

4,4'-Diisocyanate de diphénylméthane

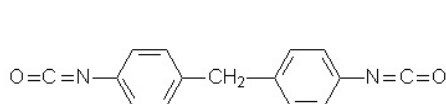
Fiche toxicologique n°129 - Edition Juillet 2024

Généralités

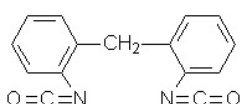
La fabrication industrielle du MDI ne génère pas d'isomères purs mais un mélange constitué en général de près de 98 % de 4,4'-MDI et d'une proportion variable des deux autres isomères (environ 2 % de 2,4'-MDI et 0,5 % de 2,2'-MDI). Si le 4,4'-MDI peut être isolé par distillation du mélange d'isomères, les 2,4'-MDI et 2,2'-MDI sont très difficiles à isoler ; très peu de données physicochimiques s'y référant sont donc disponibles.

Ainsi, cette fiche traite, sauf précision contraire, du 4,4'-MDI et du MDI polymérique (PMDI), constitué essentiellement de 45 à 55 % de MDI non polymérisé et de 50 à 60 % d'oligomères (polymères contenant un nombre restreint de monomères) de MDI.

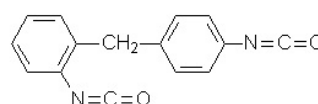
Formule chimique



4,4'-diisocyanate de diphénylméthane



2,2'-diisocyanate de diphénylméthane




2,4'-diisocyanate de diphénylméthane

Substance(s)

Nom	Détails
4,4'-Diisocyanate de diphénylméthane	Famille chimique Isocyanates
	Numéro CAS 101-68-8
	Numéro CE 202-966-0
	Numéro index 615-005-00-9
	Synonymes 4,4'-MDI ; Diisocyanate de 4,4'-méthylènediphényle ; 1,1'-Méthylènebis(4-isocyanatobenzène)
2,2'-Diisocyanate de diphénylméthane	Famille chimique Isocyanates
	Numéro CAS 2536-05-2
	Numéro CE 219-799-4
	Numéro index 615-005-00-9
	Synonymes 2,2'-MDI ; Diisocyanate de 2,2'-méthylènediphényle ; 1,1'-Méthylènebis(2-isocyanatobenzène)
2,4'-Diisocyanate de diphénylméthane	Famille chimique Isocyanates
	Numéro CAS 5873-54-1
	Numéro CE 227-534-9
	Numéro index 615-005-00-9
	Synonymes 2,4'-MDI ; Isocyanate de o-(p-isocyanatobenzyl)phényle ; 1-Isocyanato-2-((4-isocyanatophényl)méthyl)benzène
Diisocyanate de méthylènediphényle	Famille chimique Isocyanates
	Numéro CAS 26447-40-5
	Numéro CE 247-714-0
	Numéro index 615-005-00-9
	Synonymes MDI ; MDI générique ; Diisocyanate de diphénylméthane ; 1,1'-Méthylènebis(isocyanatobenzène) ; 1-Isocyanato-4-[(4-isocyanatophényl)méthyl]benzène
Diisocyanate de diphénylméthane polymérique	Famille chimique Isocyanates
	Numéro CAS 9016-87-9
	Numéro CE
	Numéro index

Diisocyanate de 4,4'-méthylènediphényle, oligomères	Synonymes	PMDI ; MDI polymérique
	Famille chimique	Isocyanates
	Numéro CAS	25686-28-6
	Numéro CE	500-040-3
	Numéro index	
	Synonymes	Diisocyanate de 4,4'diphénylméthane, homopolymère

Etiquette



4,4'-DIISOCYANATE DE DIPHÉNYLMÉTHANE

Danger

- H315 - Provoque une irritation cutanée
- H317 - Peut provoquer une allergie cutanée
- H319 - Provoque une sévère irritation des yeux
- H332 - Nocif par inhalation
- H334 - Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation
- H335 - Peut irriter les voies respiratoires
- H351 - Susceptible de provoquer le cancer
- H373 - Risque présumé d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.
202-966-0

- Selon l'annexe VI du règlement CE n° 1272/2008 (CLP). Cet étiquetage harmonisé et la classification associée sont d'application obligatoire. Cette classification harmonisée doit être complétée le cas échéant par le metteur sur le marché (autoclassification) et la substance étiquetée en conséquence (cf. § "Classification et étiquetage" du chapitre "Réglementation").
- Si cette substance est mise sur le marché sous forme d'un isomère spécifique ou d'un mélange d'isomères, le fournisseur doit préciser la forme commercialisée (Note C).
- Attention : pour les mentions de danger H332 et H373, se reporter au paragraphe "Classification et étiquetage" du chapitre "Réglementation".

Caractéristiques

Utilisations

[1 à 5]

Le MDI est une matière première principalement utilisée dans la fabrication de mousses polyuréthanes rigides ou flexibles. Il s'utilise également pour la fabrication d'autres produits polyuréthanes tels les adhésifs, les élastomères et matières plastiques, les peintures et les enduits.

Le MDI est utilisé comme liant dans des panneaux d'aggloméré et dans la production de moules de fonderie à base de sable ainsi que pour la production de mousses de faible densité utilisées pour l'emballage.

Propriétés physiques

[1 à 5]

Le MDI se présente sous la forme de cristaux ou paillettes de couleur blanche à jaune pâle, inodores. Il passe facilement en phase liquide au-dessus de 38 °C (point de fusion).

Le MDI est pratiquement insoluble dans l'eau (< 2 mg/L à 20 °C), mais est soluble dans de nombreux solvants organiques : acétone, hydrocarbures benzéniques et chlorés.

Le PMDI se présente sous la forme d'un liquide visqueux de couleur ambre foncé, ayant une légère odeur de moisi. Il est soluble dans l'eau et s'hydrolyse facilement.

Nom Substance	Détails
---------------	---------

4,4'-Diisocyanate de diphénylméthane	Formule	C₁₅H₁₀N₂O₂
	N° CAS	101-68-8
	Etat Physique	Solide
	Masse molaire	250,26 g/mol
	Point de fusion	39 à 43 °C
	Point d'ébullition	> 300 °C
	Densité	1,325 à 20 °C
	Densité gaz / vapeur	8,6 (air = 1)
	Pression de vapeur	< 0,002 Pa à 20 °C
	Point d'éclair	211 °C (coupelle fermée)
	Température d'auto-inflammation	> 600 °C
Diisocyanate de diphénylméthane polymérique	Formule	
	N° CAS	9016-87-9
	Etat Physique	Liquide
	Masse molaire	
	Point de fusion	5 °C (pour 50 % de 4,4'-MDI)
	Point d'ébullition	> 300 °C
	Densité	1,238 à 20 °C
	Densité gaz / vapeur	8,6 (air = 1)
	Pression de vapeur	< 0,005 Pa à 20 °C
	Point d'éclair	208 °C (coupelle fermée)
	Température d'auto-inflammation	> 600 °C

Propriétés chimiques

[1 à 5]

Le MDI peut polymériser à des températures supérieures à 200 °C ou en présence de certains catalyseurs. Il se décompose rapidement vers 275 °C avec émission de vapeurs toxiques d'oxydes d'azote, de carbone et de cyanure d'hydrogène.

Il s'hydrolyse au contact de l'eau avec formation de polyuréas solides et insolubles et de dioxyde de carbone gazeux pouvant conduire à une surpression dans les récipients fermés. Il est donc généralement stocké et transporté sous atmosphère sèche (air ou azote).

Le PMDI peut se décomposer au contact de l'eau ou de l'humidité de l'air en libérant du dioxyde de carbone gazeux et provoquant la formation d'écumes.

Les acides, les alcools, les amines, les bases et les oxydants réagissent facilement avec le MDI et le PMDI ; cette réaction s'accompagne d'une augmentation de température. Elle peut être violente à des températures élevées.

Le PMDI peut attaquer certains types de plastique et de caoutchouc. Le MDI liquide et le PMDI peuvent attaquer certains matériaux comme le cuivre et le zinc.

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP)

[6]

Des VLEP dans l'air des lieux de travail ont été établies pour le 4,4'-MDI et les diisocyanates.

Substance	Pays	VLEP 8h (ppm)	VLEP 8h (mg/m³)	VLEP CT (ppm)	VLEP CT (mg/m³)	VLEP Description
4,4'-MDI	France (VLEP indicatives - 1986)	0,01	0,1	0,02	0,2	VLEP CT sur une durée de 5 minutes Risque d'allergie respiratoire
Diisocyanates	Union européenne (2024)	-	0,01 (*)	-	0,02 (*)	Mentions peau, sensibilisations cutanée et respiratoire VLEP jusqu'au 31/12/2028
Diisocyanates	Union européenne (2024)	-	0,006 (*)	-	0,012 (*)	Mentions peau, sensibilisations cutanée et respiratoire VLEP à partir du 01/01/2029

(*) Mesurés en NCO, NCO désignant les groupes fonctionnels isocyanates des composés diisocyanates.

