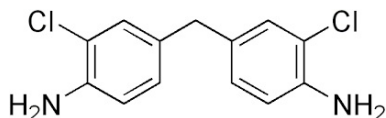


## 4,4'-méthylènebis(2-chloroaniline)

Fiche toxicologique n°292 - Edition Mars 2022

### Généralités


Formule :



### Substance(s)

| Nom                                | Détails          |  |
|------------------------------------|------------------|--|
| 4,4'-méthylènebis(2-chloroaniline) | Numéro CAS       | 101-14-4   |
|                                    | Famille chimique | Amines aromatiques   |
|                                    | Numéro CE        | 202-918-9  |
|                                    | Numéro index     | 612-078-00-9   |
|                                    | Synonymes        | MOCA ; MBOCA ; 2,2'-dichloro-4,4'-méthylènedianiline ; 3,3'-dichloro-4,4'-diaminodiphénylméthane |

### Etiquette



**4,4'-METHYLENEBIS(2-CHLOROANILINE)**

**Danger**

- H350 - Peut provoquer le cancer
- H302 - Nocif en cas d'ingestion
- H410 - Très toxique 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.  
202-918-9

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

**ATTENTION : pour la mention de danger H302, se reporter à la section "Réglementation".**

### Caractéristiques

#### Utilisations

[1, 3, 4]

La 4,4'-méthylènebis(2-chloroaniline) (appelée communément MOCA) est essentiellement utilisée comme additif (durcisseur, agent réticulant, agent d'allongement ou pré-polymère) dans la fabrication de résines polyuréthanes.

Cette substance est également utilisée en laboratoire comme « composé modèle » dans l'étude des cancérogènes.

## Propriétés physiques

[1 à 5]

La MOCA se présente sous la forme de cristaux incolores, de boulettes ou flocons brun clair, d'odeur légèrement aminée. Elle est très faiblement soluble dans l'eau (environ 14 mg/L), mais soluble dans le benzène, l'éthanol, l'éther diéthylique ainsi qu'à des degrés divers dans de nombreux solvants organiques.

| Nom Substance | Détails  |  |
|---------------|--|--|
| MOCA          | Formule  | <b>C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub></b> |
|               | N° CAS   | <b>101-14-4</b>  |
|               | Etat Physique                                    | <b>Solide</b>  |
|               | Masse molaire                                    | <b>267,2</b>   |
|               | Point de fusion                                  | <b>110 °C</b>  |
|               | Point d'ébullition                               | <b>Décomposition avant ébullition vers 200 °C</b>              |
|               | Densité  | <b>1,44</b>  |
|               | Pression de vapeur                               | <b>Très inférieure à 0,1 Pa à 20 °C</b>                        |
|               | Point d'éclair                                   | <b>113 °C (coupelle fermée)</b>                                |
|               | Coefficient de partage n-octanol / eau (log Pow) | <b>3,9</b>   |

À 25 °C et 101,3 kPa, 1 ppm = 10,9 mg/m<sup>3</sup>.

## Propriétés chimiques

[1 à 3, 5]

Chauffée à des températures supérieures à 200 °C, la MOCA se décompose avec émission de fumées toxiques d'oxydes d'azote et de chlorure d'hydrogène entre autres.

La MOCA étant une base faible, elle peut réagir vivement avec les oxydants forts. Elle réagit également avec les acides forts, l'ammoniaque ainsi que certains métaux alcalins, tels le magnésium, le zinc ou le potassium.

## VLEP et mesurages

### Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP)

[6, 7]

Des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) dans l'air des lieux de travail ont été établies pour la MOCA.

| Substance | Pays  | VLEP 8h (ppm) | VLEP 8h (mg/m <sup>3</sup> ) | VLEP Description                             |
|-----------|---|---------------|------------------------------|--|
| MOCA      | France (VLEP réglementaire indicative - 2021) | -             | 0,01                         | mention peau                                 |
| MOCA      | Etats-Unis (ACGIH - 2019)                     | 0,01          | 0,11                         | fraction inhalable et vapeurs ; mention peau |
| MOCA      | Union européenne (2019)                       | -             | 0,01                         | mention peau                                 |

### Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

La mesure de la MOCA dans l'air des lieux de travail est possible :

- Par prélèvement dans une cassette fermée contenant deux filtres en fibre de verre imprégnés d'acide sulfurique, extraction dans l'eau déionisée dans les 10 h suivant le prélèvement, conversion du sel d'amine en amine libre par addition de soude, extraction de l'amine dans du toluène et dérivation à l'aide d'anhydride heptafluorobutyrique. Dosage par chromatographie en phase gazeuse avec détection par capture d'électrons [11] ;

ou

- Par prélèvement dans une cassette fermée contenant un filtre en fibre de verre imprégné d'acide sulfurique, désorption à l'aide d'une solution aqueuse de soude et dosage par chromatographie en phase liquide et détection UV (HPLC- UV) [12].

La méthode suivante permet par ailleurs de prendre en compte le risque d'exposition par contact cutané :

- Prélèvement surfacique à l'aide de lingettes humidifiées par du méthanol, désorption au méthanol et analyse par HPLC [12]. Elle devra cependant être mise en oeuvre en tenant compte des prescriptions sur le sujet [13, 14].

## Incendie - Explosion

[1 à 3, 5, 8 à 10]

La MOCA est un solide combustible. Lorsqu'il se présente sous forme de fines poussières, il peut générer des atmosphères explosives.

En cas d'incendie, la MOCA étant un solide liquéfiable, les agents d'extinction préconisés sont principalement les poudres chimiques ou l'eau avec additif ou sous forme de mousse (adjonction d'un émulseur spécial compatible avec les produits polaires) voire le dioxyde de carbone. Si de la MOCA sous forme de poudre est présente dans l'environnement d'extinction, proscrire les agents extincteurs pouvant la remettre en suspension (dioxyde de carbone, poudres chimiques...). En effet, le soulèvement de la poudre par le souffle de projection de l'agent extincteur formera une atmosphère explosive susceptible de s'enflammer en présence d'une source d'inflammation déjà présente.

En raison de la toxicité des fumées émises lors de la combustion de la MOCA (chlorure d'hydrogène, oxydes d'azote...), les intervenants, qualifiés et informés, seront équipés d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants et d'une combinaison de protection spéciale.

## Pathologie - Toxicologie

### Toxicocinétique - Métabolisme

**La MOCA est absorbée par inhalation et à travers la peau. Elle est métabolisée par plusieurs voies métaboliques, principalement au niveau du foie. Certains de ses métabolites peuvent se lier de manière covalente aux macromolécules (ADN, protéines). Après une distribution dans tout l'organisme, la majorité de la substance est éliminée en quelques jours via l'urine et les fèces.**

#### Chez l'animal

##### Absorption

La MOCA peut être absorbée par inhalation et à travers la peau [15]. La pénétration percutanée est rapide. Chez le rat, après application sous pansement occlusif de 2,5 mg de MOCA radiomarquée, l'absorption percutanée est de 22 % le 3<sup>e</sup> jour [16, 17].

