

## Allergologie-dermatologie professionnelle

# Dermatoses professionnelles au caoutchouc

### AUTEUR :

**M.N. Crépy**, Service de pathologie professionnelle et environnementale, Hôpitaux Centre de Paris, Hôtel-Dieu, Assistance publique-hôpitaux de Paris (AP-HP).

Service de dermatologie, Hôpitaux Centre de Paris Cochin-Tarnier, AP-HP.

Les dermatoses professionnelles au caoutchouc sont essentiellement des dermatites de contact d'irritation et/ou allergiques et des urticaires de contact.

Les équipements de protection individuelle (EPI) sont principalement impliqués, par exemple les gants chez les personnels de santé ou les gants, bottes et chaussures de sécurité chez les salariés du Bâtiment et travaux publics (BTP).

La plupart des EPI en caoutchouc sont irritants, surtout en cas de port prolongé.

Les principaux allergènes responsables de dermatite de contact allergique sont les additifs du caoutchouc (accélérateurs de vulcanisation et anti-oxydants).

Le latex est de loin la principale cause d'allergie immédiate IgE dépendante au caoutchouc.

**Le diagnostic étiologique repose sur l'anamnèse, l'examen clinique et les tests allergologiques avec les batteries spécialisées et les produits professionnels.**

**La prévention technique doit mettre en œuvre toutes les mesures susceptibles de réduire l'exposition et promouvoir l'utilisation plus large de substituts au latex et aux principaux allergènes du caoutchouc. La prévention médicale repose sur l'éviction de tout contact cutané professionnel et non professionnel avec le ou les allergènes responsables.**

**Certaines de ces affections sont réparées au titre de plusieurs tableaux de maladies professionnelles, en fonction des allergènes en cause.**

**Cette fiche annule et remplace la fiche d'allergologie professionnelle TA 75 du même nom parue en 2007.**

### MOTS CLÉS

Dermatose / Dermatite de contact / Allergie / Caoutchouc / Caoutchouc naturel / Latex / Protection individuelle / Équipement de protection individuelle / EPI

**L**e caoutchouc est connu et utilisé depuis longtemps pour ses propriétés élastiques [1]. Le terme caoutchouc provient de l'expression amérindienne « *cao* », qui signifie bois, et de « *tchu* », qui signifie pleure. Il peut être d'origine naturelle ou synthétique. Le caoutchouc naturel provient du latex de plusieurs plantes. Plus de 20 000 espèces de plantes peuvent produire du latex mais *Hevea brasiliensis* (Willd. Ex A. Juss) Mull. Arg, appartenant à la famille des *Euphorbiaceae*, reste la principale source mondiale de caoutchouc naturel [2]. La mise au point de la vulcanisation par Charles Goodyear en 1839 est le point de départ de la multiplication des applications à base de



© Claude Almodovar pour l'INRS

caoutchouc. Le caoutchouc synthétique est mis au point au début du XX<sup>e</sup> siècle. À partir des années 80, la part du caoutchouc synthétique dépasse celle du caoutchouc naturel. En 2011, la production annuelle globale de caoutchouc naturel atteignait 10 millions de tonnes et celle de caoutchouc synthétique plus de 15 millions de tonnes [2].

### COMPOSITION DU CAOUTCHOUC

[1, 3, 4]

Le caoutchouc est un polymère de la famille des élastomères, constitué de chaînes hydrocarbonées longues et flexibles. Il possède la faculté de pouvoir supporter de très grandes déformations et de retrouver sa forme initiale quand

la sollicitation cesse. Ceci est rendu possible par la vulcanisation qui est un processus de création de liaisons chimiques entre les chaînes macromoléculaires, celles-ci formant alors un réseau tridimensionnel stable.

### CAOUTCHOUC NATUREL

Le caoutchouc naturel de latex est obtenu à partir de la coagulation des sécrétions de certaines plantes, principalement de l'arbre *Hevea Brasiliensis* (famille des *Euphorbiaceae*). L'incision de son écorce permet la récolte de la sève, liquide laiteux appelé latex. Ce latex est une émulsion aqueuse de gouttelettes sphériques de polyisoprène enveloppées d'une couche de protéines hydrosolubles. Son principal constituant est le cis-1,4-polyisoprène ; il contient également d'autres composés : des protéines, des acides gras, d'autres résines. Étant instable et coagulant rapidement, ce liquide est préservé (avec de l'ammoniaque entre autres) et mis en œuvre selon 2 procédés pour obtenir :

- soit du latex liquide concentré ; il est concentré habituellement par centrifugation pour obtenir une teneur en caoutchouc d'environ 60 %. La dénomination exacte est latex naturel. Il est plus riche en protéines allergisantes. Il sert à la fabrication de gants, doigts, ballons, tétines, matelas mousse, préservatifs, cathéters ;
- soit du caoutchouc sec solide ; il est coagulé. C'est le procédé permettant d'obtenir du caoutchouc sec, plus pauvre en protéines. Il sert à la fabrication d'objets plus durs, pneus, tuyaux, joints, chaussures...

### CAOUTCHOUC SYNTHÉTIQUE

Il est issu essentiellement de l'industrie pétrochimique. Les principaux caoutchoucs synthétiques utilisés sont :

- le caoutchouc butyle (*isobuty-*

*lene-isopropene rubber* ou IIR) ; c'est un copolymère d'isobutylène et d'isoprène très utilisé dans la fabrication des pneus et des produits imperméables aux gaz (tuyaux, isolation électrique...);

- les fluoroélastomères ; ils sont fabriqués à partir de fluoromonomères. Ils sont utilisés du fait de leur résistance chimique et thermique dans des secteurs de pointe tels l'aérospatiale, l'automobile... ;

- le caoutchouc nitrile (*nitrile-butadiene rubber* (NBR) ; c'est un copolymère d'acrylonitrile et de butadiène. Les applications sont nombreuses, notamment dans le secteur automobile ou la fabrication de gants (industriels, ménagers, médicaux...), chaussures, vêtements étanches, cuirs artificiels, tuyaux, joints, produits industriels destinés à résister aux solvants et aux huiles... ;

- le polybutadiène ou *butadiene rubber* (BR) ; c'est un polymère de butadiène dont l'utilisation majeure est le pneu ;

- le caoutchouc chloroprène (*chloroprène rubber* ou CR) ; c'est un copolymère de polychloroprène. Il a de nombreuses applications : gants, vêtements, notamment tenues de plongée, chaussures, adhésifs, câbles, mousses, bitume, courroies de transmission... ;

- le polyisoprène synthétique (*polyisoprene rubber* ou PIR) ; c'est un polymère d'isoprène comme le latex ;

- le caoutchouc styrène-butadiène (*styrene butadiene rubber* ou SBR) ; c'est un copolymère de styrène et de butadiène. Il est utilisé dans les pneus, les courroies, les tuyaux, les chaussures, les vêtements. Certains gants médicaux sont à base de SBR ;

- le caoutchouc styrène-éthylène-butadiène (SEBR) ;

- le styrène butadiène-styrène (SBS) ; c'est un caoutchouc dur utilisé dans les pneus, semelles de chaussures... Certains gants chirurgicaux sont à base de SBS.

Plus de deux tiers des caoutchoucs naturels ou synthétiques sont utilisés pour la fabrication des pneus (principalement de type SBR et BR).

### VULCANISATION ET AGENTS DE VULCANISATION [1, 3]

Afin d'obtenir les propriétés finales du produit, comme la résistance et l'élasticité, divers additifs sont ajoutés au caoutchouc.

Le caoutchouc non vulcanisé est peu utilisé (adhésif, isolant, semelles de chaussures). La majorité du caoutchouc est vulcanisé. Ce procédé le rend plus résistant mécaniquement et chimiquement et augmente sa durée de vie. La vulcanisation fait perdre en partie la nature thermoplastique mais améliore la nature élastique du polymère.

La vulcanisation correspond à un procédé de réticulation formant une structure en 3 dimensions. Elle consiste à créer des liaisons chimiques entre les chaînes de polymère à l'aide généralement d'un agent réticulant ou durcisseur. Ce dernier réagit avec certaines parties (fonctions) de la chaîne polymère et crée des ponts entre les différentes chaînes. Ce changement se traduit par une modification des propriétés physicochimiques. Ce processus est généralement irréversible.

Le réticulant historique utilisé pour la vulcanisation des caoutchoucs est le soufre. Le soufre réagit avec les doubles liaisons des chaînes polymères du caoutchouc. Ainsi, se forment des ponts d'un ou plusieurs atomes de soufre qui lient entre elles les chaînes polymères. Le nombre et la longueur de ponts de vulcanisation (réticulation) influent sur la qualité du caoutchouc final : trop de vulcanisation rend le caoutchouc dur et cassant (ébonite) ; des ponts de soufre courts rendent le caoutchouc résistant à

la température et à l'abrasion ; des ponts de soufre longs rendent le caoutchouc résistant à la traction. Le soufre est rarement utilisé sous forme de soufre ordinaire (S<sub>8</sub>). Des composés donneurs de soufre sont employés comme des polymères soufrés, le chlorure de soufre, ou des accélérateurs donneurs de soufre.

Pour la vulcanisation, les composés soufrés ne sont jamais utilisés seuls. Le processus serait trop long, il nécessiterait des températures trop élevées, et le résultat final serait modeste. Des accélérateurs sont ajoutés pour augmenter la vitesse de réaction. De nombreux accélérateurs de vulcanisation sont utilisés comme des thiurames, des dithiocarbamates, des benzothiazoles, des guanidines, des thiourées et des aldéhydes amines.

Pour activer la vulcanisation, des initiateurs sont utilisés, par exemple l'oxyde de zinc combiné à des acides gras comme l'acide stéarique. Afin de contrôler le début et la propagation de la vulcanisation, des inhibiteurs sont aussi ajoutés, comme le N-cyclohexylthiophthalimide.

Les caoutchoucs synthétiques ne contiennent pas de protéines de latex. Par contre, ils sont pour la plupart vulcanisés. Ils contiennent donc, comme le caoutchouc naturel, des agents de vulcanisation.

## AUTRES INGRÉDIENTS

Pour éviter la dégradation du caoutchouc, on utilise des antioxydants et des antiozonants. Ce sont essentiellement des amines (dérivés de la paraphénylènediamine – PPD), des dérivés de la quinoline, des phénols (hydroquinones) et des phosphites. Il est important de savoir que les dérivés de la PPD tâchent le caoutchouc et ne sont donc utilisés que dans les caoutchoucs noirs ou foncés.

