

Allergies professionnelles

Pratiques et perspectives

Symposium INRS, 6 juin 2012, Clermont-Ferrand

EN
RÉSUMÉ

AUTEURS :

N. Nikolova-Pavageau, Y. Ganem, département Études et assistance médicales, INRS

Lors de ce symposium conjoint INRS – CARSAT Auvergne, ont été présentées les données épidémiologiques récentes des asthmes et rhinites professionnels, ainsi que les nouveautés dans le domaine de l'allergie cutanée et respiratoire. Avant de conclure par la présentation de travaux sur le développement de tests immunologiques prédictifs de l'allergénicité de substances chimiques, une entreprise est venue témoigner de la prise en compte du risque allergique dans le secteur agroalimentaire.

MOTS CLÉS

Allergie / asthme /
rhinite / dermatose.

INTRODUCTION

Présidé par le Dr M. Vigan, dermatologue membre du Groupe d'études et de recherche en dermato-allergologie (GERDA) et le Pr J. Ameille, chef de service de l'unité de pathologie professionnelle et de santé au travail à Garches, ce symposium organisé conjointement par l'INRS et la Caisse d'assurance retraite et de la santé au travail (CARSAT) Auvergne dans le cadre du 32^e Congrès national de médecine et santé au travail à Clermont-Ferrand a permis d'aborder différents aspects de l'allergologie professionnelle.

S. Pimbert, Directeur général de l'INRS

Les allergies professionnelles sont un sujet toujours d'actualité pour de multiples raisons. Les salariés sont exposés à de nombreux allergènes en milieu de travail, dans des secteurs d'activité très variés dont les plus concernés par les allergies professionnelles sont les secteurs du nettoyage et de la santé, de la

coiffure, de l'agroalimentaire, de la métallurgie et du bâtiment qui recouvrent à eux seuls plus de 70 % des asthmes professionnels et plus de 60 % des dermatites allergiques. Les allergies professionnelles (dermatite de contact, rhinite, asthme) restent parmi les pathologies d'origine professionnelle les plus fréquentes. Elles sont souvent chroniques, parfois très invalidantes et touchent des sujets jeunes et actifs. Ces affections ont des conséquences socioprofessionnelles graves pour les salariés (nécessité fréquente d'une réorientation professionnelle et d'un changement de secteur d'activité) et des répercussions économiques lourdes pour la société.

Le développement industriel avec la mise sur le marché de substances nouvelles et l'utilisation de nouveaux procédés de travail, l'évolution de la réglementation notamment dans le cadre de REACH, la progression des connaissances scientifiques font de l'allergologie professionnelle une discipline en constante évolution.

Ce symposium est l'occasion de faire un état des lieux des actualités dans ce domaine : sur le plan épidémiologique, avec la présentation des données récentes de l'Observatoire national des asthmes professionnels (ONAP) recueillies au sein du RNV3P, et sur le plan du diagnostic et de la prise en charge médicale de ces pathologies.

La prévention de ces affections en milieu de travail sera abordée au travers du témoignage d'une entreprise du secteur agroalimentaire dont la direction et les salariés ont accepté de partager leur expérience et les difficultés rencontrées sur le terrain.

Enfin, des travaux de recherche dans le développement de tests prédictifs de l'allergénicité des substances chimiques seront présentés par un chercheur de l'INRS. La recherche dans ce domaine permettra d'ouvrir des perspectives vers une identification précoce des composés à potentiel sensibilisant, avant une mise sur le marché et une utilisation à grande échelle.

ASTHMES ET RHINITES PROFESSIONNELS : DONNÉES 2008-2010 DE L'ONAP RECUEILLIES AU SEIN DU RNV3P

J. Ameille, Unité de pathologie professionnelle et de santé au travail, Hôpital Raymond-Poincaré, Garches

L'Observatoire national des asthmes professionnels (ONAP) est un programme de surveillance mis en place en 1996 sous l'égide de la Société française de médecine du travail (SFMT) et la Société de pneumologie de langue française (SPLF). Les objectifs sont le suivi de l'incidence de l'asthme professionnel, des étiologies et des métiers concernés, de façon à désigner des actions prio-

ritaires de prévention et d'évaluer leur impact. Depuis 2008, des objectifs complémentaires concernent l'estimation de la fréquence de l'association de l'asthme et de la rhinite professionnelle en fonction des différentes étiologies et l'étude de la chronologie d'apparition de ces deux pathologies.

Les médecins participants (médecins des consultations de pathologie professionnelle, pneumologues, médecins du travail) complètent un formulaire spécifique avec des renseignements sur l'âge, le sexe et le métier exercé, le type d'asthme (avec ou sans période de latence), l'agent étiologique suspecté, l'existence ou non de rhinite associée et son délai d'apparition par rapport à l'asthme, les examens complémentaires réalisés.

Dans le cadre du RNV3P, 620 cas incidents d'asthme professionnel, dont un peu plus de la moitié chez des femmes (54,4 %), ont été signalés sur la période 2008-2010. Dans la grande majorité des cas (près de 96 %), il s'agit d'asthmes avec période de latence. L'âge moyen est de 39 ans. En ce qui concerne les principales étiologies, la première cause par ordre de fréquence demeure la farine (16,3 %), devant les produits de coiffure (en particulier les persulfates alcalins) (13,8 %) et, en 3^e position, les ammoniums quaternaires présents dans de nombreux produits de nettoyage et de bionettoyage (13 %). Mais si on ajoute aux ammoniums quaternaires les produits d'entretien et désinfectants sans autre précision (4,6 %), les produits utilisés pour le nettoyage représentent désormais la première cause d'asthme professionnel en France. Les étiologies diffèrent selon le sexe : la farine est largement en tête chez les hommes avec près d'un tiers des cas, devant les isocyanates ; chez les femmes les deux principaux agents étiologiques sont les

produits de coiffure et les ammoniums quaternaires.