##### Distribution

À la suite d'une injection intraveineuse de 0,5 mg de MOCA chez le rat, la substance se distribue dans tout l'organisme en 10 minutes. Une heure après, les concentrations les plus importantes sont retrouvées dans l'intestin grêle, le foie, les tissus adipeux, les poumons, les reins, la peau et les glandes surrénales [17, 18]. Après une exposition unique par voie orale chez le rat, la distribution dans les tissus est la suivante : « foie > reins > poumons > rate > vessie > testicules > cerveau > lymphocytes » [19, 20].

##### Métabolisme

Comme indiqué sur la figure 1, la MOCA est principalement métabolisée au niveau du foie, par plusieurs voies métaboliques faisant intervenir des réactions d'acétylation, d'hydroxylation et oxydations [20, 21] mais également des processus de conjugaison [20].

La MOCA peut être hydroxylée sur les azotes des fonctions amines primaires, sur les cycles et sur le carbone du groupement méthylène ; ces réactions sont catalysées par des monooxygénases à cytochrome P450 et les métabolites hydroxylés peuvent être secondairement sulfo- ou glucuroconjugés. La N-hydroxylation est une réaction d'activation de la MOCA conduisant à la formation de métabolites réactifs. La fonction amine peut également être acétylée et les dérivés obtenus, après d'éventuelles transformations, peuvent être désacétylés [17].

Les différents métabolites de la MOCA ont la capacité de former des liaisons covalentes avec les macromolécules, comme l'ADN et les protéines (dont l'hémoglobine). Après l'administration chez le rat d'une dose unique de 75 mg/kg de MOCA par voie orale, des adduits à l'ADN sont observés principalement au niveau du foie, puis au niveau de la vessie et dans les lymphocytes. L'exposition répétée à 7,5 mg/kg de MOCA, pendant 28 jours, met en évidence une augmentation de liaisons covalentes avec l'hémoglobine, croissante avec le temps [22, 23].

##### Excrétion

La plupart de la MOCA est éliminée en quelques jours *via* les urines et les fèces : 86,9 % éliminés en 4 jours [16]. Dans les urines, la grande majorité est excrétée dans les 24 premières heures après l'administration par intubation (14,3 %) ; après 5 jours, 16,6 % ont été excrétés [16]. Il en est de même pour l'élimination par les fèces dans lesquelles 53 % de la dose administrée par intubation est détectée le 1<sup>er</sup> jour [16]. À la suite d'une administration intrapéritonéale, 60 à 69 % de la dose administrée est éliminée dans les fèces, et entre 23 et 41 % est éliminée par les urines, 48 heures après l'administration [24]. Des niveaux d'excrétion similaires sont rapportés à la suite d'administrations par voie orale [17].

Chez le rat, les métabolites identifiés dans les urines, 36 heures après la fin d'une exposition de 4 jours par gavage à 50 mg/kg/j, sont glucurono- et sulfoconjugés ; dans la bile, le principal métabolite est un mono-N-glucuroconjugué [25].

Chez le chien, le principal métabolite urinaire est un sulfoconjugué de la O-hydroxy-MOCA [26].

#### Chez l'homme

Chez l'homme, la MOCA est absorbée principalement par les voies cutanée et respiratoire, dans un rapport de 5 à 1 environ. La pénétration percutanée est considérée comme la principale voie d'exposition chez les salariés.

Quatre-vingt-dix pour cent de la quantité absorbée est métabolisée par le cytochrome P450 en intermédiaires réactifs ; le N-hydroxy-MOCA est le principal métabolite toxique susceptible de se lier avec l'ADN et/ou les protéines pour former des adduits.

Moins de 1 % de la quantité absorbée est éliminée dans les urines sous forme libre, l'élimination étant surtout sous forme conjuguée (glucuro- et acétylée) ; les niveaux de MOCA sous forme glucuroconjuguée sont 3 fois plus élevés que ceux de la MOCA sous 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 apparaît 4 heures après la fin de l'exposition et la demi-vie d'élimination est d'environ 23 heures.

### Surveillance biologique de l'exposition

[27]

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

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 [28].

## Schéma métabolique

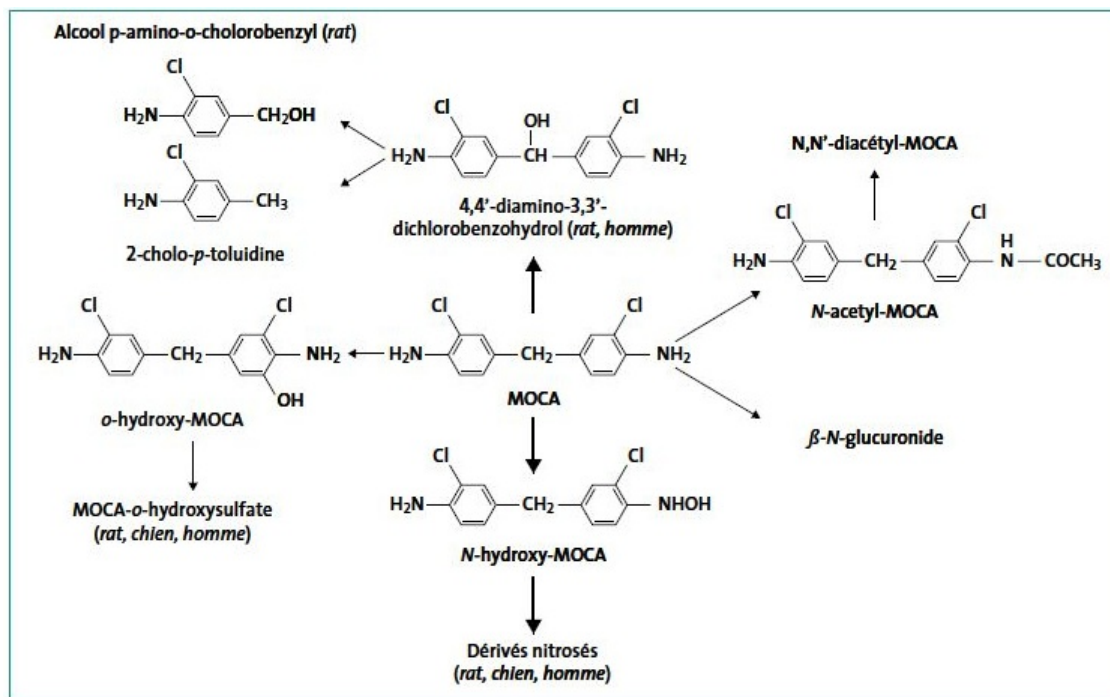


Figure 1. Schéma métabolique de la MOCA chez les mammifères, selon le DFG [17]