Les autres additifs sont des stabilisants, des charges (noir de carbone, silice...) et pigments, des agents antistatiques (ammoniums quaternaires), des colorants, des absorbeurs d'UV.

Pour faciliter le glissement et donc l'enfillement du gant, on peut ajouter de la poudre (amidon de maïs...), effectuer une chlorination de la face interne du gant ou ajouter des ammoniums quaternaires (chlorure de cétylpyridinium...).

Certains gants en caoutchouc peuvent contenir des désinfectants à visée virucide ou bactéricide pour lutter contre le risque infectieux (digluconate de chlorhexidine, sels de chlorure de diméthylidécylammonium...).

## ÉTIOLOGIES

### IRRITANTS

L'irritation peut être d'origine mécanique (objets durs et abrasifs tels les pneus) ou liée à l'occlusion et la macération sous les gants. Le port prolongé de gants en caoutchouc est équivalent à un travail en milieu humide. La poudre des gants est un irritant bien connu ainsi que certains agents utilisés pour stériliser les gants tels l'oxyde d'éthylène [1]. De même, le port prolongé de bottes et de chaussures peut entraîner une irritation mécanique (frottements répétés) et/ou chimique par macération, sudation.

### ALLERGÈNES RESPONSABLES DE DERMATITE DE CONTACT ALLERGIQUE (DAC) [1, 4]

Les additifs du caoutchouc les plus fréquemment incriminés sont les accélérateurs de vulcanisation (appartenant aux familles des thiurames, dithiocarbamates, benzothiazoles, guanidines et thiourées) et les antioxydants (dérivés de la PPD).

### ● Accélérateurs de vulcanisation

#### Thiurames

Le marqueur dans la batterie standard est le thiuram-mix qui comprend :

- le disulfure de tétraméthylthiurame (TMTD) ;
- le monosulfure de tétraméthylthiurame (TMTM) ;
- le disulfure de tétraéthylthiurame (TETD) ;
- le disulfure de dipentaméthyléthiurame (PTD).

Ces composés sont également les principaux thiurames utilisés dans l'industrie du caoutchouc. Ils peuvent persister à l'état libre dans le caoutchouc et migrer à la surface.

Ils restent encore parmi les allergènes du caoutchouc entraînant le plus de tests épicutanés positifs et l'une des principales causes d'allergie aux gants (photo 1).

Plusieurs cas de DAC aux thiurames ont été publiés ces dernières années. Creytens et al. rapportent le premier cas de dermatite de contact aéroportée par procuration à un thiurame, le disulfure de tétraéthylthiurame (disulfure de tétraéthylthiurame) chez un atopique [5]. Il présente un eczéma du visage, du cou, de la partie supérieure du torse, des épaules et des plis des



Photo 1 :  
Dermatite de contact allergique des mains aux additifs de caoutchouc des gants chez une infirmière (tests épicutanés positifs aux thiurames et aux gants).

coudes. Les tests épicutanés sont positifs au thiuram-mix, au carbamix et à la méthylisothiazolinone (0,05 % dans l'eau). L'interrogatoire révèle qu'il écrase des comprimés de disulfirame pour son épouse. Il a complètement guéri en utilisant un broyeur de pilules. Pföhler et al. rapportent une dermatite de contact allergique d'origine professionnelle, localisée aux oreilles chez une secrétaire [6]. À son poste de travail, pour taper le courrier dicté, elle porte des écouteurs plus de 5 heures par jour, 5 jours par semaine depuis plus de 30 ans. Les tests épicutanés sont positifs aux thiurames et à des morceaux d'écouteurs. Le remplacement par des écouteurs sans caoutchouc entraîne une guérison complète.

Les thiurames sont également utilisés dans d'autres applications : médicaments (sevrage alcoolique, scabicide), fongicides et insecticides, conservateurs de bois, peintures, graisses. Le **tableau I** répertorie les principales sources d'exposition aux thiurames.

#### Dithiocarbamates

Le diéthylthiocarbamate de zinc, le dibutylthiocarbamate de zinc et le dibenzylthiocarbamate de zinc sont les dithiocarbamates les plus utilisés dans la production de gants en caoutchouc.

Les carbamates sont également très utilisés comme pesticides et fongicides.

Seuls, le diéthylthiocarbamate de zinc et le dibutylthiocarbamate de zinc sont inclus dans les batteries de tests. Il existe une grande similitude chimique entre les thiurames et les dithiocarbamates. La différence est liée à un atome de métal, en général le zinc, présent dans les dithiocarbamates qui sont des sels métalliques. Des études ont montré que la majorité des sujets réagissant au thiuram-mix

#### ↓ **Tableau I**

### > SOURCES D'EXPOSITION AUX THIURAMES ET/OU DITHIOCARBAMATES

<b>Sources d'exposition aux thiurames et/ou dithiocarbamates</b>	
<b>Objets en caoutchouc</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- gants : médicaux, de ménage, industriels ;</li> <li>- doigtiers, chaussures, bottes, masques et appareils de protection respiratoire ;</li> <li>- élastiques de textile, bandes de contention ;</li> <li>- câbles, tuyaux, poignées d'outils ;</li> <li>- balles, ballons, articles de sport, jouets ;</li> <li>- tétines de biberon ;</li> <li>- préservatifs ;</li> <li>- éponges pour cosmétiques ;</li> <li>- tapis roulants.</li> </ul>
<b>Autres</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- médicaments et topiques utilisés dans le sevrage alcoolique (disulfirame), traitement insecticide contre les sarcoptes de la gale et les poux (Ascabiol®) ;</li> <li>- pesticides, fongicides, germicides dans le secteur agricole ;</li> <li>- conservateurs de peintures, bois, huiles de coupe, colles ;</li> <li>- antioxydant dans les plastiques.</li> </ul>

réagissaient aussi au carba-mix contenant entre autres le diéthylthiocarbamate de zinc et le dibutylthiocarbamate de zinc.

Ainsi, dans l'étude de l'IVDK (réseau informatisé allemand des cliniques dermatologiques) [7], 92,7 % des patients réagissant aux dithiocarbamates réagissaient aussi aux thiurames et 21,1 % des patients allergiques aux thiurames avaient des tests positifs aux dithiocarbamates.

Les véritables haptènes des thiurames/dithiocarbamates ne sont pas connus.

Hansson et al. ont testé 24 patients ayant une allergie de contact connue aux accélérateurs de vulcanisation (de type thiurames, dithiocarbamates et/ou mercaptobenzothiazoles) avec une batterie étendue de 21 composés retrouvés dans l'analyse chimique de produits finis en caoutchouc vulcanisé [8]. La batterie de tests comprend les allergènes habituellement testés dans les batteries commercia-

lisées et de nouvelles molécules pouvant être sensibilisantes appartenant aux thiurames (monosulfure de tétraéthylthiurame (TETM), monosulfure de dipenta-méthyléthiurame (DPTM), monosulfure de tétrabutylthiurame (TBTM), disulfure de tétrabutylthiurame (TBTD), aux dithiocarbamates (méthyl N,N-diméthylthiocarbamate (MeDMC), méthyl N,N-diéthylthiocarbamate (MeDEC), penta-méthylène-dithiocarbamate de zinc (ZPD)) et aux mercaptobenzothiazoles (2-(méthyl)mercaptobenzothiazole (MeMBT)). Pendant la vulcanisation, de nouveaux composés sont formés, les sulfures de dialkylthiocarbamylbenzothiazole, entre les thiurames et les mercaptobenzothiazoles. Ils ont entraîné des tests fortement positifs chez pratiquement tous les patients sensibilisés aux thiurames, aux dithiocarbamates ou aux mercaptobenzothiazoles. Pour les auteurs, les sulfures de dialkylthiocarbamylbenzothiazole seraient de bons

↓ **Tableau II**

➤ **SOURCES D'EXPOSITION AU MERCAPTOBENZOTHIAZOLE ET DÉRIVÉS**

Sources d'exposition au mercaptobenzothiazole et dérivés	
Objets en caoutchouc	<ul style="list-style-type: none"> <li>- gants : médicaux, de ménage, industriels ;</li> <li>- doigtiers, chaussures, bottes et appareils de protection respiratoire ;</li> <li>- élastiques de textile, bandes de contention ;</li> <li>- câbles, tuyaux, poignées d'outils ;</li> <li>- balles, ballons, articles de sport ;</li> <li>- tétines de biberon ;</li> <li>- préservatifs ;</li> <li>- éponges pour cosmétiques ;</li> <li>- tapis roulants.</li> </ul>
Autres	<ul style="list-style-type: none"> <li>- huiles de coupe, graisses ;</li> <li>- fongicides et algicides ;</li> <li>- peintures, colles, adhésifs ;</li> <li>- systèmes de refroidissement (antigel) ;</li> <li>- détergents ;</li> <li>- médicaments à usage vétérinaire ;</li> <li>- émulsions à usage photographique.</li> </ul>

marqueurs de sensibilisation aux allergènes du caoutchouc appartenant à l'un des 3 groupes (thiurames, dithiocarbamates et mercaptobenzothiazoles), à confirmer dans une étude plus large.

Le *tableau I* répertorie les principales sources d'exposition aux dithiocarbamates.

**Benzothiazoles**

Cette famille également très utilisée dans l'industrie du caoutchouc comme accélérateur de vulcanisation comprend comme allergènes principaux le 2-mercaptobenzothiazole (MBT), le N-cyclohexyl-2-benzothiazylsulfénamide (CBS), le morpholinylmercaptobenzothiazole (MOR), et le disulfure de dibenzothiazyle (MBTS). Ces molécules sont incluses dans le mercapto-mix de la batterie standard.

Dans l'étude de l'IVDK, citée précédemment, chez des patients suspects d'allergie professionnelle aux gants [7], le mercaptobenzothiazole et le mercapto-mix sont positifs chez 2,9 % des patients testés.

Le MBT est l'un des principaux allergènes du caoutchouc dans l'eczéma de contact allergique aux chaussures, le caoutchouc représentant une des causes les plus fréquemment incriminées [9, 10]. La sensibilisation au MBT et dérivés est surtout associée à l'eczéma des pieds [11]. Munk et al. rapportent 4 cas de DAC localisée aux pieds dus au port de chaussures en toile [12]. Les tests épicutanés sont positifs pour le thiuram-mix et des morceaux de chaussures. L'analyse par chromatographie liquide à haute performance (HPLC), retrouve du MBT dans la toile mais pas de présence de thiurames ni de dithiocarbamates. L'éviction du port de ces chaussures entraîne une guérison. L'information sur la composition chimique des chaussures auprès du fabricant est difficile à

obtenir. Le site internet du fabricant mentionne que la chaussure est fabriquée avec une semelle en caoutchouc non vulcanisée qui est attachée à la toile puis est secondairement vulcanisée afin d'assembler les parties supérieure et inférieure de la chaussure.

