum Genet,
 1270 74(1):81-4.
- 1271 Greim H. (1992). Occupational Toxicants. Critical Data Evaluation for MAK Values and
 1272 Classification of Carcinogens, Vol.8. Wiley-VCH, ISBN 978-3527270385
- 1273 Hanasono, G. K., Fuller, R. W., Broddle, W. D., and Gibson, W. R. (1977). Studies on the effects
 1274 of N, N-dimethylformamide on ethanol disposition and monoamine oxidase activity in rats.
 1275 Toxicology and Applied Pharmacology, 39, 461-472.
- 1276 Hantson P, Galloy AC, Negri S, Esabon G, Lambiotte F, Haufroid V, Garnier R. 2010.
 1277 Dimethylformamide metabolism following self-harm using a veterinary euthanasia product. Clin
 1278 Toxicol (Phila);48(7):725-9.
- 1279 Hastwell PW, Chai L-L, Roberts KJ, Webster TW, Harvey JS, Rees RW et al. (2006). High-
 1280 specificity and high-sensitivity genotoxicity assessment in a human cell line: validation of the
 1281 GreenScreen HC ADD45a-GFP genotoxicity assay. Mutat Res, 607(2):160-75.
- 1282 HBM4EU, 3rd substance specific derivation of EU-wide health-based guidance value. 2021.
 1283 Deliverable report D5.9; Part V.
- 1284 He J, Wang P, Zhu JQ, Wu G, Ji JM, Xue Y (2010). Role of urinary biomarkers of N,N-
 1285 dimethylformamide in the early detection of hepatic injury among occupational exposed workers.
 1286 Int Arch Occup Environ Health, 83(4):399-406.
- 1287 He J, Liu J, Kong Y, Yang W, Zhang Z (2015). Serum activities of liver enzymes in workers
 1288 exposed to sub-TLV levels of dimethylformamide. Int J Occup Med Environ Health 28(2):395-98.
- 1289 Hellwig J, Merkle HJ, Klimisch RJ. (1991). Studies on the prenatal toxicity of N, N-
 1290 Dimethylformamide in mice, rats and rabbits. Fd. Chem. Tox. (29):193-201.
- 1291 Hundley SG, Lieder PH, Valentine R, Malley LA, and Kennedy GL. (1993a). Dimethylformamide
 1292 Pharmacokinetics Following Inhalation Exposure to Rats and Mice. Drug and Chem. Toxicol.
 1293 16(1), 21-52.
- 1294 Hundley SG, McCooey KT, Lieder PH., Hurtt ME, and Kennedy GL. (1993b). Dimethylformamide
 1295 Pharmacokinetics Following Inhalation Exposure in Monkeys. Drug and Chem. Toxicol. 16 (1),
 1296 53-79.
- 1297 Hurtt ME, McCooey KT, Placke ME, Kennedy GL. (1991). Ten-day repeated-exposure inhalation
 1298 study of dimethylformamide (DMF) in cynomolgus monkeys. Toxicol Lett. 59(1-3):229-37.
- 1299 Imbriani M, Maestri L, Negri S, Ghittori S (2002) Measurement of urinary N-acetyl-S-(N-
 1300 methylcarbamoyl)cysteine (AMCC) by high-performance liquid chromatography with direct UV
 1301 detection. J Chromatogr B. 778 (1-2):231-236.
- 1302
- 1303