## Toxicité expérimentale

### Toxicité aiguë

**La toxicité aiguë de la MOCA est faible, que cela soit par voie orale ou cutanée. Ataxie et cyanose sont rapportées à la suite d'une exposition par voie orale. In vivo, elle s'avère légèrement irritante au niveau de la peau et des yeux. La MOCA n'est pas un sensibilisant cutané.**

À la suite d'une exposition par voie orale, ataxie et cyanose sont observées chez les rats, souris et cobaye exposés [29, 30]. Les DL50 varient entre 640 et 880 mg/kg chez la souris, entre 750 et 2 100 mg/kg chez le rat, et elle est de 400 mg/kg chez le cobaye [21, 29].

À la suite d'une application cutanée, la DL50 est supérieure à 5 000 mg/kg chez le lapin [21]. Chez le rat, aucun effet n'est rapporté à la suite de l'application de 2 000 mg/kg de MOCA, sous pansement occlusif pendant 24 heures [30].

#### Irritation, sensibilisation

Une légère irritation cutanée est observée chez le cobaye ; chez le lapin, une irritation modérée de la conjonctive est rapportée [21, 31]. De récents tests *in vitro* (sur modèle de peau humaine pour l'irritation cutanée et le test BCOP pour l'irritation oculaire) n'ont montré aucun signe d'irritation [30].

Un test *in vivo* de stimulation des ganglions lymphatiques, réalisé chez la souris, ne met en évidence aucune sensibilisation cutanée [30].

### Toxicité subchronique, chronique

**L'administration répétée de MOCA par voie orale est à l'origine d'effets hépatiques, spléniques et rénaux. Cyanose, faiblesse et augmentation des taux de méthémoglobine sont aussi observés chez les rats exposés. Par voie cutanée, une cyanose modérée est aussi rapportée, ainsi qu'une hématurie.**

À la suite d'une exposition subchronique par voie orale (0-200-1 000 mg/kg/j pendant 10 jours), des rats présentent une cyanose modérée et une augmentation des taux de méthémoglobine dès 200 mg/kg/j ; les rats exposés à la plus forte dose sont cyanosés, pâles et faibles, et développent une polyurie [21, 32]. À la suite d'une exposition à la MOCA pendant 42 jours pour les mâles ou 42 à 55 jours pour les femelles (gavage, 0-0,4-2-10-50 mg/kg/j), les effets toxiques sont majoritairement hépatiques, et dans une moindre mesure spléniques (dépôt d'héméosidérine) et rénaux (augmentation du poids et modifications histologiques tubulaires). Les atteintes hépatiques se traduisent par une augmentation du poids de l'organe, des modifications des paramètres biologiques sanguins associés (diminution des protéines totales et de l'albumine, augmentation des taux de cholestérol, triglycérides, LDH ou gamma GT) et des changements histopathologiques (hypertrophie hépatocytaire centrolobulaire, dégénérescence graisseuse et nécrose cellulaire). La dose sans effet (DSE) est de 2 mg/kg/j [30].

L'application percutanée de 2 250 mg/kg/j de MOCA chez le lapin pendant 2 semaines est à l'origine d'une cyanose modérée et d'une hématurie la 1<sup>re</sup> semaine ; la 2<sup>e</sup> semaine d'exposition, seule la cyanose persiste chez un des 4 lapins exposés [21, 33].

Des modifications en lien avec l'exposition chronique ont été rapportées dans les études de cancérogénèse. Des rats recevant 50 mg/kg pc de MOCA pendant 2 ans en mélange alimentaire, développent des lésions hépatiques non néoplasiques telles qu'une hépatocytomégalie, des modifications lipidiques, une nécrose ou une fibrose. L'incidence et la sévérité de ces effets ne sont pas mentionnées dans l'étude [34]. Une étude menée chez le chien, exposé pendant 9 ans à 7,3 mg/kg/j de MOCA, met en évidence une augmentation des niveaux sériques moyens en ALAT et une hyperplasie du foie chez les animaux exposés [35].

## Effets génotoxiques

[17]

**La MOCA induit des mutations géniques sur différents types de souches et cellules, que cela soit in vitro (en présence d'un activateur métabolique) ou in vivo. Elle est aussi à l'origine de mutations génomiques in vitro. Des résultats équivoques sont obtenus concernant les mutations chromosomiques in vivo (micronoyaux). Des adduits à l'ADN ont été mis en évidence, notamment au niveau des hépatocytes et des cellules de l'épithélium de l'arbre urinaire. Par ailleurs, les essais de transformation cellulaire réalisés sur cellules rénales de hamsters s'avèrent positifs.**

*In vitro*, la MOCA induit des révertants dans les souches TA 98 et TA 100 de *S. typhimurium*, dans plus d'une dizaine de tests d'Ames. Toutefois, la mutagenicité de la MOCA n'apparaît qu'en présence d'activation métabolique [17, 30]. Les métabolites mono- et di-acétylés de la MOCA sont également mutagènes dans ce test, mais l'effet est moins marqué qu'avec le produit inchangé [17].

La MOCA induit également des mutations dans des cultures de levures (*S. cerevisiae*) et des cellules de mammifères (fibroblastes de rats) [17].

L'induction de la réparation de l'ADN par la MOCA a également été étudiée *in vitro* sur des cultures de cellules Hela et d'hépatocytes de rats, de souris, de hamsters et de lapins. Le test s'est avéré positif dans tous les cas [17].

La MOCA est à l'origine de foyers de transformation cellulaire dans des cellules rénales de jeunes hamsters en culture (BHK). Des résultats équivoques ont été obtenus dans le cas d'échanges de chromatides-sœurs [36]. Si aucune aberration chromosomique n'est observée avec des cellules CHO [17], elles ont été plus récemment mises en évidence sur des fibroblastes, en présence de S9 [30].

*In vivo*, les tests recherchant un effet génotoxique sont moins nombreux :

- la MOCA s'est révélée faiblement mutagène chez *Drosophila melanogaster*,
- les résultats obtenus dans le test des micronoyaux, chez la souris (moelle osseuse), sont contradictoires [17].

La liaison de la MOCA à l'ADN a été démontrée *in vitro* et *in vivo*. Des adduits à l'ADN des hépatocytes, à l'hémoglobine et à l'albumine plasmatique ont été mis en évidence chez des rats exposés à la MOCA marquée [17].

