

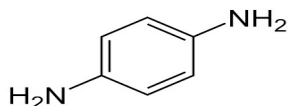
p-Phénylènediamine

Fiche toxicologique n°263

Généralités

Edition _____ 2006



Formule :



Substance(s)

Formule Chimique	Détails
C ₆ H ₈ N ₂	Nom
	p-Phénylènediamine
	Numéro CAS
	106-50-3
	Numéro CE
	203-404-7
	Numéro index
	612-028-00-6
	Synonymes
	1,4-Phénylènediamine, 1,4-Benzènediamine, 1,4-Diaminobenzène, 4-Aminoaniline, p-Aminoaniline

Etiquette

p-Phénylènediamine

Danger

- H301 - Toxique en cas d'ingestion
- H311 - Toxique par contact cutané
- H317 - Peut provoquer une allergie cutanée
- H319 - Provoque une sévère irritation des yeux
- H331 - Toxique par inhalation
- H410 - Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.

203-404-7

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

ATTENTION : pour les mentions de danger H301, H311 et H331, se reporter à la section "Réglementation".

Caractéristiques

Utilisations

La p-phénylènediamine (PPD) est utilisée :

- essentiellement pour la préparation de dérivés et comme agent de fabrication de colorants,
- mais également (sous forme pure, de dérivés ou de sels) comme :
 - antioxydants et antiozonants dans les formulations d'élastomères, matières plastiques et produits pétroliers,
 - agents de fabrication de fibres polyamides et polyimides,
 - agents de développement photographique,
 - inhibiteurs de corrosion,
 - agents de réticulation des résines époxydiques,
 - composants des produits de coloration capillaire ou de coloration des fourrures.

Propriétés physiques

[1 à 7]

La p-phénylènediamine se présente sous la forme d'un solide cristallisé, blanc ou rouge clair qui peut devenir violet et même noir lorsqu'il est exposé à l'air et à la lumière.

Elle est modérément soluble dans l'eau froide (38 g/l à 24 °C), beaucoup plus dans l'eau chaude, l'éthanol, l'éther diéthylique et le chloroforme.

Nom Substance	Détails
p-phénylènediamine	Formule C₆H₈N₂
	N° CAS 106-50-3
	Masse molaire 108,14
	Point de fusion 137 à 147 °C selon les sources
	Point d'ébullition 267 °C
	Densité 1,14
	Pression de vapeur environ 0,5 Pa à 25 °C environ 140 Pa à 100 °C
	Point d'éclair 156 °C
	Température d'auto-inflammation 400 °C
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air) Limite inférieure : 1,5

Propriétés chimiques

[1, 2, 4, 6, 7]

La p-phénylènediamine est un composé stable dans les conditions normales de température et de pression. Elle peut cependant réagir violemment (jusqu'à l'incendie et l'explosion lorsque la réaction n'est pas contrôlée) avec de nombreux produits chimiques : les oxydants forts, le peroxyde d'hydrogène, l'acide nitrique, les perchlorates, les hypochlorites, les acides concentrés, les agents de diazotation, de nitration, d'acylation, d'halogénéation (chlore, pentachlorure de phosphore, chlorure de thionyle), les chloramines, les métaux alcalins, les terres rares alcalines telles que le calcium et le magnésium, les hydrures métalliques, les métaux alkylés (butyllithium), les acides de Lewis, le sulfure de carbone, les isocyanates et les isothiocyanates.

En cas d'exposition à l'air, des produits d'oxydation peuvent se former dont certains, thermiquement instables, peuvent induire des risques d'explosion.

0.0.1. Récipients de stockage

[1]

Par analogie avec d'autres amines aromatiques primaires : la p-phénylènediamine pourrait être légèrement corrosive pour l'aluminium et les métaux comme le nickel, le cuivre et ses alliages, le laiton et pour les revêtements en époxy polyamide, les plastiques vinyliques, le caoutchouc isoprène et le caoutchouc naturel. Elle n'est probablement pas corrosive pour le Téflon et les revêtements en polyester, en polyamide-imide et certains polyvinylidènes.

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

Des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) dans l'air des lieux de travail ont été établies pour la p-phénylènediamine.

Substance	Pays	VLEP 8h (mg/m³)	VLEP CT (mg/m³)
p-Phénylènediamine	France (VLEP indicative - circulaire)	0,1	-
p-Phénylènediamine	États-Unis (ACGIH)	0,1	-
n-Phénylènediamine	Allemagne (valeurs MAK)	0,1	-

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

[8, 9]

Prélèvement sur filtre en fibre de verre traité à l'acide sulfurique. Désorption par une solution d'acide éthylènediamine-tétracétique (EDTA) ou une solution d'hydroxyde de sodium dans un mélange d'eau et de méthanol. Dosage par chromatographie en phase liquide, détection UV ou électrochimique.