- 1304 International Agency for Research on Cancer (IARC) (1999). IARC Monographs on the Evaluation
1305 of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 71, Part Two World Health Organization, Lyon.
- 1306 International Agency for Research on Cancer (Wang) (2018), Volume 115: Some chemicals.
1307 IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. World Health Organization,
1308 Lyon.
- 1309 Käfferlein HU and Angerer J (1999). Determination of n-Acetyl-S-(n-methylcarbamoyl)-cysteine
1310 AMCC) in the general population using gas chromatography-mass spectrometry. *J Environ Monit*
1311 *1(5):465-469*
- 1312 Käfferlein HU and Angerer J. (2013). N-Acetyl-S-(N-methylcarbamoyl)-cysteine (AMCC), N-
1313 hydroxymethyl-N-methylformamide (HMMF) and N-methylformamide (NMF) in urine. In the MAK
1314 collection of occupational health and safety. Hartwig A, Drexler H. Wiley-VCH, Weinheim
- 1315 Käfferlein HU, Ferstl C, Burkhart-Reichl A, Hennebrueder K, Drexler H, Bruening T, Angerer J.
1316 (2005). The use of biomarkers of exposure of N,N-dimethylformamide in health risk assessment
1317 and occupational hygiene in the polyacrylic fibre industry. *Occup Environ Med* 2005;62:330–336.
- 1318 Käfferlein HU, Göen T, Müller J, Wrbitzky R., Angerer J. (2000). Biological monitoring of workers
1319 exposed to N,N-dimethylformamide in the synthetic fibre industry. *Int. Arch. Occup. Environ.*
1320 *Health* 73, 113–120
- 1321 Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, Watanabe T, Cai SX, Huang MY et al. (1992). Occupational
1322 dimethylformamide exposure. 2. Monomethylformamide excretion in urine after occupational
1323 dimethylformamide exposure. *Int Arch Occup Environ Health*, 63(7):455–60.
- 1324 Kennedy and Sherman (1986). Acute and subchronic toxicity of dimethylformamide and
1325 dimethylacetamide following various routes of administration. *Drug Chem Toxicol*, 1986;9(2):147-
1326 70
- 1327 Kennedy GL. (2012). Toxicology of dimethyl and monomethyl derivatives of acetamide and
1328 formamide: a second update. *Crit Rev Toxicol*, 42(10):793-826.
- 1329 Kenwood BM, Bagchi P, Zhang L, Chambers DM, Blount BC, De Jesus VR. (2021).
1330 Characterization of US population levels of urinary methylcarbamoyl metcapturic acid, a
1331 metabolite of N,N-dimethylformamide and methyl isocyanate, in the National Health and Nutrition
1332 Examination Survey (NHANES) 2005-2006 and 2011-2016. *Environ Sci Pollut Res Int*; 28: 16781-
1333 16791.
- 1334 Kilo S, Göen T, Drexler H. (2016). Cross-sectional study on effects on liver and alcohol intolerance
1335 N,N-dimethylformamide (DMF). *Int Arch Occup Environ Health*. 89(8):1309-1320.
- 1336 Kim KW & Chung YH. (2013). Hepatotoxicity in rats treated with dimethylformamide or toluene or
1337 both. *Toxicol Res* 29, 187-193
- 1338 Kim, H.A., Kim, K., Heo, Y., Lee, S.H., Choi, H.C. (2004). Biological monitoring of workers
1339 exposed to N, N-dimethylformamide in synthetic leather manufacturing factories in Korea. *Int.*
1340 *Arch. Occup. Environ. Health* 77, 108–112.
- 1341 Kimmerle G, and Machemer L. (1975). Studies with N,N-dimethylformamide for embryotoxic and
1342 teratogenic effects on rats after dynamic inhalation. *Int. Arch. Arbeitsmedizin* 34, 167-175.
- 1343 Koudela K, Spazier K (1981). Results of cytogenetic examination of persons working in an
1344 environment of increased concentration of dimethylformamide vapours in the atmosphere. *Prac*
1345 *Lek*, 33:121–3.