Le MBT est également utilisé comme antigel dans des systèmes de refroidissement et comme inhibiteur de corrosion dans les huiles de coupe, graisses, peintures, colles, ainsi que dans des éponges à cosmétiques [1].

Le *tableau II* répertorie les principales sources d'exposition au MBT et dérivés.

**Guanidines**

La 1,3-diphénylguanidine est un allergène dont la prévalence de tests positifs a augmenté ces dernières années (*photos 2 et 3*). Allergène maintenant bien connu, elle est testée dans la batterie caoutchouc à 1 % dans la vaseline et est retrouvée positive jusqu'à 3 % [13].

Baek et al. rapportent 5 cas de DAC à la 1,3-diphénylguanidine en 2013 [14]. Ils incriminent le remplacement des gants en latex naturel par des gants en caoutchouc synthétique dans le cadre d'un programme « hôpital sans latex ». Dans une étude plus récente réalisée chez 44 personnels de santé par

la même équipe, 86 % ont des tests positifs à la 1,3-diphénylguanidine, qui est l'accélérateur de vulcani-



**Photo 2 :** Test épicutané positif à la diphénylguanidine chez une infirmière ayant un eczéma des mains lié au port de gants médicaux en polyisoprène contenant cet allergène.



**Photo 3 :** Dermatitis de contact allergique chez un agent de nettoyage ayant des tests épicutanés positifs et pertinents aux thiurames et à la diphénylguanidine contenus dans ces gants en caoutchouc, à l'hydroperoxyde de limonène et à la cocamide DEA des produits de nettoyage.

sation le plus fréquemment incriminé [15]. Ponten et al., en Suède, rapportent l'investigation de 16 cas de DAC aux gants stériles en caoutchouc synthétique polyisoprène chez le personnel de bloc opératoire ainsi que l'analyse chimique des allergènes dans des extraits de 5 marques de gants par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) [16]. Les additifs du caoutchouc positifs en tests épicutanés sont la 1,3-diphénylguanidine dans 12 cas, les thiurames dans 8 cas et le diéthylthiocarbamate de zinc dans 2 cas. Il est intéressant de remarquer que les thiurames ne sont pas détectés dans les gants alors que 8 patients ayant une histoire clinique évocatrice d'allergie aux gants ont des tests épicutanés positifs aux thiurames. Pour 2 des gants analysés, la concentration en 1,3-diphénylguanidine à la face interne du gant est 10 fois plus élevée que sur la face externe.

En 2018, Hamnerius et al. rapportent 17 cas suédois de DAC professionnelles dues au port de gants en caoutchouc parmi le personnel soignant (14 cas dus à l'exposition à des gants chirurgicaux ; 3 cas dus à des gants d'examen en nitrile) [17]. Parmi eux, 9 sujets sont allergiques à la 1,3-diphénylguanidine (testée à 1 % et à 2 % dans la vaseline) et ont été exposés au port de gants chirurgicaux contenant cet allergène. Dans cette étude, l'allergie de contact à la 1,3-diphénylguanidine est aussi fréquente que celle due aux thiurames. Ces auteurs proposent d'ajouter le patch-test à la 1,3-diphénylguanidine à 1 % dans la vaseline dans la batterie standard européenne car les thiurames et les benzothiazoles appartiennent à d'autres familles chimiques et ne détectent pas la sensibilisation à la 1,3-diphénylguanidine.

Dahlin et al. rapportent 2 cas de DAC à la triphénylguanidine (CAS n° 101-01-9) de gants chirurgicaux en caoutchouc synthétique chez une femme chirurgien et une infirmière [18]. La diphénylguanidine testée à 1 % dans la vaseline est également positive dans les 2 cas, sans pouvoir affirmer une éventuelle réaction croisée. L'analyse chimique des gants chirurgicaux en caoutchouc synthétique confirme la présence de triphénylguanidine (chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse – GC-MS – et chromatographie liquide). De plus, 122 patients ont été testés avec une batterie caoutchouc comprenant la triphénylguanidine (1,35 % dans la vaseline) entre 2011 et 2013, 2 cas supplémentaires sont positifs à cette substance. Tous les patients ayant des tests positifs à la triphénylguanidine ont également des tests positifs à la 1,3-diphénylguanidine. Au moins 3 accélérateurs de type guanidine sont utilisés dans la production de caoutchouc, la 1,3-diphénylguanidine, la triphénylguanidine et le di-o-tolylguanidine (CAS n° 97-39-2).

Hamnerius et al. ont analysé l'effet de la durée d'exposition aux gants et l'utilisation de solutions hydroalcooliques (SHA) sur la quantité de 1,3-diphénylguanidine relarguée par les gants en caoutchouc synthétique [19, 20]. Ils ont mesuré par HPLC la quantité de 1,3-diphénylguanidine relarguée sur la partie interne des gants après exposition à la sueur artificielle. Après 10, 30, 60 et 180 minutes d'exposition, environ 73 %, 79 %, 82 % et 87 % respectivement de la quantité totale de 1,3-diphénylguanidine étaient relargués sur la partie interne des gants. Ils ont également dosé la quantité de 1,3-diphénylguanidine sur les mains exposées à 3 mL de SHA puis au port de gants pendant 60 minutes et

l'ont comparée à un groupe contrôle sans utilisation de SHA. La quantité de 1,3-diphénylguanidine relarguée dans le groupe utilisant des SHA avant le port de gants était plus élevée.

### Thiourées

La diphénylthiourée (DPTU), la diéthylthiourée (DETU) et la dibutylthiourée (DBTU) sont les 3 marqueurs utilisés dans les batteries de tests épicutanés pour diagnostiquer l'allergie cutanée au caoutchouc de polychloroprène [21]. Dans les études expérimentales, les composés de thiourée sont classés comme allergènes faibles. Il a été montré que la DPTU était un pro-haptène<sup>1</sup> activé par métabolisme cutané en une série de métabolites dont le phénylisothiocyanate (PITC) et le phénylisocyanate (PIC) qui sont des sensibilisants forts [22]. Ramzy et al. ont effectué une analyse chimique avec dosage de DPTU, DETU et DBTU de 3 grandes catégories de produits en polychloroprène susceptibles d'être en contact prolongé avec la peau (dispositifs médicaux, produits de sport et équipements de plongée). Seule la DETU a été détectée. C'est de loin le composé le plus utilisé dans la fabrication de ces articles en polychloroprène. À 37 °C, la DETU se dégrade en éthylisothiocyanate (EITC) de manière continue. Ils concluent que la DETU est un pré-haptène, formant à température ambiante un sensibilisant extrême, l'EITC, pouvant expliquer les réactions sévères d'eczéma observées avec le caoutchouc polychloroprène. L'allergie aux thiourées des vêtements de plongée a fait l'objet de 2 présentations au congrès de l'ESCD (*European Society of Contact Dermatitis*) en 2014. Poreaux et al. rapportent un cas d'eczéma généralisé chez un entraîneur de lions de mer

1. Certaines substances chimiques ne sont pas antigéniques en elles-mêmes et nécessitent une activation en pro-haptène ou pré-haptène. Le pro-haptène est activé par le métabolisme cutané (comme les mono-oxygénases et le cytochrome P450). Le pré-haptène est activé par des processus d'oxydation extérieurs (dégradation à la chaleur...).

↓ **Tableau III**

➤ **SOURCES D'EXPOSITION AUX THIOURÉES**

Sources d'exposition aux thiourées	
Objets en caoutchouc (principalement néoprène)	- gants ; - articles et vêtements de plongée.
Autres	- colles et adhésifs, peintures ; - détergents ; - antioxydants dans les papiers diazo et papiers à photocopier ; - fongicides.

[23]. Les lésions sont apparues après le port d'une combinaison de plongée neuve. Le remplacement de la nouvelle combinaison par les anciennes n'entraîne pas de guérison. Les tests épicutanés sont positifs aux thiourées de la batterie plastiques-colles (DETU et DBTU). Les tests en semi-ouvert avec des morceaux de combinaison de plongée de 2,5 x 2,5 cm<sup>2</sup> sont négatifs mais positifs avec une taille plus importante de 5 x 5 cm<sup>2</sup> de combinaison humidifiée. L'analyse chimique des combinaisons de plongée confirme la présence de thiourées avec des quantités plus importantes dans la combinaison neuve. Ghys et Goossens rapportent un autre cas chez une jeune enfant de 6 ans portant une combinaison de plongée pour le jet ski [24]. L'éruption généralisée papuleuse et urticaire évolue depuis qu'elle a 3 ans et est rythmée par le port de la combinaison de plongée. Les tests épicutanés sont positifs à la DETU, au *disperse-dye-mix* de la batterie standard européenne et à des morceaux de la combinaison de couleur rouge, bleu et noire. Les lésions sont améliorées suite au port de vêtements en coton sous la combinaison de plongée. Liippo et al. rapportent 2 cas de DAC aux thiourées de poignées en néoprène de chariot de ménage chez 2 employés de nettoyage ayant un eczéma des mains [25]. Les tests épicutanés sont positifs pour le thiourée-mix, la DETU et la poignée de chariot.

D'autres cas ont été décrits avec des vêtements de plongée, des vêtements imperméables, des lunettes de protection, des masques, des semelles de chaussures [1]. Des thiourées sont également retrouvées dans des adhésifs, des inhibiteurs de corrosion, des détergents, du papier diazo, du papier photocopiant,

↓ **Tableau IV**

➤ **SOURCES D'EXPOSITION À L'IPPD (N-ISOPROPYL-N'-PHÉNYL PPD) ET DÉRIVÉS**

Sources d'exposition à l'IPPD et dérivés	
Objets en caoutchouc noir et/ou foncé	- gants industriels, doigtiers, bottes et chaussures ; - pneus, câbles, tuyaux (machine à traire...) ; - caoutchouc pneumatique ; - articles de sport, poignées, masque de plongée.
Autres	- produits acryliques ; - huiles de coupe.

des peintures et des fongicides. Le **tableau III** répertorie les principales sources d'exposition aux thiourées.

