

Identifier les sensibilisants chimiques: apport d'un modèle cellulaire pour l'évaluation des risques en santé au travail

AUTEURS:

M. Mourot, A. Coiscaud, J. Mathiot, S. Muller, S. Jacquenet, F. Battais.

Département Toxicologie et biométrie, INRS

EN RÉSUMÉ

Certaines substances chimiques peuvent induire des allergies qu'il est essentiel de prévenir. Chaque année, de nouvelles substances apparaissent sur le marché, entraînant des expositions pour les salariés. Il est donc nécessaire de disposer de méthodes fiables permettant de prédire le potentiel de sensibilisation respiratoire ou cutanée de ces substances. Cet article présente les résultats issus d'une méthode de culture de cellules dendritiques, dite BMDC, utilisée pour prédire le potentiel de sensibilisation des substances chimiques. Cette méthode a permis d'étudier les effets sensibilisants de plusieurs familles de substances chimiques rencontrées en milieu professionnel, telles que les substituts du bisphénol A (BPA), les biocides ou encore les mycotoxines.

MOTS CLÉS

Allergie / Produit chimique / Méthodologie / Bisphénol / Mycotoxine / Eczéma / Eau de Javel

LES ALLERGIES PROVOQUÉES PAR LES SUBSTANCES CHIMIQUES EN MILIEU PROFESSIONNEL

En contexte professionnel, les salariés sont exposés à des substances chimiques, certaines pouvant provoquer le développement de maladies allergiques. Ces allergies peuvent s'exprimer sous forme de symptômes cutanés (il s'agit de la dermatite de contact allergique ou de l'urticaire) ou sous forme de symptômes respiratoires (il s'agit de l'asthme ou de la rhinite allergiques).

Ces maladies affectent le devenir professionnel des salariés concernés. Les données épidémiologiques suggèrent que 9 à 25 % des cas d'asthme déclarés sont en relation avec une exposition professionnelle [1] et la dermatite de contact allergique représente 20 % des maladies professionnelles cutanées [2].

Parmi les principales substances responsables de dermatite de contact allergique professionnelle, peuvent être cités les métaux, les allergènes contenus dans les produits utilisés en coiffure ainsi que divers biocides. Les métiers les plus concernés diffèrent selon le sexe : chez les femmes, les métiers de la coiffure, du soin ou du nettoyage sont les plus concernés, tandis que chez les hommes, ce sont surtout les maçons et les mécaniciens. Pour l'asthme d'origine professionnelle, les agents incriminés relèvent majoritairement des produits d'entretien, suivis par les poussières de farine et par les produits de coiffure, notamment les persulfates alcalins. Là encore, l'exposition varie selon les professions : chez les femmes, les métiers du nettoyage et de la coiffure sont les plus touchés ; chez les hommes, ce sont principalement les boulangers-pâtisseries [3]. Il s'agit donc d'un risque professionnel majeur et la mise en place de mesures de prévention

Identifier les sensibilisants chimiques: apport d'un modèle cellulaire pour l'évaluation des risques en santé au travail

au poste de travail est indispensable. Si l'évaluation des risques met en évidence un risque d'exposition à un agent sensibilisant, ce risque doit être supprimé. À défaut, lorsque cela est techniquement possible, la substitution du produit ou du procédé exposant par un produit ou un procédé non dangereux ou moins dangereux doit être recherchée. Lorsque ni la suppression, ni la substitution des agents sensibilisants n'est possible, les mesures de prévention collectives doivent permettre de réduire le risque au niveau le plus faible. En complément des mesures de protection collective, des équipements de protection individuelle (EPI) doivent être portés par les opérateurs si un risque résiduel a été mis en évidence [3].

LES MÉCANISMES IMMUNOLOGIQUES DE LA SENSIBILISATION CUTANÉE

La voie impliquée dans la sensibilisation cutanée (AOP, *adverse outcome pathway* ou voie de l'effet néfaste) comprend différentes étapes, depuis l'événement moléculaire initiateur jusqu'aux manifestations cliniques allergiques, en passant par plusieurs événements clés ou *key events* (KE) (figure 1) [4]. Brièvement, la liaison covalente d'un haptène¹ avec les protéines de la peau (événement moléculaire initiateur : KE1) induit l'activation (voie antioxydante par exemple) des kératinocytes qui sont les principales cellules constituant la barrière épithéliale de la peau et l'émission de signaux de dangers (KE2) qui induisent à leur tour le recrutement et la maturation des cellules dendritiques locales (KE3);

1. Un haptène est une substance de faible poids moléculaire (< 1000 daltons), qui en se liant avec une molécule peptidique ou polysaccharidique, devient un allergène capable d'induire une réponse immunitaire. Ce phénomène de liaison est appelé «hapténisation».

ces dernières vont ensuite migrer dans les ganglions lymphatiques drainant le site d'exposition pour présenter le peptide antigénique, associé aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), aux lymphocytes T (LT) afin de les activer (KE4). Le premier contact avec l'allergène menant à la prolifération et à l'activation des LT est l'étape de sensibilisation. Une fois les LT activés, l'apparition des symptômes cliniques de l'allergie se fera à l'occasion de contacts ultérieurs avec le même allergène.

LES OUTILS À DISPOSITION POUR ÉVALUER LE DANGER

L'AOP décrite ci-dessus fournit le cadre scientifique des lignes directrices de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) et clarifie

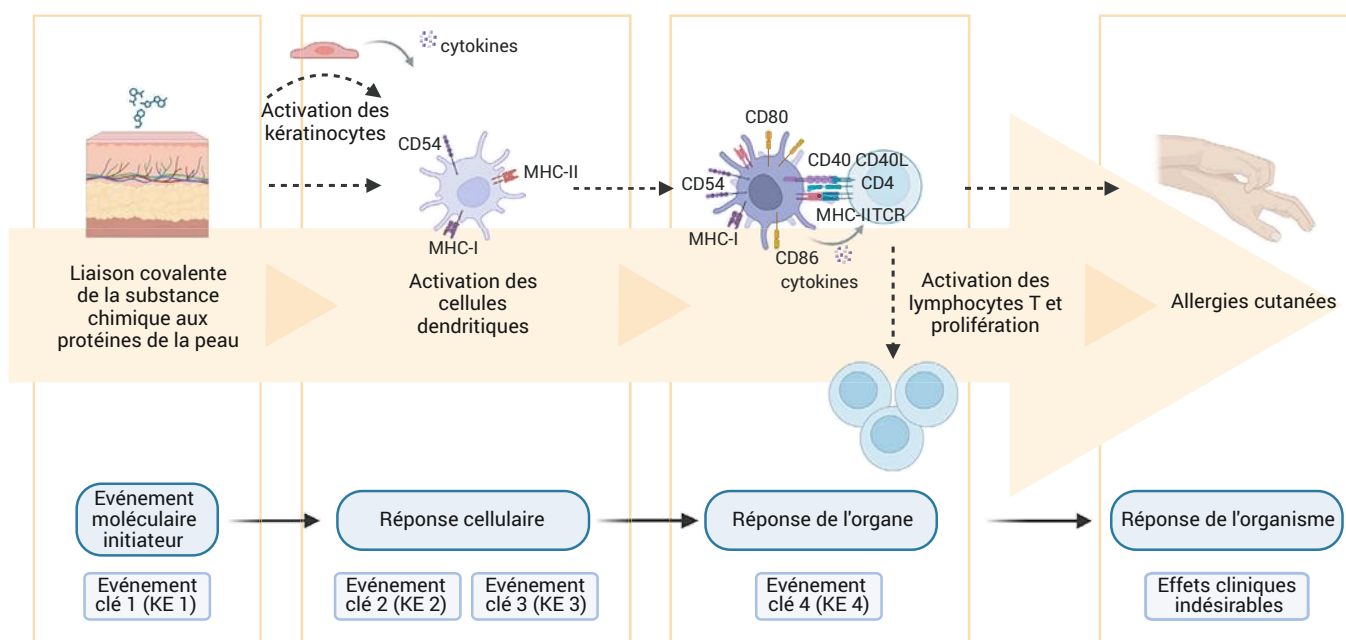


Figure 1: Événements clés menant au développement de la sensibilisation cutanée (figure créée par l'auteur dans BioRender)

la logique des tests existants et la nature des signaux obtenus ; elle aide à interpréter leur signification toxicologique afin de hiérarchiser les substances et orienter les mesures de maîtrise du risque.

