



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2013) xxx–xxx

Allergènes professionnels dans les métiers de la recherche

Occupational allergens among research workers

S. Kleinlogel^{a,b}, M. Blaumeiser^a, M. Gonzalez^{a,*}

^a Service de pathologie professionnelle et médecine du travail, hôpitaux universitaires de Strasbourg, ancien hôpital civil,
1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg cedex, France

^b Service de pathologie professionnelle, médecine de prévention, Inserm Strasbourg, hôpitaux universitaires de Strasbourg,
1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg cedex, France

Résumé

Le milieu de la recherche, avec ses expositions variées, est un secteur où le personnel est à risque de développer des allergies : eczéma, urticaire, rhinite, asthme. . . L'exposition aux animaux de laboratoire est la cause d'allergie la plus connue et la plus fréquente. Il convient toutefois de tenir aussi compte de la présence d'autres allergènes et irritants tels que le latex, les aldéhydes, les ammoniums quaternaires, ainsi que d'autres produits chimiques, végétaux ou minéraux. L'atopie étant un facteur de risque connu notamment pour les allergènes d'origine animale, l'orientation professionnelle des jeunes sujets allergiques vers ce secteur doit être bien réfléchi et discutée. La coopération avec le médecin du travail du fait de sa connaissance des risques professionnels, de ses possibilités d'actions de prévention sur les lieux du travail et de prévention médicale sont également à prendre en compte pour le diagnostic étiologique et le devenir professionnel des personnels allergiques.

© 2013 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Allergie professionnelle ; Laboratoire de recherche ; Allergènes ; Animaux de laboratoire ; Prévention

Abstract

Research workers are exposed to many and various allergens and they are at risk for the development of eczema, urticaria, rhinitis, asthma, etc. Exposure to laboratory animals is the best known and the most frequent cause of these allergies, but other allergens such as latex, aldehydes, quaternary ammonium compounds and other chemicals, plants or minerals must also be considered. Given that atopy is a known risk factor for allergy to animals, vocational guidance of young allergic individuals interested in this occupational sector requires reflection and discussion. Given their knowledge of occupational risks, of potential preventive actions at work sites, and of medical prevention, collaboration with occupational physicians is equally essential for the diagnostic workup and for the occupational future of allergic personnel.

© 2013 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Occupational allergy; Research workers; Allergens; Laboratory animals; Diagnosis; Prevention

1. Introduction

Le secteur de la recherche, et notamment ses laboratoires et animaleries avec une multiplicité d'expositions, peut être considéré comme un secteur à risque de pathologies allergiques. Selon une publication de Ameille et al. en 2003 [1], les techniciens de laboratoires ne représentent pourtant que

1,9 % des déclarations d'asthme professionnel via l'Observatoire national des asthmes professionnels entre 1996 et 1999 en France. Cette pathologie est probablement sous-estimée et sous-déclarée comme c'est fréquemment le cas pour les affections allergiques en milieu de travail et cela quel que soit le secteur d'activité. On ne dispose toutefois pas de statistiques pour le secteur de la recherche dans sa globalité.

Si l'on pense principalement aux allergies dues à l'exposition aux animaux de laboratoire, c'est qu'il s'agit de la principale cause d'allergie dans ce milieu de travail, la plus étudiée et notamment celle qui est le plus souvent déclarée. Pourtant, dans les laboratoires de recherche, d'autres allergènes

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail: maria.gonzalez@chru-strasbourg.fr,
maria.gonzalez2@wanadoo.fr (M. Gonzalez).

peuvent être responsables d'allergies, et leur présence dépendra notamment des thématiques et du domaine de recherche.

En effet, le milieu de la recherche étant très vaste, il existe autant d'allergènes possibles que de substances utilisées, que l'on travaille dans un laboratoire de recherche médicale, en biologie, en chimie... ou dans un laboratoire de recherche et développement d'une entreprise de fabrication de colle, par exemple.

2. Les allergènes en cause

Nous citerons ici les allergènes présents le plus largement dans ces laboratoires mais aucune liste exhaustive ne peut être réalisée.

2.1. Les animaux de laboratoires

Décrites dans la littérature dès les années 1950, les allergies aux animaux de laboratoire sont toujours d'actualité dans le milieu de la recherche, et notamment parmi les travailleurs dans les animaleries qui les hébergent. Ces allergies sont bien caractérisées, du fait de nombreuses études et publications depuis les années 1980.

Différentes publications et revues de la littérature suggèrent une prévalence moyenne de l'allergie entre 20 et 30 % [2,3] parmi les sujets exposés. Les manifestations allergiques les plus fréquentes sont la rhinite et la conjonctivite, quelques fois une urticaire de contact. Un tiers environ de ces allergiques développeront un asthme, pathologie dont la prévalence aurait tendance à diminuer depuis les années 1980 [4]. L'incidence des manifestations allergiques a été moins étudiée : quelques études longitudinales retrouvent une incidence plus élevée pendant les deux à trois premières années d'exposition [2,5,6], et aux alentours de 2,2 personnes sur 100 par années selon une étude d'Elliott en 2005, après un suivi de 495 employés exposés pendant 12 ans [7].

