

Congrès

LES ALLERGIES PROFESSIONNELLES: ÉTAT DES LIEUX DE MALADIES SOUS-ESTIMÉES

Palais des Congrès, Nancy, 3 au 5 avril 2013

Compte-rendu de la conférence scientifique internationale « Les allergies professionnelles »

VALÉRIE
DEMANGE
INRS,
département
Epidémiologie
en entreprise

FRANÇOIS
GAGNAIRE
INRS,
département
Polluants et
santé

FRANÇOIS-
XAVIER
KELLER
INRS,
département
Ingénierie des
procédés

XAVIER
SIMON
INRS,
département
Métrologie
des polluants

Cette conférence, organisée par l'INRS avec le soutien du Partenariat pour la recherche européenne en santé et sécurité au travail (Perosh), avait pour but de dresser un état des lieux des connaissances sur les allergies, ces pathologies invalidantes et très souvent sous-estimées, aussi bien dans leur fréquence que dans leurs conséquences pour les salariés. Tour à tour, toxicologues, épidémiologistes, métrologues, ingénieurs et professionnels de la prévention ont croisé leurs points de vue et leurs arguments.

OCCUPATIONAL ALLERGIES: A REVIEW OF UNDER-ESTIMATED DISEASES – The aim of this conference, organised by INRS and supported by the Partnership for European Research in Occupational Health and Safety (PEROSH), was to review knowledge of allergies, invalidating and very often under-estimated pathologies, in terms of both their frequency and consequences for employees. In turn, toxicologists, epidemiologists, metrologists, engineers and prevention professionals compared their viewpoints and arguments.

Epidémiologie

En Europe, des différences d'évolution de fréquence des dermatites de contact sont observées entre les pays et entre les secteurs d'activité. On constate globalement une baisse de la fréquence d'implication du nickel, des chromates et du formaldéhyde dans la survenue d'allergies professionnelles. À l'inverse, l'implication du kathon CG (biocide utilisé dans les huiles de coupe, les détergents...), des résines époxy et des agents de vulcanisation du caoutchouc (gants) augmente. Une description des cas de dermatites des mains ou des avant-bras avec test positif aux protéines vus en consultation en dermato-allergologie du CHU de Nancy de 2006 à 2012 a été réalisée. Parmi les cas ayant eu des explorations allergologiques en raison de réactions cutanées d'hypersensibilité, 85% étaient liées au travail. La sensibilisation par le contact avec les protéines est fréquemment liée au travail, mais les manifestations cliniques sont variées et peuvent induire des erreurs diagnostiques.

Concernant l'évolution globale de l'asthme professionnel, la tendance est à la baisse, avec des différences entre secteurs. On observe une diminution de la fréquence d'implication des aldéhydes, des isocyanates, des animaux de laboratoire et du latex d'une part et une augmentation de l'implication des biocides d'autre part. De nouveaux agents responsables d'asthme professionnel ont été décrits comme *Chrysonillia sitophila* (moisissure du marc de café), la vancomycine (industrie pharmaceutique) ou encore le tourteau d'argan (industrie cosmétique). Une étude chez des soignants en Alsace a mis en évidence un risque accru d'asthme en cas d'utilisation d'ammoniums quaternaires et le manque de formation des personnels à leur utilisation. Le point sur les amines, asthmogènes souvent utilisés en milieu professionnel mais apparaissant rarement parmi les nuisances responsables d'asthmes indemnisés, a été illustré par l'expérience du service de consultations de pathologies professionnelles de l'AP-HP. Sur dix ans, les patients reçus

pour rhinite professionnelle ayant un test positif de provocation nasale spécifique à une amine présente dans les produits qu'ils manipulaient au travail, exerçaient tous dans le secteur hospitalier ou étaient salariés d'entreprises de nettoyage.

Toxicologie et biométrie

Au cours de cette session, les différents orateurs ont rappelé les mécanismes physiopathologiques de l'allergie et présenté l'état d'avancement du développement de tests permettant de prédire le pouvoir allergisant des produits chimiques mis sur le marché ainsi que les aspects réglementaires se rapportant aux substances allergisantes.