Traditionnellement, la sensibilisation allergique aux produits chimiques a été évaluée sur des animaux de laboratoire. Le modèle LLNA (*local lymph node assay* ou essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques) mesure la prolifération des cellules ganglionnaires chez des souris exposées aux substances chimiques. Ce modèle fait l'objet de la ligne directrice 429 de l'OCDE et concerne le KE4 [5].

Depuis une dizaine d'années et suite à la réglementation européenne relative à l'utilisation des animaux à des fins expérimentales [6], plusieurs modèles alternatifs non animaux ont été développés et validés pour l'évaluation du danger relatif aux sensibilisants chimiques. Ces méthodes couvrent les différents KE de l'AOP de la sensibilisation cutanée (*figure 1, tableau I, page suivante*) :

- des essais *in chemico* quantifient la réactivité des substances chimiques envers des peptides, indicateur robuste du mécanisme d'hapténisation (KE1) ;

- des méthodes cellulaires utilisant des kératinocytes permettent d'évaluer l'activation précoce de ces cellules *via* l'induction de la voie antioxydante (KE2) ;

- des tests utilisant des cellules myéloïdes animales ou humaines mesurent l'expression de marqueurs présents à la surface des cellules, tels que CD86² ou CD54, ou encore l'expression d'un panel de gènes fournissant une indication directe de l'activation immunologique des cellules dendritiques (KE3).

L'OCDE recommande désormais les approches qui combinent ces

essais (KE1, KE2 et KE3) (ligne directrice 497), afin d'améliorer la précision de l'identification du danger tout en limitant le recours à l'animal.

L'identification précoce des substances sensibilisantes est essentielle pour prévenir la survenue de maladies professionnelles allergiques et les méthodes alternatives aux tests sur animaux se multiplient. Elles n'évaluent souvent qu'une partie des mécanismes conduisant à la sensibilisation cutanée. Dans ce contexte, l'INRS a développé le test BMDC (*bone marrow derived dendritic cells* ou cellules dendritiques dérivées de la moelle osseuse) qui apparaît comme un outil particulièrement robuste pour prédire le potentiel sensibilisant des substances chimiques en tant que méthode individuelle.

LE MODÈLE BMDC : UN TEST CENTRÉ SUR L'ACTIVATION DES CELLULES DENDRITIQUES

LE PRINCIPE DE CE MODÈLE ET SON INTERPRÉTATION

Le modèle BMDC repose sur la mesure de marqueurs d'activation à la surface de cellules dendritiques dérivées de moelle osseuse de souris exposées à des substances chimiques. Ces cellules ont l'avantage d'être faciles à obtenir et d'avoir un phénotype homogène. Elles conduisent à des résultats reproductibles tout en réduisant le nombre d'animaux utilisés par rapport au modèle LLNA. Le modèle BMDC permet d'évaluer le KE3 de l'AOP de la sensibilisation cutanée. Brièvement, les cellules sont exposées à une gamme de concentration croissante et sub-cytotoxique

(< 25 % de cytotoxicité) de la substance chimique d'intérêt, puis l'expression de récepteurs de surface (CD80, CD86, CD40, CD54, CMH-I et CMH-II), marqueurs de l'activation des cellules dendritiques, est mesurée par cytométrie en flux. Un index de stimulation (SI) de 2, traduisant un doublement de l'expression de chacun des marqueurs sur les cellules exposées par rapport aux cellules non exposées, indique un potentiel de sensibilisation de la substance testée. La concentration effective permettant d'induire le doublement de l'expression de ces marqueurs, notée EC2, est ensuite calculée pour chaque substance. La valeur de cette EC2 permet de classer les substances selon cinq catégories en fonction de leur potentiel de sensibilisation cutanée :

- sensibilisant extrême :
EC2 ≤ 10 μM ;
- sensibilisant fort :
10 μM < EC2 ≤ 120 μM ;
- sensibilisant modéré :
120 μM < EC2 ≤ 550 μM ;
- sensibilisant faible :
550 μM < EC2 ≤ 8500 μM ;
- non sensibilisant :
EC2 ≥ 8500 μM.

La sécrétion de cytokines inflammatoires par les cellules est également mesurée afin d'évaluer l'état fonctionnel de ces dernières. Ainsi, les taux des cytokines CCL2³, CCL3, CCL4 et CCL5 sont mesurés par cytométrie dans les milieux de culture des BMDC exposées à la concentration maximale testée de chaque produit chimique.

DES PERFORMANCES SUPÉRIEURES OU ÉQUIVALENTES AUX MODÈLES VALIDÉS PAR L'OCDE

Dans une étude récente, portant sur plus de 120 substances

3. CCL2 :
Chemokine
(C-C motif)
ligand 2 ou
chimiokine
ligand 2
du motif C-C

2. CD pour classe
de différenciation

Identifier les sensibilisants chimiques: apport d'un modèle cellulaire pour l'évaluation des risques en santé au travail

↓ Tableau I

➤ MODÈLES PRÉDICTIONNELS NON ANIMAUX RETENUS DANS LA LIGNE DIRECTRICE 497 DE L'OCDE ET VALIDÉS POUR ÉVALUER LA SENSIBILISATION CUTANÉE

Modèles prédictifs retenus dans la ligne directrice n°497 de l'OCDE	Acronyme ou nom	Nom du test en anglais	Nom du test en français	Événement clé (KE) ciblé	Description du KE ciblé
442C	DPRA	<i>Direct Peptide Reactivity Assay</i>	Essai de réactivité directe à des peptides	KE1	Liaison covalente de la substance chimique aux protéines de la peau
442C	ADRA	<i>Amino acid Derivative Reactivity Assay</i>	Essai de réactivité à des dérivés d'acides aminés	KE1	Liaison covalente de la substance chimique aux protéines de la peau
442C	kDPRA	<i>kinetic Direct Peptide Reactivity Assay</i>	Essai cinétique de réactivité directe à des peptides	KE1	Liaison covalente de la substance chimique aux protéines de la peau
442D	KeratiNoSens™		Essai d'activité de la luciférase sous contrôle de l'élément de réponse anti-oxydant ARE dans une lignée de kératinocytes humains	KE2	Activation des kératinocytes <i>via</i> la voie ARE-Nrf2
442D	LuSens		Essai d'activité de la luciférase sous contrôle de l'élément de réponse anti-oxydant ARE dans une lignée de kératinocytes humains	KE2	Activation des kératinocytes <i>via</i> la voie ARE-Nrf2
442E	h-CLAT	<i>Human Cell Line Activation Test</i>	Essai d'activation cellulaire de la lignée myéloïde humaine THP-1	KE3	Activation des cellules dendritiques
442E	U-SENS™	<i>U937 cell line activation Test</i>	Essai d'activation cellulaire de la lignée myéloïde humaine U937	KE3	Activation des cellules dendritiques
442E	IL-8 luc	<i>Interleukine-8 (IL-8) Reporter Gene Assay</i>	Essai d'activité de la luciférase sous contrôle de l'IL-8 dans la lignée myéloïde humaine THP-1	KE3	Activation des cellules dendritiques
442E	GARDskin®	<i>Genomic Allergen Rapid Detection</i>	Détection génomique rapide des allergènes pour l'évaluation des sensibilisants cutanés	KE3	Activation des cellules dendritiques

OCDE: Organisation de coopération et de développement économiques

industrielles, le modèle BMDC a démontré de très bonnes performances par rapport aux autres modèles validés pour différencier les sensibilisants (cutanés ou respiratoires) des non sensibilisants. Son avantage est également de déterminer le pouvoir sensibilisant des substances en fournissant une mesure quantitative comparable à celle issue du modèle LLNA [7]. Aucune autre méthode cellulaire ne permet cette classification catégorielle.