Les professions les plus souvent concernées (deux sexes confondus) sont celles du nettoyage (incluant les agents des services hospitaliers) (16 %) suivies des boulangers, des pâtisseries (15,5 %) et des coiffeurs (14,3 %), loin devant le personnel soignant (hors agents des services hospitaliers) (6,2 %) et les métiers du bois (5,4 %). Chez les hommes, la boulangerie-pâtisserie est largement en tête. Chez les femmes, deux professions sont pratiquement à égalité : les métiers du nettoyage et de la coiffure.

L'étude de l'évolution au fil du temps (comparaison des données recueillies dans les consultations de pathologie professionnelle sur les périodes 1998-2000 et 2008-2010) met en évidence la diminution du nombre de cas incidents (969 cas sur la première période et 620 sur la deuxième période) et l'augmentation importante de la proportion de femmes. Une évolution des étiologies est également constatée : alors que la proportion d'asthmes attribués aux isocyanates et au latex diminue de façon importante au cours du temps, une augmentation des asthmes aux produits de coiffure et surtout une explosion de la proportion de cas d'asthme attribués aux produits de nettoyage en général est observée. Les principales tendances en termes de métiers concernés sont une augmentation de la proportion de cas chez les coiffeurs, ainsi qu'une hausse considérable chez les agents de nettoyage et une diminution de la proportion de cas chez les peintres (en particulier dans le secteur de la peinture automobile).

En ce qui concerne la relation entre rhinite et asthme professionnel, peu de données sont disponibles dans la littérature. Une étude fin-

landaise a cependant montré que le fait d'avoir une rhinite professionnelle multiplie par un facteur d'environ 5 le risque d'apparition ultérieure d'un asthme professionnel [1].

Les données du RNV3P confirment l'association fréquente asthme-rhinite (57 % des cas dans la série). Cette association est plus fréquente, de façon statistiquement significative, lorsque des allergènes de haut poids moléculaire sont en cause comparativement aux agents étiologiques de bas poids moléculaire. Ainsi, la fréquence de l'association est de l'ordre de 80 % dans le cas de l'exposition aux animaux de laboratoire, au latex et à la farine, alors qu'elle est plutôt de l'ordre de 50-60 % pour des allergènes chimiques de bas poids moléculaire (ammoniums quaternaires, persulfates alcalins, amines, produits d'entretien sans autre précision), voire 30 % pour les isocyanates.

Chronologiquement, la rhinite apparaît le plus souvent avant ou de façon contemporaine à l'asthme, rarement après, et elle apparaît d'autant plus souvent avant l'asthme que des allergènes de haut poids moléculaire sont impliqués.

En conclusion, l'étude de l'évolution temporelle est en faveur d'une diminution probable de l'incidence de l'asthme professionnel. Plusieurs explications peuvent être avancées : des biais méthodologiques, les effets de la prévention (dans le cas du latex et de la peinture automobile en particulier) ou une modification du tissu industriel avec moins de salariés présents dans les secteurs exposant aux allergènes professionnels. Parallèlement, une augmentation de l'incidence des asthmes dus aux produits de nettoyage est constatée.

Enfin, une association fréquente entre rhinite et asthme est observée, surtout en cas d'exposition à des allergènes de haut poids moléculaire, la rhinite précédant le plus souvent la survenue d'asthme. Par conséquent, l'existence d'une rhinite est importante à rechercher à l'interrogatoire puisqu'elle constitue un signal d'alerte et doit inciter à supprimer ou à réduire les expositions au poste de travail afin de prévenir l'apparition ultérieure d'un asthme.

DERMATITES DE CONTACT PROFESSIONNELLES : ACTUALITÉS

M.N. Crépy, Consultation de pathologie professionnelle, Hôpital Cochin, Paris et Hôpital Raymond Poincaré, Garches

Le diagnostic d'un eczéma des mains peut être difficile du fait d'une présentation clinique non spécifique en fonction de l'étiologie et d'une origine souvent multifactorielle (produits irritants, allergènes, facteurs physiques comme le froid et les traumatismes, atopie...). Beaucoup d'équipes se sont intéressées, ces dernières années, à la classification de l'eczéma des mains. Celle proposée par le groupe européen de recherche sur la dermatite de contact associe les aspects étiologiques et morphologiques [2]. Le diagnostic étiologique est privilégié lorsqu'une cause est mise en évidence : dermatite de contact d'irritation seule, dermatite de contact allergique seule, dermatite atopique (antécédents d'atopie, association à une dermatite flexurale...), voire association des trois. En l'absence d'étiologie retrouvée, la différence se fait en fonction de l'aspect clinique, eczéma vésiculeux et eczéma hyperkératosique.

Une mise au point sur les actualités concernant deux groupes d'allergènes mérite d'être faite : les allergènes des cosmétiques et ceux des gants.