L'allergie est la conséquence d'une réaction immunitaire exagérée, spécifique d'un antigène de l'environnement appelé allergène. Ce dernier peut être de haut poids moléculaire (par exemple une protéine) ou une petite molécule de bas poids moléculaire. Dans ce dernier cas, pour acquérir son pouvoir antigénique, la molécule réactive se fixe à une protéine située sur le lieu de pénétration de l'agent chimique allergisant. Il existe deux phases immunologiques dans l'hypersensibilité allergique: une phase de sensibilisation, au cours de laquelle le système immunitaire apprend à reconnaître l'antigène et, après une période de latence, une phase de déclenchement survenant lors de la réexposition à l'agent sensibilisant. Le tableau clinique varie selon l'organe cible: eczéma, urticaire, larmolement, rhinite, asthme.

L'allergie ne doit pas être confondue avec la simple irritation qui se manifeste dès le premier contact avec l'agent irritant. Le déclenchement des lésions ou des crises sera rythmé par l'activité professionnelle lors d'un contact avec l'agent sensibilisant en cause. Le diagnostic peut être délicat, l'irritation et l'allergie étant fortement intriquées, la première faisant souvent le lit de la seconde.

Il est difficile de définir actuellement des concentrations au-dessous desquelles la sensibilisation à un agent particulier ne se produira pas, car les seuils de sensibilisation varient d'un sujet à l'autre. Les orateurs ont souligné un certain nombre de facteurs à prendre en compte dans les phénomènes de sensibilisation et de déclenchement: les concentrations d'exposition, la durée d'exposition, la quantité d'allergène reçue, les pics de pollution et les capacités de désactivation du sujet.

Les protocoles expérimentaux réglementaires reconnus par l'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE) pour identifier le potentiel sensibilisant cutané des produits chimiques sont tous réalisés sur l'animal car il n'existe pas actuellement de tests réglementaires validés pour remplacer les tests *in vivo*. Il s'agit des tests de maximisation chez le cobaye (GPMT) et de Buehler décrits dans la ligne directrice OCDE n°406 et du *Local Lymph Node Assay (LLNA)* décrit

avec ses variantes dans les lignes directrices OCDE n°429, 442A et 442B. L'incitation à limiter l'utilisation d'animaux de laboratoire pour l'évaluation des substances chimiques a conduit à développer des tests alternatifs. Ils sont basés sur les connaissances actuelles des mécanismes de l'allergie de contact et associent des approches *in vitro* (utilisation de cultures cellulaires), *in chemico* (étude de la réactivité chimique des composés) et *in silico* (modélisation informatique). En vue de remplacer les tests menés sur l'animal, il est admis que la complexité des mécanismes conduisant à la sensibilisation obligera à utiliser une combinaison de ces trois approches.

Jusqu'à récemment, les sensibilisants respiratoires ou cutanés ne constituaient pas une priorité réglementaire dans le cadre du règlement *REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of Chemical substances)*. Cependant, la dernière adaptation aux progrès du CLP (*Classification, Labeling and Packaging*) a vu l'apparition d'une sous-catégorisation des sensibilisants en tant que substances très préoccupantes susceptibles d'être soumises à la procédure d'autorisation. Les intervenants ont souligné la difficulté d'identifier les sensibilisants respiratoires du fait de l'absence de tests adaptés et d'évaluer quantitativement les risques, la plupart des mesures réglementaires prises jusqu'à maintenant étant fondées sur les dangers et non sur les risques. Dans ce contexte ont été présentées les démarches développées par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) et le DGUV (Fédération des caisses allemandes d'assurance accident) pour évaluer quantitativement les risques de sensibilisation cutanée et classer les substances en fonction de leur pouvoir sensibilisant en prenant en compte les données humaines disponibles, les données animales et les données alternatives (tests *in vitro*, *in silico*, *in chemico*).