En se basant sur les données de classification issues du modèle LLNA, le BMDC présente une sensibilité supérieure (0,93) et une spécificité supérieure (0,84) aux autres modèles validés évaluant le KE3. Il est donc en mesure de détecter de façon plus précise les sensibilisants avec un faible potentiel et il est moins sujet aux faux-positifs que les autres méthodes. En comparaison aux classifications basées sur les données humaines (test de maximisation humaine – HMT – et test épicutané de dommages par applications répétées – HRIPT), extraites de la plateforme *Pred-Skin*, les performances du BMDC sont également supérieures ou égales aux autres modèles.

Le BMDC présente donc plusieurs avantages :

- il s'agit d'un test intégré, qui reflète la physiologie immunitaire en se basant sur une réaction cellulaire complexe ;
- il permet d'analyser les pré-et pro-haptènes : ces substances nécessitant respectivement une oxydation ou une métabolisation pour devenir sensibilisantes sont souvent mal détectées par les tests qui explorent les KE1 ou KE2 ;
- il présente une sensibilité élevée qui permet de détecter des substances ayant un faible

potentiel sensibilisant et minimise donc le risque de sous-évaluation du danger ;

- il bénéficie d'une reproductibilité interne au laboratoire élevée. Les données BMDC sont issues d'un large panel de substances testées dans des conditions maîtrisées.

UN MODÈLE ACCOMPAGNÉ D'UN OUTIL DE PRÉDICTION QSAR POUR LE CRIBLAGE DES SENSIBILISANTS CHIMIQUES

Suite à la mise au point du modèle BMDC, un modèle de prédiction quantitative *in silico*, reliant la structure chimique des substances à leur activité biologique a été publié [8]. Cet outil QSAR (*quantitative structure-activity relationship*) permet de prédire le potentiel sensibilisant des substances chimiques avec un niveau de confiance associé. Il offre un outil de criblage rapide des substances chimiques et donc une aide pour prioriser les substances à tester en laboratoire. Il est accessible via une plateforme publique en ligne⁴.

EXEMPLES D'APPLICATION

SUBSTITUTS DU BISPHÉNOL A (BPA) : UN RISQUE DE SENSIBILISATION ALLERGIQUE POUR LES SALARIÉS (tableau II page suivante)

Le BPA est un composant chimique largement utilisé depuis plus de 50 ans dans la fabrication des plastiques polycarbonates, des résines époxy et du papier thermique [9 à 11]. En raison de sa toxicité pour la reproduction et de son action

de perturbateur endocrinien [12], son utilisation a été restreinte en Europe. Le BPA est classé reprotoxique de catégorie 1B selon la réglementation européenne sur la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et mélanges (*classification, labelling and packaging* ou classification CLP). C'est pourquoi le BPA est considéré comme substance extrêmement préoccupante par l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA pour *European chemicals agency*) et qu'il a été banni de la composition des biberons en plastique en Europe [13] et dans tous les emballages alimentaires en France depuis 2011. Par ailleurs, le BPA est classé sensibilisant cutané de catégorie 1. La réglementation de plus en plus restrictive à l'égard de son utilisation a conduit à son remplacement progressif par des substances de substitution, sans que leurs effets toxiques soient réellement évalués. Or certaines études suggèrent que ces substituts pourraient présenter des effets de toxicité, dont des effets sur le système immunitaire [14]. En l'occurrence, des cas de dermatite de contact allergique ont été signalés chez des ouvriers travaillant à la construction du métro à Taipei et utilisant de la résine époxy à base de bisphénol F (BPF) [15]. Dans une étude portant sur plus de 3 500 participants adultes et plus de 700 enfants issus de la population générale américaine, une association a été faite entre les concentrations urinaires de BPA, de BPF ou encore de bisphénol S (BPS) et la prévalence d'asthme ou de rhinite allergiques, sur la base d'auto-questionnaires médicaux [16].

Le potentiel de sensibilisation du BPA et de 27 de ses substituts, utilisés dans l'industrie, a donc été évalué afin de déterminer si ces

4. https://chematlas.chimie.unistra.fr/cgi-bin/predictor_reach.cgi, choisir « Human health » puis le modèle « Skin sensitization (BMDC) – Classification ».

Identifier les sensibilisants chimiques: apport d'un modèle cellulaire pour l'évaluation des risques en santé au travail

↓ Tableau II

➤ **RÉSULTATS DE L'ÉTUDE SUR LES SUBSTITUTS DU BISPHÉNOL A**

Nom de la substance chimique	Numéro CAS	CLP*	EC2 BMDC	Classification BMDC
4,4'-[Méthylènebis(oxy-2,1-éthanediylsulfanediy)]diphénol (DD-70)	93589-69-6	/	5	Extrême
4-[(4-Isopropoxyphényl)sulfonyl]phénol (D-8)	95235-30-6	/	15	Fort
3,3,5,5-tétraméthylbisphénol F (TMBPF)	5384-21-4	/	16	Fort
Bis[4-(2,3-époxypropoxy)phényl]propane (Ether diglycidique du bisphénol A, BADGE)	1675-54-3	Ss	20	Fort
5,5'-(2,2-Propanediyl)di(2-biphényl) (Bisphénol PH, BPPH, BisOPP-A)	24038-68-4	Ss	20	Fort
4,4'-Sulfonylbis(2-allylphénol) (TGSA)	41481-66-7	Ss	22	Fort
1,4-bis(2-(4-hydroxyphényl)-2propyl)benzène (Bisphénol P)	2167-51-3	/	22	Fort
4-[(4-(Allyloxy)phényl)sulfonyl]phénol (BPS-MAE)	97042-18-7	/	25	Fort
4-[(4-Benzyloxyphényl)sulfonyl]phénol (BPS-MPE)	63134-33-8	/	27	Fort
bis-(4-hydroxyphényl)diphénylméthane (Bisphénol BP)	1844-01-5	/	27	Fort
4,4'-[1,3-Phénylènedi(propane-2,2-diyl)]diphénol (Bisphénol M, BPM)	13595-25-0	Ss	29	Fort
Bisphénol F fluorène (BHFP)	3236-71-3	/	35	Fort
4,4'-(Hexafluoroisopropylidène)diphénol (Bisphénol AF, BPAF)	1478-61-1	/	39	Fort
4,4'-cyclohexylidènediphénol (Bisphénol Z)	843-55-0	/	39	Fort
4,4'-isopropylidenedi-o-crésol (Bisphénol C)	79-97-0	Ss	53	Fort
4,4'-(1-Phényl-1,1-éthanediyl)diphénol (Bisphénol AP, BPAP)	1571-75-1	/	59	Fort
4,4'-(1-méthylpropylidène)bisphénol (bisphénol B, BPB)	77-40-7	Ss	66	Fort
4-Hydroxybenzoate de benzyle (PHBB)	94-18-8	Sirr & Rirr	75	Fort
Phénol, 4,4'-sulfonylbis-, polymère avec 1,1'-oxybis[2-chloroéthane] (D-90)	191680-83-8	/	82	Fort
4,4'-Sulfonyldiphénol (Bisphénol S, BPS)	80-09-1	/	89	Fort
2,2',6,6'-Tétrabromo-4,4'-Isopropylidenediphénol (Tétrabromobisphénol A)	79-94-7	/	99	Fort
4-Tert-Butylphénol (PTBP)	98-54-4	Sirr	120	Modéré
Bis(4-hydroxyphényl)acétate de méthyle (MBHA)	5129-00-0	/	122	Modéré
N-(p-Toluènesulfonyl)-N'-(3-p-toluènesulfonyl-oxyphényl) urée (Pergafast® 201)	232938-43-1	/	122	Modéré
4,4'-(2,2-Propanediyl)diphénol (Bisphénol A, BPA)	80-05-7	Ss	124	Modéré
4,4'-Éthylidenebisphénol (Bisphénol E)	2081-08-5	/	145	Modéré
2-[(4-Hydroxyphényl)sulfonyl]phénol (2,4-BPS)	5397-34-2	/	214	Modéré
Phénol	108-95-2	/	1094	Faible
4,4'-Méthylènediphénol (Bisphénol F, BPF)	620-92-8	Ss	NA	Non sensibilisant

* Les mentions en gras indiquent la classification CLP harmonisée. Les mentions en maigre indiquent la classification proposée par les déclarants sur le site web de l'ECHA.