Incendie - Explosion

Dans les conditions normales d'utilisation, la p-phénylènediamine est un produit ininflammable (point d'éclair : 156 °C en coupelle fermée). Cependant, sous certaines conditions (taille et forme des particules, concentration, impuretés présentes, concentration en oxygène, humidité...), les poussières de p-phénylènediamine dans l'air peuvent exploser au contact d'une étincelle ou d'une flamme.

En cas d'incendie, les agents d'extinction préconisés sont le dioxyde de carbone, les poudres chimiques et les mousses pour liquides polaires. On pourra utiliser l'eau sous forme pulvérisée pour refroidir les récipients exposés ou ayant été exposés au feu.

Les intervenants seront équipés d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants et de combinaisons de protection spéciales.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

La p-phénylènediamine est absorbée par toutes les voies d'administration et largement distribuée dans tout l'organisme. Elle est métabolisée principalement sous forme de dérivés N-acétylés excrétés dans les urines.

Chez l'animal

Absorption

D'après les études de toxicité, la PPD est absorbée par les voies orale, cutanée et respiratoire.

Son absorption par voie orale est importante (90 %) chez la souris et le rat [17].

Par voie cutanée, l'absorption est beaucoup plus limitée : elle varie entre 0,08 et 2,5 % de la dose appliquée, selon les études chez le singe et le porc, ou encore chez l'homme lorsqu'elle est appliquée sur le cuir chevelu de celui-ci [15, 27].

Distribution

Chez le rat, la souris et le lapin, la substance est distribuée dans tout l'organisme, de façon assez uniforme [17].

Métabolisme

La détoxification repose essentiellement sur la N-acétylation de la molécule, permettant l'élimination urinaire. Les principales enzymes catalysant cette réaction sont les N-acétyltransférases 1 et 2. La NAT2 est surtout hépatique et gastro-intestinale, alors que la NAT1 est retrouvée dans le foie, la vessie, l'épiderme et quelques autres organes. Des expériences réalisées avec des cytosols extraits de peau humaine suggèrent en effet que la PPD est acétylée dans la peau par la NAT1 [18].

Lors d'une application cutanée chez des rats (50 mg/kg), la totalité de la substance paraît être métabolisée dans la peau, puisque seule la forme diacétylée est observée dans le plasma, 4 heures après l'exposition [12, 17]. La N-acétyl-PPD et la N,N'-diacétyl-PPD sont les deux métabolites majeurs retrouvés dans l'urine.

La métabolisation de la PPD est rapide : un pic plasmatique de PPD (et des quantités importantes de ses deux métabolites majeurs acétylés) est mesuré 1,5 h après l'ingestion de PPD (14 et 21 mg/kg) par des lapins [28].

Comme les autres amines aromatiques, la PPD pourrait être oxydée en espèces potentiellement réactives responsables de certains effets toxiques. Les voies d'oxydation ne sont cependant pas identifiées *in vitro* [26]. Par contre, l'oxydation par les enzymes mitochondriales musculaires, efficace *in vitro*, pourrait expliquer l'action myotoxique de la PPD [22].

Les intermédiaires oxydés peuvent être O-glucuronés et ainsi éliminés dans l'urine.

La PPD pourrait subir les mêmes transformations métaboliques que d'autres amines aromatiques dans les conditions légèrement acides de la vessie. Leurs métabolites hydroxylés peuvent être en partie hydrolysés, régénérant la N-hydroxylamine, qui est alors O-acétylée par les N-acétyl-transférases de la vessie. Il se forme alors un dérivé N-acétoxy, mais également la N-hydroxylamine protonée, formes instables se décomposant en ion nitrenium, capables de créer des adduits sur l'ADN des cellules épithéliales de la vessie [20]. Il n'existe cependant pas d'études publiées mettant en évidence ces processus après exposition à la PPD.

Excrétion

Chez le rat et la souris, l'excrétion est surtout urinaire à forte dose (à 90 % après ingestion de 65 mg/kg chez la souris), elle est urinaire et biliaire à dose modérée ou faible (jusqu'à 60 % biliaire, après ingestion de 0,65 mg/kg) [17]. Elle est rapide : 24 heures après l'ingestion, la majorité de la substance (86 %) est éliminée dans les urines, on en retrouve 10 % dans les fèces et une faible proportion dans le sang (4 %) [28]. Après une injection intraveineuse (i.v.) chez le rat, 95 % de la dose est éliminée dans les 24 heures, essentiellement sous forme conjuguée.

Chez l'homme

Les métabolites acétylés sont majoritaires parmi les produits d'élimination urinaire (cf. « Élimination »).

L'application sur le cuir chevelu de 1,6 g de PPD marquée, dans un produit de coloration capillaire, permet de déterminer un pic plasmatique à 2 h et une demi-vie plasmatique de 8 h. L'élimination urinaire est presque totale après 48 h alors que l'excrétion dans les fèces est négligeable [15, 27].

