

COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

Président : Dr Robert GARNIER (CAP Paris) ; Vice-président : Dr Philippe SAVIUC (CTV Grenoble)

Secrétariat scientifique : Amandine COCHET (InVS)

CAP Angers, CAP Bordeaux, CTV Grenoble, CAP Lille, CAP Lyon, CAP Marseille, CAP Nancy, CAP Paris, CTV Reims,
CAP Rennes, CTV Rouen, CAP Strasbourg, CAP Toulouse, MSA
Afssa, Afssaps, Afsset, InVS
DGS

Risques liés à l'utilisation de préparations contenant du diisocyanate de diphenylméthane (MDI) par la population générale

Données des centres antipoison et de toxicovigilance français
(1999-2007)

Rapport fait à la demande de la Direction générale de la santé

Rapporteur :

Robert Garnier

CAPTIV de Paris

tél : 01 40 05 43 28 ;

mél : robert.garnier@lrb.aphp.fr

Juin 2008

Contribution

Ce travail a été rendu possible du fait de l'enregistrement par les centres antipoison et de toxicovigilance des données de l'activité quotidienne de réponse aux demandes de prises en charge et de suivi de dossiers.

Validation

Ce rapport a été :

- relu par : Philippe Saviuc (CTV Grenoble), Amandine Cochet (InVS)
- validé par la cellule opérationnelle le : 3 juillet 2008

Diffusion

CAPTV Angers, CAPTV Bordeaux, CTV Grenoble, CAPTV Lille, CAPTV Lyon, CAPTV Marseille, CAPTV Nancy, CAPTV Paris, CTV Reims, CAPTV Rennes, CTV Rouen, CAPTV Strasbourg, CAPTV Toulouse, Afssa, Afssaps, Afsset, InVS, DGS.

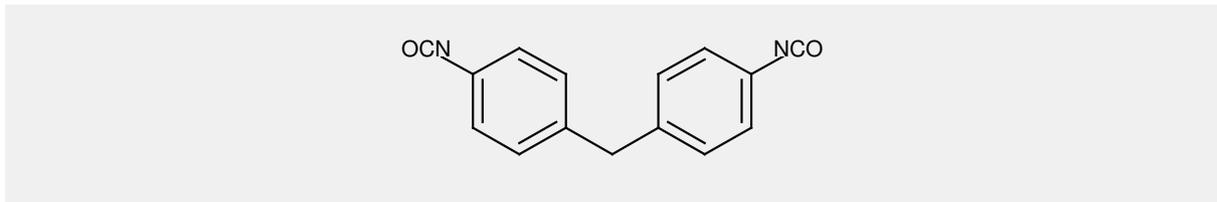
Sommaire

1. Contexte	4
2. Matériels et méthode	5
3. Résultats	5
3.1. Dénombrement des cas d'exposition	5
3.2. Identification et dénombrement des préparations impliquées	6
3.3. Circonstances des expositions	8
3.3.1 Expositions professionnelles	8
3.3.2 Expositions au cours de travaux de bricolage	9
3.3.3 Expositions du fait d'une pollution de l'air intérieur	9
3.3.4 Expositions accidentelles d'enfants	10
4. Discussion	10
5. Conclusion	11
6. Références	11
Annexe 1. Saisine	12
Annexe 2. Format d'observation	14

1. Contexte

Le terme de diisocyanate de diphénylméthane désigne un groupe d'isomères d'un monomère dont la formule empirique est $C_{15}H_{10}N_2O_2$, ainsi que leurs prépolymères (oligomères). Les préparations industrielles de monomères de MDI contiennent un mélange d'isomères dont le composant majoritaire (> 97 %) est le diisocyanate de 4,4'-diphénylméthane (figure 1). Il peut être isolé par distillation du mélange ; en revanche les isomères en 2,4' et en 2,2' sont très difficiles à purifier

Figure 1 : Diisocyanate de 4,4'-diphénylméthane (MDI)



CAS n° : 101-68-8

EINECS n° : 202-966-0

Le MDI est principalement employé pour produire des résines polyuréthannes par une réaction de polycondensation avec des polyols.