La liaison à l'ADN des cellules de l'épithélium de l'arbre urinaire a été démontrée *in vitro* sur des cultures de cellules vésicales humaines et de chien. Trois adduits différents de la MOCA à l'ADN d'hépatocytes de rats ont été caractérisés : deux d'entre eux seulement sont acétylés. Le 3<sup>e</sup>, le plus important, a été identifié : il s'agit de l'alcool N-(déoxyadénosin 8-yl)-4-amino-3-chlorobenzyle.

## Effets cancérogènes

[15, 17, 37]

**La MOCA est cancérogène. Chez le rat, elle est à l'origine d'adénocarcinomes pulmonaires et hépatocellulaires, de tumeurs mammaires et des glandes de Zymbal, et d'hémangiosarcomes. Chez la souris, des adénocarcinomes hépatocellulaires et des hémangiosarcomes sont observés. Chez le chien, les tumeurs sont localisées au niveau de la vessie et de l'urètre.**

Des rats ont reçu 1 000 mg/kg de MOCA dans leur alimentation, à faible teneur en protéides, pendant 71 semaines. La dose totale administrée était en moyenne de 27 g/kg poids corporel. L'incidence des adénocarcinomes pulmonaires et des tumeurs hépatiques bénignes et malignes est augmentée dans le groupe traité [37, 38].

Dans une étude semblable (rat, 1 000 mg/kg dans l'alimentation, pendant 78-80 semaines), d'autres auteurs ont également constaté une augmentation de l'incidence des tumeurs bénignes et malignes mammaires (adénocarcinomes et carcinomes à cellules squameuses) et hépatiques (carcinomes). En outre, ils ont observé une fréquence plus élevée de tumeurs mammaires (fibroadénomes et adénocarcinomes) et quelques cas de mésothéliome pleural chez les femelles exposées [34, 37].

Dans une troisième expérimentation, les rats ont reçu pendant 18 mois 0, 250, 500 ou 1 000 mg/kg de MOCA dans leur alimentation normale ou 0, 125, 250 ou 500 mg/kg avec un régime hypoprotéique. L'incidence des cancers est augmentée dans tous les groupes traités, de manière dose dépendante. Les tumeurs les plus fréquentes sont des adénocarcinomes pulmonaires ; les fréquences des adénocarcinomes hépatocellulaires, des tumeurs des glandes de Zymbal et des hémangiosarcomes sont également élevées. Celle des tumeurs mammaires n'est augmentée que chez les animaux dont la ration protéique est normale [37, 39].

Chez des souris recevant 1 000 ou 2 000 mg/kg de MOCA dans leur alimentation pendant toute leur vie, l'incidence des hémangiosarcomes (témoins : 0/18 ; faible dose : 3/13 ; forte dose : 8/20) et des adénocarcinomes hépatocellulaires (témoins : 0/20 ; faible dose : 9/21 ; forte dose : 7/14) augmente de manière dose dépendante [37, 40].

Chez le chien ayant reçu 100 mg/j de MOCA, 5 ou 7 jours par semaine pendant 9 ans, l'incidence des tumeurs de l'arbre urinaire (vessie et urètre) est augmentée [35, 37].

Comme pour la voie orale, l'injection sous-cutanée répétée de MOCA pendant 620 jours (dose totale : 25 g/kg) est à l'origine de tumeurs hépatiques et pulmonaires chez le rat [37, 41].

Aucune étude n'est disponible par inhalation.

## Effets sur la reproduction

[30]

**La MOCA n'a pas d'effet sur la reproduction ou le développement.**

Lors d'une étude combinée toxicité chronique/reprotoxicité, des rats ont été exposés par gavage à 0-0,4-2-10-50 mg/kg/j de MOCA pendant 42 jours pour les mâles ou 42 à 55 jours pour les femelles. Aucun effet sur les paramètres de la reproduction (notamment la durée de l'oestrus, le nombre d'accouplements, l'indice de fertilité, la durée de la gestation, le nombre de corps jaunes ou le nombre de nouveau-nés vivants) ou sur le développement des nouveau-nés (sexe-ratio, poids moyen des nouveau-nés, malformation ou indice de viabilité) n'a été observé. La dose sans effet est de 50 mg/kg/jour.

## Toxicité sur l'Homme

*Il existe peu de données humaines. L'exposition aiguë à la MOCA entraîne probablement la formation de méthémoglobine et une hémolyse. Deux cas anciens décrivent des symptômes urinaires, des irritations oculaires et digestives ont également été rapportés. Une étude de génotoxicité est positive. Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer la cancérogénicité de la MOCA pour l'Homme. Le CIRC l'a classée dans le groupe 1 (agent cancérogène pour l'Homme). Aucune donnée sur les effets sur la reproduction n'est disponible.*

## Toxicité aiguë

Les données disponibles sont très peu nombreuses. En 1965, deux cas de pollakiurie et d'hématurie ont été rapportés chez six travailleurs exposés à la MOCA pour la production de polyuréthanes. Les troubles ont régressé à l'arrêt de l'exposition [42].

En 1978, un ouvrier qui avait eu une contamination cutanée étendue par la MOCA et en avait ingéré un peu s'est plaint d'épigastralgies et d'une conjonctivite. Biologiquement, la seule anomalie a été une protéinurie transitoire. La concentration urinaire de MOCA était de 1 400 µg/g de créatinine à la 5<sup>e</sup> heure, de 30 µg/g de créatinine à la 23<sup>e</sup> heure [43].

Enfin, en 1990, un cas de contamination cutanée étendue par la MOCA a été rapporté [44]. Aucun effet clinique ou biologique n'a été constaté. Cependant la concentration urinaire de l'amine était élevée : 1 700 µg/L (2 169 µg/g de créatinine) à la 4<sup>e</sup> heure et sa demi-vie d'élimination était d'environ 23 heures.

Par analogie avec d'autres amines aromatiques, il est habituel d'indiquer que la MOCA est probablement méthémoglobinisante et hémolytante. De même, en raison de sa proximité structurale avec le 4,4'-diaminodiphénylméthane, des effets hépatotoxiques sont attendus. En pratique, cependant, il n'a jamais été rapporté d'anomalies hépatiques ou érythrocytaires chez l'animal ou dans les populations humaines exposées.

### Irritation

Des signes d'irritation oculaire (conjonctivite) et digestive modérés après une contamination du visage et une ingestion accidentelles ont été signalés [43] ; les effets ont été réversibles.

### Sensibilisation

Il n'existe pas de données disponibles.