● **Antioxydants**

Les principaux allergènes sont les dérivés de la paraphénylène-diamine (PPD) contenus dans les caoutchoucs noirs ou foncés : N-isopropyl-N'-phényl PPD (IPPD), N-cyclohexyl-N'-phényl PPD (CPPD), et la N-1,3-diméthylbutyl-N'-phényl PPD (DMPPD). Ces amines ont tendance à migrer à la surface des objets en caoutchouc [1, 26]. Dans l'industrie automobile, ils ont été responsables d'eczéma de contact allergique principalement aux pneus, à des accessoires en caoutchouc noir tels durites, joints, tapis de sol, tuyaux, pare-chocs, garnitures de freins (**photos 4 et 5**). D'autres objets ont été incriminés, par exemple tuyaux de machines à traire, gants industriels foncés, doigtiers chez des postiers, semelles de chaussures de sécurité, masque... [1, 26]. Le **tableau IV** répertorie les principales sources d'exposition à l'IPPD et ses dérivés. Il peut y avoir des réactions croisées entre l'IPPD et d'autres amines : la PPD, la CPPD, la DMPPD, l'o-aminoazotoluène, la diphénylamine,

la p-aminodiphénylamine et les colorants azoïques [1, 26]. D'autres amines ont été incriminées, du groupe des alkylamines : phényl-alpha-naphthylamine, phényl-bêta-naphthylamine et des antioxydants de la famille des quinolines [27].



**Photo 4 :** Dermatitis de contact allergique aux antioxydants (IPPD et dérivés) de bottes en caoutchouc noir.



**Photo 5 :** Dermatitis de contact allergique à l'IPPD de pneus et durites en caoutchouc noir chez un mécanicien automobile

Des antioxydants appartenant à d'autres familles chimiques sont incriminés plus rarement. L'éther monobenzyle de l'hydroquinone a été responsable dans les années 30 de plusieurs cas de dépigmentation cutanée mais il n'est plus utilisé depuis longtemps. Deux patientes (dont un cas professionnel chez une infirmière) atteintes de DAC aux gants, avec des patch-tests négatifs aux allergènes des caoutchoucs, réagissent à 2 antioxydants présents dans leurs gants : le 4,4'-thiobis(6-tert-butyl-méta-crésol) ou Lowinox 44S36 et le butylhydroxyanisole [28]. Nishio-ka et al. rapportent, en 1996, 9 cas de fermiers allergiques aux bottes en caoutchouc. Les allergènes responsables sont des antioxydants classiques de type amines mais aussi un antioxydant de type quinoline, le 6-éthoxy-2,2,4-triméthyl-1,2-dihydroquinoline (ETMDQ) encore appelé éthoxyquine [27].

#### ● **Autres allergènes**

D'autres composés sont rarement incriminés dans l'eczéma de contact allergique au caoutchouc.

#### Pigments

Reckling et al. rapportent une DAC à un colorant bleu de gant en nitrile chez un infirmier [29]. Les tests épicutanés sont positifs au gant nitrile bleu et au colorant bleu phthalocyanine PB15. L'analyse du gant nitrile bleu par chromatographie confirme la présence du colorant bleu PB15. La guérison est obtenue après changement par des gants identiques en nitrile mais de couleur blanche.

#### Adjuvants

Benton et al. rapportent une DAC à un masque à oxygène [30]. L'eczéma localisé au visage est rythmé par le port du masque utilisé

pour l'entraînement militaire. Les tests épicutanés sont positifs à des morceaux de masque et à un ingrédient fourni par le fabricant, l'hydroxystéarate de méthyle (1 % dans la vaseline). L'hydroxystéarate de méthyle est dérivé de l'huile de ricin hydrogénée. Il est utilisé comme adjuvant, réduisant le coefficient de friction et l'adhérence.

#### Émoullients et ammoniums quaternaires

Vanden Broecke et al. rapportent un eczéma sévère chez un ancien fermier après avoir nettoyé son abri de jardin avec un gant de protection spécial enduit d'agent hydratant sur la face interne [31]. Les lésions sont sévères au niveau de la main droite, du poignet et de l'avant-bras droit, l'atteinte est plus discrète sur la main gauche. L'interrogatoire révèle qu'il a porté le gant de protection pendant 2 heures et uniquement sur la main droite. Il a des antécédents de réactions cutanées à des émoullients et des tests positifs connus à un ammonium quaternaire, le cétrimide (bromure de cétyltriméthylammonium), à l'isopropanol, à l'iode et à la povidone iodée. Les tests comprenant la batterie standard européenne, la batterie caoutchouc, la camomille, les ingrédients des crèmes utilisées et des morceaux de la partie interne et externe du gant, montrent une positivité aux gants et à l'alcool cétylique. L'analyse chimique des gants par GC-MS révèle la présence d'alcools gras et d'ammonium quaternaire, le chlorure de dodécyltriméthylammonium, composé proche du cétrimide. Les ammoniums quaternaires sont des tensioactifs utilisés comme stabilisants ou mouillants, ils proviennent des bassins de trempage sur la chaîne de fabrication des gants. Les tests complé-

mentaires avec les ingrédients des gants sont fortement positifs pour l'alcool stéarylique, l'alcool béhénylique (qui comprend différents alcools insaturés et polyinsaturés). Le chlorure de dodécyltriméthylammonium présent dans le gant n'étant pas disponible, il n'a pas pu être testé. En revanche, le test au chlorure de benzalkonium (ou chlorure d'alkyldiméthylbenzylammonium) est également positif. Dans l'investigation citée plus haut de 16 cas de DAC aux gants stériles en caoutchouc synthétique de polyisoprène par Ponten et al., le chlorure de cétylpyridinium est positif chez 7 patients [16]. Depuis 2010, le chlorure de cétylpyridinium est testé à 0,1 % (poids/poids) en solution aqueuse. La teneur en chlorure de cétylpyridinium des gants a été également analysée par HPLC. Elle est plus importante sur la face interne que sur la face externe des gants.

#### Divers :

- *le N-(cyclohexylthio)phthalimide* : c'est un retardateur de vulcanisation. Bien que des taux élevés de tests positifs aient été rapportés, sa responsabilité n'est pas certaine, notamment dans l'allergie aux gants [1]. Effectivement, d'après les fabricants, il ne serait utilisé que dans le caoutchouc solide et pas dans les articles médicaux ni les semelles de chaussures [1] ;
- *l'hexaméthylènetétramine* [1] ;
- *les isothiazolinones*, notamment dans la poudre des gants [1] ;
- *le formaldéhyde* : Ponten rapporte un cas d'eczéma de contact allergique au formaldéhyde de gants. Il a effectué une analyse de 9 gants de protection réutilisables en latex, nitrile et PVC, ayant une doublure interne textile. Il retrouve du formaldéhyde dans 6/9 gants [32] ;

- *les métaux*, en particulier le cobalt, utilisé comme agent de liaison du pneu ;
- *le diaminodiphénylméthane* utilisé dans le caoutchouc synthétique, notamment néoprène, comme durcisseur de résines époxy et isocyanates et comme inhibiteur de corrosion.

L'allergène peut être un contaminant. Ohata et al. rapportent une éruption érythémateuse et bulleuse sévère des pieds, des chevilles et de la partie inférieure des jambes chez un fermier, rythmée par le port de bottes en caoutchouc [33]. Les tests épicutanés sont positifs avec la partie interne, externe des bottes et la semelle. Les composants des bottes fournis par le fabricant sont négatifs ainsi que des morceaux de bottes identiques mais neuves. L'anamnèse retrouve la notion de pulvérisation de ses champs avec du dazomet 17 jours avant l'apparition des premiers symptômes. Il portait alors ses bottes en caoutchouc qu'il a réutilisées ensuite. La chromatographie gazeuse montre la présence de dazomet dans différentes parties des bottes. Le dazomet se décompose en isothiocyanate de méthyle, composé très irritant et sensibilisant cutané. Les auteurs concluent à une DAC à l'isothiocyanate de méthyle, du fait de la positivité du test chez le patient et de la négativité des tests épicutanés avec des morceaux de bottes contaminées chez 10 volontaires.

### ALLERGÈNES RESPONSABLES D'URTICAIRE DE CONTACT

#### ● **Latex**

C'est de loin la principale cause d'allergie immédiate IgE dépendante au caoutchouc (**photo 6**). L'urticaire de contact aux pro-

téines du latex peut survenir par contact direct avec des gants en latex mais également par voie aéroportée, notamment avec la poudre des gants véhiculant ces protéines potentiellement aérodispersibles.

Plus de 250 protéines ont été identifiées dans le latex du caoutchouc naturel. Ces protéines sont généralement hydrosolubles. Actuellement, 15 protéines du latex sont reconnues internationalement comme allergènes et nommés Hev b (*pour des informations sur les allergènes du latex, consulter les sites [www.allergome.org](http://www.allergome.org) et [www.allergen.org](http://www.allergen.org)*). Les Hev b 5, Hev b 6.01 et Hev b 6.02 sont considérés comme les allergènes majeurs de la sensibilisation au latex, notamment chez les adultes travaillant dans le milieu de la santé [34].

#### ● **Autres**

Les urticaires de contact aux additifs de vulcanisation du caoutchouc sont exceptionnelles. Parmi les composés incriminés peuvent être cités les dithiocarbamates (diéthyl-dithiocarbamate de zinc, diméthyl-dithiocarbamate de zinc), le MBT et dérivés (morpholinylmercaptobenzothiazole), les phénols, le *black rubber mix* et les thiurames [35 à 37].

### SUBSTANCES RESPONSABLES DE LEUCODERMIES [1]

Les principales substances incriminées dans les leucodermies chimiques au caoutchouc sont :

- essentiellement l'éther monobenzyle de l'hydroquinone (MBEH) des gants en caoutchouc mais aussi d'autres objets en caoutchouc (chaussures, vêtements, bandes, préservatifs, tabliers...);
- l'hydroquinone et les dérivés de l'hydroquinone. Les cas rapportés sont rares et anciens.



