

Affections respiratoires professionnelles allergiques dans le secteur des plastiques

En résumé

Les affections respiratoires allergiques observées dans l'industrie des plastiques sont des rhinites, des asthmes et plus rarement des pneumopathies d'hypersensibilité.

Elles sont rapportées avec les résines époxydiques, les acrylates et méthacrylates, le polychlorure de vinyle, les polyoléfines : polyéthylène et polypropylène, les aminoplastes et phénoplastes, les polyuréthanes...

Elles sont observées lors de la manipulation de produits de base pulvérulents ou sous forme liquide (monomères, catalyseurs, adjuvants), lors des opérations de pesées, transvasements, mélangeages et lors des nombreux procédés de transformation des matières plastiques qui impliquent une élévation de température suffisante pour libérer des adjuvants et entraîner un début de décomposition de la résine ainsi que lors des travaux de finition.

De très nombreux constituants des matières plastiques sont susceptibles d'être à l'origine d'allergies respiratoires : diisocyanates, amines, anhydrides d'acides, acrylates, méthacrylates, formaldéhyde... L'environnement de travail, irritant, peut également être un facteur déclenchant d'un asthme.

Pour la plupart des produits chimiques en cause, le mécanisme physiopathologique n'est pas connu ou est incomplètement connu. Le diagnostic étiologique peut être difficile, plusieurs produits en présence pouvant être en cause. L'atopie n'est pas un facteur favorisant la sensibilisation aux produits chimiques rencontrés dans le secteur des plastiques. La prévention technique doit tout tenter pour réduire l'exposition. Ces affections sont réparées par plusieurs tableaux de maladies professionnelles, en fonction des produits en présence.

Cette fiche annule et remplace la fiche TR 18 « Affections respiratoires dues aux isocyanates organiques. I. La chimie des isocyanates et ses implications physiopathologiques ».

Dans le secteur des matières plastiques (*encadré 1*), une allergie respiratoire professionnelle peut survenir lors de la manipulation des produits de base s'ils sont présents sous forme pulvérulente ou liquidienne (monomères, catalyseurs, adjuvants), lors des opérations de pesées, transvasements, mélangeages. Par ailleurs, de nombreux procédés de mise en œuvre des matières plastiques impliquent une élévation de température suffisante pour libérer des adjuvants et entraîner un début de décomposition de la résine et les mêmes risques se retrouvent donc durant les opérations de transformation des mélanges ainsi que lors des travaux de finition.

De nombreux composés chimiques : monomères, produits de départ, prépolymères, produits auxiliaires, sont rapportés à l'origine d'une allergie respiratoire professionnelle.

Les allergies respiratoires observées lors de la mise en œuvre/application des peintures plastiques ont été le sujet d'une fiche d'allergologie-pneumologie récente [2] et ne seront donc pas traitées ici.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les molécules responsables de la sensibilisation sont des produits chimiques, dont quelques uns interviennent par un mécanisme d'hypersensibilité IgE dépendante, en se liant aux protéines de l'organisme et en se comportant en haptène. Il en est ainsi des anhydrides d'acides, durcisseurs des résines époxydiques, pour lesquels des

N. ROSENBERG

Consultation de pathologie professionnelle,
Hôpital Fernand Widal,
Paris, et ACMS, Paris

Les matières plastiques : généralités [1]

● Les matières plastiques sont constituées d'une résine – le polymère – additionnée au non de composants auxiliaires. La synthèse de la résine est réalisée à partir de molécules de faible poids moléculaire (les monomères). Les réactions chimiques mises en jeu dans la formation des polymères sont de trois types : polymérisation, polycondensation et polyaddition.

● Les composants auxiliaires ont pour rôle :

- soit de conférer des caractéristiques particulières aux produits finis,
 - soit de permettre la transformation de la matière plastique,
 - soit d'abaisser le prix de revient du produit.
- Il s'agit de plastifiants, charges, catalyseurs, ignifugeants, stabilisants...

● Les matières plastiques sont habituellement classées en résines thermoplastiques et en résines thermodurcissables (= thermorigides).

Les composés thermoplastiques sont pour la plupart constitués par des enchaînements unidimensionnels de monomères. Ils sont mis en œuvre par élévation de température qui provoque la fusion et le ramollissement et sont déformables par la chaleur.

Les composés thermodurcissables sont faits de macromolécules s'étendant sur trois dimensions, d'autant plus rigides que le réseau tridimensionnel est plus dense. Cette réticulation, obtenue le plus souvent sous l'effet de la chaleur, est irréversible ; ces matières plastiques résistent donc mieux à l'effet de la chaleur.

● Parmi les résines thermoplastiques, se trouvent :

- les polyoléfinés (polyéthylène, polypropylène),

- les polyvinyliques (polychlorure de vinyle, polychlorure de vinylidène, polyacétate de vinyle),

- les polystyréniques : polystyrène et copolymères styréniques tels ABS – (poly) acrylonitrile/butadiène/styrène –, SAN – (poly) styrène/acrylonitrile –, MBS – (poly) styrène/butadiène/méthacrylate de méthyle –, ...

- les polyacryliques et polyméthacryliques : polyméthacrylate de méthyle, polyacrylonitrile,

- les polyamides, caractérisés par le groupement amide : $H-N-C=O$,

- les polycarbonates,

- les polyesters linéaires : polyéthylène téréphtalate, polybutylène téréphtalate,

- les polymères fluorés : polytétrafluoroéthylène, polychlorotrifluoroéthylène, polyfluorure de vinylène,

- les polyacétals, les polysulfones,

- ...

● Parmi les résines thermodurcissables, sont cités :

- les polyesters insaturés,

- les phénoplastes : résines de phénol-formaldéhyde, produit de la polycondensation de phénol et de formaldéhyde,

- les aminoplastes : résines d'urée-formaldéhyde, produit de la polycondensation de l'urée avec le formaldéhyde et résines de mélamine-formaldéhyde, produit de la polycondensation de la mélamine avec le formaldéhyde,

- les résines alkydes modifiées aux huiles : résines oléo-glycérophtaliques,

- les résines époxydiques,

- les polyuréthanes,

- les polyimides,

- les polyorganosiloxanes ou silicones.

IgE spécifiques sont habituellement retrouvées chez les sujets atteints [3].

Avec les **diisocyanates organiques**, monomères ou prépolymères (improprement appelés « durcisseurs ») des résines polyuréthanes, des IgE spécifiques sont retrouvées avec une prévalence variable selon les études. En 1984, Baur et al. [4] la trouvent à 14 %, en utilisant des conjugués antigéniques isocyanate-albumine humaine. La technique de RAST-inhibition en a montré la spécificité et la possibilité de réactions croisées entre TDI (diisocyanate de toluylène), MDI (diisocyanate de diphenylméthane) et HDI (diisocyanate d'hexaméthylène) [5]. Des IgE spécifiques de conjugués résine-albumine ont également été détectées [6].

En l'absence d'IgE spécifiques, un mécanisme irritatif ou pharmacologique a été évoqué : asthme aux irritants, voire syndrome de Brooks en cas de très forte exposition, survenant sans temps de latence [7], effet β -bloquant like, inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase, ou autre [8].

Des travaux plus récents sur la physiopathologie et l'histoire naturelle de l'asthme aux isocyanates (cités par

Mapp et al. en 2005 [9]) en apportent une vision nouvelle. Les études portant sur les marqueurs génétiques suggèrent que les gènes impliqués dans la synthèse des protéines du complexe d'histocompatibilité de classe II pourraient, selon le phénotype qui en résulte, prédisposer au développement de ce type d'asthme professionnel, tout comme les génotypes de la glutathion-S-transférase (protéine impliquée dans le stress oxydatif) et de la N-acétyltransférase (le génotype acétyleur lent de la N-acétyltransférase représenterait un risque augmenté d'asthme aux isocyanates).

Le rôle de l'immunité cellulaire a, lui, été attesté par les données du lavage bronchiolo-alvéolaire, des biopsies bronchiques et de l'expectoration provoquée : présence d'éosinophiles et de lymphocytes T présentant des signes d'activation.

Sur l'animal, les études montrent que l'asthme aux isocyanates fait intervenir en premier les cellules T CD4+ et dépend de l'expression des cytokines Th2.

Avec les **acrylates et méthacrylates** [10] et avec les amines, le mécanisme des asthmes et rhinites n'est pas connu. Il s'agit de molécules très réactives, pouvant se

lier de façon covalente avec les protéines de l'organisme et donc susceptibles de jouer un rôle d'haptène. Toutefois, des IgE spécifiques n'ont jamais été retrouvées chez les sujets atteints et les pricks-tests sont toujours restés négatifs. La présence d'un temps de latence entre le début de l'exposition et la survenue des symptômes, la constatation de réponses bronchiques tardives lors des tests de provocation bronchique, le petit nombre de sujets atteints, l'observation éventuelle d'urticaire associé, la survenue d'eczémas, laissent penser qu'un mécanisme immuno-allergique est en jeu en sachant que l'action irritante de tous ces agents chimiques, tous très réactifs, est également à prendre en compte.

Quant au **formaldéhyde**, employé dans la fabrication des résines phénoplastes et aminoplastes et libéré lors de leur dégradation thermique et de celle d'autres types de résines, sa réactivité et sa capacité à réagir avec les protéines pour former des adduits pourrait expliquer la réponse IgE dépendante observée chez certains travailleurs atteints. Le formaldéhyde est par ailleurs un irritant puissant susceptible d'induire une inflammation neurogène, d'activer la dégranulation des mastocytes, d'inhiber la clearance muco-ciliaire et d'augmenter la perméabilité de l'épithélium respiratoire, ce qui pourrait expliquer la plupart de ses effets respiratoires [11].

Une **alvéolite allergique extrinsèque (ou pneumopathie d'hypersensibilité)** est provoquée par des antigènes susceptibles d'être inhalés, de fixer le complément et d'agir comme adjuvant pour initier la réponse immunologique. La physiopathologie fait intervenir une réaction immunologique de type III avec des réactions d'immunité cellulaire qui jouent un rôle essentiel. Parmi les produits chimiques rencontrés dans le secteur des plastiques, l'affection est décrite avec les diisocyanates orga-

niques, tant TDI que HDI [12], MDI [13, 14] et IPDI (diisocyanate d'isophorone) [15], et avec les anhydrides d'acides [3].

Différente est la **fièvre des polymères**, observée en cas d'exposition aux produits de dégradation thermique du polytétrafluoroéthylène, de symptomatologie superposable et de mécanisme apparenté au syndrome toxique des poussières organiques. Elle est rapportée à l'inhalation de particules fluorées.

