

Asthme professionnel aux isocyanates : Etude sur 14 ans.

S. ERNEZ, D. BRAHIM, M. MERSNI, H. BEN SAID, N. MECHERGUI, N. LADHARI

Service de Pathologie Professionnelle et d'Aptitude au Travail, Hôpital Charles Nicolle

RESUME

Introduction: Les isocyanates s'inscrivent comme de puissants irritants et sensibilisants respiratoires. Les objectifs de ce travail étaient de décrire les caractéristiques socioprofessionnelles et médicales des patients atteints d'asthme professionnel aux isocyanates et d'étudier le retentissement de cette maladie sur leurs aptitudes médicales au travail.

Méthodes : Étude descriptive et rétrospective, ayant porté sur les cas d'asthme professionnel aux isocyanates colligés au service de médecine du travail d'un centre hospitalo-universitaire tunisien sur une période de 14 ans (2008-2022).

Résultats : Parmi 58 cas d'asthme professionnel déclarés, 36 % des cas ($n = 21$) étaient en rapport avec l'exposition professionnelle aux isocyanates. L'âge moyen était de $40,33 \pm 8,94$ ans avec un sex-ratio (H/F) de 0,5. L'ancienneté professionnelle moyenne était de $13,67 \pm 6,19$ ans. Le secteur de l'industrie automobile était le plus représenté ($n = 11$). Les principaux postes occupés étaient ceux des ouvriers de contrôle qualité et de finition ($n = 8$). Le délai moyen d'apparition de la maladie par rapport au début de l'exposition était de $8,67 \pm 6,19$ ans. Une déclaration en tant que maladie professionnelle était effectuée pour tous les malades. La décision d'aptitude médicale au travail était une éviction définitive de l'exposition aux aérocontaminants respiratoires notamment les isocyanates ($n = 21$) avec un reclassement professionnel ($n = 8$) et un renforcement des moyens de protection collectifs et individuels ($n = 13$).

Conclusion : L'exposition professionnelle aux isocyanates constitue un risque majeur d'occurrence d'asthme en milieu de travail. Ce risque doit être prévenu en mettant en exergue des mesures de prévention collectives et individuelles adaptées.

Mots-clés : Asthme, Expositions professionnelles, Isocyanates.

INTRODUCTION

Les isocyanates organiques sont des composés chimiques hautement instables, présentant au moins une fonction isocyanate ($-N=C=O$), ce qui les rend hautement insaturés et explique leur utilisation industrielle généralisée [1]. Les isocyanates les plus couramment utilisés dans l'industrie sont le TDI (2,4 et 2,6 toluènes diisocyanate), qui est le plus nocif en raison de sa forte volatilité à température ambiante, le HDI (hexaméthylène 1,6-diisocyanate), qui est également volatile à température ambiante et le MDI (diisocyanate de diphénylméthane). D'autres isocyanates, tels que le NDI (diisocyanate de naphthalène) et l'IPDI (diisocyanate d'isophorone), sont également utilisés en milieu industriel. Lorsque les isocyanates organiques réagissent avec le polyol, ils forment du polyuréthane, qui est un type de plastique utilisé dans divers secteurs, notamment l'industrie automobile, la fabrication des chaussures et la construction [1-2]. La principale voie de contamination des isocyanates est par inhalation, car ces produits sont principalement utilisés par pulvérisation, ce qui entraîne leurs présences sous forme d'aérosols. En effet, en France les isocyanates sont responsables de 8 à 17 % des cas d'asthme professionnel, ce qui en fait la principale cause chimique [6]. De même, en 2016, l'incidence annuelle moyenne de l'asthme professionnel dû à une exposition aux isocyanates était estimée à 30,3 cas pour un million de travailleurs en France et dans d'autres pays industrialisés, avec une diminution annuelle moyenne de 15,8. Cependant, cette incidence est connue pour être sous-estimée et devrait être considérée comme le taux minimal [4-5]. Dans d'autres pays, la prévalence de l'asthme professionnel dû à une exposition aux isocyanates varie entre 5 et 10 % des cas [7]. En Tunisie, entre janvier 2002 et décembre 2016, environ 23% des cas d'asthme déclarés et reconnus dans le nord de la Tunisie étaient liés aux isocyanates [3].

Les objectifs de notre étude étaient de déterminer la fréquence d'asthme allergique professionnel aux isocyanates chez les consultants du service de médecine de travail de l'hôpital Charles Nicolle (HCN) de Tunis ainsi que le retentissement de cette maladie sur l'aptitude médicale au travail des salariés atteints.

