

Allergie respiratoire professionnelle aux anhydrides d'acide

Les anhydrides d'acide di- et tri-carboxyliques sont des produits chimiques extrêmement réactifs, très largement utilisés dans l'industrie des matières plastiques, comme durcisseurs à chaud, dans la synthèse des résines thermorigides. Des manifestations respiratoires d'origine immunoallergique, provoquées par leur inhalation en milieu professionnel, sous forme de poudre ou de fumées, sont rapportées avec un certain nombre de ces molécules (figure 1). Leur réactivité chimique, à la base de leur intérêt technologique, en fait des irritants respiratoires majeurs [1] et explique leur fixation covalente sur les protéines de l'organisme [2, 3] après qu'ils aient été inhalés (figure 2).

PHYSIOPATHOLOGIE

Les anhydrides d'acide sont à l'origine de rhinites et d'asthmes réagéniques ; en effet, des IgE spécifiques de conjugués anhydride d'acide-albumine humaine ont été mises en évidence chez les sujets symptomatiques, pour tous les anhydrides d'acides pour lesquels rhinite et/ou asthme professionnels ont été rapportés [3 à 9]. Les tests cutanés à lecture immédiate, pratiqués avec le même

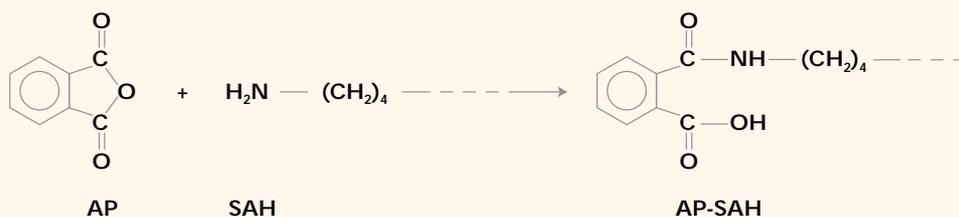


Fig. 2 : Modèle de liaison covalente entre un anhydride d'acide, ici l'anhydride phtalique (AP), et un des groupes aminés de la sérum albumine humaine (SAH) - résidu epsilon aminé de la lysine - formant un conjugué anhydride phtalique-albumine (AP-SAH).

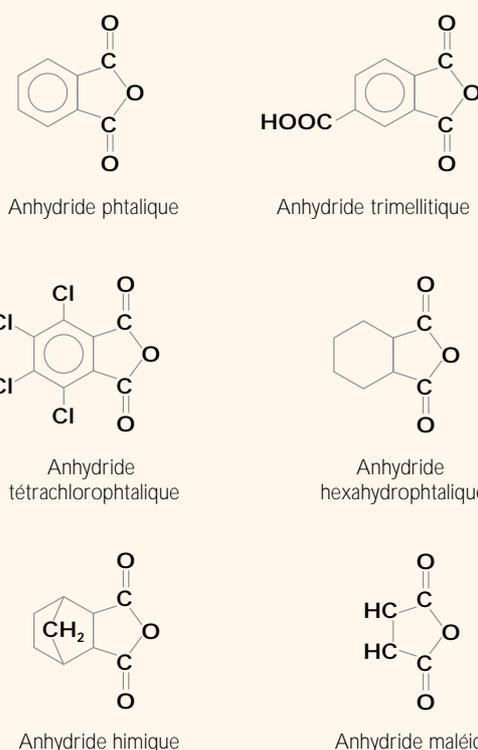


Fig. 1 : Principaux anhydrides d'acide responsables de manifestations respiratoires d'origine immunoallergique.

N. ROSENBERG (*)

(*) Consultation de pathologie professionnelle, Hôpital Fernand Widal, Paris, et ACMS, Paris.

conjugué, sont également positifs chez ces sujets [4, 7, 9, 10].

Des IgE spécifiques sont retrouvées chez des salariés non symptomatiques [11], soumis à une forte exposition professionnelle [12, 13]. La positivité des tests immunologiques réagéniques (RAST, prick-tests) est toutefois fortement corrélée aux manifestations cliniques [11, 13, 14] et, pour cette raison, sa constatation chez les sujets asymptomatiques a été proposée comme indicateur du risque de survenue de l'affection [12].

Des réponses immunologiques croisées sont possibles, révélées par la présence d'IgE spécifiques dirigées contre plusieurs anhydrides d'acide alors que le sujet n'a été exposé qu'à un seul [6, 8, 13, 15, 16] ; elles sont expliquées par les formules chimiques très proches de ces molécules (fig. 1). Leur fixation covalente sur les protéines, en particulier les résidus lysines (fig. 2), crée de nouveaux déterminants antigéniques dont certaines parties semblent communes à plusieurs conjugués [15]. A l'aide de techniques radio-immunologique (RAST-inhibition) et immuno-enzymatique (EAST-inhibition) [8, 16] la structure du site antigénique a pu être précisée. Dans le cas des anhydrides trimellitique, tétrachlorophthalique et hexahydrophthalique, du dianhydride pyromellitique, l'anticorps est dirigé contre l'haptène et la portion spatialement adjacente de la protéine, la fixation de l'haptène sur l'albumine faisant apparaître de nouveaux déterminants antigéniques [16, 17, 18] alors que chez les patients sensibilisés à l'anhydride phtalique, l'anticorps est spécifique de l'haptène [16].

Un mécanisme irritatif est à l'origine de symptômes oculo-nasobronchiques chez les salariés exposés à de fortes concentrations de ces molécules [3, 8, 13], les anhydrides d'acide étant de redoutables irritants oculaires et respiratoires [1] et une inhalation intense de ces produits peut bien entendu entraîner au décours un asthme aux irritants, non immunoallergique.

Les manifestations cliniques évocatrices d'alvéolite allergique extrinsèque qui ont été décrites avec l'anhydride trimellitique [3, 19] lors d'intenses expositions [3] sont associées à la présence d'IgG spécifiques [12, 19] mais ces dernières sont également présentes, avec une forte prévalence, chez des sujets exposés non symptomatiques [12, 19]. De plus, aucun test d'exposition spécifique, aucun résultat de lavage broncho-alvéolaire n'a jamais confirmé l'hypothèse pathogénique immunoallergique qui est discutée, l'affection pouvant tout aussi bien être une manifestation fébrile du type « fièvre des polymères » [1], avec activation non immunologique des macrophages et/ou des cellules épithéliales entraînant la libération locale et systémique de médiateurs pyrogènes et chimiotactiques. Chez les sujets présentant ce syndrome clinique, le taux des anticorps spécifiques varie avec l'importance de l'exposition [20, 21] et la question est posée de la responsabilité des fortes expositions à l'anhydride trimellitique dans la survenue co-

incidente des symptômes et des IgG, plutôt que dans la relation causale entre anticorps et symptômes [1].