PRÉVALENCE

Des observations d'allergie respiratoire professionnelle ont été rapportées :

Avec les résines époxydiques (encadré 2)

Les durcisseurs anhydrides d'acides ou amines aliphatiques ou alicycliques sont habituellement concernés, lors de leur mise en œuvre

- L'allergie respiratoire aux anhydrides d'acides est la plus souvent signalée. Elle a été traitée dans une précédente fiche d'allergologie-pneumologie professionnelle [3]. Son incidence, étudiée par Nielsen et al. [16] en 2006 parmi les ouvriers nouvellement embauchés, était trouvée à 91, 64, 46 et 31/1 000 années d'exposition respectivement pour les symptômes oculaires, nasaux, pharyngés, bronchiques chronologiquement liés au travail. Les symptômes étaient fréquents même à des niveaux

La composition des résines époxydiques

● Les résines époxy sont des macromolécules linéaires résultant de la polycondensation d'un groupe époxyde, le plus souvent l'épichlorhydrine avec un diol (tel le bisphénol A) ; le résultat de cette polycondensation est un mélange de prépolymères de poids moléculaire différent parmi lesquels l'éther diglycidyle du bisphénol A ou diglycidyléther de bisphénol A (DGEBA).

● Un durcisseur est ajouté permettant la formation d'une molécule tridimensionnelle par création de ponts intermédiaires entre les chaînes linéaires (réticulation). La matière devient thermodurcissable.

Les durcisseurs réagissent sur les fonctions époxy (amines, ou résines aminoplastes utilisées à température ambiante) ou sur les fonctions hydroxyles OH (anhydrides d'acides employés à chaud).

Certains durcisseurs aminés sont des amines aliphatiques (éthylène diamine, diéthylène tétramine, triéthylène tétra-

mine...) ou cycloaliphatiques (isophorone diamine) qui agissent à température ambiante ; par contre les amines aromatiques (diaminodiphénylméthane, phénylène diamines...) agissent généralement à chaud.

D'autres durcisseurs sont parfois employés (polyamide, dicyandiamide dans le cas de poudres époxy pour peinture...). Des diluants réactifs (éthers mono ou polyglycidyliques) peuvent participer à la réaction de durcissement tout en diminuant la viscosité des résines.

● Les techniques de mise en œuvre peuvent entraîner des élévations de température pouvant atteindre 220 °C (moulage à la presse par compression, par injection) voire 240 °C (séchage par cuisson de certaines peintures époxydiques). La dégradation thermique débute vers 250 °C. Les résines durcies relarguent d'abord le durcisseur ; celles dont le durcisseur est un anhydride ou qui contiennent des phtalates comme plastifiant libèrent des anhydrides.

ENCADRÉ 2



Documents
pour le Médecin
du Travail
N° 118
2^e trimestre 2009

moyens d'exposition < 10 µg/m³. Les ouvriers porteurs d'IgE spécifiques des anhydrides d'acides étaient plus à risque de développer des symptômes oculaires et ORL.

- Une allergie respiratoire aux durcisseurs aminés a été plus rarement rapportée :

En 1977, Fawcett et al. [17] signalent un cas d'asthme à la triéthylène tétramine, objectivé par test de provocation bronchique spécifique.

En 1992, Aleva et al. [18] en rapportent une autre observation due à un durcisseur contenant une diamine aliphatique et cycloaliphatique, dont les fumées entraînaient des crises d'asthme chez un ouvrier lors de la mise en œuvre de résines époxydiques. La responsabilité du durcisseur était attestée par la positivité d'un test de provocation bronchique spécifique ; la suppression du contact avec le durcisseur avait permis la cessation des paroxysmes bronchiques.

L'épichlorhydrine, également en cause

En 2003, une équipe taiwanaise [19] étudiait les symptômes et la fonction respiratoire des ouvriers d'une usine fabriquant de l'épichlorhydrine, irritant puissant des muqueuses et de la peau. Soixante six prélèvements d'atmosphère aux postes de travail permettaient de classer les expositions des 167 personnes incluses dans l'étude. Les résultats fonctionnels respiratoires montraient que le DEMM 25-75 était anormal chez 32 % des 41 ouvriers les plus exposés, 29 % des 38 ouvriers faiblement exposés et 7 % des 59 sujets non exposés. Il existait une tendance linéaire statistiquement significative entre l'exposition à l'épichlorhydrine et les anomalies des petites voies aériennes après prise en compte de différents facteurs de confusion, ainsi qu'une relation dose-effet significative pour les symptômes d'irritation muqueuse (toux, expectoration, oppression thoracique, et dyspnée) chez les ouvriers exposés. L'étude suggérait que même à des concentrations très faibles d'épichlorhydrine au poste de travail (< 0,2 ppm), il existait un excès de symptômes d'irritation des muqueuses.

L'éther diglycidyle du bisphénol A, lors de sa mise en œuvre

En 2009, Hannu et al. [20] rapportaient un cas d'asthme professionnel à la résine elle-même, en l'occurrence à un prépolymère, l'éther diglycidyle du bisphénol A (DGEBA), chez un ouvrier du bâtiment qui appliquait des revêtements de sols contenant des résines époxydiques. Des IgE spécifiques du DGEBA étaient retrouvées et les prick-tests, avec le produit, étaient positifs. Le test de provocation bronchique était également positif, avec une réponse immédiate. Les symptômes respiratoires étaient accompagnés d'un eczéma au DGEBA objectivé par la positivité des tests épicutanés à ce prépolymère.

Les produits de dégradation thermique des résines époxydiques [21]

- En 1983, Ward et Davies [22] ont décrit un cas d'asthme rythmé par le travail chez un sujet effectuant le broyage d'une résine époxydique (bisphénol A + épichlorhydrine + anhydride phtalique) déjà polymérisée. Un test de provocation nasale (TPN) était positif avec l'anhydride phtalique et négatif avec la poudre de résine.

- Plusieurs auteurs [17, 23] rapportent des manifestations évocatrices d'alvéolite allergique, survenues chez des sujets appliquant des résines durcies à l'anhydride trimellitique sur des surfaces chauffées : dégradation thermique ? libération du durcisseur au cours de la polycondensation à chaud ?

Avec les acrylates et méthacrylates

Les allergies respiratoires aux acrylates et méthacrylates ont été traitées dans une précédente fiche d'allergologie-pneumologie professionnelle [10].

La dégradation thermique du polyméthacrylate de méthyle, a par ailleurs été rapportée à l'origine de manifestations respiratoires et des muqueuses :

- par Kroll en 1984 [24], sous forme d'irritation des yeux et des voies respiratoires, à l'occasion de l'exposition aux vapeurs et fumées produites par une tentative d'extraction au laser d'un ciment chirurgical en polyméthacrylate ;

- par Burgess en 1987 [25], chez un médecin qui recitait à la flamme, dans sa cave, des canules d'intubation en copolymère d'éthylène et de méthacrylate, ce qui après un an avait entraîné une toux chronique rapidement suivie d'expectoration.

Avec le styrène, monomère du polystyrène (encadré 3) et aussi solvant principal des résines polyesters

Le styrène monomère

Une première publication en 1987 [26] signalait, en Italie, deux observations d'asthme professionnel, l'un au contrôle de qualité dans le secteur de la fabrication du polystyrène, l'autre au moulage de résines polyesters prouvées par un test de provocation bronchique donnant une réponse immédiate et posant la question d'une réaction irritative.

En 1991, Hayes et al. [27] rapportaient un cas supplémentaire survenu lors de la préparation d'un mélange, résine polyester, accélérateur contenant une solution d'octoate de cobalt dans du styrène, et catalyseur, destiné à réparer des moules de fibres de verre. Un test de

ENCADRÉ 3

Le polystyrène est employé pour la fabrication d'emballages, de vaisselle jetable, isolation thermique, phonique... [21]

Le polystyrène résulte de la polymérisation du styrène (polystyrène standard) ou de la copolymérisation par greffage avec un élastomère (polystyrène choc) ou encore avec de l' α -méthylstyrène (polystyrène chaleur). Certains procédés de mise en œuvre entraînent des élévations de température pouvant atteindre 300 °C (extrusion), 320 °C (moulage) alors que la dégradation thermique débute vers 250 °C, en dégageant d'abord du styrène monomère et des oligomères, des hydrocarbures aromatiques, monocycliques..., du benzaldéhyde.

au travail et lors des congés, montrait une chronologie caractéristique d'asthme professionnel.

Le polystyrène

Un syndrome irritatif des voies respiratoires hautes et des yeux est rapporté lors de la découpe de blocs de polystyrène expansé au fil chaud (400 °C) (observation personnelle citée par Lafon et Garnier [21]).

Avec le polychlorure de vinyle ou PVC (encadré 4)

Les produits de dégradation thermique du PVC

Des manifestations irritatives des yeux et des voies respiratoires ont été rapportées par plusieurs auteurs lors d'expositions à des produits de dégradation thermique du PVC :

- Froneberg et al. [30] ont rapporté un accident survenu en 1979 dans un atelier de fabrication d'accessoires automobiles en PVC lors de la surchauffe d'une extrudeuse (*figure 1*). La libération de fumées irritantes avait entraîné des symptômes d'irritation oculaire et respiratoires ainsi que des manifestations générales associant céphalées, nausées, évanouissement chez 62 des 201 ouvriers.
- Nielsen et al. [31], en 1989 en Suède, comparaient 20 ouvriers travaillant au calandrage dans une usine de

provocation bronchique, consistant à appliquer le produit avec une brosse sur un carton, était négatif avec du white-spirit et positif avec l'accélérateur contenant du styrène, puis avec le styrène pur, sous forme d'une réponse asthmatique double. La concentration atmosphérique de styrène dans la cabine d'exposition, lors du dernier test, était de 12 ppm.

Le styrène est encore soupçonné d'être à l'origine de 3 cas d'asthmes professionnels lors du vernissage de meubles avec un vernis polyester [28] en Turquie. Le test de provocation bronchique, réalisé en mélangeant le styrène à l'accélérateur dans une cupule, était négatif dans tous les cas mais, chez un de ces ouvriers à la symptomatologie caractéristique, la mesure des débits de pointe

© INRS-DELAPIERRE P.



Fig. 1 : Extrusion d'une pièce thermoformée dans une entreprise de plasturgie.

Le polychlorure de vinyle [21]

Il est employé à la fabrication de matériels pour le bâtiment (cadres de fenêtres, de portes, volets, gouttières, plinthes, revêtements pour sols et murs...), de matériel médical (tubulures, sacs et poches pour les liquides biologiques), flacons, semelles de chaussures, cartes de crédit, sacs d'emballage.

