

4,4'-Diaminodiphénylméthane

Famille _____ Amines aromatiques

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 218

Fiche(s) Metropol _____ -

Numéro CAS principal _____ 101-77-9

Substances concernées _____
▪ **Synonymes :**
4,4'-Méthylènedianiline ; p,p'-Diaminodiphénylméthane ; MDA ; DDM ; DADP ; DADPM

Dosages disponibles pour cette substance

- 4,4'-Diaminodiphénylméthane 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 SCOEL signalant le risque de passage percutané.

Les voies d'absorption sont surtout cutanée (28 % de la dose totale absorbée) mais aussi pulmonaire.

Le 4,4'-diaminodiphénylméthane (MDA) est métabolisé par une N-acétylation (voie de détoxification) mais aussi potentiellement par une N-hydroxylation. Une N-oxydation est également possible avec formation d'adduits à l'hémoglobine.

La MDA est éliminée dans les urines sous forme inchangée (environ 15 %) et sous formes glucuroconjuguées et N-acétylées (monoacétylée environ 50 % et diacétylée environ 5 %).

La demi-vie d'élimination de la MDA sanguine est de 13 heures, celle de la MDA urinaire d'environ 6 heures ; lors d'une exposition par voie cutanée l'élimination urinaire de la MDA est retardée. L'élimination urinaire représenterait environ 20 % de la dose absorbée.

Indicateurs biologiques d'exposition

Les concentrations urinaires du 4,4'-diaminodiphénylméthane (après hydrolyse) en fin de journée et fin de semaine de travail sont le reflet de l'intensité de l'exposition du jour même et de la veille. En cas d'exposition par inhalation, le pic d'élimination apparaît en fin de journée ; en cas d'exposition par voie cutanée, il peut apparaître le lendemain matin et dans ce cas, un prélèvement en début de poste suivant peut traduire plus précisément l'exposition à la MDA de la veille. La faible volatilité et la forte pénétration cutanée de la MDA rendent très utile la surveillance biologique pour apprécier l'intensité de l'exposition. Il existe de grandes variations individuelles de l'excrétion urinaire de la MDA et la corrélation avec l'intensité de l'exposition n'est pas toujours bonne.

La Commission allemande recommande, lors d'une exposition à la MDA, le dosage urinaire du 4,4'-diaminodiphénylméthane (MDA) après hydrolyse en fin de poste de travail, mais il n'existe pas de données suffisantes pour fixer une valeur BLW (valeur supprimée en 2014) (BLW : valeur de référence biologique : valeur fixée pour des substances dangereuses pour lesquelles une valeur BAT ne peut être établie ; cette valeur est basée sur des informations fournies par le médecin du travail ainsi que sur des données biologiques. L'observance de cette valeur n'exclut pas un risque d'effets sur la santé).

Le SCOEL a établi une valeur guide biologique (BGV) à 1 µg/L pour la MDA urinaire ; cette valeur correspond à la limite de détection de la méthode en chromatographie en phase gazeuse avec détection par capture d'électrons (GC-ECD).

Dans une étude chez des travailleurs de l'industrie aéronautique, alors que la moyenne des niveaux d'exposition n'excédait pas 0,1 µg/m³, la médiane des concentrations de MDA urinaire (après hydrolyse) en fin de poste était de 4,2 µg/L (et 90 % des échantillons supérieurs à la limite de détection ; 95^{ème} percentile à 23,6 µg/L).

D'après les données biométriologiques du HSL (1 098 prélèvements de 2012 à 2015), le 90^{ème} percentile des valeurs de MDA urinaire (après hydrolyse, moment non précisé), est de 5,2 µmol/mol de créatinine (soit 9,1 µg/g. de créatinine ou environ 12,8 µg/L) chez des sujets professionnellement exposés.

Le dosage du 4,4'-diaminodiphénylméthane sanguin en fin de poste et fin de semaine a été proposé. Une bonne corrélation existerait entre les concentrations sanguines et urinaires de MDA.

Dans la population générale, la valeur au 95^{ème} percentile pour la MDA plasmatique est de 0,3 µg/L (inférieure à la limite de détection de la méthode de dosage disponible).

Le dosage des adduits MDA-hémoglobine a pu être proposé et reflèterait l'exposition des 3 mois précédents. Mais très peu de données sont disponibles. Ces marqueurs peuvent également être retrouvés chez des travailleurs exposés au diisocyanate de diphénylméthane (MDI).

