

## Isocyanates et asthme : Actualités

*Alain Perdrix<sup>1</sup>, Vincent Bonneterre<sup>1</sup>, Anne Maître<sup>2</sup>*

- 1 – Consultations de Pathologies professionnelles. Equipe de Médecine et Santé au Travail. CHU-UJF Grenoble
- 2 – Pr de Toxicologie. Equipe de Médecine et Santé au Travail. CHU, EPSP-TIMC UJF Grenoble

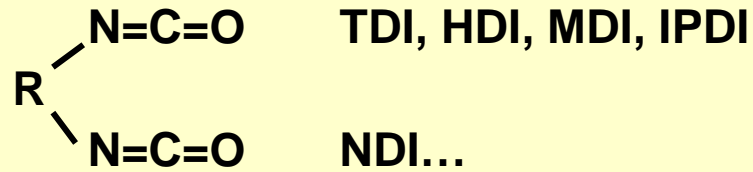
Alain Perdrix - SDS 2008

### Isocyanates : quelle évolution en 30 ans ?

- ⇒ **Sur l'utilisation des Isocyanates**
- ⇒ **Sur les conditions d'exposition**
- ⇒ **Sur les cas d'AP, de leur incidence...**
  - Littérature internationale
  - En France : J Ameille et col. Synthèse ONAP entre 1996 et 2002 : 278 cas Iso / 428 cas farine
  - Déclaration par la Médecine du travail  
1996-1999 : 174 cas (Maître et col, 2001)
  - Au CHU de Grenoble entre 1980 et 2005 :  
234 cas + 28 dossiers incomplets

Alain Perdrix - SDS 2008

## Isocyanates :



**Polyisocyanates** dérivés des diisocyanates.

3 et + f ( ) réactives

Diisocyanates + polyol + ... = **PU**

Réactivité sur ... NH, NH<sub>2</sub>, COOH,  
CO, OH... **Attention à l'humain !**

Alain Perdrix - SDS 2008

## Propriétés physiques

	Volatil T° ambiante	> 60°C Relargage	Aérosols inhalables
<b>Dimères</b>			
TDI	++	+++	+++
HDI	+	++	+++
MDI	0	++	+++
<b>Poly Iso</b>			
Ex : peinture	0	+	+++

Alain Perdrix - SDS 2008

⇒ **Propriétés principales :**

- Résistance aux agents chimiques: H<sup>+</sup>, OH<sup>-</sup>, O<sup>+</sup>
- R. agents biologiques
- R. mécanique
- Faible conductivité thermique et phonique

**Utilisations très diverses :**

- Mousses
  - . flexibles : ameublement, literie...
  - . rigides : Auto, meubles, jouets, isolation
- Produits de revêtement de surface : Peintures, laques, vernis, colles, adhésifs
- Textiles synthétiques (lycra...), élastomères
- Moules et noyaux de fonderie...

Alain Perdrix - SDS 2008

**Répartition des expositions en France pour les AP Iso**

	Maitre et col 2001 ONAP 1996-1999 N=174	Grenoble 1980-2005 N=234
Production	5 %	12.6 %
Conditionnement		4 %
Peintures...	56 %	50.5 %
Mousses	18 %	3 %
Colles, élastomères	}	}
Fonderie		
Matériel sport	}	5 %
Encres		6 %
Divers		9 %

Alain Perdrix - SDS 2008

## Ex de composition de peinture PU classique

**Base: polyol (ex polyester...) + colorants + stabilisants**

**Durcisseur:**

- ◆ Polyisocyanates: 40 %
- ◆ Diisocyanates: < 0.5% voire 0%

**Solvants: aromatiques ou non**

Alain Perdrix - SDS 2008



Alain Perdrix - SDS 2008

## **Pulvérisation de la peinture de finition**



**280 artisans C.Peintres vus en CS.  
1993-2003 (Alpes CMR-CHU)  
Pour inventaire des conditions d'exposition**

<b>% CP</b>	<b>Bars</b>	<b>Peinture fixée/ subjectile</b>
<b>91</b>	<b>2,5 - 3,5</b>	<b>30%</b>
<b>7</b>	<b>airless 100</b>	<b>65%</b>
<b>2</b>	<b>0,9</b>	<b>50%</b>

## Pénétration – Métabolisme - Action

- ⇒ **USA : 280 000 exposés en 1998**
- ⇒ **France : 100 000 exposés 1998**
  
- ⇒ **Voie respiratoire > cutanée**
- ⇒ **Hydrolyse en amine pour 20%  
N-acétyl transférase hépatique.  
Polymorphisme génétique**