Ses techniques de mise en œuvre [29] dépendent de la forme physique de la résine (poudre, granulés, pâtes, solutions) et de sa composition plastifiée ou non.

Les poudres sèches peuvent être transformées par extrusion, calandrage..., moulage par injection ; les températures de moulage sont de 150-205 °C pour le PVC rigide et de 180-195 °C pour le PVC plastifié.

Les produits semi-finis sont transformables par thermoformage, pressage, usinage, soudage...

Dès 175-200 °C, le PVC commence à se décomposer, libérant principalement de l'acide chlorhydrique responsable d'une irritation des muqueuses oculaires et des voies aériennes. L'effet irritant est majoré par la production de suies qui constituent un aérosol de microparticules sur lesquelles l'acide chlorhydrique est adsorbé ; la décomposition ne libère pas de monomère si le polymère ne contenait pas de monomère résiduel.

L'élévation de température produit également le dégagement des adjuvants et de leurs produits de dégradation ; si le plastifiant est un phtalate, de faibles quantités d'anhydride phtalique sont formées. Lors de la dégradation thermique du PVC, la décomposition des copolymères poly- (chlorure de vinyle/acétate de vinyle) entraîne des dégagements de formaldéhyde, d'acroléine, d'acide acétique...

fabrication de PVC et donc exposés aux produits de dégradation thermique du PVC et à des esters d'acide phtalique (jusqu'à 2 mg/m³) à 19 témoins non exposés travaillant dans la même entreprise. Les sujets exposés présentaient plus de symptômes oculaires et de symptômes des voies aériennes supérieures ; deux ouvriers du calandrage (10 %) décrivaient des symptômes modérés d'asthme chronologiquement liés au travail versus aucun témoin ; cinq autres (25 %) des symptômes évoquant une hyperréactivité bronchique non spécifique contre un seul des témoins (5 %). Un des sujets exposés avait un taux élevé d'IgE spécifiques de l'anhydride phtalique, indiquant qu'une sensibilisation aux anhydrides d'acides pouvait survenir lors de la mise en œuvre du PVC. Aucune différence fonctionnelle respiratoire significative n'était trouvée entre les deux groupes (témoins et exposés) aux plans de la spirométrie, du volume résiduel (VR), de la réactivité bronchique aspécifique.

- Un asthme professionnel est décrit lors de l'exposition aux produits de dégradation thermique libérés par le thermodécoupage et/ou le thermosoudage de films d'emballage en PVC [21] ; c'est « l'asthme des emballeurs de viande » rapporté pour la première fois au début des années 70 (figure 2) ; des crises d'asthme typiques n'ont été observées que dans environ 40 % des cas publiés. Des manifestations oculo-naso-pharyngées sont fré-



Fig. 2 : Emballage de viande par thermosoudage de films en PVC.

quemment associées à ces troubles respiratoires telles une conjonctivite (40 % des cas), une rhinite (50 %), une pharyngite (33 %). L'atopie n'est pas un facteur de risque mais les asthmatiques sont sur-représentés, probablement en raison de leur hyperréactivité bronchique.

Dans les observations publiées où une chute significative du VEMS lors d'un test de provocation bronchique réaliste a été observée, elle a été obtenue avec différents agents : les produits de dégradation du PVC, les fumées provenant du thermocollage d'étiquettes sur le film PVC, avec de l'huile de soja époxydée (plastifiant du PVC) et avec l'anhydride phtalique. L'asthme des emballeurs de viande dû aux fumées de pyrolyse du PVC qui avait été à l'origine d'observations répétées dans les années 70-80, n'est plus qu'exceptionnellement rapporté, le PVC ayant été remplacé par d'autres polymères dans les emballages alimentaires et peut-être aussi par une meilleure prise en compte du risque au poste de travail.

En 2003, toutefois, Munoz et al. [32] en publiaient à Barcelone une observation chez une jeune femme qui travaillait dans une usine de préparation de poissons et avait été mutée 6 mois auparavant dans l'atelier d'emballage sous vide. Le diagnostic, envisagé sur la spirométrie de pointe, était confirmé par un test de provocation bronchique réaliste, en cabine, donnant une réponse tardive alors qu'il était négatif chez deux témoins asthmatiques volontaires.

Lors de la mise en œuvre (figure 3) :

- Une observation d'asthme professionnel a également été décrite avec la résine de PVC non chauffée, dans une usine de Singapour, fabriquant des capsules de bouteilles, chez un ouvrier qui travaillait depuis 8 ans au mélange de PVC pulvérulent à d'autres produits de base, (dioctylphtalate sous forme liquide, azodicarbonamide sous forme de pâte) avant le moulage par injection des capsules de plastique [33]. La responsabilité de la résine pulvérulente était attestée par la positivité d'un test de provocation bronchique réalisé en transvasant la poudre de PVC entre deux récipients avec une cuillère pendant 20 minutes. Un test placebo, réalisé dans les mêmes conditions mais avec de la poudre de lactose avait été négatif le jour précédent.

- Une enquête du type exposés - non exposés, réalisée à la suite de l'observation précédente dans 3 usines mélangeant du PVC [36], concernait 24 ouvriers travaillant aux mélanges, 24 autres moins exposés (caristes, ouvriers du stockage, agents de maintenance...) ainsi que 24 témoins non exposés au PVC (mécaniciens, agents de maintenance d'une autre entreprise, n'exposant ni au PVC ni à un agent connu comme étant à l'origine d'un asthme). Les trois groupes étaient appariés sur le tabac, l'origine ethnique et l'âge ; 29 % des ouvriers mélangeurs se plaignaient de sibilances respiratoires contre 4 % des ouvriers moins exposés et aucun des ouvriers de l'entreprise témoin. Le taux d'empoussièrement moyen (PVC essentiellement) était de 1,6 mg/m³ aux postes de mélanges et de 0,4 mg/m³ aux autres postes de fabri-

cation du PVC. A la spirométrie de pointe, la moyenne des variations journalières des débits de pointe était de 6,5 % pour les ouvriers du mélange, de 4,8 % pour les non mélangeurs et de 4,3 % pour les ouvriers non exposés au PVC et six ouvriers mélangeurs avaient présenté au moins une fois une variation journalière dépassant 15 %. L'étude montrait la présence d'effets constrictifs aigus dus à l'empoussièrement de PVC.

- Baser et al. en 1985 [34], puis Ernst et al. en 1988 [35], lors d'études comparant des ouvriers travaillant à la fabrication du PVC, à des groupes témoins non exposés, ont rapporté la présence d'altérations fonctionnelles respiratoires chez les ouvriers du PVC (chute du rapport de Tiffeneau, syndromes obstructifs, syndromes restrictifs).

Avec les polyoléfines : polyéthylène, polypropylène (encadré 5)

Le polyéthylène

Plusieurs observations d'asthmes professionnels survenus lors du thermosoudage de films de polyéthylène (PE) ont été publiées :

- en 1980, Skerfving et al. [37] signalent l'affection chez une emballeuse de viande ; l'installation d'une aspiration à la source avait permis l'amendement des symptômes, et l'arrêt du travail, la guérison ;

- en 1985, Nordman et al. [38] mentionnent un cas avec test de provocation bronchique positif au formaldéhyde au poste de thermosoudage de film de PE ;

- une autre observation a été rapportée par Gannon et al. [39] en 1992, chez un jeune atopique, ayant un asthme préexistant parfaitement contrôlé et qui travaillait sur une machine à emballer de la papeterie avec du polyéthylène scellé à chaud, à 166 °C. Deux semaines après la prise de poste, des crises d'asthme étaient réapparues, 6 à 7 heures après le début du travail. Un test de provocation bronchique était positif après huit minutes d'exposition à du polyéthylène chauffé à 76 °C, donnant une réponse double. Les crises avaient disparu après cessation de l'exposition.

Des manifestations irritatives, oculaires, laryngées, respiratoires et cutanées sont également rapportées chez des travailleurs exposés aux produits de dégradation thermique lors du thermosoudage et du thermodécoupage du polyéthylène [21, 40, 41].

Le polypropylène

Un cas d'asthme professionnel aux produits de dégradation thermique du polypropylène est rapporté par Malo et al. en 1994 [42], chez une ouvrière d'une usine de fabrication de sacs. Elle travaillait depuis 4 ans comme



Fig. 3 : Préparation, avant mélange, avec des produits pulvérulents.

Les polyoléfines [21]

Le polyéthylène résulte de la polymérisation de l'éthylène. Il existe de nombreux types de polyéthylènes et on distingue selon leur masse volumique les polyéthylènes de haute densité et ceux de basse densité. Les polyéthylènes basse densité sont souples et principalement employés comme films d'emballage pour l'alimentation, les vêtements... comme sacs et sachets, capsules pour bouteilles, tubes souples pour dentifrices, produits cosmétiques... Les polyéthylènes haute densité sont utilisés pour la fabrication d'objets moulés, en particulier récipients, tuyaux, tubes, flacons, bouteilles, qui doivent être légers, rigides et résistants aux chocs.

La dégradation thermique du **polyéthylène** commence à 200 °C et est notable autour de 240 °C. Les techniques de mise en œuvre telles l'extrusion soufflage, l'injection à température pouvant atteindre 300 °C, le rotomoulage, le frittage, l'enduction, le revêtement par projection, le soudage...

entraînent une élévation de température suffisante pour entraîner la libération de CO₂ ainsi que d'aldéhydes tels l'acroléine, l'acétaldéhyde, le formaldéhyde, irritants et sensibilisants.

Lorsque des paraffines chlorées sont employées comme ignifugeants du polyéthylène, leur dégradation thermique entraîne une libération d'acide chlorhydrique.

Le polypropylène résulte de la polymérisation du propylène et est utilisé pour fabriquer des objets moulés : bagages, fibres textiles, cordages, meubles de jardin, de salle de bains, des films d'emballage...

La dégradation thermique du **polypropylène** commence à 200-250 °C, les techniques de transformation sont proches de celles du polyéthylène, entraînent élévation de température et libération d'oxyde de carbone et de substances irritantes et sensibilisantes.

opératrice sur une machine qui transformait en fils destinés à la production de sac, du polypropylène chauffé à 250 °C par un procédé d'extrusion. La responsabilité du polypropylène chauffé était attestée par la positivité d'un test de provocation bronchique spécifique donnant une réponse tardive après exposition pendant 4 minutes au polypropylène chauffé à 250 °C. Le formaldéhyde étant un des produits de dégradation thermique du polypropylène, les auteurs avaient dans un deuxième temps exposé la patiente au formaldéhyde mais le test était négatif.