Le syndrome hémorragie pulmonaire - anémie hémolytique, provoqué par l'inhalation massive d'anhydride trimellitique chauffé, a d'abord été considéré comme une pneumonie chimique d'origine toxique [3, 22, 23]. Sa survenue après un temps de latence de plusieurs jours a rapidement fait évoquer une pathologie immunoallergique [24, 25]. La physiopathologie en a été étudiée à l'aide d'un modèle animal : la reproduction de l'affection chez le rat soumis à des inhalations massives et répétées du produit s'accompagne de lésions pulmonaires, associant foyers hémorragiques et infiltration mononucléaire interstitielle, dont la gravité et l'évolution sont corrélées au taux d'anticorps spécifiques, en particulier IgA et IgM dirigés contre le conjugué anhydride trimellitique-albumine, présents dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire, et, à un moindre degré, sériques [26, 27]. La sensibilisation est transmise passivement par ces anticorps : l'injection de sérum contenant des taux élevés d'anticorps à des rats n'ayant jamais été en contact avec l'anhydride trimellitique permet à l'affection de survenir après une seule inhalation du produit [28]. Chez l'homme, en revanche, les études par immunofluorescence de fragments biopsiques des lésions pulmonaires se sont révélées négatives [22, 23] et n'ont donc pas permis de faire la preuve du rôle d'anticorps cytotoxiques dans la survenue de l'affection. Chez les sujets présentant une anémie hémolytique, le test de Coombs, direct comme indirect, est aussi resté négatif [20].

Un syndrome semblable a été rapporté, avec le dianhydride pyromellitique [17] associant hémorragie pulmonaire et anémie. Là encore, le test de Coombs était négatif et l'affection associée à la présence dans le sérum du patient de taux très élevés d'IgG dirigées contre le conjugué dianhydride-albumine humaine. Ces IgG étaient de deux types, différant par leur région Fc, ce qui faisait évoquer que la modification de fragments Fc des IgG puisse induire une fixation du complément et la cascade d'évènements qui en résulte, entraînant des dommages des membranes cellulaires et/ou du tissu pulmonaire.

PRÉVALENCE PARMIL LES PROFESSIONS EXPOSÉES

L'anhydride phtalique

L'asthme professionnel à l'anhydride phtalique (PA) atteint les sujets employés à sa fabrication. En 1987, Nordman et al. [29] rapportaient 12 cas d'asthme et 7 cas de rhinite parmi les 70 salariés d'une usine finlandaise fabriquant ce produit.

L'utilisation de l'anhydride phtalique comme inter-

médiaire de fabrication des matières plastiques représente un autre risque professionnel important ; l'affection a été observée en 1977 dans l'industrie des pneumatiques [30] et au cours de la mise en œuvre de résines époxydiques [31] où l'anhydride phtalique intervient comme durcisseur. En 1982, aux États-Unis (Ohio), lors d'un procédé de fabrication par estérification de l'anhydride phtalique avec un polyalcool, 4 des 9 salariés de l'entreprise, très exposés aux fumées d'anhydride phtalique, présentaient un asthme ou une rhinite allergique [12].

L'asthme à l'anhydride phtalique a également été observé lors du meulage d'une résine époxydique déjà curée [32].

En 1991, Nielsen et al. [33], étudiant l'effet de l'exposition professionnelle à l'anhydride phtalique sur la fonction respiratoire de 23 ouvriers employés à la fabrication de résines alkylées et/ou polyester, comparativement à 18 témoins, dénombraient significativement plus de symptômes oculaires et des voies aériennes supérieures chez les sujets exposés dont deux étaient asthmatiques. En revanche, il n'était pas retrouvé de différence fonctionnelle respiratoire entre les deux groupes.

Enfin, l'anhydride phtalique est probablement à l'origine de l'asthme des emballeurs de viande [34], décrit lors des opérations de soudure thermique du polychlorure de vinyle. Il est émis dans l'atmosphère de travail lors de la décomposition thermique du film plastique dont sont recouvertes les étiquettes.

L'anhydride trimellitique

L'allergie respiratoire professionnelle à l'anhydride trimellitique (TMA) a été étudiée à partir de 1976, aux États-Unis, à la suite de manifestations respiratoires observées chez des ouvriers employés à sa fabrication ; l'enquête en entreprise qui en avait résulté, retrouvait des symptômes chez 14 ouvriers : 4 présentaient une rhinite et/ou un asthme, 4 signalaient des manifestations évoquant une alvéolite allergique extrinsèque et 6 avaient eu des hémoptysies [3]. Par la suite, le suivi épidémiologique des 64 salariés exposés de cette entreprise a montré que 12 d'entre eux s'étaient sensibilisés entre 1977 et 1983 [35].

En 1981, l'affection était décrite chez des ouvriers qui mélangeaient de l'anhydride trimellitique en poudre à une résine non curée [19]. Entre 1979 et 1983, 5 des 20 salariés affectés à ce poste de travail avaient été atteints [36].

Les fumées d'anhydride trimellitique, dégagées par la mise en œuvre de composés époxydiques, représentent un autre mode de sensibilisation réaginique [31].

L'inhalation en grande quantité, de ces fumées, a été à l'origine en 1977 aux États-Unis [23] puis en 1979 au Canada [24] de la description du syndrome hémorragie pulmonaire - anémie hémolytique, associant hémoptysies, dyspnée, infiltrats pulmonaires, syndrome restrictif et anémie. En 1979, au Canada [22], 7 cas étaient survenus dans une même entreprise, également dus à l'emploi d'anhydride trimellitique comme durcisseur de résines époxy-

diques ; l'interrogatoire des 29 salariés de l'usine retrouvait des épisodes hémoptoïques chez 5 nouveaux sujets.

L'amélioration drastique des conditions d'exposition à l'anhydride trimellitique a, depuis, entraîné la quasi disparition des manifestations respiratoires hémoptoïques et alvéoliques. Toutefois, en 1997, Piirila et al. [37] signalaient une observation d'alvéolite allergique extrinsèque attribuée à l'inhalation de peinture époxy-polyester pulvérulente contenant, à faibles concentrations de l'anhydride phtalique (0,02 %) et de l'anhydride trimellitique (0,03 %). Un test d'exposition réalisé avec un échantillon de peinture avait provoqué une chute significative du VEMS et de la DLCO. L'affection était attribuée par les auteurs aux anhydrides d'acides.

L'anhydride tétrachlorophtalique

L'allergie respiratoire à l'anhydride tétrachlorophtalique (TCPA) a été rapportée lors de son utilisation comme durcisseur de résines époxydiques. Les symptômes, décrits par Schlueter en 1978, dans le Wisconsin [38], chez 5 sujets employés à la fabrication de résines, sont certainement dus à une pneumopathie d'hypersensibilité.

Sept cas d'asthme réaginique ont été observés en 1983 en Grande-Bretagne [7] chez des salariées exposées à un mélange poudreux contenant de l'anhydride tétrachlorophtalique et une résine époxydique destiné à revêtir des composants électroniques.