Les cosmétiques sont une source potentielle de dermatites de contact allergiques professionnelles puisque l'ensemble des salariés utilisent un savon sur leur lieu de travail. Cette étiologie possible ne doit pas être oubliée par le médecin du travail, notamment lorsqu'il adresse un salarié en consultation de pathologie professionnelle. Les patients arrivent souvent en consultation avec des informations sur les produits chimiques utilisés bien documentées par les fiches de données de sécurité (FDS) correspondantes mais, s'agissant d'un produit cosmétique, la FDS du savon est moins pertinente que l'étiquette qui mentionne la liste des ingrédients. Les cosmétiques contiennent certains allergènes puissants et responsables des cas les plus fréquents d'eczéma : biocides, parfums, allergènes des colorants capillaires et des ongles artificiels.

Un biocide répandu, la méthylchloroisothiazolinone, a été en cause dans une épidémie de dermatites de contact allergiques dans les années 80. Remplacée par d'autres biocides par la suite, elle revient en force ces dernières années. Elle est souvent présente dans les savons professionnels que les salariés vont appliquer plusieurs fois par jour. Il s'agit d'un allergène fort dont la prévalence est toujours élevée. Dans le Kathon CG, mélange de méthylchloroisothiazolinone (MCI) et de méthylisothiazolinone (MI), le principal responsable des dermatites de contact allergiques est la MCI. Devant l'importance des cas de sensibilisation au Kathon CG, il a été remplacé par la MI seule,

utilisée à des concentrations supérieures pour avoir le même effet biocide. On observe actuellement de nombreux cas de sensibilisation à la MI présente dans les cosmétiques mais également dans les produits professionnels comme les peintures. Sur les lieux de travail, il est donc préférable de choisir des savons qui ne contiennent pas ces deux substances.

Quant aux parfums, ils sont présents dans plus de 80 % des produits cosmétiques mais aussi dans les lessives, les liquides vaisselle, les produits de nettoyage... D'après les données du RNV3P sur la période 2001-2009, la tendance est à l'augmentation des dermatites de contact allergiques professionnelles attribuées aux parfums (par exemple chez les esthéticiennes). L'usage de produits parfumés (savons, émoullissants...) est à éviter chez des personnes présentant un eczéma.

Le port de gants est proposé aux salariés pour la prévention des effets irritants ou allergiques des produits manipulés mais les gants sont eux-mêmes pourvoyeurs de dermatites de contact professionnelles par le biais des additifs de vulcanisation des caoutchoucs naturels (latex) et synthétiques, notamment les thiurames et les dithiocarbamates.

Les professions concernées en particulier sont les personnels de santé et les agents de nettoyage. Des études récentes chez le personnel de nettoyage montrent que les principales sources de sensibilisation sont les gants médicaux à usage unique plutôt que les gants de ménage doublés de textile et réutilisables [3, 4]. L'apport neuf d'additifs de vulcanisation est en effet plus important avec les gants à usage unique, changés 10 – 20 fois par jour qu'avec les gants de ménage portés plus longtemps et doublés de textile.

La majorité des gants en caoutchouc contiennent des thiurames ou des dithiocarbamates. En cas de sensibilisation aux thiurames, le réflexe est de proposer des gants étiquetés « sans thiurames » dans lesquels ceux-ci sont remplacés par des dithiocarbamates. Or, il existe des allergies croisées entre ces deux familles de substances. En cas de sensibilisation aux deux groupes de molécules, les gants en polychloroprène peuvent constituer une alternative puisque le processus de vulcanisation met en œuvre une autre famille d'additifs, les mercaptobenzothiazoles. Un autre procédé de fabrication de gants en caoutchouc souple, qui a été récemment repris, consiste à former des blocs styréniques assurant une élasticité par liaisons physiques et non plus chimiques. Ces gants pourraient être proposés aux personnels de santé (infirmières, chirurgiens...) allergiques aux additifs de vulcanisation. Les gants en thermoplastique (polychlorure de vinyle ou PVC) ne contiennent pas d'additifs de vulcanisation. Ils semblent moins souvent impliqués dans la survenue de dermatites de contact allergiques dans les séries publiées mais contiennent néanmoins certains allergènes : antimicrobiens (1,2-benzisothiazolin-3-one), plastifiants (phosphate de tricrésyle, phosphate de triphényle), antioxydants (bisphénol A), colorants.

Enfin, les problèmes posés par une technique de sélection à l'embauche, déjà utilisée il y a 20 – 30 ans puis abandonnée, se répandant à nouveau actuellement, doivent être soulignés. Certaines écoles de coiffure obligent en effet les apprentis coiffeurs à effectuer une « touche d'essai » ce qui constitue un auto-test. Or, il s'agit d'un test qui devrait être réalisé et interprété par un médecin. Il

existe par ailleurs un risque de sensibilisation active puisque les colorants, des allergènes extrêmes ou forts comme la paraphénylènediamine (PPD) ou la para-toluène-diamine (PTD), sont appliqués non dilués, à une concentration élevée. Il est également important de rappeler que l'avis d'aptitude relève du rôle du médecin du travail.

Pour conclure, quelques messages importants en ce qui concerne la prévention :

- mettre prioritairement en place des mesures visant à réduire le contact avec les irritants (porter des gants en coton sous les gants, diminuer le nombre de lavages des mains...);
- en cas d'allergie de contact, l'éviction complète des allergènes est nécessaire ;
- vérifier que le message de prévention délivré est bien compris et appliqué par le salarié.