Avec les aminoplastes et phénoplastes (encadré 6)

Une cas d'asthme au formaldéhyde, objectivé par test de provocation bronchique, a été décrit lors du moulage par compression de résines phénol-formaldéhyde (phénoplastes) et mélamine-formaldéhyde (aminoplastes) par Burge et al. en 1985 [43].

Des syndromes obstructifs et des symptômes de bronchite chronique ont été signalés [44], lors d'une étude par questionnaire et EFR dans une usine de fabrication de filtres, où les ouvriers étaient exposés aux fumées libérées par le chauffage à 160 °C de fibres imprégnées d'une résine phénol-formaldéhyde.

Enfin, des granulomatoses pulmonaires ont été décrites lors de l'usinage de bakélite (résine phénol-formaldéhyde) [45, cité par 29].

Le repassage de tissus neufs apprêtés avec **une résine urée-formol (aminoplaste)** a été à l'origine d'un cas d'asthme avec urticaire, rapporté par Nordman et al. en 1985 [38]. Un test de provocation bronchique consistant à mesurer la fonction respiratoire lors de la reproduction du geste professionnel puis lors du repassage du

Les phénoplastes et les aminoplastes [21]

Phénoplastes : ils résultent de la polycondensation d'un phénol et d'un aldéhyde.

Principales applications : colles, stratifiés, agglomérés, vernis, matériels auto tels bouchons, poignées..., moules et noyaux de fonderie, d'abrasifs.

Aminoplastes : ils résultent de la polycondensation d'une amine ou d'un amide et d'un aldéhyde. Ce sont les résines urée-formol et mélamine-formol. Les résines urée-formol sont employées pour l'isolation thermique et phonique des bâtiments, pour la fabrication de panneaux particuliers (colles pour contre plaqués, agglomérés), pour modifier la texture du papier ; comme apprêts pour tissus, matière première pour différents objets moulés.

Les résines mélamine-formol sont utilisées pour la fabrication de panneaux stratifiés, laminés décoratifs (Formica), articles ménagers, de bureau... apprêts pour tissus.

Aux températures de mise en œuvre des phénoplastes comme des aminoplastes (< 200 °C), des quantités importantes de phénol et de formaldéhyde sont libérées, plutôt à partir du monomère résiduel qu'à partir des produits de dégradation thermique de la résine.

même tissu non apprêté, et enfin en présence de formaldéhyde avait permis de rapporter la symptomatologie au formaldéhyde.

Avec les polyuréthanes (encadré 7)

Ce sont les isocyanates, monomères et prépolymères, qui représentent un risque respiratoire allergique, aussi bien lors de la préparation des mélanges que pendant la mise en œuvre lorsque les produits sont appliqués notamment à la brosse ou au pistolet [2]. La présence d'amines parmi les adjuvants, est un risque d'allergie respiratoire supplémentaire.

L'asthme aux isocyanates organiques

C'est une des causes les plus fréquentes d'asthme professionnel dans les pays industrialisés – la première cause aux États-Unis et en Grande-Bretagne – et concerne de très nombreux secteurs d'activité.

Dû aux applications de peintures ou de vernis polyuréthannes, l'asthme aux isocyanates est traité dans une fiche récente [2].

Dans le secteur des matières plastiques, l'asthme au MDI a été rapporté dès 1964 lors de l'application d'une mousse d'isolation rigide sur la paroi d'un wagon : toute l'équipe affectée à ce travail (12 ouvriers), bien que munie d'EPI, avait présenté des symptômes bronchiques [46].

En 1973, en Grande-Bretagne [47], dans une usine utilisant du MDI parmi les matières premières destinées à la fabrication de profilés rigides en polyuréthannes, des symptômes bronchiques étaient présents chez 11 des 26 employés quotidiennement en contact avec cet isocyanate.

En 1988, Liss et al. [48], aux États-Unis, lors d'une enquête transversale parmi 26 ouvriers régulièrement exposés à du MDI entrant dans la composition d'un liant pour la fabrication de noyaux de fonderie et de moules, observaient que 7 d'entre eux (27 %) présentaient des symptômes compatibles avec un asthme professionnel tout comme 3 des 6 ouvriers de l'usine qui avaient été antérieurement en contact avec le MDI alors qu'aucun des 14 ouvriers non exposés au MDI qui constituaient le groupe témoin ne présentait de symptôme. Des IgG spécifiques de conjugué MDI-albumine humaine étaient détectées uniquement chez les sujets exposés et un seul des sujets symptomatiques présentait des IgE spécifiques des mêmes conjugués.

En 1993, Bernstein et al. [49] étudiaient transversalement une cohorte de 243 ouvriers travaillant dans une usine de transformation de polyuréthannes où les taux atmosphériques de MDI étaient maintenus bas en permanence (< 5 ppb) et rapportaient la survenue de 3 cas d'asthmes professionnels et la présence d'IgE et d'IgG chez 2 sujets supplémentaires, malgré des niveaux d'exposition très faibles ; il apparaissait que la plupart des sujets atteints avaient vraisemblablement eu une exposition cutanée au MDI.

En 2000 en Suède, Littorin et al. [50], lors d'une étude transversale qui avait pour but de définir le lien entre exposition à une colle polyuréthane (polyisocyanates, MDI ou HDI) qui était pulvérisée puis chauffée, marqueurs biologiques d'exposition et symptômes liés au travail dans une usine qui fabriquait des pièces pour l'industrie automobile, ont observé parmi les 152 ouvriers et 14 employés de bureau, que 26 % des ouvriers présentaient des symptômes chronologiquement liés au travail (21 % ORL, 11 % des voies respiratoires inférieures). La pulvérisation et le chauffage de la colle polyuréthane (base MDI et base HDI) étaient significati-

Les polyuréthannes [21]

- Les applications des polyuréthannes sont diverses : mousses souples (base TDI) pour la fabrication de matelas, sièges pour ameublement, doublure de vêtements, emballage d'objets fragiles, mousses semi-rigides pour les volants de direction, les accoudoirs, cuirs synthétiques..., mousses rigides (base MDI) pour l'isolation thermique et phonique, élastomères dans la fabrication de pneus, semelles de chaussures, prothèses vasculaires. Également résines de peintures (base HDI), vernis et colles, industrie textile... Plâtres chirurgicaux, équipement automobile (habillage intérieur des véhicules : accoudoirs, volants, tableau de bord, pare-chocs).
- Les polyuréthannes résultent de la polyaddition de polyisocyanates sur des polyols ; ils contiennent toujours de très nombreux adjuvants.
 - Ce sont les isocyanates, monomères et prépolymères, et les amines parmi les adjuvants qui représentent un risque respiratoire allergique.
- Parmi les techniques de mise en œuvre des polyuréthannes certaines représentent un risque de voir apparaître des produits de dégradation thermique. Ce risque existe lors de procédés d'usinage (sciage, taraudage, perçage, fraisage, tournage...), de thermodécoupage et de soudage. Il existe également lors de la transformation de polyuréthannes thermoplastiques par moulage par compression, injection, extrusion... Par ailleurs, lors de leur utilisation habituelle certains objets en polyuréthane peuvent subir une dégradation thermique (par exemple, les noyaux de fonderie).
- La dégradation thermique des polyuréthannes, aux températures de mise en œuvre (jusqu'à 250 °C environ) libère d'abord des isocyanates monomères, oligomères et des prépolymères et possiblement des amines ; par ailleurs, les monomères émis ne sont pas toujours ceux qui ont servi à la fabrication du polymère.

vement associés à la concentration de métabolites sanguin et plasmatique du MDI et du TDI, à la présence d'IgG spécifiques du MDI, du TDI et du HDI, et aux symptômes respiratoires ayant une chronologie professionnelle.

En 2002, la même équipe [51], testant l'hypothèse que l'exposition aux produits de dégradation thermique des polyuréthannes, et en particulier les isocyanates, entraînait une inflammation nasale, comparait 14 ouvriers présentant des symptômes de rhinite liés au travail, 15 ouvriers non symptomatiques, tous exposés aux colles polyuréthannes pulvérisées et chauffées, et 9 employés de bureau, pris comme groupe témoin. L'exposition à la colle pulvérisée et chauffée, particulièrement par un pistolet à chaleur, était associée à la présence de biomarqueurs d'exposition aux isocyanates dans les urines, et à la présence de marqueurs de l'inflammation dans le liquide de lavage nasal (LLN). À la fin du poste de travail, les ouvriers symptomatiques présentaient dans le LLN des marqueurs de l'inflammation à des taux



© INRS-DELAPIÈRE P.

Fig. 4 : Poste d'injection dans une usine spécialisée dans la fabrication de petites pièces en plastique pour les équipementiers automobiles.

plus élevés que les ouvriers non symptomatiques. Les taux des métabolites urinaires des isocyanates et ceux des IgG du MDI et du TDI étaient associés à l'augmentation des marqueurs de l'inflammation nasale. Les auteurs concluaient que les produits de dégradation thermique des polyuréthanes entraînaient une rhinite chronique chronologiquement liée au travail.

En 2000, Petsonk et al. [52] rapportaient les résultats d'une étude qui avait eu lieu pendant deux ans dans une usine nouvellement mise en route, de fabrication de panneaux de particules de bois liées par une résine polyuréthane à base de MDI. Alors que 214 ouvriers avaient participé à un bilan de départ, 178 avaient bénéficié d'un suivi médical. Parmi les 56 ouvriers travaillant dans les zones à fort risque d'exposition à du MDI liquide ou à son prépolymère, 15 (27 %) avaient déclenché des symptômes asthmatiformes depuis leur prise d'emploi contre 0 des 43 ouvriers se trouvant dans les zones considérées les moins exposées. De plus, dans les zones à forte exposition, 47 % des ouvriers porteurs de salissures cutanées de MDI étaient atteints mais seulement 19 % de ceux qui n'en avaient pas noté. Le travail à proximité du MDI représentait un risque de symptômes asthmatiformes chez les fumeurs et les non fumeurs, contrairement au travail avec le produit fini. Les symptômes d'asthme étaient associés à une obstruction bronchique variable et à la présence d'IgE MDI-albumine humaine mais pas à la présence d'une atopie.

Plusieurs observations d'asthme au MDI ont aussi été rapportées lors de la mise en œuvre de plâtres orthopédiques, chez un orthopédiste [53] et chez des infirmières [54, 55]. Chaque observation était étayée par la posi-

tivité d'un test de provocation bronchique spécifique [54, 55] ou la survenue élective de la crise d'asthme lors de la mise en œuvre du plâtre [53].

