

FICHE DEMETER

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

N° DEM 133

p-Phénylènediamine

Formule

C₆H₈N₂

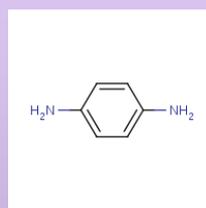
Numéro CAS

106-50-3

Famille chimique

Amine aromatique

Formule éclatée



Synonymes

1,4-Benzènediamine ;
1,4-Diaminobenzène ;
1,4-Phénylènediamine ;
4-Aminoaniline ;
p-Aminoaniline

Names / Synonyms

para-phenylenediamine ;
1,4-Benzenediamine ;
1,4-Diaminobenzene ;
4-Aminoaniline ;
p-Aminoaniline

FT INRS

FT 263

(www.inrs.fr/fichetox)

Biotox

Pas de fiche

[Glossaire](#)

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

	Données humaines	Données animales
Fertilité homme	Pas de donnée	Altération du poids et de la fonction des testicules.
Fertilité femme	Pas de donnée	Pas de donnée
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée	Embryotoxicité : pas d'effet
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée	Fœtotoxicité : pas d'effet
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée	Pas de donnée

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

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classé (CLP00/-)
Classification Cancérogène	UE : non classé (CLP00/-) IARC : groupe 3 (1987) EPA : non classé
Classification Reproduction	UE : non classé (CLP00/-)
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VME = 0,1 mg/m ³ (risque de passage percutané)

CARACTÉRISTIQUES

Caractéristiques physico-chimiques	Forme : cristaux blancs ou rouges pales.
	Solubilité : modérément soluble dans l'eau froide, davantage dans l'eau chaude, l'éthanol, l'éther diéthylique et le chloroforme.
	Volatilité : très peu volatil (tension de vapeur : 0,5 Pa à 25 °C)
	Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait : <ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire : 108,14 • pka = 6,2 • Liaison protéine • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{ow}) : $\log Kow = -0,25$
	Autre :
	Facteur de conversion : 1 ppm = 4,42 mg/m ³
Toxicocinétique	<p>Voies d'expositions : essentiellement respiratoire (vapeurs et aérosols) et cutanée.</p> <p>Métabolisme : elle est efficacement absorbée par voie orale (90% chez le rat et la souris), plus faiblement par voie cutanée (maximum de 2,5 % chez l'humain ou l'animal). Bien qu'elle n'ait pas été quantifiée, les études de toxicité indiquent que la p-phénylènediamine est également absorbée par inhalation.</p> <p>Après absorption, elle se distribue uniformément dans tout l'organisme.</p> <p>Elle est métabolisée principalement sous forme de dérivés mono- ou di-N-acétylés par les N-acétyltransférases notamment présentes dans le foie, l'appareil digestif, la peau et la vessie. D'autres voies métaboliques sont suggérées, mais n'ont pas été étudiées (FT 263).</p> <p>Chez l'humain, les principaux métabolites retrouvés dans les urines après une application cutanée sont la N-acétyl-p-phénylènediamine et la N,N'-diacétyl-p-phénylènediamine. L'élimination urinaire est pratiquement totale après 48 heures, l'élimination dans les fèces étant négligeable.</p> <p>Chez l'animal, l'élimination se fait également majoritairement (90%) par voie urinaire à forte dose (65 mg/kg), alors qu'elle est mixte (urinaire et biliaire) à faible dose (0,65 mg/kg) pour des expositions par voie orale. L'élimination est quasi-totale en 24 heures.</p> <p>Son passage placentaire ou dans le lait maternel n'est pas documenté.</p>
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	
Références bibliographiques	Protocole
	<i>Étude :-</i> <i>Choix de l'effet analysé :-</i> <i>Population :-</i> <i>Puissance :-</i> <i>Groupes de comparaison :-</i> <i>Biais, facteurs de confusion ou d'interaction :-</i> <i>Répondants (%) :-</i> <i>Mesure des expositions :-</i>
	Résultats
	-
Synthèse des données humaines	
Aucune étude sur le développement ou la reproduction n'a été identifiée.	