Alain Perdrix - SDS 2008

## Isocyanates – Pénétration - Elimination

	Pénétration cutanée	Pénétration respiratoire	Métabolisme urinaire
<b>TDI</b>	<b>++</b>	<b>+++</b>	<b>≈ 20 % TDA</b>
<b>HDI</b>	<b>++</b>	<b>++</b>	<b>11 à 21 % HDA</b>
<b>MDI</b>	<b>++</b>	<b>++</b>	<b>≈ 20 % MDA</b>
<b>Poly Iso</b>	<b>0</b>	<b>Aérosol ++</b>	<b>?</b>

Alain Perdrix - SDS 2008

## L'AP Iso: caractéristiques

- ⇒ 40% des cas la 1<sup>ère</sup> année d'exposition
- ⇒ Age moyen Iso : 39,2 ans / farine : 32,1 ans (ONAP)
- ⇒ 14 à 30% des AP : registres internationaux

Prévalence : 5 à 10 %, voire 25 ou 35%

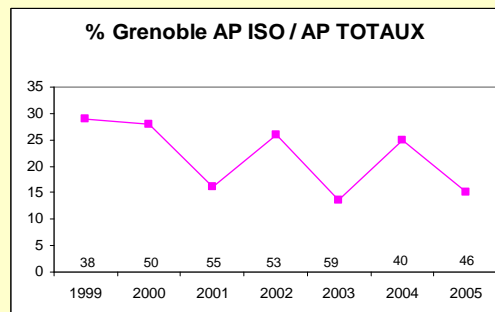
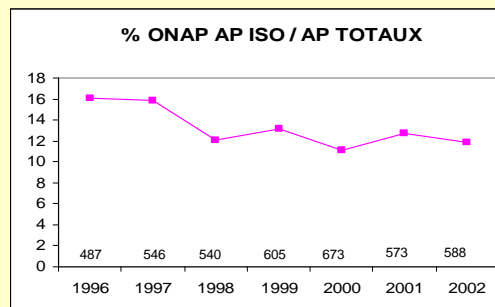
f( ) tissu industriel, conditions d'exposition,  
utilisation ± des polyisocyanates

Incidence/ profession (ONAP 1996-1999) N/million/an  
C.peintre : 783 B.Pâtissier : 574

Alain Perdrix - SDS 2008

## Evolution du nb AP Iso recensés

**Sword (GB) :**  
**1989-91 : 22 %**  
**1992-94 : 15 %**  
**1995-97 : 14 %**  
**1998-02 : 13,5 %**



## Comparaison des tests diagnostics

**AP: Iso / vs Farine. ONAP 1996-99 (Maître et col, 2001)**

	AP ISO (N=174)		AP Farine (N=240)	
	% fait	% +	% fait	% +
DEP	47.1	83	20	58.5
SPIRO ETAGEES	31.2	83.3	20.1	82.9
HRBnS	71.4	75.5	59.2	83.2
Tests cutanés	18	14.3	87.8	80.7
RAST IgE	66.5	22	78.3	84.6
TPBS	8	70	10	53
TP nasal	2.5	50	25	70

Alain Perdrix - SDS 2008

## Validité des test immunol AP Iso

⇒	Nb sujets	Type test	Sensibilité	Spécificité	Auteur
	Iso 62	RAST	31%	97%	Cartier 1989
	Iso 101	RAST	28%	91%	Tee 1998

**La positivité des tests varie selon que l'AP est typique (dans 80% des cas) ou atypique (18%) ou est un SIB (2%)**

**La rhinite est présente dans 1/3 des cas.**

**Test de suppression-réadmission clinique + dans 90% des cas.**

**HRNnS est + dans 78,8% des cas (Moscato 1991)**

**Absente parfois (Mapp 1986, Malo 2000)**

**Peut persister après éviction du risque (Moller 1986,**

**Mapp 1988, Malo 2000)**

Alain Perdrix - SDS 2008

## AP Iso: mécanismes complexes

- ⇒ F( ) hapténique : IgE, IgG...
- ⇒ Libération d'interleukines
- ⇒ Activation anticholinestérasique
- ⇒ Cytotoxicité directe : leucotriènes, inflammation, HRBnS
- ⇒ Inhibition de la stimulation de l'AMP cyclique membranaire = action bêta-bloquante like
- ⇒ Adduits sur ADN du MDI et MDA

**Mécanismes allergiques souvent modérés ou absents,  
= difficulté du diagnostic par des tests allergologiques  
ou immunologiques classiques.**

