



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2017) xxx–xxx

Mise au point

Évaluation du risque professionnel d'hypersensibilité type I aux enzymes microbiennes présentes dans les détergents

Assessing the occupational risk of type I allergy to microbial enzymes present in detergents

N. Teulade^{a,*,b}, J.L. Bourrain^{a,b}, B. Couvreur^c, P. Demoly^{a,b,d}

^a Exploration des allergies, département de pneumologie et addictologie, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHU de Montpellier, 371, avenue du Doy, Montpellier, France

^b Faculté de médecine de Montpellier, université de Montpellier, 2, rue de l'École de médecine, 34090 Montpellier, France

^c Association ASMIS, 77, rue Debaussaux, CS60132, 80001 Amiens cedex 1, France

^d Équipe EPAR, IPLESP, UMR-S 1136, UPMC Paris-06, Sorbonne universités, 75013, Paris, France

Reçu le 24 octobre 2017 ; accepté le 10 janvier 2018

Résumé

L'exposition aux enzymes microbiennes chez le personnel d'usines de fabrication de détergents peut conduire à une sensibilisation IgE dépendante et les exposer à des événements allergiques graves. L'objectif de la surveillance par le médecin du travail est de repérer précocement une sensibilisation de ces salariés avant que des symptômes allergiques ne surviennent. L'industrie des détergents s'appuie sur une longue expérience et des recommandations strictes pour éviter l'apparition de symptômes chez ses salariés. L'Association internationale de la savonnerie, de la détergence et des produits d'entretien basée à Bruxelles propose des mesures de surveillance individuelle des salariés (questionnaires, analyse de la fonction pulmonaire. . .) ainsi que des mesures de prévention collectives strictes telles que le contrôle de la qualité de l'air. Des programmes de surveillance des salariés basés sur la réalisation de tests cutanés ont montré leur efficacité pour le dépistage précoce de cette sensibilisation. Entre 2006 et 2010, dans plus de 100 usines à travers le monde, il a été décrit un taux d'incidence annuelle de nouvelles sensibilisations inférieur à 1 % et d'allergies professionnelles inférieur à 0,1 %. Nous décrivons les caractéristiques originales de ce modèle appliqué à une usine sur le territoire français.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Risque professionnel ; Hypersensibilité de type I ; Enzyme microbienne ; Détergents ; Allergie ; Médecine du travail

Abstract

Exposure to microbial enzymes among staff working in detergent manufacturing facilities can result in IgE-dependent sensitisation with risk of serious allergic events. The purpose of monitoring by an occupational health doctor is to enable early detection of sensitisation in employees before actual allergic symptoms occur. The detergents industry relies on extensive experience and strict recommendations to avoid the onset of symptoms in staff. The International Association for Soaps, Detergents and Maintenance Products based in Brussels proposes individual surveillance measures for staff members (e.g. questionnaires, pulmonary function testing) as well as strict preventive measures at the collective level such as air quality controls. Staff surveillance programs based on skin testing have proved effective in the early detection of such sensitisation. Between 2006 and 2010, in more than 100 factories worldwide, the annual incidence of new cases of sensitisation was less than 1% while that of occupational allergies was below 0.1%. Herein, we describe the novel characteristics of this model as applied to a factory on French territory.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Occupational risk; Type I hypersensitivity; Microbial enzyme; Detergents; Allergy; Occupational health doctor

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nteulade@gmail.com (N. Teulade).

<https://doi.org/10.1016/j.reval.2018.01.002>

1877-0320/© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

Les enzymes microbiennes ont été utilisées dans les détergents durant plusieurs décennies, principalement pour faciliter le nettoyage des tâches d'aliments et de végétaux sur les vêtements. Ce sont des protéases, des amylases, des lipases, des carbohydrases et des cellulases issues d'organismes bactériens ou fongiques. On sait depuis longtemps que les enzymes protéolytiques ont le potentiel d'induire des réactions d'hypersensibilité de type I, en particulier des allergies professionnelles liées aux niveaux d'exposition sur le lieu de travail [1,2]. En France elles peuvent être indemnisées au titre de maladies professionnelles (Tableau n°63 et 66bis du Régime Général [3]). Des cas d'allergie chez des employés d'usines de détergents ont effectivement été signalés au début des années 1970s, mais nettement plus rarement depuis la mise en place de nouvelles techniques de production comme l'encapsulation des enzymes. Les mesures de protection ont également évolué telles que des mesures collectives comme le confinement des chaînes de production ou individuelles avec un suivi spécifique adapté à ce risque.