Parmi les facteurs de risque retrouvés, on peut noter l'existence d'une atopie (avec un risque plus important lors d'une sensibilisation antérieure aux allergènes des animaux domestiques [8]), particulièrement pendant les deux premières années [6], ainsi que le type d'exposition. Ainsi, l'intensité de l'exposition joue un rôle majeur avec une augmentation du risque chez les sujets les plus exposés en intensité et en durée [2,9]. Il s'agit donc des animaliers et des techniciens de laboratoires, s'occupant respectivement de l'élevage et des manipulations, avec un risque moindre chez les chercheurs.

Les allergènes en cause sont essentiellement ceux du rat et de la souris, espèces animales les plus présentes au sein des laboratoires, mais peuvent également concerner d'autres espèces, telles que le lapin, cobaye, hamster... La sensibilisation à une espèce augmente d'ailleurs le risque de sensibilisation à une deuxième espèce [8]. Les sources des allergènes sont les urines, les phanères, les poils, le sérum et/ou la salive selon les espèces.

Seuls 50 % des salariés exposés au rat et symptomatiques présentent des IgE positives [10], c'est pourquoi, plusieurs études évoquent l'intervention d'autres allergènes, ainsi que le

rôle des irritants bronchiques ou le rôle participant des endotoxines bactériennes.

2.2. Les autres allergènes

Si nous disposons de nombreuses informations sur les allergies aux animaux de laboratoire, il ne faut pas écarter d'emblée une autre étiologie, même si leur fréquence est beaucoup plus faible.

2.2.1. Le latex

Par l'utilisation fréquente de gants en latex, notamment chez les chercheurs réalisant des actes chirurgicaux sur les animaux de laboratoire.

2.2.2. Détergents et désinfectants

Utilisés pour le nettoyage des locaux, la pré-désinfection de la vaisselle avant autoclavage, et la désinfection du petit matériel chirurgical. Ces produits très irritants peuvent contenir le plus souvent du chlore, des aldéhydes (glutaraldéhyde, formaldéhyde) et des ammoniums quaternaires et sont surtout utilisés par les techniciens de laboratoires, chez qui ont été décrits des allergies professionnelles [11]. On peut noter également l'existence de sas de décontamination microbiologique utilisant des vapeurs de formol ; leur utilisation, de plus en plus rare cependant, se fait en vase clos sans exposition des travailleurs, en-dehors des possibilités d'exposition accidentelle.

2.2.3. Les litières

Elles sont efficaces pour neutraliser l'ammoniac éliminé dans les urines et leurs compositions dépendent de l'espèce mais elles sont souvent constituées de sciures ou de copeaux de bois de différentes essences d'arbre (notamment conifères, pins). Bien que le bois soit un allergène professionnel bien connu, il est probablement peu impliqué dans ce type d'exposition, où le rôle des endotoxines et des moisissures semble prédominant.

2.2.4. Médicaments et anesthésiques

Ces produits, essentiellement utilisés en expérimentation animale et en petites quantités, ont été décrits comme pouvant être à l'origine de manifestations allergiques, notamment dans l'industrie pharmaceutique et dans le milieu médical.

2.2.5. Colorants, réactifs et autres substances chimiques

De nombreux produits chimiques sont utilisés dans les laboratoires de recherche. Pour exemple, dans les laboratoires de l'Inserm, on peut en recenser plus d'une centaine, dont la fréquence d'utilisation dépend des techniques employées : acrylamide ou bromure d'éthidium pour la fabrication de gels de migration, formamide, diméthylformamide, phénol en biologie moléculaire ; solvants divers, chloroforme, dichlorométhane en chimie, formaldéhyde et colorants divers en histologie, amines aliphatiques ou aromatiques dans les colorants et réactifs... L'utilisation, pour la synthèse peptidique, de réactifs de couplage à base de sels d'uronium (TBTU,

HBTU) a été à l'origine ces dix dernières années de plusieurs publications de réactions allergiques, dermatologiques et respiratoires, chez des techniciens de laboratoires [12–14].

2.2.6. Les insectes

L'utilisation d'insectes dans le milieu de la recherche est fréquente et entraîne l'apparition chez le personnel exposé d'allergies de manifestations variées. Ainsi, l'incidence retrouvée parmi les études publiées varie de 20 à 59 %, selon le type de manifestations allergiques (ORL, respiratoire ou cutanées) et selon l'espèce en cause : criquets, chenilles, sauterelles, vers, mouches... [15].

