

Reçu le :
 12 juin 2013
 Accepté le :
 31 août 2013

Manifestations allergiques ou irritatives chez le personnel des laboratoires de préparation et des animaleries d'un institut de recherche

Allergic or irritative symptoms in preparation laboratory and animal facilities personnel in a research institute

B. Francuz^{a,*}, V. Demange^b, M.-L. Mousel^a, M. Grzebyk^b,
 P. Nicaise^c, S. Chollet-Martin^c, D. Choudat^d

^a *Département santé au travail, Institut Pasteur, 25-28, rue du Dr-Roux, 75015 Paris, France*

^b *Département épidémiologie en entreprise, INRS, rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France*

^c *Immunologie biologique, CHU Bichat, AP-HP, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France*

^d *Service de pathologies professionnelles, université Paris-Descartes, AP-HP, 27, rue du Faubourg-St-Jacques, 75014 Paris, France*

Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Summary

Purpose of the study. Laboratory workers in the research sector are exposed to cleaning products, chemicals and latex ; in addition to these exposures, animal care technicians are also exposed to allergens from laboratory animals. These exposures can lead to respiratory, ENT, ocular or skin symptoms, due to allergic or irritative underlying mechanisms. The aims of this study are to assess the prevalence of these symptoms, to determine the presence of specific immunoglobulins E (IgE) against these allergens and to describe the associated occupational factors in order to improve the worksite prevention program.

Methods. Workers of a research institute ($n = 131$, 49% of whom are exposed to laboratory animals) answered medical and occupational questionnaires about their symptoms, tasks and exposures. Specific IgE against aeroallergens (Phadiatop[®]), laboratory animal allergens, latex and quaternary ammoniums (QA) were dosed. Lung function tests (flow-volume curves) were performed and exhaled nitric oxide measured.

Results. Seventy-two workers (55%) reported at least one work-related symptom when performing tasks such as handling animals or products or while wearing latex gloves. Rhinitis is the most frequent symptom (27%), followed by conjunctivitis (23%), dry cough (21%), sore throat (14%), eczema (11%) and asthma (2%). Monthly task duration is longer in symptomatic workers. Thirteen workers (21% among those 63 in whom it was determined) had specific IgE against an allergen from at least one laboratory animal. Specific IgE

Résumé

Objectifs. Le personnel de laboratoire de préparation dans les secteurs de recherche cumule des expositions à des produits de nettoyage, à des substances chimiques et au latex ; les animaliers sont exposés aux mêmes nuisances ainsi qu'aux allergènes des animaux de laboratoire. Ces expositions entraînent des symptômes respiratoires, ORL, oculaires ou cutanés de type allergique ou irritatif. L'objectif de cette étude est de déterminer la prévalence de ces symptômes, de documenter la présence d'immunoglobulines E (IgE) spécifiques contre certains de ces allergènes et de décrire les facteurs professionnels associés afin d'améliorer la politique de prévention sur site.

Méthodes. Les salariés d'un institut de recherche ($n = 131$, dont 49 % exposés à des animaux de laboratoire) ont répondu aux questionnaires médical et professionnel sur leurs symptômes, leurs tâches et expositions. Ils ont bénéficié d'une recherche d'IgE spécifiques aux pneumallergènes (Phadiatop[®]) et de dosages d'IgE spécifiques dirigées contre les allergènes d'animaux de laboratoire, le latex et les ammoniums quaternaires (AQ). Des explorations fonctionnelles respiratoires (courbe débit/volume) ont été réalisées ainsi que des mesures de monoxyde d'azote dans l'air exhalé.

Résultats. Soixante-douze salariés (55 %) déclarent au moins un symptôme rythmé par le travail, que ce soit lors de la réalisation des tâches, de la manipulation des animaux et des produits ou du port de gants en latex. La rhinite est le plus fréquent des symptômes (27 %), puis la conjonctivite (23 %), toux sèche (21 %), gêne oropharyngée

* Auteur correspondant.

e-mail : bfrancuz@hotmail.com (B. Francuz).

prevalence against latex on one hand and QA on the other hand were found to be the same: 4% ($n = 5$). Atopy is a contributing factor to sensitization against laboratory animals. Lung function tests show bronchial obstruction in 6 workers. Exhaled nitric oxide concentration is higher in symptomatic than in asymptomatic workers. Workers are exposed to several agents (detergents/disinfectants, culture media products and animals), which induce concomitant allergic or irritative effects.

Conclusion. Given this high prevalence of symptoms in exposed workers, specially rhinitis that may precede the occurrence of asthma, a prevention program has been strengthened in order to substitute, when possible, some of the chemicals, to reduce exposure levels to allergens and irritants, and to improve the use of personal protection equipment as well as the compliance to the use of detergents/disinfectants and culture media products.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Allergens, Irritants, Preparation and laboratory animal workers, Research institute, Occupational exposure prevention

Introduction

Dans un institut de recherche, le personnel de laboratoire de préparation cumule plusieurs expositions : à des produits de nettoyage, détergents, désinfectants et à des produits chimiques irritants/allergisants pour la préparation de milieux de culture. Les animaliers sont exposés aux mêmes produits de nettoyage ainsi qu'aux allergènes des animaux de laboratoire. Lors de l'utilisation professionnelle de produits détergents, désinfectants, des composants irritants/allergisants sont libérés comme les ammoniums quaternaires, les aldéhydes, les chloramines... Ces substances provoquent des effets néfastes sur la santé surtout de type irritatif en touchant le système respiratoire, la sphère ORL, les yeux et la peau [1-4]. Depuis une dizaine d'années l'incidence de l'asthme professionnel dû à l'utilisation de ces produits a augmenté [5,6].