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

La p-phénylènediamine a une forte toxicité par ingestion ou par inhalation. Elle provoque une irritation modérée de la peau et des yeux en cas d'exposition unique. C'est un sensibilisant majeur.

Les études portant sur la toxicité aiguë de la p-phénylènediamine (PPD) sont rares chez l'animal.

Les valeurs de DL50 sont comprises entre 80 mg/kg et 250 mg/kg lors d'une administration orale chez le rat et le lapin, respectivement. La CL50 chez le rat est de 920 mg/m³ pour une exposition de 4 h (poudre). Les doses létales par d'autres voies d'administration sont rapportées dans le tableau 1 [2, 5, 10, 14].

L'ingestion d'une forte dose chez l'animal se manifeste par des signes de léthargie, une hypersalivation, une ataxie, des tremblements, des difficultés respiratoires, une augmentation du rythme cardiaque et une diminution de la température. Ce tableau peut être suivi par des vomissements, une rhabdomyolyse, une myoglobulinurie et une atteinte rénale.

Un œdème facial est fréquemment observé après injection intra-péritonéale (i.p.) ou sous-cutanée (s.c.), à des doses proches de la DL50, chez différentes espèces animales (rat, chat, lapin, cochon d'Inde) ; celui-ci apparaît au bout de 1 à 4 heures. L'injection sous-cutanée de PPD (3 mg/kg) provoque des lésions musculaires chez le rat, caractérisées par une rhabdomyolyse [10].

L'action myotoxique de la PPD reposerait sur un découplage de la phosphorylation oxydative mitochondriale dans les muscles, dû à une forme benzoquinone diimine, et provoquant la nécrose des muscles cardiaques et squelettiques [14]. Le métabolite 2-méthoxy-PPD est également proposé pour expliquer la toxicité musculaire. D'autres données évoquent un rôle direct de la PPD accélérant le relargage du calcium des fibres musculaires [30].

Des cas de méthémoglobinémie ont été observés (MetHB de 12,9 % 5 heures après injection i.p. de 10,8 mg/kg chez le rat). L'injection i.v. de 50 à 200 mg/kg peut induire un collapsus cardio-vasculaire chez le rat.

Voie	Espèce	DL50 ou CL50
Orale	Rat	80 - 180 mg/kg
	Lapin	250 mg/kg
Inhalation	Rat	0,920 mg/L/4 h
Intrapéritonéale (i.p.)	Rat	37 mg/kg
Sous-cutanée (s.c.)	Rat	170 mg/kg
	Lapin	200 mg/kg

Tableau 1 - Toxicité aiguë de la PPD chez l'animal.

Irritation

■ de la peau

L'irritation provoquée par l'application cutanée de PPD varie selon les espèces testées (lapin, cochon d'Inde, souris, chien...), de non irritante à modérément irritante. Le lapin serait l'espèce la plus sensible [5].

Lorsque le rat est exposé pendant 1, 3, 5 ou 7 jours à une solution à 1 % de PPD, une irritation cutanée apparaît (hyperkératose et infiltration du derme par les cellules inflammatoires) et persiste pendant 7 jours. La sévérité des effets est corrélée au temps d'exposition [21].

■ des yeux

La PPD est modérément irritante pour les yeux, lorsqu'elle est testée chez le lapin. L'inflammation conjonctivale disparaît dans les 24 heures [10].

Sensibilisation

La PPD est un sensibilisant cutané plus puissant que ses isomères méta et ortho, chez le rat et le cochon d'Inde, à partir de 0,01 % [14, 30].

Une sensibilisation par voie respiratoire n'est pas à exclure, puisqu'une étude chez le cochon d'Inde montre une infiltration massive d'éosinophiles dans les bronches après injection intrapulmonaire d'une solution à 1 %. La réaction est cependant limitée à la zone exposée [10].

Des sensibilisations croisées sont possibles d'une part avec d'autres substances chimiques benzéniques substituées en para : p-toluènediamine, p-aminophénol, p-aminoazobenzène, Soudan III [29] et d'autre part avec les isomères méta- et ortho-PPD [14].

Certains métabolites de la PPD, la base de Bandrowski ou la benzoquinone, sont susceptibles d'être à l'origine de la sensibilisation [19, 25].

Toxicité subchronique, chronique

La p-phénylènediamine présente une très faible toxicité en cas d'expositions répétées.

La croissance du rat est ralentie, lorsque son alimentation est supplémentée en PPD (0,005 à 0,4 %) pendant 12 semaines ; l'atteinte du foie et du rein est limitée à une augmentation de leurs poids [16].

L'atteinte du myocarde, caractérisée par l'observation histologique, est observée dans une étude chez le lapin, exposé soit à 20 mg/kg par voie orale pendant 13 jours, soit à 10 mg/kg pendant 90 jours.

L'administration de PPD par voie intra-musculaire chez la souris (67,7 mg/kg pendant 20 jours) provoque une hépato-toxicité modérée, mise en évidence par l'augmentation de l'activité des catalases hépatiques [10].