En 2008, Hur et al. [56] rapportaient que parmi 58 ouvriers exposés au MDI, dans une usine coréenne fabriquant des garnitures intérieures de voitures en polyuréthanes, 13 (22,4 %) se plaignaient de symptômes respiratoires chronologiquement liés au travail. Un asthme professionnel était confirmé par un test de provocation bronchique chez 5 (8,6 %) de ces sujets et une bronchite à éosinophiles (symptômes évocateurs, absence d'hyperréactivité bronchique, test de provocation spécifique négatif, et éosinophilie de l'expectoration > 3 %) chez 2 sujets. La prévalence des IgG spécifiques était supérieure à celle des IgE et il existait une forte association entre présence de symptômes respiratoires liés au travail et présence d'IgG spécifiques du MDI-albumine humaine. Les auteurs suggéraient l'intérêt du dosage des IgG spécifiques pour prévoir l'apparition de pathologies respiratoires dues au MDI, chez les sujets exposés à cette molécule.

Avec le diisocyanate de naphtalène (NDI), plusieurs cas d'allergie respiratoire professionnelle sont rapportés : par Harries et al. [57], en 1979 chez 3 ouvriers d'une usine de transformation des plastiques – chaque cas était objectivé par un test de provocation bronchique spécifique –, puis par Alexandersson et al. [58] qui signalaient parmi 23 salariés exposés au NDI dans une fabrique de caoutchouc, 5 sujets très symptomatiques dont l'éviction professionnelle avait entraîné une amélioration significative de la fonction respiratoire. Enfin, par Baur et al., en 2001 [59], chez 6 patients qui tra-

vallaient à la production de différents produits en polyuréthane pour 5 d'entre eux et à la fabrication d'élastomères pour la dernière qui présentait, elle, une symptomatologie d'alvéolite allergique extrinsèque ; la responsabilité du NDI était, à chaque fois, attestée par test d'exposition bronchique/respiratoire spécifique.

Des observations d'alvéolite allergique extrinsèque (AAE ou pneumopathie d'hypersensibilité) également décrites, peu fréquentes

En 1980, Zeiss et al. [13] rapportent un cas d'AAE chez un sujet revêtant des tuyaux d'une mousse polyuréthane à base de MDI. Le tableau clinique était caractéristique et des précipitines sériques dirigées contre un conjugué MDI-albumine humaine étaient détectées par double immunodiffusion.

En 1984, Baur et al. [14] citent un cas d'asthme et d'AAE chez un ouvrier non atopique qui devait occasionnellement pulvériser une mixture de MDI et de polyol pour produire une mousse polyuréthane destinée à l'emballage. Le test de provocation bronchique spécifique avait entraîné une réponse asthmatique immédiate suivie, 3 à 6 heures plus tard, d'un malaise général avec fièvre et hyperleucocytose alors que la capacité vitale (CV) et la capacité de diffusion étaient significativement altérées.

En 1993, Vandenplas et al. [6] publiaient 8 observations d'AAE prouvées par un test d'exposition respiratoire spécifique, dans une usine fabriquant des profilés faits de particules de bois liées par une résine à base de MDI.

En 1996, Simpson et al. [60] rapportaient la survenue d'une épidémie dans une usine qui fabriquait des accessoires pour l'industrie automobile dans les deux mois qui avaient suivi l'introduction d'un prépolymère diisocyanate, le 1,3-bis(isocyanatométhyl)cyclohexane ou BIC, censé être moins volatile que les monomères diisocyanates ; 23 des 34 ouvriers qui travaillaient habituellement au procédé de moulage par injection avaient présenté des symptômes respiratoires ou généraux. Les ouvriers avaient à pulvériser un toner contenant le BIC sur les moules. Malgré le reflux de l'aérosol ainsi pulvérisé dans la zone respiratoire de l'opérateur, le port de visières n'avait été mis en place que plusieurs mois après les premiers symptômes. Ces visières qui étaient portées lorsqu'avait eu lieu l'étude en entreprise, étaient rapidement souillées par l'aérosol et devaient être très souvent essuyées... Des manifestations cliniques d'alvéolite allergique extrinsèque (fièvre, hyperleucocytose, anomalies radiographiques) étaient le fait de 9 sujets et 13 salariés avaient soit une hyperréactivité bronchique aspécifique lors du test à la méthacholine soit une réversibilité significative lors de la prise de bronchodilatateurs. L'emploi du prépolymère avait été stoppé 6 mois après la survenue des premiers symptômes.

En 1997, Buick et al. [61] publiaient une observation d'asthme et d'alvéolite concomitantes, mise sur le compte du triisocyanate de triphénylméthane entrant dans la composition d'un adhésif durci à froid destiné à coller du caoutchouc sur du métal. La responsabilité de l'isocyanate n'était pas documentée.

En 2003, Germanaud et al. [15] signalent une observation avec le diisocyanate d'isophorone, chez le contremaître d'un atelier fabriquant des mousses et peintures polyuréthannes. Quelques heures après son intervention sur une préparation où l'isocyanate était du diisocyanate d'isophorone, était survenue une symptomatologie caractéristique d'alvéolite allergique extrinsèque, confirmée par TDM, lavage broncho-alvéolaire et biopsie pulmonaire. La simple traversée de l'atelier de fabrication des peintures aux isocyanates lors du retour dans l'entreprise avait entraîné de nouvelles manifestations cliniques et la ré-hospitalisation.

Avec d'autres molécules employées dans la fabrication des matières plastiques

Plusieurs cas d'asthme professionnel ont été rapportés :

- L'azodicarbonamide est un additif utilisé dans la mise en œuvre des matières plastiques comme agent gonflant ou porogène. La substance présentée en poudre, se décompose par chauffage en libérant différents gaz dont du CO₂ permettant l'expansion de nombreux polymères.

Des sensibilisations cutanées et des asthmes professionnels sont rapportées parmi les ouvriers travaillant à sa fabrication [62 à 64] mais aussi lors de son emploi comme agent gonflant dans la fabrication des matières plastiques sous forme d'observations isolées, objectivées par test de provocation bronchique [65, 66].

En 1987, Whitehead et al. [67] rapportaient dans une étude transversale concernant 227 employés d'une usine de moulage de plastiques de nombreuses plaintes associées à l'emploi d'azodicarbonamide. Lors du moulage de la résine par injection était observé un excès de symptômes aux postes de moulage par injection, concernant l'irritation des muqueuses oculaires, du nez et de la gorge, la toux et la perception de sibilances. En particulier, sibilances, oppression thoracique et symptômes de bronchite chronique étaient fortement associés aux postes de moulage par injection (*figure 4*) pendant les périodes où l'azodicarbonamide était employé. Les auteurs concluaient à la responsabilité de l'azodicarbonamide lui-même ou de ses produits de dégradation formés pendant le procédé de mise en œuvre ou encore à d'autres agents, non identifiés, présents uniquement lors du moulage par injection avec emploi d'azodicarbonamide.

- Un dérivé pipéridinyl chlorothiazide, stabilisant de couleurs des polymères, a été à l'origine d'une épidémie d'asthmes professionnels dans une usine du secteur plastique, entraînant en moins de 2 ans la survenue d'un asthme professionnel chez 18 des 200 sujets de l'usine (Breysens et al. cités par Vanoirbeek et al. [68]) bien que le produit ait été fourni sous forme de granulés encapsulés. L'asthme était étayé par prick-tests réalisés avec le produit et par test de provocation bronchique spécifique.

- ...

DIAGNOSTIC EN MILIEU DE TRAVAIL

Diagnostic positif

Dans l'allergie respiratoire professionnelle, l'interrogatoire est la phase essentielle du diagnostic.

La symptomatologie respiratoire survient après un intervalle libre de quelques semaines à plusieurs années mais peut aussi apparaître dans les heures qui suivent une exposition particulièrement importante, par exemple une projection accidentelle d'un solvant contenant un diisocyanate [69] ou d'un anhydride d'acides. Ailleurs, il s'agit de la réactivation d'un asthme atopique, connu et guéri ou parfaitement équilibré, dont la chronologie devient professionnelle [39].

L'asthme se traduit par de la toux, une dyspnée sibilante ou une sensation d'oppression thoracique paroxystiques, survenant au travail ou la nuit ; ailleurs, il s'agit d'une gêne respiratoire progressivement croissante au long de la semaine de travail.

Les symptômes bronchiques peuvent être isolés ou accompagnés de signes d'irritation oculo-nasale qui ont précédé l'asthme et témoignent du caractère irritant de l'atmosphère de travail. Ailleurs, ce sont des signes caractéristiques d'une rhinite et/ou d'une conjonctivite allergiques qui précèdent ou accompagnent l'asthme.

Les paroxysmes sont améliorés lors des congés hebdomadaires et annuels mais une période d'éviction de plusieurs semaines est parfois nécessaire à une amélioration clinique significative. La ré-exposition est toujours suivie de rechute.

La spirométrie de pointe, réalisée par le sujet lui-même, 4 à 6 fois par jour, au travail et pendant les périodes de repos, objective la présence de manifestations bronchiques liées au travail : altération progressive des débits tout au long de la semaine de travail ou encore obstruction paroxystique répétée chaque jour de travail [36].

La survenue d'un malaise général, de fièvre, de douleurs musculaires, accompagnant dyspnée et toux et survenant plusieurs heures après le travail, fait évoquer une pneumopathie d'hypersensibilité [60, 61]. Ailleurs,

c'est une bronchite fébrile, qu'un traitement antibiotique semblait avoir guéri et qui récidive à la reprise du travail, qui traduit l'alvéolite allergique extrinsèque [60].

Diagnostic étiologique

C'est bien sûr la connaissance du procédé de travail mettant en œuvre des matières plastiques, la connaissance des produits manipulés et surtout de la façon dont ils sont manipulés qui permettent d'envisager une étiologie.

Dans le secteur des matières plastiques, de très nombreux produits en présence sont susceptibles d'être responsables d'une allergie respiratoire professionnelle ou encore d'un asthme aux irritants et la première approche est d'apprécier le ou lesquels des produits en présence sont manipulés sous forme pulvérulente ou liquidienne (monomères, catalyseurs, adjuvants), lors des opérations de pesées, transvasements, mélangeages.

Il s'agira également de préciser les mélanges qui sont transformés et par quel procédé ; les niveaux d'élévation de température atteints lors du procédé de transformation afin de savoir si la libération du monomère ou des adjuvants est à prendre en compte. Il faudra aussi préciser si les travaux de finition peuvent représenter un risque respiratoire (perçage, ponçage, ébarbage...).