En 1993, Liss et al. [39], dans une usine fabriquant des bobines solénoïdes avec une résine époxy curée avec du TCPA, lors d'une étude transversale parmi 52 employés (regroupés en 4 niveaux d'exposition au TCPA : mise en œuvre de la résine, exposition intermittente, assemblage des bobines et travail de bureau) signalaient une grande fréquence des symptômes respiratoires chronologiquement liés au travail (27 % à 39 %) alors que des IgE spécifiques étaient détectées chez 54 % des ouvriers des deux groupes les plus exposés contre 27 % à l'assemblage des bobines et 0 % dans le groupe non exposé.

L'anhydride himique

Rhinite et asthme réaginaires à l'anhydride himique (HA) sont connus depuis 1983 [6].

En 1987, une enquête, menée parmi 20 des 32 salariés d'une entreprise du New-Jersey potentiellement exposés à l'anhydride himique en poudre lors de la fabrication d'un retardateur d'incendie synthétique [13], retrouvait des manifestations nasales chez 7 sujets ; chez 3 d'entre eux, la rhinite était associée à un asthme.

Anhydrides hydrophthaliques et dérivés

La sensibilisation à l'anhydride hexahydrophthalique (HHPA) est rapportée en 1985 dans l'Ohio par Moller et al. [8] lors de son utilisation comme durcisseur d'une

résine époxydique, chez 4 salariés d'une usine fabriquant du matériel électrique.

En 1993, Grammer et al. [40] publiaient 6 observations de rhinite-épistaxis, dont 3 avec asthme, chronologiquement liés à la mise en œuvre d'un système époxy faisant intervenir cet anhydride. Dans chaque cas, des IgE et des IgG anti-conjugués HHPA-albumine humaine étaient présentes à des taux élevés. La cessation de l'exposition avait entraîné la disparition des symptômes.

En 1989, Nielsen et al. [41] à Lund en Suède, rapportaient l'affection lors de l'emploi d'anhydride méthyltétrahydrophthalique (MTHPA) comme agent curant d'une résine époxy. Prick-tests et recherche d'IgE spécifiques réalisés avec des conjugués MTHPA-albumine humaine, étaient positifs.

Les mêmes chercheurs [14] publiaient en 1992, les résultats d'une étude transversale parmi 170 ouvriers d'une usine produisant des barillets de lance fusées en résine époxy curée avec du MTHPA. Dans le groupe le plus exposé (VME en anhydride de 20 à 150 g/m³), 10 % présentaient un asthme chronologiquement lié au travail. L'ensemble des sujets étudiés présentaient des fréquences élevées de conjonctivite (31 %), rhinite (53 %) et asthme (11 %) par rapport à un groupe témoin ; 16 % d'entre eux avaient un prick-test positif et 18 % des IgE spécifiques, avec le conjugué MTHPA-albumine humaine.

En 1994, Drexler et al. [5] étudiant 109 sujets travaillant à la fabrication de capots en époxy destinés à recouvrir du matériel électrique, et exposés à du HHPA en cristaux et à du MTHPA liquide, trouvaient une prévalence de 15,4 % de sensibilisation à l'un et/ou l'autre anhydride d'acide appréciée sur la positivité des IgE spécifiques et 6 cas (5,4 %) de rhinite et/ou asthme professionnels.

En 1995, Tarvainen et al. [9] signalaient deux observations de sensibilisation respiratoire, avec urticaire de contact, aux anhydrides méthylhexahydrophthalique (MHHPA) et méthyltétrahydrophthalique (MTHPA) chez deux sujets qui travaillaient à proximité de réacteurs de polymérisation et étaient exposés aux fumées qui s'échappaient lors de l'ouverture des fours et lors du séchage. Le premier, exposé au MTHPA, fabriquait des bâtons de ski en fibre de verre et époxy ; le second, exposé au MHHPA, était bobineur dans une usine produisant des machines électriques. Aucun des deux sujets n'avait jamais eu de contact cutané avec les différents composés époxy ou leur durcisseur. Les prick-tests et la recherche d'IgE spécifiques étaient positifs avec les conjugués MTHPA et MHHPA-albumine humaine.

En 2001, Yokota et al. [42] signalaient une nouvelle observation de sensibilisation respiratoire au MHHPA, accompagnée d'urticaire de contact chez une ouvrière de l'industrie plastique exposée conjointement au HHPA et au MHHPA. La détection d'IgE spécifiques par la technique du RAST Pharmacia (CAP system) était positive avec le conjugué HHPA-albumine humaine (seul des deux anhydrides pour lequel le test est disponible dans le commerce)

mais la responsabilité du MHHPA était retenue sur la positivité immédiate du « patch test fermé » avec le MHHPA alors que le même test avec le HHPA était négatif.

L'anhydride maléique

Des manifestations respiratoires IgE dépendantes ont également été observées avec l'anhydride maléique (MA), en 1980 par Guerin et al. [43], en 1986 par Topping et al. [16], puis en 1991 par Lee et al. [44] chez un ouvrier d'une usine fabriquant une colle urée-formol, du polystyrène et des résines alkylées et polystyrène. Ce dernier avait développé des symptômes de type rhinite-asthme un mois après sa prise d'emploi dans la section alkyle - polyester. Les symptômes survenaient dans les minutes qui suivaient le chargement des résines dans les réacteurs. Le test de provocation bronchique était positif avec l'anhydride maléique mais négatif avec l'anhydride phtalique auquel le patient était également exposé.

En 1992, Gannon et al. [45] rapportaient, chez un directeur de laboratoire de 57 ans d'une usine fabriquant de l'anhydride maléique, une observation d'asthme professionnel associé à une anémie hémolytique auto-immune à propos de laquelle la responsabilité de l'anhydride maléique était envisagée (sur des arguments en fait seulement chronologiques).

En 2000, Kanerva et al. [46] signalaient une observation de rhino-conjonctivite, avec asthme et urticaire de contact chez un ouvrier de 32 ans, non atopique qui travaillait de grandes quantités d'anhydride maléique en granulés, malgré le port d'un masque à adduction d'air pour se protéger de l'empoussièrement. L'observation était étayée par la positivité des tests allergologiques (RAST, prick-test) et d'un test de provocation nasale spécifiques.

Le dianhydride pyromellitique

L'asthme au dianhydride pyromellitique (PMDA) est signalé dès 1980 en Grande-Bretagne, par Meadway [47], chez 2 ouvriers qui mélangeaient et utilisaient un adhésif époxy curé avec cette molécule. Les sujets décrivaient des sibilants respiratoires lors de la manipulation de l'adhésif alors que leur VEMS chutait de 15 % et 18 % à la fin de leur poste de travail.

