

RAPPORT D'ÉTUDE
N°04DR192

30/11/2005

**Seuils de Toxicité aiguë
Diisocyanate de diphenylméthane (MDI)**

Seuils de Toxicité aiguë – Diisocyanate de diphénylméthane (MDI)

Expertise Toxicologique des Substances Chimiques (ETSC)
Direction des Risques Chroniques (DRC)

Client : Ministère de l'Ecologie et du développement Durable - Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées

Liste des personnes ayant participé à l'étude : Augustin BAULIG – Annick PICHARD

PREAMBULE

Le présent rapport a été établi sur la base des informations fournies à l'INERIS, des données (scientifiques ou techniques) disponibles et objectives et de la réglementation en vigueur.

La responsabilité de l'INERIS ne pourra être engagée si les informations qui lui ont été communiquées sont incomplètes ou erronées.

Les avis, recommandations, préconisations ou équivalent qui seraient portés par l'INERIS dans le cadre des prestations qui lui sont confiées, peuvent aider à la prise de décision. Etant donné la mission qui incombe à l'INERIS de par son décret de création, l'INERIS n'intervient pas dans la prise de décision proprement dite. La responsabilité de l'INERIS ne peut donc se substituer à celle du décideur.

Le destinataire utilisera les résultats inclus dans le présent rapport intégralement ou sinon de manière objective. Son utilisation sous forme d'extraits ou de notes de synthèse sera faite sous la seule et entière responsabilité du destinataire. Il en est de même pour toute modification qui y serait apportée.

L'INERIS dégage toute responsabilité pour chaque utilisation du rapport en dehors de la destination de la prestation.

	Rédaction	Vérification	Approbation
NOM	A. BAULIG	F. BOIS	A. PICHARD
Qualité	Ingénieur	Conseiller scientifique	Responsable d'unité
Visa			

TABLE DES MATIERES

1. RÉSUMÉ.....	4
2. INTRODUCTION	5
3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	7
4. DONNÉES DE TOXICITÉ CHEZ L'HOMME	8
4.1 Données épidémiocliniques	8
4.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	10
5. DONNÉES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	11
5.1 Etude des effets létaux.....	11
5.2 Etude des effets non létaux.....	12
6. ANALYSE DES DONNÉES DE TOXICITÉ	14
6.1 Analyse des données de mortalité	14
6.2 Analyse des effets non létaux	14
7. REVUE DES RESULTATS.....	16
7.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	16
7.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme.....	16
7.3 Seuils des effets irréversibles.....	16
7.4 Seuils des effets réversibles.....	16
7.5 Seuil de perception	16
8. CONCLUSION.....	17
9. RÉFÉRENCES	18

1. RESUME

Dans le cadre de la prévention des risques liés à des émissions accidentelles dans l'atmosphère de substances chimiques dangereuses, les gestionnaires de risques souhaitent disposer de seuils de toxicité aiguë qui seront le plus souvent utilisés associés à des scénarios d'accidents pour des études de dangers et pour l'élaboration de plans d'urgence.

Les définitions de ces seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, entre les représentants de l'Administration, de l'INERIS et de l'Industrie Chimique et sont reprises dans la méthodologie révisée du 20 novembre 2003.

Dans ce contexte, le ministère de l'Écologie et du Développement Durable (DPPR) et le Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées (DGS) ont demandé à l'INERIS de leur proposer des « **seuils des effets létaux** » (S.E.L.), des « **seuils des effets irréversibles** » (S.E.I.), des « **seuils des effets réversibles** » et un « **seuil de perception** » (S.P.) pour le diisocyanate de diphénylméthane.

Ceci est l'objet du présent rapport élaboré par un groupe d'experts toxicologues. Cependant, les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour permettre d'établir des seuils :

◆ Seuils d'effets létaux

Il n'existe pas de données suffisantes dans la littérature pour déterminer des seuils d'effets létaux (S.E.L.).

◆ Seuils d'effets irréversibles

Il n'existe pas de données suffisantes dans la littérature pour déterminer des seuils d'effets irréversibles (S.E.I.).

◆ Seuils d'effets réversibles

Il n'existe pas de données suffisantes dans la littérature pour déterminer des seuils d'effets réversibles (S.E.R.).