METHODES

Il s'agissait d'une étude descriptive rétrospective portant sur tous les dossiers des patients ayant consulté le service de Médecine de Travail de l'HCN durant une période de 14 ans, allant du 1^{er} janvier 2008 au 31 juillet 2022 et ayant un asthme allergique déclaré et reconnu d'origine professionnelle dont l'agent étiologique retenu était l'isocyanate. N'ont pas été inclus les cas d'asthme irritatif aux isocyanates et les cas d'asthme professionnel ayant une étiologie autre que les isocyanates. Ont été exclus les dossiers incomplets et inexploitable. Les données recueillies comprenaient les caractéristiques sociodémographiques, les antécédents familiaux et personnels notamment d'atopie, les caractéristiques professionnelles, les résultats des examens cliniques, radiologiques, des explorations fonctionnelles respiratoires et des examens allergologiques, ainsi que la décision d'aptitude médicale au travail. Les informations sur la reconnaissance de l'asthme comme maladie professionnelle ont été obtenues par contact téléphonique avec les patients.

RESULTATS

Au total 21 cas d'asthme professionnel aux isocyanates ont été recensés. L'âge moyen de notre population était de $40,33 \pm 8,94$ ans avec des extrêmes allant de 27 à 55 ans. Il s'agissait d'une population à prédominance féminine (14 femmes et 7 hommes) avec un sex-ratio (H/F) évalué à 0,5. Nous avons noté que 19 patients étaient des non-fumeurs. Pour le reste, la consommation moyenne du tabac était de 22,5 paquets / années.

La majorité de nos malades ne rapportaient pas d'antécédents familiaux d'atopie (19 cas) et un seul patient avait signalé des antécédents personnels d'atopie. D'autres pathologies ont été rapportées chez quatre patients notamment une hypertension artérielle (deux cas) et une sinusite chronique (un cas). Aucun cas de rhinite allergique ni d'urticaire n'ont été documentés. Plus que la moitié de notre population ($n=12$) exerçait dans le secteur de fabrication de composants automobiles, trois cas appartenaient au secteur de fabrication de chaussure et deux cas au secteur de fabrication de planche de ski (Figure n°1).

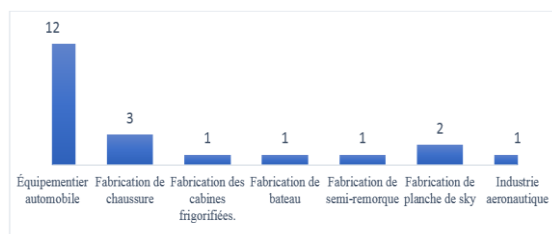


Figure n° 1 : Répartition de la population d'étude selon les secteurs d'activité professionnelle

Notre population était composée essentiellement par des ouvriers non qualifiés (15 cas) ayant une ancienneté moyenne dans leurs postes de $13,67 \pm 6,19$ ans. L'anamnèse professionnelle a révélé que ces patients occupaient les postes d'ouvriers chargés du contrôle qualité et finition ($n=7$), d'ouvriers de collage, de gainage et de piquage ($n=3$) (Tableau I).

Tableau I : Répartition de la population d'étude selon le poste de travail occupé

Poste de travail occupé	Effectif
Ouvrier de contrôle et finition de volants automobiles	7
Ouvrier de collage, gainage et piquage de volant automobile	3
Opérateur de machine de découpe et collage de semelles de chaussure	2
Opérateur de découpe de mousse de polyuréthane de siège	1
Ouvrier de peinture de semi-remorque	1
Monteur de panneaux intérieurs d'avion	1
Tôlier dans l'industrie automobile	1
Ouvrier de peinture de coque de bateau	1
Soudeur dans l'industrie de chaussure	1
Mécanicien fabrication de cabines frigorifique	1
Ouvrier de grattage de mousse polyuréthane et finition de planches de ski	2
Total	21

