

Diisocyanate de tolylène

Fiche toxicologique n°46

Généralités

Le diisocyanate de tolylène ou TDI se présente généralement sous forme d'un mélange d'isomères renfermant 80 % de 2,4-diisocyanate de tolylène et 20 % de 2,6-diisocyanate de tolylène [1, 2, 4, 6].

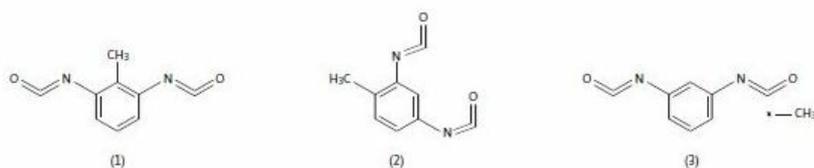
Sauf indication contraire, cette fiche traite du mélange TDI = (80 % 2,4-TDI) / (20 % 2,6-TDI).

Il existe cependant d'autres formes mises sur le marché :

- 100 % 2,4-TDI
- (65 % 2,4-TDI) / (35 % 2,6-TDI)

Edition _____ Décembre 2017

Formule :



(1) : diisocyanate de 2-méthyl-*m*-phénylène

(2) : diisocyanate de 4-méthyl-*m*-phénylène

(3) : diisocyanate de méthyl-*m*-phénylène

Substance(s)

Formule Chimique	Détails	
C ₉ H ₆ N ₂ O ₂	Nom	diisocyanate de 2-méthyl-<i>m</i>-phénylène
	Numéro CAS	91-08-7
	Numéro CE	202-039-0
	Numéro index	615-006-00-4
	Synonymes	2,6-TDI ; 2,6-diisocyanate de tolylène ; 1,3-diisocyanato-2-methylbenzène ; 2,6-diisocyanatotoluène
C ₉ H ₆ N ₂ O ₂	Nom	diisocyanate de 4-méthyl-<i>m</i>-phénylène
	Numéro CAS	584-84-9
	Numéro CE	209-544-5
	Numéro index	615-006-00-4
	Synonymes	2,4-TDI ; 2,4-diisocyanate de tolylène ; 1,3-diisocyanato-4-methylbenzène ; 2,4-diisocyanatotoluène
C ₉ H ₆ N ₂ O ₂	Nom	diisocyanate de méthyl-<i>m</i>-phénylène
	Numéro CAS	26471-62-5
	Numéro CE	247-722-4
	Numéro index	615-006-00-4
	Synonymes	TDI ; diisocyanate de tolylène ; 1,3-diisocyanatomethylbenzène ; diisocyanatotoluène

Etiquette



DIISOCYANATE DE 2-METHYL-*m*-PHENYLENE

Danger

- H315 - Provoque une irritation cutanée
- H317 - Peut provoquer une allergie cutanée
- H319 - Provoque une sévère irritation des yeux
- H330 - Mortel par inhalation
- H334 - Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation
- H335 - Peut irriter les voies respiratoires
- H351 - Susceptible de provoquer le cancer
- H412 - Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.

202-039-0

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

ATTENTION : pour la mention de danger H330, se reporter à la section "Réglementation".

Remarque : l'étiquetage est identique pour le diisocyanate de 4-méthyl- *m*-phénylène et pour le diisocyanate de méthyl- *m*-phénylène.

Caractéristiques

Utilisations

[1, 2, 4 à 7]

Le TDI est une matière première principalement utilisée dans la fabrication de mousses polyuréthanes souples (siège automobile, matelas, rembourrage, matelassage, emballage...) mais aussi rigides (réservoir de stockage, tuyauterie, équipement de réfrigération...).

Il s'utilise également pour la fabrication d'autres produits polyuréthanes utilisés comme adhésifs, matières plastiques, peintures, enduits, revêtements, élastomères (semelle de chaussure, fibres synthétiques...).

Propriétés physiques

[1 à 7]

Le TDI (ainsi que chaque isomère) se présente sous la forme d'un liquide incolore ou jaune pâle d'odeur piquante et pénétrante détectable à de faibles concentrations (de l'ordre de 1 à 2 ppm).

Il est pratiquement insoluble dans l'eau qui le décompose, mais est soluble dans de nombreux solvants organiques : acétone, hydrocarbures benzéniques et chlorés.

Nom Substance	Détails	
2,6-TDI	Formule	C₉H₆N₂O₂
	N° CAS	91-08-7
	Etat Physique	Liquide
	Masse molaire	174,16
	Point de fusion	18,3 °C
	Point d'ébullition	250 °C
	Densité	1,22
	Densité gaz / vapeur	6 (air = 1)
	Pression de vapeur	2,78 Pa à 25 °C

	Point d'éclair	127 °C
	Température d'auto-inflammation	> 600 °C
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	limite inférieure : 0,9 limite supérieure : 9,5
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	3,74 (estimé)
2,4-TDI	Formule	C₉H₆N₂O₂
	N° CAS	584-84-9
	Etat Physique	Liquide
	Masse molaire	174,16
	Point de fusion	21 °C
	Point d'ébullition	251 °C
	Densité	1,22
	Densité gaz / vapeur	6 (air = 1)
	Pression de vapeur	2,1 Pa à 20 °C
	Point d'éclair	131 °C
	Température d'auto-inflammation	> 600 °C
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	limite inférieure : 0,9 limite supérieure : 9,5
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	3,43 (estimé)
TDI	Formule	C₉H₆N₂O₂
	N° CAS	26471-62-5
	Etat Physique	Liquide
	Masse molaire	174,16
	Point de fusion	9,5 °C
	Point d'ébullition	252 - 254 °C
	Densité	1,22
	Densité gaz / vapeur	6 (air = 1)
	Pression de vapeur	1,5 Pa à 20 °C
	Point d'éclair	132 °C
	Température d'auto-inflammation	> 600 °C
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	limite inférieure : 0,9 limite supérieure : 9,5
	Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow)	3,43 (estimé)

À 25 °C et 101,3 kPa, 1 ppm = 7,12 mg/m³

Propriétés chimiques

[1, 3, 6]

Le TDI se décompose à températures élevées (supérieures à 200 °C) avec émission de gaz (oxydes d'azote et de carbone, acide cyanhydrique, isocyanates), ce qui peut conduire à une montée en pression rapide.

Il s'hydrolyse au contact de l'eau avec formation de polyurées solides et insolubles ainsi que de dioxyde de carbone gazeux pouvant conduire à une surpression dans les récipients fermés.

Les acides, alcools, amines et les bases réagissent facilement avec le TDI ; cette réaction s'accompagne d'une augmentation de température et peut devenir violente à des températures élevées.

Le TDI liquide peut attaquer certains types de plastique et de caoutchouc.

0.0.1. Récipients de stockage

[1, 4, 6]

Le stockage du TDI doit s'effectuer dans des récipients en acier inoxydable ou doux avec un revêtement approprié.

Le contact avec les métaux (aluminium, zinc, étain, cuivre et ses alliages, métaux galvanisés) doit être évité.

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

[8 à 10]

Des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) dans l'air des lieux de travail ont été établies pour le TDI et ses isomères.

Substance	Pays	VLEP 8h (ppm)	VLEP 8h (mg/m ³)	VLEP CT (ppm)	VLEP CT (mg/m ³)	VLEP Description
TDI	France (circulaire - 1986)	0,01	0,08	0,02	0,16	VLCT sur une durée de 5 minutes
TDI	États-Unis (ACGIH - 2015)	0,001	-	0,005	-	

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

[11 à 18]

- Prélèvement par passage de l'air au travers d'un filtre en fibre de verre imprégné d'un réactif : (1-(2-méthoxyphényl)pipérazine (1-2MP), 1-(9-anthracénylméthyl)pipérazine (MAP) ou 1-(2-pyridyl)pipérazine (1-2PP) et/ou par barbotage de l'air dans une solution de 1-2-MP, MAP ou PNBPA (p-nitrobenzyl-N-n-propylamine hydrochloride),
- Extraction au solvant du dérivé uréide formé sur (ou dans) le dispositif de collecte,
- Dosage par chromatographie en phase liquide haute performance HPLC avec une détection UV, électrochimique ou fluorimétrique.