Appliquée sur la peau dans une formulation dosée de 1 à 4 %, mélangée au peroxyde d'hydrogène, à raison de 1 mL (soit 40 µg)/kg, 2 fois par semaine pendant 13 semaines, la PPD ne provoque aucun signe de toxicité chez le lapin [10]. Une autre étude chez le lapin montre que l'application cutanée de PPD à 1,2 %, à raison de 1 g/kg/j pendant 13 semaines provoque une desquamation et des fissures de l'épiderme. Quelques cas d'acanthose et de fibrose sont observés [10].

À l'exception de légères baisses de poids, aucun effet toxique n'a été mis en évidence dans les études chroniques chez le rat ou la souris, au cours desquelles la PPD est administrée par voie orale ou cutanée, à des concentrations voisines de celles utilisées dans les produits commerciaux (10 à 40 g/L), avec ou sans peroxyde d'hydrogène [10, 23].

Effets ototoxiques

Effets génotoxiques

Une mutagénicité douteuse : la p-phénylènediamine n'a pas été classée mutagène au niveau européen.

De nombreux tests ont évalué le caractère mutagène de la PPD. La substance n'est pas mutagène dans les tests suivants [15, 23] :

- Test de réparation de l'ADN chez *E. coli*.
- Test UDS sur hépatocytes de rat.
- Test du lymphome de souris *in vitro*, avec ou sans activation métabolique.
- Test du dominant létal lié au sexe chez la *Drosophile*.
- Elle n'est pas clastogène dans le test du micronoyau *in vivo*.

Cependant, bien que l'ensemble des résultats soit peu reproductible, les tests suivants se sont au moins une fois révélés positifs :

- Test d'Ames, avec activation métabolique. La mutagénicité de la substance semble liée à son oxydation, puisque des tests réalisés en présence de peroxyde d'hydrogène sont positifs [13]. D'autres études négatives dans le test d'Ames sont également rapportées [14].
- Test du lymphome de souris, avec et sans activation métabolique.
- Test d'aberration chromosomique sur cellules CHO, avec et sans activation métabolique.
- Test d'échange de chromatides sœurs sur cellules CHO, avec et sans activation métabolique.
- Test de mutation somatique chez *Drosophila melanogaster*.
- Test d'inhibition de la synthèse d'ADN dans les testicules de souris.

Les trois isomères méta et para de la phénylènediamine présentent ce type de résultats, assez variables. Les tests positifs sont assez nombreux *in vitro*. Les tests *in vivo* le sont plus rarement et sont souvent équivoques. La positivité de certains tests pourrait être liée à des dérivés nitrés formés dans certaines conditions peu reproductibles [14]. L'évaluation européenne de la substance a conclu à un résultat négatif.

Effets cancérogènes

Sur la base des données disponibles, aucune classification cancérogène n'a été attribuée à la p-phénylènediamine au niveau communautaire. Le CIRC a placé cette substance dans le groupe 3 des agents inclassables quant à leur cancérogénicité pour l'homme.

Plusieurs études ont porté sur le potentiel cancérogène de la PPD par les voies orale, cutanée et sous-cutanée, chez le rat et la souris. Le chlorhydrate de para-phénylènediamine n'est cancérogène ni chez le rat ni chez la souris exposés pendant 2 ans à la PPD dans leur nourriture (dose non précisée). Le CIRC juge l'ensemble des données insuffisantes, bien que généralement négatives, pour permettre de conclure sur la cancérogénicité de la substance : cet organisme classe donc la PPD dans le groupe 3 (l'agent est inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme) [11, 14].

Effets sur la reproduction

Pas d'effets connus de la p-phénylènediamine sur le développement mais une seule espèce a été testée ; la fertilité n'a pas été étudiée.

Aucune malformation ou anomalie du développement n'est observée après administration à des rates gestantes que ce soit par gavage (5 à 30 mg/kg du 6^e au 15^e jour de gestation) [24] ou par voie cutanée en mélange avec du peroxyde d'hydrogène (20 à 80 mg/kg, du 1^{er} au 19^e jour de gestation) [10].

Toxicité sur l'Homme

L'exposition aiguë par ingestion peut entraîner une détresse respiratoire, une rhabdomyolyse parfois compliquée d'une insuffisance rénale et conduire au décès. Des séquelles sont possibles. Il s'agit par ailleurs d'un puissant sensibilisant cutané (eczémas de contact, rares réactions anaphylactiques). L'exposition répétée est responsable d'atteintes rénales et cutanées. Des atteintes hépatiques, respiratoires, digestives et du système nerveux ont également été rapportées. Aucune donnée n'existe sur les effets mutagènes, cancérogènes ou toxiques sur la reproduction chez l'homme.