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

Air des lieux de travail

Le MDI peut être présent dans l'air des lieux de travail sous forme de vapeurs ou d'aérosols. Le MDI étant très réactif, pendant son prélèvement une étape consiste à le piéger par réaction avec un agent dérivant imprégné sur le support de prélèvement pour former un dérivé uréide stable et non volatil. Par exemple, les agents dérivants utilisés sont le 1-(2-méthoxyphényl)pipérazine [7, 8, 14], le 1-(9-anthracénylméthyl)pipérazine [9, 10], le 1-(2-pyridyl)pipérazine [11], le (N-méthylaminométhyl)-9-anthracène [13, 14] ou encore la dibutylamine [12].

Le prélèvement du MDI peut se faire à l'aide d'un filtre imprégné seul ou situé en aval d'un autre filtre [7 à 14]. Cette méthode d'échantillonnage est efficace à la fois pour les prélèvements de courte durée de gaz et de particules mais dans certains cas (présence d'autres espèces réactives, grosses particules), la dérivation peut être incomplète et nécessite une extraction sur site. Dans le cas où la composition de l'air à échantillonner est inconnue, il est recommandé d'utiliser un impacteur ou un barboteur contenant une solution réactive d'agent de dérivation dans un solvant organique comme le toluène couplé, en aval, à un filtre imprégné [7 à 10, 14, 15] car le barboteur seul ne prélève pas les particules de diamètre inférieur à 2 µm [16, 17]. Ces méthodes sont utilisables si des moyens de captage des vapeurs de solvant sont utilisés. En effet, l'évaporation du solvant au cours du prélèvement peut conduire à une exposition additionnelle des salariés à ce solvant. L'utilisation d'une solution de benzoate de butyle, moins volatile, ou d'un dispositif de prélèvement sans solvant utilisant de la dibutylamine peut permettre de limiter cette surexposition [9, 10, 12].

Les filtres sont extraits dans l'acétonitrile ou un mélange acétonitrile/DMSO. La solution de barbotage est évaporée puis le résidu est repris dans un solvant ou un mélange de solvant adapté comme l'acétonitrile, un mélange acétonitrile/DMSO et destruction éventuelle de l'excès de réactif. Parfois, la méthode nécessite une purification sur phase solide [9, 10]. Le dosage du dérivé uréide formé est réalisé par chromatographie liquide couplée à une détection par ultraviolet, fluorescence, électrochimique ou par spectrométrie de masse.

Contamination surfacique

L'existence d'une exposition sur les lieux de travail au travers des contaminations surfaciques peut être évaluée par frottis de surface :

- Utilisation d'une compresse imprégnée de 1-(2-méthoxyphényl)pipérazine.
- Imprégnation sur site de la compresse avec de l'éthanol et prélèvement.
- Désorption de la compresse dans l'acétonitrile et analyse par chromatographie liquide couplée à un détecteur ultraviolet [18].

Incendie - Explosion

[19 à 21]

Le MDI (que ce soit un isomère particulier ou le mélange d'isomères) est un solide combustible mais très peu inflammable. Les poussières de MDI mises en suspension dans l'air peuvent être à l'origine d'explosions au contact d'une source d'inflammation.

Le PMDI est un liquide combustible mais très faiblement inflammable (point d'éclair en coupelle fermée de 208 °C). Compte tenu de son point d'éclair et pour une utilisation à température ambiante, ce produit n'émettra jamais suffisamment de vapeurs pour qu'elles constituent une atmosphère explosive pouvant s'enflammer en présence d'une source d'inflammation.

De façon générale, les vapeurs d'isocyanates sont inflammables. Cependant, à température ambiante, elles ne forment pas de mélanges explosifs avec l'air.

En cas d'incendie impliquant le MDI ou le PMDI, l'eau ne doit jamais pénétrer à l'intérieur des récipients les contenant. L'eau pourra toutefois être utilisée sous forme pulvérisée pour refroidir les récipients clos exposés au feu. Le MDI étant un solide liquéfiable, les agents d'extinction préconisés sont principalement les poudres chimiques ou l'eau avec additif ou sous forme de mousse (adjonction d'un émulseur spécial compatible avec les produits polaires) voire le dioxyde de carbone. Si le MDI sous forme de poudre est présent dans l'environnement d'extinction, les agents extincteurs du type dioxyde de carbone ou poudres chimiques pouvant le remettre en suspension dans l'air, sont à proscrire. En effet, le soulèvement de la poudre par le souffle de projection de l'agent extincteur formera une atmosphère explosive susceptible de s'enflammer en présence de la source d'inflammation déjà présente.

Quant au PMDI, les agents d'extinction préconisés sont préférentiellement la mousse ou la poudre voire l'eau pulvérisée avec additif (par exemple, un AFFF, agent formant un film flottant) ou du dioxyde de carbone.

En raison des fumées émises lors de la combustion du MDI ou du PMDI (contenant notamment des oxydes d'azote et de carbone et des traces de cyanure d'hydrogène), les personnes chargées de la lutte contre l'incendie seront équipées d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

[1, 22, 23]

Le 4,4'-MDI est absorbé par inhalation et, à faible taux, par voie cutanée. Il se dépose en grande partie localement ; après absorption, le 4,4'-MDI est hydrolysé en 4,4'-méthylènedianiline (4,4'-MDA), acétylée dans le foie et éliminée principalement par voie urinaire sous forme de 4,4'-MDA mono-acétylée.

Chez l'animal

Absorption

Il n'y a pas d'information sur le devenir du 4,4'-MDI chez l'animal après exposition orale [24].

Des rats ont été exposés pendant 6 heures à 3,7 mg/m³ de 4,4'-MDI radiomarqué (par inhalation) : les auteurs ont estimé entre 25 et 32 % la dose absorbée, 168 heures après la fin de l'exposition [25].

Le 4,4'-MDI est faiblement absorbé par voie cutanée. Chez des rats mâles exposés à 15 ou 165 mg/kg de 4,4'-MDI radiomarqué sur la peau pendant 8 heures (sous pansement occlusif), moins de 1 % de la dose déposée est détectée dans les urines, fèces ou tissus, 120 heures après le début de l'exposition [26].

Distribution

Après inhalation, le PMDI se dépose au niveau du nez et des alvéoles pulmonaires où il est absorbé ; le 4,4'-MDI (aérosol, rat, nez seul pendant 15 minutes) se dépose essentiellement dans les poumons et se distribue, en concentration moindre, dans les muscles, le foie, les reins et le tractus gastro-intestinal [27].

Suite à une exposition à 2 mg/m³ de 4,4'-MDI radiomarqué (inhalation, exposition tête seule, pendant 6 heures), les niveaux de radioactivité les plus élevés sont mesurés dans les tractus respiratoire et gastro-intestinal, ainsi que dans tous les tissus examinés (8 heures après l'exposition). Selon les auteurs, la présence de radioactivité dans le tractus gastro-intestinal pourrait résulter d'une ingestion liée au toilettage des animaux pendant l'exposition et/ou à la clairance mucociliaire [25].

Dans l'étude cutanée citée précédemment, aucune radioactivité n'est détectée dans les tissus 120 heures après le début de l'exposition cutanée [26]. Dans une étude plus ancienne (rats femelle, application de 11-15 mg/kg de ^{14}C 4,4'-MDI sur la peau pendant 24 heures ou de 29-30 mg/kg ^{14}C 4,4'-MDI pendant 48 heures), de faibles quantités de radioactivité sont détectées dans la langue, les poumons, le foie et les reins ($\leq 1\%$ pour ces 2 organes) ; 9 à 12 % des molécules de ^{14}C 4,4'-MDI déposées restent dans l'épiderme [28].

Après exposition de rates gestantes (19^e jour de gestation, 20 mg/m³ pendant 6 heures, corps entier), la 4,4'-MDA est retrouvée sous forme conjuguée dans le sang maternel, le placenta, le sang fœtal et le liquide amniotique [27].

Métabolisme

Suite à l'inhalation de 4,4'-MDI, la principale voie métabolique consiste en sa combinaison avec différentes macromolécules de l'organisme (protéines, glycoprotéines, glutathion), ou l'eau, produisant ainsi des adduits dans la circulation sanguine [5].

Le 4,4'-MDI restant, non fixé aux macromolécules, peut subir une hydrolyse acide et former la 4,4'-méthylènedianiline (4,4'-MDA). Au niveau du foie, la 4,4'-MDA peut ensuite être acétylée en N-acétyl-MDA ou réagir avec des molécules de MDI libre et former ainsi des polyurées (MDI-polyurée). Suite à l'ingestion de 4,4'-MDI, cette voie serait la voie métabolique principale [5].