## Effets génotoxiques

Douze salariés exposés à de la MOCA dans une usine de production de polyuréthane ont été soumis à une recherche de micronoyaux dans des cellules urothéliales et sanguines prélevées en milieu de semaine de travail. Ces résultats ont été comparés à ceux de 18 sujets non exposés. La fréquence de micronoyaux était plus élevée dans les cellules urothéliales et les lymphocytes des sujets exposés ( $14,27 \pm 0,56$  et  $13,25 \pm 0,48$ ) que chez les témoins ( $6,90 \pm 0,18$  et  $9,24 \pm 0,29$  MN/1 000 cellules) [45].

## Effets cancérogènes

En 1971, aucun cas de tumeur de l'arbre urinaire n'avait été observé chez 178 travailleurs qui avaient été en contact avec la MOCA mais dont l'exposition était interrompue depuis plus de 10 ans [46]. De même, il n'a pas été noté de tumeur de la vessie chez 31 ouvriers toujours actifs et dont l'exposition était de 6 mois à 16 ans. Ces données ne permettent pas d'évaluer la cancérogénicité de la MOCA car la cohorte est de petite dimension, l'exposition est mal caractérisée et de trop brève durée ; de plus, l'incidence de cancers de la vessie chez les salariés ayant quitté l'usine n'a pas été évaluée.

Au cours d'une étude systématique de 540 salariés exposés à la MOCA dans une usine chimique, des taux anormaux de MOCA dans les urines des salariés ont été signalés [47, 48] ; le suivi par examen cytologique ou cystoscopie (pour certains salariés) a permis de dépister deux cas de tumeurs de la vessie chez des sujets de moins de 30 ans et non fumeurs, un troisième cas a été dépisté ultérieurement chez un fumeur.

Enfin, dans un article plus récent, une tumeur de la vessie a été dépistée, par cystoscopie, chez un salarié de 52 ans ayant été exposé pendant 14 ans à de la MOCA. Ce sujet n'était pas fumeur et ne prenait pas de traitement [49].

## Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : mars 2022.

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 cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction dits CMR, de catégorie 1A ou 1B)

- Articles R. 4412-59 à R. 4412-93 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

### 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.

### Douches

- Article R. 4228-8 du Code du travail et arrêté du 23 juillet 1947 modifié, fixant les conditions dans lesquelles les employeurs sont tenus de mettre les douches à la disposition du personnel effectuant des travaux insalubres ou salissants (régime général).

## Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Article R. 4412-150 du Code du travail et arrêté du 09 décembre 2021 établissant la liste des VLEP indicatives (JO du 11 décembre 2021).

## Valeurs limites d'exposition professionnelle (Européennes)

- Directive (UE) 2019/983 du Parlement européen et du Conseil du 05 juin 2019 (JOUE du 20/06/2019)

## 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 ; tableaux n° 15, 15 bis et 15 ter.

## Suivi Individuel Renforcé (SIR)

- Article R. 4624-23 du Code du travail.

## Visite médicale des travailleurs avant leur départ en retraite

- Article L. 4624-2-1 du Code du travail.

## Surveillance médicale post-professionnelle

- Article D. 461-25 du Code de la sécurité sociale.
- Arrêté du 28 février 1995 (JO du 22 mars 1995) fixant le modèle-type d'attestation d'exposition et les modalités d'examen dans le cas du suivi post professionnel : annexe 1 et annexe 2 modifiée par l'arrêté du 6 décembre 2011 (JO du 15 décembre 2011).

## 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.
- Femmes enceintes ou allaitant : article D. 4152-10 du Code du Travail.

## 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.

## Classification et étiquetage

a) **substance** 4,4'-méthylènebis(2-chloroaniline)

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L 353 du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage de la 4,4'-méthylènebis(2-chloroaniline) figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- Cancérogénicité, catégorie 1B ; H350
- Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4 (\*) ; H302
- Dangers pour le milieu aquatique - Danger aigu, catégorie 1 ; H400
- Dangers pour le milieu aquatique - Danger chronique, catégorie 1 ; H410

(\*) Cette classification est considérée comme une classification minimum ; la classification dans une catégorie plus sévère doit être appliquée si des données accessibles le justifient.

Cependant, certains fournisseurs proposent une auto-classification contenant certains des dangers suivants :

- Cancérogénicité, catégorie 1B ; H350
- Mutagénicité sur les cellules germinales, catégorie 2 ; H341
- Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4 (\*) ; H302
- Dangers pour le milieu aquatique - Danger aigu, Danger chronique catégorie 1 ; H400-410

Pour plus d'informations, se reporter au site de l'ECHA ( <https://echa.europa.eu/fr/home>).

b) **mélanges** contenant de la 4,4'-méthylènebis(2-chloroaniline)

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié.

## Interdiction / Limitations d'emploi

**Annexe XIV** du règlement (CE) n° 1907/2006 (Reach) établissant la liste des substances soumises à autorisation :

- Règlement (UE) n° 895/2014 de la Commission du 14 août 2014.

**Annexe XVII** du règlement (CE) n° 1907/2006 (Reach) établissant la liste des substances soumises à restriction ou limitation d'emploi :

- Règlement (UE) n° 552/2009 de la Commission du 22 juin 2009 (point 28 : limitation d'emploi à destination du grand public de substances figurant à l'annexe VI du règlement CLP et classées cancérogènes 1A ou 1B) ;

- Règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 (point 43 : limitation d'emploi de colorants azoïques pouvant libérer de la 2,2'-dichloro-4,4'-méthylènedianiline dans les articles en tissu et en cuir susceptibles d'entrer en contact direct et prolongé avec la peau humaine ou la cavité buccale) ;
- Règlement (UE) n° 2020/2081 de la Commission du 14 décembre 2020 (point 75 : limitation d'emploi de la 2,2'-dichloro-4,4'-méthylènedianiline dans des mélanges destinés à être utilisés à des fins de tatouage).

## 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 son importante toxicité, des mesures très strictes de prévention et de protection s'imposent lors du stockage et de la manipulation de la MOCA.

## Au point de vue technique

### Information et formation des travailleurs

- **Instruire le personnel** des risques présentés par la substance, des précautions à observer, des mesures d'hygiène à mettre en place ainsi que des mesures d'urgence à prendre en cas d'accident.
- **Former les opérateurs** à la manipulation des moyens d'extinction (extincteurs, robinet d'incendie armé...).
- **Former les opérateurs** au risque lié aux atmosphères explosives (risque ATEX) [8].
- Observer une **hygiène corporelle et vestimentaire** très stricte : Lavage soigneux des mains (savon et eau) après manipulation et changement de vêtements de travail. Ces vêtements de travail sont fournis gratuitement, nettoyés et remplacés si besoin par l'entreprise. Ceux-ci sont rangés séparément des vêtements de ville. En aucun cas les salariés ne doivent quitter l'établissement avec leurs vêtements et leurs chaussures de travail.
- Ne pas **fumer, vapoter, boire** ou **manger** sur les lieux de travail.