/: pas de données connues

ECHA: European chemicals agency. Agence européenne des produits chimiques

CAS: numéro d'enregistrement unique auprès de la banque de données de Chemical Abstracts Service, une division de l'American Chemical Society.

CLP: classification labelling and packaging. Réglementation européenne relative à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances chimiques

EC2 BMDC: concentration de la substance chimique nécessaire pour induire un doublement de l'expression du marqueur d'activation CD80 sur les cellules BMDC

BMDC: bone marrow derived dendritic cells (cellules dendritiques dérivées de la moelle osseuse)

Ss: sensibilisant cutané

Sirr: irritant cutané

Rirr: irritant respiratoire

NA: non applicable

derniers constituaient des alternatives réellement plus sûres. Les résultats ont montré que toutes les substances testées, à l'exception du BPF, avaient la capacité à activer de façon significative les cellules *via* l'expression de la protéine CD80⁵ et la sécrétion de cytokines inflammatoires. La classification des substances selon leur potentiel sensibilisant et d'après le modèle BMDC est résumée ci-après :

- une substance, le DD-70, a été classée comme sensibilisant extrême ;
- 20 substances ont été classées comme sensibilisants forts (dont le BPS et le TMBPF présentés comme des alternatives plus sûres dans les papiers thermiques ou les revêtements époxy, respectivement) ;
- 6 substances ont été classées comme sensibilisants modérés (dont le BPA) ;
- seul le BPF a été classé comme non sensibilisant.

Au total, 24 des 27 substituts testés ont montré un potentiel de sensibilisation supérieur au BPA.

Les cytokines CCL3, CCL4 et CCL5 étaient particulièrement augmentées après exposition aux sensibilisants les plus puissants, témoignant d'une activation immunologique forte. À l'inverse, les substances classées comme sensibilisants modérés ou faibles n'induisaient qu'une réponse cytokinique limitée. L'exposition à la majorité des substances testées n'a eu aucun effet sur la sécrétion de CCL2 par les BMDC. En effet, la sécrétion de CCL2 était soit légèrement diminuée, soit inchangée dans le milieu de culture, et cela n'était pas associé au potentiel sensibilisant. Or il a été montré que les cytokines sécrétées par les cellules dendritiques jouaient un rôle dans la différenciation des LT : CCL2 induisait préférentiellement la différenciation des LT vers un

5. Pour des raisons de clarté, les effets des substances présentés dans cet article se limiteront à l'activation du CD80, qui est le marqueur d'effet majoritaire parmi les marqueurs testés.

phénotype Th2 [17], tandis que la sécrétion de CCL3, CCL4 et CCL5 favorisait davantage une différenciation Th1 [18]. Les résultats de cette étude ont montré que les BMDC activées pouvaient sécréter des cytokines de type Th1 lorsqu'elles sont exposées aux sensibilisants les plus puissants testés dans cette étude. Ceci est très intéressant car les cellules Th1 et Th2 sont connues pour être respectivement impliquées de manière préférentielle dans le développement de la sensibilisation cutanée et respiratoire.

Les résultats montrent que la majorité des substituts du BPA actuellement utilisés dans l'industrie possèdent un potentiel de sensibilisation supérieur à celui du BPA, alors même que peu d'entre eux sont classés comme sensibilisants selon la réglementation européenne. Ces substances partagent une structure chimique commune (noyaux phénoliques), susceptible de favoriser l'activation des cellules immunitaires. Cette étude souligne également que le BPF, considéré comme une alternative plus sûre, apparaît effectivement comme le seul substitut non sensibilisant. Selon les données récentes, aucune étude n'a encore examiné le potentiel sensibilisant du DD-70, bien qu'il s'agisse d'une des alternatives proposées pour remplacer le BPA dans le papier thermique [19]. Le PTBP a été classé par le modèle BMDC comme sensibilisant modéré, ce qui est corroboré par certains cas cliniques qui ont mis en évidence le rôle du PTBP dans les allergies cutanées bien qu'aucune autre étude récente n'ait été menée [20]. Le BisOPP-A, le BPC et le BPB sont soupçonnés d'être des sensibilisants cutanés. Les données issues de cette étude le réaffirment. Le TGSA, le BADGE et le BPM sont

classés comme sensibilisants cutanés selon le règlement CLP et, en effet, ils ont été classés comme sensibilisants forts avec le modèle BMDC. Les dérivés du BPS, à savoir le BPS-MAE, le BPS-MPE, le TGSA et le D-8, ont montré un potentiel sensibilisant plus fort que le BPS. Seul le 2,4-BPS, un métabolite du BPS, avait un potentiel inférieur à celui du BPS. Le D-8, le TGSA et le 2,4-BPS sont utilisés comme alternatives au BPS dans le papier thermique [21].

En conclusion, les résultats de cette étude suggèrent que la grande majorité des substances alternatives au BPA testées sont des sensibilisants potentiels. Parmi 27 substituts du BPA, 24 étaient des sensibilisants plus puissants que le BPA lui-même. Étant donné que ces substances chimiques sont susceptibles d'être largement utilisées, elles devraient faire l'objet de tests supplémentaires, notamment pour évaluer leur potentiel sensibilisant et être reconsidérées comme substituts appropriés au BPA. Ces résultats appellent à une vigilance accrue quant à leur usage en milieu professionnel et à la mise en place de mesures de prévention adaptées pour limiter l'exposition des travailleurs [22].

EXPOSITION PROFESSIONNELLE AUX BIOCIDES : DES RISQUES DE SENSIBILISATION À NE PAS NÉGLIGER

(tableau III page suivante)

Les biocides sont présents dans de nombreux produits du quotidien et dans divers secteurs professionnels (désinfectants, conservateurs, produits de lutte contre les nuisibles...). Les travailleurs impliqués dans leur fabrication, formulation ou utilisation, notamment dans le milieu industriel, de la santé ou du nettoyage, peuvent être exposés à

Identifier les sensibilisants chimiques: apport d'un modèle cellulaire pour l'évaluation des risques en santé au travail

↓ Tableau III

> **RÉSULTATS DE L'ÉTUDE SUR LES BIOCIDES**

Nom de la substance chimique	Numéro CAS	CLP*	EC2 BMDC	Classification BMDC
Chlorure de cétylpyridinium	123-03-5	Sirr & Rirr	0,02	Extrême
Chlorure de didécyldiméthylammonium	7173-51-5	/	0,04	Extrême
Chlorure de benzalkonium	68424-85-1	/	0,17	Extrême
Hydaméthylnone	67485-29-4	/	1	Extrême
Chlorhexidine	18472-51-0	/	2	Extrême
Fipronil	120068-37-3	/	11	Fort
Deltaméthrine	52918-63-5	Ss	12	Fort
Octylisothiazolinone	26530-20-1	Ss	16	Fort
Glutaraldéhyde	111-30-8	Ss & Rs	17	Fort
Triclosan	3380-34-5	Sirr	24	Fort
Bronopol	52-51-7	Sirr & Rirr	48	Fort
Méthylisothiazolinone	2682-20-4	Ss	62	Fort
Nanoparticules d'argent	7440-22-4	/	80	Fort
Orthophénylphénol	90-43-7	Ss	102	Fort
5-Méthylloxazolidine	66204-44-2	Ss	105	Fort
Chlorocrésol	59-50-7	Ss	111	Fort
Formaldéhyde	50-00-0	Ss	119	Fort
Peroxyde d'hydrogène	7722-84-1	Rirr	126	Modéré
Dichloroisocyanurate de sodium	2893-78-9	Rirr	199	Modéré
Hypochlorite de sodium	7681-52-9	Sirr & Rirr	600	Faible
Acide 2-éthylhexanoïque	149-57-5	/	626	Faible
Perméthrine	52645-53-1	Ss	NA	Non déterminé
Diflubenzuron	35367-38-5	/	NA	Non déterminé

* Les mentions en gras indiquent la classification CLP harmonisée. Les mentions en maigre indiquent la classification proposée par les déclarants sur le site web de l'ECHA.