Les salariés du service de nettoyage dans différents types d'industries sont particulièrement exposés, comme le personnel de nettoyage dans l'industrie agroalimentaire ainsi que les femmes de ménage, surtout si les produits utilisés sont sous forme de spray [7-11].

Le même type de symptômes est décrit chez le personnel de soins, exposé aussi aux effets irritants/allergisants des composants des produits désinfectants utilisés en milieu de

(14 %), eczéma (11 %) et asthme (2 %). La durée mensuelle des tâches est plus importante chez les salariés symptomatiques. Chez 13 salariés (21 % chez les 63 chez qui le dosage a été fait), des IgE spécifiques d'allergènes d'au moins un animal de laboratoire ont été mises en évidence. Les prévalences d'IgE spécifiques contre le latex d'une part et les ammoniums quaternaires d'autre part sont les mêmes, soit 4 % ($n = 5$). Le terrain atopique favorise une sensibilisation aux animaux de laboratoire. Les résultats des EFR révèlent un syndrome obstructif dans 6 cas. La concentration de NO exhalé est plus élevée chez les salariés symptomatiques que chez les salariés asymptomatiques. Le personnel est exposé à de multiples nuisances (détergents/désinfectants, produits de préparation de milieux de culture et animaux) qui induisent des effets concomitants, irritatifs et allergiques.

Conclusion. Devant cette importante prévalence de symptômes chez des salariés exposés, en particulier la rhinite qui peut précéder le développement d'un asthme, une politique de prévention a été renforcée afin de remplacer, si possible certains produits, de diminuer les niveaux d'exposition aux allergènes et aux irritants, d'améliorer le port des équipements de protection individuelle et l'observance des protocoles d'utilisation des produits détergents/désinfectants et de préparation des milieux de culture.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergènes, Irritants, Personnel de laboratoire de préparation et d'animalerie, Structure de recherche, Prévention

soins [12-14] (thèse de Docteur en médecine de C. Donnay, 2006). L'allergie professionnelle aux protéines du latex de type immédiat a été décrite surtout en milieu de soins mais peut concerner d'autres milieux professionnels. Le port des gants latex non poudrés ou d'autre type a permis de diminuer son incidence [15-18].

Dans la littérature, la population des animaliers a été étudiée essentiellement du point de vue du risque allergique aux animaux. La prévalence des asthmes, rhinites, conjonctivites varie de 30 à 55 % selon les études [19-24]. La rhinite est la manifestation dont la prévalence est la plus importante chez les animaliers [25]. Les facteurs favorisant la sensibilisation aux animaux sont la présence d'un terrain atopique, la concentration atmosphérique et le temps d'exposition à l'allergène [26-29]. Dans son étude récente concernant 1062 animaliers, Renström fait la même constatation et démontre que l'atopie multiplie par trois le risque d'apparition des symptômes au travail [30].

Mais cette population est aussi exposée aux produits de nettoyage, détergents, désinfectants et utilise fréquemment des gants en latex.

La population des personnels de laboratoire de préparation dans le secteur de la recherche a peu été étudiée alors qu'elle cumule plusieurs expositions aux produits chimiques irritants

et allergisants (y compris sous forme de sprays). À ces expositions s'ajoutent les poudres et milieux de cultures irritants/allergisants spécifiques à l'activité de recherche.

Dans ce contexte, les médecins du travail de l'institut de recherche ont souhaité réaliser une étude pour décrire l'état de santé des agents de laboratoire de préparation et des animaliers ainsi que leurs expositions professionnelles ; ils ont bénéficié de l'aide du promoteur, l'institut interuniversitaire de médecine du travail de Paris Île-de-France (IIMTPIF), et du Département épidémiologie en entreprise (DEE) de l'INRS. L'objectif principal est de déterminer la prévalence des symptômes respiratoires, ORL, oculaires, cutanés chez le personnel de préparation de laboratoire et les animaliers et de documenter la présence d'IgE spécifiques contre certains de ces allergènes.

L'objectif secondaire est de rechercher l'existence d'un lien éventuel entre les multiples expositions professionnelles (allergènes d'animaux et produits chimiques) et les symptômes cités afin d'améliorer la politique de prévention sur site. Le protocole d'étude a été élaboré par le Département Santé au travail (DST) de l'institut de recherche en collaboration avec l'IIMTPIF et le DEE et a obtenu l'avis favorable de la Commission nationale informatique et libertés et du Comité de protection des personnes.

Méthodes

La population concernée était constituée de l'ensemble des personnels de laboratoire de préparation et des animaliers. Le recueil des données a été effectué par les 3 médecins du travail du DST de l'institut à l'aide de deux questionnaires, complétés par un bilan allergologique sanguin, une épreuve d'expiration forcée et une mesure du NO exhalé.

L'autoquestionnaire médical a été élaboré sur la base d'un questionnaire standardisé de l'étude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie (EGEA) [31]. Les questions concernaient les différentes manifestations respiratoires, la consommation tabagique, les antécédents familiaux et l'environnement domestique.

Le questionnaire sur l'activité professionnelle et les symptômes survenant à l'occasion de cette activité a été élaboré par les médecins du DST de l'institut de recherche et revu par des experts, médecins du service de pathologies professionnelles et par des chercheurs de l'INRS.

Les informations sur l'activité professionnelle concernent le poste occupé (personnel de laboratoire de préparation ou agent d'animalerie) et les tâches effectuées (nettoyage, désinfection, vaisselle, pesée de poudres et préparation de milieux de culture, tâches auprès des animaux). Une durée mensuelle a été calculée pour chaque tâche et pour chaque groupe de tâches (nettoyage, tâches auprès des animaux, pesée des poudres et préparation des milieux de culture).