- 1346 Lauwerys RR, Kivits A, Lhoir M, Rigolet P, Houbeau D, Bouchet JP, Roels HA (1980). Biological
 1347 Surveillance of Workers Exposed to Dimethylformamide and the Influence of Skin Protection on
 1348 Its Percutaneous Absorption. *Int Arch Occup Environ Health* 45, 189-203 (1980).
- 1349 Lei Y, Xiao S, Chen S, Zhang H, Li H, Lu Y. (2017). N-dimethylformamide-induced acute hepatic
 1350 failure: A case report and literature review. *EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE*
 1351 14: 5659-5663, 2017.
- 1352 Lelièvre B, et al. Two case-reports of intoxication with T61®, a mixture used in veterinary
 1353 medicine. *Toxicologie Analytique et Clinique*. 2014;26(2):S24.
- 1354 Levin, S.M., D.B. Baker, P.J. Landrigan, S.V. Monaghan, E. Frumin, M. Braithwaite and W.
 1355 Towne. (1987). Testicular cancer in leather tanners exposed to dimethyl-formamide. *Lancet* ii:
 1356 1153.
- 1357 Li MJ, Zeng T. (2019). The deleterious effects of N,N-dimethylformamide on liver: A mini-review.
 1358 *Chemico-Biological Interactions* 298 (2019) 129–136.
- 1359 Liu Q, Du F, Tan L, Wang BW and Zhou YW. (2011). Occupational DMF poisoning causes death:
 1360 A case report. *Chin J Forensic Med* 24: 60-61, Lobanowa, K.P. (1958): *Gig. Sanit.* 23 (5), (1958);
 1361 cited in: Henschler, D.: *MAKWertbegruendung Dimethylformamid*, Weinheim, (1990) (cited also
 1362 in OECD SIDS, 2004).
- 1363 Lundberg I, Pehrsson A, Lundberg S, Kronevi T, Lidums V. (1983). Delayed Dimethylformamide
 1364 Biotransformation after High Exposures in Rats. *Toxicol. Letters* 17, 29-34.
- 1365 Lyle WH, Spence TWM, McKinneley WM, Duckers K. (1979). Dimethylformamide and alcohol
 1366 intolerance. *British Journal of Industrial Medicine*, 1979, 36, 63-66.
- 1367 Lynch DW, Placke ME, Persing RL, Ryan MJ (2003). Thirteen-Week Inhalation Toxicity of N, N-
 1368 Dimethylformamide in F344/N Rats and B6C3F1 Mice. *Toxicological Sciences* 72, 347–358.
- 1369 Major, J, Hudak A, Kiss G, Jakab MG, Szaniszló J, Naray N, Nagy I, Tompa A (1998). Follow-up
 1370 biological and genotoxicological monitoring of acrylonitrile-and dimethylformamide-exposed
 1371 viscose rayon plant workers. *Environ. Mol. Mutagen.* 31:301-310.
- 1372 Malley LA, Slone TW Jr, Van Pelt C, Elliott GS, Ross PE, Stadler JC, Kennedy GL Jr. (1994).
 1373 Chronic toxicity/oncogenicity of dimethylformamide in rats and mice following inhalation exposure.
 1374 *Fundam Appl Toxicol.* 1994 Aug;23(2):268-79.
- 1375 McQueen CA, Way BM, Williams GM (1988). Genotoxicity of carcinogens in human hepatocytes:
 1376 application in hazard assessment. *Toxicol Appl Pharmacol*, 96(2):360–6.
- 1377 Merkle, J. und Zeller, H.(1980). *Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.)* 30, 9, 1557-1562.
- 1378 Midorikawa K, Murata M, Oikawa S, Tada-Oikawa S, Kawanishi S (2000). DNA damage by
 1379 dimethylformamide: role of hydrogen peroxide generated during degradation. *Chem Res Toxicol*,
 1380 13(4):309–15.
- 1381 Miyauchi H, Tsuda Y, Minozoe A, Tanaka S, Arito H, Tsukahara T et al. (2014). Occupational
 1382 exposure to N,N-dimethylformamide in the summer and winter. *Ind Health*, 52(6):512–20.
- 1383 Mráz J, Jheeta P, Gescher A, Hyland R, Thummel K, Threadgill MD (1993). Investigation of the
 1384 Mechanistic Basis of N,N-Dimethylformamide Toxicity. Metabolism of N,N-Dimethylformamide
 1385 and Its Deuterated Isotopomers by Cytochrome P450 *Chem. Res. Toxicol.* 6, 197-207.
- 1386 Mráz J, Nohová H (1992a). Absorption, metabolism and elimination of N, dimethylformamide in
 1387 humans. *Int Arch Occup Environ Health* (1992) 64:85-92.