◆ Seuil de perception

Il n'existe pas de données suffisantes dans la littérature pour déterminer des seuils d'effets de perception (S.P.).

2. INTRODUCTION

Dans le cadre de la prévention des risques liés à des émissions accidentelles dans l'atmosphère de substances chimiques dangereuses, les gestionnaires de risques souhaitent disposer de seuils de toxicité aiguë qui seront le plus souvent utilisés associés à des scénarios d'accidents pour des études de dangers et pour l'élaboration de plans d'urgence.

Les définitions des seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, au sein du groupe d'experts toxicologues composé de représentants et d'experts toxicologues du Ministère de l'Ecologie et du Développement Durable et du Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées, de l'INERIS, de l'INRS, de l'IRSN, de Centres Hospitalo-Universitaires et de l'Industrie et sont reprises dans la méthodologie révisée du 20 novembre 2003.

Trois types d'effets toxiques ont été définis :

- les « *effets létaux* » qui correspondent à la survenue de décès,
- les « *effets irréversibles* » qui correspondent à la persistance dans le temps d'une atteinte lésionnelle ou fonctionnelle, directement consécutive à une exposition,
- les « *effets réversibles* » qui correspondent à un retour à l'état de santé antérieur à l'exposition.

Les couples concentration - durée d'exposition associés à ces effets permettent de déterminer les seuils de toxicité aiguë que sont les « **seuils des effets létaux** » (S.E.L.), les « **seuils des effets irréversibles** » (S.E.I.) et les « **seuils des effets réversibles** » (S.E.R.) et le « **seuil de perception** » (S.P.).

le « **seuil des effets létaux** » (S.E.L.) correspond à la concentration, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle on peut observer une mortalité au sein de la population exposée.

le « **seuil des effets irréversibles** » (S.E.I.) correspond à la concentration, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle des effets irréversibles peuvent apparaître au sein de la population exposée.

le « **seuil des effets réversibles** » (S.E.R.) correspond à la concentration, pour une durée d'exposition donnée, au dessus de laquelle la population exposée peut présenter des effets réversibles.

le « **seuil de perception** » (S.P.) correspond à la concentration entraînant la détection sensorielle de la substance chimique par la population exposée.

NB : *Au sein de la population exposée, les sujets « hypersensibles » ne sont pas considérés (par exemple, les insuffisants respiratoires).*

Le ministère de l'Environnement et du Développement durable et le ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées ont demandé à l'INERIS de leur proposer ces seuils de toxicité aiguë pour le diisocyanate de diphénylméthane.

Les seuils sont élaborés par un groupe d'experts toxicologues en suivant la « Méthodologie de détermination des seuils des effets létaux, des effets irréversibles, des effets réversibles et de perception » lors d'émission accidentelle

d'une substance chimique dans l'atmosphère qui a été adoptée le 20 Novembre 2003 et consultable sur le site Internet de l'INERIS (www.ineris.fr).

Ce présent rapport a été élaboré à l'issue de plusieurs réunions du groupe d'experts toxicologues regroupant les personnes suivantes :

Mmes Clemente (IRSN) – Dechariaux (MSFPH/DGS) – Pichard (INERIS) – Tissot (INERIS) – Hubert (MEDD/DPPR).

MM. Baert (CAP Rennes) – Baulig (INERIS) – Breton (CEB) – De Rooij (SOLVAY) - Lafon (INRS) – Lévi (UIC/Rhodia) – Lombard et Régnier (ARKEMA).

Selon les sources, les concentrations en diisocyanate de diphenylméthane sont exprimées dans ce rapport en ppm ou en mg/m^3 , et les facteurs de conversion sont les suivants :

- $1 \text{ mg}/\text{m}^3 = 0,1 \text{ ppm}$
- $1 \text{ ppm} = 10 \text{ mg}/\text{m}^3$

3. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

En **France**, l'émission accidentelle de diisocyanate de diphenylméthane a fait l'objet d'un examen dans le document « *Fiches techniques/Courbes de toxicité aiguë par inhalation* » diffusé par le Ministère de l'Aménagement du Territoire et de l'Environnement en 1998. Cependant, il n'existe pas de seuils d'effets létaux et irréversibles clairement rapportés.