Incendie - Explosion

[19, 20]

Le TDI est un liquide combustible (mais faiblement inflammable vu son point d'éclair en coupelle fermée de 132 °C) dont les vapeurs peuvent toutefois former des mélanges explosifs avec l'air dans la limite de 0,9 à 9,5 % en volume.

Compte tenu du point d'éclair et pour une utilisation à température ambiante, ce produit n'émettra jamais suffisamment de vapeurs pour qu'elles constituent une atmosphère explosive pouvant s'enflammer en présence d'une source d'inflammation.

En cas d'incendie, les agents d'extinction préconisés sont les mousses antialcool, les poudres chimiques, voire le dioxyde de carbone. L'eau pourra également être utilisée sous forme pulvérisée pour refroidir les récipients clos exposés au feu.

En raison des fumées émises lors de la combustion du TDI (contenant notamment des oxydes d'azote et de carbone, des isocyanates et des traces d'acide cyanhydrique), les personnes chargées de la lutte contre l'incendie seront équipées d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants.

Pathologie - Toxicologie

Le TDI est principalement absorbé par voie respiratoire. A la suite d'une exposition par inhalation, la majorité du TDI forme des adduits avec les macromolécules de l'organisme alors que par voie orale, il est rapidement métabolisé en toluènediamines (TDA) libres ou acétylées. Les 2,4- et 2,6-TDI conjugués aux macromolécules, les TDA et leurs produits acétylés sont excrétés dans les urines et les fèces.

Le TDI est très toxique par inhalation. Il entraîne des irritations respiratoires, cutanées et oculaires et peut provoquer une sensibilisation respiratoire et cutanée. Lors d'expositions répétées, une atteinte sévère du tractus respiratoire est observée.

Les tests de génotoxicité réalisés in vitro donnent des résultats positifs, alors que ceux menés in vivo s'avèrent négatifs ; cette différence s'expliquerait par la formation probable de TDA dans le milieu d'incubation des cellules. Des effets cancérigènes sont rapportés chez les rongeurs uniquement par voie orale. Aucun effet sur le développement ou la fertilité n'est mis en évidence chez le rat.

Toxicocinétique - Métabolisme

Chez l'animal

Absorption

Chez le rat, le taux d'absorption par voie orale du 2,4-TDI est compris entre 12 et 20 %, après administration d'une dose unique de 60 mg/kg par gavage ; par voie respiratoire, entre 60 et 90 % du 2,4-TDI inhalé est absorbé, à la suite d'une exposition à 2 ppm pendant 4 heures [21].

Très peu d'informations sont disponibles pour la voie cutanée. Suite à l'application de 330 mg/kg pc de 2,4-TDI sur la peau de rats pendant 8 heures maximum, moins de 1 % de la dose initiale est retrouvé dans l'urine, le sang et la carcasse [22].

Distribution

Après inhalation de 2 ppm de 2,4-TDI radiomarqué pendant 4 heures, les niveaux les plus importants de radioactivité sont mesurés dans la carcasse, la peau et le tractus gastro-intestinal des rats [21]. A la suite d'une exposition de 4 heures (0,026 - 0,143 et 0,821 ppm, ¹⁴C-2,4-TDI), les niveaux les plus élevés de 2,4-TDI sont retrouvés dans le sang, le foie, l'estomac, les reins, les poumons et la trachée des rats [23].

De même, après ingestion, le 2,4-TDI est principalement retrouvé dans la peau, les poumons, le foie et les reins de rats ayant reçu par gavage 60 mg/kg ¹⁴C-TDI [21]. Suite à l'application de 330 mg/kg de ¹⁴C-2,4-TDI pendant 0,5 - 1 ou 8 heures sur la peau de rats, de très faibles quantités sont détectées dans la carcasse (0,25 - 0,44 et 0,52 % de la dose initiale) [22].

Métabolisme

A la suite d'une exposition par voie orale, le TDI peut subir une hydrolyse acide et former les métabolites suivants : 2,4-toluènediamine (2,4-TDA) dans le cas de l'isomère 2,4-TDI, et 2,6-toluènediamine (2,6-TDA) dans le cas de l'isomère 2,6-TDI. Ceux-ci peuvent ensuite être acétylés ou bien réagir avec des molécules de TDI libres et former ainsi des polyuréés.

A *contrario*, après inhalation, une très faible proportion de TDI est hydrolysée en TDA, la majorité du TDI formant des adduits avec les macromolécules de l'organisme (conjugués labiles acides) [21].

Excrétion

La voie fécale est la principale voie d'excrétion chez des rats exposés au 2,4-TDI marqué au carbone 14 par voie orale ou par inhalation. Les 2,4- et 2,6-TDI conjugués aux macromolécules, les TDA et leurs produits acétylés sont détectés dans l'urine qui constitue la seconde voie d'élimination [21].

Chez l'homme

Dans le milieu professionnel, les travailleurs sont exposés au TDI principalement par la voie respiratoire. A partir de l'analyse des métabolites urinaires (diamines), les taux d'absorption ont pu être estimés chez des volontaires exposés à un mélange de 2,4-TDI et 2,6-TDI (65-35 %). A la suite d'une exposition à 25, 50 ou 70 µg/m³ de ce mélange pendant 4 heures, les urines des volontaires ont été recueillies sur une journée : les taux d'absorption estimés se situent autour de 14 à 19 % pour le 2,4-TDI et autour de 17 à 23 % pour le 2,6-TDI [24].

Aucune donnée n'est disponible pour les voies orale et cutanée.

Le TDI est hydrolysé rapidement au niveau du tractus respiratoire en 2,4- et 2,6-toluènediamines (TDA), qui, après passage sanguin, sont acétylées au niveau hépatique (réaction catalysée par la N-acétyltransférase) puis éliminées essentiellement par voie urinaire sous forme acétylée. De plus, le TDI forme des adduits avec les protéines plasmatiques (les demi-vies des adduits sont de 10 et 21 jours).

Dans les études d'exposition contrôlée effectuées chez des volontaires, les demi-vies plasmatiques de la 2,4- et de la 2,6-TDA sont de 2 à 5 heures pour la première phase et supérieures à 6 jours pour la seconde phase ; les demi-vies urinaires de la 2,4-TDA et de la 2,6-TDA sont respectivement de 1,6 heure et de 1,9 heure pour la phase rapide et de 5 heures pour la seconde phase.

Chez les travailleurs exposés de façon chronique, les demi-vies des TDA sont considérablement allongées : les demi-vies plasmatiques de la 2,4- et de la 2,6-TDA sont de 21 jours, les demi-vies urinaires étant de 5,8 à 11 jours pour la 2,4-TDA et de 6,4 à 9,3 jours pour la 2,6-TDA. Une accumulation au cours de la semaine est possible.

Surveillance biologique de l'exposition

[25]

Le dosage des TDA (2,4- et 2,6-, après hydrolyse), dans les urines recueillies pendant les 4 heures suivant la fin du poste, serait le meilleur reflet de l'exposition du jour même. Etant donné le risque de passage percutané, ce dosage sensible et spécifique est intéressant. Il est bien corrélé à l'intensité de l'exposition au TDI, mais cette corrélation n'est pas toujours retrouvée chez les travailleurs exposés en raison de l'influence de la charge de travail, de la pénétration percutanée, de la possible formation de TDA *in situ* sur le lieu de travail à partir du TDI lors de la dégradation thermique du polyuréthane.

