

4,4'-Méthylène bis (2-chloroaniline)

Famille _____ Amines aromatiques

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 292

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 101-14-4

Substances concernées _____

- **Synonymes :**
MOCA ; MBOCA ; 2,2'-dichloro-4,4'-méthylène-dianiline ;
3-3'-dichloro-4,4'-diamino-diphénylméthane ; 4,4'-méthylène-bis-ortho-chloroaniline

Dosages disponibles pour cette substance

- Méthylène-bis-orthochloroaniline urinaire

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de l'ACGIH, de la DFG et du RAC (ECHA) signalant le risque de passage percutané.

La MOCA est absorbée principalement par voies cutanée et respiratoire (absorption non quantifiée) dans un rapport de 5 à 1 environ.

Quatre-vingt-dix pour cent de la quantité absorbée sont métabolisés par le cytochrome P450 en intermédiaires réactifs. La N-hydroxy-MOCA est le principal métabolite toxique susceptible de se lier avec l'ADN et/ou les protéines pour former des adduits. La N-hydroxy-MOCA subit principalement une glucuronidation avec formation de N,N'-diglucuronide MOCA et une acétylation avec formation de N,N'-diacétyl MOCA.

Moins de 1 % de la quantité absorbée est éliminé dans les urines sous forme libre ; la MOCA est surtout éliminée sous formes glucuroconjuguée et acétylée ; les niveaux de MOCA sous forme glucuroconjuguée sont 2 à 3 fois plus élevés que ceux de la MOCA sous la forme libre tandis que la MOCA sous forme N-acétylée représente 10 % de la MOCA éliminée dans les urines. Après une exposition aiguë à de fortes concentrations, le pic d'excrétion urinaire de la MOCA apparaît 4 heures après la fin de l'exposition et la demi-vie d'élimination est d'environ 23 heures.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage de la MOCA totale (libre + conjuguée, avec hydrolyse) dans les urines, en fin de poste et fin de semaine de travail, est un indicateur très utile pour la surveillance des sujets exposés en raison de la forte pénétration cutanée du produit. Le prélèvement fait en fin de semaine est le reflet de l'exposition de la semaine.

Etant donné que la MOCA est un cancérigène génotoxique sans seuil d'effet, le RAC (ECHA) estime qu'aucune BLV (Biological limit value) basée sur des effets sur la santé ne peut être recommandée. La population générale n'étant pas exposée à la MOCA, cette dernière n'est pas détectée dans les urines de sujets non exposés professionnellement. Ainsi, une BGV (Biological guidance value) est proposée, correspondant à la limite de détection des méthodes analytiques couramment utilisées, soit généralement 0,5 µmol/mol de créatinine (1,2 µg/g. de créatinine) ou inférieure.

Le BEI de l'ACGIH est accompagné d'une notation "Nq" (non quantitative) (voir "Questions-réponses" en page d'accueil). L'ACGIH considère que des taux de MOCA urinaires supérieurs à 1 µg/L témoignent d'une exposition à la MOCA, mais qu'il est impossible de fixer une valeur basée sur une relation avec l'exposition ou avec les effets.

Une étude menée en Finlande entre 2000 et 2008 chez des salariés exposés à la MOCA lors de la fabrication de mousse de polyuréthane (49 dosages) retrouve des concentrations de MOCA totale (hydrolyse alcaline) urinaire en fin de poste de travail inférieures à 3,4 µmol/mol de créatinine (soit environ 12 µg/L) (95^{ème} percentile).

Une concentration de 15 µmol/mol de créatinine de MOCA totale (sans acide, hydrolyse douce) (35 µg/g. de créatinine) dans les urines en fin de poste a été proposée comme Biological monitoring guidance value (BMGV) par le HSE (Health and Safety Executive) en 1997.

D'après les données biométriologiques du HSL (364 prélèvements de 2012 à 2015), le 90^{ème} percentile des valeurs de MOCA urinaire (moment non précisé) est de 7,2 µmol/mol de créatinine (soit environ 24 µg/L ou 17 µg/g. de créatinine) chez des sujets professionnellement exposés. Une étude anglaise chez les sujets de la fabrication de polyuréthane, pour lesquels les conditions de travail sont jugées bonnes ("good working practice"), retrouve des concentrations urinaires de MOCA totale en fin de poste de travail inférieures à 5 µmol/mol de créatinine avec un 90^{ème} percentile à 3 µmol/mol de créatinine (soit environ 10 µg/L ou 7 µg/g. de créatinine).