ALLERGIES RESPIRATOIRES PROFESSIONNELLES : ACTUALITÉS

J.M. Renaudin, Hôpital Émile Durkheim, Épinal / Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg

Sur le plan physiopathologique, on différencie classiquement l'asthme aggravé par le travail et l'asthme professionnel. Ce dernier peut être non allergique, dû plutôt à des substances de bas poids moléculaire, ou allergique, IgE-dépendant ou non, secondaire à des allergènes de haut ou de bas poids moléculaire. À ce schéma simple, il faut intégrer la coexistence parfois de plusieurs phénotypes d'asthme chez un même sujet : par exemple, asthme professionnel aggravant un asthme atopique préexistant,

asthme aggravé par le travail qui s'ajoute à un asthme intrinsèque... Comme en dermatologie, l'irritation et l'allergie sont fortement intriquées. Rhinites et asthmes professionnels peuvent résulter de mécanismes soit irritatifs soit inflammatoires à éosinophiles. Mais ces deux mécanismes coexistent souvent et les phénomènes allergiques peuvent succéder aux phénomènes irritants (cas des isocyanates et de certains allergènes végétaux comme le bois). Par ailleurs, les mécanismes des allergies cutanées et respiratoires sont étroitement liés. Ainsi, les expositions cutanées multiples entraînent des lésions cutanées d'irritation favorisant, du fait de l'augmentation du passage des allergènes à travers la peau, l'apparition secondaire d'allergie cutanée mais également de manifestations allergiques respiratoires [5]. D'après certaines études, la sensibilisation cutanée serait prédictive d'asthme professionnel secondaire, par exemple chez les apprentis coiffeurs [6]. Il existe donc une « marche allergique » comme cela a été décrit chez les patients atopiques avec, initialement, des phénomènes d'irritation, puis des sensibilisations cutanées, puis des sensibilisations respiratoires. Celle-ci peut être illustrée par une série personnelle d'une soixantaine de salariés de l'Office national des forêts exposés aux chenilles processionnaires et présentant des réactions d'anaphylaxie, dont des symptômes évocateurs d'asthme dans 35 % des cas. Il s'agit de chenilles urticantes connues pour entraîner des réactions toxiques chez ces professionnels exposés, mais il est mis en évidence également un risque de sensibilisation secondaire avec manifestations respiratoires [7]. Les données épidémiologiques

récentes de l'ONAP ont été présentées précédemment et la part prépondérante des allergènes de bas poids moléculaire d'origine chimique dans la survenue des allergies respiratoires professionnelles a été soulignée.

Des publications récentes mettent en lumière certains allergènes émergents :

- les désinfectants chez les agents de nettoyage, les employés à domicile et les personnels de santé, en particulier le chlorure de didécyldiméthylammonium. Le risque d'apparition d'un asthme professionnel augmente avec la concentration de cette substance dans les produits (de 0,1 à 3 % en général) et l'utilisation sous forme de spray, ce qui permet d'orienter les mesures de prévention [8] ;
- les acrylates chez les prothésistes en onglerie exposés à la poussière de ponçage d'ongles artificiels ;
- les rongeurs, source d'allergènes bien connue pour les personnels de laboratoire, auxquels les employés d'animalerie sont de plus en plus exposés du fait de la demande croissante pour ces nouveaux animaux de compagnie. Il est important de noter qu'en laboratoire de recherche, de fortes concentrations allergéniques sont retrouvées même en l'absence d'exposition directe [9] ;
- la sensibilisation à l' α -galactose induite par les piqûres de tiques, notamment chez des sujets exposés dans le cadre de leur travail (forestiers...), serait responsable secondairement de réactions anaphylactiques retardées aux viandes rouges [10].

La démarche diagnostique est actuellement basée sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. L'orientation clinique repose sur un interrogatoire adapté lors des consultations de médecine

du travail et sur le suivi du débit expiratoire de pointe (DEP) en milieu professionnel (périodes de travail versus périodes de repos).

En ce qui concerne les examens paracliniques, on peut souligner l'intérêt de réaliser des tests de provocation bronchique non spécifique comparatifs en période de travail et de congés.

Le diagnostic étiologique est encore relativement difficile dans le domaine des allergies respiratoires professionnelles puisqu'il existe peu d'extraits d'allergènes de haut poids moléculaire disponibles (et quasiment aucun pour les allergènes chimiques). Par ailleurs, même en ce qui concerne les allergènes protéiques, la sensibilité et la spécificité des tests immuno-allergologiques n'est pas excellente.

Le test de provocation bronchique a toujours son intérêt, notamment lorsque plusieurs allergènes sont suspectés. Il est également possible de réaliser des tests contre *placebo*. Ses principales limites sont sa faible disponibilité (peu de centres européens sont équipés de générateurs d'aérosols standardisés avec un débit d'exposition contrôlé) et le nombre limité d'allergènes pouvant être testés (poussières de bois, farine de blé, aldéhydes, isocyanates).

Il existe des marqueurs précoces d'asthme professionnel prometteurs comme la mesure de la fraction exhalée de monoxyde d'azote (NOe) qui semble détecter une inflammation à un stade infraclinique.

Un domaine de plus en plus en développement est l'allergologie moléculaire qui ne s'intéresse plus aux sources allergéniques (farine de blé, poussière de bois, latex) mais étudie les protéines allergéniques au niveau moléculaire. En ce qui concerne la farine de blé par

exemple, il a permis de montrer que les protéines responsables d'asthme professionnel (amylase du blé, protéine LTP du blé) ne sont pas celles en cause dans les allergies alimentaires (gluten).