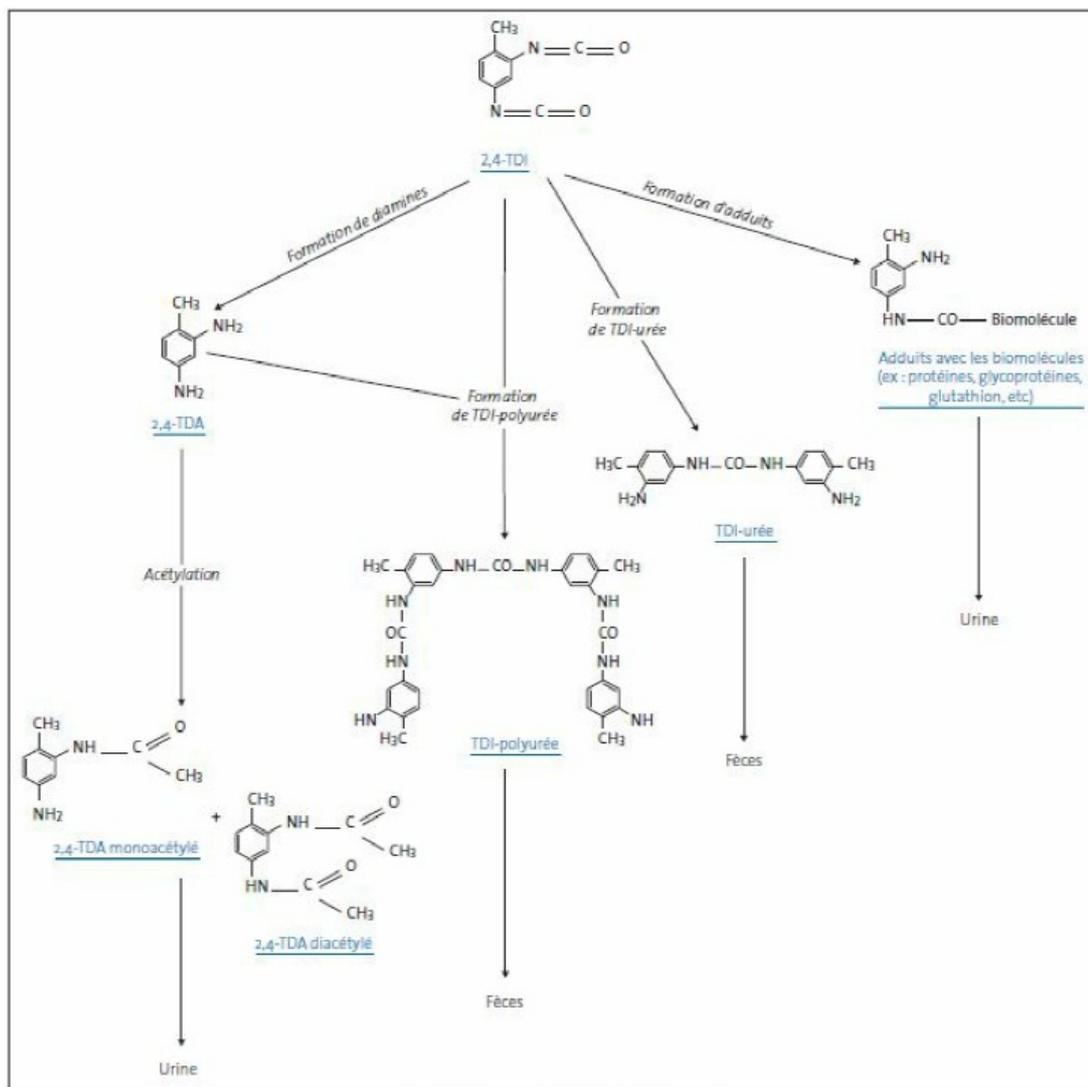
Le dosage des TDA dans le plasma en fin de poste de travail reflète l'exposition cumulée des semaines précédentes. Cependant les données permettant de corréler l'exposition atmosphérique au TDI et les concentrations plasmatiques de TDA sont insuffisantes.

Les dosages du TDI total urinaire et plasmatique en fin de poste de travail ont été proposés mais étant donné l'hydrolyse rapide du produit, ces paramètres doivent être regardés avec prudence.

Le dosage des adduits TDI ou TDA aux protéines a été proposé, son intérêt mérite d'être démontré.

Pour les TDA urinaires, il existe des valeurs biologiques d'interprétation pour la population professionnellement exposée.

Schéma métabolique



Métabolisme du 2,4-TDI (modifié d'après [52])

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë du TDI est résumée dans le tableau suivant [6]. La mortalité est causée par un œdème pulmonaire, une pneumonie et des hémorragies pulmonaires sévères [10].

Voie	Espèce	DL50 ou CL50 (4 heures)
Orale	Rat	4000 - 6000 mg/kg
	Souris	4000 - 6000 mg/kg
Cutanée	Lapin	10 000 mg/kg
Respiratoire (aérosol)	Rat	0,1 mg/L (14 ppm)
	Souris	0,07 mg/L (10 ppm)
	Lapin	0,08 mg/L (11 ppm)

	Cochon d'inde	0,09 mg/L (13 ppm)
--	---------------	--------------------

Le TDI administré par voie orale chez des rats (dose unique par gavage, 2150-3160-4640-6810-10 000 ou 14 700 mg/kg) entraîne une diminution du poids moyen des mâles. Des lésions au niveau du tractus gastro-intestinal sont observées et, avant la mort, les animaux présentent une respiration difficile, un état léthargique et des diarrhées. Des cristaux blancs dans l'estomac et une coloration rouge foncé des poumons sont observés à la nécropsie [26].

Une exposition au 2,4-TDI par voie respiratoire chez la souris est à l'origine d'une irritation sensorielle avec baisse de la fréquence respiratoire : la RD50 est estimée entre 0,81 et 0,20 ppm (respectivement après 10 et 240 minutes d'exposition) [27]. Une RD50 de 0,26 ppm (après 180 minutes d'exposition) est obtenue pour le 2,6-TDI [28]. Des lésions sont observées au niveau du tractus respiratoire (inflammation, hyperplasie, dégénérescence, ulcération et métaplasie) et dépendent de la concentration [29].

Irritation, sensibilisation

Chez le lapin, une seule application cutanée de TDI (de 2,5 à 9,4 g/kg) provoque des symptômes d'irritation (érythème, œdème, puis nécrose) réversibles dans les 14 jours suivant l'exposition. Des tests d'irritation oculaire effectués chez le lapin démontrent des effets modérés à forts pour le TDI (opacité cornéenne réversible en 7 jours ou 30 jours chez quelques animaux, injection de l'iris réversible en 7 à 8 jours et conjonctivite avec écoulement purulent persistant pendant 18 à 20 jours chez quelques animaux).

Des tests de sensibilisation respiratoire réalisés chez le cochon d'Inde montrent une production d'anticorps à partir de 0,25 ppm de TDI inhalé pendant 5 jours. À partir de 3 ppm, on observe une hyperréactivité bronchique à l'histamine ainsi qu'une obstruction bronchique persistante [30]. Des études récentes ont mis en évidence une possible interdépendance de l'irritation respiratoire et de la sensibilisation, avec l'existence d'un seuil : chez les rongeurs, la dose sans effet pour la sensibilisation respiratoire est comprise entre 0,005 et 0,03 ppm, avec la survenue des 1^{ers} effets entre 0,02 et 0,4 ppm [31].