Dans notre série, huit salariés ont rapporté la présence d'une ventilation générale des locaux moyennant une aération naturelle. Aucun cas d'aspiration à la source n'a été noté. Trois salariés portaient des équipements de protection respiratoire individuelle notamment un masque anti-poussière ($n=2$) et un masque filtrant ($n=1$). Le délai moyen d'apparition des symptômes respiratoires par rapport au début de développement de ces maladies respiratoires durant les dix premières années suivant le début de l'activité professionnelle. Nous avons noté que les symptômes étaient dominés par la dyspnée expiratoire sifflante ($n=20$) et la toux sèche (15 cas) associées à des manifestations nasales notamment le prurit nasal ($n=10$) et la rhinorrhée ($n=11$). Le recours aux urgences a été observé chez six cas. Une rythmicité avec le travail a été rapportée par tous les patients avec une recrudescence nocturne chez dix d'entre eux. L'examen physique des patients était sans anomalies pour 18 salariés sur 21. Des râles sibilants à l'auscultation étaient retrouvés chez trois patients. Sur le plan paraclinique, une

radiographie thoracique était réalisée chez tous les patients objectivant une distension thoracique chez quatre d'entre eux. Une numération de la formule sanguine (NFS) était pratiquée chez 11 patients. Une hyperéosinophilie a été révélée chez trois malades. Les tests cutanés aux pneumallergènes courants étaient réalisés chez onze salariés. Ils étaient positifs dans six cas objectivant une sensibilisation aux acariens chez trois patients, une sensibilisation aux pollens de graminées et d'arbres dans deux cas, une sensibilisation aux poils de chat dans un cas et un cas polysensibilisation. Le dosage des IgE totales était fait chez sept salariés. Une élévation du taux des IgE totales était notée dans cinq cas. Le dosage des IgE spécifiques aux isocyanates selon la technique RAST était réalisé chez deux patients et leurs taux étaient positifs dans deux cas. Tous les salariés ont bénéficié d'une spirométrie de base avec test de réversibilité dont huit avaient un résultat normal. Huit autres salariés avaient un trouble ventilatoire obstructif modéré réversible sous broncho- dilateurs, deux patients avaient un trouble ventilatoire mixte et deux autres montrant un syndrome des petites voies aériennes. Le test d'hyperréactivité bronchique non spécifique à la méthacholine était positif chez les 12 patients qui ont en bénéficié. Par ailleurs, une débitmètre longitudinale ainsi qu'une spirométrie étagée étaient positives chez deux cas et un cas respectivement. Les modalités d'exposition aux isocyanates différaient d'un poste à l'autre. Lors d'une enquête professionnelle, il a été déterminé que les travailleurs occupant des postes liés au contrôle qualité dans l'industrie automobile peuvent être exposés à l'isocyanate lors de l'inspection de pièces qui ont été peintes avec des produits contenant de l'isocyanate. Cette exposition peut se produire par inhalation de vapeurs d'isocyanate libérées par les pièces, en particulier si la peinture est récente. Cette exposition peut être préoccupante en raison de la toxicité de l'isocyanate et de ses effets nocifs sur la santé. Pour les ouvriers de gainage et piquage, ils sont exposés à l'isocyanate lors de l'application de mousses de polyuréthane pour le gainage et le rembourrage des sièges d'automobiles. L'isocyanate est utilisé dans la production de ces mousses et peut être libéré dans l'air sous forme de vapeurs pendant leur application.

L'ouvrier de tôle et peinture était exposé à l'isocyanate lors de l'application de la peinture de finition sur les carrosseries de voitures. L'isocyanate est utilisé dans la production de la peinture et peut être libéré dans l'air sous forme de vapeurs pendant leur application.

L'ouvrier de grattage de mousse de polyuréthane dans l'industrie de fabrication de planche de ski était exposé à l'isocyanate à travers l'utilisation régulière d'un grattoir pour enlever la mousse excédentaire de la surface des planches de ski. Ces planches sont ensuite recouvertes d'une couche de résine qui contient des isocyanates.

Les données anamnestiques, fonctionnelles respiratoires et allergologiques avaient conduit au diagnostic de 21 cas d'asthme induit par l'exposition professionnelle à l'isocyanate. Cet asthme était associé à une rhinite dans 12 cas. La totalité des patients (21 cas) avait bénéficié d'une prise en charge médicale associant au moins un traitement à base de bronchodilatateur de courte durée d'action, des corticoïdes inhalés, des antihistaminiques et de la théophylline.

L'asthme aux isocyanates avait justifié un aménagement du poste du travail chez 21 malades notamment l'éviction définitive de l'exposition aux aérocontaminants respiratoires avec une mise en place de moyens de protection technique collective et individuelle adaptés (8 cas), éviction de certaines tâches (3cas), un reclassement professionnel chez huit cas. Par ailleurs, un salarié a bénéficié d'une retraite anticipée pour invalidité (Tableau II).