### Manipulation

- N'entreposer dans les ateliers que **des quantités réduites de substance** et ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- **Éviter tout contact** de produit avec la **peau** et **les yeux**. **Éviter l'inhalation** de poussières ou d'aérosols. Effectuer en **système clos** toute opération industrielle qui s'y prête. Dans tous les cas, prévoir une **aspiration** des poussières à leur source d'émission, ainsi qu'une **ventilation** des lieux de travail conformément à la réglementation en vigueur [50].
- **Réduire** le nombre de personnes exposées à la MOCA.
- Éviter tout rejet atmosphérique de MOCA.
- Faire évaluer **annuellement** l'exposition des salariés à la MOCA présent dans l'air par un **organisme accrédité** et s'assurer du respect de la ou des valeurs limites d'exposition professionnelle réglementaire(s) (§ Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle).
- Les équipements et installations conducteurs d'électricité utilisant ou étant à proximité de la MOCA doivent posséder des **liaisons équipotentielles** et être **mis à la terre**, afin d'évacuer toute accumulation de charges électrostatiques pouvant générer une source d'inflammation sous forme d'étincelles [51].
- Les opérations génératrices de sources d'inflammation (travaux par point chaud type soudage, découpage, meulage...) réalisées à proximité ou sur les équipements utilisant ou contenant la MOCA doivent faire l'objet d'un **permis de feu** [52].
- Au besoin, les espaces dans lesquels la substance est stockée et/ou manipulée doivent faire l'objet d'une **signalisation** [53].
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu de la MOCA sans prendre les précautions d'usage [54].
- Supprimer toute source d'exposition par contamination en procédant à un **nettoyage régulier** des locaux et postes de travail.

### Équipements de Protection Individuelle (EPI)

Leur choix dépend des conditions de travail et de l'évaluation des risques professionnels.

Les EPI ne doivent pas être source d' **électricité statique** (chaussures antistatiques, vêtements de protection et de travail dissipateurs de charges) [55, 56]. Une attention particulière sera apportée lors du **retrait des équipements** afin d'éviter toute contamination involontaire. Ces équipements seront éliminés en tant que déchets dangereux [57 à 60].

- Appareils de protection respiratoire : Si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre de type AP3 lors de la manipulation de la substance [61].
- Gants : Les matériaux préconisés pour un **contact prolongé** sont les caoutchoucs butyle, naturel, néoprène et nitrile, Viton<sup>®</sup> ou Viton<sup>®</sup>/caoutchouc butyle (élastomères fluorés). Il convient d'obtenir l'avis du fabricant de gants quant au choix des gants et de leur durée d'utilisation en fonction du matériau envisagé, de l'épaisseur du gant et des conditions d'usage [3, 62 à 64].
- Vêtements de protection : Quand leur utilisation est nécessaire (en complément du vêtement de travail), leur choix dépend de l'**état physique** de la substance. **Seul le fabricant** peut confirmer la protection effective d'un vêtement contre les dangers présentés par la substance. Dans le cas de vêtements réutilisables, il convient de **se conformer strictement à la notice du fabricant** [65].



- Lunettes de sécurité : La rubrique 8 « Contrôles de l'exposition / protection individuelle » de la FDS peut renseigner quant à la nature des protections oculaires pouvant être utilisées lors de la manipulation de la substance [66].

## Stockage

- Stocker la MOCA dans des locaux **frais et sous ventilation mécanique permanente**. Tenir à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes, de toute source d'inflammation (étincelles, flammes nues, rayons solaires...).
- Prendre toutes les dispositions pour s'assurer de la compatibilité des matériaux des récipients de stockage avec la MOCA (en contactant par exemple le fournisseur de la substance ou celui du matériau envisagé).
- **Fermer soigneusement** les récipients et les étiqueter conformément à la réglementation. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement.
- Le sol des locaux sera **imperméable** et formera **une cuvette de rétention** afin qu'en cas de déversement, la substance ne puisse se répandre au dehors.
- Mettre le matériel **électrique et non-électrique**, y compris l'**éclairage** et la **ventilation**, en conformité avec la réglementation concernant les atmosphères explosives.
- Mettre à disposition dans ou à proximité immédiate du local/zone de stockage des moyens d'extinction adaptés à l'ensemble des produits stockés.
- **Séparer** la MOCA des produits comburants et des produits incompatibles (oxydants, bases, acides forts...). Si possible, la stocker **à l'écart** des autres produits chimiques dangereux.

## Déchets

- Le stockage des déchets doit suivre les mêmes règles que le stockage des substances à leur arrivée (§ stockage).
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par la MOCA.
- Conserver les déchets et les produits souillés dans des récipients spécialement prévus à cet effet, **clos et étanches**. Les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation en vigueur.

## En cas d'urgence

- En cas de déversement accidentel de poudre ou de poussières, **le balayage et l'utilisation de la soufflette sont à proscrire**. Récupérer le produit en l'aspirant avec un **aspirateur industriel adapté** à l'aspiration de poussières combustibles.
- Si le déversement est important, **aérer** la zone et **évacuer** le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs **entraînés et munis d'un équipement de protection approprié**.
- Des appareils de protection respiratoire isolants autonomes sont à prévoir **à proximité et à l'extérieur** des locaux pour les interventions d'urgence.
- Si ces mesures ne peuvent pas être réalisées sans risque de sur-accident ou si elles ne sont pas suffisantes, contacter les équipes de secours interne ou externe au site.

## Au point de vue médical

- **Lors des visites initiales et périodiques**
  - **Examen clinique** : rechercher des antécédents familiaux et personnels pouvant accroître une susceptibilité particulière vis-à-vis du risque urologique, ainsi que des atteintes cutanées, hématologiques ou hépatiques chroniques. On s'intéressera notamment aux antécédents de bilharziose urinaire, d'irradiation pelvienne ou de chimiothérapie anticancéreuse. L'examen clinique sera complété par un examen cytologique urinaire, une recherche d'hématurie microscopique, une numération formule sanguine et éventuellement des tests hépatiques (ASAT et ALAT). Ces examens serviront d'élément de base à une surveillance ultérieure.
  - **Examens complémentaires** : selon les recommandations de bonnes pratiques publiées par la Société française de médecine du travail, une surveillance médicale est recommandée pour les salariés exposés au moins un an à la MOCA. Cette surveillance par cytologie urinaire doit être effectuée 20 ans après le début de l'exposition et ensuite tous les 6 mois.
- **Surveillance biologique** : le dosage de la MOCA totale (libre et conjuguée) dans les urines en fin de poste et fin de semaine de travail, reflet de l'exposition de la semaine, peut être utilisé pour la surveillance biologique des sujets exposés. Une BGV (Biological guidance value) est proposée par le RAC (Echa), correspondant à la limite de détection des méthodes analytiques couramment utilisées, généralement 0,5 µmol/mol de créatinine (1,2 µg/g de créatinine) ou inférieure [27].