Principales données animales	
Références bibliographiques	Protocole
Bharali MK, Dutta K - Testicular toxicity of para-phenylenediamine after subchronic topical application in rat. <i>Int J Environ Health Res.</i> 2012 ; 22 (3) : 270-78.	<i>Étude :</i> toxicité à doses répétées (subchronique) <i>Doses :</i> 0, 1, 2 et 3 mg/kg/j <i>Voie d'exposition :</i> cutanée <i>Modalité de traitement :</i> - <i>Animal :</i> rat <i>Traitement pendant la période de gestation :</i> <i>Sexe :</i> mâle <i>BPL :</i> non <i>Substance :</i> p-phénylènediamine <i>Méthode OCDE :</i> non (Cotation Klimish : 2)
	Description des principaux effets observés
	<p>L'application topique de p-phénylènediamine sur la face dorsale des animaux pendant 90 jours a entraîné une baisse de croissance pondérale chez tous les animaux traités, toutefois significative ($p < 0,05$) uniquement dans le groupe exposé à la plus forte dose de 3 mg/kg/j. Les auteurs ont par ailleurs observé une baisse significative du nombre total des spermatozoïdes, ainsi qu'une diminution constante du poids des testicules ($p < 0,05$) dans les groupes exposés à 1 et 2 mg/kg/j. Dans ces deux groupes, le pourcentage de spermatozoïdes anormaux était également significativement plus important que dans le groupe des animaux témoins ($p < 0,05$).</p> <p>Les auteurs ont également décrit une augmentation de l'apoptose et une déplétion des cellules germinales, de même qu'une desquamation de l'épithélium germinatif significatives ($p < 0,05$) dans les groupes exposés à 2 et 3 mg/kg/j. La présence accrue de produits issus de la peroxydation des lipides dans le tissu testiculaire pourrait être un élément déterminant dans l'induction de l'apoptose ou l'apparition de lésions supplémentaires.</p>
Synthèse des données animales	
La p-phénylènediamine entraîne une toxicité testiculaire chez le rat par application locale répétée. Les effets sur l'appareil reproducteur des femelles n'ont pas été étudiés.	

Références bibliographiques	Protocole
p-Phénylènediamine – Embryotoxicity study by the oral route (gavage) in the rat (Segment II). Draft report, MDS Pharma, L'Arbresle, France. Study No. AA29083, December 2005. In: Scientific committee on consumer products (SCCP).	<i>Étude :</i> développement prénatal <i>Doses :</i> 0, 5, 10 et 20 mg/kg/j <i>Voie d'exposition :</i> orale (gavage) <i>Modalité de traitement :</i> - <i>Animal :</i> rat (SD) <i>Traitement pendant la période de gestation :</i> J6-J19 <i>Sexe :</i> femelle <i>BPL :</i> oui <i>Substance :</i> p-phénylènediamine (pureté 99,8 %) <i>Méthode OCDE :</i> 414 (Cotation Klimisch : 1)
	Description des principaux effets observés