Tableau II : Répartition de la population en fonction des décisions d'aptitude médicale au travail

Décision d'aptitude médicale	Effectif
Apte avec aménagement du poste (mise en place des moyens de protection adaptés)	8
Éviction de certaines tâches	4
Mutation à un autre poste	8
Inaptitude définitive	1

Sur le plan médico-légal, l'asthme était imputé par présomption légale d'origine aux isocyanates pour tous les patients. Ainsi, tous les cas d'asthme ont été déclarés en tant que maladie professionnelle indemnisable conformément aux dispositions du tableau n° 42 (les Isocyanates organiques) de la liste des tableaux des maladies professionnelles indemnissables.

DISCUSSION

Nous avons colligé 21 cas d'asthme professionnel aux isocyanates appartenant principalement au secteur fabrication de composants automobiles (12 cas), de fabrication de chaussures (3 cas) et la fabrication de planches de ski (2 cas). Depuis les années 1930, les isocyanates sont largement utilisés dans différents secteurs tels que l'industrie automobile, aérospatiale, de la métallurgie, du bois et de la construction [8, 9]. Ils sont également utilisés dans les ménages privés. L'exposition se produit principalement par inhalation, mais l'exposition cutanée et l'incorporation orale sont également possibles. [10,11]. En Allemagne, la limite d'exposition légale pour les isocyanates varie entre 0,024 et 0,054 mg/m³ selon l'annexe du TRGS 430 [12]. Au Royaume-Uni, la limite d'exposition est de 0,02 mg/m³ pour une moyenne de huit heures et de 0,07 mg/m³ pour une exposition de courte durée [13].

Dans l'échantillon examiné, il y avait une prédominance marquée de femmes par rapport aux hommes (14 femmes et 7 hommes). Cette disparité peut être expliquée par le fait que les industries étudiées ont tendance à embaucher davantage de femmes pour des tâches spécifiques qui nécessitent une grande minutie et dextérité manuelle, telles que la manipulation de la mousse de volant. Par conséquent, cette répartition inégale des sexes peut être attribuée à des facteurs sociétaux et professionnels plutôt qu'à des différences biologiques entre les sexes. La population étudiée avait en moyenne 42,19 ± 6,49 ans. Il a été constaté que les maladies respiratoires allergiques affectent principalement une population active et jeune, ce qui est cohérent avec les données disponibles dans la littérature [14].

La production et l'utilisation de produits contenant des isocyanates, tels que les matériaux en polyuréthane, peuvent causer des expositions par inhalation et dermique aux composés d'isocyanate. Lors de la production, du traitement et du durcissement, divers événements et activités peuvent créer des situations d'exposition aux isocyanates, notamment les déversements accidentels, les méthodes d'application comme la pulvérisation, la peinture ou le roulement pour les mousses ou revêtements contenant des isocyanates, le grattage des volants, le nettoyage et la maintenance des équipements, et le dégazage

des matériaux nouvellement appliqués ou produits[15-17]. Les consommateurs peuvent également être exposés aux produits contenant des isocyanates, ou être exposés accidentellement à des produits de qualité commerciale ou professionnelle utilisés par des entrepreneurs ou du personnel d'entretien à domicile ou sur le lieu de travail [17].

Les composés d'isocyanate peuvent également être générés lors de la décomposition thermique des matériaux en polyuréthane, ainsi que lors d'activités telles que le chauffage ou le broyage de matériaux en polyuréthane, la soudure de métal avec un revêtement en polyuréthane, la coupe de mousses en polyuréthane à l'aide de méthodes de coupe à fil chaud ou le perçage, le soudage, la scie ou le ponçage de matériaux en polyuréthane. [18]

Plusieurs études ont examiné l'utilisation de divers isocyanates dans l'industrie automobile. L'une de ces études menée par Simpson et al. a rapporté que 41% des travailleurs ont présenté des troubles aux explorations fonctionnelles respiratoires après 10 semaines d'exposition au prépolymère de BIC (isocyanate de butyle) en l'absence d'EPI. Heureusement, ces troubles ont été résolus après l'introduction d'EPI adéquats [19]. D'autres études ont rapporté une relation proportionnelle entre la durée d'exposition aux isocyanates et la fréquence et l'intensité des symptômes respiratoires [8,9,10,11]. Les espaces de travail petits et confinés étaient associés à un risque accru et l'utilisation d'un masque à air fourni était associée à un risque réduit [12].