Toxicité aiguë

Plusieurs cas d'autolyse par ingestion ont été publiés. Des œdèmes sévères du carrefour oro-pharyngien, pouvant entraîner détresse respiratoire et nécessité de trachéotomie, ont été observés. Il peut s'y associer une rhabdomyolyse, parfois compliquée d'une insuffisance rénale aiguë, pouvant conduire à une issue fatale. Des vomissements peuvent accompagner cette symptomatologie. Une publication rapporte le cas d'un homme présentant une atrophie des nerfs optiques, persistant 6 mois après ingestion de para-phénylènediamine [7, 31].

Allergie cutanée

Des eczémas de contact à la para-phénylènediamine (PPD) ont été décrits, que ce soit chez les utilisateurs ou les coiffeurs, lors d'utilisation de coloration capillaire, ainsi que dans d'autres milieux professionnels [32 à 34]. Chez les coiffeurs, l'eczéma siège souvent au niveau des trois premiers doigts et en péri-unguéal. Cette topographie correspond à certains gestes professionnels. Chez les utilisateurs, il siège principalement au niveau du cuir chevelu, derrière les oreilles ou à la nuque. Il peut être présent à d'autres endroits du visage, notamment au niveau des paupières [35]. L'utilisation de tatouages éphémères contenant cette substance a également entraîné ce type d'atteintes [36].

Kligmann a utilisé le test de maximisation qui consiste à sensibiliser une personne avec une substance et à la remettre en contact à des concentrations différentes. 24 volontaires ont été testés, tous ont été sensibilisés [37].

De nombreuses études épidémiologiques rapportent des résultats de populations ayant subi des tests épicutanés à la PPD. De 2,5 % à 28,6 % des personnes étaient sensibilisées.

Chez les coiffeurs, le pourcentage de personnes sensibilisées à la PPD parmi celles présentant une allergie cutanée est encore plus important.

Par ailleurs, un certain nombre de publications rapportent des sensibilisations croisées entre la PPD et d'autres molécules (para-toluènediamine, para-aminophénol, dichlorhydrate de PPD...) [32].

Des réactions anaphylactiques suite à l'application cutanée de produit à base de PPD n'ont qu'exceptionnellement été rapportées [38].

Autres pathologies cutanées

Deux publications rapportent 5 cas de lésions achromiantes ou de leucodermies après utilisation de PPD lors de colorations capillaires [39, 40]. De très rares cas d'éruptions lichéniformes ont également été publiés dans les mêmes circonstances [42]. Dans tous les cas, les faits rapportés ne permettent cependant pas d'incriminer avec certitude la PPD.

Toxicité chronique

Une publication rapporte deux cas de décès par insuffisance rénale chronique après application cutanée de produits à base de PPD. Ces cas sont critiquables, d'une part concernant le diagnostic médical - il s'agit plus de glomérulonéphrites d'évolution rapide - et l'étiologie - le rôle de la PPD est purement hypothétique. Rien dans la publication ne permet de l'affirmer [42].

Au début du XX^e siècle, de nombreuses publications rapportent des cas d'eczémas, d'asthme, de diarrhées et d'œdèmes du visage dans les teintureries utilisant des colorants, notamment à base de PPD. Ces publications rapportent également des atteintes du foie, du rein et du système nerveux. Ces articles n'ont pas pu être analysés. Il est donc difficile de se prononcer sur ces effets ne connaissant pas les conditions réelles d'utilisation et le rôle d'autres polluants éventuels [7, 31, 43].

Effets génotoxiques

Il n'existe aucune donnée humaine publiée.

Effets cancérogènes

Il n'existe aucune donnée humaine publiée.

Effets sur la reproduction

Il n'existe aucune donnée humaine publiée.

Cohérence des réponses biologiques chez l'homme et l'animal

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : 2006

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées.

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

Douches

- Article R. 4228-8 du Code du travail et arrêté du 23 juillet 1947 modifié, fixant les conditions dans lesquelles les employeurs sont tenus de mettre les douches à la disposition du personnel effectuant des travaux insalubres ou salissants (régime général).

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Circulaire du 05 mai 1986 (pentachlorophénol) et du 21 août 1996 (sels de pentachlorophénol) complétant et modifiant la circulaire du ministère du Travail du 19 juillet 1982 (non parue au JO).

Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

Maladies professionnelles

Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail ; tableaux n° 15 et 15 bis.

Classification et étiquetage

a) **substance** p-phénylènediamine :

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (*JOUE* L 353 du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage de la p-phénylènediamine, harmonisés selon les deux systèmes (règlement CLP et directive 67/548/CEE), figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- selon le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié
 - Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 3 (*) ; H301
 - Toxicité aiguë (par voie cutanée), catégorie 3 (*) ; H311
 - Sensibilisation cutanée, catégorie 1 ; H317
 - Irritation oculaire, catégorie 2 ; H319
 - Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 3 (*) ; H331
 - Dangers pour le milieu aquatique – Danger aigu, catégorie 1 ; H400
 - Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 1 ; H410

(*) Cette classification est considérée comme une classification minimale ; La classification dans une catégorie plus sévère doit être appliquée si des données accessibles le justifient. Par ailleurs, il est possible d'affiner la classification minimum sur la base du tableau de conversion présenté en Annexe VII du règlement CLP quand l'état physique de la substance utilisée dans l'essai de toxicité aiguë par inhalation est connu. Dans ce cas, cette classification doit remplacer la classification minimale.