La prévention s'articule autour de plusieurs axes. La principale mesure est la réduction des expositions aux allergènes puisque le risque d'allergie respiratoire augmente avec l'exposition. La surveillance des salariés employés dans les secteurs à risque est également primordiale. Beaucoup de progrès restent à faire, notamment en ce qui concerne la possibilité de définir des valeurs limites d'exposition professionnelle en allergènes permettant d'éviter les phénomènes de sensibilisation.

En conclusion, les messages à retenir :

- les allergènes en cause dans les allergies respiratoires professionnelles sont nombreux, le rôle des allergènes chimiques étant particulièrement important actuellement ;
- les mécanismes physiopathologiques sont intriqués, l'irritation faisant le lit de l'allergie.

LA PRÉVENTION EN PRATIQUE : TÉMOIGNAGE D'UNE ENTREPRISE DANS LE SECTEUR AGROALIMENTAIRE

M. Vuiton, Responsable ressources humaines, coordinatrice sécurité de l'entreprise

L'objectif de cette intervention est de partager l'expérience d'une entreprise ayant accueilli une étude sur le terrain menée en collaboration avec la CARSAT et l'INRS.

Il s'agit d'une entreprise française de fabrication de saucissons secs (production de 5 000 tonnes de

saucissons secs à destination de la moyenne et grande distribution, principalement en France). Le processus de fabrication comporte plusieurs étapes : réception de la viande sélectionnée, des ingrédients pour l'assaisonnement et des boyaux ; hachage de la viande assaisonnée (« mûlée ») ; embossage (mise dans un boyaux) ; ensemencement de la surface des saucissons avec une souche commerciale de *Penicillium* par trempage ou par pulvérisation (ce qui donne la fleur de saucisson, « couverture blanche » du produit) ; étuvage ; séchage ; conditionnement ; mise en carton, palettisation, stockage avant expédition.

En 2009, des salariés de l'atelier de conditionnement se plaignent de gêne respiratoire, de toux nocturne et d'eczéma au niveau des poignets et alertent la Direction et le comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail (CHSCT). Lors de l'étude de poste à l'atelier de conditionnement, une fine couche de « poussière blanche » recouvrant les équipements est observée.

Les premières mesures prises consistent en une mise à disposition d'appareils de protection respiratoire jetable et un remplacement de la fleur d'ensemencement par une fleur moins pulvérulente. L'entreprise fait appel par la suite au service prévention de la CARSAT pour poser un diagnostic précis et engager une démarche de prévention. Les équipes du département Métrologie des polluants de l'INRS sont sollicitées dans l'objectif d'évaluer les niveaux de concentration en moisissures cultivables à chaque poste de travail, en particulier dans l'atelier de conditionnement, et au cours du temps en fonction des diverses activités, de caractériser les aérosols fongiques (identification de souche, détermination du diamètre des particules)

et d'identifier, avec l'entreprise, les postes à risques éventuels liés aux concentrations mesurées.

Une première campagne de mesurages a lieu en janvier 2010. Des prélèvements individuels (à proximité des voies respiratoires des salariés) et fixes (aux postes de travail) sont réalisés en cassette fermée et analysés sur boîte de Pétri.

Les résultats des prélèvements mettent en évidence des concentrations atmosphériques élevées en moisissures cultivables, de l'ordre de 10^7 UFC.m⁻³ (Unités formant colonie par mètre cube), pendant la totalité de la journée de travail dans l'atelier de conditionnement. Ces niveaux sont notamment 10 000 fois supérieurs à ceux retrouvés aux points de référence (accueil de l'entreprise et extérieur). L'impact des activités sur la concentration en bioaérosols est également étudié. Les mesures atmosphériques réalisées dans les « séchoirs » qui contiennent de grandes quantités de saucissons (jusqu'à 40 000 pièces) et où il n'y a pas d'intervention humaine sont quasiment négatives. En revanche, des concentrations importantes et des pics d'exposition sont observés dans l'atelier de conditionnement, aux postes de dépose ou découpe des produits, vraisemblablement en rapport avec une libération de spores lors de la manipulation des saucissons.

La souche majoritairement présente correspond à l'espèce principale présente dans la suspension liquide d'ensemencement des saucissons, *Penicillium nalgiovense*. Les diamètres des particules sont de 1 à 10 µm au niveau des postes de manipulation des saucissons, ce qui correspond à des spores et des microfilaments de mycélium du champignon.

Une recherche bibliographique est réalisée afin d'identifier les risques éventuels liés à cette exposition.

Il n'existe pas de valeur limite d'exposition professionnelle pour les bioaérosols. Toutefois, certains auteurs estiment que les effets en rapport avec l'exposition aux moisissures sont observés pour des concentrations supérieures à 10^5 UFC.m⁻³ [11]. Plusieurs publications rapportent des affections respiratoires (pneumopathie d'hypersensibilité) liées à une exposition professionnelle au *Penicillium nalgiovense* [12, 13].