Des symptômes respiratoires pauvres et la présence d'IgE spécifiques ont été rapportés comme des marqueurs pronostiques pour le développement de l'asthme professionnel [13]. L'incidence de l'asthme professionnel a été estimée à environ 10% chez les peintres de carrosserie automobile, et elle a augmenté avec l'exposition à 23% chez les sujets exposés depuis plus de 20 ans [8].

Après le diagnostic de l'asthme, il est important de vérifier l'historique professionnel et l'exposition potentielle aux isocyanates ou à leurs dérivés. Le test de provocation spécifique par inhalation est considéré comme la référence, car il permet de déterminer directement la substance à l'origine de l'asthme. Cependant, ce test nécessite un équipement spécialisé et un personnel formé, n'est disponible que dans quelques laboratoires, et

peut être coûteux et prendre du temps. De plus, il peut y avoir des résultats faux négatifs, surtout après l'arrêt de l'exposition aux isocyanates.

La spirométrie et l'évaluation du débit expiratoire de pointe peuvent être utilisés pour diagnostiquer l'asthme professionnel en évaluant les changements au cours d'une période de travail [37]. Le DEP a une sensibilité de 64% et une spécificité de 77% par rapport à la norme de référence [6, 38], le test de provocation spécifique par inhalation.

Dans notre étude, nous avons constaté une sensibilisation aux acariens chez six patients associée à une sensibilisation aux pollens de graminées et d'arbres dans deux cas. L'atopie n'a pas été associée auparavant à l'asthme dû aux agents de faible poids moléculaire tels que les isocyanates. Il est cependant possible que l'association avec l'atopie trouvée dans cette étude soit due à l'inclusion de certains cas d'asthme médiés par IgE [39–41].

Notre population avait en moyenne travaillé dans leur poste pendant $13,67 \pm 6,19$ ans. Des études ont rapporté une relation proportionnelle entre la durée d'exposition aux isocyanates et la fréquence et l'intensité des symptômes respiratoires [20–23]. Les espaces de travail petits et confinés étaient associés à un risque accru et l'utilisation d'un masque à air fourni était associée à un risque réduit [22]. Des symptômes respiratoires pauvres et la présence d'IgE spécifiques ont été rapportés comme des marqueurs pronostiques pour le développement de l'asthme professionnel [24]. L'incidence de l'asthme professionnel a été estimée à environ 10% chez les peintres de carrosserie automobile, et elle a augmenté avec l'exposition à 23% chez les sujets exposés depuis plus de 20 ans [20].

Après la sensibilisation, même de très petites quantités d'isocyanate peuvent induire des réactions asthmatiques. Ceci, ainsi que d'autres faits, y compris la période de latence, la réaction d'une partie seulement des travailleurs exposés ou la réaction retardée, rappelle fortement l'asthme allergique classique médié par IgE. Après exposition, jusqu'à 50% des personnes affectées présentent des anticorps IgE ou IgG spécifiques selon l'antigène utilisé pour la détection des anticorps [9]. Jusqu'à présent, il a été largement débattu si l'asthme aux isocyanates était réellement médié par IgE ou indépendant de l'IgE [24].