En 1994, Czuppon et al. [17] publiaient une observation d'alvéolite hémorragique avec anémie, associées à des taux très élevés d'IgG spécifiques du conjugué PMDA-albumine humaine et à la présence d'autoanticorps anti conjugués PMDA-IgG, chez un jeune ouvrier de 17 ans affecté au mélange de dianhydride pulvérulent et de diglycidyléther de bisphénol A lors de la fabrication d'une résine époxy.

Un an plus tard, la même équipe rapportait les résultats d'une enquête transversale [11] concernant 92 salariés de deux usines fabriquant différents anhydrides d'acides (phtalique, maléique, trimellitique et pyromellitique). Des symptômes chronologiquement liés au travail étaient pré-

sents chez 56 sujets : rhinite allergique (44/56), toux (24/56), dyspnée (18/56), conjonctivite (22/56). Des IgE spécifiques des conjugués anhydrides-albumine humaine étaient détectés chez 15 sujets dont 12 étaient symptomatiques, l'un d'eux présentant une rhinite hémorragique.

Expositions multiples

En 2000, Barker et al. [48] étudiant la réactivité bronchique aspécifique chez 370 ouvriers exposés à différents anhydrides d'acides, retrouvait une hyperréactivité bronchique chez 46 d'entre eux (12 %). Chez 12 sujets (3 %) porteurs d'une hyper activité bronchique, un prick-test avec un conjugué anhydride d'acide-albumine humaine était positif.

DIAGNOSTIC EN MILIEU DE TRAVAIL

Il est évoqué sur la conjonction d'une symptomatologie évocatrice et d'une exposition professionnelle aux anhydrides d'acides.

Diagnostic positif

Les symptômes surviennent après un intervalle libre de quelques semaines [34, 44] ou mois [3, 9, 10, 41] à plusieurs années [4, 7, 35, 46].

La survenue d'un asthme a été rapportée après 19 années d'exposition à l'anhydride phtalique [30].

La rhinite – avec ou sans conjonctivite – entraîne éternuements, prurit nasal, rhinorrhée aqueuse et obstruction nasale, apparaissant dès le contact [3, 31, 41]. L'obstruction nasale, qui persiste toute la semaine de travail si le contact est quotidien, s'améliore pendant les week-end, disparaît lors des congés annuels et récidive à la réexposition.

Une urticaire de contact peut être la première manifestation symptomatique, suivre la rhinite et/ou l'asthme ou survenir en même temps qu'eux [9, 42, 46].

L'asthme accompagne d'emblée la rhinite [6, 8, 9, 46], la complique après un délai variable de quelques mois [32, 41] à plusieurs années [3] ou encore est la première manifestation clinique réaginique [30, 34].

Qu'il s'agisse d'une dyspnée sibilante, de toux, d'une simple oppression thoracique, les symptômes peuvent survenir immédiatement après le contact avec le sensibilisant, s'améliorer rapidement et être suivis d'une récurrence vespérale [30] ou nocturne [31] ; ailleurs les crises sont tardives, apparaissant plusieurs heures après la prise de poste [7], persistant plusieurs heures après le travail et souvent récidivant la nuit [7, 31].

Des crises immédiates, violentes et prolongées remplacent parfois les symptômes tardifs après une certaine durée d'évolution [7].

Ailleurs encore, le sujet est un ancien asthmatique, guéri ou paucisymptomatique, chez qui la maladie s'aggrave brusquement [31].

Enfin, élément diagnostique essentiel, les symptômes s'améliorent ou disparaissent lors des repos hebdomadaires [6, 7, 9, 10] ; leur disparition pouvant toutefois nécessiter jusqu'à une semaine d'éviction [7, 30]. Les congés annuels sont en revanche toujours épargnés [6, 7, 10, 41] et la réexposition toujours suivie de rechute [9, 30, 34, 41].

L'association de symptômes respiratoires (toux productive, dyspnée sibilante) et généraux (malaise général, fièvre, frissons, myalgies, arthralgies), survenant après plusieurs mois ou années d'exposition, 4 à 12 h après le contact professionnel [4, 17, 35] et disparaissant à l'arrêt de l'exposition [3, 17], doit faire envisager une atteinte du poumon profond, quelque soit l'anhydride d'acide auquel le sujet est exposé. Avec l'anhydride trimellitique, ce syndrome a été observé après plusieurs années de manifestations réaginaires malgré lesquelles l'exposition avait été poursuivie [3].

La survenue d'hémoptysies accompagnant un syndrome dyspnéique sibilant ou non, chez un salarié de l'industrie des matières plastiques, fait rechercher en premier lieu une exposition professionnelle à l'anhydride trimellitique [22, 23, 24] ou au dianhydride pyromellitique [17].

Diagnostic étiologique

L'exposition professionnelle aux anhydrides d'acides a lieu lors de leur synthèse [3, 29]. Elle existe également lors de multiples procédés de fabrication de divers produits et matériaux, notamment des matières plastiques [1], dont ils sont des produits intermédiaires.

Les anhydrides d'acides interviennent principalement comme durcisseurs ou « agents curants » dans la synthèse de plusieurs types de plastiques thermorigides : il s'agit des résines alkylées, des résines polyester insaturées et des résines époxydiques qui servent elles-mêmes à la fabrication d'une multitude d'objets.

Par ailleurs, ils entrent dans la fabrication de :

- plastifiants (anhydride phtalique) ;
- peintures, vernis... époxydiques dont ils sont des agents curants ;
- retardateurs de flamme synthétiques (anhydride himique, anhydride phtalique...) ;
- herbicides, insecticides, régulateurs de croissance des plantes (anhydride phtalique, anhydride maléique...) ;
- colorants : bleu de phtalocyanine, marron anthracénique... (anhydride phtalique),
- additifs pour les lubrifiants automobiles (anhydride maléique) ;
- acide fumarique (anhydride maléique) ;
- phénolphtaléine (anhydride phtalique) ;
- ...

Diagnostic différentiel

Larmolement, rhinorrhée, sensation de brûlures oculaire et nasale survenant sans temps de latence, lors d'expositions à des concentrations élevées de ces produits chimiques, sont d'origine irritative ; ils atteignent tous les sujets pareillement exposés et sont transitoires. Un asthme induit par les irritants (syndrome de dysfonctionnement réactif des voies aériennes ou RADS) est à envisager s'il survient après une exposition intense, accidentelle aux anhydrides d'acides, sans période de latence [49].

CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE EN MILIEU SPÉCIALISÉ

Diagnostic positif

Il comporte :

- la recherche d'un terrain atopique éventuel : anamnèse, prick-tests avec les pneumallergènes de l'environnement domestique, phadiatope, dosage des IgE totales ;
- un bilan ORL : rhinoscopie, radiographie voire TDM des sinus ;
- un bilan fonctionnel respiratoire confirmant la présence d'un asthme et appréciant son évolutivité :
 - à l'état basal : volumes et débits pulmonaires maximaux normaux ou obstruction bronchique distale, ou encore syndrome obstructif global, particulièrement évocateurs si ces anomalies sont réversibles sous bêta-mimétiques ;
 - mesure de la réactivité bronchique aspécifique : hyperréactivité bronchique, qui affirme l'asthme ; la réactivité bronchique aspécifique peut toutefois être normale en début d'évolution.
- la recherche d'une atteinte pulmonaire, en cas de symptomatologie dyspnéïque associée à un tableau pseudo-grippal :
 - radiographie des poumons : normale ou réticulo-micronodulation régulièrement répartie dans les deux champs pulmonaires ou encore aspect infiltratif en nappe d'une hémorragie pulmonaire ;
 - bilan fonctionnel respiratoire : syndrome restrictif, altération de la diffusion de l'oxyde de carbone ;
 - lavage broncho-alvéolaire, à la recherche d'une hyperlymphocytose d'une pneumopathie d'hypersensibilité.

Diagnostic étiologique

La détection d'IgE

La détection d'IgE spécifiques par la technique du RAST (CAP system, Laboratoires Pharmacia), dirigées contre un conjugué anhydride d'acide-albumine humaine, est possible en pratique courante pour les anhydrides phtalique (PA), trimellitique (TMA), maléïque (MA),

hexahydrophthalique (HHPA) et méthyltétrahydrophthalique (MTHPA) qui sont les seuls anhydrides d'acide pour lesquels le test est commercialisé. L'existence de réactions immunologiques croisées entre plusieurs de ces molécules rend toutefois possible une bien plus large utilisation de ce test [5, 17, 50].

Les tests cutanés à lecture immédiate

Sous forme de prick-tests, avec les conjugués [4] ou encore avec l'anhydride en solution acétonique à 1 % et 5 % [51], ils donnent une réaction papulo-œdémateuse après 15 à 20 minutes. Ces extraits allergéniques n'existant pas dans le commerce et les pricks étant pour certains auteurs [4] moins fiables que les RAST, les tests cutanés ne sont pas utilisés en pratique médicale courante.

Les tests de provocation.

Le test de provocation nasal est intéressant s'il existe une rhinite. Le contact de l'extrait allergénique avec la muqueuse nasale reproduit la symptomatologie clinique, et, en rhinomanométrie, entraîne le doublement des résistances nasales après le contact allergénique. En pratique, le test est décrit avec les conjugués anhydride-albumine [52] qui doivent être spécialement préparés, et n'est donc pas non plus facile à réaliser en pratique médicale courante.

Le test de provocation bronchique, pratiqué en cabine, doit être particulièrement prudent car les manifestations respiratoires qu'il provoque peuvent être extrêmement violentes [30, 31]. Il n'aura donc lieu que chez le sujet hospitalisé.

Le mode d'administration du produit dépendra des conditions d'exposition professionnelle :

- inhalation des fumées produites par la sublimation de l'anhydride d'acide pendant quelques secondes, puis 1 à 5 minutes si aucune réaction immédiate n'a été observée [30, 31, 32] ;
- inhalation des fumées dégagées par la soudure thermique d'emballages de polychlorure de vinyle, pendant plusieurs minutes [34] ;
- transvasement entre deux récipients d'un mélange poudreux comportant 250 à 500 g de lactose auquel on a ajouté l'anhydride d'acide [7] ; l'exposition au seul lactose précède le test de provocation pour lequel l'anhydride lui est ajouté en quantité croissante (1 g, puis 10 g, puis 100 g, par exemple) ;
- aérosolisation d'une quantité connue de l'anhydride, dont la taille de la cabine permet de connaître la concentration respirable [10] ;
- inhalation des fumées produites par le chauffage de HHPA et MTHPA à 80 °C, pendant 10 minutes [5] ;
- inhalation de concentrations croissantes d'anhydride ou de conjugué anhydride-albumine en solution aqueuse, nébulisées et administrées par l'intermédiaire d'une pièce buccale [4].

Une épreuve placebo – lactose seul dans la méthode du transvasement ou sérum physiologique aérosolisé –

est utile pour éliminer le rôle irritant de l'empoussièremment ou de l'aérosol.

Les réponses bronchiques observées peuvent être :

- immédiate et prolongée : chute du VEMS débutant dans la première demi-heure qui suit l'exposition, souvent importante, persistant plusieurs heures puis réversible [4] ;

- double : chute du VEMS survenant dans la demi-heure, réversible en une heure, suivie d'une rechute après la 2^e heure, prolongée plusieurs heures [4, 44] ;

- tardive : chute du VEMS, débutant après la 2^e heure, prolongée pendant plusieurs heures.

La persistance d'anomalies fonctionnelles plus de 24 heures après le test est observée couramment [10, 31, 34].

Avec le TCPA, Venables et Taylor en 1990 [53], mesurant les concentrations d'anhydride pulvérulent dans la cabine (1,3 à 96,1 µg/m³), observaient que les expositions les plus élevées entraînaient des réponses tardives et doubles alors que les expositions faibles entraînaient de plus faibles réponses et que la réponse asthmatique tardive variait linéairement avec le logarithme du taux d'exposition à l'allergène.

En fait, en pratique médicale courante, le diagnostic de la rhinite et/ou de l'asthme aux anhydrides d'acides est habituellement posé sur la conjonction symptôme - présence d'IgE spécifiques détectées par la technique du RAST.

ÉVOLUTION

Si l'exposition est poursuivie, la rhinite allergique de survenue isolée va se compliquer d'asthme [3, 32], l'asthme va s'aggraver [41].

Plusieurs publications ont étudié l'évolution de l'allergie respiratoire aux anhydrides d'acides après soustraction au risque.

L'évolution après éviction a été rapportée par Venables et al. [54] pour des sujets qui s'étaient sensibilisés à l'anhydride tétrachlorophthalique. Après 12 ans d'éviction, les 6 sujets étaient symptomatiques, sans amélioration significative depuis l'évaluation à 4 ans avec persistance d'une hyperréactivité bronchique et d'IgE spécifiques à taux toutefois moindre [55].

L'évolution de la sensibilisation, en fonction de l'exposition professionnelle, a également été étudiée avec l'anhydride trimellitique, par Zeiss et al. [35] : la soustraction au risque entraînait une amélioration symptomatique spectaculaire, corroborée par la chute progressive du taux d'IgE spécifiques pourtant encore mesurable 6 ans après l'éviction. Une éviction incomplète consistant en des réexpositions intermittentes était objectivée au plan sérologique par une fluctuation du taux des IgE spécifiques.

Les manifestations cliniques de type alvéolite obser-

vées avec l'anhydride trimellitique semblent, elles, pouvoir disparaître avec une amélioration suffisante des conditions de travail [40, 56].

Le reclassement de 12 sujets atteints de rhinite-asthme à l'anhydride trimellitique à un poste de moindre exposition a encore été étudié par Grammer et al. [56] : après un an, les symptômes n'étaient améliorés que pour 5 d'entre eux, suggérant l'indication d'une éviction complète de l'allergène.

