

FICHE DEMETER

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

N° DEM 136

Toluène 2,5-diamine

Formule

$C_7H_{10}N_2$

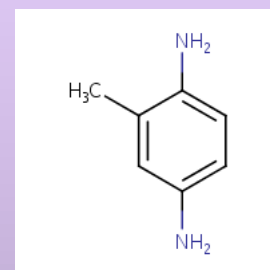
Numéro CAS

95-70-5

Famille chimique

Amines aromatiques

Formule élatée



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	Pas d'effet
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas d'effet
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : pertes post-implantatoires à des doses toxiques pour les mères
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	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

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classée
Classification Cancérogène	UE : non classée IARC : groupe 3
Classification Reproduction	UE : non classée
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VLEP 8h : -

Synonymes

p-Toluènediamine

Names / Synonyms

1,4-Benzenediamine, 2-methyl- ; 2,5-diaminotoluene.

FT INRS

Pas de fiche

Biotox

Pas de fiche

[Glossaire](#)

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques 2-Méthyl-1,4-benzenediamine. In: HSDB. NLM, 2013 (toxnet.nlm.nih.gov/).	Forme : cristaux incolores
	Solubilité : soluble dans l'eau, l'éthanol, l'éther et le benzène chaud
	Volatilité : peu volatil (tension de vapeur : 0,46 Pa à 25 °C)
	Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait : <ul style="list-style-type: none"> - Poids moléculaire : 122,17 - Pka : - - Liaison protéine : - - Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{ow}) : $\log K_{ow} = 0,25$
	Autre : il existe plusieurs isomères de la toluènediamine. Les 2,4- et 2,6-diaminotoluène sont notamment formées au cours du métabolisme du diisocyanate de toluène.
	Facteur de conversion : 1 ppm = 4,99 mg/m ³
Toxicocinétique	Voies d'exposition : respiratoire (sous forme de poudre, aérosols, vapeurs à l'état fondu) et cutanée.
	<p> Métabolisme : L'absorption par voie orale est rapide et efficace chez le rat ; 90 % de la dose administrée sont éliminés par les urines en 24 h. L'absorption par voie cutanée chez le rat ou l'humain n'excède pas 2 à 3 %. L'absorption par inhalation n'est pas documentée. </p> <p> Il a été montré <i>in vitro</i> à partir de préparations d'hépatocytes que la toluène 2,5-diamine est majoritairement acétylée (souris, rat > humain) et pour une faible part N-oxydée pour former une hydroxylamine (surtout chez la souris). </p> <p> Sa demi-vie plasmatique chez l'humain après une application cutanée se situe entre 1,2 et 2,7 heures. </p> <p> Après une absorption orale chez le rat, l'élimination se fait principalement par les urines, le métabolite majoritaire étant la N,N-diacétyl-2,5-toluène diamine. </p> <p> Son passage placentaire et dans le lait maternel n'est pas documenté. Toutefois, d'après les propriétés physicochimiques, on peut raisonnablement prévoir que le passage de la toluène 2,5-diamine soit toxicologiquement significatif. </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 positionnée 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>Population</i> : - <i>Groupes de comparaison</i> : - <i>Répondants (%)</i> : - <i>Mesure des expositions</i> : -	<i>Choix de l'effet analysé</i> : - <i>Puissance</i> : - <i>Biais, facteurs de confusion ou d'interaction</i> : -
	Résultats	
	-	
Synthèse des données humaines		
Aucune étude sur la reproduction ou le développement n'a été identifiée.		

Principales données animales		
Références bibliographiques	Protocole	
Bornatowicz N – Two generation fertility study with p-Toluylenediamine sulphate in rats ; Seibersdorf ; 1986. In: Scientific Committee on Consumer Safety (SCCP). Opinion on Toluene-2,5-diamine and its sulfate. Colipa n°A5. European Commission, 2012 (http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_093.pdf).	<i>Étude</i> : reproduction sur deux générations <i>Voie d'exposition</i> : Orale (eau de boisson) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : mâle/femelle <i>Substance</i> : sulfate de toluène 2,5-diamine	<i>Doses</i> : 0, 5, 15 et 45 mg/kg/j <i>Modalité de traitement</i> : - <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : 70 j (mâles) et 14 j (femelles) avant la gestation, toute la gestation + lactation <i>BPL</i> : oui <i>Méthode OCDE</i> : 416 <i>Cotation Klimisch</i> : 1
	Description des principaux effets observés	
	Il n'a été rapporté aucun effet du traitement sur le poids, la consommation alimentaire ou le comportement des animaux des générations parentales F0 ou F1. Aucune différence n'a été observée pour les paramètres examinés chez les petits des deux générations des groupes d'animaux exposés ou témoins. Enfin, aucune atteinte de la fertilité des mâles ou des femelles n'a été mise en évidence (paramètres de la reproduction, examens macroscopiques et microscopiques des organes de la reproduction). La NOAEL sur la reproduction est de 45 mg/kg/j.	