- selon la directive 67/548/CE
 - Toxique, R 23/24/25
 - Irritant, R 36
 - Sensibilisant, R 43
 - Dangereux pour l'environnement, R 50-53

b) des **mélanges** (préparations) contenant de la p-phénylènediamine :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

Les lots de mélanges classés, étiquetés et emballés selon la directive 1999/45/CE peuvent continuer à circuler sur le marché jusqu'au 1er juin 2017 sans réétiquetage ni réemballage conforme au CLP.

Protection de la population

Se reporter aux règlements modifiés (CE) 1907/2006 (REACH) et (CE) 1272/2008 (CLP). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé de la santé.

Protection de l'environnement

Installations classées pour la protection de l'environnement : les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE.

Pour consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site (<https://aida.ineris.fr>) ou le ministère chargé de l'environnement et ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur (<https://unece.org/fr/about-adr>). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

Des mesures de prévention et de protection sont nécessaires lors du stockage et de la manipulation du produit.

Au point de vue technique

Stockage

- Stocker la p-phénylènediamine dans des locaux frais et bien ventilés, à l'abri des rayons du soleil et de toute source de chaleur ou d'ignition (flammes, étincelles...), à l'abri de l'humidité et à l'écart des oxydants forts, du peroxyde d'hydrogène, des acides et des produits incompatibles (voir « Propriétés chimiques »).
- Interdire de fumer.
- Mettre le matériel électrique, y compris l'éclairage, en conformité avec la réglementation en vigueur.
- Prendre toutes dispositions pour éviter l'accumulation d'électricité statique.
- Fermer soigneusement les récipients et les étiqueter correctement. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement des emballages.

Manipulation

Les prescriptions relatives aux zones de stockage sont applicables aux ateliers où est utilisée la p-phénylènediamine. En outre :

- Instruire le personnel des risques présentés par le produit, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident.
- Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête. Prévoir également des appareils de protection respiratoire pour certains travaux de courte durée, à caractère exceptionnel ou pour des interventions d'urgence.
- Éviter toute formation et accumulation de poussières de p-phénylènediamine.
- Procéder à des contrôles réguliers de l'atmosphère.
- Empêcher le contact du produit avec la peau et les yeux. Mettre à la disposition du personnel des vêtements de protection, des gants et des lunettes de sécurité. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après chaque usage.
- Prévoir l'installation de douches et de fontaines oculaires.

- Ne pas fumer, boire et manger dans les ateliers. Observer une hygiène corporelle et vestimentaire très stricte : passage à la douche, lavage soigneux des mains et du visage avant les repas et changement de vêtements après le travail, rangement séparé des vêtements de ville et des vêtements de travail. L'employeur assurera l'entretien et le lavage fréquent des vêtements de travail qui devront rester dans l'entreprise.
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu de la p-phénylènediamine sans prendre les précautions d'usage [44].
- En cas de déversement accidentel, récupérer immédiatement le produit dans des récipients prévus à cet effet. Laver ensuite à grande eau la surface souillée.
- Si le déversement est important, supprimer toute source potentielle d'ignition, aérer la zone, évacuer le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs entraînés munis d'un équipement de protection approprié.
- Ne pas rejeter dans le milieu naturel les déchets et les eaux polluées par la p-phénylènediamine.
- Éliminer les déchets dans les conditions autorisées par la réglementation.