Bien que l'importance des anticorps IgE dans l'asthme induit par les isocyanates soit controversée, la détection d'anticorps IgG et IgE spécifiques est un outil de diagnostic alternatif. Les anticorps IgG prouvent clairement l'exposition aux isocyanates [24], tandis que les anticorps IgE sont un prédicteur élevé de l'asthme induit par les isocyanates [9, 25, 26], bien que leur sensibilité soit faible. Les recherches se poursuivent pour trouver des biomarqueurs fiables, comme résumé dans cet article de Palikhe et al [27]. Le taux d'asthme lié aux isocyanates chez les travailleurs exposés est relativement faible, se situant entre 5% et 10% [28]. Il a été envisagé que des facteurs génétiques pourraient influencer le développement de la maladie, et plusieurs études ont identifié des gènes candidats impliqués dans le métabolisme des isocyanates, qui ont été corrélés de manière significative avec l'asthme induit par ces substances. Une enquête menée auprès de 182 travailleurs soumis à divers isocyanates a mis en évidence que l'absence du gène GSTM1 augmentait le risque de 1,89 fois de développer un asthme provoqué par l'isocyanate. Les sujets ayant un génotype GSTM1 nul ne développaient pratiquement jamais d'anticorps IgE spécifiques à l'isocyanate et présentaient des réactions allergiques tardives. En outre, la variation génétique Val 105 du type GSTP1 sous forme homogène (GSTP1 Val/Val) était associée à un taux élevé d'anticorps IgE [28]. En particulier, les polymorphismes génétiques dans les gènes codant pour le glutathion S-transférase (GST) semblent jouer un rôle important dans la détoxification des isocyanates dans le corps, ce qui pourrait prédire une susceptibilité accrue à l'induction d'une réaction allergique. Selon une étude menée par Mapp et al., le génotype GSTP1 Val105/Val105 a été associé à un effet protecteur contre l'asthme induit par l'isocyanate. Les chercheurs ont examiné 131 patients exposés au TDI, dont 92 étaient asthmatiques et 39 étaient asymptomatiques. Le génotype GSTP1 Val105/Val105 était présent chez 10,3 % du groupe non asthmatique et chez 6,5 % du groupe asthmatique. Chez les individus exposés au TDI pendant plus de 10 ans, la fréquence de ce génotype a augmenté jusqu'à 18,5% dans le groupe non asthmatique [29]. Broberg et al. ont examiné comment les polymorphismes des gènes GSTM1, GSTP1, GSTT1, CYP1A1*2A et MPO affectent le

métabolisme de l'isocyanate. Les patients avec le génotype GSTP1 Val/Val ont montré une forte concentration de métabolites de TDI dans l'urine, tandis que différents génotypes ont influencé le rapport entre le TDA dans le plasma et l'urine, ce qui pourrait prédire une sensibilité accrue à l'asthme induit par l'isocyanate. Les auteurs ont également noté une tendance vers un effet protecteur du génotype GSTP1 Val105/Val105, bien que le mécanisme ne soit pas bien compris [30]. L'asthme à l'isocyanate peut être causé par une immunité médiée par les cellules, avec une présence de granulocytes éosinophiles et de lymphocytes T activés dans la muqueuse bronchique. Les polymorphismes dans les gènes HLA de classe II DQA10104 et DQB0503 ont été associés à une susceptibilité accrue à l'asthme induit par les diisocyanates, tandis que les génotypes DQA10101 et DQB10501 ont été associés à une exposition asymptomatique. Une étude récente a également montré une association significative entre le haplotype HLA DRB11501-DQB10602-DPB10501 et l'asthme professionnel induit par le TDI. D'autres variations génétiques pourraient également être responsables de la susceptibilité à l'asthme induit par les isocyanates, telles que les polymorphismes dans la région du gène de la caténine alpha 3 (CTNNA3) [31–34]. Des études ont été menées sur des polymorphismes génétiques dans les gènes de la N-acétyltransférase (NAT) et les récepteurs alpha de l'interleukine 4 (IL4RA), de l'IL-13 et du CD14 chez les travailleurs exposés à l'isocyanate. Les résultats ont montré une association statistiquement significative de l'asthme diisocyanate avec les combinaisons de génotypes IL4RA, IL13 et CD14 chez les travailleurs exposés à HDI, mais il se pourrait que cette découverte soit un artefact statistique dû au plus grand nombre de sujets exposés à HDI disponibles dans ces études [28, 35, 36].

CONCLUSION

L'asthme professionnel causé par les isocyanates est une préoccupation majeure en matière de santé au travail en Tunisie. Étant donné que ces produits chimiques sont largement utilisés dans l'industrie, ils peuvent entraîner des réactions allergiques chez les travailleurs exposés. Par conséquent, il est crucial de prendre des mesures de prévention pour minimiser l'exposition aux isocyanates autant que possible.

Les médecins du travail jouent un rôle primordial dans la prévention de l'asthme professionnel. Ils doivent informer les travailleurs des risques liés à l'exposition aux isocyanates et mettre en place des mesures de prévention préliminaires, telles que le remplacement de ces produits chimiques, la limitation de l'exposition en utilisant des systèmes fermés, l'isolation et la ventilation des zones de travail.