Synthèse des données animales (fertilité)		
La toluène 2,5-diamine administrée par voie orale est sans effet sur la capacité de reproduction chez le rat.		
Références bibliographiques	Protocole	
Osterburg I – p-Toluylenediamine sulphate oral (gavage) teratology study in the rat. Hazleton ; 1982. In: Scientific Committee on Consumer	<i>Étude</i> : développement prénatal <i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson) <i>Animal</i> : rat <i>Sexe</i> : femelle <i>Substance</i> : sulfate de toluène 2,5-diamine	<i>Doses</i> : 0, 10, 50 et 80 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 <i>Cotation Klimisch</i> : 2

<p>Safety (SCCP). Opinion on Toluene-2,5-diamine and its sulfate. Colipa n°A5. European Commission, 2012 http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_093.pdf.</p>	<p>Description des principaux effets observés</p> <p>Pendant la durée du traitement, une forte baisse de croissance pondérale a été observée dans le groupe des femelles exposées à 80 mg/kg/j, visible également sous une forme atténuée dans le groupe exposé à 50 mg/kg/j. Après l'arrêt du traitement entre J15 et J19, les femelles traitées (50 et 80 mg/kg/j) ont repris une croissance pondérale comparable à celle du groupe témoin.</p> <p>Une augmentation des pertes post-implantatoires a été décrite chez les femelles exposées à la plus forte dose de 80 mg/kg/j. En revanche, le traitement n'a pas eu d'incidence sur le nombre, la répartition du sexe ou le poids des fœtus.</p> <p>Les variations squelettiques et viscérales observées parmi les animaux traités n'ont pas excédé les taux normalement rencontrés, alors qu'aucune malformation n'a été décrite. Les auteurs rapportent par ailleurs une forte incidence de malformations du squelette dans le groupe témoin positif (Vitamine A, 15 mg/kg/j).</p> <p>La NOAEL pour la toxicité maternelle est de 50 mg/kg/j et de 80 mg/kg/j pour la toxicité embryonnaire chez le rat.</p>				
<p>Références bibliographiques</p>	<p>Protocole</p>				
<p>Osterburg I – p-Toluylenediamine sulphate oral (gavage) teratology study in the New Zealand White rabbit ; Hazleton ; 1982 In: Scientific Committee on Consumer Safety (SCCP). Opinion on Toluene-2,5-diamine and its sulfate. Colipa n°A5. European Commission, 2012 http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_093.pdf.</p>	<table border="0"> <tr> <td data-bbox="400 640 954 864"> <p><i>Étude</i> : développement prénatal</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson)</p> <p><i>Animal</i> : lapin</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : sulfate de toluène 2,5-diamine</p> </td> <td data-bbox="954 640 1522 864"> <p><i>Doses</i> : 0, 10, 25 et 50 mg/kg/j</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J6-J18</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p> </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="400 864 1522 1167"> <p>Description des principaux effets observés</p> <p>Le traitement n'a pas eu d'incidence sur le poids des femelles au cours de la gestation. Les cas de morts intra-utérines observés dans les différents groupes n'ont pas été associés au traitement.</p> <p>Aucune différence du nombre, de la répartition du sexe des fœtus ou encore de leur poids n'a été observée entre les groupes d'animaux traités ou témoins. La fréquence des anomalies ou malformations externes, viscérales et squelettiques n'a pas été associée à un effet lié au traitement. Il est précisé que le témoin positif (Vitamine A, 6 mg/kg/j) de l'étude n'a pas permis de mettre en évidence d'effet tératogène, mais uniquement une faible embryotoxicité.</p> <p>La NOAEL pour la toxicité embryonnaire est de 50 mg/kg/j chez le lapin.</p> </td> </tr> </table>	<p><i>Étude</i> : développement prénatal</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson)</p> <p><i>Animal</i> : lapin</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : sulfate de toluène 2,5-diamine</p>	<p><i>Doses</i> : 0, 10, 25 et 50 mg/kg/j</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J6-J18</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>	<p>Description des principaux effets observés</p> <p>Le traitement n'a pas eu d'incidence sur le poids des femelles au cours de la gestation. Les cas de morts intra-utérines observés dans les différents groupes n'ont pas été associés au traitement.</p> <p>Aucune différence du nombre, de la répartition du sexe des fœtus ou encore de leur poids n'a été observée entre les groupes d'animaux traités ou témoins. La fréquence des anomalies ou malformations externes, viscérales et squelettiques n'a pas été associée à un effet lié au traitement. Il est précisé que le témoin positif (Vitamine A, 6 mg/kg/j) de l'étude n'a pas permis de mettre en évidence d'effet tératogène, mais uniquement une faible embryotoxicité.</p> <p>La NOAEL pour la toxicité embryonnaire est de 50 mg/kg/j chez le lapin.</p>	
<p><i>Étude</i> : développement prénatal</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (eau de boisson)</p> <p><i>Animal</i> : lapin</p> <p><i>Sexe</i> : femelle</p> <p><i>Substance</i> : sulfate de toluène 2,5-diamine</p>	<p><i>Doses</i> : 0, 10, 25 et 50 mg/kg/j</p> <p><i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J6-J18</p> <p><i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>				
<p>Description des principaux effets observés</p> <p>Le traitement n'a pas eu d'incidence sur le poids des femelles au cours de la gestation. Les cas de morts intra-utérines observés dans les différents groupes n'ont pas été associés au traitement.</p> <p>Aucune différence du nombre, de la répartition du sexe des fœtus ou encore de leur poids n'a été observée entre les groupes d'animaux traités ou témoins. La fréquence des anomalies ou malformations externes, viscérales et squelettiques n'a pas été associée à un effet lié au traitement. Il est précisé que le témoin positif (Vitamine A, 6 mg/kg/j) de l'étude n'a pas permis de mettre en évidence d'effet tératogène, mais uniquement une faible embryotoxicité.</p> <p>La NOAEL pour la toxicité embryonnaire est de 50 mg/kg/j chez le lapin.</p>					
<p>Synthèse des données animales (développement)</p>					
<p>Les études de tératogénèse et de reproduction sur deux générations ont montré que la toluène 2,5-diamine pure n'entraîne pas d'effet sur le développement aux doses non toxiques pour les mères.</p>					