Suite à une exposition par inhalation, 5 métabolites urinaires ont été détectés dont 4 identifiés comme des composés N-acétylés et N-acétylhydroxylés [25, 27]. Il s'agit du :

- N,N'-diacétyl-4,4'-diaminobenzhydrol,
- N,N'-diacétyl-4,4'-diaminophénylméthane,
- N-acétyl-4,4'-diaminophénylméthane,
- N,N'-diacétyl-4,4'-diaminobenzophénone.

Des adduits à l'hémoglobine ont été mesurés chez le rat après exposition répétée pendant 12 mois à un aérosol de 4,4'-MDI (adduits à la 4,4'-MDA). Le taux d'adduits diminue de 40 % après 1 semaine de récupération (sans exposition).

Excrétion

Chez le rat, 4 jours après exposition par inhalation (0,06 ou 0,4 mg/m³ de 4,4'-MDI pendant 15 min), 70 % de la dose absorbée sont éliminés (57 % dans les fèces et 13 % dans l'urine) ; 23 % restent dans la carcasse dont moins de 1 % dans les organes [27].

Suite à l'exposition pendant 6 heures à 2 mg/m³ de 4,4'-MDI radiomarké, les rats mâles ont excrété la majorité de la radioactivité dans les fèces (80 %) et seulement 5 % dans les urines ($\leq 1\%$ de chaque métabolite), 168 heures après l'exposition [25].

Après exposition cutanée de rats à du ^{14}C 4,4'-MDI, 20 % des molécules radiomarkées absorbées sont éliminées dans les fèces et moins de 1 % dans l'urine en 24 heures [28].

Comme pour les résultats obtenus par inhalation, les quantités importantes de radioactivité retrouvées dans les fèces sont attribuables au toilettage des rats entraînant l'ingestion de la substance [5, 27].

Chez l'Homme

Même si le métabolisme du 4,4'-MDI est peu connu chez l'Homme, il serait semblable à celui de l'animal.

Par voie cutanée, entre 0,01 et 0,02 % de la dose appliquée de 4,4'-MDI (0,8 mg/cm², pendant 8 heures) est absorbée et retrouvée dans les urines [29].

Chez des travailleurs exposés au 4,4'-MDI par inhalation durant la fabrication de polyuréthane, des métabolites et des adduits ont été mesurés dans l'urine. La majorité des isocyanates inhalés semblent être excrétés par cette voie dans les heures suivant l'exposition.

Des adduits à l'hémoglobine et à l'albumine ont été identifiés chez respectivement 27 et 64 % de travailleurs exposés au 4,4'-MDI [30].

Chez des ouvriers exposés au MDI, la demi-vie plasmatique de la 4,4'-MDA est de 21 jours et la demi-vie urinaire de 70-80 heures [5].

Surveillance biologique de l'exposition

[31]

La MDA totale urinaire, diamine dérivée, (après hydrolyse) en fin de poste est un indicateur de l'exposition de la journée de travail. La corrélation avec les concentrations atmosphériques de MDI est inconstante, notamment en raison de l'importance de la pénétration cutanée. Cet indicateur n'est pas spécifique, il résulte également d'une exposition à la MDA.

Des valeurs biologiques d'interprétation (VBI) professionnelles et issues de la population générale sont disponibles pour cet indicateur.

Certains adduits du MDI à l'albumine ou à l'hémoglobine constituent des biomarqueurs spécifiques mais ne sont pas proposés en routine pour la surveillance biologique des travailleurs exposés.

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

[1, 22]

Le 4,4'-MDI présente une faible toxicité par voies orale et cutanée, et est toxique par inhalation ; il est irritant pour la peau et les voies respiratoires et sensibilisant cutané et respiratoire.

Les DL₅₀/CL₅₀ sont résumées dans le tableau I.

Par voie orale, aux doses testées, le 4,4'-MDI n'induit pas de signes de toxicité immédiate.

Des lapins exposés par voie cutanée (4,4'-MDI, 2500, 3900, 6000, 9400 mg/kg) ne présentent qu'une légère atonie et un œdème à la plus forte dose.

Des cobayes, exposés par inhalation (4,4'-MDI, 0,6 à 350 mg/m³ pendant 3 heures), présentent, aux faibles concentrations, une diminution de la fréquence respiratoire et une augmentation du volume courant alors qu'aux concentrations supérieures à 10,4 mg/m³, la fréquence respiratoire augmente. Chez la souris (10,2 à 58,5 mg/m³), la fréquence respiratoire ne fait que diminuer en fonction de la concentration.

Des rats, exposés au PMDI (aérosol, 384-418-523 mg/m³/4 h), respirent difficilement surtout aux plus fortes concentrations ; l'autopsie révèle hémorragies et œdème du poulmon.

Voie	Espèce	Substance	DL50 / CL50
Orale	Rat	PMDI	> 10 000 mg/kg
		4,4'-MDI	31 600 mg/kg
	Souris	4,4'-MDI	2200 mg/kg
Cutanée	Lapin	4,4'-MDI	> 10 000 mg/kg
Inhalatoire	Rat	PMDI	490 mg/m ³ /4h
		4,4'-MDI	172-187 mg/m ³ /1h
		Mélange d'homologues du MDI	369 mg/m ³ /4h

Tableau I. DL₅₀/CL₅₀ du 4,4'-MDI et du PMDI

Irritation, sensibilisation [27]

Le 4,4'-MDI (0,5 mL), appliqué sous occlusion sur la peau abrasée du lapin pendant 4 heures, provoque une irritation légère à sévère ; son application sous pansement semi-occlusif pendant 4 heures entraîne une irritation sévère, réversible pour 5 des 6 animaux testés après 14 jours de récupération [1]. Le PMDI (liquide), appliqué sur la peau abrasée du lapin pendant 24 heures, provoque un érythème faible, réversible en 7 jours.

Instillé dans l'œil du lapin, le PMDI est irritant, il provoque des larmoiements et une conjonctivite réversible après rinçage ; le 4,4'-MDI n'entraîne pas d'irritation oculaire [1].

En revanche, le 4,4'-MDI est un irritant pulmonaire : la RD₅₀ (dose qui réduit de 50 % la fréquence respiratoire) est de 32 mg/m³ chez la souris [32] ; chez le rat, le seuil d'irritation pulmonaire aiguë induite par le PMDI a été déterminé à 0,5 mg/m³ (aérosol) [33].

Le 4,4'-MDI est un sensibilisant cutané ; il induit une immunité humorale et cellulaire responsable de l'hypersensibilité. Des résultats positifs ont été obtenus dans plusieurs tests comme le LLNA (souris) ou le test de maximisation (cochon d'Inde) ; un test de gonflement de l'oreille chez la souris a permis d'établir une dose nécessaire pour sensibiliser 50 % des animaux à 0,73 mg/kg. Le PMDI, en revanche, n'est pas un sensibilisant cutané dans le test de Magnusson et Kligman chez le cobaye [34]. Des réactions croisées ont été montrées avec d'autres isocyanates et, en particulier, le TDI (diisocyanate de toluylène) [35].

Le 4,4'-MDI est aussi un sensibilisant respiratoire pour le cobaye après induction par injection intradermique ou cutanée et déclenchement par inhalation [36]. Le PMDI induit une sensibilisation respiratoire chez le cobaye après injection intradermique ou inhalation (aérosol) [37].

Toxicité subchronique, chronique

[1, 2, 22]

L'exposition prolongée par inhalation au 4,4'-MDI ou au PMDI induit des lésions du tractus respiratoire de sévérité croissante avec la concentration.

L'exposition de rats à un aérosol de PMDI (2,2-4,9 et 13,6 mg/m³, 6 h/j, 5 j/sem pendant 2 semaines) induit une détresse respiratoire, dont la sévérité augmente avec la concentration, une augmentation du poids des poumons et une diminution de la prise de poids ; la forte concentration est létale surtout pour les mâles. La NOAEL est de 2,2 mg/m³ [38].

Une exposition prolongée pendant 13 semaines (PMDI aérosol, 4,1-8,4-12,3 mg/m³, 6 h/j, 5 j/sem) induit, à la forte concentration, létalité (25 % des animaux), retard de croissance et diminution de poids corporel chez les mâles, ainsi que détresse respiratoire sévère, dégénérescence des tissus du nez (atrophie de l'épithélium olfactif) et modifications inflammatoires focales des poumons, de sévérité croissante avec la concentration [38].