Les principales applications des polyuréthannes produits à partir de MDI sont [1] :

- des mousses rigides ou flexibles utilisées pour l'isolation thermique et phonique des bâtiments et des véhicules, la fabrication de matelas,
- des vernis et des peintures,
- des colles,
- des panneaux de bois aggloméré,
- des moules de fonderie,
- des joints,
- des matériels médicaux de contention (« plâtres »),
- des élastomères pour de multiples usages (pneus, semelles de chaussures, résines d'encapsulation, matériels électriques...),
- des tubes, des tuyaux et des câbles,
- des fibres textiles.

Les principales sources d'exposition de la population générale au MDI sont [1] :

- la production et l'usinage de mousses polyuréthannes pour l'isolation des bâtiments (en particulier pour le remplissage d'espaces vides autour des huisseries ou entre des lames de parquet),
- le collage d'éléments en bois,
- le peinturage (en particulier, celui de sols),
- l'usinage de matériels ou de matériaux en polyuréthannes à base de MDI (panneaux de bois, objets peints ou vernis, tuyaux, etc.), leur chauffage ou leur mise en contact avec une source de chaleur, la dégradation thermique de la résine entraînant la libération de monomère de MDI.

La toxicité aiguë du MDI [1] résulte principalement de la forte réactivité chimique des groupements isocyanates qui est à l'origine d'une irritation des muqueuses et de la peau exposées aux vapeurs. Le contact direct produit un film fortement adhérent aux téguments, du fait de la formation de lésions covalentes.

De nombreuses études conduites dans diverses espèces animales et chez l'homme montrent que le MDI est une substance sensibilisante [1]. Il est responsable de réactions allergiques immédiates et retardées (urticaire, rhino-conjonctivite, asthme, eczéma, pneumopathie d'hypersensibilité).

Les pathologies chroniques les plus souvent rapportées à l'exposition répétée au MDI sont des maladies asthmatiques et des bronchopneumopathies chroniques résultant des effets irritants et/ou sensibilisants de cette substance et de ses prépolymères.

Les données publiées n'indiquent pas d'effet génotoxique probant du MDI [1]. L'inhalation répétée de MDI pendant deux ans a induit des tumeurs pulmonaires chez le rat, aux plus fortes doses [2, 3]. Cet effet est épigénétique ; il est secondaire à l'irritation induite, à l'inflammation et à la prolifération cellulaire. Trois études de cohortes et une étude cas-témoin n'ont pas apporté de preuve consistante d'un excès de risque de cancer associé à l'exposition professionnelle au MDI [1, 4].

Expérimentalement, l'exposition au MDI pendant la gestation n'a pas produit d'effet sur le développement fœtal à des doses inférieures à celles induisant des effets toxiques chez les mères. On ne dispose pas d'information sur les effets du MDI sur la fertilité.

La toxicité du MDI a fait l'objet d'une évaluation par l'European chemicals bureau [1]. Celle-ci a conclu à la nécessité de la mise en œuvre de mesures de réduction des risques pour la population générale, en raison des effets allergiques et irritants :

- la concentration maximale sans effet (NOAEL) pour les effets irritants respiratoires est, en effet, de 0,5 mg/m³ [5], alors que les scénarios d'exposition prévoient des expositions pouvant atteindre 0,0061 mg/m³, ce qui indique une marge de sécurité de 82 considérée comme insuffisante ;
- des réactions allergiques sont possibles dans les conditions usuelles d'exposition extraprofessionnelle au MDI.

C'est dans ce contexte que le Comité de coordination de toxicovigilance a été sollicité par la Direction générale de la Santé (voir Annexe 1) pour recueillir et analyser les données présentes :

- dans la Base nationale des produits et compositions (BNPC) du système d'information commun des centres antipoison et de toxicovigilance (Sicap), correspondant aux produits contenant du MDI, en particulier leurs compositions ;
- dans la Base nationale des cas d'intoxication (BNCI) et les bases locales des cas d'intoxication (BLCI)

2. Matériels et méthode

Des interrogations de la BNPC et des bases locales des produits et compositions, ainsi que de la BNCI et des BLCI ont été réalisées :

- pour dénombrer les préparations déclarées par les industriels comme contenant du MDI et impliquées dans au moins un cas avec exposition ;
- pour dénombrer et analyser les cas d'exposition impliquant ces préparations et notifiés aux centres antipoison et de toxicovigilance français entre 1999 et 2007.