Par ailleurs, aux **Etats-Unis**, l'**A.I.H.A.** (American Industrial Hygienist Association) publie des valeurs **E.R.P.G.** (Emergency Response Planning Guidelines) en cas d'émission de substances toxiques pour une exposition d'une heure.

L'A.I.H.A. définit trois seuils d'effets correspondant à trois niveaux : E.R.P.G.-1, E.R.P.G.-2, E.R.P.G.-3. Les définitions (en anglais) sont les suivantes :

- The **E.R.P.G.-1** is the maximum airborne concentration below which it is believed nearly all individuals could be exposed for up to 1 hour without experiencing other than mild transient adverse health effects or perceiving a clearly defined objectionable odor.
- The **E.R.P.G.-2** is the maximum airborne concentration below which it is believed nearly all individuals could be exposed for up to 1 hour without experiencing or developing irreversible or other serious health effects or symptoms that could impair their abilities to take protective actions.
- The **E.R.P.G.-3** is the maximum airborne concentration below which it is believed nearly all individuals could be exposed for up to 1 hour without experiencing or developing life-threatening health effects.

Pour le diisocyanate de diphenylméthane, les valeurs d'E.R.P.G. (2003) sont :

- **E.R.P.G.-1** : 0,02 ppm (0,2 mg/m³)
- **E.R.P.G.-2** : 0,2 ppm (2 mg/m³)
- **E.R.P.G.-3** : 2,5 ppm (25 mg/m³)

Le comité **A.E.G.L.s** (Acute Exposure Guideline Levels) n'a pas déterminé de valeurs pour cette substance.

Rappel : Il existe également une valeur seuil I.D.L.H. (1987) correspondant à un niveau d'exposition maximale en milieu professionnel pour une durée de 30 minutes n'entravant pas l'évacuation des individus, ni n'induisant d'effets nocifs irréversibles. Pour le diisocyanate de diphenylméthane, cette valeur est de 100 mg/m³ (10 ppm).

4. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

Le diisocyanate de diphénylméthane (MDI) pur et monomérique se présente, à température ambiante, sous la forme de cristaux blancs ou jaunes. Cependant, les formules commerciales sont généralement constituées d'un mélange liquide d'isomères et d'oligomères de MDI appelé PMDI.

Le MDI est pratiquement insoluble dans l'eau qui le décompose. De plus, il se dimérise ou trimérise très facilement sous l'action d'une élévation de la température ou en présence de certains catalyseurs.

Cette substance est une matière première utilisée dans la fabrication de nombreux produits polyuréthanes tels que des mousses, des matières plastiques, des colles, des peintures et des vernis. Au-dessus de 274°C, le MDI se décompose avec émission de produits nocifs tels que les oxydes d'azote. Enfin, le MDI réagit facilement avec des produits possédant un hydrogène actif (acides, alcools, bases...) en une réaction exothermique qui s'accompagne d'un dégagement de vapeurs d'isocyanate et de CO₂ pouvant provoquer une élévation dangereuse de pression dans les récipients fermés (INRS, 1988).

4.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES

Le MDI est moins volatil que le diisocyanate de toluène (TDI), mais peut néanmoins pénétrer dans les voies respiratoires sous forme de vapeurs quand il est chauffé ou d'aérosols quand il est pulvérisé.

L'exposition brève et massive au MDI provoque des manifestations toxiques collectives, susceptibles de n'apparaître qu'après un délai de quelques heures, et dont la gravité est fonction de la concentration atmosphérique du produit ; il peut s'agir de signes d'irritation des muqueuses oculaires (conjonctivites), des voies aériennes supérieures (rhinite, pharyngite) ou des bronches (douleurs thoraciques, toux, dyspnée asthmatiforme). Des signes neurologiques peuvent également être observés (vertiges, troubles de l'équilibre, céphalées et troubles de la conscience). Enfin, dans les cas les plus graves, un œdème pulmonaire lésionnel d'apparition retardée peut survenir (INRS, 1988).