Une exposition pendant 24 mois (PMDI aérosol, 0,2-1-6 mg/m³, 6 h/j, 5 j/sem) montre que les effets sont limités au tractus respiratoire et apparaissent dès 1 mg/m³ : cavité nasale (dégénérescence de l'épithélium olfactif dans les deux sexes et hyperplasie des cellules basales chez les mâles), poumons (fibrose et pneumonie interstitielle) et ganglions médiastinaux. Des particules jaunâtres s'accumulent en fonction du temps et de la concentration au niveau du conduit alvéolaire ; des macrophages pigmentés sont également trouvés dans l'interstitium alvéolaire et dans les ganglions lymphatiques médiastinaux [39]. Une exposition semblable au 4,4'-MDI (aérosol, 0,2-0,7-2 mg/m³, 17 h/j, 5 j/sem) provoque, chez le rat femelle, des lésions pulmonaires en relation avec la concentration (augmentation de poids des poumons, hyperplasie focale et multifocale alvéolaire et bronchoalvéolaire, fibrose interstitielle, accumulation de macrophages pigmentés et chargés de particules) et une inflammation de la cavité nasale (uniquement à la plus forte concentration) ; ces effets sont reliés à un déficit de la fonction pulmonaire. Contrairement au PMDI, le monomère n'induit pas de lésion nasale. A noter que dans tous les groupes (témoin + exposés), la mortalité est importante : 50 % après 17 mois d'exposition et 81 % après 24 mois. Aucune NOAEC n'a pu être déterminée pour le 4,4'-MDI à partir de ces résultats [2, 27].

Effets génotoxiques

[1, 22, 23, 40 à 42]

Dans les tests pratiqués in vitro, les résultats obtenus avec le 4,4'-MDI correspondent à ceux d'un mutagène douteux à faible, les effets étant probablement en lien avec la formation de MDA. In vivo, un test des comètes donne des résultats négatifs.

In vitro

Les données disponibles in vitro (Cf. Tableau II) sont difficiles à interpréter compte tenu de la rapide dégradation du 4,4'-MDI en MDA en présence de véhicule comme le DMSO, la MDA étant connue pour induire des résultats positifs dans ces tests (mutagène de catégorie 2 dans le CLP) [2, 32].

Test <i>in vitro</i>	Cellules (activateurs métaboliques)	Résultat	
		4,4'-MDI	PMDI
Mutation	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98 et TA100 (+)	+ dans DMSO — dans EGDE (formation de MDA très rapide dans le DMSO)	—
	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538 (+/-)	—	
Adduits à l'ADN	ADN <i>in vitro</i>	+	
Mutation	Cellules de lymphome de souris (+)	+	—
Aberrations chromosomiques	Lymphocytes humains en culture (+/-)	+	
Echanges entre chromatides sœurs	Lymphocytes humains en culture (+/-)	±	
Transformation morphologique	Cellules BHK21 C13 de hamster (+/-)	+	+
Micronoyaux	Cellules V79 de hamster	—	

Tableau II. Effets génotoxiques du 4,4'-MDI et du PMDI *in vitro*.

In vivo

Chez le rat, aucun adduit à l'ADN n'a été détecté dans les poumons ou d'autres organes comme le foie ou les reins après inhalation de 4,4'-MDI ; au niveau de l'épithélium olfactif, de très faibles quantités d'adduits ont toutefois été mesurées. En revanche, ce type d'adduits a été retrouvé dans le foie de rats, après ingestion de 4,4'-MDA [43].

Concernant le 4,4'-MDI, l'augmentation du nombre de micronoyaux dans la moelle osseuse de rats exposés par inhalation, en lien avec la concentration (7 ou 113 mg/m³, 1 h/sem, 3 sem), est discutable en raison de problèmes méthodologiques comme l'absence de contrôles positifs et de données historiques, ou l'évaluation uniquement après 7 jours [27]. A contrario, un test de micronoyaux réalisé selon les lignes directrices de l'OCDE donne un résultat négatif (rat, 9 ou 118 mg/m³, 1 h/sem, 3 sem), les animaux exposés présentant des difficultés à respirer, un écoulement nasal important et une augmentation du poids des poumons [42].

Dans une étude récente datant de 2017, des rats mâles ont été exposés à un aérosol de 4,4'-MDA (2-5-11 mg/m³, pendant 6 heures, uniquement par le nez) pour évaluer les dommages à l'ADN au niveau de différents organes par un test des comètes. Dans les conditions de réalisation de ce test, les résultats sont négatifs [2].

Effets cancérogènes

[1, 2, 40]

Le PMDI est un cancérogène pulmonaire par inhalation pour le rat.

Les rats, exposés par inhalation (0 - 0,2 - 1,0 et 6,0 mg/m³ aérosol de PMDI contenant 44,8 à 50,2 % de 4,4'-MDI, 6 h/j, 5 j/sem, pendant 2 ans) présentent des effets toxiques limités au tractus respiratoire. À l'examen microscopique, on observe une hyperplasie des cellules basales dans l'épithélium olfactif du nez, une accumulation de macrophages contenant du 4,4'-MDI dans les conduits alvéolaires, une fibrose des tissus entourant ces accumulations, une augmentation des particules calcifiées dans le poumon et une hyperplasie bronchiolo-alvéolaire. Des tumeurs pulmonaires (8 adénomes-rats mâle et femelle et 1 adénocarcinome-rat mâle) se développent à la plus forte concentration, probablement par des mécanismes épigénétiques secondaires à l'irritation [39].

Une exposition au 4,4'-MDI (rats femelles, aérosol, 0,2-0,7-2 mg/m³, 17 h/j, 5 j/sem, pendant 2 ans) est à l'origine d'un adénome broncho-alvéolaire seulement à la plus forte concentration testée [2, 27].

Effets sur la reproduction

[1, 22, 40]

Le PMDI n'est pas toxique pour les organes reproducteurs du rat. Le PMDI et le 4,4'-MDI sont toxiques pour le développement uniquement à des concentrations toxiques pour les mères ; ils ne sont pas tératogènes aux concentrations testées.

Fertilité

Il n'y a pas d'étude de l'effet du 4,4'-MDI sur la fertilité ; toutefois, aucun effet sur les organes reproducteurs de rats mâle et femelle n'ont été rapportés dans les études de toxicité chronique réalisées.

Développement

Des rates gestantes exposées au PMDI (0 - 1 - 4 - 12 mg/m³, 6 h/j, du 6^e au 15^e jour de gestation) présentent, à la forte concentration, une toxicité maternelle importante (létalité, lésion du tractus respiratoire, baisse de la prise de poids, diminution du poids du foie et augmentation du poids des poumons) ; à cette concentration, il y a une foeto/embryotoxicité caractérisée par une réduction de poids du placenta et du fœtus, une augmentation de l'incidence des variations squelettiques et des retards de croissance [44].

Les rates gestantes exposées au 4,4'-MDI (0 - 1 - 3 - 9 mg/m³, 6 h/j, du 6^e au 15^e jour de gestation) présentent toutes une diminution de la prise de nourriture transitoire et, à la forte concentration, une augmentation du poids des poumons ; à cette concentration, une légère augmentation du nombre de portées avec des fœtus présentant des sternbres asymétriques est observée. Une augmentation significative des variations squelettiques ou des retards d'ossification a été observée chez les fœtus à toutes les doses [45].

Dans ces 2 études, aucun effet tératogène n'est rapporté.

Toxicité sur l'Homme

L'exposition aiguë provoque une atteinte des muqueuses respiratoires de type irritatif avec évolution possible vers un œdème pulmonaire lésionnel d'apparition retardée dans les cas les plus graves. L'irritation de la peau et des yeux peut également être particulièrement importante. L'exposition répétée se traduit par des manifestations allergiques : eczéma, asthme, pneumopathie d'hypersensibilité, conjonctivites. Les études disponibles ne permettent pas de conclure quant à un éventuel effet génotoxique, cancérigène, ou toxique pour la reproduction chez l'Homme du 4,4'-MDI.

Le 4,4'-MDI est moins volatil que le diisocyanate de toluylène (TDI), mais peut néanmoins pénétrer dans les voies respiratoires sous forme de vapeurs quand il est chauffé, ou d'aérosols quand il est pulvérisé.

Toxicité aiguë

[1, 5, 22, 46 à 48]

La projection cutanéomuqueuse provoque des brûlures chimiques d'intensité variable en lien avec la concentration et le temps de contact. Des études ont rapporté des cas de dermatite de contact allergique après une exposition cutanée unique [49].

L'exposition brève et massive au 4,4'-MDI provoque des manifestations toxiques, qui peuvent être 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 (conjonctivite), des voies aériennes supérieures (rhinite, pharyngite) ; le contact avec la peau peut également provoquer une irritation locale ;
- de signes pulmonaires à type d'irritation bronchique (douleurs thoraciques, toux, dyspnée asthmatiforme) avec évolution possible vers un œdème pulmonaire lésionnel d'apparition retardée dans les cas les plus graves.