**Photo 6 : Urticaire de contact au latex chez une infirmière portant des gants médicaux en latex poudrés.**

## ÉPIDÉMIOLOGIE

### ALLERGIE IMMÉDIATE AU LATEX

Dans les années 1980 et 1990, l'exposition aux protéines de latex aéroportées par la poudre des gants a entraîné des épidémies de sensibilisation et d'allergie, surtout chez le personnel de santé [38]. Les mesures de prévention, notamment l'utilisation de gants en latex non poudrés à faible teneur en protéines allergisantes et d'alternatives en caoutchouc synthétique, a réduit considérablement le risque de sensibilisation chez le personnel de santé [39]. La baisse de la prévalence d'allergie immédiate au latex (allergie clinique et taux de sensibilisation) est confirmée par plusieurs publications [40 à 42]. Blaabjerg et al. ont analysé la prévalence d'allergie au latex de caoutchouc naturel sur la période 2002-2013 dans un centre allergologique au Danemark (n = 8 580) [41]. La sensibilisation au latex est définie par des prick-tests positifs et l'allergie clinique par des manifestations d'allergie lors de l'exposition au latex (urticaire de contact, angioedème, rhinoconjonctivite, asthme, symptômes gastro-intestinaux, anaphylaxie, aggravation d'un eczéma des mains ou prurit), associées à des prick-tests positifs. La prévalence d'allergie clinique a diminué de 1,3 % entre 2002 et 2005 à 0,5-0,6 % entre 2006 et 2013

( $p < 0,004$ ). De même, la prévalence de sensibilisation évaluée par prick-test au latex de caoutchouc naturel est passée de 6,1 % entre 2002 et 2005 à 1,9 % entre 2006 et 2009, puis à 1,2 % entre 2010 et 2013 ( $p < 0,0001$ ). Soixante-quatre pour cent des patients sensibilisés au latex ont également un prick-test positif au pollen de bouleau, et 52 % ont des antécédents de réaction à l'ingestion de certains fruits et légumes (principalement les kiwis, les bananes, les tomates, les carottes et les avocats). Les gants (75 %) et les ballons (33 %) sont les principaux produits incriminés.

#### DERMATITE DE CONTACT ALLERGIQUE

##### ● Population générale

La prévalence de l'allergie aux additifs du caoutchouc dans la population générale est difficile à évaluer. Dans un échantillon de population générale de 3 119 individus, la prévalence de tests épicutanés positifs aux accélérateurs de vulcanisation est de 0,5 % pour les thiurames, 0,5 % pour le carba-mix, 0,4 % pour le *black rubber mix*, 0,2 % pour le MBT, 0,2 % pour le mercapto-mix [43].

##### ● Population professionnellement exposée

Au Danemark, à partir d'une étude descriptive du registre national des maladies professionnelles en 2010 ( $n = 1 504$  patients), les additifs du caoutchouc sont les principales causes de DAC, ils représentent avec les résines époxy 40 % des DAC professionnelles reconnues [44, 45].

Pesonen et al. ont analysé les résultats des tests épicutanés aux allergènes de la batterie standard européenne chez les patients ayant une dermatite de contact professionnelle ou non professionnelle

sur la période 2002-2010 à partir du réseau européen de surveillance des allergies de contact (ESSCA) ( $n = 44 277$  patients) [46]. Les additifs du caoutchouc sont les allergènes ayant la plus forte association avec une dermatite de contact professionnelle.

Les professions particulièrement exposées [1, 7] sont celles où des gants de caoutchouc sont portés sur de longues périodes :

- le personnel de santé, dont le personnel dentaire ;
- le personnel de nettoyage ;
- les professions du secteur de la construction (les additifs du caoutchouc sont la 2<sup>e</sup> cause la plus fréquente de dermatite de contact allergique après le chrome hexavalent [47]) ;
- le personnel de l'alimentation ;
- les coiffeurs ;
- les salariés de la métallurgie ;
- les agriculteurs et fermiers (exposés à la fois au caoutchouc et aux pesticides qui peuvent contenir les mêmes molécules).

Dans l'étude européenne multicentrique de Pesonen et al., les professionnels présentant les taux les plus élevés de tests positifs aux thiurames sont ceux qui utilisent des gants de protection imperméables (occlusifs) : les aides à domicile, le personnel de nettoyage, le personnel de santé, le personnel de la restauration, les maçons et tailleurs de pierre [46]. Le taux de dermatite de contact allergique au caoutchouc est plus faible dans l'industrie du caoutchouc du fait de l'automatisation des procédés et des mesures préventives [1]. Dans une étude sur la sensibilisation professionnelle à la PPD sur une période de 17 ans, 6 % des tests épicutanés positifs sont retrouvés chez les travailleurs du secteur du caoutchouc [48]. Des cas d'allergie due à des doigtiers ou des bandes en caoutchouc ont été décrits également chez des pos-

tiers [49]. Dans l'étude de Geier et al. sur l'allergie professionnelle aux gants de caoutchouc, les professions les plus représentées étaient le personnel de santé (44,9 %), le personnel de nettoyage (8 %) et les coiffeurs (3,9 %) [7].

#### Allergènes selon les produits en cause

Les gants sont la première cause d'allergie professionnelle aux additifs du caoutchouc représentant 40 à 70 % des cas [1].

D'après les informations des fabricants et la surveillance des listes de composition des gants, la plupart des grandes firmes internationales ont remplacé les thiurames par des dithiocarbamates dans les gants [7, 8]. Dans plusieurs études, les thiurames restent les allergènes du caoutchouc le plus souvent positifs en tests épicutanés [16]. Dans une étude rétrospective chez des patients adressés pour dermatite professionnelle, sur la période 2002-2010, 3 448 (24,4 %) ont été testés pour suspicion d'allergie aux gants [13]. Le groupe professionnel le plus représenté est le personnel de santé ( $n = 1 058$ ). Les thiurames restent les allergènes les plus fréquemment incriminés. Treize pour cent des patients ont des tests épicutanés positifs aux thiurames, 3,5 % aux dithiocarbamates, 3 % à la 1,3-diphénylguanidine, 3 % au mercaptobenzothiazole et/ou ses dérivés, et 0,4 % aux thiourées. En comparant ces résultats avec ceux de 1995-2001, les auteurs ne retrouvent pas de changement. D'autres études plus récentes montrent au contraire une baisse de la prévalence de tests épicutanés positifs au thiuram-mix [40, 50 à 52]. Au Royaume-Uni, Warbuton et al. ont analysé les cas de DAC aux additifs du caoutchouc rapportés dans le réseau de surveillance des dermatoses professionnelles EPIDERM entre 1996 et 2012

[40]. La batterie standard britannique comprend le thiuram-mix à 1 % dans la vaseline, le carba-mix à 3 % dans la vaseline (qui contient le diéthylthiocarbamate de zinc, le dibutylthiocarbamate de zinc et la 1,3-diphénylguanidine), le mercapto-mix à 2 % dans la vaseline, le mercaptobenzothiazole à 2 % dans la vaseline et la N-isopropyl-N'-phényl-4-phénylènediamine ou IPPD à 0,1 % dans la vaseline. Les autres allergènes sont testés suivant les pratiques individuelles. Les thiurames restent les allergènes les plus fréquemment incriminés avec 603 cas, suivis du carba-mix dans 219 cas, du mercapto-mix et du mercaptobenzothiazole dans 177 cas, de l'IPPD dans 84 cas, du N-(cyclohexylthio)phthalimide (retardateur de vulcanisation) dans 14 cas, de l'hexaméthylènetétramine dans 5 cas, des thiourées dans 4 cas, du diamino-diphénylméthane dans 2 cas et de la dithiodimorpholine dans 1 cas. Ils notent une diminution de l'incidence des DAC dues aux thiurames, au mercapto-mix et au mercaptobenzothiazole mais, en revanche, une augmentation du nombre de DAC au carba-mix qui contient la 1,3-diphénylguanidine. L'augmentation de la prévalence de tests positifs à la 1,3-diphénylguanidine est confirmée par plusieurs études [15, 17]. Une hypothèse évoquée serait le remplacement des gants en latex par des gants en caoutchouc synthétique [16, 53].

Les chaussures et bottes sont également une source d'exposition aux additifs du caoutchouc et l'allergène du caoutchouc le plus fréquemment incriminé dans ce cas est le MBT et ses dérivés [9, 10].

L'IPPD et ses dérivés sont plutôt des marqueurs d'allergie à des objets en caoutchouc plus lourds, à usage industriel (pneus, câbles, durites, tuyaux...) et dans l'industrie du caoutchouc [1].

## DIAGNOSTIC EN MILIEU DE TRAVAIL

### DERMATITE D'IRRITATION DE CONTACT : DIC

La DIC se localise surtout aux mains et aux poignets, plus rarement aux avant-bras si les manchettes des gants sont longues. Le port prolongé de gants en caoutchouc peut entraîner par occlusion et macération une DIC sous forme de lésions érythémato-squameuses plus ou moins crevassées rythmées par l'exposition professionnelle et localisées aux zones de contact avec le gant. Leur port prolongé plus de 2 heures par jour est considéré comme un équivalent de travail en milieu humide [54]. La poudre est un facteur aggravant la déshydratation cutanée.

### DERMATITE DE CONTACT ALLERGIQUE : DAC

Sur le plan clinique, l'aspect des DAC est très proche des DIC. Certains signes sont plutôt en faveur d'une DAC comme un prurit intense, une extension des lésions au-delà de la zone de contact, voire à distance, un aspect polymorphe associant érythème, vésicules, suintement, desquamation, croûtes. Actuellement, le diagnostic de DAC repose sur l'association d'un aspect clinique évocateur et de tests cutanés positifs et pertinents avec l'exposition du sujet.

Certains aspects sont plus spécifiques de la source et/ou de l'allergène en cause.

Dans la dermatite de contact allergique aux gants, l'atteinte des poignets au niveau du bord libre de la manchette est très évocatrice. Mais l'eczéma peut toucher toute la zone en contact avec les gants (*photo 3 p. 119*).

En cas d'allergie aux chaussures, le début de l'eczéma est souvent brutal après avoir porté des chaussures

ou des bottes neuves. Les lésions prédominent sur le dos des articulations métatarsophalangiennes, de manière généralement symétrique, et sur la partie centrale du dos du pied correspondant à la languette de la chaussure. Au niveau plantaire, il y a un respect relatif de l'arche du pied, des espaces interorteils et des plis de flexion des orteils [10].

L'allergie à l'IPPD et ses dérivés du caoutchouc noir peut donner des aspects cliniques évocateurs. Il a été décrit des aspects purpuriques aux sites de contact avec des bottes de chantier (*photo 4 p. 121*) ou une combinaison de plongée, un eczéma hyperkératosique palmaire quand l'agent responsable est un pneu, un câble ou un tuyau (*photo 5 p. 121*) et un eczéma hyperkératosique plantaire simulant un psoriasis en cas d'allergie à des bottes en caoutchouc.

Les cas d'eczéma de contact allergique avec lésions de type érythème polymorphe sont rares. Les additifs du caoutchouc sont rapportés dans un cas par Leis-Dosil et al. [55]. Les lésions associent un aspect d'eczéma et des éléments en cocarde (papule érythémateuse, urticarienne puis déprimée et violacée en son centre, avec parfois un décollement bulleux). Les lésions d'érythème polymorphe peuvent apparaître simultanément ou dans un deuxième temps, au niveau du siège de l'eczéma, puis s'étendre à distance.