Chacun des centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) a ensuite fourni un résumé de tous ses cas sur un format normalisé (voir Annexe 2).

L'interrogation des bases nationales ayant été faite le 14 décembre 2007, l'effectif des observations notifiées cette dernière année peut-être discrètement sous-estimé.

3. Résultats

3.1. Dénombrement des cas d'exposition

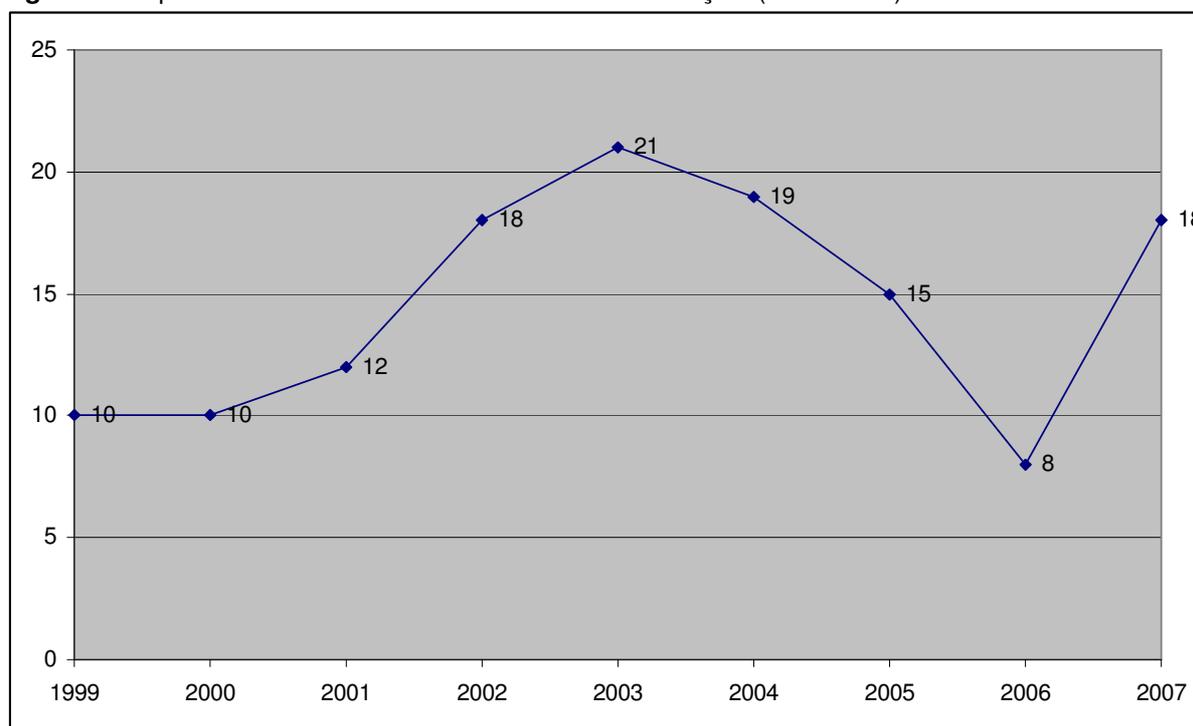
Les CAPTV ont transmis 140 observations d'exposition au MDI. Neuf d'entre elles ont été éliminées parce que les expositions étaient antérieures au 1^{er} janvier 1999, parce que les préparations impliquées ne contenaient finalement pas de MDI ou parce qu'il s'agissait de doublons (tableau 1).

La figure 2 indique la répartition par année des cas retenus pendant la période d'observation.

Tableau 1 : Exposition au MDI. Cas notifiés aux CAPTV (1999-2007)

CAPTV	Cas notifiés	Cas retenus
Angers	15	14
Bordeaux	2	2
Lille	15	11
Lyon	10	9
Marseille	10	10
Nancy	8	7
Paris	68	67
Rennes	7	6
Toulouse	5	5
Total	140	131

Figure 2 : Exposition au MDI. Cas notifiés aux CAPTV français (1999-2007)



3.2. Identification et dénombrement des préparations impliquées

Dans un cas, le produit impliqué était seulement désigné sous l'intitulé de MDI, la préparation impliquée n'était pas identifiée.