Les produits nettoyants, les milieux de culture, les animaux de laboratoire manipulés étaient précisés. Les poudres de SDS, LB milieu, Yeast extract, TRIS, EDTA, formol, ammonium sulfates et les composants de milieux le plus fréquemment utilisés à l'institut (acides, bases, sels, acides aminés, Bactotryptone, Trizma base, formol liquide) ont été recensés.

Les symptômes recueillis sont ceux survenant au moment, dans les heures ou la nuit suivant la réalisation de tâches ou la manipulation de produits ou d'animaux parmi la rhinite, la conjonctivite, l'asthme, la toux sèche, les sifflements dans la poitrine, la crise d'essoufflement, la gêne oropharyngée et l'eczéma des mains. Leur relation avec des tâches ou des expositions étaient précisées. Une question pour chaque symptôme était posée en lien avec chacune des tâches possibles (laquelle de ces activités vous provoque ce symptôme : vaisselle à la main, nettoyage/désinfection du sol, pesée des poudres et préparation des milieux, change des animaux, vidage des litières, nettoyage des cages, nettoyage des paillasses à la laverie, nettoyage de machine à laver, mise en autoclave et stérilisation, remplissage des cages avec litières propre ?). Si un symptôme disparaissait ou s'améliorait pendant les week-ends ou les vacances, il a été considéré comme rythmé par le travail.

Le bilan allergologique sanguin a comporté la recherche des immunoglobulines E (IgE) spécifiques d'un mélange de pneumallergènes courants de type : acariens, pollens, animaux, moisissures... (Phadiatop[®], ImmunoCAP250, ThermoFisher). Les résultats, exprimés en test positif ou négatif, ont été utilisés comme marqueur du terrain atopique biologique. Les dosages d'IgE spécifiques contre les allergènes majeurs du latex rHevb5, rHevb6.01 responsables plus particulièrement de sensibilisations professionnelles ainsi que les IgE spécifiques contre les radicaux d'ammonium quaternaire (AQ) ont été réalisés (ImmunoCAP250, ThermoFisher). Un seuil de positivité de 0,10 kU/L, préconisé par le fournisseur, a été retenu pour les IgE contre le latex et de 0,35 kU/L pour les AQ, seuil évalué lors de l'étude sur l'hypersensibilité aux curares [32]. Ce dernier test n'a pas été étudié pour évaluer la sensibilisation aux AQ des désinfectants et il nous a paru intéressant de l'utiliser pour évaluer une sensibilisation aux AQ en dehors des anesthésiques. Les ammoniums quaternaires contenus dans les désinfectants ont d'ailleurs été considérés comme une voie de sensibilisation possible pour les patients qui présentent une réaction anaphylactique peranesthésique sans anesthésie précédemment [33].

Le dosage des IgE spécifiques contre les allergènes professionnels : rat, souris, hamster, lapin (ImmunoCAP250, ThermoFisher) a été proposé uniquement aux animaliers et certains personnels de laboratoire en contact avec des animaux de laboratoire. Un mélange d'épithélium, de protéines sériques et urinaires de chacun de ces allergènes d'animaux a été choisi pour le dosage d'IgE spécifiques. Les résultats étaient exprimés de 0,1 à 100 kU/L et un seuil de positivité de 0,10 kU/L, préconisé par le fournisseur, a été retenu.

Des courbes débit/volume lors de manœuvres d'expiration forcée ont été enregistrées à l'aide d'un spiromètre électronique par le même opérateur (Koko, PulmoMed, France). La capacité vitale forcée (CVF), le volume expiratoire maximum en une seconde (VEMS), l'indice de Tiffeneau (VEMS/CVF) et les débits expiratoires maximaux à différents volumes pulmonaires ont été mesurés en demandant au sujet de réaliser des manœuvres d'expiration forcée après une inspiration maximale. Au moins 3 manœuvres d'expiration forcée reproductibles ($\pm 5\%$ pour la CVF et pour le VEMS) ont été réalisées et les valeurs ont été retenues selon les recommandations de l'European Respiratory Society [34].

Une mesure de monoxyde d'azote exhalé (NO) était effectuée avant l'épreuve d'expiration forcée à l'aide d'un dispositif portable (Niox Mino, Phadia, France).

Le NO exhalé a été exprimé selon les recommandations conjointes de l'American Thoracic Society et l'European Respiratory Society en valeurs brutes (ppb) et en pourcentage de valeurs prédites d'après des équations de référence selon le sexe, le tabagisme, le diagnostic d'asthme, l'âge, la taille, l'atopie définie sur la positivité du Phadiatop® et l'utilisation de stéroïdes inhalés, permettant de neutraliser leurs effets connus sur le NO exhalé et donc de le comparer entre différents groupes de sujets [35,36].

Les personnes présentant une infection respiratoire aiguë le jour de l'examen étaient convoquées ultérieurement pour réaliser ces deux explorations.

Les analyses statistiques de cette étude sont descriptives. Les comparaisons de moyennes ont été réalisées à l'aide du test t de Student ou de tests non paramétriques (Mann-Whitney) selon les conditions d'application. Les comparaisons de NO exhalé (en valeur absolue et en pourcentage prédit) entre les groupes ont été effectuées par un test de Student réalisé sur le logarithme des valeurs ; les moyennes géométriques et les écart-types géométriques des groupes sont reportés dans les tableaux. Les pourcentages ont été comparés par le test du Chi² de Pearson ou de Fisher selon les conditions d'application.