REFERENCES

1. Allport DC, Gilbert DS, Outterside SM, editors. MDI and TDI: a safety, health and the environment: a source book and practical guide. New York: J. Wiley 2003.
2. Redlich CA, Karol MH. Diisocyanate asthma: clinical aspects and immunopathogenesis. *Int Immunopharmacol* 2002;2:213–24. doi:10.1016/s1567-5769(01)00174-6
3. Benzarti Mezni A, Guissi R, Hsinet J, et al. Analyse des dossiers d'asthme professionnel reconnu sur une période de 15 ans dans une population du Nord de la Tunisie. *Rev Fr Allergol* 2018;58:427–36. doi:10.1016/j.reval.2018.01.006
4. Iwatsubo Y, Bénézet L, Bonnet N, et al. Observatoire national des asthmes professionnels II : bilan de la phase pilote et perspectives pour la surveillance des asthmes en lien avec le travail. *Arch Mal Prof Environ* 2016;77:449–50. doi:10.1016/j.admp.2016.03.214
5. Trends in incidence of occupational asthma - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25896329/> (accessed 21 Apr 2023).
6. Rémen T, Coevoet V, Acouetey D-S, et al. Early incidence of occupational asthma among young bakers, pastry-makers and hairdressers: design of a retrospective cohort study. *BMC Public Health* 2010;10:206. doi:10.1186/1471-2458-10-206
7. Malo J-L, Chan-Yeung M. Agents causing occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:545–50. doi:10.1016/j.jaci.2008.09.010
8. Recent developments in diisocyanate asthma - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12772950/> (accessed 21 Apr 2023).
9. Wisnewski AV. Developments in laboratory diagnostics for isocyanate asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:138–45. doi:10.1097/ACI.0b013e3280895d22
10. Baur X. [Isocyanates: occupational exposures and disorders]. *Pneumol Stuttg Ger* 2003;57:526–31. doi:10.1055/s-2003-42221
11. Baur X, Budnik LT. [New data on occupational exposure to isocyanates]. *Pneumol Stuttg Ger* 2009;63:656–61. doi:10.1055/s-0029-1215098
12. BAuA - Sécurité technique au travail (y compris règles techniques) - TRGS 430 Isocyanates - Évaluation des risques et mesures de protection - Institut fédéral pour la sécurité et la santé au travail. <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/TRGS-430.html> (accessed 21 Apr 2023).
13. Cocker J. Biological Monitoring for Isocyanates. *Ann Occup Hyg* 2011;55:127–31. doi:10.1093/annhyg/meq083
14. Work-Related Asthma — 22 States, 2012. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6413a2.htm> (accessed 24 Apr 2023).
15. Lesage J, Stanley J, Karoly WJ, et al. Airborne methylene diphenyl diisocyanate (MDI) concentrations associated with the application of polyurethane spray foam in residential construction. *J Occup Environ Hyg* 2007;4:145–55. doi:10.1080/15459620601133779
16. Reeb-Whitaker C, Whittaker SG, Ceballos DM, et al. Airborne isocyanate exposures in the collision repair industry and a comparison to occupational exposure limits. *J Occup Environ Hyg* 2012;9:329–39. doi:10.1080/15459624.2012.672871
17. Krone CA, Klingner TD. Isocyanates, polyurethane and childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:368–79. doi:10.1111/j.1399-3038.2005.00295.x
18. Gylestam D, Riddar JB, Karlsson D, et al. Dry sampling of gas-phase isocyanates and isocyanate aerosols from thermal degradation of polyurethane. *Ann Occup Hyg* 2014;58:28–49. doi:10.1093/annhyg/met046
19. Hypersensitivity pneumonitis-like reaction and occupational asthma associated with 1,3-bis(isocyanatomethyl) cyclohexane pre-polymer. | Sigma-Aldrich. <https://www.sigmaaldrich.com/DE/de/tech-docs/paper/379083> (accessed 23 Apr 2023).
20. Ucgun I, Ozdemir N, Metintas M, et al. Prevalence of occupational asthma among automobile and furniture painters in the center of Eskisehir (Turkey): the effects of atopy and smoking habits on occupational asthma. *Allergy* 1998;53. doi:10.1111/j.1398-9995.1998.tb03822.x
21. Isocyanate exposure and asthma in the UK vehicle repair industry - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26209793/> (accessed 23 Apr 2023).
22. Mr C, Ca R, Ws B, et al. Feasibility study of respiratory questionnaire and peak flow recordings in autobody shop workers exposed to isocyanate-containing spray paint: observations and limitations. *Occup Med Oxf Engl* 1996;46. doi:10.1093/occmed/46.3.197
23. Dey D, Kumar S, Chakraborty S. Effects on lung function among workers exposed to automobile spray painting - A cross-sectional study at Nagatilla, Silchar, Assam. *J Evid Based Med Healthc* 2017;4:5600–4. doi:10.18410/jebmh/2017/1122
24. Hur G-Y, Koh D-H, Choi G-S, et al. Clinical and immunologic findings of methylene diphenyl diisocyanate-induced occupational asthma in a car upholstery factory. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 2008;38:586–93. doi:10.1111/j.1365-2222.2008.02935.x
25. Dragos M, Jones M, Malo J-L, et al. Specific antibodies to diisocyanate and work-related respiratory symptoms in apprentice car-painters. *Occup Environ Med* 2008;66:227–34. doi:10.1136/oem.2007.038125
26. Ye Y-M, Kim C-W, Kim H-R, et al. Biophysical determinants of toluene diisocyanate antigenicity associated with exposure and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:885–91. doi:10.1016/j.jaci.2006.06.026
27. Piirilä PL, Nordman H, Keskinen HM, et al. Long-term follow-up of hexamethylene diisocyanate-