Les mesurages atmosphériques dans l'atelier de conditionnement confirment donc l'existence d'une exposition à *P. nalgiovense* à des niveaux pouvant entraîner des risques immuno-allergiques pour les opérateurs. En accord avec le CHSCT, une solution technique de prévention collective est recherchée, ayant pour objectifs : 1) d'apporter de l'air neuf, 2) de réduire la charge en aérosols et 3) de capter les aérocontaminants au plus près de l'émission, c'est-à-dire aux postes de découpe et de dépose produits. Différents systèmes sont proposés à l'entreprise. Le principal inconvénient des systèmes traditionnels avec filtres ou batteries à ailettes est le colmatage rapide des filtres. La solution retenue est l'installation d'un échangeur cyclonique, technologie innovante déjà utilisée dans des hôpitaux et dans certaines industries agroalimentaires. Le traitement de l'air sans filtre utilise l'action combinée du froid et de la force centrifuge. L'air vicié est capté avec une élimination en continu des condensats et des biocontaminants. L'air soufflé dans l'atelier est un air traité avec une réduction de 80 % des particules de diamètre supérieures à 0,4 µm.

Des équipements spécifiques sont installés sur les lignes de conditionnement pour capter les particules au plus près de leur source d'émission : une hotte fixe au ni-

veau du poste « découpe » et une hotte mobile et adaptable par les opérateurs au poste « dépose ».

Par ailleurs, un système de renouvellement de l'air de l'atelier est installé en 2010 apportant 2 000 à 3 000 m³.h⁻¹ d'air neuf pour 40 à 50 salariés avec un niveau de filtration de 99,95 % pour les particules de diamètre supérieur à 0,2 µm.

Une nouvelle campagne de mesurages est réalisée du 19 au 22 mars 2012 afin d'évaluer l'efficacité des mesures de prévention. Les premiers résultats ne semblent pas mettre en évidence une réduction significative des concentrations atmosphériques en bioaérosols même si le ressenti des opérateurs de l'atelier de conditionnement est très positif (disparition des symptômes, atmosphère perçue comme plus « saine »...). D'autres études et travaux sont envisagés afin d'expliquer cette apparente incohérence entre les résultats des mesurages atmosphériques et la perception des salariés.

DÉVELOPPEMENT DE TESTS IMMUNOLOGIQUES PRÉDICTIONNELS DE L'ALLERGÉNÉCITÉ DES SUBSTANCES CHIMIQUES.

F. Battais, Département Polluants et santé, INRS

Chaque année de nouvelles molécules apparaissent dans le domaine industriel et il devient impératif d'identifier précocement les composés chimiques potentiellement allergisants. Cette identification permet notamment d'orienter les mesures de prévention : substitution, étiquetage adéquat, mesures de protection collective et individuelle adaptées. Actuellement, plus de 350 substances sont identifiées comme étant impliquées dans les allergies professionnelles.

Le contexte européen est encadré par le règlement CLP relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges et le dispositif réglementaire REACH (*Registration, Evaluation, Autorisation and restriction of CHEMicals*) qui impose aux industriels de connaître les effets potentiels pour la santé des nouvelles substances. Ce dispositif concerne plus de 30 000 substances existantes ; pour certaines d'entre elles, il n'y a pas de données toxicologiques ou de sensibilisation.

Les tests actuellement validés par les institutions européennes pour évaluer le potentiel sensibilisant mettent en œuvre des méthodes *in vivo* chez le cobaye ou chez la souris étudiant exclusivement la sensibilisation cutanée. Le test de référence est le test de stimulation locale des ganglions lymphatiques chez la souris ou LLNA. Les limites de ces tests sont la réalisation sur l'animal vivant, l'utilisation pour certains d'entre eux de molécules radioactives, leur durée et leur coût. Ils ne sont par ailleurs pas prédictifs du pouvoir sensibilisant respiratoire. De plus, la législation européenne relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques évolue : la directive n° 2010/63/UE (applicable au 1^{er} janvier 2013), modifiant la directive n° 86/609/EC, et le système REACH incitent à limiter l'utilisation d'animaux de laboratoire pour l'évaluation des substances chimiques. Il y a donc un fort besoin de développer des tests *in vitro* alternatifs aux tests *in vivo* existants.

Les mécanismes de la réaction allergique peuvent être abordés au travers de l'exemple de l'allergie de contact. Il existe deux phases : une phase de sensibilisation asymptomatique pendant laquelle l'allergène pénètre à travers la peau et

est capté par des cellules dendritiques, les cellules de Langerhans. Ces cellules l'entraînent jusqu'aux ganglions lymphatiques où se fait la présentation de l'allergène aux lymphocytes et leur activation. Les lymphocytes activés sont par la suite distribués dans l'organisme via la circulation. Lors d'une seconde exposition, les cellules dendritiques vont présenter l'allergène aux lymphocytes activés et déclencher ainsi une réaction allergique. Même si les mécanismes impliqués dans l'asthme sont différents, la première phase de sensibilisation est très proche : l'allergène traverse la muqueuse épithéliale respiratoire où il est capté par les cellules dendritiques qui vont l'entraîner au niveau des ganglions lymphatiques. Les cellules dendritiques sont donc au centre des mécanismes de la réaction allergique. Dès la phase de sensibilisation, ces cellules, initialement à l'état immature, sont capables de capturer l'allergène. Une fois qu'elles ont capté l'allergène, elles vont subir une maturation, acquérir des changements morphologiques et fonctionnels et vont être capables de présenter l'allergène aux cellules du système immunitaire, notamment les lymphocytes T naïfs, et contribuer à l'orientation de la réponse immunitaire (de type Th1 ou Th2).