## Conduites 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. Dans tous les cas, 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. Une consultation ophtalmologique sera indispensable s'il apparaît des signes d'irritation oculaire (douleur, rougeur oculaire ou gêne visuelle et le cas échéant signaler le port de lentilles).
- **En cas d'inhalation**, appeler rapidement un centre antipoison. 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). Dans tous les cas, consulter un médecin.
- **En cas d'ingestion**, appeler rapidement un centre antipoison. 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. Ne jamais faire boire, ne jamais tenter de provoquer des vomissements. Dans tous les cas, consulter un médecin.

## Bibliographie

- 1 | 4,4'-méthylènebis(2-chloroaniline). In : PubChem. US NLM, 2020 ( <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).
- 2 | 4,4'-méthylènebis(2-chloroaniline). Fiche IPCS. ICSC 0508. International Labour Organization (ILO), 2013 ( <https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.home>).
- 3 | 2,2'-dichloro-4,4'-methylenedianiline. Gestis-databank on hazardous substances. BGIA ( <https://gestis-database.dguv.de/>).
- 4 | 2,2'-dichloro-4,4'-methylenedianiline (MOCA). In : Identification of Substances of Very High Concern - previous consultation, ECHA, 2011 ( <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals>).

- 5 | 4,4'-méthylènebis(2-chloroaniline). Fiche de données de sécurité. Sigma- Aldrich, 2019 ( <https://www.sigmaaldrich.com/france.html>).
- 6 | 3,3'-dichloro-4,4'-diaminodiphénylméthane. Liste des VLEP françaises. INRS ( <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=outil65>).
- 7 | 4,4'-méthylènebis(2-chloroaniline). In : Documentation of the TLVs® and BEIs® with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH, CD-ROM, 2019.
- 8 | Mise en oeuvre de la réglementation relative aux atmosphères explosives (ATEX). Guide méthodologique ED 945. INRS ( <https://www.inrs.fr/>).
- 9 | Evaluation du risque incendie dans l'entreprise. Guide méthodologique ED 970. INRS ( <https://www.inrs.fr/>).
- 10 | Les extincteurs d'incendie portatifs, mobiles et fixes. Brochure ED 6054. INRS ( <https://www.inrs.fr/>).
- 11 | o-Dianisidine, 4,4' Methylenebis(2-Chloroaniline) (MOCA), o-Tolidine. Method 71. In : Sampling and Analytical Methods. OSHA, 1989 ( <https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/index.html>).
- 12 | Aromatic amines in air and on surfaces. Laboratory method using pumped acid coated filters, moistened swabs and HPLC. Methods for the Determination of Hazardous Substances, Health and Safety Laboratory, HSE, MDHS 75/2, 2014 ( <https://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/index.htm>).
- 13 | Protocole de mise au point des méthodes de prélèvement surfacique et d'analyse des substances chimiques sur les surfaces de travail. In : MétroPol. INRS, 2019 ( <https://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol.html>).
- 14 | Principe général et mise en oeuvre pratique du prélèvement surfacique. In : MétroPol. INRS, 2020 ( <https://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol.html>).
- 15 | Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 4,4'-Methylene-bis-(2-chloroaniline) [MOCA]. SCOEL, 2012.
- 16 | Groth DH, Weigel WW, Tolos WP, Brewer DE et al - 4,4'- Methylene-bis-ortho-chloro-aniline (MBOCA) : absorption and excretion after skin application and gavage. *Environ Res.* 1984 ; 34 : 38-54.
- 17 | 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline). In : Occupational Toxicants (Ed. Greim H), DFG, 1996 ; 7 : 193-218.
- 18 | Tobes MC, Brown LE, Chin B et Marsh DD - Kinetics of tissue distribution and elimination of 4,4'-methylene bis(2-chloroaniline) in rats. *Toxicol Lett.* 1983 ; 1 : 69-75.
- 19 | Cheever KL, DeBord DG et Swearengin TF - 4,4'-Methylenebis(2-chloro- aniline) (MOCA) : The effect of multiple oral administration, route and phenobarbital induction on macromolecular adduct formation in the rat. *Fundam Appl Toxicol.* 1991 ; 16 (1) : 71-80.
- 20 | 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) MBOCA. Toxicological Profiles. ATSDR, 2007 ( <https://www.atsdr.cdc.gov/>).
- 21 | 3,3'-dichloro-4,4'-diaminodiphenylmethane. Hazard Assessment Report. CERJ, 2007.
- 22 | Cheever KL, Richards DE, Weigel WW, Begley KB, et al - Macromolecular adduct formation by 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) in adult male rat. *Scand J Work Environ Health.* 1988 ; 14 (Suppl 1) : 57-59.
- 23 | Cheever KL, Richards DE, Weigel WW, Begley KB, et al - 4,4'-Methylene- bis(2-chloroaniline) (MOCA) : comparison of macromolecular adduct formation after oral or dermal administration in the rat. *Fundam Appl Toxicol.* 1990 ; 14 : 273-283.
- 24 | Farmer PB, Rickard J et Robertson S - The metabolism and distribution of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) (MBOCA) in rats. *J Appl Toxicol.* 1981 ; 1 : 317-22.
- 25 | Morton KC, Lee MS, Siedlik P et Chapman R - Metabolism of 4,4'-methylene-bis-2-chloroaniline (MOCA) by rats in vivo and formation of N- hydroxy MOCA by rat and human liver microsomes. *Carcinogenesis*, 1988 ; 9 : 731-739.
- 26 | Manis MO et Braselton WE Jr - Metabolism of 4,4'-methylenebis(2- chloroaniline) by canine liver and kidney slices. *Drug Metab Dispos.* 1986 ; 14 : 166-174.
- 27 | 4,4'-Méthylène bis (2-chloroaniline). In : BIOTOX. INRS ( <https://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox.html>).
- 28 | 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/information-on-chemicals>).
- 29 | 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline). In : Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. U.S. National Institute for Occupational Safety and Health, 2002.
- 30 | 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline). Dossier d'enregistrement REACH, 2013 ( <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals>).
- 31 | E.I. DuPont de Numerous & Co - MR-346-15, HL-97-63. Unpublished data, 1963.
- 32 | Linch AL, O'Connor GB, Barnes JR, Killian AS Jr et al - Methylene- bis-ortho-chloroaniline (MOCA) : Evaluation of hazards and exposure control. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1971 ; 32 : 802-819.
- 33 | E.I. DuPont de Numerous & Co - MR-652-2. Unpublished data, 1964
- 34 | Stula EF, Sherman H, Zapp JA et Clayton JW - Experimental neoplasia in rats from oral administration of 3,3'-dichlorobenzidine, 4,4'-methylene- bis(2-chloroaniline), and 4,4'-methylene-bis(2-methylaniline). *Toxicol Appl Pharmacol.* 1975 ; 31 (1) : 159-176.
- 35 | Stula EF, Barnes JR, Sherman H, Reinhardt CF et al - Urinary bladder tumors in dogs from 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) (MOCA). *J Environm Path Toxicol.* 1978 ; 1 (1) : 31-50.
- 36 | 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline). Study report of CHO cell cytogenetics - Sister chromatid exchange. Reports n° 845170 and 948170. National Toxicology Program, 1980.
- 37 | 4,4'-methylenebis(2-chlorobenzamine). IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Vol.100F. IARC ; 2012 ( <https://www.iarc.fr/>).
- 38 | Grundmann E et Steinhoff D - Leber- und Lungentumoren nach 3,3'- Dichlor-4,4'-diaminodiphenylmethan bei Ratten. *Z Krebsforsch.* 1970 ; 74 28-39.
- 39 | Kommineni C, Groth DH, Frockt IJ, Voelker RW et Stanovick RP - Determination of the tumorigenic potential of methylene-bis-ortho-chloro- roaniline. *J Environm Path Toxicol.* 1979 ; 2 (5) : 149-171.
- 40 | Russfield AB, Homburger F, Boger E, Van Dongen CG et al - The carcinogenic effect of 4,4'-methylene-bis-(2-chloroaniline) in mice and rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1975 ; 31 (1) : 47-54.
- 41 | Steinhoff D et Grundmann E - Zur cancerogenen Wirkung von 3,3'- Dichlor-4,4'-diaminodiphenylmethan bei Ratten. *Naturwissenschaften.* 1977 ; 58 : 578 (short communication).