### DERMATITE DE CONTACT AUX PROTÉINES (DCP) DE LATEX

L'aspect clinique est celui d'un eczéma chronique ou récurrent (lésions érythémato-squameuses, plus ou moins vésiculeuses) avec prurit, exacerbations urticariennes et/ou vésiculeuses dans les minutes suivant le contact avec l'allergène protéique. Les mains et avant-bras

sont les principales localisations. Des symptômes à type de conjonctivite, de rhinite ou d'asthme, peuvent s'y associer, en cas d'aérodispersibilité de l'allergène. La DCP s'observe surtout chez les patients atopiques ou atteints d'une DIC qui facilite la pénétration de protéines.

### URTICAIRE DE CONTACT

L'urticaire de contact est caractérisée par des papules et/ou des plaques érythémato-œdémateuses à bords nets (*photo 6 p. 123*). Il n'y a aucun signe épidermique, c'est-à-dire ni desquamation, ni croûte, ni suintement, ni fissure, en dehors de rares signes de grattage surajoutés. Le prurit est souvent intense. Le caractère immédiat de l'éruption survenant dans les minutes ou l'heure suivant le contact avec l'agent responsable (comme le port de gants en latex) et la disparition rapide en quelques heures après arrêt de ce contact laissant une peau normale sans séquelle évoquent d'emblée le diagnostic.

D'autres signes peuvent être associés : rhinite, conjonctivite, asthme, angioœdème, anaphylaxie menaçant le pronostic vital. L'interrogatoire retrouve souvent une allergie alimentaire associée, le syndrome latex-fruits. De nombreux aliments ont été incriminés, notamment avocat, banane, noisettes, kiwi, fruits de la passion, figue, châtaigne, melon, papaye... De même, il existe souvent une allergie aux pollens d'armoise et de bouleau et une allergie croisée avec le *ficus benjamina*.

### LEUCODERMIE [1]

Caractérisée par l'achromie, la leucodermie ressemble au vitiligo. Mais quelques signes orientent vers une cause chimique :

- l'association à des lésions de DAC ;
- le mode d'extension, avec un début progressif, sous formes de

petites macules discrètement hypochromiques avec coalescence graduelle ;

- la notion d'exposition à un agent dépigmentant ;
- des cas similaires chez d'autres employés de la même entreprise ;
- l'absence d'antécédents personnels ou familiaux de vitiligo.

## DIAGNOSTIC EN MILIEU SPÉCIALISÉ

### ALLERGIE IMMÉDIATE AU LATEX

Les prick-tests avec des extraits de latex ne sont actuellement plus commercialisés.

Le diagnostic doit être confirmé par la recherche *in vitro* des IgE vis-à-vis des composants allergéniques du latex rHev b (diagnostic basé sur une approche moléculaire) [56, 57]. Le test conventionnel actuellement disponible est l'ImmunoCAP k82 contenant un extrait naturel de latex enrichi en allergène recombinant rHev b 5. Les IgE contre les allergènes moléculaires peuvent être dosés de manière unitaire (dosage quantitatif) ou multiallergénique par biopuces (test de dépistage, dosage semi-quantitatif). Les allergènes du latex Hev b sont disponibles en recombinants (ImmunoCAP : rHev b 1, 3, 5, 6.02, 8 et 11), et cinq d'entre eux (rHev 1, 3, 5, 6.01 et 8) sont inclus dans le test de dépistage de l'allergie au latex, la puce ISAC (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Suède) [38]. L'EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) a publié un document faisant le point sur les allergies alimentaires et les réactions croisées immunologiques [34]. Les Hev b 5, Hev b 6.01 et Hev b 6.02 sont considérés comme les allergènes majeurs de la sensibilisation au latex, notamment chez les adultes travaillant dans le milieu de la santé. Les Hev b 1 et Hev

b 3 sont impliqués chez les patients multi-opérés (*spina bifida*). Les Hev b 2, Hev b 6.01, Hev b 6.02, Hev b 6.03, Hev b 7, Hev b 8 et Hev b 11 sont des allergènes responsables de réactions croisées dans le syndrome latex-fruits. L'Hev b 8 (profiline), protéine du cytosquelette retrouvée dans de nombreux végétaux (panallergène), est considérée comme un marqueur de sensibilisation asymptomatique au latex [57, 58]. Un autre allergène, l'Hev b 13 peut également, dans un plus faible pourcentage de cas, identifier certains cas d'allergie au latex [56].

### DERMATITE DE CONTACT ALLERGIQUE : TESTS ÉPICUTANÉS

Les tests épicutanés sont la méthode de référence pour identifier les allergènes. Ils comprennent la batterie standard européenne (BSE) recommandée par l'*European Contact Dermatitis Research Group* (ECDRG), la batterie caoutchouc et, selon l'activité professionnelle et la localisation de l'eczéma, le ou les produits suspects.

La batterie standard européenne contient un certain nombre d'allergènes du caoutchouc :

- *le thiuram-mix* qui comprend 4 composés :
  - le disulfure de tétraméthylthiurame (TMTD),
  - le monosulfure de tétraméthylthiurame (TMTM),
  - le disulfure de tétraéthylthiurame (TETD),
  - le disulfure de dipentaméthylthiurame (PTD) ;
- *le mercapto-mix* qui comprend :
  - le mercaptobenzothiazole (MBT),
  - le N-cyclohexyl-2-benzothiazylsulfénamide (CBS),
  - le morpholinylmercaptobenzothiazole (MOR),
  - et le dibenzothiazyldisulfide (MBTS) ;

↓ **Tableau V**

➤ **PROPOSITION DE BATTERIE EUROPÉENNE CAOUTCHOUC (D'APRÈS [59])**

Allergène testé	Dilution
disulfure de tétraméthylthiurame (TMTD)	1 % (vaseline)
monosulfure de tétraméthylthiurame (TMTM)	1 % (vaseline)
disulfure de tétraéthylthiurame (TETD)	1 % (vaseline)
disulfure de dipentaméthyléthiurame (PTD)	1 % (vaseline)
diéthylthiocarbamate de zinc	1 % (vaseline)
1,3- diphénylguanidine	1 % (vaseline)
2-mercaptobenzothiazole (MBT)	2 % (vaseline) (inclus dans la batterie standard européenne)
N-cyclohexyl-2-benzothiazyl-sulfénamide (CBS)	1 % (vaseline)
morpholinylmercaptobenzothiazole (MOR)	1 % (vaseline)
dibenzothiazyldisulfide (MBTS)	1 % (vaseline)
dibutylthiourée (DBTU)	1 % (vaseline)
diéthylthiourée (DETU)	1 % (vaseline)
diphénylthiourée (DPTU)	1 % (vaseline)
N'-isopropyl-N'-phényl-PPD (IPPD)	0,1 % (vaseline)
N'-phényl-N'-cyclohexyl-PPD (CPPD)	1 % (vaseline)
N,N'-diphényl-PPD (DPPD)	1 % (vaseline)
N,N-di-beta-naphtyl-4-PPD	1 % (vaseline)
N-(cyclohexylthio)phthalimide	0,5 % (vaseline)
gants du patient	tels quels (tester les 2 faces)

● *le mercaptobenzothiazole* seul : alors que le MBT est testé à 0,5 % dans le mercapto-mix, il est testé seul à 2 % ;

● *L'IPPD* : même s'il existe des réactions croisées entre IPPD et PPD, la PPD n'est pas un très bon détecteur d'allergie aux antioxydants de la famille de l'IPPD.

Warburton et al. recommandent en 2017 une batterie européenne caoutchouc réactualisée [59] comprenant les allergènes actuels et prouvés (**tableau V**). Ils proposent également une 2<sup>e</sup> batterie complémentaire comprenant des allergènes plus rarement incriminés ou en cours d'évaluation, à mettre en œuvre dans des services explorant l'allergie professionnelle (**tableau VI**).

Il est important de tester l'objet en caoutchouc suspect, car de nouveaux allergènes sont régulièrement introduits sur le marché industriel : patch-tests avec les gants portés (fragments de gants testés tels quels, face interne et face externe) ou des morceaux de chaussures. Les morceaux doivent avoir une taille suffisante pour éviter les faux négatifs.

## PRÉVENTION

### PRÉVENTION TECHNIQUE

#### ● **Collective**

La prévention collective est indispensable et doit être envisagée avant toute mesure de prévention individuelle.

La démarche d'évaluation des risques comprend notamment l'identification des agents irritants et des allergènes susceptibles d'entrer en contact avec la peau.

#### Prévention de l'allergie aux protéines de latex

L'éviction de l'exposition aux protéines allergisantes de latex par

↓ **Tableau VI**

➤ **ALLERGÈNES DE LA BATTERIE CAOUTCHOUC SUPPLÉMENTAIRE DANS UN OBJECTIF DE SURVEILLANCE ET D'ÉVALUATION (D'APRÈS [59])**

Allergène testé	Dilution
N-phényl-2-naphthylamine	1 % (vaseline)
4,4'-diaminodiphénylméthane	0,5 % (vaseline)
Méthénamine	1 ou 2 % (vaseline)
Chlorure de cétalpyridinium	0,1 % (vaseline)
Dihydrochlorure d'éthylènediamine	1 % (vaseline)
4-tert-butylcatéchol	0,25 % (vaseline)

l'implémentation de gants en latex non poudrés, et à faible teneur en protéines, et la substitution par des gants en caoutchouc synthétique a entraîné une réduction considérable de la sensibilisation aux protéines du latex. Plusieurs méthodes sont utilisées pour ré-

duire la quantité de protéines allergisantes du latex d'hévéa. Ce sont l'utilisation de latex de caoutchouc naturel déprotéiné et purifié (adjonction d'enzymes protéolytiques et/ou de surfactants), la chloration et, surtout, le lavage post-traitement à haute température [4].

La présence de latex doit être mentionnée sur l'emballage.

Il est important d'informer tous les spécialistes du secteur de la santé des risques liés à l'allergie au latex et développer, dans les hôpitaux et les services de santé, un environnement sans latex.

Dans le secteur de la santé, les gants en latex peuvent être remplacés par des gants en caoutchouc synthétique notamment polyisoprène synthétique, nitrile (NBR), styrène-butadiène (SBR), styrène-éthylène-butadiène (SEBR). L'utilisation de gants sans latex est également à promouvoir dans de nombreux autres secteurs professionnels tels la coiffure, l'agroalimentaire, le nettoyage, la construction...

Il est à noter que certains gants en plastique ou en caoutchouc synthétique peuvent être doublés d'une couche de latex.