Au point de vue médical

- À l'embauchage, on recherchera les sujets présentant une affection cutanée d'évolution chronique ou récidivante, les asthmatiques, les bronchitiques chroniques, une sensibilisation antérieure à la para-phénylènediamine.
- L'examen clinique d'embauchage pourra être utilement complété en cas d'exposition prévisible par inhalation par des épreuves fonctionnelles respiratoires de base (courbe débit-volume, au minimum CV et VEMS) en vue d'une comparaison avec les examens réalisés ultérieurement. L'intérêt de cet examen est à nuancer en fonction de la forme physique du produit et des possibilités de contact par inhalation.
- Recommander aux porteurs de lentilles de contact, plus particulièrement les souples, d'utiliser des verres correcteurs lors des travaux où ils peuvent être exposés à des aérosols.
- Lors des examens systématiques, rechercher plus particulièrement des lésions cutanées, oculaires, ainsi que des signes d'irritation naso-broncho-pulmonaire ou des symptômes asthmatiques. En cas d'exposition importante, il pourra être justifié de réaliser des bilans hépatiques et rénaux réguliers. Dans ce cas, un bilan de base sera également nécessaire à l'embauchage.
- Conduite à tenir en cas d'exposition aiguë : lors d'accidents aigus, demander dans tous les cas l'avis d'un médecin ou du centre antipoison régional ou des services de secours médicalisés d'urgence.
- En cas de contact cutané, retirer les vêtements souillés et laver la peau à grande eau pendant quinze minutes. Les vêtements ne seront réutilisés qu'après décontamination. Si une irritation apparaît ou si la contamination est étendue ou prolongée, une consultation médicale s'imposera.
- En cas de projection oculaire, laver immédiatement et abondamment à l'eau, les paupières bien écartées, pendant 10 à 15 minutes. Une consultation ophtalmologique sera indispensable s'il apparaît une douleur, une rougeur oculaire ou une gêne visuelle.
- En cas d'inhalation massive, retirer le sujet de la zone polluée après avoir pris toutes les précautions nécessaires pour les intervenants.
- En cas d'ingestion, ne pas faire vomir. Transférer la victime immédiatement en milieu hospitalier où pourront être pratiqués des examens spécialisés dans le but d'effectuer un bilan des lésions éventuelles, une surveillance et un traitement adapté.
- Dans les deux derniers cas, si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité ; en cas d'arrêt respiratoire, commencer les manœuvres de respiration assistée ; même si l'état initial est satisfaisant, transférer, si nécessaire, par ambulance médicalisée.

Bibliographie

- 1 | p-Phénylènediamine - Fiche n° 2124. In : Base de données Cheminfo. Hamilton, Centre Canadien d'Hygiène et de Sécurité, 2004.
- 2 | Phénylènediamine (para-) - Commission de la Santé et de la Sécurité du Travail, Répertoire toxicologique. Mise à jour 18/12/2000. Consultable sur le site www.reptox.csst.qc.ca/.
- 3 | WEISBURGER E. K., HUDSON V. W. - Aromatic nitro and amino compounds. In : Eula Bingham, Barbara Cohnsen, Charles H. Powell (ed.) - Patty's industrial hygiene and toxicology, 5^e éd, John Wiley and sons, consultable sur CD-Rom, 2005.
- 4 | p-Phénylènediamine. Fiche Internationale de Sécurité Chimique n° 0805. Consultable sur le site www.cdc.gov/niosh. 1997.
- 5 | IUCLID Dataset. p-Phénylènediamine. 18 février 2000. European Commission. European Chemicals Bureau.
- 6 | KIRK-OTHMER - Encyclopedia of chemical technology, 4^e éd., vol. 2. New York, John Wiley and sons, 1992, pp. 473-482.
- 7 | Phénylènediamines (1,2-Diaminobenzène, 1,3-Diaminobenzène, 1,4-Diaminobenzène). GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance, BUA report 97, 1994.
- 8 | OSHA Sampling and Analytical Methods, méthode n° 87, m-, o- and p- Phénylènediamine. OSHA Salt Lake City, 1991. Consultable sur le site www.osha.gov/.
- 9 | Health and Safety Executive - Methods for the determination of hazardous substances. Aromatic amines in air and on surfaces. MDHS 75. Consultable sur le site www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/.
- 10 | p-Phénylènediamine. In : ACGIH - Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposures indices, Cincinnati, 2001. Consultable sur CD-Rom.
- 11 | p-Phénylènediamine. In : IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans, vol. 16, 1978 et suppl. 7, 1987.
- 12 | DRESSLER W. E., APPELQVIST T. - Plasma/blood pharmacokinetics and metabolism after dermal exposure to para-aminophenol or para-phenylene-diamine. *Food Chem Toxicol.* 2006, 44 : 371-9.
- 13 | GUARRIGUE J.-L. - In vitro genotoxicity of para-phenylenediamine and its N-monoacetyl or N,N'-diacetylmetabolites. *Mutation Research*, 2006. 14,1,4-Benzenediamine, Complete Update 2005. In HSDB. Consultable sur le site toxnet.nlm.nih.gov/.
- 15 | HUEBER-BECKER F. et coll. - Human systemic exposure to a [14C]-para-phenylenediamine-containing oxidative hair dye and correlation with in vitro percutaneous absorption in human or pig skin. *Food Chem Toxicol.* 2004, 42 : 1227-36.
- 16 | IMAIDA K. et coll. - Carcinogenicity and toxicity tests on p-phenylenediamine in F344 rats. *Toxicol Lett.*, 1983, 16 : 259-69.
- 17 | IOANNOU Y. M., MATTHEWS H. B. - p-Phénylènediamine dihydrochloride : comparative disposition in male and female rats and mice. *J Toxicol Environ Health.* 1985, 16 : 299-313.
- 18 | KAWAKUBO Y. et coll. - N-Acetylation of paraphenylenediamine in human skin and keratinocytes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000, 292 : 150-5.