Dans une observation, un homme de 54 ans exposé de façon brève à une forte concentration de 4,4'-MDI (non chiffrée) a manifesté des signes immédiats d'intolérance avec mal de gorge, toux, oppression thoracique et céphalées, puis une réaction asthmatiforme à chaque nouvelle exposition à de faibles concentrations de MDI. L'asthme a été confirmé par un test de provocation respiratoire spécifique [50].

Toxicité chronique

[1, 5, 22, 46 à 48, 51 à 54]

L'exposition répétée à des concentrations plus faibles peut être à l'origine d'une sensibilisation chez un certain nombre de sujets, provoquant ainsi des affections allergiques cutanées et respiratoires apparaissant après un délai de quelques semaines à plusieurs années :

- eczéma de contact peu fréquent sur les zones exposées (mains, poignets...) lors de l'utilisation de colles ou de résines contenant du 4,4'-MDI [55] ; quelques cas d'urticaire sont également rapportés ;
- blépharoconjonctivites, vraisemblablement de mécanisme allergique ;
- rhinite allergique ;
- asthme allergique ou de mécanisme complexe : allergique (réaction soit à IgG, soit à IgE) et pharmacologique (inhibition des récepteurs R-adrénergiques et des cholinestérases bronchiques), caractérisé par la survenue de crises dyspnéiques vespérales, nocturnes ou survenant sur les lieux de travail. La poursuite de l'exposition entraîne l'aggravation de la maladie asthmatique avec des décès rapportés [56] et l'évolution vers une insuffisance respiratoire obstructive sévère. De plus, le suivi à long terme montre une persistance possible de l'asthme malgré l'éviction en lien avec une importante hyperréactivité bronchique [57]. Par ailleurs des sensibilisations croisées avec d'autres isocyanates tels que le TDI et le diisocyanate d'hexaméthylène (HDI) ont été mises en évidence ;
- pneumopathie d'hypersensibilité, caractérisée par la survenue d'une dyspnée et d'un syndrome pseudogrippal 6 à 8 heures après l'exposition, avec des opacités micronodulaires ou réticulomicronodulaires sur la radiographie pulmonaire, et une altération des épreuves fonctionnelles respiratoires (diminution de la perméabilité alvéolocapillaire, syndrome restrictif) ; si l'exposition est poursuivie, les lésions pulmonaires évoluent vers une fibrose interstitielle diffuse.

Effets génotoxiques

[1]

Certaines études mettent en évidence des effets cytogénétiques sur les cellules de sujets exposés au 4,4'-MDI. Ces résultats sont actuellement trop incomplets ou de méthodologie imprécise pour permettre de conclure.

Effets cancérigènes

[1, 40, 58]

Lors de sa dernière évaluation en 1999, le CIRC a conclu que les trois études de cohortes (Etats-Unis, Suède et Royaume Uni) et l'étude cas-témoins examinées ne retrouvaient pas d'association évidente entre l'exposition aux isocyanates (expositions mixtes MDI/TDI dans les cohortes britannique et suédoise, expositions au TDI dans la cohorte américaine) et la survenue de cancers [40]. Un risque accru de décès par cancer du poumon est retrouvé uniquement chez les femmes dans la cohorte britannique, confirmé par la mise à jour des données des cohortes britanniques [59] et suédoise [58]. Cependant, l'absence d'effet similaire chez les hommes, les co-expositions et l'absence de relation dose-effet ne sont pas en faveur d'une association causale entre cancer du poumon et l'exposition au MDI (aucune des études citées ci-dessus ne prend en compte le tabagisme notamment).

Effets sur la reproduction

Aucune donnée n'est disponible chez l'Homme à la date de publication de cette fiche toxicologique (2024).

Réglementation

Rappel : la réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : juillet 2024.

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées.

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Circulaire du 5 mai 1986 modifiant la circulaire du ministère du Travail du 19 juillet 1982 (non parues au JO).

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Européennes)

- Directive (UE) 2024/869 du Parlement européen et du Conseil du 13 mars 2024 (JOUE du 19 mars 2024).

Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

Maladies professionnelles

- Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail ; tableau n° 62.

Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.

Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

Classification et étiquetage

a) **substances** 4,4'-MDI (ainsi que le 2,4'-MDI, le 2,2'-MDI et le MDI) :

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L 353 du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage du MDI et de ses isomères figurent dans l'annexe VI du règlement CLP. La classification est :

- Irritation cutanée, catégorie 2 ; H315
- Sensibilisation cutanée, catégorie 1 ; H317
- Irritation oculaire, catégorie 2 ; H319
- Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 4 (*) ; H332
- Sensibilisation respiratoire, catégorie 1 ; H334
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition unique, catégorie 3 : irritation des voies respiratoires ; H335
- Cancérogénicité, catégorie 2 ; H351
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition répétée, catégorie 2 (*) ; H373 (**)

(*) Cette classification est considérée comme une classification minimum ; la classification dans une catégorie plus sévère doit être appliquée si des données accessibles le justifient. Par ailleurs, il est possible d'affiner la classification minimum sur la base du tableau de conversion présenté en Annexe VII du règlement CLP quand l'état physique de la substance utilisée dans l'essai de toxicité aiguë par inhalation est connu. Dans ce cas, cette classification doit remplacer la classification minimum.

(**) Selon les règles de classification préexistante, la classification s'appliquait pour une voie d'exposition donnée uniquement dans les cas où il existait des données justifiant la classification en fonction de cette voie. Le règlement CLP prévoit que la voie d'exposition ne doit être indiquée dans la mention de danger que s'il est formellement prouvé qu'aucune autre voie ne peut conduire au même danger. Faute d'informations sur les voies d'exposition non classées (absence de données ou absence d'effet), la classification préexistante a été convertie en classification CLP mais sans précision de voie d'exposition.

Pour plus d'informations, se reporter au site de l'ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals> et <https://echa.europa.eu/fr/regulations/clp/classification>).

b) des **mélanges** contenant du 4,4'-MDI (ou du 2,4'-MDI ou du 2,2'-MDI ou du MDI)

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié.

Des limites spécifiques de concentration ont été fixées pour ces substances quant à l'irritation cutanée/oculaire/des voies respiratoires et la sensibilisation respiratoire. La concentration d'isocyanates donnée est le pourcentage en poids du monomère libre, calculé par rapport au poids total du mélange (Note 2).

Interdiction / Limitations d'emploi

Substance soumise à restriction

Annexe XVII du règlement (CE) n° 1907/2006 (REACH) établissant la liste des substances soumises à restriction ou limitation d'emploi :

- Entrée 56 : diisocyanate de méthylènediphényle (MDI) ;
- Entrée 74 : diisocyanates.

Pour plus d'informations sur la nature de ces restrictions, se reporter au site de l'ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/substances-restricted-under-reach>).

Produits cosmétiques

Le diisocyanate de méthylènediphényle et ses isomères sont inscrits sur la liste des substances interdites dans les produits cosmétiques (Annexe II du Règlement (CE) n° 1223/2009 modifié du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009).

Protection de la population

Se reporter aux règlements modifiés (CE) 1907/2006 (REACH) et (CE) 1272/2008 (CLP). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé de la santé.

Protection de l'environnement

Installations classées pour la protection de l'environnement : les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE.

Pour consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site (<https://aida.ineris.fr>) ou le ministère chargé de l'environnement et ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autres à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur (<https://unece.org/fr/about-adr>). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

Sauf précisions contraires, les recommandations techniques et médicales s'appliquent au 4,4'-MDI mais également aux autres isomères (2,2'-MDI et 2,4'-MDI) ainsi qu'au mélange d'isomères (MDI) ; pour des raisons de simplification, la substance est identifiée par l'acronyme MDI.