Le test de maximalisation de Magnusson et Kligman effectué chez le cochon d'Inde, révèle pour l'isomère 2,4-TDI des effets sensibilisants cutanés modérés à forts. Chez la souris, le 2,4-TDI possède la capacité d'induire une hypersensibilité respiratoire à la suite d'une exposition cutanée [32].

Toxicité subchronique, chronique

[26, 33]

Voie respiratoire

Une exposition subaiguë de 3 semaines (6 h/j, 5 j/sem) produit chez des rats une légère irritation des voies nasales à 0,24 ppm et une perte de poids, des changements progressifs de la fonction pulmonaire et quelques morts à 2,83 ppm. Pour ces doses, l'examen histopathologique montre des lésions de l'épithélium du tractus respiratoire. À partir de 5 ppm pendant 1 mois, 6 heures par jour, le TDI provoque la mort de tous les rats exposés, due à un blocage de la respiration par des débris muqueux provenant des bronches et de la trachée. Une exposition plus longue au TDI (0,1 ppm, 6 h/j, 1 fois/sem, 38 sem) entraîne la survenue de pneumopathies, trachéites et bronchites.

Une exposition chronique de 2 ans au TDI (souris et rats, 6 h/j, 5 j/sem, 0,05 et 0,15 ppm) est à l'origine d'une augmentation dose-dépendante des rhinites nécrotiques ou chroniques et des effets sur le tractus respiratoire inférieur (pneumonie interstitielle, bronchite catarrhale) chez les souris des 2 sexes, ainsi qu'une augmentation du taux de mortalité à toutes les doses chez les souris femelles. Les rats exposés présentent des effets mineurs : diminution du gain de poids et rhinites chroniques, à 0,05 et 0,15 ppm [34].

Les effets sont également sévères chez le cochon d'Inde exposé pendant un mois à plus de 35 ppm de TDI (réactions asthmatiques au cours des premières inhalations, puis dyspnée continue jusqu'à la fin de l'étude, survenue de bronchiolite oblitérante, pneumonie et emphysème avec peu de guérison) et chez le chien (1,5 ppm, 30 - 120 min/j, 4 mois) : larmolement, toux, agitation, inflammation de la trachée et des grosses bronches, hypersécrétion de mucus épais dans les bronches et les bronchioles.

Voie orale

L'administration de TDI par gavage pendant 14 jours (0-30-60-120-240 ou 500 mg/kg) entraîne, chez le rat, une diminution du gain de poids à partir de 60 mg/kg/j. Des bronchopneumonies sont observées chez des rats exposés pendant 13 semaines à 240 mg/kg/j de TDI, avec une plus forte incidence chez les mâles, mais également à toutes les doses testées lors d'une étude chronique de 2 ans (30 et 60 mg/kg pc/j pour les mâles ; 60 et 120 mg/kg pc/j pour les femelles [26].

Effets génotoxiques

[35]

In vitro

Des études ont montré que le TDI produit une augmentation dose-dépendante de la fréquence des mutations chez plusieurs souches de *Salmonella typhimurium* (TA 98, TA 100 et TA 1538), en présence d'activation métabolique. De plus, les deux isomères 2,4-TDI et 2,6-TDI, testés isolément, montrent des effets mutagènes ponctuels dans le test de mutation au locus tk sur cellules L5178Y (cellules de lymphome de souris), avec activation métabolique. Le TDI donne également des résultats positifs dans le test de mutation létale récessive liée au sexe chez la drosophile.

Dans les lymphocytes humains, le TDI produit des cassures de l'ADN et des aberrations chromosomiques, mais aucun échange de chromatides sœurs ou de transformation cellulaire n'a été mis en évidence. Dans les cellules ovariennes de hamster, le 2,6-TDI induit des échanges de chromatides sœurs et des aberrations chromosomiques, sans activation métabolique ; dans les mêmes conditions avec le 2,4-TDI, des résultats équivoques sont obtenus en ce qui concerne les échanges de chromatides sœurs et aucune aberration chromosomique n'est observée.

In vivo

L'administration de TDI par voie respiratoire (0,05 ou 0,15 ppm, 6h/j, 5 j/sem, 4 sem) n'induit pas d'augmentation significative des micronoyaux dans les érythrocytes de moelle osseuse, chez le rat et la souris [34].

Effets cancérigènes

[26]

Des études de toxicité chronique sur deux ans ont été effectuées chez des rongeurs, recevant du TDI par voie orale (30 et 60 mg/kg pc/j pour les rats mâles, 120 et 240 mg/kg pc/j pour les souris mâles, 60 et 120 mg/kg pc/j pour les femelles).

Chez les rats mâles, une augmentation dose-dépendante de l'incidence des fibromes et/ou des fibrosarcomes sous-cutanés, d'adénomes des cellules acineuses pancréatiques et d'adénomes et de carcinomes des îlots de Langerhans est observée. Cette augmentation est significative à la plus forte dose testée. Les rats femelles présentent, quant à elles, une augmentation significative de l'incidence des fibroadénomes mammaires aux 2 doses et, à la plus forte dose testée, une augmentation de l'incidence des adénomes des îlots de Langerhans et des tumeurs sous-cutanées.

Chez les souris femelles, une augmentation dose-dépendante des incidences combinées d'hémangiomes (de la rate et des tissus sous-cutanés) et d'hémangiosarcomes (du foie, des ovaires et du péritoine) ainsi que d'adénomes hépatocellulaires a été rapportée. Aucune augmentation de la fréquence d'apparition des tumeurs n'a été signalée chez les souris mâles, probablement en raison du faible nombre de survivants.

Aucun effet cancérigène n'est observé chez le rat et la souris exposés par inhalation au TDI (0 - 0,05 - 0,15 ppm, 6 h/j, 5 fois par semaine, pendant 2 ans, corps entier).

Les tumeurs observées par voie orale sont probablement liées à la conversion rapide en milieu acide du TDI en TDA, cancérigène avéré pour les rongeurs. Certains auteurs ont donc suggéré que la conversion du TDI en TDA, nécessaire au développement de tumeurs, ne se produirait pas dans les conditions physiologiques d'exposition et que le mécanisme de cancérogénicité n'était donc pas pertinent pour les salariés exposés par inhalation [10, 36].

Fertilité

Les effets du TDI sur la fertilité ont été évalués lors d'une étude sur deux générations chez des rats exposés par inhalation (6 h/j, 5 j/sem, 10 sem puis 7 j/sem après accouplement) à des vapeurs de TDI (0,02 - 0,08 - 0,3 ppm). Une diminution du poids corporel ainsi que le développement de rhinites sont décrits chez les parents des deux générations F0 et F1. Cependant, aucun effet sur la fertilité, ni d'anomalie au niveau des organes reproducteurs, ni d'effets sur la gestation ou sur la lactation, n'a été observé. Seule une diminution du poids corporel et du gain de poids apparaît au cours de la lactation dans la génération F2 pour des concentrations de TDI de 0,08 et de 0,3 ppm [37].

Développement

Lors d'une étude de développement, menée chez des rats femelles gravides exposées à des vapeurs de TDI (0,02 - 0,1 - 0,5 ppm, 6 h/j, du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation), une diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire, ainsi qu'une respiration difficile et des sécrétions nasales, ont été observées chez les mères à la plus forte concentration. L'exposition au TDI n'a pas provoqué de perte pré- ou post-implantatoire, de changement du sexe ratio et du poids foetal, d'augmentation de malformations et de variations [38].