- 1388 Mráz J, Nohová H (1992b). Percutaneous absorption of N,N-dimethylformamide in humans. Int
 1389 Arch Occup Environ Health (1992) 64:79-83. Testing laboratory: Institute of Hygiene and
 1390 Epidemiology, Srobárova 48, 100 42 Prague 10, Czechoslovakia.
- 1391 Mráz J, Turecek F. (1987). Identification of N-acetyl-S-(N-methylcarbamoyl)cysteine, a human
 1392 metabolite of N,N-dimethylformamide and N-methylformamide. J Chromatogr; 6;414 (2): 399-404.
- 1393 Nicolas F, Rodineau P, Rouzioux GM, Tack I, Chabac S, Meram D: Fulminant hepatic failure in
 1394 poisoning due to ingestion of T61, a veterinary euthanasia drug. Crit Care Med 18:573–575, 1990
- 1395 Nomiyama T, Nakashima H, Chen LL, Tanaka SH, Miyauchi T, Yamauchi H, Sakurai, Omae, K.
 1396 (2001). N, N-dimethylformamide: significance of dermal absorption and adjustment method for
 1397 urinary N-methylformamide concentration as a biological exposure item. Int Arch Occup Environ
 1398 Health (2001) 74:224-228.
- 1399 Ohbayashi H, Umeda Y, Senoh H, Kasai T, Kano H, Nagano K, Arito H, Fukushima S, (2009).
 1400 Enhanced hepatocarcinogenicity by combined inhalation and oral exposures to N,N-
 1401 dimethylformamide in male rats. J. Toxicol. Sci. 34, 53–63.
- 1402 Qi C, Gu Y, Sun Q, Gu H, Xu B, Gu Q, Xiao J, Lian Y. Low-Dose N,N-Dimethylformamide
 1403 Exposure and Liver Injuries in a Cohort of Chinese Leather Industry Workers. J Occup Environ
 1404 Med. 2017, May;59(5):434-439.
- 1405 Saillenfait, AM, Payan JP, Beydon D, Fabry JP, Langonne I, Sabate JP, Gallissot F (1997).
 1406 Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of N, N-
 1407 dimethylformamide administered to pregnant rats. Fund. and Appl. Toxicol., 39 (1), 33-43, 1997.
- 1408 Sakai T, Kageyama H, Araki T, Yosida T, Kuribayashi T, Masuyama Y (1995). Biological
 1409 monitoring of workers exposed to N,N-dimethylformamide by determination of the urinary
 1410 metabolites, N-methylformamide and N-acetyl-S-(N-methylcarbamoyl) cysteine. Int Arch Occup
 1411 Environ Health, 67(2):125–9.
- 1412 Scailteur V, de Hoffmann E, Buchet J.P, Lauwerys R. (1984). Study on in vivo and in vitro
 1413 Metabolism of Dimethylformamide in Male and Female Rats. Toxicology, 29 (1984) 221-234.
- 1414 SCOEL 2006. Recommendation from the Scientific Committee for Occupational Exposure Limits
 1415 on N,N-Dimethylformamide. SCOEL/SUM/121.
- 1416 [https://www.ser.nl/api/Mfiles/DownloadFirstDocument?Id=a82bb486-811a-47c3-b095-
 1417 1ce8f3c2f1ac](https://www.ser.nl/api/Mfiles/DownloadFirstDocument?Id=a82bb486-811a-47c3-b095-1ce8f3c2f1ac), downloaded 2020-10-16.
- 1418 Schettgen T, Musiol A, Kraus T (2008). Simultaneous determination of mercapturic acids derived
 1419 from ethylene oxide (HEMA), propylene oxide (2-HPMA), acrolein (3-HPMA), acrylamide (AAMA)
 1420 and N,N-dimethylformamide (AMCC) in human urine using liquid chromatography/tandem mass
 1421 spectrometry. Rapid Commun Mass Spectrom, 22(17):2629–38
- 1422 Seiji K, Inoue O, Cai SX, Kawai T, Watanabe T, Ikeda M. (1992). Increase in sister chromatid
 1423 exchange rates in association with occupational exposure to N,N-dimethylformamide. Int Arch
 1424 Occup Environ Health, 64(1):65–7.
- 1425 Seitz, M., Kilo, S., Eckert, E. et al. Validity of different biomonitoring parameters for the
 1426 assessment of occupational exposure to N,N-dimethylformamide (DMF). Arch Toxicol 92, 2183–
 1427 2193 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2219-7>
- 1428 Senoh H, Aiso S, Arito H, Nishizawa T, Nagano K, Yamamoto S, Matsushima T. (2004).
 1429 Carcinogenicity and chronic toxicity after inhalation exposure of rats and mice to N,N-
 1430 dimethylformamide. J. Occup. Health 46, 429–439.