Au point de vue technique

Information et formation des travailleurs

- **Instruire le personnel** des risques présentés par la substance, des précautions à observer, des mesures d'hygiène à mettre en place ainsi que des mesures d'urgence à prendre en cas d'accident.
- Observer une **hygiène corporelle et vestimentaire** très stricte : lavage soigneux des mains (savon et eau) après manipulation et changement de vêtements de travail. Ces vêtements de travail sont fournis gratuitement, nettoyés et remplacés si besoin par l'entreprise. Ceux-ci sont rangés séparément des vêtements de ville. En aucun cas les salariés ne doivent quitter l'établissement avec leurs vêtements et leurs chaussures de travail.
- Ne pas **fumer, vapoter, boire** ou **manger** sur les lieux de travail.
- **Lutte contre l'incendie** : former les opérateurs à la manipulation des moyens de première intervention (extincteurs, robinets d'incendie armés...).
- Former les opérateurs au risque lié aux **atmosphères explosives** (risque ATEX) [19].
- Former les opérateurs à l'utilisation sûre des diisocyanates

Manipulation

- N'entreposer dans les ateliers que **des quantités réduites de substance** et ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- **Éviter tout contact** de produit (MDI et PMDI) avec la **peau** et les **yeux**. **Éviter l'inhalation** de vapeurs, poussières ou d'aérosols. Effectuer en **système clos** toute opération industrielle qui s'y prête. Dans tous les cas, prévoir une **aspiration** des poussières et vapeurs à leur source d'émission, ainsi qu'une **ventilation** des lieux de travail conformément à la réglementation en vigueur [60].
- **Réduire** le nombre de personnes exposées au MDI et au PMDI.
- Éviter tout rejet atmosphérique de MDI et de PMDI.
- Evaluer **régulièrement** l'exposition des salariés au 4,4'-MDI et aux diisocyanates présents dans l'air (§ Méthodes de l'évaluation de l'exposition professionnelle).
- Les équipements et installations conducteurs d'électricité utilisant ou étant à proximité du MDI ou du PMDI doivent posséder des **liaisons équipotentielles** et être **mis à la terre**, afin d'évacuer toute accumulation de charges électrostatiques pouvant générer une source d'inflammation sous forme d'étincelles [61].
- Les opérations génératrices de sources d'inflammation (travaux par point chaud type soudage, découpage, meulage...) réalisées à proximité ou sur les équipements utilisant ou contenant du MDI ou du PMDI doivent faire l'objet d'un **permis de feu** [62].
- Au besoin, les espaces dans lesquels la substance est stockée et/ou manipulée doivent faire l'objet d'une **signalisation** [63].
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu du MDI ou du PMDI sans prendre les précautions d'usage [64].
- Supprimer toute source d'exposition par contamination en procédant à un **nettoyage régulier** des locaux et postes de travail ; ce nettoyage doit se faire en utilisant un **système d'aspiration adapté** aux poussières combustibles dans le cas du MDI.

Équipements de Protection Individuelle (EPI)

Leur choix dépend des conditions de travail et de l'évaluation des risques professionnels.

Les EPI ne doivent pas être source d' **électricité statique** (chaussures antistatiques, vêtements de protection et de travail dissipateurs de charges) [65, 66]. Une attention particulière sera apportée lors du **retrait des équipements** afin d'éviter toute contamination involontaire. Ces équipements seront éliminés en tant que déchets dangereux [67 à 70].

- Appareils de protection respiratoire : en raison du caractère particulièrement sensibilisant des isocyanates, le port d'un appareil de protection respiratoire isolant à adduction d'air est recommandé. Si l'évaluation des risques conduit à préconiser un appareil filtrant, il doit être muni d'un filtre de type A2B2P2 lors de la manipulation du MDI ou du PMDI [71].

- Gants : les matériaux préconisés pour **un contact prolongé** avec le 4,4'-MDI et le MDI sont les caoutchoucs naturel, butyle et néoprène, les élastomères fluorés Viton[®] et Viton[®]/Caoutchouc butyle, les matériaux multicouches AlphaTec[®] 02-100 et Silver Shield[®] (PE/EVAL/PE) [72 à 74].
- Vêtements de protection : quand leur utilisation est nécessaire (en complément du vêtement de travail), leur choix dépend de l'**état physique** de la substance. **Seul le fabricant du vêtement** peut confirmer la protection effective d'un vêtement contre les dangers présentés par la substance. Dans le cas de vêtements réutilisables, il convient de **se conformer strictement à la notice du fabricant** [75].
- Lunettes de sécurité : la rubrique 8 « Contrôles de l'exposition / protection individuelle » de la FDS peut renseigner quant à la nature des protections oculaires pouvant être utilisées lors de la manipulation de la substance [76].

Stockage

- Stocker le MDI et le PMDI dans des locaux **frais, sous ventilation mécanique permanente et à l'écart de la lumière et de l'humidité**. Tenir à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes et de toute autre source d'inflammation (étincelles, flammes nues, rayons solaires...).
- Le stockage du MDI et du PMDI s'effectue habituellement dans des récipients en acier inoxydable. Le contact avec l'aluminium, le cuivre et ses alliages ainsi que les matériaux galvanisés (à base de zinc) est à éviter. Dans tous les cas, il convient de s'assurer auprès du fournisseur de la substance ou du matériau de stockage de la **bonne compatibilité** entre le matériau envisagé et la substance stockée.
- **Fermer soigneusement** les récipients et les étiqueter conformément à la réglementation. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement.
- Le sol des locaux sera **imperméable** et formera **une cuvette de rétention** afin qu'en cas de déversement, la substance ne puisse se répandre au dehors.
- Mettre le matériel **électrique** et **non-électrique**, y compris l'**éclairage** et la **ventilation**, en conformité avec la réglementation concernant les atmosphères explosives.
- Mettre à disposition dans ou à proximité immédiate du local/zone de stockage des moyens d'extinction adaptés à l'ensemble des produits stockés.
- **Séparer** le MDI et le PMDI des produits comburants, des oxydants forts, des alcools, des amines, des acides et des bases ainsi que de l'eau. Si possible, les stocker à **l'écart** des autres produits chimiques dangereux.

Déchets

- Le stockage des déchets doit suivre les mêmes règles que le stockage des substances à leur arrivée (§ stockage).
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par le MDI ou le PMDI.
- Conserver les déchets et les produits souillés dans des récipients spécialement prévus à cet effet, **clos et étanches**. Les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation en vigueur.

En cas d'urgence

- En cas de déversement accidentel de MDI, **le balayage et l'utilisation de la soufflette sont à proscrire**. Récupérer la substance en l'aspirant avec un **aspirateur adapté** à l'aspiration de poussières combustibles.
- En cas de déversement accidentel de PMDI, récupérer la substance, avec des gants adaptés, en l'épongeant avec un **matériau absorbant** [77]. Laver à grande eau la surface ayant été souillée. Le produit peut être neutralisé en ajoutant une solution décontaminante de carbonate de sodium (5 à 10 %) avec un détergent liquide (0,2 à 2 %) en solution dans l'eau ou d'ammoniaque concentrée (3 à 8 %) avec un détergent liquide (0,2 à 2 %) en solution dans l'eau.
- Si le déversement est important, **aérer** la zone et **évacuer** le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs **entraînés et munis d'un équipement de protection approprié**. Supprimer toute source d'inflammation potentielle.
- Des appareils de protection respiratoire isolants autonomes sont à prévoir à **proximité et à l'extérieur** des locaux pour les interventions d'urgence.
- Prévoir l'installation de **fontaines oculaires** et de **douches de sécurité** [78].
- Si ces mesures ne peuvent pas être réalisées sans risque de sur-accident ou si elles ne sont pas suffisantes, contacter les équipes de secours interne ou externe au site.

Au point de vue médical

Lors des visites initiale et périodiques

- Rechercher particulièrement lors de l'interrogatoire et l'examen clinique, des antécédents d'allergie aux isocyanates, de pathologies respiratoire chronique, cutanée ou oculaire, ainsi que des signes d'irritation ou d'allergie de la peau, des muqueuses oculaire et respiratoire.
- L'examen clinique pourra être complété par la réalisation d'épreuves fonctionnelles respiratoires qui serviront d'examen de référence.
- La périodicité des examens médicaux et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires seront déterminés par le médecin du travail en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition.
- Déconseiller le port de lentilles de contact souples hydrophiles lors de travaux pouvant potentiellement exposer à des vapeurs ou aérosols de MDI.

Surveillance biologique de l'exposition professionnelle [31]

- Le dosage de la MDA totale urinaire (après hydrolyse) en fin de poste est proposé pour la surveillance biologique des travailleurs exposés au MDI. Des valeurs biologiques d'interprétation (VBI) professionnelles et issues de la population générale sont disponibles pour cet indicateur.

Femmes enceintes

- On exposera le moins possible à cette substance les femmes enceintes ou désireuse de débiter une grossesse. Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse, en lui fournissant toutes les données concernant les conditions d'exposition ainsi que les données toxicologiques.
- Informer les salariées exposées des dangers de cette substance pour la grossesse et de l'importance du respect des mesures de prévention.
- Rappeler aux femmes en âge de procréer l'intérêt de déclarer le plus tôt possible leur grossesse à l'employeur, et d'avertir le médecin du travail.

Conduites à tenir en cas d'urgence

- **En cas de contact cutané**, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et laver la peau immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes. Si une irritation ou des brûlures apparaissent ou si la contamination est étendue ou prolongée, consulter un médecin.
- **En cas de projection oculaire**, rincer immédiatement et abondamment les yeux à l'eau courante pendant au moins 15 minutes, paupières bien écartées. En cas de port de lentilles de contact, les retirer avant le rinçage. Dans tous les cas, consulter un ophtalmologiste et le cas échéant lui signaler le port de lentilles.