<p>Autres données pertinentes</p>	<p>Test de dominance létale négatif chez la souris (Burnett C, Loehr R, Corbett J – Dominant lethal mutagenicity study on hair dyes. <i>J Tox Environ Health</i>. 1977 ; 2 (3) : 657-62 ; Matheson DW – Mutagenicity evaluation of 2,5-Diaminotoluene, dihydrochloride in the mouse dominant lethal assay ; Litton Bionetics ; In: Scientific Committee on Consumer Safety (SCCP). Opinion on Toluene-2,5-diamine and its sulfate. Colipa n°A5. European Commission, 2012 http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_093.pdf).</p>
--	--

COMMENTAIRES

- Les effets de la Toluène 2,5-diamine sur la reproduction ou le développement ne sont pas documentés chez l'humain.
- Une étude de reproduction sur deux générations réalisée dans un cadre réglementaire n'a pas mis en évidence d'effet de la Toluène 2,5-diamine (voie orale) sur la reproduction ou le développement.

Les études sur le développement réalisées chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Les seuls effets (pertes post-implantatoires chez le rat) ont été observés à des doses ayant entraîné une forte variation de la croissance pondérale des femelles gestantes au moment du traitement. À noter que les études ont été réalisées avec le sel (sulfate Toluène 2,5-diamine).

- Ce produit est principalement utilisé dans les colorants cosmétiques. Dans ce cadre d'utilisation, la pureté du produit est très faible avec peu de contaminants identifiés. Cette notion est à retenir dans l'évaluation des risques.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

La Toluène 2,5-diamine a été testée selon une étude adéquate de bonne qualité dans les deux sexes. Aucun signal d'alerte n'a été détecté. En cas de difficultés à procréer, il n'y a pas d'élément permettant de soupçonner ce produit.

Exposition durant la grossesse

La Toluène 2,5-diamine a été testée selon des études de bonne qualité dans plusieurs espèces animales. L'une de ces études met en évidence une augmentation des pertes post-implantatoires à des doses toxiques pour les mères.

Cet effet peut être considéré comme un signal d'alerte douteux.

Du fait de signaux d'alerte, bien que douteux, nous proposons de prendre une marge de sécurité supplémentaire et de considérer qu'en cas de publication, la valeur moyenne d'exposition atmosphérique ou l'indice biologique d'exposition à ne pas dépasser sera égale au dixième de la valeur officielle (VLEP et/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. Toutefois, d'après les propriétés physicochimiques, on peut raisonnablement prévoir que le passage dans le lait maternel de la Toluène 2,5-diamine soit toxicologiquement significatif. On évitera donc d'exposer une femme allaitant. En cas de signes cliniques chez l'enfant, 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.