Les 130 autres cas impliquent 19 préparations différentes : 16 d'entre elles sont présentes dans la BNPC. Les 3 autres (Auchan[®] joint fixation, Dixen[®] mousse expansive et Multipoint liner system hardener[®]) ne sont connues que de la BLPC de Lille.

Le tableau 2 précise les concentrations de monomère et de prépolymères de MDI dans chacune des préparations impliquées et indique la présence éventuelle de solvants organiques.

Tableau 2 : Compositions des préparations

Préparations	Monomère MDI	Prépolymères MDI	Solvants organiques	Commentaires	Cas (n)
Adheflex [®] spatulable	< 1 %	10-30 %	oui	Autres isocyanates présents dans la préparation	4
Auchan [®] joint fixation	< 1 %	NP	oui	Autres isocyanates présents dans la préparation	1
Blackson [®] mousse polyuréthane	NP	NP	NP	Présence de propulseurs et de porogènes	6
Desmodur [®] E 25	< 5 %	> 30 %	non		2
Dixen mousse expansive		> 30 %	non	Présence de propulseurs et de porogènes	5
Emfimastic [®] PU 50	< 1 %	> 30 %	oui		1
Expan-mousse [®]	< 10 %	NP	NP		1
Gebso-mousse [®]	< 1 %	30	oui	Présence de propulseurs et de porogènes	5
Multipoint liner system hardener [®]		> 30 %	NP		1
Ordoflex [®] 20	< 1 %	> 30 %	oui		1
Plastor [®] polyprimer	10-30 %	NP	oui		1
Rubson fix 80 [®] mousse universelle		5-10 %	non	Présence de propulseurs et de porogènes	39
Rubson supermousse [®]	5-10 %	> 30 %	NP		15
Sader mousse [®] expansée		> 30 %	NP	Présence de propulseurs et de porogènes	17
Soloplast [®] primaire d'accrochage		> 30 %	oui		4

Sikaboom®	5-10 %	> 50 %	non	Présence de propulseurs et de porogènes	17
Soudal®		> 30 %	NP	Présence de propulseurs et de porogènes	8
Thomsit® P 630		20-30 %	non		1
Uréol® 5203 A		> 50 %	oui		1

NP : non précisé

Les compositions transmises par les industriels n'ont pas toujours la précision souhaitable et en particulier, il est souvent impossible de différencier le monomère des prépolymères de MDI. Qualitativement leurs effets sont semblables, mais les monomères sont plus volatils que les prépolymères et les risques d'exposition à des vapeurs sont donc plus élevés avec le premier qu'avec les seconds.

D'autres composants que le MDI et ses prépolymères sont présents dans toutes les préparations et peuvent avoir participé aux effets rapportés. C'est en particulier le cas de solvants organiques et/ou de propulseurs et d'agents porogènes qui sont tous des composés volatils.

3.3. Circonstances des expositions

Les circonstances de l'exposition ne sont précisées que dans 130 (/131) cas. Il s'agit 8 fois d'expositions professionnelles, 110 fois d'expositions au cours de travaux de bricolage, 7 fois d'expositions indirectes du fait d'une pollution de l'air intérieur par des travaux exécutés par des professionnels ou des bricoleurs et 5 fois d'expositions accidentelles d'enfants.

Le cas dont les circonstances ne sont pas précisées est celui d'un homme de 50 ans, hospitalisé après une exposition domestique à une peinture contenant du MDI, dans des circonstances qui ne sont pas précisées, du fait de l'apparition d'un état d'agitation et de troubles de conscience. Le bilan réalisé a montré que les troubles observés étaient dus à une comitialité sans rapport avec l'exposition.

3.3.1 Expositions professionnelles

Les expositions professionnelles sont 3 cas de contamination cutanée, 3 de projection oculaire et 2 cas d'exposition par voie respiratoire.

Les victimes de contamination cutanée sont trois hommes ; l'âge de deux d'entre eux est précisé : il est respectivement de 25 et 48 ans. Dans les 3 cas ce sont les mains qui ont été contaminées. L'effet observé est un dépôt adhérent à la peau dans les 3 cas, associé à un érythème dans deux d'entre eux. Pour l'un de ces deux hommes, il est précisé que l'érythème est apparu après un essai de décontamination de la peau utilisant de l'acétone ; pour l'autre les circonstances de survenue de l'érythème ne sont pas précisées. Dans les 2 cas où il est noté, le traitement recommandé par le CAPTV est un savonnage à l'eau tiède. Le suivi des effets n'a été effectué que dans un des 3 cas dont l'enduit a desquamé et l'érythème disparu en moins de 48 heures.