Alain Perdrix - SDS 2008

## Facteurs favorisant ou déclenchant de l'AP Iso

**Atopie = 0**

**Tabagisme = 0**

**Sujets acétyleurs lents : 15% (Béroude 1992)**

**ou avec faible activité glutathion-S-transférase**

**GSTP1 (Mapp 2002)**

**Les pics d'exposition ++**

**Q cumulée [durée X intensité] (Vandenplas 1991) ++**

**Mauvaises conditions de mise en œuvre ++**

**Précarité des techniques de prévention ++**

Alain Perdrix - SDS 2008

## AP Iso = Pronostic médical sombre

- ⇒ Aggravation en règle si l'exposition demeure  
Lemière (2002) : expo < à 1 ppb iso libre : 30% ont des crises
- ⇒ Si éviction complète et définitive : ¼ disparition des signes, ¼ persistance HRBnS, ¼ mieux sous ttt obligatoire, ¼ persistance troubles très gênants
- ⇒ Pronostic = F( )
  - durée de l'exposition symptomatique < ou = à 30 mois (étude personnelle sur 55 cas)
  - Lors du diagnostic : EFR bonnes, faible HRBnS, réaction immédiate au TPBS pour certains auteurs

Alain Perdrix - SDS 2008

## Persistance des symptômes et d'HRBnS chez sujet avec AP Iso après cessation de l'exposition

Agent	N sujets	Durée années	Sympt. %	HRBnS
Isocyan.	50	>4	82	12/19 63 %
Isocyan.	20	0.5 - 4	50	9/12 75%
Isocyan.	22	1	77	17/22 77%
Isocyan.	12	1 - 3	66	7/12 58%

D'après Allard et col 1989 et Mapp et col 1999

Alain Perdrix - SDS 2008

## Evaluation du risque toxique

- ⇒ **Fiches de données de sécurité**
- ⇒ **Fiches de composition : % de durcisseurs, Q de diisocyanates libres, % de polyiso...**
- ⇒ **Conditions de mise en œuvre**
- ⇒ **Quantifier les niveaux d'exposition atmosphérique**

### **Iso sous forme vapeur ? aérosols ?**

- ◆ **En milieu liq avec réactif de piégeage (MOP, AMP...)**
- ◆ **Milieu solide : filtre (PTFE ou f. verre imprégné)**
- ◆ **Chromatographie en phase liquide + détecteur UV et/ou électrochimique**

**Comparaison aux VME (10 ppb) et VLE (20ppb) ou mg/m3**

- ◆ **Dosage des amines urinaires de fin de poste (CPG-SM)**  
**IBE Bonne corrélation avec les niveaux atmosphériques pour TDA et HDA >> MDA**

Alain Perdrix - SDS 2008

## Prévention technique

**Modification de la peinture par ex.**

**CP : apprêt = PU, peinture en 3 couches non PU, vernis = PU**

**Plus de PU : Europe**

**Modifications des conditions de préparation**

**Efficacité des rideaux d'eau, des cabines**

**Aspirations, vérifications et entretien**

**Protections respiratoires même si cabine aux normes (fond de caisse, hayon)**

**Masques (temps claquage ?) cagoule (ex constructeur de véhicules aux USA), gants sans latex...**

Alain Perdrix - SDS 2008

## Composition d'une peinture PU en phase aqueuse

⇒ Polyiso + polyol + ...

⇒ + solvants amphiphiles + eau

Polymérisation bloquée qui sera complète après  
évaporation de l'eau

Pas de f( ) iso libre à t° ambiante

± relargage si chauffage

Problème d'accrochage au support

Reconversion pour la C.Peinture / Europe

Alain Perdrix - SDS 2008

## Les moyens de protection

Mais aussi...



Confinement des éléments à peindre

→ ventilation inefficace

Alain Perdrix - SDS 2008

Cabine de peinture aux normes pas suffisante



**Masque filtrant à cartouche (ABEK2P2 – A2P2)**

Alain Perdrix - SDS 2008

## **Prévention médicale**

**Orientation prof : adolescents asthmatiques  
encore avec symptômes depuis 3 ans**

**Atopiques asymptomatiques : pas de CI**

**Questionnaire, autoquestionnaire**

**Spirométrie tous les 1 à 2 ans**

Alain Perdrix - SDS 2008

## **Asthmes aux iso & décomposition thermique des résines PU**

- ⇒ **soudure de fils gainés de PU**
- ⇒ **thermoformage de mousses PU**
- ⇒ **soudage de tuyaux calorifugés avec de la mousse PU**
- ⇒ **marquage à chaud de tissus contenant des fibres PU**
- ⇒ **Etc..**

Alain Perdrix - SDS 2008

## **Diisocyanates et maladies respiratoires non professionnelles. Des interrogations sérieuses.**

- **Asthme et bricolage...**
- **Asthme chez l'enfant et matériaux en PU : relargage ?**

**Krone et coll : Pediatr Allergy Immunol 2005;16:368-379**

Alain Perdrix - SDS 2008