#### Prévention de l'allergie aux accélérateurs de vulcanisation du caoutchouc

Les gants thermoplastiques (en PVC, polyuréthane ou polyéthylène) ne contiennent pas d'accélérateurs de vulcanisation mais les qualités d'élasticité, de confort et de protection mécanique sont inférieures aux gants en caoutchouc.

Il est actuellement possible de fabriquer des gants en caoutchouc à usage unique sans accélérateurs de vulcanisation connus pour être sensibilisants. La norme européenne sur les gants médicaux à usage unique EN 455-3 a été révisée en 2015. Une mention spécifique a été rajoutée au sous-paragraphe 4.2 Substances chimiques : « *les fabricants ne peuvent déclarer l'absence d'une substance que si cette substance n'a pas été utilisée tout au long du procédé de fabrication* ». Ceci implique que, pour les gants médicaux revendiquant le marquage sans accélérateurs de vulcanisation (*accele-*

*rator-free*), aucun accélérateur listé comme tel ne doit être utilisé dans la fabrication du gant. Ces gants ne doivent normalement pas contenir les accélérateurs sensibilisants connus de la famille des thiurames, dithiocarbamates, guanidines et thiourées. Différents matériaux peuvent être utilisés : polychloroprène, nitrile, polyisoprène, caoutchouc styrène-butadiène [1, 60].

En parallèle, l'organisation des postes de travail ou du processus pour limiter voire supprimer les manipulations qui nécessitent le port des gants doit être étudiée.

#### ● Individuelle

La lutte contre les facteurs irritants, notamment la réduction du temps de travail en milieu humide, est capitale, l'altération de la barrière cutanée favorisant la pénétration des allergènes et la sensibilisation. Au niveau des mains, le programme d'éducation pour prévenir les dermatites de contact d'irritation comprend les mesures suivantes [61] :

→ se laver les mains à l'eau tiède, en évitant l'eau chaude qui aggrave l'irritation cutanée ; bien rincer et sécher les mains ;

→ porter des gants de protection pour les tâches en milieu humide. Les gants doivent être intacts, propres et secs à l'intérieur. Ils doivent être portés sur des périodes aussi courtes que possible. En cas de port prolongé de gants, il est nécessaire, si l'activité professionnelle le permet, de porter des gants en coton (à changer régulièrement) pour lutter contre la sudation ;

→ ne pas porter des bagues sur le lieu de travail (les irritants peuvent être piégés sous la bague et favoriser ainsi la dermatite de contact d'irritation) ;

→ utiliser des désinfectants selon les recommandations sur le lieu de travail ;

→ appliquer des émollients sur les mains avant, pendant et après le travail, riches en lipides et sans parfum, avec des conservateurs ayant le plus faible potentiel sensibilisant (ce sont des cosmétiques, la composition est donc facilement accessible sur l'emballage des produits), en insistant sur les espaces interdigitaux, la pulpe des doigts et le dos des mains ;

→ étendre la prévention de la dermatite de contact aux tâches domestiques (port de gants pour le nettoyage de la vaisselle, les tâches ménagères, le bricolage exposant à des irritants et l'entretien de la voiture).

#### PRÉVENTION MÉDICALE

Les deux facteurs essentiels sont la réduction maximale du contact cutané avec les irritants et l'éviction complète du contact cutané avec les allergènes auxquels le sujet est sensibilisé.

Le sujet atopique (dermatite atopique active ou antécédents) doit être particulièrement informé sur sa plus grande susceptibilité aux irritants du fait d'anomalies de la barrière cutanée et du risque accru de sensibilisation aux protéines d'origine animale ou végétale. Il doit bénéficier d'un suivi individuel renforcé.

Il n'existe pas de traitement entraînant une guérison définitive de l'allergie au latex. Chez les sujets allergiques au latex, l'éviction de tout contact cutané, respiratoire muqueux et parentéral est essentiel. Le patient doit :

- porter une carte d'allergie au latex ;
- prévenir de son allergie tout personnel soignant ainsi que son entourage ;
- utiliser des gants sans latex.

En cas de diagnostic de dermatite de contact allergique, il est utile de donner au patient une liste des

principales sources d'exposition à l'allergène.

En cas d'allergie aux additifs des gants de caoutchouc, peuvent être conseillés, selon la profession et la protection nécessaire, des gants à usage unique sans accélérateurs de vulcanisation (*accelerator-free*) [1, 4, 59].

## RÉPARATION

Les « affections professionnelles de mécanisme allergique provoquées par les protéines du latex (ou caoutchouc naturel) » peuvent être prises en charge au titre du tableau n° 95 des maladies professionnelles du régime général de la Sécurité sociale. Les lésions eczématiformes de mécanisme allergique peuvent être prises en charge au titre du tableau n° 65 « Lésions eczématiformes de mécanisme allergique » du régime général de la Sécurité sociale, pour

les substances suivantes :

- mercaptobenzothiazole ;
- sulfure de tétraméthylthiurame ;
- IPPD et ses dérivés ;
- dithiocarbamates ;
- dérivés de la thiourée.

Les dermatites irritatives et les lésions eczématiformes peuvent être prises en charge au titre du tableau n° 15 bis « Affections de mécanisme allergique provoquées par les amines aromatiques, leurs sels et leurs dérivés notamment hydroxylés, halogénés, nitrés, nitrosés, sulfonés et les produits qui en contiennent à l'état libre ».

Au régime agricole, les lésions eczématiformes de mécanisme allergique sont prises en charge au titre du tableau n° 44 « Affections cutanées et muqueuses professionnelles de mécanismes allergiques », quel que soit le produit manipulé dans l'activité professionnelle.

## POINTS À RETENIR

- **L'allergie d'origine professionnelle au caoutchouc, surtout provoquée par les gants, est fréquente.**
- **Le personnel de santé est particulièrement exposé.**
- **Deux types d'agents sensibilisants sont à distinguer :**
  - les protéines du latex présentes uniquement dans le caoutchouc naturel et responsables de manifestations d'hypersensibilité immédiate potentiellement graves ;
  - les additifs du caoutchouc, en particulier les accélérateurs de vulcanisation et les antioxydants de la famille de la paraphénylènediamine (PPD), qui entraînent essentiellement des dermatites de contact allergiques.
- **La prévention repose sur la réduction de l'utilisation du latex et/ou de sa teneur en protéines allergisantes, le port de gants en caoutchouc sans ou avec la plus faible teneur en additifs du caoutchouc sensibilisants.**

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 | CRÉPY MN, BELSITO D - Rubber. In: RUSTEMEYER T, ELSNER P, JOHN SM, MAIBACH HI (Eds) - Kanerva's occupational dermatology. 2<sup>e</sup> édition. Heidelberg : Springer-Verlag ; 2012 : 989-1011, 2019 p.
- 2 | BERTHELOT K, LECOMTE S, ESTEVEZ Y, PERUCH F - Hevea brasiliensis REF (Hev b 1) and SRPP (Hev b 3): An overview on rubber particle proteins. *Biochimie*. 2014 ; 106 : 1-9.
- 3 | PATRASCU C - Caoutchouc vulcanisé et gants. In: Progrès en dermato-allergologie. Tome 25. Paris, 2019. Montrouge : John Libbey Eurotext ; 2019 : 4 p. (328 p.).
- 4 | CRÉPY MN - Rubber: new allergens and preventive measures. *Eur J Dermatol*. 2016 ; 26 (6) : 523-30.
- 5 | CREYTENS K, SWEVERS A, DE HAES P, GOOSSENS A - Airborne allergic contact dermatitis caused by disulfiram. *Contact Dermatitit*. 2015 ; 72 (6) : 405-07.
- 6 | PFÖHLER C, KÖRNER R, MÜLLER CS, VOGT T - Occupational allergic contact dermatitis of the ears caused by thiurams in a headset. *Contact Dermatitit*. 2011 ; 65 (4) : 242-43.
- 7 | GEIER J, LESSMANN H, UTER W, SCHNUCH A - Occupational rubber glove allergy : results of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK), 1995-2001. *Contact Dermatitit*. 2003 ; 48 (1) : 39-44.
- 8 | HANSSON C, PONTÉN A, SVEDMAN C, BERGENDORFF O - Reaction profile in patch testing with allergens formed during vulcanization of rubber. *Contact Dermatitit*. 2014 ; 70 (5) : 300-08.
- 9 | MANCUSO G, REGGIANI M, BERDONDINI RM - Occupational dermatitis in shoemakers. *Contact Dermatitit*. 1996 ; 34 (1) : 17-22.
- 10 | SHACKELFORD KE, BELSITO DV - The etiology of allergic-appearing foot dermatitis: a 5-year retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2002 ; 47 (5) : 715-21.
- 11 | LANDECK L, UTER W, JOHN SM - Patch test characteristics of patients referred for suspected contact allergy of the feet. Retrospective 10-year cross-sectional study of the IVDK data. *Contact Dermatitit*. 2012 ; 66 (5) : 271-78.
- 12 | MUNK R, SASSEVILLE D, SIEGEL PD, LAW BF ET AL. - Thiurams in shoe contact dermatitis. A case series. *Contact Dermatitit*. 2013 ; 68 (3) : 185-87.
- 13 | GEIER J, LESSMANN H, MAHLER V, POHRT U ET AL. - Occupational contact allergy caused by rubber gloves. Nothing has changed. *Contact Dermatitit*. 2012 ; 67 (3) : 149-56.
- 14 | BAECK M, CAWET B, TENNSTEDT D, GOOSSENS A - Allergic contact dermatitis caused by latex (natural rubber)-free gloves in healthcare workers. *Contact Dermatitit*. 2013 ; 68 (1) : 54-55.
- 15 | DEJONCKHEERE G, HERMAN A, BAECK M - Allergic contact dermatitis caused by synthetic rubber gloves in healthcare workers: Sensitization to 1,3-diphenylguanidine is common. *Contact Dermatitit*. 2019 ; 81 (3) : 167-73.
- 16 | PONTÉN A, HAMNERIUS N, BRUZE M, HANSSON C ET AL. - Occupational allergic contact dermatitis caused by sterile non-latex protective gloves: clinical investigation and chemical analyses. *Contact Dermatitit*. 2013 ; 68 (2) : 103-10.
- 17 | HAMNERIUS N, SVEDMAN C, BERGENDORFF O, BJÖRK J ET AL. - Hand eczema and occupational contact allergies in healthcare workers with a focus on rubber additives. *Contact Dermatitit*. 2018 ; 79 (3) : 149-56.
- 18 | DAHLIN J, BERGENDORFF O, VINDENES HK, HINDSÉN M ET AL. - Triphenylguanidine, a new (old?) rubber accelerator detected in surgical gloves that may cause allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitit*. 2014 ; 71 (4) : 242-46.
- 19 | HAMNERIUS N, PONTÉN A, PERSSON C, BERGENDORFF O - Factors influencing the skin exposure to diphenylguanidine in surgical gloves. *Contact Dermatitit*. 2014 ; 70 (Suppl 1) : 59-60.
- 20 | HAMNERIUS N, PONTÉN A, BJÖRK J, PERSSON C ET AL. - Skin exposure to the rubber accelerator diphenylguanidine in medical gloves. An experimental study. *Contact Dermatitit*. 2019 ; 81 (1) : 9-16.
- 21 | RAMZY AG, HAGVALL L, PEI MN, SAMUELSSON K ET AL. - Investigation of diethylthiourea and ethyl isothiocyanate as potent skin allergens in chloroprene rubber. *Contact Dermatitit*. 2015 ; 72 (3) : 139-46.
- 22 | SAMUELSSON K, BERGSTRÖM MA, JONSSON CA, WESTMAN G ET AL. - Diphenylthiourea, a common rubber chemical, is bioactivated to potent skin sensitizers. *Chem Res Toxicol*. 2011 ; 24 (1) : 35-44.
- 23 | POREAUX C, PENVEN E, LANGLOIS E, PARIS C ET AL. - Occupational contact dermatitis at the zoo. *Contact Dermatitit*. 2014 ; 70 (Suppl 1) : 51.
- 24 | GHYS K, GOOSSENS A - Diethylthiourea, also a contact allergen in a young sporty child. *Contact Dermatitit*. 2014 ; 70 (Suppl 1) : 91.
- 25 | LIIPPO J, ACKERMANN L, LAMMINTAUSTA K - Occupational allergic contact dermatitis caused by diethylthiourea in a neoprene handle of a cleaning trolley. *Contact Dermatitit*. 2011 ; 64 (6) : 359-60.
- 26 | GAUDEZ C, FERRIER LE BOUEDEC MC, FONTANA L, GARDE G ET AL. - Eczéma de contact aux molécules appartenant à la famille de la praphénylènediamine dans le domaine professionnel. *Ann Dermatol Vénérol*. 2002 ; 129 (5 Pt 1) : 751-56.
- 27 | NISHIOKA K, MURATA M, ISHIKAWA T, KANIWA M - Contact dermatitis due to rubber boots worn by Japanese farmers, with special attention to 6-ethoxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline (ETMDQ) sensitivity. *Contact Dermatitit*. 1996 ; 35 (4) : 241-45.
- 28 | RICH P, BELOZER ML, NORRIS P, STORRS FJ - Allergic contact dermatitis to two antioxidants in latex gloves: 4,4'-thiobis(6-tert-butyl-metacresol) (Lowinox 44S36) and butylhydroxyanisole. Allergen alternatives for glove-allergic patients. *J Am Acad Dermatol*. 1991 ; 24 (1) : 37-43.
- 29 | RECKLING C, SHERAZ A, ENGFELDT M, BRUZE M - Occupational nitrile glove allergy to Pigment Blue 15. *Br J Dermatol*. 2014 ; 171 (Suppl 1) : 132.
- 30 | BENTON EC, WHITE IR, MCFADDEN JP - Allergic contact dermatitis to methyl hydroxystearate in a rubber respirator. *Contact Dermatitit*. 2012 ; 67 (4) : 238-39.