Métrie

L'évaluation de l'exposition des salariés à des substances et à des microorganismes allergènes repose sur des approches métriques diversifiées, dont les résultats restent souvent délicats à interpréter en termes de risques encourus. Les présentations et les discussions concernant cette problématique ont été l'occasion de répertorier les connaissances et les pratiques actuellement disponibles, mais aussi de lister certains questionnements et verrous scientifiques.

Les expositions concernent de nombreux salariés dans des environnements professionnels variés. Ce constat a d'ailleurs été bien illustré par les différents lieux de travail investigués: établissements agricoles, entreprises de l'agroalimentaire, installations de traitement du café vert, docks portuaires, usines de transformation de crustacés,



hôpitaux, industrie pharmaceutique, laboratoires, plates-formes de compostage, scieries, entreprises de nettoyage, salons de coiffure, etc. Les études présentées ont également démontré la diversité des substances allergènes rencontrées (protéines du soja ou de crustacés, microorganismes fongiques ou bactériens, enzymes d'origine microbiologique, allergènes d'origine animale, etc.). Par conséquent, les méthodes de mesure qui ont été décrites sont diversifiées, tant au niveau de l'échantillonnage que de l'analyse.

L'échantillonnage est réalisé par des prélèvements des allergènes aéroportés (voie d'exposition respiratoire) à poste fixe ou en individuel; ils sont parfois complétés par des prélèvements de surface de type écouvillonnage (voie d'exposition cutanée). Par commodité, les prélèvements sur filtre demeurent les plus utilisés mais d'autres méthodes de collecte sont disponibles et mériteraient d'être plus largement étudiées. Les conditions opératoires (débit et durée de prélèvement par exemple) varient d'une étude à l'autre et, pour la majorité des allergènes aéroportés, il n'existe pas de consensus sur la fraction conventionnelle cible à privilégier (inhalable, thoracique, alvéolaire). Peu de données existent concernant les distributions granulométriques des aérosols contenant des allergènes ou les diamètres des particules à prendre en considération. De récents travaux suggèrent, par exemple, que de nombreux fragments fongiques submicroniques (fragments de spores ou de mycélium < 1 µm) peuvent être aérosolisés à partir de surfaces contaminées par des moi-

ssures. L'existence de ces fragments interroge sur leur pouvoir allergène qui semble être supérieur à celui d'entités fongiques plus volumineuses et sur la capacité des appareils de prélèvement à les collecter efficacement.

L'exposition à des microorganismes peut être évaluée en utilisant différentes méthodes analytiques (culture, microscopie, biologie moléculaire, etc.), dont la complémentarité des résultats mériterait d'être plus largement exploitée. L'identification des espèces microbiennes échantillonnées, en utilisant préférentiellement des techniques moléculaires, est reconnue comme nécessaire pour une interprétation plus pertinente des résultats. L'intérêt de quantifier, en parallèle, d'autres composés non allergènes (β-D-glucanes, endotoxines, mycotoxines, etc.) a été souligné par plusieurs orateurs. Concernant les allergènes spécifiques (protéines, enzymes et autres molécules d'intérêt), de nombreuses méthodes existent également. Des exemples de techniques immuno-enzymatiques (comme *ELISA*, *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) ou de couplage de techniques séparatives et analytiques (chromatographie liquide et spectrométrie de masse en tandem par exemple) ont été mises en œuvre dans les travaux présentés. Le traitement de l'échantillon (efficacité d'extraction, digestion, etc.) apparaît comme une étape primordiale de l'analyse qu'il convient de parfaitement valider. Si les avancées métrologiques sont indéniables concernant l'évaluation des expositions aux allergènes, les orateurs ont toutefois estimé que beaucoup de travail restait à effectuer



© Serge Morillon/INRS

dans l'avenir concernant le développement et la standardisation de méthodes. Pour ce faire, la complémentarité des travaux de laboratoire et de terrain sera nécessaire.