Toxicité sur l'Homme

L'exposition aiguë à des vapeurs ou aérosols de TDI peut provoquer une irritation des yeux et des voies aériennes supérieures et inférieures. L'exposition chronique au TDI peut être à l'origine d'un asthme professionnel, ainsi que d'un déclin accéléré de la fonction respiratoire. Plus rarement, des dermatites de contact allergiques ou irritantes, ainsi que des pneumopathies d'hypersensibilité sont observées. Les données disponibles ne permettent pas de conclure quant aux éventuels effets génotoxiques et cancérigènes du TDI. Aucune donnée concernant des effets sur la reproduction n'est disponible chez l'homme.

Toxicité aiguë

[10, 29, 33, 39 à 41]

L'exposition aiguë à des vapeurs ou aérosols de TDI peut provoquer une irritation des yeux et des voies aériennes supérieures et inférieures, un syndrome d'irritation bronchique aigu (RADS ou syndrome de dysfonction réactive des voies respiratoires) avec dans certains cas persistance d'une hyperréactivité bronchique à distance de l'épisode d'exposition, voire une pneumonie chimique et un œdème pulmonaire lésionnel en cas d'exposition massive.

Des expositions allant jusqu'à 0,02 ppm de TDI pendant 15 min semblent sans effet adverse notable chez les sujets sains. Chez les sujets asthmatiques ou présentant une hyperréactivité bronchique non spécifique, des symptômes respiratoires peuvent être observés pour des concentrations de TDI de 0,01 à 0,02 ppm, voire de l'ordre de 0,001 ppm chez ceux présentant un asthme au TDI.

Dans une étude d'exposition contrôlée, 3 des 10 volontaires sains exposés à 0,02 ppm de TDI pendant 2 heures ont rapporté une irritation oculaire et/ou une toux ; 1 des 15 volontaires asthmatiques (sans sensibilisation au TDI) exposés à 0,01 puis à 0,02 ppm pendant 1 heure consécutivement, a présenté une réaction asthmatique sévère après 15 minutes d'exposition à 0,01 ppm, et 4 ont manifesté des symptômes de type constriction thoracique, toux, dyspnée, rhinite, irritation de la gorge.

Chez 6 volontaires sains exposés quotidiennement à différentes concentrations de TDI (2,4- et 2,6-TDI, 65:35, 2,4- ou 2,6-TDI) jusqu'à 30 minutes (0,01-1,3 ppm, une concentration par jour, nombre de jours non précisé), une légère irritation oculaire et nasale est notée à 0,05 et 0,08 respectivement, une irritation marquée oculaire et naso-pharyngée chez l'ensemble des sujets (larmolement, picotement oculaire et nasal, rhinite, sensation de brûlures de la gorge) à 0,5 ppm, une irritation intolérable avec persistance de rhinite et toux plusieurs heures après arrêt de l'exposition chez les 2 sujets exposés à 1,3 ppm pendant 10 minutes.

Toxicité chronique

[10, 29, 33, 40, 41]

Le TDI est un sensibilisant reconnu par voie cutanée ou respiratoire. L'exposition chronique au TDI peut être à l'origine d'un asthme professionnel, ainsi que d'un déclin accéléré de la fonction respiratoire. Les dermatites de contact allergiques et les pneumopathies d'hypersensibilité sont plus rares.

Asthme [42]

La symptomatologie associant toux sèche, dyspnée, rhinite et sifflements survient le plus souvent après une période de latence variable (de quelques semaines à plus de 10 ans). La réponse est le plus souvent retardée mais elle peut également être immédiate ou double. Le mécanisme impliqué peut être immunologique (IgE-dépendant ou non) ou non immunologique. Une réactivité croisée entre différents diisocyanates a été décrite.

La relation dose-réponse n'est pas complètement établie et il est difficile de définir un seuil sans effet. Les rôles respectifs de la concentration atmosphérique moyenne sur 8 heures et des pics d'exposition dans l'apparition de l'asthme au TDI ne sont pas élucidés. L'incidence annuelle de l'asthme au TDI semble décroître au fil des années avec la baisse des niveaux d'exposition au TDI en milieu professionnel, elle serait inférieure à 1 % lorsque la concentration moyenne de TDI sur 8 heures est maintenue en deçà de 0,005 ppm. Chez certains sujets présentant un asthme au TDI, la réponse pulmonaire peut être observée pour des concentrations aussi basses que 0,001 ppm lors de tests de provocation bronchique.

Déclin accéléré de la fonction respiratoire

Certaines études ont montré une diminution du VEMS (volume expiratoire maximal seconde) pouvant être secondaire à un asthme persistant ou sévère ou en rapport avec l'inflammation chronique des voies aériennes basse consécutive à l'exposition répétée à des irritants associée à l'exposition au TDI ; d'autres n'ont pas retrouvé une telle association. Dans les publications les plus récentes, il n'y a pas de preuve consistante d'un déclin accéléré du VEMS chez des salariés exposés à des niveaux inférieurs à 0,005 ppm de TDI en moyenne sur 8 heures.

Pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) [43, 44]

C'est une affection rare dont la présentation clinique est similaire à celles des PHS secondaires à d'autres étiologies : dans les formes aiguës, il s'agit d'un syndrome pseudo-grippal avec fièvre, toux, dyspnée survenant dans les 2 à 9 heures après l'exposition. Le plus souvent, le scanner thoracique montre un aspect réticulonodulaire ou en verre dépoli, les épreuves fonctionnelles respiratoires retrouvent une atteinte de la DLCO (mesure de la diffusion du monoxyde de carbone) et un syndrome restrictif, une lymphocytose est présente dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire. La recherche d'IgG spécifiques n'est pas toujours positive. L'éviction professionnelle semble être le facteur le plus déterminant pour une évolution favorable même si elle n'est pas toujours suffisante pour éviter l'apparition d'une fibrose pulmonaire.

Dermatites de contact allergique / d'irritation

Des dermatites de contact sont plus rarement rapportées. Dans une étude finlandaise chez 345 sujets testés avec la batterie « isocyanates » entre 1998 et 2010, 23 présentaient un patch-test positif à au moins un monomère dont 6 au TDI [45]. Une pertinence clinique a été retrouvée pour 1 des sujets, exposé au TDI contenu dans un durcisseur de peinture. De plus, 1 sujet avait une réaction douteuse et était exposé à de minimes quantités de TDI dans des mousses plastiques, 1 sujet était exposé à d'autres diisocyanates que le TDI (MDI et IPDI) et enfin 1 sujet avait une possible exposition antérieure aux isocyanates ; aucune autre source de sensibilisation n'a été retrouvée.

Des dermatites de contact d'irritation au TDI sont également décrites, notamment chez des salariés de la production de mousse polyuréthane [46].

Signes d'irritation oculaire

Aux faibles niveaux d'exposition, des signes oculaires peuvent accompagner la symptomatologie respiratoire. Ainsi, chez 136 travailleurs exposés à une concentration atmosphérique moyenne de TDI inférieure à 0,001 ppm, une fréquence accrue de signes d'irritation oculaire (prurit, larmoiement, brûlures), de signes d'atteinte des voies aériennes inférieures (toux sèche, sifflements, dyspnée), ainsi que d'épistaxis est observée, avec une relation dose-réponse pour les symptômes oculaires (mesurages atmosphériques et biomarqueurs urinaires et plasmatiques) [47].

Effets génotoxiques

Une augmentation des aberrations chromosomiques structurales, des échanges de chromatides sœurs et des micronoyaux dans les lymphocytes périphériques est retrouvée dans une étude réalisée chez 26 salariés de la production de plastiques exposés au TDI (0,00001-0,002 ppm) comparés à 21 témoins non exposés. Le faible effectif et l'absence de prise en compte de facteurs de confusion comme le tabagisme et l'âge ne permettent pas de conclure quant aux effets génotoxiques du TDI [48].