Les victimes de projection oculaire sont également trois hommes de 24, 32 et 35 ans. L'accident a été responsable d'un corps étranger intraoculaire s'accompagnant d'une hyperhémie conjonctivale chez deux personnes et d'une opacification d'une lentille de contact dans un cas. Le lavage oculaire à l'eau tiède est le seul traitement recommandé dans les 3 cas et il a permis la guérison en moins de 48 heures des 2 dont l'évolution est connue.

Des deux observations pour lesquelles la voie d'exposition est respiratoire, l'une rapporte l'exposition unique, pendant une heure, d'un homme de 36 ans, à une préparation contenant du MDI, mais aussi des solvants organiques ; au décours sont apparues une sensation d'irritation des voies aériennes supérieures et des yeux, des céphalées, des nausées et des sensations vertigineuses ; le bilan réalisé a éliminé une intoxication oxycarbonée et tous les troubles ont disparu spontanément en quelques heures après l'arrêt de l'exposition ; le MDI peut expliquer les signes subjectifs d'irritation, mais les autres plaintes sont plus probablement liées à l'exposition concomitante à des solvants organiques. L'autre cas d'exposition professionnelle par voie inhalatoire est celui d'un homme de 28 ans, utilisateur habituel d'une préparation à base de MDI et exploré pour des élévations modérées, mais persistantes de l'activité des enzymes hépatiques et de la bilirubinémie libre. Le bilan réalisé a permis d'écarter la responsabilité de l'exposition professionnelle au MDI et de conclure à une maladie de Gilbert et à une stéatose hépatique non-alcoolique, probablement liée au surpoids de l'intéressé.

3.3.2 Expositions au cours de travaux de bricolage

Les 110 cas d'exposition au cours de travaux de bricolage sont 102 cas de contamination cutanée, 3 cas de projection oculaire et 5 cas liés à l'inhalation de préparations contenant du MDI.

Les victimes de contamination cutanée sont 21 femmes et 81 hommes, âgés de 14 à 70 ans (m : 38 ± 13 ans). La zone de peau contaminée est précisée dans 99 dossiers : il s'agit des mains dans 89 cas, du visage dans 5, des lèvres dans 2, du cuir chevelu dans deux autres cas et d'un avant bras dans le dernier. Les manifestations observées sont un simple dépôt cutané dans tous les cas ; il était accompagné d'un érythème chez 16 personnes et d'une phlyctène chez une 17^{ème}. La phlyctène est secondaire à une contamination par la résine polyuréthane en fusion du fait de l'inflammation accidentelle de la préparation par un briquet : il s'agit d'une brûlure thermique. Dans 13 des 16 cas d'érythème, il a pu être établi que l'érythème est survenu après des manœuvres intempestives de décontamination de la peau par des moyens mécaniques ou à l'aide de divers solvants organiques. Le traitement mis en œuvre est connu 97 fois ; dans 65 cas c'est un bain ou un rinçage prolongé à l'eau tiède de la zone contaminée ; dans 14 cas, divers solvants organiques [dont des mélanges d'hydrocarbures ou de l'acétone (5 fois, chacun), de l'éthanol (1 fois)] ont été employés ; dans 6 autres, ce sont des manœuvres mécaniques qui ont été réalisées ; onze patients ne sont pas intervenus du tout sur le dépôt cutané et le dernier a appliqué une crème grasse. Un suivi des effets n'a été effectué que dans 36 cas : l'enduit a desquamé et l'érythème disparu en moins de 48 heures.

Les victimes de projection oculaire sont toutes de sexe masculin ; elles sont âgées de 12, 19 et 45 ans. L'accident a été responsable d'un corps étranger oculaire et d'une hyperhémie conjonctivale dans les 3 cas. Le traitement recommandé a été un lavage prolongé à l'eau tiède. L'évolution n'est connue que pour un patient qui a guéri en moins de 72 heures.