La même constatation était faite par Nielsen et al. [14] avec l'anhydride méthyltétrahydrophthalique : 41 ouvriers amenés à manipuler cet anhydride ne présentaient pas de diminution des symptômes liés au travail 4 mois après la réduction par 10 des niveaux d'exposition.

Enfin, avec différents anhydrides manipulés, Baur et al. [11] notaient que l'éviction de l'exposition entraînait, après 10 mois, la disparition des symptômes chez 6 de 7 sujets symptomatiques.

PRÉVENTION

Prévention médicale

L'atopie n'apparaît pas être un facteur de risque dans la survenue d'une sensibilisation IgE dépendante aux anhydrides d'acide [2, 3, 57, 58]. Il est, en revanche, raisonnable d'éviter les postes les plus exposés aux asthmatiques, même guéris, et aux sujets atteints d'une insuffisance respiratoire chronique, en raison du caractère très irritant de ces produits chimiques. Lors des visites systématiques, l'interrogatoire recherche des symptômes bronchiques ou respiratoires, l'auscultation pulmonaire pourra s'accompagner d'une courbe débit-volume.

Le tabagisme, dont le rôle a été étudié dans la survenue de la sensibilisation à l'anhydride tétrachlorophthalique [2] ainsi qu'à plusieurs autres anhydrides (phthalique, maléique et trimellitique [57] ainsi que méthyltétrahydrophthalique [59]) semble la favoriser.

Prévention technique

La prévention technique collective est essentielle.

Le lien entre la fréquence des sensibilisations et l'intensité de l'exposition a été mis en évidence avec l'anhydride tétrachlorophthalique [2], l'anhydride méthyltétrahydrophthalique [58] et l'anhydride hexahydrophthalique [60].

L'amélioration des conditions de travail supprime la survenue de toutes les manifestations d'alvéolite et de la quasi totalité des asthmes à l'anhydride trimellitique [36].

Toute l'attention sera donc portée sur :

- la limitation des contacts professionnels (travail en vase clos quand c'est possible) ;
- le remplacement du conditionnement en poudre par des paillettes ;

- l'efficacité de la ventilation et, si nécessaire, son amélioration ;
- la métrologie d'ambiance. En 1996, en Grande-Bretagne, la VME était proposée à 4 mg/m³ pour l'anhydride phtalique, à 0,04 mg/m³ pour l'anhydride trimellitique et à 1 mg/m³ pour l'anhydride maléique, les VLE (sur une période de 15 minutes) étant respectivement de 12 mg/m³, 0,12 mg/m³ et 3 mg/m³ [61] ;
- l'information des salariés sur le risque des poudres et des fumées.

La prévention technique individuelle vient compléter la prévention collective : port de protection respiratoire individuelle lors des opérations de travail les plus à risque [62] tels le chargement de l'anhydride dans le réacteur, ou encore les essais et l'échantillonnage de la résine [63].

RÉPARATION

La rhinite récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmée par test, l'asthme objectivé par EFR récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmé par test et l'insuffisance respiratoire chronique obstructive secondaire à la maladie asthmatique, s'ils surviennent à l'occasion de travaux exposant à l'inhalation

d'anhydrides d'acides volatils, notamment, anhydrides maléique, phtalique, trimellitique, tétrachlorophtalique, hexahydrophthalique, himique, sont réparés au titre du tableau n° 66 (TRG 66) du régime général de la Sécurité sociale.

Il en est de même de l'asthme professionnel lors des travaux exposant aux émanations de produits de pyrolyse du chlorure de polyvinyle (notamment dans sa soudure thermique).

Les autres atteintes pulmonaires, lorsqu'elles prennent la forme d'une bronchoalvéolite aiguë ou subaiguë avec syndrome respiratoire (dyspnée, toux, expectoration) et/ou signes généraux (fièvre, amaigrissement), confirmés par EFR et la présence d'anticorps précipitants dans le sérum contre l'agent pathogène responsable sont réparées au titre du tableau n°66 bis du régime général, pour les anhydrides d'acides volatils : anhydrides phtaliques, trimellitiques, tétrachlorophtaliques, hexahydrophthaliques et himiques, lors de leur fabrication et mise en œuvre.

Pour les autres anhydrides d'acides, notamment le dianhydride pyromellitique et l'anhydride maléique, les atteintes broncho-alvéolaires doivent faire l'objet d'une demande de reconnaissance de maladie professionnelle par le biais du Comité régional de réparation des maladies professionnelles.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] VENABLES KM – Low molecular weight chemicals, hypersensitivity and direct toxicity: the acid anhydrides. *Br J Ind Med.* 1989 ; 46 (4) : 222-32.
- [2] TAYLOR AJ, VENABLES KM, DURHAM SR, GRANEEK BJ ET AL. – Acid anhydrides and asthma. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1987 ; 82 (3-4) : 435-39.
- [3] ZEISS CR, PATTERSON R, PRUZANSKY JJ, MILLER MM ET AL. – Trimellitic anhydride-induced airway syndromes: clinical and immunologic studies. *J Allergy Clin Immunol.* 1977 ; 60 (2) : 96-103.
- [4] BAUR X, CZUPPON AB – Diagnostic validation of specific IgE antibody concentrations, skin prick testing, and challenge tests in chemical workers with symptoms of sensitivity to different anhydrides. *J Allergy Clin Immunol.* 1995 ; 96 (4) : 489-94.
- [5] DREXLER H, WEBER A, LETZEL S, KRAUS G ET AL. – Detection and clinical relevance of a type I allergy with occupational exposure to hexahydrophthalic anhydride and methyltetrahydrophthalic anhydride. *Int Arch Occup Environ Health.* 1994 ; 65 (5) : 279-83.
- [6] GALLAGHER JS, MOLLER DR, ROSENMAN KD, BERNSTEIN DI ET AL. – In vitro demonstration of specific IgE in a worker exposed to himic anhydride. *Journal of allergy and clinical immunology.* 1983 ; 1 (2) : 157 (abstract).
- [7] HOWE W, VENABLES KM, TOPPING MD, DALLY MB ET AL. – Tetrachlorophthalic anhydride asthma: evidence for specific IgE antibody. *J Allergy Clin Immunol.* 1983 ; 71 (1 Pt 1) : 5-11.
- [8] MOLLER DR, GALLAGHER JS, BERNSTEIN DI, WILCOX TG ET AL. – Detection of IgE-mediated respiratory sensitization in workers exposed to hexahydrophthalic anhydride. *J Allergy Clin Immunol.* 1985 ; 75 (6) : 663-72.
- [9] TARVAINEN K, JOLANKI R, ESTLANDER T, TUPASELA O ET AL. – Immunologic contact urticaria due to airborne methylhexahydrophthalic and methyltetrahydrophthalic anhydrides. *Contact Dermatitis.* 1995 ; 32 (4) : 204-09.
- [10] MACCIA CA, BERNSTEIN IL, EMMETT EA, BROOKS SM – In vitro demonstration of specific IgE in phthalic anhydride hypersensitivity. *Am Rev Respir Dis.* 1976 ; 113 (5) : 701-04.
- [11] BAUR X, CZUPPON AB, RAULUK I, ZIMMERMANN FB ET AL. – A clinical and immunological study on 92 workers occupationally exposed to anhydrides. *Int Arch Occup Environ Health.* 1995 ; 67 (6) : 395-403.
- [12] BERNSTEIN DL, PATTERSON R, ZEISS CR – Clinical and immunologic evaluation of trimellitic anhydride - and phthalic anhydride - exposed workers using a questionnaire with comparative analysis of enzyme-linked immunosorbent and radioimmunoassay studies. *J Allergy Clin Immunol.* 1982 ; 69 (3) : 311-18.
- [13] ROSENMAN KD, BERNSTEIN DI, O'LEARY K, GALLAGHER JS ET AL. – Occupational asthma caused by himic anhydride. *Scan J Work Environ Health.* 1987 ; 13 (2) : 150-4.
- [14] NIELSEN J, WELINDER H, HORSTMANN V, SKERFVING S – Allergy to methyltetrahydrophthalic anhydride in epoxy resin workers. *Br J Ind Med.* 1992 ; 49 (11) : 769-75.
- [15] BERNSTEIN DL, GALLAGHER JS, D'SOUZA L, BERNSTEIN IL – Heterogeneity of specific - IgE responses in workers sensitized to acid anhydride compounds. *J Allergy Clin Immunol.* 1984 ; 74 (6) : 794-801.
- [16] TOPPING MD, VENABLES KM, LUCZYNSKA CM, HOWE W ET AL. – Specificity of the human IgE response to inhaled acid anhydrides. *J Allergy Clin Immunol.* 1986 ; 77 (6) : 834-42.
- [17] CZUPPON AB, KAPLAN V, SPEICH R, BAUR X – Acute autoimmune response in a case of pyromellitic acid dianhydride-induced hemorrhagic alveolitis. *Allergy.* 1994 ; 49 (5) : 337-41.
- [18] ZEISS CR – Reactive chemicals in industrial asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1991 ; 87 (4) : 755-61.
- [19] SALE SR, ROACH DE, ZEISS CR, PATTERSON R – Clinical and immunologic correlations in trimellitic anhydride airway syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 1981 ; 68 (3) : 188-93.