Une enquête est donc à mener auprès de l'employeur, puis des fabricants, sur les produits manipulés et leurs différents composants, sur le produit formé lors de leur mise en œuvre. Les très nombreux produits commerciaux habituellement employés et leur changement fréquent compliquent la tâche.

Des fiches de données de sécurité (FDS) établies par les fabricants sont en principe à disposition de l'employeur et/ou du médecin du travail qui en fait la demande. Les informations qu'elles contiennent sont cependant de qualité variable et la collaboration avec des organismes tels l'INRS ou les centres anti-poisons est indispensable.

Le plus souvent, plusieurs des produits en présence peuvent être en cause et rapporter les symptômes à l'un d'eux peut être très difficile.

DIAGNOSTIC EN MILIEU SPÉCIALISÉ

Diagnostic positif

Rhinite : rhinoscopie afin d'examiner la muqueuse nasale ; examen endoscopique des fosses nasales qui permet également de rechercher d'éventuelles lésions associées : polypes, perforation de la cloison nasale ou tumeur ; TDM si on veut mettre en évidence d'éven-

tuelles complications sinusiennes, voire une pathologie tumorale associée.

Asthme : EFR comprenant la mesure des volumes et débits maximaux pulmonaires, des tests pharmacodynamiques (mesure de la réactivité bronchique aspécifique, réversibilité d'une obstruction bronchique sous béta2mimétiques) à la recherche d'un profil fonctionnel d'asthme.

Alvéolite : radiographie pulmonaire ; TDM avec étude haute résolution montrant des infiltrats irréguliers en verre dépoli, typiquement en mosaïque, dans les formes aiguës et subaiguës, des images réticulaires, kystiques ou des images d'emphysème associées à des zones de rétraction avec bronchectasies dans les formes chroniques ; fibroscopie bronchique avec lavage bronchiolo-alvéolaire, à la recherche d'une alvéolite lymphocytaire.

Recherche d'un terrain atopique : antécédents d'asthme, de rhinite allergique ; tests cutanés réaginniques avec les pneumallergènes de l'environnement domestique et les pollens ; tests allergologiques sérologiques tels le dosage des IgE totales, le Phadiatop, le CLA 30 pneumallergènes (ou test multiallergènes : sérologie recherchant la présence d'IGE spécifiques d'un mélange de 30 pneumallergènes).

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Tests immunologiques

Tests cutanés réaginniques au produit incriminé, sous forme de « prick-tests ».

Ils ne sont pas de pratique habituelle dans le diagnostic étiologique de l'asthme professionnel dû aux composants des plastiques.

Tests in vitro : ils détectent les IgE spécifiques circulantes. Les techniques les plus fréquemment utilisées sont le RAST (*radio-allergo-sorbent test*) et les techniques EIA (*enzyme immunoassay*).

Avec ces techniques, des réactifs disponibles dans le commerce existent pour certains isocyanates (TDI, MDI et HDI) et pour certains anhydrides d'acides (anhydrides phtalique et trimellitique, anhydrides maléique, hexahydrophthalique et méthyltétrahydrophthalique) ainsi que pour le formaldéhyde.

La présence d'IgE spécifiques traduit la sensibilisation de l'organisme à l'allergène testé que le sujet exposé soit symptomatique ou non.

Recherche de précipitines sériques – d'anticorps précipitants – IgG, soit par la méthode classique de double diffusion d'Ouchterlony, soit par la technique ELISA (*enzyme-linked-immunosorbent assay*), dans l'alvéolite mais aussi dans l'asthme professionnel. Leur présence est un marqueur d'exposition dans l'asthme. Ces IgG sont également retrouvées chez des sujets exposés, indemnes de tout symptôme clinique d'alvéolite. Leur recherche n'est toutefois pas de pratique courante dans les affections respiratoires allergiques dues aux produits chimiques.

Tests d'exposition spécifique

Le principe consiste à reproduire la réaction syndromique, en présence de l'allergène.

Test de provocation nasale (TPN)

Test qui cherche à reproduire la symptomatologie de rhinite allergique, par la mise en contact de l'allergène avec la muqueuse nasale. L'obstruction nasale est alors mesurée par rhinomanométrie.

Ce test est intéressant quand une rhinite est présente et qu'il n'existe pas de test immunologique disponible. Il en est ainsi avec les amines aliphatiques, et avec les diisocyanates, quand il existe une rhinite allergique (ce qui est très rare) et que la recherche d'IgE spécifiques est négative (ce qui est fréquent)..., avec le formaldéhyde...

Test de provocation bronchique

Dans l'asthme, ce test réalisé chez un sujet hospitalisé – il s'agit d'une procédure lourde qui n'est pas sans danger – permet de confirmer le diagnostic, d'identifier l'agent responsable. La technique consiste à reproduire le geste professionnel dans un espace clos ou à faire inhaler des doses déterminées d'allergène. Il existe 3 types de réponses bronchiques à type de chute du VEMS : immédiate, retardée et double. Positif, le test de provocation bronchique apporte la preuve de la responsabilité de l'agent testé.

Dans le cadre de la recherche de l'agent responsable d'un asthme professionnel dans le secteur des plastiques, il est en fait rarement pratiqué, son indication étant réservée soit pour départager la responsabilité de plusieurs allergènes professionnels dans la situation où le remplacement de la molécule en cause est envisageable pour permettre le maintien au poste de travail, soit pour mettre en évidence la responsabilité d'un nouvel allergène professionnel, non encore décrit.

Test de provocation respiratoire

C'est le meilleur moyen de montrer que l'affection est une alvéolite allergique et que l'antigène testé en est

responsable. Il n'est toutefois pas recommandé car sa technique et ses résultats ne sont pas standardisés. Il n'est à réaliser qu'en milieu hospitalier et uniquement en cas de doute diagnostique.

Sa positivité entraîne un syndrome grippal qui peut persister plusieurs jours. Des modifications des EFR sont inconstantes.

Deux procédures sont possibles pour confirmer la positivité du test : soit procédure lourde avec fibroscopie bronchique et LBA à la recherche d'une réponse neutrophilique, soit procédure plus légère avec observation d'une polypnée et d'une fièvre associées à une modification de la formule sanguine avec neutrophilie et lymphopénie.

En pratique, dans la rhinite et l'asthme professionnels :

- Le diagnostic est fait sur la constatation d'une symptomatologie de rhinite et/ou d'asthme, chronologiquement liée :
 - à la présence sur le lieu de travail : asthme atopique devenu symptomatique en présence de l'atmosphère irritante de l'atelier ou exposition intense, répétée, à différents irritants (projections d'anhydrides d'acides, d'isocyanates, d'acrylates, formaldéhyde...) ou encore syndrome de Brooks, en rapport avec une exposition massive, accidentelle...
 - ou à certaines opérations de travail : mise en œuvre de résines polyuréthannes faisant intervenir diisocyanates, et/ou prépolymères d'isocyanates, mise en œuvre de résines acryliques ou polyester, fabrication de plexiglas, mise en œuvre de résines époxydiques, manipulations d'anhydrides d'acides, d'amines aliphatiques, de diisocyanates ou de leurs prépolymères, thermosoudage de polyéthylène, de polypropylène, usinage de matériaux à base de méthacrylate déjà curé, de résine époxydique déjà curée, de PVC.
- La positivité des tests immunologiques, lorsqu'ils sont praticables, permet de rapporter l'affection à la molécule pour laquelle le test est positif.
Dans les autres cas, s'il existe une rhinite, un test nasal peut être tenté.
- En France, la reconnaissance médico-légale de la rhinite et de l'asthme est d'ailleurs obtenue sur ces seuls critères d'exposition à un sensibilisant et de chronologie compatible avec toutefois la nécessité de faire la preuve de l'asthme par un résultat fonctionnel respiratoire.

ÉVOLUTION

La rhinite allergique professionnelle favorise les infections loco-régionales si l'exposition est poursuivie. Quand elle est le premier signe de la sensibilisation respiratoire, elle peut rester isolée ou bien, après quelques semaines à plusieurs années, se compliquer d'un asthme professionnel qui en est la complication majeure. La guérison de la rhinite prévient l'apparition de l'asthme professionnel.

L'évolution de l'asthme professionnel dépend de la durée d'exposition, du retard à faire le diagnostic, de l'importance de l'obstruction bronchique lors du diagnostic, et aussi bien sûr du devenir professionnel du sujet après le diagnostic : éviction, reclassement permettant une réduction de l'exposition ou poursuite inchangée de l'exposition.

Après éviction, la guérison est possible mais la persistance d'une maladie asthmatique de gravité variable est très fréquente.

L'évolution de l'alvéolite allergique extrinsèque, dans les formes aiguës ou subaiguës, peut se faire vers la guérison ou la stabilisation après l'éviction de l'agent responsable.

PRÉVENTION

Prévention médicale

À l'embauchage, on évitera d'affecter aux postes les plus pollués les asthmatiques symptomatiques et les sujets porteurs d'une affection respiratoire chronique. Le travail dans le secteur des plastiques expose en effet à un concentré d'irritants respiratoires.

Les conditions habituelles du travail dans le secteur des matières plastiques peuvent poser problème aux asthmatiques ou aux sujets porteurs d'une rhinite allergique ou d'une polyposé naso-sinusienne, en raison du port d'EPI.

L'interrogatoire et les explorations fonctionnelles respiratoires (ou la courbe débit-volume) permettront de dépister ces pathologies. L'atopie ne représente pas un facteur de risque de sensibilisation aux produits chimiques entrant dans la composition des peintures ; toutefois les sujets atopiques, porteurs d'une hyperréactivité bronchique aspécifique, risquent de déclencher un asthme atopique, en particulier lors d'un contact accidentel, projection ou déversement d'un produit irritant pour les voies respiratoires.

La pratique de tests cutanés d'atopie à l'embauche est toutefois à proscrire.

Lors du suivi médical annuel en raison du risque chimique, l'interrogatoire recherchera des manifestations oculo-naso-bronchiques, la confirmation d'une bonne tolérance au port d'EPI, l'auscultation recherchera des râles sibilants et l'EFR un syndrome obstructif.

Prévention technique [29]

Privilégier la protection collective mettant en place, sous réserve de faisabilité technique, les actions suivantes :

- Substitution des produits allergisants par d'autres, moins sensibilisants ; utiliser les matières premières sous

forme de pastilles/granulés au lieu de poudre ou utiliser les produits sensibilisants sous forme encapsulée si disponible.