Les études relatives à l'action du diisocyanate de diphénylméthane chez l'homme sont anecdotiques et concernent essentiellement des cas de sensibilisation. Les résultats sont résumés brièvement ici.

♦ Leroyer *et al.*, (1998)

Une étude récente rapporte le cas d'un employé de 54 ans sensibilisé au MDI à la suite d'une inhalation unique d'une forte dose de ce composé après le renversement d'un grand volume de solvant contenant du MDI. Cet homme était de repos lorsque l'accident s'est produit et il est retourné au travail 48 heures plus tard. Une odeur fortement irritante était encore présente et moins d'une heure après son arrivée à son poste de travail, cet employé a développé des céphalées, une irritation de la gorge, une toux et une douleur thoracique. Des symptômes similaires furent rapportés par d'autres employés.

Durant le mois suivant, cet employé a remarqué que sa douleur thoracique augmentait et que des sifflements apparaissaient lorsqu'il était présent dans l'entreprise alors que ces symptômes s'atténuaient au cours des week-end. Un test d'exposition à 0,15 mg/m³ de MDI pendant 4, 30 et 60 minutes a mis en évidence des signes cliniques d'asthme lors de l'exposition la plus longue.

◆ **Jang et al., (2000)**

Le but de cette étude était de déterminer le rôle du diisocyanate de diphenylméthane (MDI) et du diisocyanate de toluène (TDI) dans l'induction d'une hyperréactivité bronchique non spécifique (HRB). Pour cela, 64 travailleurs exposés à cette substance dans une usine pétrochimique en Corée et 27 sujets témoins ont été soumis à des questionnaires et des tests de provocation bronchique à la méthacholine.

Les résultats ont mis en évidence que la prévalence de l'HRB était supérieure chez les travailleurs exposés au MDI (20%) par rapport à ceux exposés au TDI (4,7%). De plus, 36% des individus exposés présentaient des symptômes respiratoires. Enfin, les travailleurs exposés au MDI ont une réactivité bronchique supérieure aux individus du groupe témoin.

En conclusion, cette étude suggère que les travailleurs exposés au MDI ont un risque d'asthme plus élevé que ceux exposés au TDI et les individus témoins.

◆ **Mapp et al., (1985)**

Deux ouvriers travaillant dans une usine de fabrication de chaussures de sport ont développé un asthme professionnel à la suite de l'utilisation de diisocyanate de diphenylméthane (MDI).

Le sujet n°1 était un homme de 50 ans, employé depuis 30 mois dans cette usine. Son travail consistait à injecter du MDI dans la semelle des chaussures. Il s'est présenté à l'hôpital à la suite de problèmes respiratoires (toux importante et insuffisance respiratoire) exacerbés au cours des périodes nocturnes. Ce patient n'avait pas d'antécédent particulier et n'avait jamais fumé. L'examen clinique était normal. L'exploration fonctionnelle respiratoire a mis en évidence une légère diminution des volumes pulmonaires. Enfin un test de provocation à la méthacholine a permis de déterminer la valeur induisant une diminution de la VEMS supérieure à 20%. Cette valeur était de 0,4 mg (valeur normale = 1 mg).

Le sujet n°2 était une femme de 25 ans travaillant depuis 28 mois dans les mêmes conditions que le patient n°1 au sein de la même entreprise. Cette patiente se plaignait également d'une toux, d'une insuffisance respiratoire, de conjonctivite, de nausées et de vertiges. L'exploration fonctionnelle respiratoire a mis en évidence des volumes pulmonaires normaux. Le test de provocation à la méthacholine a établi une valeur à 0,35 mg.

L'exposition de ces deux sujets au MDI a mis en évidence le développement d'une réaction asthmatique spécifique.

4.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

Aucune donnée n'est disponible dans les bases de données de la littérature consultées pour cette étude.

5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

5.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

Le détail des conditions expérimentales est donné en Annexe (cf. §9., Tableau 1). La cotation des études selon les critères de classification de Klimisch est reportée à la suite de la référence bibliographique (cotation "x").

5.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

La plupart des études de détermination de la toxicité aiguë (CL₅₀) par inhalation sont effectuées sur rongeurs. Les espèces généralement utilisées sont le rat et la souris.