Résultats

Cent trente et une personnes sur 159 ont participé à l'étude : âge moyen 44 ans, 32 % d'hommes (tableau I) dont 65 exposés aux animaux de laboratoire.

Environ un tiers des salariés déclarent un terrain atopique personnel (36 % ont un test Phadiatop® positif), familial (29 % signalent une allergie chez un proche) ou une manifestation allergique (28 % déclarent être ou avoir été suivis pour une rhinite allergique).

Vingt-huit salariés (21 %) mentionnent avoir un asthme diagnostiqué par un médecin, débutant à l'âge adulte pour les trois quarts. Dix d'entre eux ont fait une crise d'asthme dans les 12 derniers mois. Parmi les 2 salariés gênés par le contact avec leurs animaux domestiques (chat et chien), un seul est exposé aux animaux de laboratoire.

Tableau I
Caractéristiques sociodémographiques des participants à l'étude.

Sexe n (%)	
Hommes	42 (32,10)
Femmes	89 (67,90)
Âge (années) (moyenne [écart-type])	43,9 [8,10]
Statut tabagique n (%)	
Non-fumeur	71 (54,20)
Fumeur	42 (32,10)
Ex-fumeur	18 (13,70)
Tabagisme passif hors fumeurs n (%)	15 (17,20)
Ancienneté à l'institut de recherche (années) (moyenne [écart-type])	17,5 [2,10]

Soixante-douze salariés (55 %) déclarent au moins un symptôme rythmé par le travail, que ce soit lors de la réalisation des tâches, de la manipulation des animaux ou des produits ou du port de gants en latex. Les prévalences des symptômes rapportés lors de la réalisation des tâches, de l'utilisation de produits ou du port de gants en latex sont détaillées dans le tableau II. Les symptômes rythmés par le travail sont par ordre de fréquence décroissante : la rhinite, la conjonctivite, la toux sèche, la gêne oropharyngée et l'eczéma. Les symptômes sont observés plus fréquemment avec les tâches que lors de l'utilisation de produits ou de gants en latex.

Les prévalences des différents symptômes en lien avec les tâches sont détaillées dans le tableau III. Les fréquences les plus élevées de rhinite et de conjonctivite sont observées pour les tâches auprès des animaux, la pesée des poudres et la préparation de milieux de culture. La manipulation des animaux est associée par le personnel aux fréquences les plus élevées de gêne oropharyngée, de sifflements et de crises d'asthme. La fréquence la plus élevée d'eczéma est liée au port de gants en latex ainsi qu'aux deux tâches de nettoyage (vaisselle et nettoyage/désinfection des sols). La fréquence la plus élevée de la toux sèche est associée à la pesée des poudres et préparation de milieux.

La répartition et la durée mensuelle des tâches sont présentées dans le tableau IV.

La durée mensuelle consacrée à un groupe de tâches (nettoyage ou tâches auprès des animaux ou pesée des poudres et préparation des milieux de culture) est plus longue chez les salariés rapportant au moins un symptôme (rythmé ou non par le travail) en lien avec ce groupe de tâches que chez ceux n'en rapportant pas. Dans le cas du nettoyage, la médiane de cette durée est de 46 heures pour les 28 salariés rapportant au moins un symptôme en lien avec ces tâches contre 25 heures pour les 99 salariés n'en rapportant pas ($p = 0,0004$). Dans le cas des tâches auprès des animaux, la médiane de cette durée est de 104 heures pour les 17 salariés rapportant au moins un symptôme en lien avec ces tâches contre 48 heures pour les 25 salariés n'en rapportant pas ($p < 0,0001$). Dans le cas de la pesée de poudres et préparation de milieux de culture, la

Tableau II
Fréquence des symptômes *n* (%), reliés à la réalisation de tâches, à la manipulation de produits ou au port de gants en latex.

Symptomatologie	Reliée à l'activité professionnelle ^a	Rythmée par le travail ^b
<i>Rhinite</i>	39 (30)	36 (27)
Tâches	33 (25)	27 (20)
Produits	22 (17)	21 (16)
Gants en latex	0	0
<i>Conjonctivite</i>	33 (25)	30 (23)
Tâches	27 (21)	22 (17)
Produits	18 (14)	16 (12)
Gants en latex	1 (1)	1 (1)
<i>Asthme</i>	3 (2)	3 (2)
Tâches	3 (2)	3 (2)
Produits	0	0
Gants en latex	0	0
<i>Toux sèche</i>	32 (24)	28 (21)
Tâches	25 (19)	20 (15)
Produits	23 (18)	20 (15)
Gants en latex	0	0
<i>Sifflements</i>	4 (3)	2 (1)
Tâches	4 (3)	2 (1)
Produits	1 (1)	0
Gants en latex	0	0
<i>Essoufflements</i>	2 (2)	1 (1)
Tâches	2 (2)	1 (1)
Produits	1 (1)	1 (1)
Gants en latex	0	0
<i>Gêne oropharyngée</i>	23 (18)	18 (14)
Tâches	13 (10)	11 (8)
Produits	17 (13)	12 (9)
Gants en latex	0	0
<i>Eczéma</i>	19 (15)	15 (11)
Tâches	9 (7)	7 (5)
Produits	5 (4)	4 (3)
Gants en latex	12 (9)	10 (8)

Les tâches considérées sont : nettoyage (désinfection, vaisselle...), pesée de poudres et préparation de milieux de culture, tâches auprès des animaux.
Les produits considérés sont les produits de nettoyage (détergents et désinfectants) et les poudres et les milieux de culture.

^a Symptomatologie survenant pendant ou après la réalisation de tâches, la manipulation de produits ou le port de gants en latex.