Trois personnes ont présenté un syndrome associant diversement des céphalées, des sensations vertigineuses, des nausées et des vomissements après des expositions à des préparations contenant du MDI et des solvants organiques, au cours de travaux de bricolage. Les manifestations rapportées sont plus évocatrices d'une intoxication subaiguë par les solvants organiques que d'un effet du MDI.

Un homme de 37 ans s'est plaint de douleurs thoraciques mal caractérisées, après une exposition de 15 minutes à une préparation contenant du MDI. Son examen clinique, y compris l'auscultation thoracique, était normal tout comme l'électrocardiogramme et la radiographie pulmonaire. La gêne a cédé spontanément en 5 jours.

Dans le dernier cas, l'exposition à une mousse polyuréthane à base de MDI n'a produit aucune gêne chez un homme adulte qui souhaitait seulement vérifier qu'il n'y avait pas de risque d'effet retardé de l'exposition sans protection, pendant des travaux de bricolage.

3.3.3 Expositions du fait d'une pollution de l'air intérieur

Cinq personnes (2 de sexe féminin et 3 de sexe masculin), âgées de 2, 6, 45, 59 et 60 ans se sont plaintes de nausées après une exposition indirecte à une préparation contenant du MDI, dans un local où elles séjournaient. Dans les 5 cas, la préparation impliquée contenait également des solvants organiques, plus susceptibles d'expliquer les nausées que le MDI. Chez 4 personnes, les nausées étaient associées à d'autres symptômes :

- des céphalées et des sensations vertigineuses (dans un cas pour chacune de ces plaintes)

dont les solvants organiques présents dans les préparations sont également plus probablement responsables que le MDI ;

- une sensation d'irritation oculaire dans un troisième cas ;
- une urticaire dans le 4^{ème}, chez un malade atopique connu.

Chez tous les plaignants, les troubles ont régressé spontanément à l'arrêt de l'exposition, en moins de 24 heures. L'urticaire n'a pas fait l'objet d'exploration allergologique ; en raison d'une co-exposition de l'intéressé – atopique – à la poussière de maison, du fait des travaux réalisés dans le local, l'imputabilité de cette éruption au MDI est douteuse [6].

Les deux autres observations d'exposition indirecte au MDI concernent :

- un homme adulte qui s'est seulement plaint de l'odeur désagréable d'une préparation contenant des prépolymères de MDI, mais aussi de l'éther diméthylrique et un hydrocarbure halogéné ;
- une femme de 37 ans, enceinte de quatre mois, qui est passée brièvement (exposition de moins d'une minute) dans un local où une peinture contenant du MDI et des solvants organiques était utilisée et qui s'inquiétait des répercussions éventuelles sur sa grossesse (elle a été rassurée).

3.3.4 Expositions accidentelles d'enfants

Ces 5 accidents domestiques sont 4 cas de contamination cutanée et une ingestion. Les victimes en sont 3 garçons et 2 filles âgés de 1 à 5 ans.

Les contaminations cutanées touchaient les mains dans 3 cas et le visage dans le quatrième. Elles ont été responsables d'un dépôt cutané. Aucun autre symptôme n'était associé dans les 3 observations de contamination des mains ; aucun traitement n'a été effectué dans un cas et le film cutané a été éliminé en moins de 24 heures ; dans les deux autres cas, un lavage à l'eau tiède et au savon a été proposé pour faciliter l'élimination du dépôt, mais l'évolution n'est pas connue. La contamination du visage s'est compliquée d'un érythème et d'un œdème locaux, lorsque la famille de l'enfant a essayé de faciliter l'élimination du dépôt par des manœuvres mécaniques ; une guérison complète a néanmoins été obtenue en moins de 48 heures.

Une enfant d'un an a ingéré une très faible quantité d'une préparation contenant du MDI et est restée asymptomatique au cours de 48 heures suivantes.

4. Discussion

Le MDI et ses prépolymères sont irritants et sensibilisants. L'évaluation réalisée par l'European chemicals bureau a montré, en utilisant des scénarios d'exposition, qu'une réduction des risques pour la population générale était souhaitable. La saisine du Comité de coordination de la toxicovigilance par la Direction générale de la santé avait pour but d'évaluer la tolérance réelle des préparations contenant du MDI, dans leurs utilisations extraprofessionnelles.