- [20] BOXER MB, GRAMMER LC, HARRIS KE, ROACH DE ET AL. – Six-year clinical and immunologic follow-up of workers exposed to trimellitic anhydride. *J Allergy Clin Immunol*. 1987 ; 80 (2) : 147-52.
- [21] ZEISS CR, WOLKONSKY P, PRUZANSKY JJ, PATTERSON R – Clinical and immunologic evaluation of trimellitic anhydride workers in multiple industrial settings. *J Allergy Clin Immunol*. 1982 ; 70 (1) : 15-8.
- [22] HERBERT FA, ORFORD R – Pulmonary hemorrhage and edema due to inhalation of resins containing tri-mellitic anhydride. *Chest*. 1979 ; 76 (5) : 546-51.
- [23] RICE DL, JENKINS DE, GRAY JM – Chemical pneumonitis secondary to inhalation of epoxy pipe coating. *Arch Environ Health*. 1977 ; 32 (4) : 173-78.
- [24] AHMAD D, MORGAN WK, PATTERSON R, WILLIAMS T ET AL. – Pulmonary haemorrhage and haemolytic anaemia due to trimellitic anhydride. *Lancet*. 1979 ; 2 (8138) : 328-30.
- [25] PATTERSON R, ADDINGTON W, BANNER AS, BYRON GE ET AL. – Antihapten antibodies in workers exposed to trimellitic anhydride fumes : a potential immunopathogenetic mechanism for the trimellitic anhydride pulmonary disease - anemia syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1979 ; 120 (6) : 1259-267.
- [26] ZEISS CR, LEACH CL, SMITH LJ, LEVITZ D ET AL. – A serial immunologic and histopathologic study of lung injury induced by trimellitic anhydride. *Am Rev Respir Dis*. 1988 ; 137 (1) : 191-96.
- [27] ZEISS CR, LEVITZ D, LEACH CL, HATOUM NS ET AL. – A model of immunologic lung injury induced by trimellitic anhydride inhalation: antibody response. *J Allergy Clin Immunol*. 1987 ; 79 (1) : 59-63.
- [28] LEACH CL, HATOUM NS, RATAJCZAK HV, ZEISS CR ET AL. – Evidence of immunologic control of lung injury induced by trimellitic anhydride. *Am Rev Respir Dis*. 1988 ; 137 (1) : 186-90.
- [29] NORDMAN H, TIKKAINEN U, AHLBERG RW, KESKINEN H, KLOCKARS M – Specific IgE and IgG4 antibodies in respiratory allergy caused by phthalic anhydride. *Chest*. 1987 ; 91 (2) : p. 296 (abstract).
- [30] CHESTER EH, SCHWARTZ HJ, PAYNE CB JR, GREENSTEIN S – Phthalic anhydride asthma. *Clin Allergy*. 1977 ; 7 (1) : 15-20.
- [31] FAWCETT IW, TAYLOR AJ, PEPSY J – Asthma due to inhaled chemical agents - epoxy resin systems containing phthalic anhydride, trimellitic acid anhydride and triethylene tetramine. *Clin Allergy*. 1977 ; 7 (1) : 1-14.
- [32] WARD MJ, DAVIES D – Asthma due to grinding epoxy resin cured with phthalic anhydride. *Clinical allergy*. 1982 ; 12 : 165-68.
- [33] NIELSEN J, BENSRYD I, ALMQUIST H, DAHLQVIST M ET AL. – Serum IgE and lung function in workers exposed to phthalic anhydride. *Int Arch Occup Environ Health*. 1991 ; 63 (3) : 199-204.
- [34] PAULI G, BESSOT JC, KOPFERSCHMITT MC, LINGOT G ET AL. – Meat wrapper's asthma: identification of the causal agent. *Clin Allergy*. 1980 ; 10 (3) : 263-69.
- [35] ZEISS CR, WOLKONSKY P, CHACON R, TUNTLAND PA ET AL. – Syndromes in workers exposed to trimellitic anhydride. A longitudinal clinical and immunologic study. *Ann Intern Med*. 1983 ; 98 (1) : 8-12.
- [36] McGRATH KG, ROACH D, ZEISS CR, PATTERSON R – Four-year evaluation of workers exposed to trimellitic anhydride. A brief report. *J Occup Med*. 1984 ; 26 (9) : 671-75.
- [37] PIIRILA P, KESKINEN H, ANTTILA S, HYVONEN M ET AL. – Allergic alveolitis following exposure to epoxy polyester powder paint containing low amounts (< 1%) of acid anhydrides. *Eur Respir J*. 1997 ; 10 (4) : 948-51.
- [38] SCHLUETER DP, BANASZAK EF, FINK JN, BARBORIAK J – Occupational asthma due to tetrachlorophthalic anhydride. *J Occup Med*. 1978 ; 20 (3) : 183-88.
- [39] LISS GM, BERNSTEIN D, GENESOVE L, ROOS JO ET AL. – Assessment of risk factors for IgE-mediated sensitization to tetrachlorophthalic anhydride. *J Allergy Clin Immunol*. 1993 ; 92 (2) : 237-47.
- [40] GRAMMER LC, SHAUGHNESSY MA, LOWENTHAL M – Hemorrhagic rhinitis. An immunologic disease due to hexahydrophthalic anhydride. *Chest*. 1993 ; 104 (6) : 1792-94.
- [41] NIELSEN J, WELINDER H, SKERFVING S – Allergic airway disease caused by methyl tetrahydrophthalic anhydride in epoxy resin. *Scand J Work Environ Health*. 1989 ; 15 (2) : 154-55.