Opinion on p-Phenylenediamine. COLIPA N° A7. Brussels : European Commission, 2006 : 62 p.	<p>Les examens cliniques et post-mortem des femelles gestantes n'ont révélé aucun effet relatif au traitement. Des baisses transitoires du gain de poids ont été observées au cours des 3 premiers jours de traitement dans les groupes exposés à 10 et 20 mg/kg/j. À la fin de la gestation, le poids des femelles exposées à 10 et 20 mg/kg/j était significativement plus faible que celui des femelles du groupe témoin.</p> <p>Les auteurs ont également rapporté un poids moyen plus faible des fœtus exposés in utero à 20 mg/kg/j, mais statistiquement non différent du groupe des témoins. À cette même dose, un retard d'ossification (os supra-occipital, sternèbres, vertèbres thoraciques, métacarpe) a également été décrit.</p> <p>La NOAEL pour la toxicité maternelle est de 5 mg/kg/j et de 10 mg/kg/j pour la toxicité sur le développement.</p>						
Références bibliographiques	Protocole						
Re TA, Loehr RF, Rodwell DE, D'Aleo CJ et al. - The absence of teratogenic hazard potential of p-phenylenediamine in Sprague-Dawley rats. <i>Fundam Appl Toxicol.</i> 1981 ; 1 (6) : 421-25.	<table border="0"> <tr> <td data-bbox="454 555 1021 779"> <i>Etude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i>: p-phénylènediamine </td> <td data-bbox="1021 555 1528 779"> <i>Doses</i> : 0, 5, 10, 15, 20 et 30 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J6-J15 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd (Cotation Klimisch : 2) </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="454 779 1528 824">Description des principaux effets observés</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="454 824 1528 1249"> <p>Deux des 23 femelles gestantes exposées à la plus forte dose de 30 mg/kg/j n'ont pas survécu au traitement.</p> <p>Une baisse de croissance pondérale ($p < 0,001$) a été observée uniquement pendant la phase de traitement dans les groupes exposés à 20 et 30 mg/kg/j. À l'arrêt du traitement, une récupération des femelles a eu pour conséquence de gommer l'écart de croissance pondérale ramené à la totalité de la gestation (J0-J20). À noter que le groupe exposé à 30 mg/kg/j et le groupe témoin, appariés sur la prise de nourriture, ont suivi des variations de croissance pondérale similaires par rapport à celle du groupe témoin de l'étude.</p> <p>Les données rapportées par les auteurs sur la gestation des femelles ou de leur portée n'ont mis en évidence aucun effet significatif entre les groupes d'animaux exposés et le groupe témoin (nombres de corps jaunes, de sites d'implantations, de fœtus vivants et de résorptions, poids des fœtus et rapport des sexes). Enfin, l'examen des fœtus n'a révélé aucun effet du traitement sur l'apparition de malformations/variations squelettiques ou viscérales.</p> </td> </tr> </table>	<i>Etude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : p-phénylènediamine	<i>Doses</i> : 0, 5, 10, 15, 20 et 30 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J6-J15 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd (Cotation Klimisch : 2)	Description des principaux effets observés		<p>Deux des 23 femelles gestantes exposées à la plus forte dose de 30 mg/kg/j n'ont pas survécu au traitement.</p> <p>Une baisse de croissance pondérale ($p < 0,001$) a été observée uniquement pendant la phase de traitement dans les groupes exposés à 20 et 30 mg/kg/j. À l'arrêt du traitement, une récupération des femelles a eu pour conséquence de gommer l'écart de croissance pondérale ramené à la totalité de la gestation (J0-J20). À noter que le groupe exposé à 30 mg/kg/j et le groupe témoin, appariés sur la prise de nourriture, ont suivi des variations de croissance pondérale similaires par rapport à celle du groupe témoin de l'étude.</p> <p>Les données rapportées par les auteurs sur la gestation des femelles ou de leur portée n'ont mis en évidence aucun effet significatif entre les groupes d'animaux exposés et le groupe témoin (nombres de corps jaunes, de sites d'implantations, de fœtus vivants et de résorptions, poids des fœtus et rapport des sexes). Enfin, l'examen des fœtus n'a révélé aucun effet du traitement sur l'apparition de malformations/variations squelettiques ou viscérales.</p>	
<i>Etude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : p-phénylènediamine	<i>Doses</i> : 0, 5, 10, 15, 20 et 30 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J6-J15 <i>BPL</i> : nd <i>Méthode OCDE</i> : nd (Cotation Klimisch : 2)						
Description des principaux effets observés							
<p>Deux des 23 femelles gestantes exposées à la plus forte dose de 30 mg/kg/j n'ont pas survécu au traitement.</p> <p>Une baisse de croissance pondérale ($p < 0,001$) a été observée uniquement pendant la phase de traitement dans les groupes exposés à 20 et 30 mg/kg/j. À l'arrêt du traitement, une récupération des femelles a eu pour conséquence de gommer l'écart de croissance pondérale ramené à la totalité de la gestation (J0-J20). À noter que le groupe exposé à 30 mg/kg/j et le groupe témoin, appariés sur la prise de nourriture, ont suivi des variations de croissance pondérale similaires par rapport à celle du groupe témoin de l'étude.</p> <p>Les données rapportées par les auteurs sur la gestation des femelles ou de leur portée n'ont mis en évidence aucun effet significatif entre les groupes d'animaux exposés et le groupe témoin (nombres de corps jaunes, de sites d'implantations, de fœtus vivants et de résorptions, poids des fœtus et rapport des sexes). Enfin, l'examen des fœtus n'a révélé aucun effet du traitement sur l'apparition de malformations/variations squelettiques ou viscérales.</p>							
Synthèse des données animales							
En dehors d'un léger retard d'ossification, la p-phénylènediamine administrée par voie orale n'entraîne pas d'effet sur le développement. Elle n'est pas tératogène.							