L'étude des observations notifiées aux CAPTV entre 1999 et 2007 montre seulement 3 cas de signes d'irritation subjectifs des yeux ou des voies respiratoires, après une exposition à des préparations contenant du MDI ; l'un d'entre eux est d'imputabilité douteuse ; dans aucun des trois, il n'a été observé de signe objectif d'irritation.

Un seul cas de réaction possiblement allergique a été notifié ; il s'agissait d'une urticaire mais son imputabilité au MDI est douteuse car elle a été observée chez une personne atopique qui avait également été exposée à la poussière de maison.

Les accidents les plus fréquents imputables à l'exposition à des préparations contenant du MDI (88 % des cas de cette série) sont des contaminations de la peau ou des muqueuses par la résine polyuréthane qui se polymérise au contact des téguments et forme avec eux des lésions covalentes rendant l'enduit très adhérent. Ce sont des accidents bénins, à condition de ne pas tenter de manœuvres intempestives de décontamination par des moyens mécaniques ou par application de solvants organiques. En l'absence de toute intervention, le film se détache généralement spontanément après quelques heures ; l'évacuation peut être facilitée par un lavage doux à l'eau tiède et au savon ou par un bain de la zone contaminée dans l'eau tiède. Les manœuvres mécaniques ou l'utilisation de solvants organiques sont médiocrement efficaces et surtout, elles sont souvent

responsables de lésions locales d'irritation. Cette série le montre clairement.

5. Conclusion

Des effets associés à l'exposition à des préparations contenant du MDI ont fait l'objet de 131 notifications aux CAPTV, pendant une période de 9 ans.

Les incidents rapportés sont tous bénins.

Les cas d'irritation des yeux ou des voies respiratoires sont exceptionnels et les signes rapportés sont toujours seulement subjectifs.

Un seul cas de réaction possiblement allergique a été identifié et il est douteux que le MDI en soit responsable.

Près de 90 % des notifications concernent des cas de contamination cutanée ou muqueuse par les préparations contenant du MDI. Leur seule complication est généralement la formation d'un film fortement adhérent aux téguments sous-jacent. En l'absence de manœuvre intempestive c'est un effet bénin, car le dépôt se détache spontanément après quelques heures ; des essais de décontamination par des manœuvres mécaniques ou l'application locale de solvants peuvent être à l'origine de lésions d'irritation. Il serait possible de diminuer la fréquence de ces incidents, en informant les utilisateurs, dans la notice d'utilisation de la préparation ou sur son emballage, sur le risque et sur les mesures à prendre pour s'en protéger (le port de gants est propre à prévenir la plupart de ces accidents, les mains étant la zone la plus souvent contaminée). L'emballage des préparations contenant du MDI devrait également contenir des informations sur les mesures à prendre en cas de contamination cutanée ou oculaire : abstention thérapeutique ou simple lavage à l'eau tiède, dans le premier cas ; consultation impérative d'un ophtalmologiste pour déterminer la conduite à tenir, dans le second.

6. Références

- 1 - European chemicals bureau. Risk assessment report. Vol 59. Methylenediphenyl diisocyanate. European commission Joint research centre, Luxembourg, 2005 : 220 p.
- 2 - Reuzel PGJ, Arts JHE, Lomax LG, Kuijpers MHM, Kuper CF, Gembardt C, Feron VJ, Löser E. Chronic inhalation toxicity and carcinogenicity study of polymeric methylene diphenyl diisocyanate (polymeric MDI) aerosol in rats. *Fund Appl Toxicol* 1994 ; 22 : 195-210.
- 3 - Feron V, Kittel B, Kuper C, Ernst H, Rittinghausen S, Muhle H, Koch W, Gamer A, Mallett A, Hoffmann H. Chronic pulmonary effects of respirable methylene diphenyl diisocyanate (MDI) aerosol in rats: combination of findings from two bioassays. *Arch Toxicol*. 2001 ; 75 : 159-175.
- 4 - IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 7. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. WHO, Geneva, 1999 : 1049-1058.
- 5 - Pauluhn J. Short-term inhalation toxicity of polyisocyanate aerosols in rats: comparative assessment of irritant-threshold concentrations by bronchoalveolar lavage. *Inhalation Toxicol* 2002 ; 14 : 101-115.
- 6 - Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus et toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985 ; 40 : 111-118.