^b Symptomatologie s'améliorant ou disparaissant pendant les week-ends ou les congés.

médiane de cette durée est de 10 heures pour les 27 salariés rapportant au moins un symptôme en lien avec ces tâches contre 8 heures pour les 66 salariés n'en rapportant pas ($p = 0,001$).

Chez 13 salariés (21 % parmi les 63 chez qui le dosage a été fait), des IgE spécifiques d'un animal de laboratoire ont été mises en évidence. Elles sont dirigées le plus souvent contre les allergènes de souris (16 % des salariés), puis de hamster (11 %), enfin de lapin et de rat (10 % pour ces deux derniers). Les prévalences d'IgE spécifiques du latex d'une part et des ammoniums quaternaires d'autre part sont les mêmes, soit 4 % ($n = 5$ pour ces deux allergènes).

La fréquence de la sensibilisation à au moins un animal de laboratoire est supérieure chez les salariés ayant un Phadiatop[®] positif par rapport à ceux ayant un Phadiatop[®] négatif (36 % versus 11 %, $p = 0,02$). Il en est de même pour la sensibilisation au latex (11 % versus 0 %, $p = 0,005$). Aucune différence significative n'est observée quant à l'influence de l'atopie sur la sensibilisation aux ammoniums quaternaires (6 % versus 2 %, $p = 0,35$).

Le [tableau V](#) présente les paramètres spirométriques en pourcentage des valeurs théoriques. Deux personnes ont refusé la spirométrie et 3 personnes n'ont pas réussi à produire des courbes reproductibles.

Les valeurs sont très proches des valeurs théoriques, pour les hommes, les femmes et les salariés qui présentent des symptômes respiratoires ou asymptomatiques. Quatre hommes et deux femmes, soit 5 % environ des salariés, ont une obstruction bronchique, définie par un VEMS inférieur à 80 % des valeurs théoriques et un rapport VEMS/CVF inférieur à 70 % des valeurs théoriques.

Les valeurs mesurées des concentrations de NO exhalé sont influencées par le sexe, le tabagisme, l'atopie biologique et l'asthme ([tableau VI](#)). Une fois ces effets pris en compte par le calcul de valeurs en pourcentage prédit, le NO exhalé est augmenté chez les salariés présentant au moins un symptôme respiratoire lors du travail (rhinite, crise d'asthme, crise d'essoufflement, sifflements dans la poitrine, toux sèche) par rapport à ceux qui n'en présentent pas ($p = 0,0002$). C'est aussi le cas chez les salariés déclarant une rhinite lors du travail ($p = 0,03$) ou une crise d'asthme lors du travail ($p = 0,03$).

Discussion

Dans notre étude, la fréquence des divers symptômes cliniques rapportés est importante (55 %). Les symptômes rythmés par le travail, cités les plus fréquemment par la population étudiée à l'institut de recherche sont avant tout : la rhinite, suivie par la conjonctivite, puis la toux sèche, la gêne oropharyngée et l'eczéma. Contrairement à la rhinite, la fréquence de l'asthme est faible. Les liens entre les symptômes et les tâches sont déclarés par les salariés. Pour les symptômes apparaissant plusieurs heures après la réalisation d'une tâche, il peut être difficile pour les salariés de les attribuer à une tâche plutôt qu'à une autre, ce qui peut entraîner des biais. La durée mensuelle des tâches est plus importante chez les salariés symptomatiques que chez les salariés asymptomatiques pour tous les types des tâches étudiées, ce qui a été surtout démontré pour l'exposition aux animaux dans la littérature [26-29].

Dans notre étude, parmi les sujets exposés, la sensibilisation est plus fréquente vis-à-vis des animaux de laboratoire que du latex ou des AQ. Nous avons observé que les facteurs favorisant la sensibilisation aux animaux sont la présence d'un

Tableau III
Fréquence des symptômes en lien avec le travail, en fonction des tâches réalisées n (%).

	Rhinite	Conjonctivite	Toux sèche	Gêne oropharyngée	Sifflements	Essoufflement	Crise d'asthme	Eczéma
<i>Nettoyage</i>								
Vaisselle (n = 71)	1 (1,4 %)	2 (2,8 %)	0	0	0	0	0	3 (4,2 %)
Nettoyage désinfection sols (n = 123)	8 (6,5 %)	4 (3,3 %)	5 (4,1 %)	3 (2,4 %)	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)	0	3 (2,4 %)
Mise en autoclave et stérilisation (n = 114)	3 (2,6 %)	4 (3,5 %)	5 (4,4 %)	2 (1,8 %)	0	0	0	0
Nettoyage paillasse (n = 104)	2 (1,9 %)	3 (2,9 %)	2 (1,9 %)	2 (1,9 %)	0	0	0	0
Nettoyage machine à laver (n = 97)	0	1 (1,0 %)	0	0	0	0	0	0
<i>Tâches auprès des animaux</i>								
Change animaux (n = 35)	8 (22,9 %)	0	0	2 (5,7 %)	1 (2,9 %)	0	2 (5,7 %)	0
Vidage litières (n = 34)	4 (11,8 %)	1 (2,9 %)	1 (2,9 %)	0	1 (2,9 %)	0	0	0
Nettoyage cage (n = 34)	2 (5,9 %)	0	0	1 (2,9 %)	0	1 (2,9 %)	0	1 (2,9 %)
Remplissage cage (n = 38)	6 (15,8 %)	4 (10,5 %)	1 (2,6 %)	4 (10,5 %)	0	0	1 (2,6 %)	0
<i>Pesée poudres et préparation des milieux de culture</i> (n = 93)	13 (14,0 %)	11 (11,8 %)	15 (16,1 %)	5 (5,4 %)	1 (1,1 %)	0	0	0
<i>Port gants en latex</i> (n = 109)	0	1 (0,9 %)	0	0	0	0	0	12 (11 %)

terrain atopique, et le temps d'exposition à l'allergène, ce qui confirme certaines études précédentes [26–30]. Par ailleurs, la fréquence du Phadiatop® positif est plus importante dans notre population (36 %) que dans une population adulte générale non sélectionnée (25 %) [37].