Dans une étude australienne réalisée chez 24 salariés de la fabrication de polyuréthane exposés au MOCA, la voie d'exposition cutanée semble prépondérante : la concentration atmosphérique moyenne de MOCA est de 0,08 µg/m³ (VLEP-8h indicative de 220 µg/m³), les prélèvements surfaciques montrent une contamination importante des locaux par la MOCA, la concentration urinaire de MOCA totale en fin de poste est de 0,89 µmol/mol de créatinine en moyenne (soit 2,1 µg/g. de créatinine ou environ 2,9 µg/L) et dépasse 15 µmol/mol de créatinine (soit 35,4 µg/g. de créatinine ou environ 50 µg/L) chez 3 sujets sur les 24.

Le dosage des adduits de la MOCA à l'hémoglobine a été proposé pour la surveillance biologique des expositions. Il permet d'apprécier les expositions des semaines précédentes mais n'est pas utilisé en pratique courante.

Interférences - Interprétation

Des variations inter et intra-individuelles sont à prendre en compte dans l'interprétation des résultats du dosage de la MOCA (hygiène au poste de travail, différence de métabolisme).

On se méfiera d'une contamination de l'échantillon.

Bibliographie spécifique

- Cocker J, Boobis AR, Wilson HK, Gompertz D - Evidence that a beta-N-glucuronide of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) (MbOCA) is a major urinary metabolite in man: implications for biological monitoring. *Br J Ind Med*. 1990 ; 47 (3) : 154-61.
- Cocker J, Cain JR, Baldwin P, McNally K et al. - A survey of occupational exposure to 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) (MbOCA) in the UK. *Ann Occup Hyg*. 2009 ; 53 (5) : 499-507.
- Cocker J, Jones K - Biological monitoring without limits. *Ann Work Expo Health*. 2017 ; 61 (4) : 401-05.
- Curran A (Ed.) - Guidance on Laboratory Techniques in Occupational Medicine. 12th Edition. Buxton: Health & Safety Laboratory ; 2013 : 238 p.
- EH40/2005 Workplace exposure limits. Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations (as amended). Health and Safety Executive (HSE), 2011 (www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf).
- Ichikawa Y, Yoshida M, Okayama A, Hara I et al. - Biological monitoring for workers exposed to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline). *Am Ind Hyg Assoc J*. 1990 ; 51 (1) : 5-7.
- 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.
- 4,4'-Methylene-bis(2-chloroaniline). In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 404-17, 638 p.
- 4,4'-Methylene-bis(2-chloroaniline). Update 2013. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Robert A, Ducos P, Francin JM - Surveillance biologique des salariés exposés à la 4,4'-méthylène-bis(2-chloroaniline) (MOCA). Note documentaire ND 2155. *Hyg Secur Trav. Cah Notes Doc*. 2001 ; 184 : 57-67. Doc INRS **ND 2155**¹.
- Committee for Risk Assessment (RAC) Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for 4,4'-methylene-bis[2-chloroaniline] (MOCA). Adopted 29 May 2017. ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.002.654>).
- Robert A, Ducos P, Francin JM - Biological monitoring of workers exposed to 4,4'-methylene-bis(2-ortho-chloroaniline) (MOCA). II. Comparative interest of "free" and "total" MOCA in the urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 1999 ; 72 (4) : 229-37.
- Shankar K, Fung V, Seneviratne M, O'Donnell GE - Exposure to 4,4'-methylene bis(2-chloroaniline) (MbOCA) in New South Wales, Australia. *J Occup Health*. 2017 ; 59 (3) : 296-303.
- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2020. Cincinnati : ACGIH ; 2020 : 304 p.

¹ <http://www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/ND/TI-ND-2155/nd2155.pdf>

Bibliographie générale

- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de *Méthylène-bis-ortho-chloroaniline* urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	MOCA totale urinaire < 0,5 µmol/mol de créatinine (< 1,2 µg/g. de créatinine) en fin de poste et fin de semaine (valeur BGV, RAC ECHA, 2017)
	MOCA urinaire (après hydrolyse) < 1 µg/L en fin de poste (valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée (valeur BAR, 2012)
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	MOCA totale urinaire (avec hydrolyse) : en fin de poste de travail, sans valeur définie (dernière modification 2013)
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 267 µg/L
Intervalle de coût	Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 105.1 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Renseignements utiles sur la substance", "Renseignements utiles pour le dosage" et "Bibliographie" en 2020