Les modèles alternatifs doivent non seulement être prédictifs du pouvoir sensibilisant des substances mais également pouvoir discriminer un sensibilisant d'un non sensibilisant et d'un irritant. Plusieurs approches alternatives du test LLNA pour l'évaluation des sensibilisants cutanés sont en cours d'étude. Les modèles de cellules dendritiques humaines utilisent des cellules prélevées sur individus sains (sang périphérique ou sang de cordon). Les limites de

ces modèles sont la nécessité de traiter rapidement les prélèvements sanguins, les problèmes éthiques soulevés par l'utilisation de sang de cordon et la faible reproductibilité inter-donneurs. D'autres modèles utilisent des lignées cellulaires immortelles issues de sujets présentant certaines pathologies. Ils sont beaucoup plus reproductibles mais, du fait de l'origine des lignées, donnent lieu à des faux positifs ou des faux négatifs en fonction des substances chimiques testés.

Les travaux menés à l'INRS ont pour objectif le développement d'un modèle utilisant des cellules dendritiques dérivées de cellules de moelle osseuse de souris. Ces tests nécessitent peu d'animaux (actuellement une souris utilisée pour tester 50-60 sensibilisants vs plusieurs souris utilisées pour tester 1 sensibilisant avec le LLNA). Ils sont plus reproductibles et plus « physiologiques » que les tests sur lignées cellulaires. La méthodologie est similaire à celle des autres modèles *in vitro* : des cellules dendritiques immatures sont exposées à des sensibilisants, puis la présence de cellules devenues matures est évaluée par l'analyse de marqueurs membranaires (CD86, CD54...) ou l'expression de cytokines. Le modèle a été étudié avec des sensibilisants cutanés (classés en sensibilisants cutanés extrêmes, forts, modérés ou faibles), des non sensibilisants (dont des irritants) et des sensibilisants respiratoires. Les résultats préliminaires montrent une bonne spécificité (aucun non sensibilisant n'entraîne une activation des cellules dendritiques). De plus, une activation des cellules dendritiques est détectée pour certains sensibilisants respiratoires. Néanmoins il y a un certain nombre de faux négatifs, princi-

palement parmi les sensibilisants respiratoires, dont les phtalates et les isocyanates. Par ailleurs, ce modèle d'activation des cellules dendritiques permet une bonne classification des sensibilisants cutanés, proche de celle du LLNA. Ces différents modèles *in vitro* étudient la maturation des cellules dendritiques qui est une étape de la sensibilisation. D'autres équipes s'intéressent aux phases de maturation puis de migration vers les ganglions lymphatiques voire à l'interaction entre les cellules épithéliales, premières cellules exposées aux sensibilisants, et les cellules dendritiques en co-culture. Néanmoins, il est probable qu'un test *in vitro* unique ne soit pas suffisant pour reproduire les mécanismes immunitaires impliqués lors d'une sensibilisation. Par contre, une batterie de tests devrait permettre de mimer *in vitro* les effets provoqués par les substances chimiques *in vivo*.

ÉCHANGES AVEC LA SALLE

Les questions des congressistes ont permis d'insister sur certains points

➤ ÉPIDÉMIOLOGIE ET NOMBRE DE SALARIÉS EXPOSÉS

La méthodologie appliquée pour le recueil des données de l'ONAP au sein du RNV3P ne permet pas de calculer des taux d'incidence par profession puisque le dénominateur n'est pas connu (pas de connaissance des populations dont sont issus les cas, nombre de salariés dans la profession inconnu). Les personnels de nettoyage sont bien évidemment plus nombreux que les employés d'animalerie et les résultats présentés ne signifient pas qu'un agent de

nettoyage a plus de risque de développer un asthme professionnel qu'un employé d'animalerie mais donnent une répartition des nombres de cas incidents d'asthme par profession.

➤ ATOPIE ET RISQUE D'ALLERGIE PROFESSIONNELLE

L'atopie est un facteur de risque dans les allergies respiratoires liée à des allergènes protéiques. Il n'est pas prouvé que ce soit le cas dans l'allergie aux produits chimiques qui représentent l'étiologie la plus importante d'asthme professionnel. Les sujets atopiques représentent 30 % de la population. Devenus travailleurs, ils doivent être particulièrement surveillés, mais il n'est ni éthique ni scientifique de vouloir les écarter d'un poste de travail au seul motif qu'ils sont atopiques. Même pour des allergènes de haut poids moléculaire, la valeur prédictive positive de l'atopie sur la survenue d'un asthme professionnel est faible ; par exemple, elle ne dépasse pas 10 à 15 % chez les salariés d'animalerie.

➤ COIFFEUSE ET TOUCHE D'ESSAI

Les Patch tests à la PPD ont été utilisés il y a une trentaine d'années chez les apprentis coiffeurs pour déterminer leur « aptitude » professionnelle. Cette technique posait des problèmes de sensibilisation active et ne dépistait pas les bonnes personnes. Il a donc été jugé non éthique par les dermatologues de faire des tests prédictifs à l'embauche, chez des personnes complètement asymptomatiques. Il s'apparente au test qui est proposé aux consommatrices avant la réalisation d'une teinture capillaire. Il ne s'agit pas d'un test de dépistage qui aurait pour objectif une prise en charge précoce et adaptée de la patholo-

gie mais d'un test diagnostique dont les valeurs prédictives positive et négatives n'ont jamais été évaluées. Les coiffeurs restent, d'après les données du RNV3P, les professions les plus à risque de dermatites de contact professionnelles. La « touche d'essai » ne peut pas résoudre le problème des allergies dans ce secteur et les efforts devraient être concentrés sur les actions de prévention comme par exemple l'apprentissage des bons gestes. De plus, il est nécessaire d'insister sur l'éducation des apprentis qui doivent savoir qu'ils manipulent des produits chimiques et celle des maîtres de stage qui doivent être attentifs à leurs apprentis.