Les sujets porteurs d'IgE spécifiques aux AQ avaient tous des antécédents d'anesthésie générale, ce qui peut être à l'origine de cette sensibilisation. Chez eux, la sensibilisation aux AQ ne s'accompagne pas de manifestations cliniques déclenchées

lors de l'exposition professionnelle aux désinfectants contenant des AQ.

L'ensemble des produits d'entretien et des désinfectants est la première étiologie d'asthme professionnel d'après l'Observatoire national des asthmes professionnels (ONAP) en France pour la période 2008–2010 [38]. Les AQ, présents dans de nombreux produits de nettoyage arrivent en 3^e position dans la liste des étiologies. Cependant la responsabilité des AQ ne repose pas sur des arguments formels, en l'absence de tests de provocation.

Tableau IV
Répartition et durée mensuelle des tâches en heures.

	Effectif n (%)	Durée mensuelle Moyenne (écart-type)
<i>Tâches de nettoyage</i>	127 (97)	32,5 (19,8)
Vaisselle à la main	71 (54)	6,2 (6,5)
Nettoyage/Désinfection sol	123 (94)	14,3 (9,3)
Nettoyage paillasse à la laverie	104 (79)	3,8 (3,8)
Nettoyage de machine à laver	97 (74)	1,9 (2,8)
Mise dans l'autoclave et stérilisation	114 (87)	11,9 (14,4)
<i>Tâches auprès des animaux</i>	42 (32)	73,2 (55,4)
Change animaux	35 (27)	35,4 (23,0)
Vidage litières	34 (26)	17,7 (14,5)
Nettoyage cages	34 (26)	18,7 (16,3)
Remplissage cages avec litière propre	38 (29)	15,6 (13,9)
<i>Préparation des poudres et des milieux de culture</i>	93 (71)	19,0 (22,4)

Tableau V
Valeurs spirométriques (Moyenne [écart-type] en % prédit).

	Hommes	Femmes
VEMS	97,8 (17,1)	102,4 (12,8)
CVF	101,7 (16,2)	106,6 (13,7)
VEMS/ CVF	101,2 (12,0)	101,4 (6,0)
DEP	98,7 (23,6)	95,9 (16,6)
DEM25-75	87,2 (31,4)	83,8 (22,0)
<i>Rhinite lors du travail</i>		
VEMS	102,5 (14,5)	100,2 (14,4)
CVF	107,1 (15,7)	104,1 (14,2)
VEMS/ CVF	100,5 (7,6)	101,7 (8,7)
DEP	97,7 (17,6)	96,4 (19,4)
DEM25-75	84,2 (25,3)	85,2 (25,5)
<i>Crise d'asthme lors du travail</i>		
VEMS	103,2 (14,0)	100,8 (14,5)
CVF	112,5 (9,6)	104,8 (14,7)
VEMS/ CVF	95,0 (7,8)	101,5 (8,4)
DEP	102,4 (35,1)	96,7 (18,8)
DEM25-75	72,9 (17,7)	85,2 (25,5)

Tableau VI
NO exhalé en ppb et en pourcentage prédit (moyenne géométrique [écart-type géométrique]).

	NO (ppb)
Sexe	
Hommes	21 (1,6)
Femmes	18 (1,7)
Statut tabagique	
Non-fumeurs	21 (1,7)
Ex-fumeurs	20 (1,6)
Fumeurs	16 (1,5)
Atopie biologique	
Oui	22 (1,9)
Non	18 (1,5)
Asthme	
Oui	23 (1,9)
Non	18 (1,5)
	NO (% prédit^a)
Symptôme(s) des voies aériennes lors du travail ($p = 0,0002$)	
Au moins un	115 (1,6)
Aucun	88 (1,5)
Rhinite lors du travail ($p = 0,03$)	
Oui	112 (1,5)
Non	94 (1,6)
Crise d'asthme lors du travail ($p = 0,03$)	
Oui	159 (1,2)
Non	98 (1,6)

^a En pourcentage prédit par rapport aux valeurs attendues pour le sexe, l'âge, la taille, le tabagisme, l'atopie biologique, le diagnostic d'asthme et l'utilisation de stéroïdes inhalés.

Mais la sensibilisation à des allergènes professionnels n'est probablement pas l'unique mécanisme responsable des symptômes. La plus grande partie des salariés symptomatiques n'a pas d'IgE spécifique contre les allergènes professionnels ciblés (animaux, latex, AQ). Cette observation a été déjà rapportée dans la littérature [39].

Le rôle d'autres allergènes qui n'ont pas été testés dans cette étude ne peut pas être écarté.

L'étude de Lieutier-Collas et al. évoque comme étiologie, l'exposition aux endotoxines sans que le rapport entre l'intensité des symptômes et le taux des endotoxines soit retrouvé [40].

Enfin, l'effet irritant de ces multiples expositions professionnelles peut être à l'origine des symptômes et aussi favoriser la survenue des allergies respiratoires ou cutanées.

