

FICHE DEMETER

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

N° DEM 075

4,4'-Diisocyanate de diphenylméthane (4,4'-MDI)

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

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Données insuffisantes
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Données insuffisantes
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : pas d'effet
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : pas d'effet
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : pas d'effet
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible

Légende Pas d'effet Pas d'évaluation possible Preuves limitées d'un effet Preuves suffisantes d'un effet

Formule

C₁₅H₁₀N₂O₂

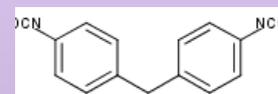
Numéro CAS

101-68-8 (4,4'-MDI)
26447-40-5 (MDI)
5873-54-1 (2,4'-MDI)
2536-05-2 (2,2'-MDI)
9016-87-9 (MDI prépolymérisé)

Famille chimique

Cyanates

Formule éclatée



Synonymes

4,4'-MDI ;
Diisocyanate de méthylènediphényle

Names / Synonyms

Diphenylmethane-4,4'-diisocyanate

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé (pas d'étude disponible <i>in vivo</i> sur cellules germinales, ECB 2005).
Classification Cancérogène	UE : cat. 3, R 40, substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles mais pour laquelle les informations disponibles ne permettent pas une évaluation satisfaisante (ATP 01). IARC : groupe 3, l'agent ne peut être classé du point de vue de sa cancérogénicité pour l'homme (1999). EPA : non classé.
Classification Reproduction	UE : non classé.
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VME (Valeur moyenne d'exposition) : 0,01 ppm (0,1 mg/m ³).

FT INRS

N° 129

www.inrs.fr/fichetox

Biotox

www.inrs.fr/biotox

Glossaire

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physiques	Forme : cristaux blancs ou jaunes pâles d'odeur légère de moisi.
	Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, mais soluble dans de nombreux solvants organiques.
	Volatilité : très peu volatil (tension de vapeur : 0,018 Pa à 20 °C).
	Autre : prépolymère de MDI est constitué de 40 à 50 % de 4,4'-MDI, 2,5 à 4 % de 2,4'-MDI, moins de 0,2 % de 2,2'-MDI et de 50 à 60 % d'homologues (oligomères) de MDI.
	Facteur de conversion : 1 ppm \approx 0,1 mg/m ³
Toxicocinétique et métabolisme	Voies d'expositions : principalement cutanée, mais aussi respiratoire (sous forme de vapeur ou d'aérosol) et cutanée, occasionnellement digestive.
	Métabolisme : le MDI est beaucoup moins volatil que le TDI mais il peut néanmoins être absorbé par les voies respiratoires sous forme de vapeur quand il est chauffé ou d'aérosols quand il est pulvérisé ou libéré lors de la dégradation thermique de polymères. La voie de pénétration prépondérante est la voie cutanée.
	Après absorption, le MDI est hydrolysé en 4,4'-méthylènedianiline, qui est acétylée dans le foie et éliminée par voie urinaire sous forme de MDA mono-acétylée.
	Dans les études d'expositions contrôlées chez les volontaires, la demi-vie plasmatique de la MDA (4,4'-méthylènedianiline ou 4,4'-diaminodiphénylméthane) est de 21 jours et la demi-vie urinaire de 70-80 heures. De plus le MDI forme des adduits avec l'hémoglobine.
	Après exposition de rates gestantes, la 4,4'-MDA est retrouvée sous forme conjuguée dans le sang maternel, le placenta, le sang fœtal et le liquide amniotique.
	Pas de donnée concernant la détection dans le lait.
Indices biologiques d'exposition	Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox accessible par le lien positionné en 1 ^{ère} page. Dans le cas contraire, les Indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.

DANGERS POUR LA REPRODUCTION

Principales données humaines	Pas de donnée disponible.
-------------------------------------	---------------------------