Une étude d'exposition contrôlée de courte durée aux diisocyanates a été réalisée chez 42 travailleurs présentant des symptômes respiratoires en rapport avec une exposition professionnelle aux diisocyanates [exposition à différents isocyanates (MDI, n=25 ; TDI, n=5 ; HDI, n=12) à une concentration de 0,005-0,03 ppm pendant 2 heures], 10 témoins avec asthme léger (exposition au TDI, puis au MDI) et 10 témoins sains, non exposés aux diisocyanates [49]. Il n'a pas été montré de différence dans la fréquence des cassures double brin de l'ADN mesurées par le test des comètes, dans les lymphocytes périphériques des volontaires, en comparant les trois groupes de sujets ou en comparant avant et après exposition aux diisocyanates.

Effets cancérigènes

Lors de sa dernière évaluation en 1999, le CIRC a conclu que les trois études de cohorte (Etats-Unis, Suède et Royaume Uni) et l'étude cas-témoins examinées ne retrouvaient pas d'association évidente entre l'exposition au TDI et la survenue de cancers [35]. Un risque accru de décès par cancer du poumon est retrouvé uniquement chez les femmes dans la cohorte britannique (risque non significativement augmenté dans la cohorte américaine), confirmé par la mise à jour des données des cohortes britannique [50] et suédoise [51]. Cependant, l'absence d'effet similaire chez les hommes, les co-expositions et l'absence de relation dose-effet ne sont pas en faveur d'une association causale entre cancer du poumon et l'exposition au TDI (aucune des études citées ci-dessus ne prend en compte le tabagisme notamment).

Effets sur la reproduction

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme à la date de publication de cette fiche toxicologique.

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : Décembre 2017

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées.

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Circulaire du 5 mai 1986 modifiant la circulaire du ministère du Travail du 19 juillet 1982 (non parues au JO).

Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

Maladies professionnelles

- Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail ; tableau n° 62.

Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.

a) **substances** TDI, 2,4-TDI et 2,6-TDI :

Le règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE du 31 décembre 2008), dit « Règlement CLP », introduit, dans l'Union européenne, le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage du diisocyanate de méthyl- *m*-phénylène, du diisocyanate de 2-méthyl- *m*-phénylène et du diisocyanate de 4-méthyl- *m*-phénylène, harmonisés selon le règlement CLP, figurent dans l'annexe VI dudit règlement. La classification, identique pour ces substances, est :

- selon le règlement (CE) n° 1272/2008 modifié
 - Irritation cutanée, catégorie 2 ; H 315
 - Sensibilisation cutanée, catégorie 1 ; H 317
 - Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 2 ; H 319
 - Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 2 (*) ; H 330
 - Sensibilisation respiratoire, catégorie 1 ; H 334
 - Toxicité spécifique pour certains organes cibles – Exposition unique, catégorie 3 : Irritation des voies respiratoires ; H 335
 - Cancérogénicité, catégorie 2 ; H 351
 - Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 3 ; H 412

(*) Cette classification est considérée comme une classification minimum ; la classification dans une catégorie plus sévère doit être appliquée si des données accessibles le justifient. Par ailleurs, il est possible d'affiner la classification minimum sur la base du tableau de conversion présenté en Annexe VII du règlement CLP quand l'état physique de la substance utilisée dans l'essai de toxicité aiguë par inhalation est connu. Dans ce cas, cette classification doit remplacer la classification minimum.

b) des **mélanges** (préparations) contenant du TDI, 2,4-TDI ou 2,6-TDI :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

Des limites spécifiques de concentration quant à la sensibilisation respiratoire ont été fixées pour ces substances.

Protection de la population

Se reporter aux règlements modifiés (CE) 1907/2006 (REACH) et (CE) 1272/2008 (CLP). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé de la santé.

Protection de l'environnement

Installations classées pour la protection de l'environnement : les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE.

Pour consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site (<https://aida.ineris.fr>) ou le ministère chargé de l'environnement et ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur (<https://unece.org/fr/about-adr>). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

En raison de la toxicité très importante et de la grande volatilité du TDI, des mesures sévères de prévention et de protection s'imposent lors du stockage et de la manipulation de ce produit.

Si cela est techniquement possible, il est souhaitable de le remplacer par un autre isocyanate moins volatil ou par un adduit ou prépolymère.

Au point de vue technique

Stockage

- Stocker le TDI dans des locaux frais (température de stockage recommandée : 18 à 40 °C [1]) et bien ventilés, à l'abri des rayonnements solaires et de toute source de chaleur ou d'ignition (flammes, étincelles...) et à l'écart des produits incompatibles (acides, alcools, bases, amines...). Le sol des locaux sera incombustible, imperméable et formera cuvette de rétention, afin qu'en cas de déversement accidentel le liquide ne puisse se répandre au-dehors.
- Le matériel électrique et non électrique sera conforme à la réglementation en vigueur, notamment par rapport au risque d'explosion et aux atmosphères potentiellement explosives [53].
- Conserver de préférence la substance dans son emballage d'origine soigneusement fermé et correctement étiqueté. Si le transvasement ne peut être évité, reproduire l'étiquette sur le nouvel emballage.
- Prendre toute précaution pour éviter la rentrée d'humidité pendant le chargement, le stockage et le déchargement.

Manipulation

Les prescriptions relatives aux zones de stockage sont applicables aux ateliers où est utilisé le TDI. En outre :

- Instruire le personnel des risques présentés par le produit, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident. Les procédures spéciales en cas d'urgence feront l'objet d'exercices d'entraînement.
- Entreposer dans les ateliers des quantités de produit relativement faibles et de toute manière ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- Prévenir toute inhalation de vapeurs, poussières ou aérosols. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête. Prévoir une aspiration des vapeurs, poussières ou aérosols à leur source d'émission ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire. Leur choix dépend des conditions de travail ; si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type AP2 [1]. Pour les interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire isolant autonome est nécessaire.
- Contrôler fréquemment et régulièrement la présence de TDI dans l'air des lieux de travail (voir le chapitre 'Méthodes de détection et de détermination dans l'air'). Il ne faut en aucun cas se fier à l'odeur car le seuil olfactif du TDI est nettement supérieur à la valeur limite d'exposition.
- Éviter tout contact de produit avec la peau et les yeux. Mettre à la disposition du personnel des équipements de protection individuelle : vêtements de travail (combinaison, bottes, tablier), lunettes de sécurité et gants imperméables (caoutchouc butyle, polyéthylène, alcool polyvinylique, Viton®, Viton®/caoutchouc butyle... [1, 54, 55]). Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après chaque usage.
- Ne pas fumer, boire ou manger dans les ateliers. Observer une hygiène corporelle et vestimentaire très stricte : passage à la douche, lavage soigneux des mains après manipulation et changement de vêtements après le travail, rangement séparé des vêtements de ville et des vêtements de travail. L'employeur assurera l'entretien et le lavage fréquent des vêtements de travail qui devront rester dans l'entreprise.
- Prévoir l'installation de douches de sécurité et de fontaines oculaires dans les ateliers où le produit est manipulé de façon habituelle.
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu du TDI sans prendre les précautions d'usage [56].
- Ne pas rejeter le TDI à l'égout ou dans le milieu naturel.
- Des stocks d'un décontaminant approprié doivent toujours être disponibles (carbonate de sodium/détergent/eau (5-10 %)/(0,2-2 %)/qsp 100 % ou ammoniacque concentrée/détergent/eau (3-8 %)/(0,2-2 %)/qsp 100 % [1, 5]).
- En cas de fuite ou de déversement accidentel important de TDI liquide, faire évacuer le personnel et ne faire intervenir que des opérateurs entraînés munis d'un équipement de protection approprié. Recouvrir immédiatement le produit de matériau absorbant inerte (sable, terre, vermiculite). Verser ensuite le décontaminant et laisser agir au moins 30 minutes en ayant pris soin d'assurer une bonne ventilation.
- Conserver les déchets dans des récipients spécialement prévus à cet effet et les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation (incinération contrôlée, par exemple). Les déchets en petites quantités peuvent être neutralisés avant évacuation, par exemple avec du polyol.