En ce qui concerne la prévention, il paraît indispensable de prendre en considération cet effet irritant des produits détergents/nettoyants et des différentes poudres à peser d'autant plus que les questionnaires ont mis en évidence des situations de non-respect des procédures de dilution. De telles circonstances peuvent entraîner des expositions des utilisateurs à des pics de concentrations avec des risques pour les voies respiratoires et la peau.

Les expositions multiples et concomitantes aux détergents/désinfectants et aux animaux, ou aux détergents/désinfectants et aux produits de préparation de milieux de culture, responsables d'effets irritatifs et sensibilisants, rendent difficiles les études analytiques recherchant un lien entre symptômes et exposition à un produit particulier.

Enfin, la mesure de NO exhalé semble détecter l'inflammation des voies aériennes avant l'apparition de symptômes d'asthme en population générale et constitue une piste de recherche intéressante pour le suivi du personnel exposé aux allergènes professionnels par la médecine du travail [41,42].

À la suite de cette étude, 19 personnes ont été orientées vers des consultations spécialisées du fait de la présence de symptômes, d'IgE spécifiques, de NO élevé ou d'EFR perturbées. Une déclaration de maladie professionnelle pour une rhinite rythmée par le contact avec des animaux de laboratoire (tableau 66RG) a été faite. En prévention tertiaire, trois nouveaux aménagements des postes de travail avec deux évictions du contact avec des animaux et une contre-indication au contact avec le latex ont été proposés. En prévention primaire, pour éviter l'apparition de nouveaux cas, les mesures de prévention collective en animalerie doivent être préconisées telles que la ventilation HEPA des locaux, la ventilation des cages, la diminution du nombre d'animaux par cage, l'utilisation de brisures de bois moins fine comme litière ce qui permet une diminution significative de la concentration atmosphérique des allergènes d'animaux [23,25]. La recommandation du port de masque FFP2 pour les opérations de vidage et grattage des cages qui produisent les plus fortes concentrations en allergènes est indispensable. Le port des gants peut être à l'origine de symptômes surtout cutanés pour les salariés sensibilisés aux additifs de vulcanisation mais aussi respiratoires pour les allergiques au latex. Aussi le choix de gants adaptés aux produits manipulés et à la sensibilisation éventuelle du salarié est primordial. De plus, l'information et la formation des personnels manipulant les nettoyeurs/détergents aux dangers de ces produits, au respect des protocoles (limitation des pics de concentration) et au port des équipements de protection individuelle sont indispensables.

Conclusion

Cette étude descriptive a permis aux médecins du travail de l'institut de recherche de mieux connaître les symptômes des agents de laboratoire de préparation et des animaliers de l'institut et leurs expositions multiples aux allergènes et aux irritants. Les symptômes les plus fréquents sont rapportés pour les tâches auprès des animaux et la pesée des poudres lors de la préparation des milieux de culture.

À partir de ces constatations, une politique de prévention a été renforcée afin de remplacer, si possible certains produits, de diminuer les niveaux d'exposition aux allergènes et aux

irritants, d'améliorer le port des équipements de protection individuelle et l'observance des protocoles d'utilisation des produits détergents/désinfectants et de préparation des milieux de culture.

Déclarations d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Les auteurs remercient Mesdames les Docteurs O. Leccia et C. Ducrocq pour le recueil des données ; Madame N. Vervoort pour son aide lors de l'organisation pratique de l'étude ; Monsieur R. Carbonel pour ses conseils et le prêt de matériel, Mesdames C. Bertrand et M. Veillé pour la saisie des données et Monsieur M. Dziurla pour la gestion informatique des données.