De même pour les allergies respiratoires, il est parfaitement inutile et injustifié de rechercher une sensibilisation à la farine chez un jeune apprenti boulanger qui n'a jamais été exposé auparavant à ces allergènes.

➤ RELATION ALLERGIE RESPIRATOIRE ET CUTANÉE

Le lien entre ces deux formes d'allergie est souvent peu exploré : devant une apprentie coiffeuse avec des mains abîmées, l'intérêt sera porté sur la peau et les tests seront faits dans ce sens, tandis que les éventuelles manifestations respiratoires ne seront pas recherchées. Un eczéma étant guéri après l'arrêt de l'exposition, les maladies professionnelles cutanées sont généralement peu reconnues. L'association de symptômes cutanés à un asthme professionnel modifie considérablement la prise en charge du salarié. La pluridisciplinarité et le travail en réseau prennent ainsi toute leur importance, montrant que le champ de l'allergologie est plus large qu'initialement perçu.

CONCLUSION

P. Trouvet, Ingénieur conseil régional CARSAT Auvergne, conclue le symposium en remerciant les modérateurs et les intervenants d'avoir fait un tour d'horizon assez complet des connaissances actuelles dans le domaine des allergies professionnelles et des travaux de recherche en cours. Il rappelle que l'exposition aux allergènes chimiques, et plus généralement aux agents chimiques dangereux, constitue un des neuf facteurs de risque professionnels à prendre en

compte pour la rédaction des fiches de prévention des expositions prévues dans les textes réglementaires récemment parus concernant la pénibilité au travail. Ces textes constituent un outil intéressant permettant de relancer l'évaluation des risques dans les entreprises qui peuvent être accompagnées dans cette démarche par le service prévention des risques professionnels des CARSAT.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 | KARJALAINEN A, MARTIKAINEN R, KLAUKKA T, SAARINEN K ET AL. – Risk of asthma among Finnish patients with occupational rhinitis. *Chest*. 2003 ; 123 (1) : 283-88.
- 2 | DIEPGEN TL, ANDERSEN KE, BRANDAO FM, BRUZE M ET AL. – Hand eczema classification: a cross-sectional, multicentre study of the aetiology and morphology of hand eczema. *Br J Dermatol*. 2009 ; 160 (2) : 353-58.
- 3 | LISKOWSKY J, GEIER J, BAUER A – Contact allergy in the cleaning industry: analysis of contact allergy surveillance data of the Information Network of Departments of Dermatology. *Contact Dermatitis*. 2011 ; 65 (3) : 159-66.
- 4 | PROKSCH E, SCHNUCH A, UTER W – Presumptive frequency of, and review of reports on, allergies to household gloves. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 ; 23 (4) : 388-93.
- 5 | REDLICH CA – Skin exposure and asthma: is there a connection? *Proc Am Thorac Soc*. 2010 ; 7 (2) : 134-37.
- 6 | DEMANGE V, WILD P, ZMIROU-NAVIER D, TOSSA P ET AL. – Associations of airway inflammation and responsiveness markers in non asthmatic subjects at start of apprenticeship. *BMC Pulm Med*. 2010 ; 10 : 37.
- 7 | RENAUDIN JM, MORISSET M, JACQUENET S, ALLARD P ET AL. – Occupational allergy to oak processionary caterpillar (thaumetopoea processionae). *Allergy*. 2011 ; 66 (Suppl 94) : 40.
- 8 | ZOCK JP, VIZCAYA D, LE MOUAL N – Update on asthma and cleaners. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010 ; 10 (2) : 114-20.
- 9 | JEAL H, JONES M – Allergy to rodents: an update. *Clin Exp Allergy*. 2010 ; 40 (11) : 1593-601.
- 10 | COMMINS SP, JAMES HR, KELLY LA, POCHAN SL ET AL. – The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose- α -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 ; 127 (5) : 1286-93.
- 11 | EDUARD W, HEEDERIK D, DUCHAINE C, GREEN BJ – Bioaerosol exposure assessment in the workplace: the past, present and recent advances. *J Environ Monit*. 2012 ; 14 (2) : 334-39.
- 12 | GUILLOT M, BERTOLETTI L, DEYGAS N, RABERIN H ET AL. – Pneumopathie à la fleur de saucisson: trois observations. *Rev Mal Respir*. 2008 ; 25 (5) : 596-600.
- 13 | ROUZAUD P, SOULAT JM, TRELA C, FRAYSSE P ET AL. – Symptoms and serum precipitins in workers exposed to dry sausage mould: consequences of exposure to sausage mould. *Int Arch Occup Environ Health*. 2001 ; 74 (5) : 371-74.

POUR EN SAVOIR +

- ALLERGOLOGIE PROFESSIONNELLE. Dermatologie et pneumologie. INRS, 2012 (www.rst-sante-travail.fr/rst/outils-reperes/allergologie.html).
- MALADIES DE LA PEAU. La peau, une barrière vulnérable. INRS, 2012 (www.inrs.fr/accueil/accidents-maladies/maladie-professionnelle/maladie-peau.html).
- MALADIES RESPIRATOIRES. Prédominance des allergies. INRS, 2011 (www.inrs.fr/accueil/accidents-maladies/maladie-professionnelle/maladie-respiratoire.html).