

## 4,4'-Diisocyanate de diphenylméthane

Famille \_\_\_\_\_ Cyanates

Fiche(s) toxicologique(s) \_\_\_\_\_ 129

Fiche(s) Metropol \_\_\_\_\_ -

Numéro CAS principal \_\_\_\_\_ 101-68-8

Substances concernées \_\_\_\_\_

- **Composés :**  
Diisocyanate de diphenylméthane (26447-40-5) ; MDI (26447-40-5)
- **Synonymes :**  
4,4'-MDI ; 1,1'-Méthylènebis(4-isocyanatobenzène)

## Dosages disponibles pour cette substance

- 4,4'- Diaminodiphenylméthane urinaire

## Renseignements utiles sur la substance

### Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de la DFG signalant le risque de passage percutané.

Le 4,4'-diisocyanate de diphenylméthane (MDI) est beaucoup moins volatil que le TDI mais il peut néanmoins être absorbé par les voies respiratoires sous forme de vapeurs quand il est chauffé ou d'aérosols quand il est pulvérisé ou libéré lors de la dégradation thermique du polyuréthane ; cependant la voie de pénétration prépondérante est la voie percutanée.

Le MDI est hydrolysé en 4,4'-méthylènedianiline (MDA ou 4,4'-diaminodiphenylméthane), qui est acétylée dans le foie et éliminée par voie urinaire sous forme de MDA mono-acétylée. Après application cutanée de MDI chez des volontaires pendant 8 heures, les pics de concentrations plasmatique et urinaire sont observés respectivement 8-32 heures et 10-14 heures après le début de l'exposition.

Chez des salariés exposés au MDI, la médiane des demi-vies d'élimination urinaire de la MDA est de 10 heures environ ; il n'est pas observé d'accumulation de MDA urinaire en fin de semaine (hydrolyse alcaline).

Lors d'épreuves de provocation bronchique avec exposition contrôlée au MDI (0,5 à 30 ppb pendant 0 à 120 minutes) pour suspicion d'asthme professionnel, un pic d'excrétion urinaire de MDA est observé 12-14 heures après la fin de l'exposition, l'excrétion étant incomplète 24 heures après (hydrolyse acide).

### Substances à doser - Moment du prélèvement

**Le dosage de la MDA totale (après hydrolyse) dans les urines** en fin de poste permet d'évaluer l'intensité de l'exposition de la journée. Cet indicateur n'est pas corrélé avec les concentrations atmosphériques de MDI (importance de la pénétration percutanée).

Plusieurs auteurs proposent une valeur-guide biologique fixée à 5 µg/L (5 µg/g. de créatinine) en fin de poste, basée sur l'analyse des urines de fin de poste. Cette valeur arbitraire représente le 90<sup>ème</sup> percentile des 140 analyses réalisées chez les 61 opérateurs les plus exposés.

D'après les données biométriologiques actualisées du HSL (11 269 prélèvements de 2012 à 2015), le 90<sup>ème</sup> percentile des valeurs de MDA urinaire (moment non précisé) est inférieur à 0,5 µmol/mol de créatinine (soit 0,9 µg/g. de créatinine) chez des sujets professionnellement exposés (des résultats similaires sont obtenus dans une étude britannique s'intéressant spécifiquement à l'industrie des polyuréthanes).

Dans des conditions expérimentales, chez des personnels de santé réalisant des moulages orthopédiques avec des matériaux imprégnés de résine à base de MDI (mélange de 2,2'-, 2,4'- et de 4,4'-MDI) équipés de gants de protection chimique adaptés, les taux urinaires moyens de MDA sont de 0,17 µmol/mol de créatinine en moyenne (soit 0,3 µg/g. de créatinine) (quel que soit le moment du prélèvement, avant ou dans les 12 heures suivant l'exposition), comparables aux concentrations retrouvées en population générale.

**Le dosage de la MDA (après hydrolyse) plasmatique** en fin de semaine de travail reflète l'exposition des semaines précédentes. Chez les sujets non professionnellement exposés, le 95<sup>ème</sup> percentile de la MDA plasmatique est à 0,3 µg/L.

**Le dosage des dérivés diaminés totaux dans les urines** en fin de poste est proposé par certains auteurs pour évaluer l'exposition à des mélanges de diisocyanates (HDI, MDI, TDI et IPDI). Le HSE (Health and Safety Executive) en Angleterre préconise une Biological monitoring guidance value (BMGV) pour la somme des dérivés diaminés urinaires (avec hydrolyse) des isocyanates (HDI, TDI, MDI et IPDI) en fin de poste à 1 µmol/mol de créatinine soit 1,1 µg/g. de créatinine (après hydrolyse) ; elle correspond au 90<sup>ème</sup> percentile des 424 valeurs des dérivés aminés mesurées dans les urines de fin de poste des 169 opérateurs.

**Le dosage des adduits spécifiques du MDI à l'albumine**, marqueur plus sensible que les adduits de la MDA à l'hémoglobine, a été également

proposé mais les données sont encore limitées.