- 42 | Mastromatteo E. - Recent occupational experiences in Ontario. *J. Occup. Med.*, 1965, 7 :502-511.
- 43 | Hoseini HR, Van Roosmalen PB - Summary report acute exposure to methylene-bis-o-chloroaniline (MOCA). *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 1978, 39 : 496-497.
- 44 | Osorio AM, Clapp D, Ward E et al - Biological monitoring of a worker acutely exposed to MBOCA. *Am. J. Ind. Med.*, 1990, 18 : 577-589.
- 45 | Murray EB, Edwards JW - Micronuclei in peripheral lymphocytes and exfoliated urothelial cells of workers exposed to 4,4'-methylenebis- (chloroaniline) (MOCA). *Mutation Research*, 1999, 446 : 175-180.
- 46 | Linch AL, O'Conner GB, Barnes JR et al - Methylene-bis-ortho-chloroaniline (MOCA) : Evaluation of hazards and exposure control. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1971, 32 : 802-819.
- 47 | Ward E, Halperin W, Thun M et al - Bladder tumors in two young males occupationally exposed to MBOCA. *Am. J. Ind. Med.* 1988, 14 : 267-272.
- 48 | Ward E, Halperin W, Thun M - Screening workers exposed to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) for bladder cancer by cystoscopy. *J. Occup. Med.* 1990, 32 : 865-868.
- 49 | Chiu-Shong L, Saou-Hsing L, Ching-Hui L et al - Occupational bladder cancer in a 4,4'-methylenebis(2chloroaniline) (MBOCA)-exposed worker. *Environmental Health Perspectives*, 2005, 113, 61 : 771-774.
- 50 | Principes généraux de ventilation. Guide pratique de ventilation ED 695. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 51 | Phénomènes électrostatiques. Brochure ED 6354. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 52 | Le permis de feu. Brochure ED 6030. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 53 | Signalisation de santé et de sécurité au travail - Réglementation. Brochure ED 6293. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 54 | 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 CNAM R 435. Assurance Maladie, 2008 ([https://www.ameli.fr/val-de-marne/entreprise/tableau\\_recommandations](https://www.ameli.fr/val-de-marne/entreprise/tableau_recommandations)).
- 55 | Vêtements de travail et équipements de protection individuelle – Propriétés antistatiques et critère d'acceptabilité en zone ATEX. Note documentaire ND 2358. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 56 | EPI et vêtements de travail : mieux comprendre leurs caractéristiques antistatiques pour prévenir les risques d'explosion. Notes techniques NT33. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 57 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°1 : Décontamination sous la douche. Dépliant ED 6165. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 58 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°3 : Sans décontamination de la tenue. Dépliant ED 6167. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 59 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants à usage unique. Dépliant ED 6168. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 60 | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants réutilisables. Dépliant ED 6169. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 61 | Les appareils de protection respiratoire - Choix et utilisation. Brochure ED 6106. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 62 | Des gants contre le risque chimique. Fiche pratique de sécurité ED 112. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 63 | Forsberg K, Den Borre AV, Henry III N, Zeigler JP – Quick selection guide to chemical protective clothing. 7<sup>th</sup> ed. Hoboken : John Wiley & Sons ; 293 p.
- 64 | 4,4'-méthylènebis(2-chloroaniline). In : ProtecPo Logiciel de pré-sélection de matériaux de protection de la peau. INRS-IRSST, 2011 (<https://protecpo.inrs.fr/ProtecPo/jsp/Accueil.jsp>).
- 65 | Quels vêtements de protection contre les risques chimiques. Fiche pratique de sécurité ED 127. INRS (<https://www.inrs.fr/>).
- 66 | Les équipements de protection individuelle des yeux et du visage - Choix et utilisation. Brochure ED 798. INRS (<https://www.inrs.fr/>).

## Historique des révisions

|  |               |
|--|---------------|
| 1 <sup>re</sup> édition  | 2013          |
| 2 <sup>e</sup> édition (mise à jour partielle) <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Valeurs limites d'exposition professionnelle</li> <li>■ Réglementation</li> </ul>  | Août 2019     |
| 3 <sup>e</sup> édition (mise à jour partielle) <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Utilisations</li> <li>■ Méthodes de détection et de déterminations dans l'air</li> <li>■ Incendie - Explosion</li> <li>■ Toxicocinétique - Métabolisme <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Surveillance biologique de l'exposition</li> </ul> </li> <li>■ Réglementation</li> <li>■ Recommandations techniques et médicales</li> <li>■ Bibliographie</li> </ul> | Novembre 2020 |
| 4 <sup>e</sup> édition (mise à jour partielle) <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Valeurs limites d'exposition professionnelle</li> <li>■ Réglementation</li> </ul>  | Mars 2022     |

- Recommandations techniques
- Bibliographie