- 1431 Shieh DB, Chen CC, Shih TS, Tai HM, Wei YH, Chang HY. (2007). Mitochondrial DNA alterations
1432 in blood of the humans exposed to N,N-dimethylformamide. *Chem Biol Interact*, 165(3):211–9.
- 1433 Sohn JH, Han MJ, Lee MY, Kang SK, Yang JS. (2005). Simultaneous determination of N-
1434 hydroxymethyl-N-methylformamide, N-methylformamide and N-acetyl-S-(N-
1435 methylcarbamoyl)cystein in urine samples from workers exposed to N,N-dimethylformamide by
1436 liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal*, 37(1):165–70.
- 1437 Tomasini, M., A. Todaro, M. Piazzoni and G.F. Peruzzo (1983): [Exposure to dimethylformamide:
1438 study of 14 cases.] *Med. Lav.* 74: 217-220 (in Italian, with English abstract).
- 1439 Tong Z, Shi J, Zhu X and Zhu B: Death after exposure to dimethylformamide. (2014). A case
1440 report. *Chin J Ind Hyg Occup Dis* 32: 285-286.
- 1441 Trevisani F, Trame MR, Bernardi N. (1993). Severe hepatic failure occurring with T61 ingestion
1442 in an attempted suicide. *Dig DisSci*;38:752-6.
- 1443 Walrath J, Fayerweather WE, Gilby PG, Pell S (1989). A case-control study of cancer among Du
1444 Pont employees with potential for exposure to dimethylformamide. *J Occup Med* 31(5), 432-438.
- 1445 Wang C, Huang C, Wei Y, Zhu Q, Tian W, Zhang Q (2014). Short-term exposure to
1446 dimethylformamide and the impact on digestive system disease: an outdoor study for volatile
1447 organic compound. *Environ Pollut*, 190:133–8.
- 1448 Will W, Bader M, Göen T, Hartwig A, MAK Commission (2016). N,N-Dimethylformamide and N,N-
1449 dimethylacetamide—determination of N-methylformamide and N-methylacetamide in urine. *MAK*
1450 *Collect Occup Health Saf* 1:536–553. https://doi.org/10.1002/35276_00418_bi681_2e211_5b
- 1451 Wolff, PH (1972). Ethnic differences in alcohol sensitivity. *Science* 175, 449-45.
- 1452 Wrbitzky R, Angerer J (1998). N, N- Dimethylformamide influence of working conditions and skin
1453 penetration on the internal exposure of workers in synthetic textile production. *Int Arch Occup*
1454 *Environ Health* (1998) 71: 309-316.
- 1455 Wrbitzky R (1999). Liver function in workers exposed N, N-dimethylformamide during the
1456 production of synthetic textiles. *Int Arch Occup Environ Health* (1999) 72: 19-25.
- 1457 Wu Z, Liu Q, Wang C, Xu B, Guan M, Ye M, Jiang H, Zheng M, Zhang M, Zhao W, Jiang X, Leng
1458 S, Cheng J. (2017). A comparative benchmark dose study for N, N-Dimethylformamide induced
1459 liver injury in a Chinese occupational cohort.
- 1460 Yang JS, Kim EA, Lee MY, Park IJ, Kang SK (2000). Biological monitoring of occupational
1461 exposure to N,N-dimethylformamide—the effects of co-exposure to toluene or dermal exposure.
1462 *Int Arch Occup Environ health*, 73(7):463–70.
- 1463 Yonemoto J, Suzuki S (1980). Relation of exposure to dimethylformamide vapor and the
1464 metabolite, methylformamide, in urine of workers. *Int Arch Occup Environ Health*, 46(2):159-65.
- 1465 Yoon JH, Yoo CI, Ahn YS. (2019). N,N-dimethylformamide: evidence of carcinogenicity from
1466 national representative cohort study in South Korea. *Scand J Work Environ health*, 45: 396-401.
- 1467 Zhang H, Liu Q, Duan Y, Dong H and Zhou Y (2015). Chronic occupational
1468 N,N-dimethylformamide poisoning induced death: A case report. *Forensic Sci Med Pathol* 11:
1469 584-588.
- 1470