Annexe 1. Saisine



MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

Paris, le

25 JAN. 2007

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ.
Sous-direction de la gestion des risques des milieux (SD7)
Bureau air sols déchets (7B)
DGS/SD7R/N° 79

Le Directeur général de la santé

à

Institut de veille sanitaire
Département santé environnement
A l'attention du secrétariat du comité de
coordination de toxicovigilance
12, rue du Val d'Osne
94415 Saint-Maurice Cedex



Objet : Saisine du CCTV - risques liés au Méthylène Di Isocyanate (MDI) et à l'utilisation d'isocyanates pour la population générale

Lors de la réunion qui s'est tenue le 27 novembre 2006 à Bruxelles sur la limitation de mise sur le marché et d'emploi de certaines substances et préparations dangereuses (directive 76/769/CEE), le sujet des risques potentiels du Diisocyanate de diphenylméthane (MDI) pour les consommateurs a été évoqué. Le MDI est une substance irritante et sensibilisante, connue comme génératrice d'asthme chez les travailleurs, comme beaucoup d'isocyanates. Toutefois, d'après certains industriels, il n'engendrerait pas d'effets particuliers en population générale. Cette substance a par ailleurs été évaluée dans le cadre du règlement européen 793/93/CE et a fait l'objet d'un rapport d'évaluation de risque en 2005, le rapporteur étant la Belgique.

Je vous demande dans ce cadre de saisir le comité de coordination de la toxicovigilance afin de déterminer si des cas d'intolérance au MDI en population générale ont été répertoriés au niveau des centres antipoison et de toxicovigilance. La réponse du CCTV pourra s'appuyer d'une part sur la recherche des produits contenant du MDI ou pouvant en libérer (comme les polyuréthanes) présents dans la Base Nationale des Produits et Compositions et d'autre part sur les cas d'intoxication concernant ces produits saisis par les CAPTV tant dans la Base Nationale des Cas d'Intoxications que dans les Bases Locales des Cas d'Intoxications. Pour chaque cas répertorié, il s'agira de détailler les conditions d'exposition et de décrire la symptomatologie observée.

Par ailleurs, je vous demande que cette saisine soit élargie dans un deuxième temps aux risques liés à l'utilisation d'isocyanates (autres que le MDI) en population générale (dont les prépolymères d'isocyanates). Cette étude pourrait s'inscrire dans le cadre de l'action 27 du PNSE « Améliorer l'information sur la prévention de l'asthme et des allergies », qui prévoit notamment une campagne sur cinq ans menée par l'INPES à partir de 2005 pour informer le grand public sur les symptômes évocateurs d'asthme et d'allergies et sur leurs causes dont font partie certains produits chimiques.

Je vous remercie de bien vouloir apporter une réponse à la première partie de cette saisine (sur le MDI) pour le 10 février 2007 au plus tard, afin que la France puisse présenter des résultats lors de la prochaine réunion à Bruxelles qui aura lieu le 15 février. Concernant la deuxième partie de la saisine, une réponse pourra être émise au cours du second semestre 2007. Dans l'attente, mes services restent à votre disposition pour toute information complémentaire.



Jocelyne BOUDOT
Sous-directrice de la gestion des
risques des milieux

Annexe 2. Format d'observation

QUESTIONNAIRE - MDI -

Centre :

Dossier n° :

Date de l'exposition :

Lieu de l'exposition :

Circonstances (aussi détaillées que possible) :

Personne exposée :

Age :

Sexe :

Agent en cause :

Quantité :

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

Contamination cutanée ou muqueuse :

- Zones contaminées

- Surfaces contaminées

- Symptômes (en indiquant, si possible, pour chacun d'eux, le délai de survenue, l'intensité et la durée)

Traitement effectué (en clair) :

Evolution :

Ingestion :

- **Symptômes observés** (en indiquant, si possible, pour chacun d'eux, le délai de survenue, l'intensité et la durée) :

- **Traitement effectué (en clair) :**

- **Evolution :**

Inhalation :

- **Symptômes observés** (en indiquant, si possible, pour chacun d'eux, le délai de survenue, l'intensité et la durée) :

- **Traitements effectués (en clair) :**

- **Evolution :**