- 31 | VANDEN BROECKE K, ZIMERSON E, BRUZE M, GOOSSENS A - Severe allergic contact dermatitis caused by a rubber glove coated with a moisturizer. *Contact Dermatitis*. 2014 ; 71 (2) : 117-19.
- 32 | PONTÉN A - Formaldehyde in reusable protective gloves. *Contact Dermatitis*. 2006 ; 54 (5) : 268-71.
- 33 | OHATA C, YONEDA M - Allergic contact dermatitis due to dazomet absorbed by agricultural rubber boots. *Acta Derm-Venereol*. 2013 ; 93 (1) : 81-82.
- 34 | WERFEL T, ASERO R, BALLMER-WEBER BK, BEYER K ET AL. - Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy*. 2015 ; 70 (9) : 1079-90.
- 35 | BELSITO DV - Contact urticaria caused by rubber. Analysis of seven cases. *Dermatol Clin*. 1990 ; 8 (1) : 61-66.
- 36 | BREHLER R - Contact urticaria caused by latex-free nitrile gloves. *Contact Dermatitis*. 1996 ; 34 (4) : 296.
- 37 | HEESE A, VAN HINTZENSTERN J, PETERS KP, KOCH HU ET AL. - Allergic and irritant reactions to rubber gloves in medical health services. Spectrum, diagnostic approach, and therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1991 ; 25 (5 Pt 1) : 831-39.
- 38 | RAULF M - Current state of occupational latex allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020 ; 20 (2) : 112-16.
- 39 | PALOSUO T, ANTONIADOU I, GOTTRUP F, PHILLIPS P - Latex medical gloves: time for a reappraisal. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011 ; 156 (3) : 234-46.
- 40 | WARBURTON KL, URWIN R, CARDER M, TURNER S ET AL. - UK rates of occupational skin disease attributed to rubber accelerators, 1996–2012. *Contact Dermatitis*. 2015 ; 72 (5) : 305-11.
- 41 | BLAABJERG MS, ANDERSEN KE, BINDSLEV-JENSEN C, MORTZ CG - Decrease in the rate of sensitization and clinical allergy to natural rubber latex. *Contact Dermatitis*. 2015 ; 73 (1) : 21-28.
- 42 | STOCKS SJ, McNAMEE R, TURNER S, CARDER M ET AL. - Assessing the impact of national level interventions on workplace respiratory disease in the UK: part 1. Changes in workplace exposure legislation and market forces. *Occup Environ Med*. 2013 ; 70 (7) : 476-82.
- 43 | DIEPGEN TL, OFENLOCH RF, BRUZE M, BERTUCCIO P ET AL. - Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *Br J Dermatol*. 2016 ; 174 (2) : 319-29.
- 44 | CARØE TK, EBBEHØJ N, AGNER T - A survey of exposures related to recognized occupational contact dermatitis in Denmark in 2010. *Contact Dermatitis*. 2014 ; 70 (1) : 56-62.
- 45 | CLEMMENSEN KK, CARØE TK, THOMSEN SF, EBBEHØJ NE ET AL. - Two-year follow-up survey of patients with allergic contact dermatitis from an occupational cohort: is the prognosis dependent on the omnipresence of the allergen? *Br J Dermatol*. 2014 ; 170 (5) : 1100-05.
- 46 | PESONEN M, JOLANKI R, LARESE FILON F, WILKINSON M ET AL. - Patch test results of the European baseline series among patients with occupational contact dermatitis across Europe. Analyses of the European Surveillance System on Contact Allergy network, 2002-2010. *Contact Dermatitis*. 2015 ; 72 (3) : 154-63.
- 47 | CONDÉ-SALAZAR L, GUIMARAENS D, VILLEGAS C, ROMERO A ET AL. - Occupational allergic contact dermatitis in construction workers. *Contact Dermatitis*. 1995 ; 33 (4) : 226-30.
- 48 | ARMSTRONG DK, JONES AB, SMITH HR, ROSS JS ET AL. - Occupational sensitization to p-phenylenediamine: A 17-year review. *Contact Dermatitis*. 1999 ; 41 (6) : 348-49.
- 49 | ROED-PETERSEN J, HJORTH N, JORDAN WP, BOURLAS M - Postsorters' rubber fingerstall dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1977 ; 3 (3) : 143-47.
- 50 | BHARGAVA K, WHITE IR, WHITE JM - Thiuram patch test positivity 1980-2006: incidence is now falling. *Contact Dermatitis*. 2009 ; 60 (4) : 222-23.
- 51 | UTER W, HEGEWALD J, PFAHLBERG A, LESSMANN H ET AL. - Contact allergy to thiurams: multifactorial analysis of clinical surveillance data collected by the IVDK network. *Int Arch Occup Environ Health*. 2010 ; 83 (6) : 675-81.
- 52 | KNUDSEN B, LERBAEK A, JOHANSEN JD, MENNÉ T - Reduction in the frequency of sensitization to thiurams. A result of legislation? *Contact Dermatitis*. 2006 ; 54 (3) : 170-71.
- 53 | CAO LY, TAYLOR JS, SOOD A, MURRAY D ET AL. - Allergic contact dermatitis to synthetic rubber gloves: changing trends in patch test reactions to accelerators. *Arch Dermatol*. 2010 ; 146 (9) : 1001-07.
- 54 | FARTASCH M - Hautschutz. Von der TRGS 401 bis zur Leitlinie "Berufliche Hautmittel". *Hautarzt*. 2009 ; 60 (9) : 702-07.
- 55 | LEIS-DOSIL VM, CAMPOS-DOMÍNGUEZ M, ZAMBERK-MAJLIS PE, SUÁREZ-FERNÁNDEZ RM ET AL. - Erythema multiforme-like eruption due to carbamates and thiuram. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2006 ; 34 (3) : 121-24.
- 56 | EBO DG, HAGENDORENS MM, DE KNOP KJ, VERWEIJ MM ET AL. - Component-resolved diagnosis from latex allergy by microarray. *Clin Exp Allergy*. 2010 ; 40 (2) : 348-58.
- 57 | LUENGO O, CARDONA V - Component resolved diagnosis: when should it be used? *Clin Transl Allergy*. 2014 ; 4 : 28.
- 58 | QUERCIA O, STEFANINI GF, SCARDOVI A, ASERO R - Patients monosensitized to Hev b 8 (Hevea brasiliensis latex profilin) may safely undergo major surgery in a normal (non-latex safe) environment. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2009 ; 41 (4) : 112-16.
- 59 | WARBURTON KL, UTER W, GEIER J, SPIEWAK R ET AL. - Patch testing with rubber series in Europe: a critical review and recommendation. *Contact Dermatitis*. 2017 ; 76 (4) : 195-203.
- 60 | CRÉPY MN, LECUEN J, RATOUR-BIGOT C, STOCKS J ET AL. - Accelerator-free gloves as alternatives in cases of glove allergy in healthcare workers. *Contact Dermatitis*. 2018 ; 78 (1) : 28-32.
- 61 | AGNER T, HELD E - Skin protection programmes. *Contact Dermatitis*. 2002 ; 47 (5) : 253-56.