- [42] YOKOTA K, JOHYAMA Y, MIYAU H, MATSUMOTO N ET AL. – Occupational contact urticaria caused by airborne methylhexahydrophthalic anhydride. *Ind Health*. 2001 ; 39 (4) : 347-52.
- [43] GUERIN JC, DESCHAMPS O, GUILLOT YL, CHAVAILLON JM ET AL. – A propos d'un cas d'asthme à l'anhydride maléique. *Poumon cœur*. 1980 ; 36 (6) : 393-95.
- [44] LEE HS, WANG YT, CHEONG TH, TAN KT ET AL. – Occupational asthma due to maleic anhydride. *Br J Ind Med*. 1991 ; 48 (4) : 283-85.
- [45] GANNON PF, SHERWOOD BURGE P, HEWLETT C, TEE RD – Haemolytic anaemia in a case of occupational asthma due to maleic anhydride. *Br J Ind Med*. 1992 ; 49 (2) : 142-43.
- [46] KANERVA L, ALANKO K – Occupational allergic contact urticaria from maleic anhydride. *Contact Dermatitis*. 2000 ; 42 (3) : 170-72.
- [47] MEADWAY J – Asthma and atopy in workers with an epoxy adhesive. *Br J Dis Chest*. 1980 ; 74 (2) : 149-54.
- [48] BARKER RD, VAN TONGEREN MJ, HARRIS JM, GARDINER K ET AL. – Risk factors for bronchial hyperresponsiveness in workers exposed to acid anhydrides. *Eur Respir J*. 2000 ; 15 (4) : 710-15.
- [49] ROSENBERG N – Syndrome de Brooks. Asthmes induits par les irritants. Allergologie-pneumologie professionnelle 82 TR 25. *Doc Méd Trav*. 2000 ; 82 : 153-58.
- [50] ROSENBERG N, GARNIER R, RICOLFI C, CHAUVET JP ET AL. – Réaction immunologique croisée aux anhydrides d'acides. Intérêt pratique. A propos de 3 cas. *Arch Mal Prof*. 1989 ; 50 (5) : 459-61.
- [51] DREXLER H, SCHALLER KH, WEBER A, LETZEL S ET AL. – Skin prick tests with solutions of acid anhydrides in acetone. *Int Arch Allergy Immunol*. 1993 ; 100 (3) : 251-55.
- [52] NIELSEN J, WELINDER H, OTTOSSON H, BENSRYD I ET AL. – Nasal challenge shows pathogenetic relevance of specific IgE serum antibodies for nasal symptoms caused by hexahydrophthalic anhydride. *Clin Exp Allergy*. 1994 ; 24 (5) : 440-49.
- [53] VENABLES KM, NEWMAN TAYLOR AJ – Exposure-response relationships in asthma caused by tetrachlorophthalic anhydride. *J Allergy Clin Immunol*. 1990 ; 85 (1 Pt 1) : 55-58.
- [54] VENABLES KM, TOPPING MD, NUNN AJ, HOWE W ET AL. – Immunologic and functional consequences of chemical (tetrachlorophthalic anhydride) - induced asthma after four years of avoidance of exposure. *J Allergy Clin Immunol*. 1987 ; 80 (2) : 212-18.
- [55] BARKER RD, HARRIS JM, WELCH JA, VENABLES KM ET AL. – Occupational asthma caused by tetrachlorophthalic anhydride: a 12-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 1998 ; 101 (6 Pt 1) : 717-19.
- [56] GRAMMER LC, SHAUGHNESSY MA, HENDERSON J, ZEISS CR ET AL. – A clinical and immunologic study of workers with trimellitic-anhydride-induced immunologic lung disease after transfer to low exposure jobs. *Am Rev Respir Dis*. 1993 ; 148 (1) : 54-7.
- [57] BARKER RD, VAN TONGEREN MJ, HARRIS JM, GARDINER K ET AL. – Risk factors for sensitisation and respiratory symptoms among workers exposed to acid anhydrides: a cohort study. *Occup Environ Med*. 1998 ; 55 (10) : 684-91.
- [58] WELINDER W, NIELSEN J, GUSTAVSSON C, BENSRYD I ET AL. – Specific antibodies to methyltetrahydrophthalic anhydride in exposed workers. *Clin Exp Allergy*. 1990 ; 20 (6) : 639-45.
- [59] YOKOTA K, JOHYAMA Y, YAMAGUCHI K, FUJIKI Y ET AL. – Risk factors for sensitisation to methyltetrahydrophthalic anhydride. *Occup Environ Health*. 1997 ; 54 (9) : 667-70.
- [60] DREXLER H, SCHALLER KH, NIELSEN J, WEBER A ET AL. – Efficacy of measures of hygiene in workers sensitised to acid anhydrides and the influence of selection bias on the results. *Occup Environ Med*. 1999 ; 56 (3) : 202-05.
- [61] RIDGWAY P, MORRIS L, OGUNBIYI AO, BROWN RH ET AL. – Acid anhydrides. Criteria document for an occupational exposure limit. Guidance Note EH 65/29. Suffolk : Health and Safety Executive (HSE Books) ; 1996 : 73 p.
- [62] GRAMMER LC, HARRIS KE, YARNOLD PR – Effect of respiratory protective devices on development of antibody and occupational asthma to an acid anhydride. *Chest*. 2002 ; 121 (4) : 1317-22.
- [63] VAN TONGEREN MJ, BARKER RD, GARDINER K, HARRIS JM ET AL. – Exposure to acid anhydrides in three resin and one cushioned flooring manufacturing plants. *Ann Occup Hyg*. 1995 ; 39 (5) : 559-71.