Concernant le diisocyanate de diphénylméthane, très peu d'études ont été retrouvées dans la littérature. Les principaux résultats recueillis sont reportés ci-après :

◆ Reuzel et al. (1994) – cotation 2

Des rats SPF-bred (5 groupes de 10 mâles et 10 femelles) ont été exposés en corps entier à un aérosol (particules dont 95,5% ont un diamètre inférieur à 4,3 µm) de diisocyanate de diphénylméthane sous forme polymère pendant 4 heures. La mortalité des animaux a été observée à 14 jours.

Les auteurs ont déterminé une valeur de la concentration létales 50% (CL₅₀) : 490 mg/m³ (49 ppm).

Les analyses anatomo-pathologiques ont mis en évidence la présence d'hémorragies nasales et pulmonaires chez les animaux.

5.1.2 CHEZ LE LAPIN

Il n'existe pas de données de mortalité publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

5.1.3 CHEZ LE CHIEN

Il n'existe pas de données de mortalité publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

5.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

Il n'existe pas de données de mortalité publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

5.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

5.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

◆ Thorne et al. (1985) – cotation 2

Des cobayes ont été exposés à un aérosol de diisocyanate de diphénylméthane dont les concentrations étaient comprises entre 0,6 et 350 mg/m³ (0,06 et 35 ppm) pendant 3 heures.

Les résultats ont mis en évidence une diminution de la fréquence respiratoire et une augmentation du volume courant aux concentrations les plus faibles. Par contre, au-dessus de 10,4 mg/m³ (1,04 ppm), une augmentation de la fréquence respiratoire en fonction de la concentration de MDI a été clairement observée.

◆ Weyel et Schaffer (1985) – cotation 2

Quatre souris Swiss-Webster ont été exposés à des concentrations de diisocyanate de diphénylméthane comprises entre 17 et 67 mg/m³ (1,7 à 6,7 ppm) pendant 4 heures. L'exposition a été réalisée sous forme d'aérosol (taille des particules 0,7 µm).

Les auteurs ont observé une diminution de la fréquence respiratoire des animaux. Ils ont ainsi pu calculer une concentration induisant une diminution de la fréquence respiratoire de 50% (RD₅₀) : 32 mg/m³ (3,2 ppm).

◆ Kilgour et al. (2000) – cotation 1-2

Quatre lots de 40 rats femelles ont été exposés respectivement à 10, 30 et 100 mg/m³ (1, 3 et 10 ppm) d'un aérosol de diisocyanate de phénylméthane sous forme polymère pendant 6 heures. Les caractéristiques de ces aérosols sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Concentration	MMAD ^a	GSD ^b
10 ± 1,9	1,09	1,48
30 ± 5,7	1,25	1,54
100 ± 8,1	0,96	1,60

^a MMAD = mass median aerodynamic diameter

^b GSD = geometric standard deviation

Un, 3, 10 et 30 jours après l'exposition, des lavages broncho-alvéolaires sont réalisés sur 5 rats de chaque lot alors qu'une étude anatomo-pathologique est réalisée chez 5 autres animaux.

L'analyse des lavages broncho-alvéolaires a été résumé dans le tableau ci-dessous :

Temps après exposition (jours)	Effets
1	Augmentation du nombre de leucocytes polynucléaires et lymphocytes. Diminution du nombre de macrophages alvéolaires
3	Augmentation du nombre de cellules appartenant aux 3 types cellulaires
10	Il subsiste une augmentation du nombre de macrophages alvéolaires
30	Le nombre de cellules n'est plus différent dans les lavages broncho-alvéolaires des animaux traités et des animaux témoins.

5.2.2 CHEZ LE LAPIN

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létale publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

5.2.3 CHEZ LE CHIEN

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létale publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

5.2.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë non létale publiées dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

6. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

6.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

6.1.1 ETUDES QUALITATIVES

L'étude de Reuzel et al. (1994) rapporte une valeur de concentration létale chez le rat sans mention des données individuelles de mortalité.

6.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

En l'absence des données individuelles de mortalité dans la littérature, l'analyse probit n'a pu être effectuée.

6.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

6.2.1 SYNTHESE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

Les seuls effets non létaux chez l'homme correspondent à des cas de sensibilisation.