1471 **Annexe 1** : Informations générales concernant les IBE non retenus pour la dérivation de
 1472 valeurs biologiques
 1473

| 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 ²⁰ | NR | |
| Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés | UE – SCOEL (BLV) | NR |
| | USA - ACGIH (BEI) | NR |
| | Allemagne - DFG (BAT) | NR |
| | Finlande - FIOH (BAL) | NR |

1474

1475

1476

²⁰ 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 ²¹ | NR | |
| Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés | UE – SCOEL (BLV) | NR |
| | USA - ACGIH (BEI) | NR |
| | Germany - DFG (BAT) | NR |
| | Finland - FIOH (BAL) | NR |

1477
 1478
 1479
 1480
 1481
 1482

²¹ 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)

1483 **Annexe 2** : Présentation des intervenants

1484
1485 **PRÉAMBULE** : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de
1486 travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et
1487 ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

1488 **GROUPE DE TRAVAIL « INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION » (2017-**
1489 **2020)**

1490 **Président**

1491 M. Claude VIAU – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences :
1492 Toxicologie, IBE, Hygiène industrielle, métrologie des polluants

1493
1494 **Membres**
1495 M. Jean-Philippe Antignac – Ingénieur de recherche (ONIRIS) – Compétences :
1496 Toxicologie analytique, Biométrie, Santé environnement – Santé publique.

1497 M. Raphaël Delépée – Professeur des universités (Université de Caen Normandie) –
1498 Compétences : Toxicologie analytique, Biomarqueurs d'exposition, Chimie de
1499 l'environnement, Chimie analytique.

1500 M. Robert Garnier - Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences :
1501 Toxicologie médicale – Médecine du travail.

1502 M, Sami HADDAD – Professeur titulaire à l'Université de Montréal – Compétences :
1503 Modélisation PBPK, toxicocinétique, exposition des polluants chimiques, IBE.

1504 Mme Bénédicte LELIEVRE - Praticien hospitalier (CHU d'Angers) - Compétences :
1505 toxicologie, santé environnement, santé travail, surveillance biologique

1506 M. Marcel MENGELERS – Expert en évaluation des risques (RIVM Pays-Bas) –
1507 Compétences : Biosurveillance - Evaluation des risques – toxicologie alimentaire
1508 - toxicocinétique

1509 Mme Nolwenn NOISEL – Associée de recherche (CHJU Ste-Justine, Projet
1510 CARTAGENE, Canada) – Compétence : Biométrie, IBE, santé publique, santé
1511 environnement, santé travail, toxicologie.

1512 M. Renaud PERSOONS – Praticien Hospitalier – (CHU Grenoble) – Compétences :
1513 Biométrie, IBE, santé publique, santé environnement, santé travail, toxicologie,
1514 évaluation des expositions

1515 M. Alain ROBERT – Responsable du laboratoire « Surveillance Biologique de l'exposition
1516 aux Substances Organiques (INRS) – Compétences : chimie, biométrie, IBE

1517 Mme Irène SARI-MINODIER - Médecin MCU-PH (CHU de Marseille, Aix-Marseille
1518 Université) - Compétences : Médecine du travail, toxicologie génétique, modélisation
1519 PBPK.