/: pas de données connues

ECHA: European chemicals agency. Agence européenne des produits chimiques

CAS: numéro d'enregistrement unique auprès de la banque de données de Chemical Abstracts Service, une division de l'American Chemical Society.

CLP: classification labelling and packaging. Réglementation européenne relative à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances chimiques

EC2 BMDC: concentration de la substance chimique nécessaire pour induire un doublement de l'expression du marqueur d'activation CD80 sur les cellules BMDC

BMDC: bone marrow derived dendritic cells (cellules dendritiques dérivées de la moelle osseuse)

Ss: sensibilisant cutané

Rs: sensibilisant respiratoire

Sirr: irritant cutané

Rirr: irritant respiratoire

NA: non applicable

ces substances. Plusieurs biocides sont connus pour leur toxicité vis-à-vis du système immunitaire. Des études épidémiologiques ont mis en évidence une fréquence élevée de dermatite de contact allergique et d'asthme professionnels chez les personnes exposées :

- la dermatite de contact allergique touche jusqu'à 30 % des agents de nettoyage [23];
- le formaldéhyde et les libérateurs de formaldéhyde provoquent des dermatites de contact allergiques, notamment chez les métallurgistes, les coiffeurs, les masseurs ou les personnels de santé, en rapport avec l'utilisation de fluides de coupe, de shampoings, crèmes et huiles de massage, produits de lavage des mains et détergents [24];
- les isothiazolinones (dont la méthylisothiazolinone et la benzisothiazolinone) sont impliquées dans la survenue de dermatite de contact allergique chez les peintres et les vernisseurs [25, 26];
- l'exposition aux ammoniums quaternaires augmente le risque d'asthme professionnel chez les personnels de santé [27].

Le règlement européen sur les produits biocides (BPR, UE 528/2012) [28], en vigueur depuis 2013, impose une évaluation et une autorisation des substances actives avant leur mise sur le marché. L'ECHA recommande par ailleurs le remplacement des biocides fortement allergisants par des alternatives plus sûres, afin de réduire les risques pour la santé des travailleurs [29]. Cependant, si certaines substances biocides sont classées comme sensibilisants cutanés ou respiratoires ou irritants cutanés ou respiratoires, la plupart ne font l'objet d'aucune classification selon le règlement CLP. Cette absence de classification

complicite la mise en œuvre des mesures de prévention.

Dans ce contexte, l'étude visait à prédire le potentiel de sensibilisation de substances biocides utilisées sur les lieux de travail. Un panel de 23 substances représentatives des principales familles de biocides [30] a ainsi été testé afin d'identifier celles susceptibles de présenter un risque de sensibilisation allergique pour les travailleurs.

Parmi elles, 21 ont induit une activation cellulaire, indiquant un potentiel de sensibilisation. Ces substances ont été classées selon leur potentiel de sensibilisation :

- 5 sensibilisants extrêmes (dont les ammoniums quaternaires : le chlorure de cétypyridinium, le chlorure de didécyltriméthylammonium et le chlorure de benzalkonium);
- 12 sensibilisants forts (dont le glutaraldéhyde et le formaldéhyde, les isothiazolinones, le triclosan et les nanoparticules d'argent);
- 2 sensibilisants modérés (le peroxyde d'hydrogène et le dichloroisocyanurate de sodium);
- 2 sensibilisants faibles (l'hypochlorite de sodium et l'acide 2-éthylhexanoïque).

Les biocides les plus puissants ont activé fortement le marqueur CD80, tandis que les plus faibles n'ont provoqué qu'une réponse modérée. L'analyse de la sécrétion de cytokines a montré une réponse fonctionnelle variable selon les substances : les plus puissants semblaient inhiber cette sécrétion, alors que les sensibilisants modérés ou forts l'augmentaient. Ces données suggèrent que les sensibilisants les plus puissants peuvent provoquer un état de fatigue cellulaire.

Ces résultats confirment que de nombreuses substances biocides

peuvent induire une sensibilisation cutanée alors qu'elles ne sont pas encore classées comme telles dans les réglementations européennes. Les ammoniums quaternaires, les isothiazolinones et certains aldéhydes apparaissent comme des familles particulièrement à risque. Les ammoniums quaternaires (chlorure de cétypyridinium, chlorure de didécyltriméthylammonium et le chlorure de benzalkonium) ressortent comme sensibilisants extrêmes. La distinction entre irritation et véritable sensibilisation reste complexe mais les résultats suggèrent un mécanisme immunologique puisqu'ils impliquent l'activation des cellules dendritiques. L'octylisothiazolinone, le glutaraldéhyde, la méthylisothiazolinone, l'orthophénylphénol, le chlorocrésol et le formaldéhyde ont été confirmés comme forts sensibilisants avec le modèle BMDC, ce qui corrobore leurs classifications connues en tant que sensibilisants. Le bronopol a été classé comme sensibilisant fort. Les nanoparticules d'argent ont également montré un potentiel sensibilisant. L'hypochlorite de sodium et l'acide 2-éthylhexanoïque ont été classés comme sensibilisants faibles, alors qu'ils ne possèdent actuellement aucune classification en tant que tels.

Le diflubenzuron et la perméthrine n'ont pas pu être évalués de manière concluante en raison de leur faible solubilité dans le milieu de culture, une limitation connue dans ce type de modèles cellulaires dits submergés. En effet, la concentration maximale de chaque substance est limitée par sa solubilité dans le milieu de culture et l'absence d'activation cellulaire dans ce cas ne permet pas de prédire de façon fiable le

Identifier les sensibilisants chimiques: apport d'un modèle cellulaire pour l'évaluation des risques en santé au travail

caractère non sensibilisant d'une substance, puisqu'il n'était pas possible d'exposer les cellules à des concentrations supérieures à cette limite de solubilité.

En conclusion, le modèle BMDC a permis de prédire le potentiel de sensibilisation de plusieurs biocides. Ces travaux soulignent la nécessité de substituer les biocides à fort potentiel allergisant, conformément au règlement européen BPR (UE 528/2012) et de renforcer la vigilance en ce qui concerne les expositions en milieu professionnel [31].

EXPOSITION AUX MYCOTOXINES: UN RISQUE DE SENSIBILISATION TRÈS ÉLEVÉ POUR LES SALARIÉS

(tableau IV page suivante)

Les mycotoxines sont des métabolites secondaires toxiques produits par les moisissures, telles qu'*Aspergillus*, *Alternaria*, *Penicillium* ou encore *Fusarium*. La voie alimentaire en est la voie principale d'exposition. Cependant, en milieu professionnel, les voies cutanée et respiratoire peuvent également être sources d'exposition. Plusieurs études ont démontré la présence de mycotoxines en milieu professionnel et dans des secteurs variés tels que l'agriculture, l'élevage, le tri et le compostage des déchets. Ainsi, des mycotoxines ont par exemple été retrouvées dans des poussières sédimentées de silos à céréales [32], dans des poussières récoltées lors du déchargement de camions contenant des céréales [33], ou encore dans des échantillons atmosphériques individuels de travailleurs d'une usine de conditionnement d'épices [34]. Une étude menée à l'INRS a permis de quantifier l'exposition à plusieurs mycotoxines de travailleurs de silos de maïs, à l'aide de

prélèvements atmosphériques individuels et de mesures de concentrations urinaires de plusieurs métabolites [35].