- 19 | KRASTEVA M. et coll. - Dissociation of allergenic and immunogenic functions in contact sensitivity to para-phenylenediamine. *Int Arch Allergy Immunol*. 1993, 102 : 200-4.
- 20 | LAUWERYS R.- Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles, 4 e ed. Masson, 1999.
- 21 | MATHUR A. K. et coll. - Biochemical and histopathological changes following dermal exposure to paraphenylene diamine in guinea pigs. *J Appl Toxicol*, 1990, 10, 383-5.
- 22 | MUNDAY R.- Mitochondrial oxidation of p-phenylenediamine derivatives in vitro : structure-activity relationships and correlation with myotoxic activity *in vivo*. *Chem Biol Interact*. 1992, 82 : 165-79.
- 23 | NTP. Bioassay of p-Phenylenediamine dihydrochloride for possible carcinogenicity. US National Toxicology Program Technical Report Series n° 174, 1979.
- 24 | RE T. A. et coll. - The absence of teratogenic hazard potential of p-pheny- lenediamine in Sprague-Dawley rats. *Fundam Appl Toxicol*. 1981, 1 : 421-5.
- 25 | SIEBEN S. et coll. - Delayed-type hypersensitivity reaction to paraphenylenediamine is mediated by 2 different pathways of antigen recognition by specificalphatetrahuman T-cellclones. *J Allergy Clin Immunol* 2002, 109 : 1005-11.
- 26 | STANLEY L. A. et coll. - Lack of evidence for metabolism of p-phenylene- diamine by human hepatic cytochrome P450 enzymes. *Toxicology*. 2005, 210 : 147-57.
- 27 | STEILING W., KREUTZ J. and HOFER H.- Percutaneous penetration/dermal absorption of hair dyes *in vitro*. *Toxicol In Vitro*. 2001, 15 : 565-70.
- 28 | WANG L. H., TSAI S. J. - Simultaneous determination of oxidative hair dye p-phenylenediamine and its metabolites in human and rabbit biological fluids. *Anal Biochem*. 2003, 312 : 201-7.
- 29 | XIE Z. et coll. - Experimental study on skin sensitization potencies and cross-reactivities of hair-dye-related chemicals in guinea pigs. *Contact Dermatitis*. 2000, 42 : 270-5.
- 30 | YABE K. - The effect of a p-phenylenediamine containing hair dye on the Ca²⁺ mobilization in the chemically skinned skeletal muscle of the rat. *Nippon Hoigaku Zasshi*. 1992, 46 : 132-40.
- 31 | YAGI H. et coll. - Paraphenylenediamine induced optic atrophy following hair dye poisoning. *Human and experimental Toxicology*, 1996, 15, 617-18.
- 32 | GAUDEZ C. - Hypersensibilité cutanée retardée aux substances appartenant à la famille des paraphénylènediamines : contribution à l'étude de la capacité allergénique de ces substances utilisées dans la coiffure et l'industrie du caoutchouc. Thèse de médecine, université de Clermont-Ferrand 1, 2000.
- 33 | CRÉPY M.M. - Dermatoses professionnelles des coiffeurs. Fiche d'allergologie-dermatologie professionnelle TA 60. *Doc Méd Trav*, 2000, 81 : 6168.
- 34 | CRÉPY M.M. - Dermatoses professionnelles aux colorants. Fiche d'allergologie-dermatologie professionnelle TA 71. *Doc Méd Trav*, 2003, 100 : 565576.
- 35 | CRÉPY M. M. - Eczéma des paupières d'origine professionnelle. *Doc Med Trav*, 2003, n° 95, 365-371.
- 36 | SOSTED H. et coll. - Severe allergic hair dye reactions in 8 children. *Contact Dermatitis*. 2006, 54(2) : 87-91.
- 37 | KLINGMAN A.-M. - The identification of contact allergens by human assay. III. The maximization test : a procedure for screening and rating contact sensitizers. *J. Invest. Dermatol*. 1966, 47, 393-409.
- 38 | FUKUNAGA T. et coll. - Contact anaphylaxis due to para-phenylenedia- mine. *Contact Dermatitis*. 1996, 35 : 185.
- 39 | BRANCACCIO R., COHEN D.E. - Contact leukoderma secondary to paraphenylenediamine. *Contact Dermatitis*. 1995, 32 : 313.
- 40 | BAJAJ A.K. et coll. - Hair dye depigmentation. *Contact Dermatitis*. 1996, 35 : 56.
- 41 | SHARMA V.K. et coll. - Para-phenylenediamine-induced lichenoid eruptions. *Contact Dermatitis*. 1999, 41, 40-56.
- 42 | BROWN J.H. et coll. - Chronic renal failure associated with topical application of paraphenylenediamine. *British Med. J*. 1987, 294 : 155.
- 43 | ROSENBERG N. - Allergie respiratoire des coiffeurs. Fiche d'allergologie- pneumologie professionnelle TR 30. *Doc Méd Trav*, 2002, 92 : 417-425.
- 44 | Cuves et réservoirs - Recommandation CNAM R 276. INRS.