Une concentration intraérythrocytaire de MDA (libéré à partir du conjugué 4,4'-diaminodiphénylméthane-hémoglobine) inférieure à 5 ng/L est retrouvée chez des sujets en âge de travailler non professionnellement exposés (valeur BAR 2010).

Interférences - Interprétation

La MDA est un métabolite commun au diisocyanate de diphénylméthane (MDI).

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

Bibliographie spécifique

- Brunmark P, Bruze M, Skerfving S, Skarping G - Biomonitoring of 4,4'-methylene dianiline by measurement in hydrolysed urine and plasma after epicutaneous exposure in humans. *Int Arch Occup Environ Health*. 1995 ; 67 (2) : 95-100.
- 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.
- Dalene M, Skarping G, Brunmark P - Assessment of occupational exposure to 4,4'-methylenedianiline by the analysis of urine and blood samples. *Int Arch Occup Environ Health*. 1995 ; 67 (2) : 67-72.
- 4,4-Methylene dianiline (MDA). In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 405-17, 638 p.
- Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 4,4'-Diaminodiphenylmethane [MDA]. SCOEL/SUM/107. European Commission, 2012 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=7724&langId=en>).
- Robert A, Ducos P, Francin JM - Biological monitoring of workers exposed to 4,4'-methylene-bis(2-ortho-chloroaniline) (MOCA) - 2. Comparative interest of "free" and "total" MOCA in the urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 1999 ; 72 (4) : 229-37.
- Robert A, Ducos P, Francin JM - Determination of urinary 4,4'-methylenedianiline and its acetylated metabolites by solid-phase extraction and HPLC analysis with UV and electrochemical detection. *Int Arch Occup Environ Health*. 1995 ; 68 (1) : 44-51.
- Sabbioni G - Hemoglobin adducts and urinary metabolites of arylamines and nitroarenes. *Chem Res Toxicol*. 2017 ; 30 (10) : 1733-66.
- Sennbro CJ, Littorin M, Tinnerberg H, Jönsson BA - Upper reference limits for biomarkers of exposure to aromatic diisocyanates. *Int Arch Occup Environ Health*. 2005 ; 78 (7) : 541-46.
- 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.
- Weiss T, Schuster H, Müller J, Schaller K-H et al. - Dermal uptake and excretion of 4,4'-methylenedianiline during rotor blade production in helicopter industry—An intervention study. *Ann Occup Hyg*. 2011 ; 55 (8) : 886-92.

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 4,4'-Diaminodiphénylméthane urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

issues de la population générale adulte — 4,4'-Diaminodiphénylméthane urinaire < 0,4 µg/L (95^{ème} percentile) (Sennbro CJ, 2005).

4,4'-Diaminodiphénylméthane urinaire < 1 µg/L (valeur BGV 2012).

4,4'-Diaminodiphénylméthane urinaire (après hydrolyse) < 0,5 µg/L : Valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée (valeur BAR 2010).

VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES) _____ valeur non déterminée

VBI européennes (BLV) _____ valeur non déterminée

VBI américaines de l'ACGIH (BEI) _____ valeur non déterminée

VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW) _____ Valeur BLW de la Commission allemande : voir fiche substance "Renseignements utiles sur la substance" (dernière modification 2011).

VBI finlandaises du FIOH (BAL) _____ 4,4'-Méthylènedianiline urinaire = 3 µmol/mol de créatinine (soit 5,3 µg/g. de créatinine) en fin de poste et fin de semaine si exposition par inhalation ; début de poste, fin de semaine si exposition par voie dermale, avec une valeur cible de 0,5 µmol/mol de créatinine (soit 0,9 µg/g. de créatinine) (dernière modification 2014).

Moment dans la semaine _____ fin de semaine

Moment dans la journée _____ fin de poste (ou début de poste)

Facteur de conversion _____ 1 µmol/L = 198 µg/L

Intervalle de coût _____ Méthode Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse : 21.5 €
Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem : 54.1 €

Historique

Fiche créée en 2003 - Mise à jour des parties "Bibliographie" en 2020, "Renseignements utiles sur la substance" en 2017 et "Renseignements utiles pour le dosage" en 2016 - Mise à jour de la partie "Renseignements utiles sur la substance" en 2021