Références

- [1] Zock JP. World at work: cleaners. *Occup Environ Med* 2005;62:581-4.
- [2] Nielsen J, Bach E. Work-related eye symptoms and respiratory symptoms in female cleaners. *Occup Med (Lond)* 1999;49:291-7.
- [3] De Fátima Maçãira E, Algranti E, Medina Coeli Mendonça E, Antônio Bussacos M. Rhinitis and asthma symptoms in non-domestic cleaners from the Sao Paulo metropolitan area, Brazil. *Occup Environ Med* 2007;64:446-53.
- [4] Rosenman KD. Cleaning products and work-related asthma. *J Occup Environ Med* 2003;45:556-63.
- [5] Zock JP, Vizcaya D, Le Moual N. Update on asthma and cleaners. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:114-20.
- [6] Karjalainen A, Martikainen R, Karjalainen J, Klaukka T, Kurppa K. Excess incidence of asthma among Finnish cleaners employed in different industries. *Eur Respir J* 2002;19:90-5.
- [7] Héry M, Binet S, Gagnaire F, Gerardin F, Hecht G, Massin N. Nettoyage et désinfection dans l'industrie agro-alimentaire : évaluation des expositions aux polluants chimiques. Documents pour le médecin du travail 2003;95:333-50.
- [8] Massin N, Hecht G, Ambroise D, Héry M, Toamain JP, Hubert G, et al. Respiratory symptoms and bronchial responsiveness among cleaning and disinfecting workers in the food industry. *Occup Environ Med* 2007;64:75-81.
- [9] Medina-Ramon M, Zock JP, Kogevinas M, Sunyer J, Anto JM. Asthma symptoms in women employed in domestic cleaning: a community based study. *Thorax* 2003;58:950-4.
- [10] Medina-Ramon M, Zock JP, Kogevinas M, Sunyer J, Torralba Y, Borrell A, et al. Asthma, chronic bronchitis, and exposure to irritant agents in occupational domestic cleaning: a nested case-control study. *Occup Environ Med* 2005;62:598-606.
- [11] Dumas O, Kauffmann F, Le Moual N. Asthme et expositions aux produits de nettoyage. *Arch Mal Prof Environ* 2013;74:117-29.
- [12] Gargouri I, Fantoni S, Masmoudi M, Gharbi R, Frimat P. Allergènes en milieu de soins : étiologie, épidémiologie et manifestations cliniques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002;42:178-92.
- [13] Rosenberg N. Asthme professionnel dû aux désinfectants employés en milieu hospitalier. Documents pour le médecin du travail 2000;84:435-43.
- [14] Mirabelli MC. Occupational risk factors for asthma among nurses and related healthcare professionals in an international study. *Occup Environ Med* 2007;64:474-9.
- [15] Poley Jr GE, Slater JE. Latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1054-62.
- [16] Filon FL. Epidemiology of latex allergy in healthcare workers. *Med Lav* 2008;99:108-12.
- [17] Taylor JS. Latex allergy: diagnosis and management. *Dermatol Ther* 2004;17:289-301.
- [18] Vandenplas O. Latex induced occupational asthma: time trend in incidence and relationship with hospital glove policies. *Allergy* 2009;64:415-20.
- [19] Gautrin D, Infante-Rivard C, Dao TV, Magnan-Larose M, Desjardins D, Malo JL. Specific IgE-dependent sensitization, atopy and bronchial hyperresponsiveness in apprentices starting exposure to protein derived agents. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1841-7.
- [20] Gautrin D, Ghezzi H, Infante-Rivard C, Malo JL. Host determinants for the development of allergy in apprentices exposed to laboratory animals. *Eur Respir J* 2002;19:96-103.
- [21] Francuz B, Jonathan AM, Ponvert C, Choudat D. Allergie professionnelle aux petits rongeurs chez le personnel de laboratoire. *Arch Mal Prof Environ* 2005;66:418-26.
- [22] Jang JH. Allergic rhinitis in laboratory animal workers and its risk factors. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:373-7.
- [23] Gordon S. Prevention of laboratory animal allergy. *Occup Med* 2003;53:371-7.
- [24] Bush RK, Stave GM. Laboratory animal allergy: an update. *ILAR J* 2003;44:28-54.
- [25] Harrison DJ. Controlling exposure to laboratory animal allergens. *ILAR J* 2001;42:17-36.
- [26] Heedrick D, Venables KM, Malmberg P, Hollander A, Karlsson AS, Renström A, et al. Exposure-response relationships for work-related sensitization in workers exposed to rat urinary allergens: results from a pooled study. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:678-84.
- [27] Cullinan P, Cook A, Gordon S, Nieuwenhuijsen MJ, Tee RD, Venables KM, et al. Allergen exposure, atopy and smoking as determinants of allergy to rats in a cohort of laboratory employees. *Eur Respir J* 1999;13:1139-43.
- [28] Gautrin D, Infante-Rivard C, Ghezzi H, Malo JL. Incidence and host determinants of probable occupational asthma in apprentices exposed to laboratory animals. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:899-904.
- [29] Elliot L, Heedrick D, Marshall S, Peden D, Loomis D. Incidence of allergy and allergy symptoms among workers exposed to laboratory animals. *Occup Environ Med* 2005;62:766-71.
- [30] Renström A, Olsson M, Hedrén M, Johansson SG, van Hage M. Pet shop workers: exposure, sensitization, and work-related symptoms. *Allergy* 2011;66:1081-7.
- [31] Kauffmann F, Dizier MH, Annesi-Maesano I, Bousquet J, Charpin D, Demenais F, et al. Étude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie (EGEA). Protocole et biais de sélection potentiels. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2001;49:343-56.
- [32] Laroche D, Chollet-Martin S, Léturgie P, Malzac L, Vergnaud MC, Neukirch C, et al. Evaluation of a new routine diagnostic test for immunoglobulin E sensitization to neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology* 2011;114:91-7.
- [33] Baldo BA, Fisher MM, Pham NH. On the origin and specificity of antibodies to neuromuscular blocking (muscle relaxant) drugs: an immunochemical perspective. *Clin Exp Allergy* 2009;39:325-44.

- [34] Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:5-40.
- [35] ATS/ERS. Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:912-30.
- [36] Olin AC, Rosengren A, Thelle DS, Lissner L, Bake B, Torén K. Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest* 2006;130:1319-25.
- [37] Vidal C, Gude F, Boquete O, Fernández-Merino MC, Meijide LM, Rey J, et al. Evaluation of the phadiatop test in the diagnosis of allergic sensitization in a general adult population. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15:124-30.
- [38] Nikolova-Pavageau N, Ganeau Y. Allergies professionnelles. Pratiques et perspectives. *Références en santé au travail* 2012;131:117-26.
- [39] Platts-Mills T, Longbottom J, Edwards J, Cockcroft A, Wilkins S. Occupational asthma and rhinitis related to laboratory rats: serum IgG and IgE antibodies to the rat urinary allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:505-15.
- [40] Lieutier- Collas F, Meyer P, Pons F, Hedelin G, Larsson P, Malmberg P, et al. Prevalence of symptoms, sensitization to rats, and airborne exposure to major rat allergen (Rat m1) and to endotoxin in rat-exposed workers: a cross-sectional study. *Clin & Experimental Allergy* 2002;32:1424-9.
- [41] Olin AC, Rosengren A, Thelle DS, Lissner L, Torén K. Increased fraction of exhaled nitric oxide predicts new-onset wheeze in a general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:324-7.
- [42] Olin AC. Induced sputum, exhaled nitric oxide, and particles in exhaled air in assessing airways inflammation in occupational exposures. *Clin Chest Med* 2012;33:771-82.