- diphenylmethane diisocyanate-, and toluene diisocyanate-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:516–22. doi:10.1164/ajrccm.162.2.9909026
28. Piirilä P, Wikman H, Luukkainen R, et al. Glutathione S-transferase genotypes and allergic responses to diisocyanate exposure. *Pharmacogenetics* 2001;11:437–45. doi:10.1097/00008571-200107000-00007
29. Mapp CE, Fryer AA, De Marzo N, et al. Glutathione S-transferase GSTP1 is a susceptibility gene for occupational asthma induced by isocyanates. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:867–72. doi:10.1067/mai.2002.123234
30. Broberg KE, Warholm M, Tinnerberg H, et al. The GSTP1 Ile105 Val polymorphism modifies the metabolism of toluene di-isocyanate. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20:104–11. doi:10.1097/fpc.0b013e328334fb84
31. Mapp CE, Beghè B, Balboni A, et al. Association between HLA genes and susceptibility to toluene diisocyanate-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 2000;30:651–6. doi:10.1046/j.1365-2222.2000.00807.x
32. Rihs HP, Barbalho-Kröls T, Huber H, et al. No evidence for the influence of HLA class II in alleles in isocyanate-induced asthma. *Am J Ind Med* 1997;32:522–7. doi:10.1002/(sici)1097-0274(199711)32:5<522::aid-ajim13>3.0.co;2-4
33. Beghè B, Padoan M, Moss CT, et al. Lack of association of HLA class I genes and TNF alpha-308 polymorphism in toluene diisocyanate-induced asthma. *Allergy* 2004;59:61–4. doi:10.1046/j.1398-9995.2003.00352.x
34. Kim S-H, Cho B-Y, Park C-S, et al. Alpha-T-catenin (CTNNA3) gene was identified as a risk variant for toluene diisocyanate-induced asthma by genome-wide association analysis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 2009;39:203–12. doi:10.1111/j.1365-2222.2008.03117.x
35. Bernstein DI, Wang N, Campo P, et al. Diisocyanate asthma and gene-environment interactions with IL4RA, CD-14, and IL-13 genes. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol* 2006;97:800–6. doi:10.1016/S1081-1206(10)60972-6
36. Bernstein DI, Kissling GE, Khurana Hershey G, et al. Hexamethylene diisocyanate asthma is associated with genetic polymorphisms of CD14, IL-13, and IL-4 receptor α . *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:418–20. doi:10.1016/j.jaci.2011.03.007
37. Diagnosis and Management of Work-Related Asthma - CHEST. [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(08\)60285-8/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(08)60285-8/fulltext) (accessed 24 Apr 2023).
38. Occupational asthma: Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and management - Journal of Allergy and Clinical Immunology. [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(09\)00214-0/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(09)00214-0/fulltext) (accessed 24 Apr 2023).
39. Does atopy have any predictive value for laboratory animal allergy? A comparison of different concepts of atopy - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3814545/> (accessed 23 Apr 2023).
40. Vandenplas O, Malo JL, Saetta M, et al. Occupational asthma and extrinsic alveolitis due to isocyanates: current status and perspectives. *Br J Ind Med* 1993;50:213–28.
41. Cullinan P, Newman Taylor AJ. Aetiology of occupational asthma. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 1997;27 Suppl 1:41–6. doi:10.1111/j.1365-2222.1997.tb01825.x