Enfin, il a été clairement rappelé que le manque de valeurs limites d'exposition professionnelle applicables aux microorganismes et aux substances allergènes constituait un frein dans l'interprétation des résultats de mesure et dans l'évaluation des risques liés à ces contaminants. Quelques valeurs guides sont toutefois proposées (spores de moisissures, bactéries cultivables, subtilisine, etc.) par certains instituts ou pays, mais elles ne sont pas strictement fondées sur des relations exposition-réponse issues d'études épidémiologiques. Les approches métrologiques actuellement déployées méritent d'être encore améliorées mais participent déjà grandement à objectiver les expositions et à enclencher des actions de prévention pour réduire les niveaux de concentrations ou tout simplement mieux informer les salariés.

Prévention

L'utilisation de la ventilation pour éliminer les poussières autour d'un poste de travail est très fréquemment rencontrée dans l'industrie. Son efficacité est augmentée lorsqu'une démarche d'analyse de la production de poussières est réalisée. Les éléments principaux pour mettre en place une aspiration localisée effective sont l'encoffrement et le captage au plus près de la source d'émission, l'utilisation des mouvements naturels des polluants et l'induction d'une vitesse d'air suffisante au niveau du captage, la compensation de la quantité d'air extraite ainsi que le dispositif de transfert vers l'extérieur de l'atelier. L'adaptation de hottes au-dessus des sources de polluants auxquelles on ajoute un contrôle efficace du captage des poussières augmente la performance des actions de prévention. De plus, la formation aux techniques de captage permet d'améliorer les connaissances des installateurs de dispositifs d'aspiration à la source.

Dans le cadre d'une étude, une méthode permettant de déterminer les niveaux d'émission des machines utilisées dans les boulangeries a été développée dans le but de réduire les émissions et de concevoir des machines avec dispositifs de captage efficaces. Un des objectifs de cette étude est de labéliser les équipements en utilisant une méthode de mesure normalisée. Différents paramètres ont été pris en compte comme la génération de la farine, les dépôts, la position de la source de polluant. Les principaux résultats montrent des variations importantes sur la mesure de concentration en farine. Des travaux complémentaires sont encore nécessaires pour fiabiliser cette méthode.

Une seconde étude concernant la farine des boulangers a été menée dans le but de diminuer la propen-

sion de la farine à générer des poussières inhalables par la modification des ingrédients de la pâte en cours de réalisation. Des tests ont été effectués en variant les proportions des composants principaux, l'huile végétale, le sulfate de calcium et le silicate de calcium. Un des résultats de ces travaux montre que le plus faible taux de poussières est obtenu lorsque l'on diminue le sulfate de calcium et que l'on augmente l'huile végétale. Des questions restent cependant ouvertes quant à la qualité du produit fini obtenu et à l'émergence d'autres problèmes éventuels.

Par ailleurs, une étude a été menée pour diminuer le taux de trichloramine (NCl₃) dans les piscines. Les étapes principales de cette étude consistaient à la mesure des niveaux d'exposition, au développement de solutions techniques pouvant être mises en place dans les bassins ainsi qu'à la révision de



© Serge Morillon/INRS

la réglementation et des normes concernant cette problématique. Un contrôle de la formation du NCl₃ par le développement d'un modèle résultant d'une étude hydraulique des bassins a été proposé.

Afin de connaître l'impact des travaux sur la réduction des allergies professionnelles, des résultats issus de réseaux de surveillance ont été détaillés. Le réseau THOR en Angleterre et le réseau RNV3P en France ont servi de base pour cette étude. Les allergies de contact liées au chrome et l'asthme professionnel lié au latex ont diminué alors que des mesures de prévention étaient prises pour réduire ces expositions. Une tendance similaire a été observée dans les deux réseaux en France et en Angleterre. Ceci permet de prouver l'efficacité des actions de prévention dans ces deux pays. ●

POUR EN SAVOIR +

- Programme détaillé et présentation des intervenants sur le site de la conférence « Allergies professionnelles » : www.inrs-allergiepro2013.fr/site/FR
- Dossier « Allergies : une réalité insidieuse », magazine *Travail et sécurité* n° 737, mars 2013 : www.travail-et-securite.fr
- Fiches d'allergologie professionnelle : www.rst-sante-travail.fr