Au point de vue médical

- **Eviter d'exposer** les sujets atteints d'affections respiratoires ou de dermatoses chroniques.
- Lors des **visites initiales et périodiques**
 - **Examen clinique** : rechercher plus particulièrement des signes d'atteinte respiratoire et cutanée.
 - **Examens complémentaires** : l'examen clinique initial pourra être complété par des épreuves fonctionnelles respiratoires qui serviront d'examen de référence. La fréquence des examens médicaux périodiques et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires seront déterminées par le médecin du travail en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition.
- **Surveillance biologique** : le dosage des TDA (2,4- et 2,6-) (après hydrolyse) urinaires en fin du poste est le paramètre à privilégier, reflet de l'exposition récente. Pour une exposition au 2,4- ou 2,6-TDI ou au mélange d'isomères, l'ACGIH a fixé un BEI pour les 2,4- + 2,6-TDA urinaires (avec hydrolyse) à 5 µg/g de créatinine en fin de poste (il correspond à une exposition moyenne de 7 µg/m³). Des taux de TDA urinaires non nuls sont retrouvés dans la population générale.
- **Autres** : Déconseiller le port de lentilles de contact souples hydrophiles lors de travaux pouvant potentiellement exposer à des vapeurs ou aérosols de cette substance.

Conduite à tenir en cas d'urgence

- **En cas de contact cutané** : retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et laver la peau immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes. Si une irritation apparaît ou si la contamination est étendue ou prolongée, consulter un médecin.
- **En cas de projection oculaire** : rincer immédiatement et abondamment les yeux à l'eau courante pendant au moins 15 minutes, paupières bien écartées. En cas de port de lentilles de contact, les retirer avant le rinçage. Dans tous les cas consulter un ophtalmologiste.
- **En cas d'inhalation massive** : Appeler immédiatement un SAMU, faire transférer la victime par ambulance médicalisée en milieu hospitalier dans les plus brefs délais. Transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. Si nécessaire, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et commencer une décontamination cutanée et oculaire (laver immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes).
- **En cas d'ingestion** : appeler rapidement un centre anti poison. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, faire rincer la bouche avec de l'eau, ne pas faire boire, ne pas tenter de provoquer des vomissements. En cas de symptômes, consulter un médecin.

Bibliographie

- 1 | VORANATE T-80 Type I TDI, fiche de données de sécurité & Toluene diisocyanate, product safety assessment. DOW, 2015 (<http://www.dow.com>).
- 2 | m-tolylidene diisocyanate. Substance evaluation / CoRAP. ECHA, 2013 (<https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals>).
- 3 | 2,4-toluene diisocyanate, toluene-2,6-diisocyanate – International Chemical Safety Card. IPCS, CEC, ICSC 0339 et 1301, 2014 (<https://www.cdc.gov/niosh/ipcs/>).
- 4 | Toluene diisocyanate, 2,4-toluene diisocyanate, 2,6-toluene diisocyanate - In : HSDB. NLM, 2015 (<https://www.toxnet.nlm.nih.gov/>).
- 5 | Toluylene 2,6-diisocyanate, Toluylene 2,4-diisocyanate, 1,3-Diisocyanatomethylbenzene. In : Gestis-databank on hazardous substances. BGIA, 2014 (<http://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index-2.jsp>).
- 6 | Diisocyanate-2,6 de toluène¹, Diisocyanate-2,4 de toluène¹, Diisocyanate de toluène (TDI) (mélange d'isomères). In : Répertoire toxicologique. CNESST, 2017 (<http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/pages/repertoire-toxicologique.aspx>).