## Interférences - Interprétation

Les dosages biologiques des dérivés aminés sont particulièrement utiles car ils permettent d'apprécier l'exposition des sujets, alors que les dosages atmosphériques sont bas (1/1 000<sup>ème</sup> de la VME) et ce en raison de la bonne pénétration cutanée de ce produit.

## Bibliographie

- Budnik LT, Nowak D, Merget R, Lemiere C et al. - Elimination kinetics of diisocyanates after specific inhalative challenges in humans: mass spectrometry analysis, as a basic for biomonitoring strategies. *J Occup Med Toxicol.* 2011 ; 6 (1) : 9 p.
- Cocker J - Biological monitoring for isocyanates. *Ann Occup Hyg.* 2011 ; 55 (2) : 127-31.
- Cocker J, Jones K - Biological monitoring without limits. *Ann Work Expo Health.* 2017 ; 61 (4) : 401-05.
- Creely KS, Hughson GW, Cocker J, Jones K - Assessing isocyanate exposures in polyurethane industry sectors using biological and air monitoring methods. *Ann Occup Hyg.* 2006 ; 50 (6) : 609-21.
- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.
- Dalene M, Skarping G, Lind P - Workers exposed to thermal degradation products of TDI- and MDI-based polyurethane: biomonitoring of 2,4-TDA, 2,6-TDA, and 4,4'-MDA in hydrolyzed urine and plasma. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1997 ; 58 (8) : 587-91.
- Hamada H, Liljelind I, Bruze M, Engfeldt M et al. - Assessment of dermal uptake of diphenylmethane-4,4'-diisocyanate using tape stripping and biological monitoring. *Eur J Dermatol.* 2018 ; 28 (2) : 143-48.
- Isocyanates. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 482-87, 638 p.
- Jones K, Johnson PD, Baldwin PEJ, Coldwell M et al. - Exposure to diisocyanates and their corresponding diamines in seven different workplaces. *Ann Work Expo Health.* 2017 ; 61 (3) : 383-93.
- Keen C, Coldwell M, McNally K, Baldwin P et al. - A follow up study of occupational exposure to 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) (MbOCA) and isocyanates in polyurethane manufacture in the UK. *Toxicol Lett.* 2012 ; 213 (1) : 3-8.
- Pearson RL, Logan PW, Kore AM, Strom CM et al. - Isocyanate exposure assessment combining industrial hygiene methods with biomonitoring for end users of orthopedic casting products. *Ann Occup Hyg.* 2013 ; 57 (6) : 758-65.
- Robert A, Ducos P, Francin JM, Marsan P - Biological monitoring of workers exposed to 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate (MDI) in 19 French polyurethane industries. *Int Arch Occup Environ Health.* 2007 ; 80 (5) : 412-22.
- Robert A, Ducos P, Francin JM, Marsan P - Exposition au MDI dans 19 entreprises françaises - La MDA urinaire comme biomarqueur de l'exposition. Note documentaire ND 2272. *Hyg Secur Trav. Cah Notes Doc.* 2007 ; 208 : 7-17. Doc INRS **ND 2272**<sup>1</sup>.
- Sabbioni G, Dongari N, Kumar A - Determination of a new biomarker in subjects exposed to 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate. *Biomarkers.* 2010 ; 15 (6) : 508-15.
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 ( <http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/T-03.pdf>).
- Sennbro CJ, Littorin M, Tinnerberg H, Jonsson BAG - Upper reference limits for biomarkers of exposure to aromatic diisocyanates. *Int Arch Occup Environ Health.* 2005 ; 78 (7) : 541-46.

<sup>1</sup> <http://www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/ND/TI-ND-2272/nd2272.pdf>

## Pour en savoir plus

Valeur de l'Allemagne

[http://www.dfg.de/en/dfg\\_profile/statutory\\_bodies/senate/health\\_hazards/index.html](http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html)

## Renseignements utiles pour le dosage de 4,4'-Diaminodiphénylméthane urinaire

---

<b>Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte</b> _____	4,4'-Diaminodiphénylméthane urinaire < 0,4 µg/L (95 <sup>ème</sup> percentile) (Sennbro CJ, 2005).
<b>VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)</b> _____	<i>valeur non déterminée</i>
<b>VBI européennes du SCOEL (BLV)</b> _____	<i>valeur non déterminée</i>
<b>VBI américaines de l'ACGIH (BEI)</b> _____	<i>valeur non déterminée</i>
<b>VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)</b> _____	<i>valeur non déterminée</i>
<b>VBI finlandaises du FIOH (BAL)</b> _____	<i>valeur non déterminée</i>
<b>Moment dans la semaine</b> _____	fin de semaine
<b>Moment dans la journée</b> _____	fin de poste
<b>Facteur de conversion</b> _____	1 µmol/L = 198 µg/L
<b>Intervalle de coût</b> _____	Methode Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) : 20.25 € Methode Chromatographie liquide couplée à deux spectrométries de masse en tandem (CL-MS/MS) (voir HPLC-SM/SM) : 50.0 € Methode Chromatographie en phase gazeuse couplée à deux spectrométries de masse en tandem : 67.5 €

## Historique

---

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance", "Renseignements pour le dosage" et "Bibliographie" en 2019.