Autres données pertinentes	Les effets mutagènes sur cellules germinales n'ont pas été étudiés <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> .
-----------------------------------	--

COMMENTAIRES

- Les effets de la p-phénylènediamine sur la reproduction ou le développement ne sont pas documentés chez l'humain.
- Une toxicité testiculaire a récemment été mise en évidence chez le rat au cours d'une étude d'exposition subchronique par voie topique. En revanche, la capacité de reproduction n'a pas été explorée aussi bien chez le mâle que chez la femelle.
- Deux études concordantes dont une réalisée dans le cadre de protocoles standardisés permettent de conclure quant à l'absence d'effet de la p-phénylènediamine par voie orale sur le développement prénatal chez les rongeurs. À noter que les autres voies d'exposition ont été peu ou pas étudiées.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

La p-phénylènediamine n'a pas été testée afin de détecter des signaux d'alerte de risque d'atteinte de la fertilité, que ce soit féminine ou masculine. Des effets sont cependant observés sur l'appareil reproducteur mâle dans une étude de toxicité chronique (toxicité testiculaire).

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail, dans les deux sexes. Si de telles difficultés existent, il est conseillé d'orienter la personne vers une consultation spécialisée, en fournissant au spécialiste toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Exposition durant la grossesse

La p-phénylènediamine a été testée selon deux études de bonne qualité dans une espèce animale. Aucun signal d'alerte n'a été détecté, mais les règles actuellement considérées comme optimales afin de détecter des signaux d'alerte de risque pour le développement foetal demandent que des études soient conduites dans deux espèces, rongeurs ou non rongeurs. On peut alors considérer qu'en cas d'exposition n'entraînant pas de signe de toxicité chez la femme enceinte, le risque d'effet sur l'embryon ou le foetus est peu probable. Il n'y a donc pas de précaution spécifique à l'état de grossesse à prendre avec ce produit. Néanmoins, comme les données permettant de détecter des signaux d'alerte ne sont ici que partielles, nous proposons de prendre une marge de sécurité supplémentaire et de considérer que la valeur moyenne d'exposition atmosphérique ou l'indice biologique d'exposition à ne pas dépasser est égale au dixième de la valeur officielle (VLEP ou VLB).

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 à des niveaux supérieurs à ceux autorisés durant la grossesse. En cas de signes cliniques chez l'enfant (sommolence, troubles digestifs...), une consultation pédiatrique est conseillée.

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 2) p-Phénylènediamine (année 2011)

Sources d'information	Date du dossier ou de la bibliographie
ECB (ECHA) Risk assessment Summary risk assessment report	Aucun
Etiquetage	Aucun
NTP CERHR	Aucun
NTP Organ systems toxicity abstracts	
NTP TER	Aucun
NTP RDGT	Aucun
NTP RACB	Aucun
FT INRS	2006
IUCLID	2000
TOXNET	
HSDB	2005
GENE-TOX	1991
CCRIS	2010
IRIS	Aucun
Toxline	12 références
Bases de données bibliographiques	
DART / ETIC	14 références
Medline	6 références
Reprotox	2011
Classification cancérogène	
IARC	1987
CE	Aucun
EPA	Aucun