Principales données animales	
Références bibliographiques	Synthèse de l'évaluation des risques
European Chemicals Bureau – European Union Risk Assessment Report: Methylenediphenyl diisocyanate (MDI). EUR 22104 EN. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities ; 2005 : 234 p.	<p>Effets sur la reproduction</p> <p>Aucune étude de fertilité ou multi génération n'a été réalisée avec la MDI. Les données obtenues à partir d'études de toxicité (sub)chroniques n'ont pas mis en évidence d'effet déterminant et/ou significatif sur les organes de l'appareil reproducteur des mâles et des femelles. Cependant, on peut regretter la présence d'écarts et de lacunes dans les protocoles de ces études (sub)chroniques (par exemple : tous les organes sexuels ne sont pas inclus et systématiquement examinés ; manque de témoins et de données historiques permettant d'examiner les résultats dans leur contexte).</p> <p>En conclusion, aucune valeur de DSENO sur la fertilité n'a pu être déterminée à partir des études jugées trop restreintes. La commission s'est exprimée sur la nécessité de disposer d'informations et d'études supplémentaires.</p> <p>Les études de toxicité sur le développement (inhalation) chez le rat ont mis en évidence des effets sur le développement (augmentation de l'incidence de variations squelettiques et léger retard de croissance) à des doses entraînant une toxicité maternelle au cours de la plus grande partie de l'organogenèse. Ces effets sont donc considérés comme étant secondaires à la toxicité maternelle et ayant une signification toxicologique restreinte. Chez le rat, aucun effet sur le développement n'a été mis en évidence à des niveaux d'exposition n'entraînant pas de toxicité maternelle. Par conséquent, le MDI et le prépolymère de MDI ne sont pas considérés comme étant toxiques sur le développement.</p> <p>Deux DSENO sur le développement ont été déterminés : une DSENO de 3 mg/m³ pour le MDI (Bushmann et al., 1996) et une DSNEO de 4 mg/m³ pour le prépolymère MDI (Gamer et al., 2000).</p> <p>Dans le contexte de ce rapport destiné à évaluer les risques du MDI (N° CAS : 26447-40-5), qui n'est autre que le mélange de MDI monomérique et prépolymérisé, la plus faible des deux valeurs de DSENO sera prioritairement retenue dans le cadre de la caractérisation du risque relatif aux effets sur le développement.</p> <p>Aucune donnée sur la fertilité ou le développement n'a été identifiée chez l'homme.</p>

Autres données pertinentes	Pas de test disponible sur cellules germinales <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> . Tests <i>in vitro</i> positifs en présence de DMSO en raison de la formation de MDA (cellules lymphocytaires) (European Chemicals Bureau, 2005).
-----------------------------------	---

Pas de commentaire.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Le 4,4'-MDI a été testé selon des études non conformes aux règles actuellement considérées comme adéquates afin de détecter des signaux d'alerte de risque d'atteinte de la fertilité. Aucun signal d'alerte n'a cependant été détecté dans les études réalisées.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. Si de telles difficultés existent, le rôle de l'exposition professionnelle sera évalué. Si nécessaire une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Exposition durant la grossesse

Le 4,4'-MDI est génotoxique. L'effet génotoxique est un effet sans seuil. On recommande de ne pas exposer une femme enceinte à ce produit, de même que pour l'homme il est conseillé de ne pas enfanter 3 mois après une exposition. Si malgré tout, une exposition se produisait, il serait nécessaire d'informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse. Toutes les données concernant les conditions d'exposition lui seront fournies ainsi que les données toxicologiques. Les signaux d'alerte précédemment cités lui seront signalés. La conduite à tenir sera discutée entre ce spécialiste et le médecin du travail.

Exposition durant l'allaitement

Nous n'avons retrouvé aucune étude publiée chez l'homme ou chez l'animal sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Dans le doute, on évitera d'exposer une femme allaitant. Si malgré tout une exposition s'était produite, il est conseillé d'orienter l'enfant vers une consultation pédiatrique. On suspendra bien entendu l'allaitement.

Les règles générales de prévention du risque chimique s'appliquent. Notamment l'employeur doit, pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition, procéder à l'évaluation des risques encourus pour la santé (art. R. 4412-5 du Code du Travail). Il prend en compte entre autres « la nature, le degré et la durée d'exposition, les conditions dans lesquelles se déroulent les activités ».

L'employeur définit et applique les mesures de prévention visant à supprimer ou à réduire au minimum le risque d'exposition à des agents chimiques dangereux. Si les résultats de l'évaluation révèlent un risque pour la santé, ce risque doit être supprimé (art. R. 4412-15 du Code du Travail). En cas d'impossibilité, la substitution par un autre agent chimique moins dangereux est préconisée. Si elle n'est pas possible, l'émission de polluants doit être réduite au maximum, les polluants captés à la source, et en dernier lieu des mesures de protection individuelle doivent être proposées.

RÉSULTATS DE LA STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE (niveau 1) 4,4'-MDI (décembre 2006, actualisation 2009)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
ECB Risk assessment Summary risk assessment report	2005 (2647-40-5)
IUCLID	18/02/2000 (26447-40-5)
Etiquetage	
NTP CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts NTP TER NTP RDGT NTP RACB	Aucun Aucun Aucun
INRS	FT 129 (2006)
TOXNET HSDB GENE-TOX CCRIS IRIS Toxline	19/04/2002 (101-68-8) Aucun 16/06/2000 (5873-54-1 et 101-68-8 et 26447-40-5) 12/03/2002 (101-68-8) 6 références
Bases de données bibliographiques INRS-Biblio DART Medline Reprotox CISME (CD docis)	Février 2009
Ouvrages spécifiques reproduction Shepard et Thomas Lewis Frazier et Hage	Aucun Aucun Aucun

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