- Travailler en vase clos ; automatisation des processus avec isolation des opérateurs.
- Encoffrer et capter efficacement au plus près de la source d'émission de polluants (notamment sur appareils de broyage et mélangeage ainsi qu'aux postes d'usinage, à l'ouverture et au transvasement des conteneurs, mettre en place un système de canne aspirante directement dans les conteneurs lors des transvasements).
- Limiter l'accumulation de dépôts de poussières par des nettoyages fréquents par aspiration.
- Bonne ventilation générale des ateliers et des locaux de stockage avec un apport d'air de compensation suffisant et de manière à limiter les courants d'air.
- Respecter les VLEP (valeurs limites d'exposition professionnelle).
- Former et informer les salariés.

La protection individuelle est à utiliser en complément. Elle se matérialise par le port d'appareils de protection respiratoire, généralement filtrants de type P2 ou P3, avec éventuelle adaptation selon la toxicité et la concentration dans l'atmosphère de travail ; mais aussi par le port de vêtements de protection protégeant des salissures cutanées ; en effet, la peau est une des voies de pénétration des diisocyanates organiques dans l'organisme, dont l'importance repose sur des arguments de plus en plus solides [70] ; une douche après chaque poste est conseillée.

RÉPARATION

La rhinite et l'asthme objectivé par EFR, tout comme la pneumopathie d'hypersensibilité, sont réparés au titre du tableau du régime général (TRG) de la Sécurité sociale :

- n° 62 « Affections professionnelles provoquées par les isocyanates organiques » lorsque la rhinite et l'asthme leur sont rapportés ;
- n° 66 « Rhinite et asthmes professionnels » lorsqu'ils sont rapportés aux anhydrides d'acides, à l'isophorone diamine et à l'azodicarbonamide ;
- n° 43 « Affections provoquées par l'aldéhyde formique et ses polymères » lorsque celui-ci est en cause ;
- n° 49 bis « Affections provoquées par les amines aliphatiques, les éthanolamines ou l'isophoronediamine » quand des amines aliphatiques sont en cause,
- n° 82 « Affections provoquées par le méthacrylate de méthyle » quand ils lui sont rapportés ;
- n° 15 bis « Affections de mécanisme allergique provoquées par les amines aromatiques, leurs sels, leurs dérivés notamment hydroxylés, nitrés, nitrosés, ... » quand ils sont rapportés aux amines aromatiques.

L'alvéolite due aux anhydrides d'acides (anhydrides

phthalique et trimellitique) est réparée au titre du tableau n° 66 bis « Pneumopathies d'hypersensibilité ».

Pour la rhinite et l'asthme, le délai de prise en charge est de 7 jours ; pour l'alvéolite, il est de 30 jours dans ses formes aiguë et subaiguë. Le délai de prise en charge est de 3 ans dans la forme chronique de l'alvéolite pour les isocyanates (TRG n° 62) et de 15 ans pour la fibrose pulmonaire liées aux anhydrides d'acides (TRG n° 66 bis).

Quand le délai de prise en charge des affections inscrites aux tableaux est dépassé, la reconnaissance du caractère professionnel est du ressort du Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP).

Si l'asthme survient au décours immédiat d'une exposition intense à différents irritants, une déclaration en accident du travail peut être effectuée.

Dans les autres cas, tel l'asthme aux irritants survenant sans exposition accidentelle évidente, la reconnaissance de la maladie professionnelle est du ressort du CRRMP.

Points à retenir

L'atteinte respiratoire est due à certains constituants des plastiques, lors de leur manipulation sous forme pulvérulente ou liquide à l'occasion de pesées, mélangeages, transvasements, mais aussi à l'occasion de procédés de transformation des matières plastiques qui s'accompagnent d'une élévation de température suffisante pour entraîner un début de décomposition de la résine.

L'environnement de travail, qui est souvent un concentré d'irritants respiratoires, joue également un rôle important pouvant être à l'origine du déclenchement ou de la réactivation d'un asthme atopique, de la survenue d'un asthme aux irritants.

Un mécanisme immunoallergique IgE-dépendant est en cause, au moins en partie pour quelques unes des molécules incriminées (anhydrides d'acides surtout, diisocyanates organiques à moindre degré...). Pour les autres produits chimiques impliqués, le mécanisme des rhinites et des asthmes n'est pas connu.

Le diagnostic étiologique peut être difficile en dehors des cas où un geste de travail particulier déclenche électivement les symptômes. Souvent, seule la positivité de tests immunologiques, s'ils sont praticables, permet de rapporter l'affection à une molécule donnée.

L'atopie n'est pas un facteur favorisant mais les conditions habituelles du travail dans le secteur des matières plastiques peuvent poser problème aux asthmatiques ou aux sujets porteurs d'une rhinite allergique ou d'une polyposse naso-sinusienne, en raison du port d'EPI ou de la présence d'irritants.

La prévention technique est essentielle et consiste en une réduction de l'exposition aux différents produits chimiques en présence.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] MAIRESSE M, PETIT JM, CHERON J, FALCY M - Produits de dégradation thermique des matières plastiques. Note documentaire ND 2097. *Hyg Secur Trav. Cah Notes Doc.* 1999 ; 174 : 47-57.
- [2] ROSENBERG N - Affections respiratoires professionnelles allergiques chez les peintres. Fiche d'allergologie-pneumologie professionnelle TR 43. *Doc Méd Trav.* 2008 ; 114 : 273-84.
- [3] ROSENBERG N - Allergie respiratoire professionnelle aux anhydrides d'acide. Fiche d'allergologie-pneumologie professionnelle TR 34. *Doc Méd Trav.* 2005 ; 101 : 79-87.
- [4] BAUR X, DEWAIR M, FRUHMANN G - Detection of immunologically sensitized isocyanates workers by RAST and intracutaneous skin tests. *J Allerg Clin Immunol.* 1984 (a) ; 73 (5 Pt 1) : 610-18.
- [5] BAUR X - Immunologic cross-reactivity between different albumin-bound isocyanates. *J Allerg Clin Immunol.* 1983 ; 71 (2) : 197-205.
- [6] VANDENPLAS O, MALO JL, DUGAS M, CARTIER A ET AL - Hypersensitivity pneumonitis-like reaction among workers exposed to diphenylmethane diisocyanate (MDI). *Am Rev Respir Dis.* 1993 ; 147 (2) : 338-46.
- [7] ROSENBERG N - Syndrome de Brooks. Asthmes induits par les irritants. Fiche d'allergologie-pneumologie professionnelle TR 25. *Doc Méd Trav.* 2000 ; 82 : 153-58.
- [8] DESCHAMPS F, PREVOST A, LAVAUD F, KOCHMAN S - Mechanisms of occupational asthma induced by isocyanates. *Ann Occup Hyg.* 1998 ; 42 (1) : 33-36.
- [9] MAPP CE, BOSCHETTO P, MIOTTO D, DE ROSA E - Asthma induced by isocyanates: a model of IgE-independent asthma. *Acta Biomed.* 2005 ; 76 (Suppl 2) : 15-19.
- [10] ROSENBERG N - Allergies respiratoires aux acrylates, méthacrylates et cyanoacrylates. Fiche d'allergologie-dermatologie professionnelle TR 28. *Doc Méd Trav.* 2001 ; 88 : 411-18.
- [11] PONS-LEBEAU F - Hypersensibilité au formaldéhyde : mécanisme d'action. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 2007 ; 47 (3) : 139-43.
- [12] CHARLES J, BERNSTEIN A, JONES B, JONES DJ ET AL - Hypersensitivity pneumonitis after exposure to isocyanates. *Thorax.* 1976 ; 31 (2) : 127-36.
- [13] ZEISS CR, KANELLAKES TM, BELLONE JD, LEVITZ D ET AL - Immunoglobulin E-mediated asthma and hypersensitivity pneumonitis with precipitating anti-hapten antibodies due to diphenylmethane diisocyanate (MDI) exposure. *J Allergy Clin Immunol.* 1980 ; 65 (5) : 347-52.
- [14] BAUR X, DEWAIR M, RÖMMELT H - Acute airway obstruction followed by hypersensitivity pneumonitis in an isocyanates (MDI) worker. *J Occup Med.* 1984 ; 26 (4) : 285-87.
- [15] GERMAUD J, PROFFIT V, JANVOIE B, LEMARIE E ET AL - Pneumopathie d'hypersensibilité aux isocyanates. Reconnaissance en maladie professionnelle. *Rev Mal Respir.* 2003 ; 20 (3) : 443-49.
- [16] NIELSEN J, WELINDER H, BENSRYD I, RYLANDER L ET AL - Ocular and airway symptoms related to organic acid anhydride exposure - a prospective study. *Allergy.* 2006 ; 61 (6) : 743-49.
- [17] FAWCETT IW, TAYLOR AJ, PEPYS J - Asthma due to inhaled chemical agents - epoxy resin systems containing phthalic acid anhydride, trimellitic acid anhydride and triethylene tetramine. *Clin Allergy.* 1977 ; 7 (1) : 1-14.
- [18] ALEVA RM, AALBERS R, KOËTER GH, DE MONCHY JG - Occupational asthma caused by hardener containing an aliphatic and a cycloaliphatic diamine. *Am Rev Respir Dis.* 1992 ; 145 (5) : 1217-18.
- [19] LUO JC, KUO HW, CHENG TJ, CHANG MJ - Pulmonary function abnormality and respiratory tract irritation symptoms in epichlorohydrin-exposed workers in Taiwan. *Am J Ind Med.* 2003 ; 43 (4) : 440-46.
- [20] HANNU T, FRILANDER H, KAUPPI P, KUULIALA O ET AL - IgE-mediated occupational asthma from epoxy resin. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009 ; 148 (1) : 41-44.
- [21] LAFON D, GARNIER R - Toxicité des produits de dégradation thermique des matières plastiques. Encyclopédie médico-chirurgicale. Toxicologie, pathologie professionnelle 16-541-C-10. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2008 : 12 p.
- [22] WARD MJ, DAVIES D - Asthma due to grinding epoxy resin cured with phthalic anhydride. *Clin Allergy.* 1983 ; 13 (2) : 165-68.
- [23] HERBERT FA, ORFORD R - Pulmonary hemorrhage and edema due to inhalation of resins containing tri-mellitic anhydride. *Chest.* 1979 ; 76 (5) : 546-51.
- [24] KROLL DA, MORRIS MD, NORTON ML - Hazards of laser degradation of methylmethacrylate. *Anesthesiology.* 1984 ; 61 (1) : 115-16.
- [25] BURGESS KR - Thermal degradation products from an ethylene methacrylic acid copolymer; partial metal salt as the cause of industrial bronchitis. *J Occup Med.* 1987 ; 29 (9) : 752-53.
- [26] MOSCATO G, BISCALDI G, COTTICA D, PUGLIESE F ET AL - Occupational asthma due to styrene: two case reports. *J Occup Med.* 1987 ; 29 (12) : 957-60.
- [27] HAYES JP, LAMBOURN L, HOPKIRK JA, DURHAM SR ET AL - Occupational asthma due to styrene. *Thorax.* 1991 ; 46 (5) : 396-97.
- [28] ÖNER F, MÜNGAN D, NUMANOGLU N, DEMIRELY Y - Occupational asthma in the furniture industry: is it due to styrene? *Respiration.* 2004 ; 71 (4) : 336-41.
- [29] FARHI R, MOREL C, CHERON J - Matières plastiques et adjuvants. Hygiène et sécurité. 3^e édition. ED 638. Paris : INRS ; 2006 : 231 p.
- [30] FRONEBERG B, JOHNSON PL, LANDRIGAN PJ - Respiratory illness caused by overheating of polyvinyl chloride. *Br J Ind Med.* 1982 ; 39 (3) : 239-43.
- [31] NIELSEN J, FAHRAEUS C, BENSRYD I, ÅKESSON B ET AL - Small airways function in workers processing polyvinylchloride. *Int Arch Occup Environ Health.* 1989 ; 61 (7) : 427-30.
- [32] MUNOZ X, CRUZ MJ, ALBANELL M, MORELL F - Asma ocupacional en envasadores de alimentos. *Arch Bronconeumol.* 2003 ; 39 (7) : 324-26.
- [33] LEE HS, YAP J, WANG YT, LEE CS ET AL - Occupational asthma due to unheated polyvinylchloride resin dust. *Br J Ind Med.* 1989 ; 46 (11) : 820-22.
- [34] BASER ME, TOCKMAN MS, KENNEDY TP - Pulmonary function and respiratory symptoms in polyvinylchloride fabrication workers. *Am Rev Respir Dis.* 1985 ; 131 (2) : 203-08.
- [35] ERNST P, DE GUIRE L, ARMSTRONG B, THÉRIAULT G - Obstructive and restrictive ventilatory impairment in polyvinylchloride fabrication workers. *Am J Ind Med.* 1988 ; 14 (3) : 273-79.
- [36] LEE HS, NG TP, NG YL, PHOON WH - Diurnal variation in peak expiratory flow rate among polyvinylchloride compounding workers. *Br J Ind Med.* 1991 ; 48 (4) : 275-78.
- [37] SKERFVING S, ÅKESSON B, SIMONSSON BG - "Meat wrappers' asthma" caused by thermal degradation products of polyethylene. *Lancet.* 1980 ; 1 (8161) : 211.
- [38] NORDMAN H, KESKINEN H, TUUPURAINEN M - Formaldehyde asthma - rare or overlooked? *J Allergy Clin Immunol.* 1985 ; 75 (1 Pt 1) : 91-99.
- [39] GANNON PF, BURGE PS, BENFIELD GF - Occupational asthma due to polyethylene shrink wrapping (paper wrapper's asthma). *Thorax.* 1992 ; 47 (9) : 759.
- [40] ROBINSON HE, CINKOTAI FF, FLINDT ML, WHITAKER CJ - The effects of fumes from the thermal degradation of polythene on health. *Ann Occup Hyg.* 1982 ; 25 (3) : 291-98.
- [41] TEYSSIER-COTTE C, FAURE MH, PEPIN E, VAYTET P ET AL - Produits de décomposition thermique du polyéthylène et pathologies laryngées. *Arch Mal Prof.* 1993 ; 54 (1) : 1-4.
- [42] MALO JL, CARTIER A, PINEAULT L, DUGAS M ET AL - Occupational asthma due to heated polypropylene. *Eur Respir J.* 1994 ; 7 (2) : 415-17.
- [43] BURGE PS, HARRIES HG, LAM WK, O'BRIEN IM ET AL - Occupational asthma due to formaldehyde. *Thorax.* 1985 ; 40 (4) : 255-60.
- [44] SCHOENBERG JB, MITCHELL CA - Airway disease caused by phenolic (phenol-