- **En cas d'inhalation massive**, appeler immédiatement un SAMU, faire transférer la victime par ambulance médicalisée en milieu hospitalier dans les plus brefs délais. Transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. Si nécessaire, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et commencer une décontamination cutanée et oculaire (laver immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes). Prévenir du risque de survenue d'un œdème pulmonaire lésionnel dans les 48 heures suivant l'exposition et de la nécessité de consulter en cas d'apparition de symptômes respiratoires.
- **En cas d'ingestion**, appeler rapidement un centre antipoison. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, faire rincer la bouche avec de l'eau, ne pas faire boire, ne pas tenter de provoquer des vomissements. En cas de symptômes consulter un médecin.

Bibliographie

- 1 | Methylendiphenyl diisocyanate (MDI) - European Union risk assessment report. Vol. 59. ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals>).
- 2 | Diphenylmethane 4,4'-diisocyanate. In : Gestis Substance Database on hazardous substance. IFA (<https://gestis-database.dguv.de/>).
- 3 | Methylendiphenyl diisocyanate, 4,4'-methylendiphenyl diisocyanate. In : Registration dossier, ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals>).
- 4 | 4,4'-Diphenylmethane diisocyanate. In : PubChem. US NLM (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).
- 5 | Diisocyanate-4,4' de diphenylméthane (MDI), Ester polyméthylène polyphénylique de l'acide isocyanique. In : Répertoire Toxicologique. CNESST (<https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca/Pages/repertoire-toxicologique.aspx>).
- 6 | 4,4'-Diisocyanate de diphenylméthane. In : Base de données « Valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) – Substances chimiques ». INRS (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/vlep.html>).
- 7 | Dosage des groupements isocyanates organiques totaux dans l'air par dérivation avec la 1-(2-méthoxy-phényl)pipérazine et par chromatographie en phase liquide. Qualité de l'air des lieux de travail. Norme NF ISO 16702 (X43-202) La Plaine Saint-Denis : AFNOR ; 2008.
- 8 | MDHS 25/4. Organic isocyanates in air. Laboratory method with derivatisation in situ either on treated glass fiber filters or in solution using impingers with a treated back up filter in series, followed by high performance liquid chromatography analysis. HSE, 2016.
- 9 | Determination of total isocyanate groups in air using 1-(anthracenylmethyl)piperazine reagent and liquid chromatography. Workplace atmospheres. ISO 17735:2019 : AFNOR ; 2019.
- 10 | Isocyanates. Method 5525. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4th edition. NIOSH, 2003 (<https://www.cdc.gov/niosh/nmam/default.html>).
- 11 | Organic vapor sampling group 3 (OVSG-3). Diisocyanate analytes collected on coated glass fiber filters. Method 5002. In : OSHA Sampling and Analytical Methods. OSHA, Salt Lake City, 2021 (<https://www.osha.gov/chemicaldata/sampling-analytical-methods>).
- 12 | Determination of organonitrogen compounds in air using liquid chromatography and mass spectrometry. Isocyanates using dibutylamine derivatives. Workplace atmospheres. ISO 17734:2019 : AFNOR ; 2019.
- 13 | Determination of isocyanate in air using a double-filter sampling device and analysis by high pressure liquid chromatography. Workplace air quality. ISO 17736:2010 : AFNOR ; 2010.
- 14 | Détermination des isocyanates dans l'air des lieux de travail. Méthode de laboratoire MA-376. IRSST, 2019.
- 15 | Lignes directrices pour la sélection des méthodes analytiques d'échantillonnage et d'analyse des isocyanates dans l'air. Atmosphère des lieux de travail. FD ISO/TR 17737 : AFNOR ; 2013.
- 16 | Streicher RP, Reh CM, Key-Schwartz RJ, Schlecht PC et al. - Chapter K : Determination of airborne isocyanate exposure. NIOSH Manual of Analytical Methods, 4th ed. Cincinnati. DHHS/NIOSH Publication #98-119. NIOSH, 1998.
- 17 | Streicher RP, Reh CM, Key-Schwartz RJ, Schlecht PC et al. - Determination of airborne isocyanate exposure : considerations in method selection. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 2000 ; 61 : 544-556.
- 18 | MDI. Méthode M-447. In : MétroPol, INRS, 2022. (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol.html>).
- 19 | Mise en œuvre de la réglementation relative aux atmosphères explosives (ATEX) – Guide méthodologique. Brochure ED 945. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 20 | Evaluation du risque incendie dans l'entreprise. Guide méthodologique ED 970. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 21 | Les extincteurs d'incendie portatifs, mobiles et fixes. Brochure ED 6054. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 22 | Diphenylmethane Diisocyanate (MDI). Concise International Chemical Assessment Documents CICADs 27. IPCS Inchem, 2001 (<https://inchem.org/pages/cicads.html>).
- 23 | Toxicological Review of Methylene Diphenyl Diisocyanate (MDI). Environmental Protection Agency (US EPA), 1998. (<http://www.epa.gov/iris>).
- 24 | Schupp T et Plehiers PM - Absorption, distribution, metabolism, and excretion of methylene diphenyl diisocyanate and toluene diisocyanate : Many similarities and few differences. *Toxicol Ind Health.* 2022 ; 38(9) : 500-528.
- 25 | Gledhill A, Wake A, Hext P, Leibold E et al. - Absorption, distribution, metabolism and excretion of an inhalation dose of ¹⁴C] 4,4'-methylendiphenyl diisocyanate in the male rat. *Xenobiotica.* 2005 ; 35(3) : 273-292.
- 26 | Hoffmann HD, Leibold E, Ehnes C, Fabian E et al. - Dermal uptake and excretion of ¹⁴C-toluene diisocyanate (TDI) and ¹⁴C-methylene diphenyl diisocyanate (MDI) in male rats. Clinical signs and histopathology following dermal exposure of male rats to TDI. *Toxicol Lett.* 2010 ; 199 : 364-371.
- 27 | 4,4'-Methylene diphenyl diisocyanate (MDI) and "polymeric" MDI (PMDI). In : List of MAK and BAT values 2015. Maximum concentrations and biological tolerance values at the workplace. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), 2016.
- 28 | Vock EH et Lutz WK - Distribution and DNA adduct formation of radiolabelled methylendiphenyl-4,4'-diisocyanate (MDI) in the rat after topical treatment. *Toxicol Lett.* 1997 ; 92(2) : 93-100.
- 29 | Hamada H, Liljelind I, Bruze M, Engfeldt M et al. - Assessment of dermal uptake of diphenylmethane-4,4'-diisocyanate using tape stripping and biological monitoring. *Eur J Dermatol.* 2018 ; 28(2) : 143-148.