Les processus d'évaluation et de la gestion des risques professionnels sont soumis à une hygiène stricte, à l'éducation et la formation des salariés, à un contrôle de l'air ainsi qu'une surveillance de la sensibilisation IgE. Ils suivent des directives industrielles, notamment celles de l'Association internationale de la savonnerie, de la détergence et des produits d'entretien, AISE [4,5]. L'évaluation d'une sensibilisation allergique chez les employés comprend des tests cutanés et le dosage sanguin d'IgE spécifiques. L'objectif est d'identifier les travailleurs dont le statut immunologique a évolué, avant que les symptômes ne se produisent, la sensibilisation étant le reflet d'une exposition.

2. Programme de surveillance médicale de l'AISE

2.1. Mesure de la sensibilisation IgE par des tests cutanés (« prick tests »)

Les employés exposés bénéficient d'un programme de surveillance médicale conçu pour détecter le développement de sensibilisations IgE vis à vis des enzymes utilisées dans l'environnement professionnel. Ce programme comporte la réalisation dans les usines de Procter & Gamble de tests cutanés avant l'introduction des nouvelles enzymes dans le site de fabrication (taux basal), puis six mois après son introduction et enfin annuellement par la suite [6]. La participation au programme s'effectue sur la base du volontariat mais connaît un fort succès car le taux d'inscrits dépasse 95 % des employés [6,8].

Les réactifs enzymatiques des tests cutanés sont préparés par Procter & Gamble à partir de versions ultra purifiées d'enzymes produites dans le commerce et obtenus auprès de la firme Novozymes A/S (Danemark) ou Dupont. Elles sont au nombre de huit. Il s'agit notamment de protéases alcalines de *Bacillus amyloliquifaciens*, *Bacillus licheniformis* et *Bacillus clausii*, d'alpha-amylases de *Bacillus amyloliquifaciens*, *Bacillus licheniformis* et d'*Aspergillus oryzae* ou encore de cellulase et lipase fongiques (*Humicola lanuginosa*). Des solutions de 50 µg de protéine/ml sont préparées en utilisant une solution composée

à 50 % de glycérine et de solution saline. Le témoin négatif contient uniquement un mélange de glycérine et de solution saline. Le témoin positif correspond à 1 mg/ml de phosphate d'histamine dilué dans un solvant à base de glycérine et de solution saline. Les tests sont effectués selon la méthode décrite initialement par Pepys [9]. Une goutte du réactif ou de témoin est déposée sur la face antérieure de l'avant-bras. Une légère piqure de l'épiderme est effectuée à l'aide d'une aiguille stérile de 26–27 mm. On réalise un contrôle de la zone testée 15 minutes après, à la recherche d'une papule cutanée. Le test est considéré comme positif si le site présente une papule de plus de 3 mm par rapport au témoin négatif ainsi qu'une réaction du témoin positif. Toute réaction positive aux enzymes est confirmée par le même test réalisé sur le bras opposé.

2.2. Résultats du programme surveillance et du suivi des tests cutanés

La base de données des tests cutanés du programme de surveillance médicale de Procter & Gamble a été analysée. L'objectif était d'identifier les employés sensibilisés sans avoir été exposés professionnellement aux huit différentes enzymes parmi les 5156 salariés, en Amérique du Nord, de 1972 à 2008 [10]. La concentration de l'antigène des tests cutanés utilisés de 1972 à 1992 était de 500 µg de protéine/ml et 3/2192 (0,137 %) positifs à la protéase de la sérine de *Bacillus licheniformis*. En 1990, l'introduction d'enzymes dérivées d'un hôte fongique a entraîné une augmentation des faux-positifs en raison d'une amélioration du degré de pureté des réactifs utilisés [11]. Cela a conduit, entre 1993 et 2008, à utiliser une concentration de 50 µg/ml. 4/2964 (0,135 %) des employés testés avaient alors un test cutané positif à n'importe quelle enzyme. Tout sujet présentant un test cutané positif a été invité à répéter le test. Une recherche d'anticorps IgE anti-enzymes a été effectuée dans leur sérum. Ces sujets ont également été interrogés sur d'éventuelles expositions aux enzymes. Le recueil des données de plusieurs entreprises de détergent entre 2006 et 2010 a montré un taux d'incidence annuelle de nouvelles sensibilisations inférieur à 1 % et d'allergies professionnelles inférieur à 0,1 % (soit moins de un sujet sur 10 de ces personnes sensibilisées, bien que la sensibilisation et le développement des symptômes correspondant au modèle d'exposition ne soit pas 100 % fiable) [6].