Les mycotoxines peuvent avoir des effets néfastes. En effet, les fumonisines et l'ochratoxine A sont possiblement cancérigènes pour l'homme tandis que les aflatoxines sont des cancérigènes avérés [36]. Les mycotoxines peuvent avoir des effets variés sur le système immunitaire: elles peuvent le réprimer à forte dose ou à long-terme ou, au contraire, le stimuler à faible dose. En présence de stimulants antigéniques, tels que les lipopolysaccharides (LPS), elles peuvent avoir un rôle positif anti-inflammatoire [37]. Il existe peu d'études portant sur les relations possibles entre l'exposition aux mycotoxines et le développement de maladies allergiques, et les effets sont majoritairement documentés chez l'animal. Un article paru dans *Références en Santé au Travail* fait état des effets sur la santé de l'exposition professionnelle aux mycotoxines et souligne l'intérêt d'évaluer les risques sur la santé liés aux mycotoxines [38].

Cette étude visait donc à évaluer le potentiel sensibilisant de 23 substances produites par plusieurs espèces de moisissures telles que *Fusarium*, *Aspergillus*, *Penicillium*, ou encore *Alternaria*; représentatives de la variété des mycotoxines retrouvées en milieu professionnel. Parmi elles, 16 ont provoqué une activation concentration-dépendante du CD80 sur les cellules dendritiques. Ces substances ont pu être classées en fonction de la concentration effective provoquant l'activation des cellules dendritiques:

- 13 sensibilisants extrêmes (dont la beauvéricine, la toxine T-2, la toxine HT-2, la

stérigmatocystine, le nivalénol, le déoxynivalénol, le 15-déoxynivalénol et le 3-déoxynivalénol);

- 3 sensibilisants forts (la fumonisine B2, l'aflatoxine G1 et l'acide ténuazonique).

L'ochratoxine A et l'altertoxine 1 n'ont pas activé les cellules, elles ont donc été classées non sensibilisantes.

Plusieurs substances ont été testées à leur limite de solubilité dans le milieu de culture, leur classification est donc indéterminée dans ces conditions de test. Il s'agit de la zéaralénone, l'aflatoxine B2, l'aflatoxine G2, la tentoxine et l'alténuène.

Une grande partie des mycotoxines testées ont induit la production de cytokines par les cellules, témoignant de leur activation fonctionnelle. À l'inverse, l'ochratoxine A n'a provoqué l'augmentation d'aucune des six cytokines mesurées et au contraire a inhibé leur sécrétion par les cellules dendritiques.

Cette étude a montré que la majorité des mycotoxines évaluées sont capables d'activer les cellules à des concentrations très faibles, suggérant qu'elles pourraient agir comme des sensibilisants particulièrement puissants. Les plus sensibilisants, la toxine T-2, la toxine HT-2, la stérigmatocystine et le nivalénol, avaient un EC₂ inférieur à 0,01 µM. Toutes les substances capables d'activer les cellules ont été classées comme sensibilisants extrêmes ou forts.

Cette étude a permis d'apporter des données de toxicité sur le système immunitaire jusqu'alors peu décrites. En effet, le rôle potentiel spécifique des mycotoxines sur la sensibilisation chez l'homme est encore peu documenté. Bien que les allergies dues aux moisissures soient plus généralement attribuées aux spores [39],

↓ **Tableau IV**

> **RÉSULTATS DE L'ÉTUDE SUR LES MYCOTOXINES**

Nom de la substance chimique	Organismes producteurs	Numéro CAS	EC2 BMDC	Classification BMDC
Toxine T-2	<i>Fusarium</i>	21259-20-1	0,01	Extrême
Toxine HT-2	<i>Fusarium</i>	26934-87-2	0,01	Extrême
Stérigmatocystine	<i>Aspergillus</i>	10048-13-2	0,04	Extrême
Nivaléno	<i>Fusarium</i>	23282-20-4	0,08	Extrême
15-ADON	<i>Fusarium</i>	88337-96-6	0,13	Extrême
Déoxynivaléno	<i>Fusarium</i>	51481-10-8	0,14	Extrême
Gliotoxine	<i>Aspergillus</i>	67-99-2	0,16	Extrême
Beauvéricine	<i>Fusarium</i>	26048-08-5	0,45	Extrême
3-ADON	<i>Fusarium</i>	50722-38-8	1,1	Extrême
Patuline	<i>Aspergillus, Penicillium</i>	149-29-1	2,4	Extrême
Aflatoxine B1	<i>Aspergillus</i>	1162-65-8	4,1	Extrême
Fumonisine B1	<i>Fusarium</i>	116355-83-0	5,0	Extrême
Citrinine	<i>Penicillium</i>	518-75-2	5,5	Extrême
Fumonisine B2	<i>Fusarium</i>	116355-84-1	14	Fort
Acide ténuazonique	<i>Alternaria</i>	610-88-8	28	Fort
Aflatoxine G1	<i>Fusarium</i>	1165-39-5	46	Fort
Ochratoxine A	<i>Aspergillus, Penicillium</i>	303-47-9	NA	Non sensibilisant
Altétoxine 1	<i>Alternaria</i>	56258-32-3	NA	Non sensibilisant
Aflatoxine B2	<i>Fusarium</i>	7220-81-7	NA	Non déterminé
Aflatoxine G2	<i>Fusarium</i>	7241-98-7	NA	Non déterminé
Zéaralénone	<i>Fusarium</i>	17924-92-4	NA	Non déterminé
Tentoxine	<i>Alternaria</i>	28540-82-1	NA	Non déterminé
Alténuène	<i>Alternaria</i>	889101-41-1	NA	Non déterminé

Aucune mycotoxine testée n'a de classement CLP.

CAS: numéro d'enregistrement unique auprès de la banque de données de Chemical Abstracts Service, une division de l'American Chemical Society.

CLP: classification labelling and packaging. Réglementation européenne relative à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances chimiques

EC2 BMDC: concentration de la substance chimique nécessaire pour induire un doublement de l'expression du marqueur d'activation CD80 sur les cellules BMDC

BMDC: bone marrow derived dendritic cells (cellules dendritiques dérivées de la moelle osseuse)

les mycotoxines sont connues pour induire des effets sur le système immunitaire. Les données expérimentales ont montré que

certaines d'entre elles avaient des rôles immunomodulateurs, notamment en inhibant ou en stimulant la fonction de certaines

cellules immunitaires telles que les macrophages [40] ou les lymphocytes [41]. Chez la souris, le déoxynivaléno est connu pour

Identifier les sensibilisants chimiques: apport d'un modèle cellulaire pour l'évaluation des risques en santé au travail

faciliter la sensibilisation aux protéines alimentaires [42]. Une exposition orale au nivalénol exacerbe la dermatite atopique *via* une activation de la voie des protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK) dans une lignée de cellule dendritique murine [43].