- 30 | Sabbioni G, Dongari N et Kumar A. - Determination of a new biomarker in subjects exposed to 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate. *Biomarkers*. 2010 ; 15(6) : 508-515.
- 31 | 4,4'-diisocyanate de diphenylméthane. In : BIOTOX. INRS, 2024 (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox.html>).
- 32 | Methylenediphenyl diisocyanates. IMA Group assessment report. NICNAS, 2020.
- 33 | Pauluhn J - Short-term Inhalation Toxicity of Polyisocyanate Aerosols in Rats : Comparative assessment of Irritant-threshold Concentrations by Bronchoalveolar Lavage. *Inhal Toxicol*. 2002 ; 14 : 101-115.
- 34 | Rattray NJ, Botham PA, Hext PM, Woodcock DR *et al.* - Induction of respiratory hypersensitivity to diphenylmethane-4,4'-diisocyanate (MDI) in guinea pigs. Influence of route of exposure. *Toxicology*. 1994 ; 88 : 15-30.
- 35 | Thorne PS, Hillebrand JA, Lewis GR et Karol MH - Contact Sensitivity by Diisocyanates : Potencies and Cross-reactivities . *Toxicol Appl Pharmacol*. 1987 ; 87 : 155-165.
- 36 | Pauluhn J et Mohr U - Assessment of Respiratory Hypersensitivity in Guinea-pigs Sensitized to Diphenylmethane-4,4'-Diisocyanate (MDI) and Challenged with MDI, acetylcholine or MDI-albumin Conjugate. *Toxicology*. 1994 ; 92 : 53-74.
- 37 | Pauluhn J - Acute Inhalation Toxicity of Polymeric Diphenyl-Methane 4,4'- Diisocyanate in rats : Time Course of changes in Bronchoalveolar Lavage. *Arch Toxicol*. 2000 ; 74 : 257-269.
- 38 | Reuzel PGJ, Kuper CF, Feron VJ, Appelman LM *et al.* - Acute, subacute, and subchronic inhalation toxicity studies of respirable polymeric methylene diphenyl diisocyanate (polymeric MDI) aerosol in rats. *Fundam Appl Toxicol*. 1994a ; 22 : 186-194.
- 39 | Reuzel PGJ, Arts JHE, Lomax LG, Kuijpers MHM *et al.* - Chronic inhalation toxicity and carcinogenicity study of respirable polymeric methylene diphenyl diisocyanate (polymeric MDI) aerosol in rats. *Fundam Appl Toxicol*. 1994b ; 22 : 195-210.
- 40 | 4,4'-Methylenediphenyl Diisocyanate and polymeric 4,4'-Methylenedi- phenyl diisocyanate. IARC Monographs on the evaluation of Carcinogenic risks of chemicals to humans. Volume 71. IARC, 1999 : 1049-1058 (<https://monographs.iarc.who.int/monographs-available/>).
- 41 | Zhong BZ, Siegel PD - Induction of Micronuclei following Exposure to Methylene Diphenyl Diisocyanate : Potential Genotoxic Metabolites. *Toxicological Sciences*. 2000 ; 58 : 102-108.
- 42 | Pauluhn J, Gollapudi B, Hammond T, Linscombe A *et al.* - Bone marrow micronucleus assay in Brown-Norway rats exposed to diphenyl-methane-4,4'-diisocyanate. *Arch Toxicol*. 2001 ; 75 : 234-242.
- 43 | Vock EH, Hoymann HG, Heinrich U et Lutz WK - ³²P-Postlabeling of a DNA adduct derived from 4,4'-methylenedianiline, in the olfactory epithelium of rats exposed by inhalation to 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate. *Carcinogenesis*. 1996 ; 17 : 1069-1073.
- 44 | Gamer AO, Hellwig J, Doe JE et Tyl RW - Prenatal toxicity of inhaled polymeric methylenediphenyldiisocyanate (MDI) aerosols in pregnant Wistar rats. *Toxicol Sci*. 2000 ; 54 : 431-440.
- 45 | Buschmann J, Koch W, Fuhst R et Heinrich U - Embryotoxicity study of monomeric 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate (MDI) aerosol after inhalation exposure in Wistar rats. *Fundam Appl Toxicol*. 1996 ; 32 : 96-101.
- 46 | Methylene bisphenyl isocyanate. In : Documentation of the TLVs® and BEIs® with worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH, CD-ROM, 2023.
- 47 | Testud F - Toxicologie médicale professionnelle et environnementale. 5^e édition. Paris : Éditions ESKA ; 2018 : pp 641-646 814 p.
- 48 | Baud F, Garnier R (Eds) - Toxicologie clinique. 6^e édition. Paris : Lavoisier Médecine-Sciences ; 2017 : 1654 p.
- 49 | Geier J, Amschler K, Claßen A and Buhl T (2018). Sensitization to diphenylmethane-diisocyanate isomers by a single accidental exposure. *Contact Dermatitis*, 78 : 90-92 (<https://doi.org/10.1111/cod.12853>).
- 50 | Leroyer C, Perfetti L, Cartier A, Malo JL. Can reactive airways dysfunction syndrome (RADS) transform into occupational asthma due to "sensitisation" to isocyanates ? *Thorax*. 1998 Feb ;53(2) :152-3 (<https://doi.org/10.1136/thx.53.2.152>).
- 51 | Pham QT *et al.* - Étude de l'évolution clinique et fonctionnelle respiratoire sur 5 ans, d'ouvriers exposés à de faibles teneurs de diisocyanate de diphenylméthane (MDI). *Arch. Mal. Prof.* 1986 ; 47 (5) : 311-320.
- 52 | Bernard Gee J, Morgan WKC - A 10-year follow-up study of a group of workers exposed to isocyanates. *J. Occup. Med.* 1985 ; 27 (1) : 15-18.
- 53 | Ameille *et al.* - Isocyanates organiques et pneumopathies d'hypersensibilité. *Arch. Mal. Prof.* 1983 ; 44 : 477-481.
- 54 | Rosenberg N. - Affections respiratoires professionnelles allergiques dans le secteur des plastiques. DMT 118, TR 46, 2009.
- 55 | Castelain F, Girardin P, Penven E, Pelletier F. Occupational contact dermatitis caused by polyurethane foam : 6 cases. *Contact Dermatitis*. 2018 ; 79 : 52-54 (<https://doi.org/10.1111/cod.12989>).
- 56 | Wisniewski AV, Cooney R, Hodgson M, Giese K *et al.* Severe asthma and death in a worker using methylene diphenyl diisocyanate MDI asthma death. *Am J Ind Med*. 2022 Mar ;65(3) :166-172 (<https://doi.org/10.1002/ajim.23323>).
- 57 | Piirilä PL, Nordman H, Keskinen HM, Luukkonen R *et al.* Long-term follow-up of hexamethylene diisocyanate-, diphenylmethane diisocyanate-, and toluene diisocyanate-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Aug ;162(2 Pt 1) :516-22 (<https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.2.9909026>).
- 58 | Mickocz Z *et al.* - Cancer incidence and mortality of isocyanate exposed workers from the swedish polyurethane foam industry : updated findings 1959-1998. *Occup. Environ. Med.* 2004 ; 61 : 432-437.
- 59 | Sorahan T, Nichols L. Mortality and cancer morbidity of production workers in the UK flexible polyurethane foam industry : updated findings, 1958-98. *Occup Environ Med*. 2002 Nov ;59(11) :751-8 (<https://doi.org/10.1136/oem.59.11.751>).
- 60 | Principes généraux de ventilation. Guide pratique de ventilation ED 695. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 61 | Phénomènes électrostatiques. Brochure ED 6354. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 62 | Le permis de feu. Brochure ED 6030. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 63 | Signalisation de santé et de sécurité au travail - Réglementation. Brochure ED 6293. INRS (<https://www.inrs.fr>).

- 64** | Cuves et réservoirs. Interventions à l'extérieur ou à l'intérieur des équipements fixes utilisés pour contenir ou véhiculer des produits gazeux, liquides ou solides. Recommandation CNAM R 435. Assurance Maladie, 2008 (https://www.ameli.fr/val-de-marne/entreprise/tableau_recommandations).
- 65** | Vêtements de travail et équipements de protection individuelle – Propriétés antistatiques et critère d'acceptabilité en zone ATEX. Note documentaire ND 2358. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 66** | EPI et vêtements de travail : mieux comprendre leurs caractéristiques antistatiques pour prévenir les risques d'explosion. Notes techniques NT33. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 67** | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°1 : Décontamination sous la douche. Dépliant ED 6165. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 68** | Risques chimiques ou biologiques. Retirer sa tenue de protection en toute sécurité. Cas n°3 : Sans décontamination de la tenue. Dépliant ED 6167. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 69** | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants à usage unique. Dépliant ED 6168. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 70** | Risques chimiques ou biologiques. Retirer ses gants en toute sécurité. Gants réutilisables. Dépliant ED 6169. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 71** | Les appareils de protection respiratoire - Choix et utilisation. Brochure ED 6106. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 72** | Des gants contre le risque chimique. Fiche pratique de sécurité ED 112. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 73** | Forsberg K, Den Borre AV, Henry III N, Zeigler JP – Quick selection guide to chemical protective clothing. 7th ed. Hoboken : John Wiley & Sons ; 293 p.
- 74** | 4,4'-Diisocyanate de diphenylméthane, 1,1'-méthylènebis(isocyanatobenzène). In : ProtecPo Logiciel de pré-sélection de matériaux de protection de la peau. INRS-IRSST, 2011 (<https://protecpo.inrs.fr/ProtecPo/jsp/Accueil.jsp>).
- 75** | Quels vêtements de protection contre les risques chimiques. Fiche pratique de sécurité ED 127. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 76** | Les équipements de protection individuelle des yeux et du visage - Choix et utilisation. Brochure ED 798. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 77** | Les absorbants industriels. Aide-mémoire technique ED 6032. INRS (<https://www.inrs.fr>).
- 78** | Equipements de premiers secours en entreprise : douches de sécurité et lave-œil. Fiche pratique de sécurité ED 151. INRS (<https://www.inrs.fr>).

Historique des révisions

1 ^{re} édition	1987
2 ^e édition (mise à jour complète)	1988
3 ^e édition (mise à jour complète)	2006
4 ^e édition (mise à jour partielle) <ul style="list-style-type: none"> ■ Étiquette ■ Valeurs limites d'exposition professionnelle ■ Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle ■ Réglementation 	2009
5 ^e édition (mise à jour complète)	Juillet 2024