2.3. Résultats du programme surveillance et du suivi du dosage d'immunoglobulines E

La base de données issues du programme de surveillance de Procter & Gamble a également permis d'analyser entre 1972 et 2008 les résultats du dosage d'IgE spécifiques des huit enzymes de 15 765 sujets. Trente-sept individus (0,23 %) présentaient au moins une IgE spécifique élevée. La majorité de ces cas remontent au début des années 1970 où 23 des 4687 sujets (0,49 %) testés étaient positifs. Quinze des 23 sujets présentaient des symptômes d'allergie. À noter que les tests cutanés à l'enzyme correspondante étaient tous positifs. Les 14 cas restants ont été identifiés après 1977 pour une prévalence de 0,126 % (14/11 078). Aucun symptôme n'a été signalé après

1977 et aucune relation avec l'exposition à la lessive et aux produits de nettoyage n'a été trouvée. Il a été émis l'hypothèse d'une contamination extra-professionnelle pour ces salariés (*Bacillus* présent dans les végétaux par exemple). La comparaison des deux méthodes (dosages d'IgE initiaux et tests cutanés) montre une prévalence similaire des tests positifs. Les 23 sujets sensibilisés avant 1977, s'expliquent probablement par l'absence de mesures de protection collective adéquates de l'exposition aux enzymes avant cette date (contrôle de l'empoussièrement principalement) [10,12].

2.4. Surveillance médicale

Les sources d'exposition ne sont pas toujours détectées par la surveillance atmosphérique et risquent d'avoir une incidence sur la sensibilisation. Ainsi, la surveillance accrue d'une sensibilisation des employés est essentielle pour prévenir les risques d'allergie professionnelle aux détergents [13]. Elle est composée de *prick tests* réalisés annuellement. Le dosage d'IgE n'est plus systématique. Un questionnaire sur la santé axé sur les allergies respiratoires et des épreuves fonctionnelles respiratoires sont également réalisés à l'embauche et au cours de la vie professionnelle (tous les deux ans) [6].

Les travailleurs asymptomatiques qui se sensibilisent n'ont pas besoin d'être soustraits de leur environnement professionnel habituel. Ils doivent par contre être placés sous surveillance plus étroite concernant le développement de symptômes allergiques. Il leur est également proposé une analyse multicausale de recherche des sources d'exposition sous forme d'un questionnaire harmonisé. L'expérience montre que les employés exposés aux détergents et qui acquièrent une sensibilisation IgE dépendante peuvent continuer à travailler sans développer de symptômes [14].

L'apparition de symptômes allergiques nécessite une réévaluation significative des niveaux de contrôle dans les zones de travail des professionnels dépistés. Un protocole de recherche de fuite et une mise à l'écart prolongée des travailleurs susceptibles d'être exposés aux détergents sont alors déclenchés [13]. Les travailleurs symptomatiques peuvent dans ce cadre bénéficier d'une éviction momentanée du poste de travail (reclassement temporaire) jusqu'à ce que leurs symptômes disparaissent et que la source d'exposition soit identifiée et éradiquée. Le contrôle de l'environnement pouvant être suffisant pour prévenir d'autres symptômes. Si les symptômes persistent, une solution de reclassement définitive est proposée à un poste où le risque d'exposition est nul. Bien que l'atopie soit un facteur de risque de sensibilisation aux enzymes, les employés qui en souffrent ne bénéficient pas d'une surveillance médicale spécifique.

L'analyse des données internes des industries des détergents a montré que le maintien de l'incidence à moins de 3 % de néo-sensibilisés par an, élimine efficacement l'apparition d'allergies professionnelles [7].

3. Cas de l'usine d'Amiens Procter & Gamble

L'usine Procter & Gamble est localisée près de la ville d'Amiens depuis 1963. Les détergents liquides représentent la

première activité du site de production (45 % de la production), suivis des unidoses (30 %), des adoucissants (18 %), des détergents (6 %) et des désodorisants (1 %). Cette usine produit les marques Ariel®, Lenor®, Febreze®. Le site d'Amiens confectionne également les dosettes tri-compartmentées de la marque Ariel 3-en-1 commercialisées en France. Le site emploie près de 1300 personnes. Les mesures de protections collectives de l'usine sont strictes. Toute la chaîne de production fonctionne en circuit fermé. Une recherche de fuite au niveau des installations est réalisée de façon hebdomadaire.

Les employés bénéficient d'un suivi médical par le biais de médecins du travail et d'infirmiers du site de production. Ils relèvent d'un suivi individuel dit adapté pour le risque lié au travail de nuit et au travail posté (alternance d'équipes type « 3 × 8 ») [15]. Les tests cutanés sont réalisés annuellement par l'équipe infirmier du site industriel, sous la supervision du médecin du travail du site.