1520 Mme Florence Zeman – Ingénieur de recherche (INERIS) – compétences :
1521 Toxicocinétique, modélisation PBPK, surveillance biologique, écotoxicologie, chimie.

1522 **GRUPE DE TRAVAIL « INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION » (2020-**
1523 **2023)**

1524

1525 **Président**

1526 M. Robert GARNIER - Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences
1527 : Toxicologie médicale – Médecine du travail – Surveillance biologique

1528

1529 **Vice-présidente**

1530 Mme Sophie NDAW – Chercheure en biométrie et responsable d'étude (INRS) –
1531 Compétences : Evaluation des expositions – Biométrie - Toxicologie analytique

1532

1533 **Membres**

1534 Jean-Philippe ANTIGNAC – Ingénieur de recherche (INRAE) – Compétences : Chimie
1535 analytique - Biométrie - Biomarqueurs d'exposition - Perturbateurs endocriniens -
1536 Contaminants émergents - Santé environnement

1537 M. Brice APPENZELLER – Chef d'unité - Human Biomonitoring Research Unit
1538 (Luxembourg Institut Health) – Compétences : Chimie analytique - Expologie -
1539 Toxicologie - Biomarqueurs d'exposition - Matrices biologiques

1540 M. Jos BESSEMS – Chercheur senior (VITO) – Compétences : Toxicologie -
1541 Toxicocinétique - Modélisation toxicocinétique - Evaluation des risques - Biosurveillance.

1542 M. Raphaël DELEPEE – Professeur des universités (Université de Caen Normandie) –
1543 Compétences : Toxicologie analytique - Biomarqueurs d'exposition - Chimie analytique.

1544 M. Sami HADDAD – Professeur titulaire à l'Université de Montréal – Compétences :
1545 Modélisation PBPK - Toxicocinétique - Exposition des polluants chimiques - IBE.

1546 Mme Nolwenn NOISEL – Professeure adjointe de clinique, Département de santé
1547 environnementale et santé au travail - École de santé publique - Université de Montréal
1548 – Compétence : Biométrie - Santé publique - Santé environnement - Santé travail -
1549 Toxicologie.

1550 M. Nicolas VENISSE – Praticien Hospitalier en pharmacologie et toxicologie (CHU de
1551 Poitiers) – Compétences : Toxicologie - Pharmacocinétique - Toxicocinétique -
1552 Perturbateurs Endocriniens - Santé Environnementale - Bioanalyse

1553 Mme Céline VERNET – Chargée de recherche en épidémiologie (Université Gustave
1554 Eiffel/UMRESTTE) – Epidémiologie - Environnement et santé - Perturbateurs
1555 endocriniens - Pesticides

1556 Mme Florence ZEMAN – Ingénieur de recherche (INERIS) – compétences :
1557 Toxicocinétique - Modélisation PBPK - Surveillance biologique - Ecotoxicologie - Chimie

1558 **COMITE D'EXPERTS SPECIALISE « VALEURS SANITAIRES DE REFERENCE »**
1559 **(CES VSR) (2021-2023)**

1560 Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

1561

1562 **Président**

1563 M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue au Service de prévention et
1564 santé au travail de Corrèze et de Dordogne (SPST 19-24) – Compétences : Médecine du
1565 travail, toxicologie

1566

1567 **Vice-président**

1568 Mme Anne MAITRE – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) au
1569 Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU de Grenoble ;
1570 Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations »,
1571 Laboratoire TIMC, Université Grenoble Alpes – Compétences : médecine, toxicologie,
1572 IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle

1573

1574 **Membres**

1575 M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche et Directeur du Laboratoire de
1576 Toxicologie Environnementale à l'INRAE – Compétences : Toxicologie générale,
1577 Neurotoxicologie, Écotoxicologie, chimie analytique, évaluation des risques