6.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LÉTAUX CHEZ L'ANIMAL

Espèce	Concentration (ppm)	Temps (min)	Effets	Référence
Cobayes	0,06 - 35	180	Diminution de la fréquence respiratoire et des volumes courant jusqu'à 1 ppm. Augmentation de la fréquence respiratoire au-dessus.	Thorne et al., 1985
Souris	1,7 - 6,7	240	Diminution de la fréquence respiratoire	Weyel et Schaffer, 1985
RD₅₀ = 3,2 ppm				
Rats	1	360	Augmentation du nombre de leucocytes polynucléaires et lymphocytes. Diminution du nombre de macrophages alvéolaires	Kilgour et al., 2000
	3		Augmentation du nombre de cellules appartenant aux 3 types cellulaires	
	10		Augmentation du nombre de macrophages alvéolaires	
	30		Le nombre de cellules n'est plus différent dans les lavages broncho-alvéolaires des animaux traités et des animaux témoins.	

7. REVUE DES RESULTATS

7.1 EXTRAPOLATION DES DONNEES EXPERIMENTALES DE L'ANIMAL A L'HOMME

L'absence de données chez l'animal n'a pas permis la réalisation de cette section.

7.2 SEUILS D'EFFETS LETAUX CHEZ L'HOMME

Il n'existe pas de données suffisantes dans la littérature pour déterminer des seuils d'effets létaux (S.E.L.).

7.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

Il n'existe pas de données suffisantes dans la littérature pour déterminer des seuils d'effets irréversibles (S.E.I.).

7.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Il n'existe pas de données suffisantes dans la littérature pour déterminer des seuils d'effets réversibles (S.E.R.).

7.5 SEUIL DE PERCEPTION

Il n'existe pas de données suffisantes dans la littérature pour déterminer des seuils de perception (S.P).

8. CONCLUSION

◆ Seuils d'effets létaux

Il n'existe pas de données suffisantes dans la littérature pour déterminer des seuils d'effets létaux (S.E.L.).

◆ Seuils d'effets irréversibles

Il n'existe pas de données suffisantes dans la littérature pour déterminer des seuils d'effets irréversibles (S.E.I.).

◆ Seuils d'effets réversibles

Il n'existe pas de données suffisantes dans la littérature pour déterminer des seuils d'effets réversibles (S.E.R.).

◆ Seuil de perception

Il n'existe pas de données suffisantes dans la littérature pour déterminer des seuils de perception (S.P.).

9. REFERENCES

Jang AS, Choi IS, Koh YI, Moon JD, and Lee KJ. Increase in airway hyperresponsiveness among workers exposed to methylene diphenyldiisocyanate compared to workers exposed to toluene diisocyanate at a petrochemical plant in Korea. *Am J Ind Med* 37: 663-667, 2000.

Kilgour JD, Rattray NJ, Foster J, Soames A, and Hext PM. Pulmonary responses and recovery following single and repeated inhalation exposure of rats to polymeric methylene diphenyl diisocyanate aerosols. *J Appl Toxicol* 22: 371-385, 2002.

Leroyer C, Perfetti L, Cartier A, and Malo JL. Can reactive airways dysfunction syndrome (RADS) transform into occupational asthma due to "sensitisation" to isocyanates? *Thorax* 53: 152-153, 1998.

Reuzel PG, Kuper CF, Feron VJ, Appelman LM, and Loser E. Acute, subacute, and subchronic inhalation toxicity studies of respirable polymeric methylene diphenyl diisocyanate (polymeric MDI) aerosol in rats. *Fundam Appl Toxicol* 22: 186-194, 1994.

Weyel D.A. and Schaffer R.B. (1985) - Pulmonary and sensory irritation of diphenylmethane-4,4'- and dicyclohexylmethane-4,4'-diisocyanate. *Toxicol Appl Pharmacol*, **77**, 3, 427-433.

Thorne P.S., Hillebrand J.A. and Karol M.H. (1986). Pulmonary irritation and hypersensitivity in guinea pig exposed to 4,4'-diphenylmethane diisocyanate (MDI) aerosol. *Toxicologist*, 6 :15.