formaldehyde) resin exposure. *Arch Environ Health*. 1975 ; 30 (12) : 574-77.

[45] **PIMENTEL JC** - A granulomatous lung disease produced by bakelite. A clinic-pathologic and experimental study. *Am Rev Respir Dis*. 1973 ; 108 (6) : 1303-10.

[46] **LONGLEY EO** - Methane diisocyanate: a respiratory hazard? *Arch Environ Health*. 1964 ; 8: 898.

[47] **TANSER AR, BOURKE MP, BLANDFORD AG** - Isocyanate asthma: respiratory symptoms caused by diphenylmethane di-isocyanate. *Thorax*. 1973 ; 28 (5) : 596-600.

[48] **LISS GM, BERNSTEIN DI, MOLLER DR, GALLAGHER JS ET AL.** - Pulmonary and immunologic evaluation of foundry workers exposed to methylene diphenyl diisocyanate (MDI). *J Allergy Clin Immunol*. 1988 ; 82 (1) : 55-61.

[49] **BERNSTEIN DI, KORBEE L, STAUDER T, BERNSTEIN JA ET AL.** - The low prevalence of occupational asthma and antibody-dependent sensitization to diphenylmethane diisocyanate in a plant engineered for minimal exposure to diisocyanates. *J Allergy Clin Immunol*. 1993 ; 92 (3) : 387-96.

[50] **LITTORIN M, RYLANDER L, SKARPING G, DALENE M ET AL.** - Exposure biomarkers and risk from gluing and heating of polyurethane: a cross sectional study of respiratory symptoms. *Occup Environ Med*. 2000 ; 57 (6) : 396-405.

[51] **LITTORIN M, WELINDER H, SKARPING G, DALENE M ET AL.** - Exposure and nasal inflammation in workers heating polyurethane. *Int Arch Occup Environ Health*. 2002 ; 75 (7) : 468-74.

[52] **PETSONK EL, WANG ML, LEWIS DM, SIEGEL PD ET AL.** - Asthma-like symptoms in wood product plant workers exposed to methylene diphenyl diisocyanate. *Chest*. 2000 ; 118 (4) : 1183-193.

[53] **TANAKA Y, SATOH F, KOMATSU T, MUTO H ET AL.** - A case of suspected occu-

pational asthma in an orthopedist, due to cast material containing MDI. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1994 ; 32 (6) : 606-09 (résumé).

[54] **SOMMER BG, SHERSON DL, KJOLLER H, HANSEN I ET AL.** - Asthma caused by methylene-diphenyl-diisocyanate cast in a nurse. *Ugeskr Laeger*. 2000 ; 162 (4) : 505-06 (résumé).

[55] **DONNELLY R, BUICK JB, MACMAHON J** - Occupational asthma after exposure to plaster casts containing methylene diphenyl diisocyanate. *Occup Med*. 2004 ; 54 (6) : 432-34.

[56] **HUR GY, KOH DH, CHOI SJ, PARK HJ, ET AL.** - Clinical and immunologic findings of methylene diphenyl diisocyanate-induced occupational asthma in a car upholstery factory. *Clin Exp Allergy*. 2008 ; 38 (4) : 586-93.

[57] **HARRIES MG, BURGE PS, SAMSON M, TAYLOR AJ ET AL.** - Isocyanate asthma: respiratory symptoms due to 1,5-naphthylene diisocyanate. *Thorax*. 1979 ; 34 (6) : 762-66.

[58] **ALEXANDERSSON R, GUSTAFSSON P, HEDENSTIERNA G, ROSEN G** - Exposure to naphthalene-diisocyanate in a rubber plant: symptoms and lung function. *Arch Environ Health*. 1986 ; 41 (2) : 85-89.

[59] **BAUR X, CHEN Z, MARCZYNSKI B** - Respiratory diseases caused by occupational exposure to 1,5-naphthalene-diisocyanate (NDI): Results of workplace-related challenge tests and antibody analysis. *Am J Ind Med*. 2001 ; 39 (4) : 369-72.

[60] **SIMPSON C, GARABRANT D, TORREY S, ROBINS T ET AL.** - Hypersensitivity pneumonitis-like reaction and occupational asthma associated with 1,3-bis (isocyanatomethyl) cyclohexane pre-polymer. *Am J Ind Med*. 1996 ; 30 (1) : 48-55.

[61] **BUICK JB, TODD GR** - Concomitant alveolitis and asthma following exposure to triphenylmethane triisocyanate. *Occup Med*. 1997 ; 47 (8) : 504-06.

[62] **FERRIS BG JR, PETERS JM, BURGESS WA, CHERRY RB** - Apparent effect of azodicarbonamide on the lungs. A preliminary report. *J Occup Med*. 1977 ; 19 (6) : 424-25.

[63] **SLOVAK AJ** - Occupational asthma caused by a plastics blowing agent, azodicarbonamide. *Thorax*. 1981 ; 36 (12) : 906-09.

[64] **KIM CV, CHO JH, LEE JH, RYU JS ET AL.** - Occupational asthma due to azodicarbonamide. *Yonsei Med J*. 2004 ; 45 (2) : 325-29.

[65] **MALO JL, PINEAU L, CARTIER A** - Occupational asthma due to azobisformamide. *Clin Allergy*. 1985 ; 15 (3) : 261-64.

[66] **NORMAND JC, GRANGE F, HERNANDEZ C, GANAY A ET AL.** - Occupational asthma after exposure to azodicarbonamide: report of four cases. *Br J Ind Med*. 1989 ; 46 (1) : 60-62.

[67] **WHITEHEAD LV, ROBINS TG, FINE LJ, HANSEN DJ** - Respiratory symptoms associated with the use of azodicarbonamide foaming agent in a plastics injection molding facility. *Am J Ind Med*. 1987 ; 11 (1) : 83-92.

[68] **VANOIRBEEK JA, MANDERVELT C, CUNNINGHAM AR, HOET PH ET AL.** - Validity of methods to predict the respiratory sensitizing potential of chemicals: A study with a piperidinyl chlorotriazine derivative that caused an outbreak of occupational asthma. *Toxicol Sci*. 2003 ; 76 (2) : 338-46.

[69] **LEROYER C, PERFETTI L, CARTIER A, MALO JL** - Can reactive airways dysfunction syndrome (RADS) transform into occupational asthma due to "sensitisation" to isocyanates? *Thorax*. 1998 ; 53 (2) : 152-53.

[70] **BELLO D, HERRICK CA, SMITH TJ, WOSKIE SR ET AL.** - Skin exposure to isocyanates: reason for concern. *Environ Health Perspect*. 2007 ; 115 (3) : 328-35.