L'ochratoxine A et l'altéroxine 1 ont plutôt montré un profil immunosuppresseur, en inhibant l'expression de CD80 à forte dose. L'ochratoxine A a également réprimé l'état fonctionnel des cellules *via* l'inhibition de la sécrétion de cytokines. Ces résultats sont confortés par des données de la littérature montrant par exemple que l'altéroxine 1 inhibe l'activation des cellules monocytaires humaines THP-1 en réponse à une stimulation aux LPS [44], ou encore que l'ochratoxine A inhibe l'immunité innée et humorale dans différents modèles expérimentaux [45]. Une revue de la littérature fait également état des effets immunosuppresseurs des mycotoxines produites par *Alternaria* [46]. Chez l'homme, la fumonisine B1 et l'ochratoxine A ont des effets immunosuppresseurs sur les lymphocytes et neutrophiles circulants de patients atteints de cancer du sein et de l'œsophage, ce qui a pour conséquence d'inhiber le rôle de surveillance immunitaire de ces cellules [47].

Il est intéressant d'observer que les 23 mycotoxines testées dans cette étude sont produites par quatre genres de moisissures : *Fusarium*, *Aspergillus*, *Penicillium* et *Alternaria*. *Fusarium* produit par exemple huit des 13 mycotoxines classées extrêmes dans le BMDC. En situation professionnelle, des salariés travaillant dans des milieux contenant une ou plusieurs de ces moisissures sont donc potentiellement exposés à plusieurs

mycotoxines, ce qui pourrait prédire un effet cocktail dans ce contexte.

La majorité des mycotoxines évaluées dans cette étude se sont révélées potentiellement sensibilisantes dans le modèle BMDC. Sur les 23 substances testées, 16 ont été classées parmi les sensibilisants forts ou extrêmes. Ces résultats méritent d'être approfondis, d'autant qu'aucune de ces substances n'est actuellement classée comme sensibilisante d'après le règlement CLP. Ces données toxicologiques mettent en lumière la nécessité de mettre en place des mesures de prévention sur les lieux de travail où les salariés sont potentiellement exposés.

CONCLUSION

Le modèle BMDC s'est révélé performant pour prédire le potentiel de sensibilisation de différentes familles de substances chimiques, en cohérence avec les données animales et humaines disponibles. Il a confirmé le caractère sensibilisant des substances déjà connues comme étant des sensibilisants et permis de générer de nouvelles informations pour celles encore non classées. Ce modèle cellulaire constitue ainsi un outil fiable pour caractériser le potentiel sensibilisant des substances chimiques présentes en milieu professionnel. Au-delà de sa capacité à évaluer le potentiel sensibilisant des substances chimiques isolées, le modèle BMDC pourrait également être utilisé pour identifier les risques liés à l'exposition aux substances en mélange. En effet, certains environnements professionnels peuvent être source d'exposition à plusieurs types de substances,

qu'elles soient chimiques, biologiques ou encore protéiques. Par exemple, l'environnement ambiant des fromageries peut être chargé en bioaérosols, c'est-à-dire en particules en suspension contenant de la matière biologique issue des procédés de fabrication. Ces bioaérosols peuvent renfermer, entre autres, des mycotoxines et des protéines. L'utilisation du modèle BMDC pour évaluer le risque de sensibilisation allergique dans des contextes de poly-exposition représente une perspective intéressante en santé au travail.

POINTS À RETENIR

- Les substances sensibilisantes sont une cause majeure de maladies professionnelles.
- De nouvelles substances chimiques apparaissent constamment sur le marché, augmentant les risques d'exposition sur le lieu de travail.
- La prédiction du potentiel sensibilisant des substances avant leur usage est donc essentielle.
- La méthode BMDC permet d'évaluer le potentiel sensibilisant grâce à des cellules dendritiques dérivées de la moelle osseuse de souris.
- Cette méthode a été appliquée à l'identification du risque de sensibilisation de substances présentes en milieu professionnel, telles que les substituts du bisphénol A, les biocides ou les mycotoxines.
- Le BMDC est accompagné d'un outil de prédiction d'effet QSAR, disponible en ligne, basé sur la structure chimique des substances, qui permet de prioriser les substances à évaluer en laboratoire.
- Le BMDC est un outil prometteur pour renforcer la prévention en santé au travail.

BIBLIOGRAPHIE

1 | DOTSON GS, MAIER A, SIEGEL PD, ANDERSON SE ET AL. - Setting Occupational Exposure Limits for Chemical Allergens-- Understanding the Challenges. *J Occup Environ Hyg.* 2015; 12 Suppl 1 (sup1): S82-98.

2 | SASSEVILLE D - Occupational contact dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2008; 4 (2): 59-65.

3 | Agents Sensibilisants. INRS, 2021 (<https://www.inrs.fr/risques/agents-sensibilisants/ce-qu-il-faut-retenir.html>).

4 | The Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation Initiated by Covalent Binding to Proteins. Part 1: Scientific Evidence. OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment n° 168. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), 2012. ([https://www.oecd.org/content/dam/oecd/](https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2014/09/the-adverse-outcome-pathway-for-skin-sensitisation-initiated-by-covalent-binding-to-proteins_g1g48567/9789264221444-en.pdf)

[en/publications/reports/2014/09/the-adverse-outcome-pathway-for-skin-sensitisation-initiated-by-covalent-binding-to-proteins_g1g48567/9789264221444-en.pdf](https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2014/09/the-adverse-outcome-pathway-for-skin-sensitisation-initiated-by-covalent-binding-to-proteins_g1g48567/9789264221444-en.pdf)).

5 | Essai n° 429: Sensibilisation cutanée: Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques.

Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4. Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), 2010 (https://www.oecd.org/fr/publications/essai-n-429-sensibilisation-cutanee_9789264071117-fr.html).

6 | Directive 2010/63/UE du Parlement Européen et du Conseil du 22 septembre 2010 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques. Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. In: EUR-Lex. Parlement européen et Conseil de l'Union européenne, 2010 (<https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj/fra>).

7 | BATAIS F, LANGONNÉ I, MULLER S, MATHIOT J ET AL. - The BMDC model, a performant cell-based test to assess the sensitizing potential and potency of chemicals including pre/pro-haptens. *Contact Dermatitis.* 2024; 90 (3): 211-34.

8 | CHEDIK L, BAYBEKOV S, MARCOU G, COSNIER F ET AL. - Benchmarking of BMDC assay and related QSAR study for identifying sensitizing chemicals. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2024; 149: 105623.

9 | HORMANN AM, VOM SAAL FS, NAGEL SC, STAHLHUT RW ET AL. - Holding thermal receipt paper and eating food after using hand sanitizer results in high serum bioactive and urine total levels of bisphenol A (BPA). *PLoS One.* 2014; 9 (10): e110509.

Identifier les sensibilisants chimiques: apport d'un modèle cellulaire pour l'évaluation des risques en santé au travail

BIBLIOGRAPHIE (suite)