1578 Mme Michèle BISSON – Toxicologue Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences :
1579 Pharmacien toxicologue, VTR, évaluation des risques sanitaires

1580 Mme Céline BOTINEAU - Ingénieur de prévention du risque chimique au CEA –
1581 Compétences : Hygiène industrielle, chimie, évaluation des risques

1582 Mme Anne CHEVALIER – Retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire - Compétences :
1583 épidémiologie

- 1584 M. François CLINARD - Épidémiologiste à l'Agence Santé Publique France –
1585 Compétences : Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques
1586 sanitaires
- 1587 Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Programme des Monographies. Evidence
1588 Synthesis and Classification Branch. Centre International de Recherche sur le Cancer -
1589 Compétences : biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité
- 1590 M. Claude EMOND – Professeur associé - École de santé publique, Université de
1591 Montréal - Département de santé environnementale et santé au travail. – Compétences
1592 : Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs
1593 endocriniens
- 1594 M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Paris - Compétences : Toxicologie
1595 médicale, santé au travail, santé environnementale
- 1596 Mme Perrine HOET – Professeur à l'Université Catholique de Louvain. IREC –
1597 Compétences : médecine du travail, toxicologie professionnelle et environnementale
- 1598 M. Kevin HOGEVEEN – Toxicologue, Anses – Fougères, Toxicologie des Contaminants
1599 – Compétences : Toxicologie, génotoxicité, hépatotoxicité, toxicologie in vitro
- 1600 Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France –
1601 Compétences : épidémiologie des risques professionnels
- 1602 M. Frédéric LIRUSSI – Professeur des Universités– Praticien Hospitalier (PU-PH) à l'UFR
1603 des Sciences de Santé & CHRU de Besançon - Compétences : Toxicologie Clinique,
1604 Toxicologie analytique, Immunité Innée, Reprotoxicité
- 1605 M. Luc MULTIGNER – Directeur de recherche, INSERM U1085 - IRSET – Compétences :
1606 Épidémiologie, Perturbateurs Endocriniens, Pathologies des fonctions et des organes de
1607 la reproduction
- 1608 Mme Nadia NIKOLOVA-PAVAGEAU – Conseiller médical à l'INRS – Compétences :
1609 Médecine du travail, toxicologie médicale, IBE
- 1610 M. Benoît OURY – Responsable d'études à l'INRS – Compétences : Métrologie
1611 atmosphérique, Air des lieux de travail, évaluation expositions professionnelles
- 1612 M. Henri SCHROEDER – Maître de Conférence à la Faculté des Sciences et
1613 Technologies de l'Université de Lorraine –Département Neurosciences et Biologie
1614 Animale et unité INSERM U1256 Nutrition, Génétique et Exposition aux Risques
1615 environnementaux - Pharmacien neurobiologiste - Compétences : Neurotoxicité,
1616 polluants Environnementaux, comportement animal, développement cérébral, exposition
1617 périnatale
- 1618 M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève -
1619 Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale,
1620 dermatotoxicologie
- 1621 M. Jérôme THIREAU – PhD, Chargé de recherche au CNRS - Compétences :
1622 Physiologie animale, électrophysiologie, biologie cellulaire, cardiotoxicité

1623 Mme Maeva WENDREMAIRE – Maître de conférences à l’Université de Bourgogne –
1624 Compétences : Toxicologie, reprotoxicité, pharmacologie, toxicologie analytique

1625 **PARTICIPATION ANSES**

1626 **Coordination scientifique**

1627 Mme Farida LAMKARKACH – Cheffe de projet scientifique – Anses

1628

1629 **Contribution scientifique**

1630 Mme Farida LAMKARKACH – Cheffe de projet scientifique – Anses

1631 M. Matthieu MESLIN – Départ de l’Anses en mars 2022

1632 Mme Dominique BRUNET – Cheffe d’unité - Anses

1633

1634 **Secrétariat administratif**

1635 Mme Patricia RAYHR – Anses

1636

1637

1638

1639

1640

DOCUMENT pour CONSULTATION