- 7 | 2-methyl-m-phenylene diisocyanate, 4-methyl-m-phenylene diisocyanate, m-tolylidene diisocyanate. Dossiers d'enregistrement REACH, ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals>).
- 8 | Diisocyanate de toluylène. Aide mémoire technique « Les valeurs limites d'exposition professionnelles aux agents chimiques ». ED 984. INRS (<http://www.inrs.fr>).
- 9 | Toluene diisocyanate (TDI), 2,4- ; 2,6-. In : Gestis International Limit Values (<http://limitvalue.ifa.dguv.de/>).
- 10 | Toluene diisocyanate, 2,4- or 2,6- (or as a mixture). 2016. In : TLVs and BEIs with 7th edition documentation. Cincinnati : ACGIH ; 2017 : CD-ROM.
- 11 | TDI-2,4 In : Métropol. Métrologie des polluants, INRS, M-236, M-244 (2016) et M-245, M-246, (2017). (<https://www.inrs.fr/metropol/>).
- 12 | TDI-2,6 In : Métropol. Métrologie des polluants, INRS, M-247, M-248 (2016) et M-249, M-250 (2017). (<https://www.inrs.fr/metropol/>).
- 13 | Norme NF ISO 16702 (X43-202) Qualité de l'air des lieux de travail - Dosage des groupements isocyanates organiques totaux dans l'air par dérivation avec la 1-(2-méthoxyphényl)pipérazine et par chromatographie en phase liquide. La Plaine Saint Denis : AFNOR ; 2008.
- 14 | Norme FD ISO/TR 17737 (X 43-212) Atmosphères des lieux de travail - Lignes directrices pour la sélection des méthodes analytiques d'échantillonnage et d'analyse des isocyanates dans l'air. La Plaine Saint Denis : AFNOR, 2013.
- 15 | Organic Method 42. In : Sampling and Analytical Methods. OSHA, 1989 (<http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/index.html>).
- 16 | Isocyanates, monomeric. Method 5521. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4th Edition. NIOSH, 1994 (<http://www.cdc.gov/niosh/nmam>).
- 17 | Isocyanate. Method 5522. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4th Edition. NIOSH, 1998 (<https://www.cdc.gov/niosh/nmam>).
- 18 | MDHS 25/4. Organic isocyanates in air. HSE, 2015 (<http://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/>).
- 19 | Evaluation du risque incendie dans l'entreprise. Guide méthodologique ED 970. INRS ; 2012 (<https://www.inrs.fr/>).
- 20 | Les extincteurs d'incendie portatifs, mobiles et fixes. Brochure ED 6054. INRS ; 2014 (<https://www.inrs.fr/>).
- 21 | Timchalk C, Smith FA et Bartels MJ - Route-dependant comparative metabolism of ¹⁴C]Toluene 2,4-diisocyanate and [¹⁴C]Toluene 2,4-diamine in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1994 ; 124 : 181-190.
- 22 | Hoffmann HD, Leibold E, Ehnes C, Fabian E et al. - Dermal uptake and excretion of ¹⁴C-toluene diisocyanate (TDI) and ¹⁴C-methylene diphenyl diisocyanate (MDI) in male rats. Clinical signs and histopathology following dermal exposure of male rats to TDI. *Toxicol Lett*. 2010 ; 199(3) : 364-371.
- 23 | Kennedy AL, Stock MF, Alarie Y et Brown - Uptake and distribution of ¹⁴C during and following inhalation exposure to radioactive toluene diisocyanate. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1989 ; 100(2) : 280-292.
- 24 | Brorson T, Skarping G et Sango C - Biological monitoring of isocyanates and related amines. IV. 2,4- and 2,6-toluenediamine in hydrolysed plasma and urine after test-chamber exposure of humans to 2,4- and 2,6-toluene diisocyanate. *Int Arch Occup Environ Health*. 1991 ; 63(4) : 253-259.
- 25 | Diisocyanate de toluylène. In : BIOTOX. INRS, 2017 (<http://www.inrs.fr/biotox>).
- 26 | Toxicology and carcinogenesis studies of commercial grade 2,4 (80 %) - and 2,6 (20 %) -toluene diisocyanate in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). NTP Technical Report Series N° 251. US Department of Health and Human services, 1986 (<https://ntp.niehs.nih.gov/results/pubs/index.html>).
- 27 | Sangha GK et Alarie Y - Sensory irritation by toluene diisocyanate in single and repeated exposures. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1979 ; 50 : 533-547.
- 28 | Weyel DA, Rodney BS et Alarie Y - Sensory irritation, pulmonary irritation and acute lethality of a polymeric isocyanate and sensory irritation of 2,6-Toluene diisocyanate. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1982 ; 64 : 423-430.
- 29 | Toluene diisocyanate and methylenediphenyl diisocyanate. Toxicological profiles. ATSDR, 2015 (<https://www.atsdr.cdc.gov/>).
- 30 | Gagnaire F, Micillino JC, Bonnet P Simon P et al - Toluene diisocyanate-induced airway hyperresponsiveness to intravenous acetylcholine : a study on single and repeated exposure in guinea pigs. *Toxicol Lett*. 1996 ; 44 : 273-280.
- 31 | Schupp T et Collins MA - Toluene diisocyanate (TDI) airway effects and dose-responses in different animal models. *EXCLI J*. 2013 ; 11 : 416-435.
- 32 | Selgrade MK, Boykin EH, Haykal-Coates N, Woolhiser MR et al - Inconsistencies between cytokine profiles, antibody responses, and respiratory hyperresponsiveness following dermal exposure to isocyanates. *Toxicol Sci*. 2006 ; 94(1) : 108-117.
- 33 | Toluene Diisocyanate. Reference Exposure Levels. Technical Support Document for the derivation of noncancer reference exposure levels. Appendix D1. Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA). California Environmental Protection Agency (CalEPA), 2016 (<https://calepa.ca.gov/>).
- 34 | Loeser E - Long-term toxicity and carcinogenicity studies with 2,4/2,6-toluene-diisocyanate (80/20) in rats and mice. *Toxicol Lett*. 1983 ; 15(1) : 71-81.
- 35 | Toluene diisocyanates. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Volume 71. IARC, 1999 (<http://monographs.iarc.fr/>).
- 36 | Prueitt RL, Rhomberg LR et Goodman JE - Hypothesis-based weight-of-evidence evaluation of the human carcinogenicity of toluene diisocyanate. *Crit Rev Toxicol*. 2013 ; 43(5) : 391-435.
- 37 | Tyl RW, Neepser-Bradley TL, Fisher LC, Dodd DE et al - Two-generation reproductive toxicity study of inhaled toluene diisocyanate vapor in CD rats. *Toxicol Sci*. 1999 ; 52 : 258-268.
- 38 | Tyl RW, Fisher LC, Dodd DE, Pritts IM et al - Developmental toxicity evaluation of inhaled toluene diisocyanate vapor in CD rats. *Toxicol Sci*. 1999 ; 52 : 248-257.
- 39 | Toluene 2,4- and 2,6-diisocyanate. Acute Exposure Guideline Levels. In : Acute exposure guideline levels for selected airborne chemicals. Volume 4. Environmental Protection Agency (US EPA), 2004 (<http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/chemlist.htm>).
- 40 | Ott MG, Diller WF, Jolly AT - Respiratory effects of toluene diisocyanate in the workplace : a discussion of exposure-response relationships. *Crit Rev Toxicol*. 2003 ; 33(1) : 1-59.
- 41 | Baur X, Marek W, Ammon J, Czuppon AB et al. - Respiratory and other hazards of isocyanates. *Int Arch Occup Environ Health*. 1994 ; 66(3) : 141-152.
- 42 | Popin E, Kopferschmitt-Kubler M-C, Pauli G. - Asthme aux isocyanates. In : Orange M, editor. L'asthme professionnel. 2e édition ed. Paris 2012. p. 319-328.
- 43 | Baur X. - Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis) induced by isocyanates. *J Allergy Clin Immunol*. 1995 ; 95(5 Pt 1) : 1004-1010.

- 44 | Uranga A, Sanchez-Ortiz M, Morell F, Cruz MJ et al. - Hypersensitivity pneumonitis due to isocyanates : lung function, clinical and radiological characteristics. *Arch Bronconeumol.* 2013 ; 49(4) : 169-172.
- 45 | Aalto-Korte K, Suuronen K, Kuuliala O, Henriks-Eckerman ML et al. - Occupational contact allergy to monomeric isocyanates. *Contact dermatitis.* 2012 ; 67(2) : 78-88.
- 46 | Daftarian HS, Lushniak BD, Reh CM, Lewis DM. - Evaluation of self-reported skin problems among workers exposed to toluene diisocyanate (TDI) at a foam manufacturing facility. *J Occup Environ Med.* 2002 ; 44(12) : 1197-1202.
- 47 | Littorin M, Axmon A, Broberg K, Sennbro CJ et al. - Eye and airway symptoms in low occupational exposure to toluene diisocyanate. *Scand J Work Environ Health.* 2007 ; 33(4) : 280-285.
- 48 | Bilban M. - Mutagenic testing of workers exposed to toluene-diisocyanates during plastics production process. *Am J Ind Med.* 2004 ; 45(5) : 468-474.
- 49 | Marczynski B, Merget R, Mensing T, Rabstein S et al. - DNA strand breaks in the lymphocytes of workers exposed to diisocyanates : indications of individual differences in susceptibility after low-dose and short-term exposure. *Arch Toxicol.* 2005 ; 79(6) : 355-362.
- 50 | Sorahan T, Nichols L. - Mortality and cancer morbidity of production workers in the UK flexible polyurethane foam industry : updated findings, 1958-98. *Occup Environ Med.* 2002 ; 59(11) : 751-758.
- 51 | Mikoczy Z, Welinder H, Tinnerberg H, Hagmar L. - Cancer incidence and mortality of isocyanate exposed workers from the Swedish polyurethane foam industry : updated findings 1959-98. *Occup Environ Med.* 2004 ; 61(5) : 432-737.
- 52 | Allport DC, Gilbert DS, Outterside SM - MDI and TDI - Safety, health and the environment. A source book and practical guide. New York, 2003 : John Wiley & Sons, LTD ; 438 p.
- 53 | Mise en œuvre de la réglementation relative aux atmosphères explosives (ATEX). Guide méthodologique ED 945. INRS ; 2011 (<https://www.inrs.fr/>).
- 54 | Forsberg K, Den Borre AV, Henry III N, Zeigler JP - Quick selection guide to chemical protective clothing. 6th ed. Hoboken : John Wiley & Sons ; 260 p.
- 55 | Diisocyanate de toluène. In : ProtecPo Logiciel de pré-sélection de matériaux de protection de la peau. INRS-IRSST, 2011 (<https://protecpo.inrs.fr/ProtecPo/jsp/Accueil.jsp>).
- 56 | Cuves et réservoirs. Interventions à l'extérieur ou à l'intérieur des équipements fixes utilisés pour contenir ou véhiculer des produits gazeux, liquides ou solides. Recommandation CNAMTS R 435. Assurance Maladie, 2008 (<http://www.ameli.fr/employeurs/prevention/recommandations-textes-de-bonnes-pratiques.php>).
- ¹ http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/Pages/fiche-complete.aspx?no_produit=339226&no_seq=21

Historique des révisions

1 ^{re} édition	1987
2 ^e édition (réglementation)	1997
3 ^e édition (mise à jour complète)	Décembre 2017