La surveillance médicale décrite ci-dessus a fait preuve de son efficacité et aucune allergie professionnelle n'a été constatée ces 15 dernières années. L'application des guides suscités a permis de limiter l'exposition, grâce à une bonne hygiène sur le lieu de travail ainsi qu'une surveillance médicale active qui inclut les tests cutanés. Le risque d'allergie aux enzymes protéiques est ainsi contrôlé. C'est un modèle de suivi original car on utilise des tests systématiques ce qui va à l'inverse de ce qui est habituellement recommandé en allergologie. Cette procédure est justifiée par le fait que les allergènes sont connus, que ce sont des allergènes forts et que l'apparition de sensibilisation entraîne des décisions de protection collective pour cette industrie où de nombreux employés sont présents. Elle bénéficie d'une validation prospective à très large échelle.

4. Conclusion

La mise en place d'un suivi individuel des salariés exposés aux enzymes microbiennes dans les usines de fabrication de détergents est indispensable. La recherche d'une sensibilisation IgE dépendante à l'aide de tests cutanés semble pertinente. Le suivi individuel doit être couplé à des mesures de protection collective strictes et une évaluation régulière des risques professionnels.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Flindt ML. Pulmonary disease due to inhalation of derivatives of *Bacillus subtilis* containing proteolytic enzyme. *Lancet* 1969;1(7607):1177–81.
- [2] Sarlo K. Control of occupational asthma and allergy in the detergent industry. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(2):32–4.
- [3] Secrétariat général du Gouvernement français. Code de la sécurité sociale. | Legifrance [Internet] 2003. [cité 22 déc 2017]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?sessionId=A5445ACEAABE8B78F0F8345D60BFABF0.tplgfr37s_2?cidTexte=LEGITEXT000006073189&dateTexte=20171222.

- [4] Soap U.S. Detergent Association (now American Cleaning Institute). Work practices handling enzymes in the detergent industry; 1995 [<http://www.cleaninginstitute.org>].
- [5] Association for Soaps Detergents Maintenance Products (Association internationale de la savonnerie de la détergence et des produits d'entretien AISE Brussels Belgium). Guidelines for the safe handling of enzymes in detergent manufacturing; 2013 [<https://www.aise.eu/our-activities/standards-and-industry-guidelines/safe-handling-of-enzymes.aspx>].
- [6] Basketter DA, Kruszewski FH, Mathieu S, Kirchner DB, Panepinto A, Fieldsend M, et al. Managing the risk of occupational allergy in the enzyme detergent industry. *J Occup Environ Hyg* 2015;12(7):431–7.
- [7] Schweigert MK, Mackenzie DP, Sarlo K. Occupational asthma and allergy associated with the use of enzymes in the detergent industry – a review of the epidemiology, toxicology and methods of prevention. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 2000;30(11):1511–8.
- [8] Sarlo K, Adamson GM, Hollis VL, Innis JD, Babcock LS, Kirchner DB. Development of allergic antibody to an enzyme in a body lotion: results of an 18-month clinical study. *J Immunotoxicol* 2004;1(2):71–7.
- [9] Pepys J. Skin tests for immediate, type I, allergic reactions. *Proc R Soc Med* 1972;65(3):271–2.
- [10] Sarlo K, Kirchner DB, Troyano E, Smith LA, Carr GJ, Rodriguez C. Assessing the risk of type I allergy to enzymes present in laundry and cleaning products: evidence from the clinical data. *Toxicology* 2010;271(3): 87–93.
- [11] Bernstein DI, Bernstein IL, Gaines WG, Stauder T, Wilson ER. Characterization of skin prick testing responses for detecting sensitization to detergent enzymes at extreme dilutions: inability of the RAST to detect lightly sensitized individuals. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94(3):498–507.
- [12] Rosenberg N. Asthme professionnel aux enzymes - Article de revue - INRS. *Doc Med Trav* 2007;112(TR 40):553–64.
- [13] Basketter D, Berg N, Kruszewski FH, Sarlo K, Concoby B. Relevance of sensitization to occupational allergy and asthma in the detergent industry. *J Immunotoxicol* 2012;9(3):314–9.
- [14] Sarlo K, Kirchner DB. Occupational asthma and allergy in the detergent industry: new developments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2(2):97–101.
- [15] Secrétariat général du Gouvernement français. Décret n° 2016-1908 du 27 décembre 2016 relatif à la modernisation de la médecine du travail | Legifrance [Internet]. Code du Travail, Décret n° 2016-1908 déc 27; 2016 [<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/12/27/ETST1633599D/jo/texte>].