- 10 | TESTAI E, HARTEMANN P, RODRIGUEZ-FARRE E, RASTOGI SC ET AL. - The safety of the use of bisphenol A in medical devices. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016; 79: 106-07.
- 11 | NDAW S, RÉMY A, JARGOT D, ROBERT A - Occupational exposure of cashiers to Bisphenol A via thermal paper: urinary biomonitoring study. *Int Arch Occup Environ Health.* 2016; 89 (6): 935-46.
- 12 | Member State Committee (MSC) unanimously agrees that Bisphenol A is an endocrine disruptor. ECHA/PR/17/12. European Chemicals Agency (ECHA), 2017 (<https://echa.europa.eu/da/-/msc-unanimously-agrees-that-bisphenol-a-is-an-endocrine-disruptor>).
- 13 | Commission Directive 2011/8/EU of 28 January 2011 amending Directive 2002/72/EC as regards the restriction of use of Bisphenol A in plastic infant feeding bottles Text with EEA relevance. In: EUR-Lex. European Commission, European Union, 2011 (<https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2011/8/oj>).
- 14 | CHEN D, KANNAN K, TAN H, ZHENG Z ET AL. - Bisphenol Analogues Other Than BPA: Environmental Occurrence, Human Exposure, and Toxicity-A Review. *Environ Sci Technol.* 2016; 50 (11): 5438-53.
- 15 | CHU CY, PONTÉN A, SUN CC, JEE SH - Concomitant contact allergy to the resins, reactive diluents and hardener of a bisphenol A/F-based epoxy resin in subway construction workers. *Contact Dermatitis.* 2006; 54 (3): 131-39.
- 16 | MENDY A, SALO PM, WILKERSON J, FEINSTEIN L ET AL. - Association of urinary levels of bisphenols F and S used as bisphenol A substitutes with asthma and hay fever outcomes. *Environ Res.* 2020; 183: 108944.
- 17 | KAPSENBERG ML - Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization. *Nat Rev Immunol.* 2003; 3 (12): 984-93.
- 18 | LUTHER SA, CYSTER JG - Chemokines as regulators of T cell differentiation. *Chemokines Rev.* 2001; 2 (2): 102-07.
- 19 | Bisphenol A Alternatives in Thermal Paper. Final Report. United States Environmental Protection Agency (US EPA), 2015 (<https://www.epa.gov/saferchoice/publications-bpa-alternatives-thermal-paper-partnership>).
- 20 | ESTLANDER T, KOSTIAINEN M, JOLANKI R, KANERVA L - Active sensitization and occupational allergic contact dermatitis caused by para-tertiary-butylcatechol. *Contact Dermatitis.* 1998; 38 (2): 96-100.
- 21 | BJÖRNSDÖTTIR MK, JONKER W, LEGRADI J, KOOL J ET AL. - Bisphenol A alternatives in thermal paper from the Netherlands, Spain, Sweden and Norway. Screening and potential toxicity. *Sci Total Environ.* 2017; 601-602: 210-21.
- 22 | MOUROT-BOUSQUENAUD M, LANGONNÉ I, BUCHHEIT M, MULLER S ET AL. - Identification of the allergenic sensitizing potential of bisphenol A substitutes used in the industry. *Contact Dermatitis.* 2024; 90 (2): 169-81.
- 23 | SEDEH FB, MICHAELSDÓTTIR TE, JEMEC GBE, MORTENSEN OS ET AL. - Prevalence, risk factors, and prevention of occupational contact dermatitis among professional cleaners: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health.* 2023; 96 (3): 345-54.
- 24 | AALTO-KORTE K, KUULIALA O, SUURONEN K, ALANKO K - Occupational contact allergy to formaldehyde and formaldehyde releasers. *Contact Dermatitis.* 2008; 59 (5): 280-89.
- 25 | SCHUBERT S, BAUER A, HILLEN U, WERFEL T ET AL. - Occupational contact dermatitis in painters and varnishers: Data from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK), 2000 to 2019. *Contact Dermatitis.* 2021; 85 (5): 494-502.
- 26 | GEIER J, BRANS R, WEISSHAAR E, WAGNER N ET AL. - Contact sensitization to benzisothiazolinone: IVDK-data of the years 2002 to 2021. *Contact Dermatitis.* 2023; 88 (6): 446-55.
- 27 | GONZALEZ M, JÉGU J, KOPFERSCHMITT MC, DONNAY C ET AL. - Asthma among workers in healthcare settings: role of disinfection with quaternary ammonium compounds. *Clin Exp Allergy.* 2014; 44 (3): 393-406.
- 28 | Regulation (EU) No 528/2012 of the European Parliament and of the Council of 22 May 2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products. In: EUR-Lex. European Commission, European Union. 2012. (<https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2012/528/oj>).
- 29 | ECHA. Approval of active substances [Available from: <https://echa.europa.eu/regulations/biocidal-products-regulation/approval-of-active-substances>].
- 30 | JONES IA, JOSHI LT - Biocide Use in the Antimicrobial Era: A Review. *Molecules.* 2021; 26 (8): 2276.
- 31 | MOUROT-BOUSQUENAUD M, MULLER S, COISCAUD A, MATHIOT J ET AL. - Ex vivo prediction of the sensitization potential of biocides. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2025; 159: 105812.
- 32 | MAYER S, CURTUI V, USLEBER E, GAREIS M - Airborne mycotoxins in dust from grain elevators. *Mycotoxin Res.* 2007; 23 (2): 94-100.

BIBLIOGRAPHIE (suite)

- 33 | NICULITA-HIRZEL H, HANTIER G, STORTI F, PLATEEL G ET AL. - Frequent Occupational Exposure to Fusarium Mycotoxins of Workers in the Swiss Grain Industry. *Toxins (Basel)*. 2016; 8 (12): 370.
- 34 | JARGOT D, MELIN S - Characterization and validation of sampling and analytical methods for mycotoxins in workplace air. *Environ Sci Process Impacts*. 2013; 15 (3): 633-44.
- 35 | NDAW S, REMY A, JARGOT D, ANTOINE G ET AL. - Mycotoxins Exposure of French Grain Elevator Workers: Biomonitoring and Airborne Measurements. *Toxins (Basel)*. 2021; 13 (6): 382.
- 36 | Fumonisin B1. In: Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphtalene and Styrene. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. Volume 82. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2002: 301-66, 601 p.
- 37 | SUN Y, HUANG K, LONG M, YANG S ET AL. - An update on immunotoxicity and mechanisms of action of six environmental mycotoxins. *Food Chem Toxicol*. 2022; 163: 112895.
- 38 | CARON V, DEMANGE V, BOURGKARD E - Exposition professionnelle aux mycotoxines: effets sur la santé. Mise au point TP 48. *Réf Santé Trav*. 2021; 167: 47-59.
- 39 | CROSS S - Mould spores: the unusual suspects in hay fever. *Community Nurse*. 1997; 3 (4): 25-26.
- 40 | GÜNTHER K, NISCHANG V, CSERESNYÉS Z, KRÜGER T ET AL - Aspergillus fumigatus-derived gliotoxin impacts innate immune cell activation through modulating lipid mediator production in macrophages. *Immunology*. 2024; 173 (4): 748-67.
- 41 | ESCOULA L, THOMSEN M, BOURDIOL D, PIPY B ET AL. - Patulin immunotoxicology: effect on phagocyte activation and the cellular and humoral immune system of mice and rabbits. *Int J Immunopharmacol*. 1988; 10 (8): 983-89.
- 42 | BOL-SCHOENMAKERS M, BRABER S, AKBARI P, DE GRAAFF P ET AL. - The mycotoxin deoxynivalenol facilitates allergic sensitization to whey in mice. *Mucosal Immunol*. 2016; 9 (6): 1477-86.
- 43 | MATSUZAKA R, YAMAGUCHI H, OHIRA C, KURITA T ET AL. - Sub-acute oral exposure to lowest observed adverse effect level of nivalenol exacerbates atopic dermatitis in mice via direct activation of mitogen-activated protein kinase signal in antigen-presenting cells. *Arch Toxicol*. 2024; 98 (7): 2173-83.
- 44 | CRUDO F, PARTSCH V, BRAGA D, BLAŽEVIĆ R ET AL. - Discovery of the Alternaria mycotoxins alterperlylenol and altertoxin I as novel immunosuppressive and antiestrogenic compounds in vitro. *Arch Toxicol*. 2025; 99 (1): 407-21.
- 45 | MUBARIK Y, BOYETEY ST, AIKINS AR, MUTOCHELUH M - Effect of Ochratoxin A (OTA) on the Immune System: A Systematic Review. *Toxins (Basel)*. 2025; 17 (5): 256.
- 46 | LOURO H, VETTORAZZI A, LÓPEZ DE CERAIN A, SPYROPOULOU A ET AL. - Hazard characterization of Alternaria toxins to identify data gaps and improve risk assessment for human health. *Arch Toxicol*. 2024; 98 (2): 425-69.
- 47 | ODHAV B, ADAM JK, BHOOLA KD - Modulating effects of fumonisin B1 and ochratoxin A on leukocytes and messenger cytokines of the human immune system. *Int Immunopharmacol*. 2008; 8 (6): 799-809.