2.2.7. Les végétaux

Bien qu'il existe peu de publications sur le sujet, l'utilisation de végétaux à des fins de recherche peut être potentiellement source d'allergie, comme cela a pu être décrit chez un post-doctorant utilisant la plante *Arabidopsis thaliana* [16].

2.2.8. Métaux et résines

En-dehors des laboratoires dédiés à la recherche sur les matériaux et qui peuvent être amenés à manipuler différents types de métaux, les sels de métaux et certains dérivés peuvent également être utilisés de façon transversale sans les laboratoires. Ainsi, les sels de chrome hexavalents sont utilisés comme réactifs (bichromate de potassium) ou pour nettoyer la verrerie de laboratoire (mélange sulfochromique) et sont bien connus pour être non seulement allergisants mais également des irritants puissants à l'origine de dermatoses. De même, de nombreuses résines sont, quant à elles, utilisées comme résines d'inclusion (époxy, acryliques par exemple) dans diverses manipulations et peuvent être à risque de survenue d'allergies respiratoires ou cutanées.

2.2.9. Insecticides/herbicides/pesticides

Bien que nous n'ayons pas retrouvé de cas d'allergie professionnelle publiée dans des laboratoires, nous pouvons mentionner l'utilisation de ce type de produits par certains laboratoires de recherche. Ils sont le plus souvent à l'origine d'irritation ORL ou respiratoire mais des cas d'asthmes professionnels ont été décrits, le plus souvent dans le milieu agricole.

3. Conduite à tenir pour le diagnostic étiologique

Devant la multiplicité des expositions professionnelles aussi bien chimiques qu'animales ou végétales dans le milieu de la recherche, l'enquête professionnelle doit être minutieuse.

Le recensement des expositions est souvent difficile, notamment dans les laboratoires utilisant des produits chimiques variés. Pour cette étape, la coopération avec le médecin du travail apporte des éléments essentiels dans l'analyse du poste, des modes opératoires et des conditions de travail.

La recherche d'une rythmicité professionnelle doit être systématique, l'analyse du travail réel permet de façon plus fine de repérer une rythmicité selon les tâches effectuées ou l'exposition à certaines substances, elle sera primordiale dans

l'orientation diagnostique. Si le diagnostic d'une allergie à la souris chez un technicien en animalerie est bien souvent évidente, il ne faut pas écarter d'autres hypothèses, et notamment du fait du risque de développer une sensibilisation secondaire à d'autres espèces animales présentes dans les laboratoires [8]. Cette rythmicité peut être plus difficile à percevoir lorsque les expositions sont multiples, intermittentes, que les symptômes sont différés (asthme tardif) ou pérennisés (dermatoses chroniques, par exemple).

Enfin, en fonction de l'orientation diagnostique, certains examens complémentaires peuvent être contributifs : journaux des débits expiratoires de pointe sur une période prolongée d'au moins trois à quatre semaines, patch-tests ou prick-tests (pour les allergies dermatologiques ou respiratoires), dosages immunologiques des IgE spécifiques, variation des résultats aux tests de provocation bronchique non spécifique en période travaillée et en-dehors des périodes de travail, voire test de provocation bronchique spécifique.

4. Orientation professionnelle et devenir des salariés allergiques en milieu de recherche

L'atopie étant un facteur de risque démontré de développer une sensibilisation aux animaux de laboratoire, notamment s'il existe une sensibilisation antérieure aux animaux domestiques [6,8], le rôle des médecins dans l'orientation professionnelle des jeunes allergiques est primordial. L'objectif est de déconseiller le plus tôt possible une orientation vers un métier dans lequel le jeune sera exposé aux animaux de laboratoire. Cependant, le facteur « intensité d'exposition » étant prépondérant, l'avis dépendra en partie du type de métier souhaité : l'orientation vers le métier de technicien d'animalerie sera fortement déconseillé, tandis qu'il n'existera pas de contre-indication vers l'orientation dans le milieu de la recherche en tant que chercheur.

À l'embauche, une inaptitude au poste peut être envisagée par le médecin du travail, uniquement s'il existe des antécédents de réactions sévères lors de l'exposition aux animaux de laboratoires. Il n'y a par ailleurs aucune indication à la réalisation préalablement à l'embauche de tests cutanés pour estimer l'existence d'une sensibilisation, en l'absence de symptômes cliniques. Les tests cutanés n'ont pas de valeur prédictive [17]. La visite d'embauche est aussi l'occasion pour le médecin du travail d'informer le salarié sur les risques et la prévention en cas d'antécédents allergiques.

Au cours de la carrière, le suivi médical du médecin du travail s'attachera à rechercher des symptômes et signes cliniques d'allergie à l'interrogatoire, à réaliser une spirométrie à l'embauche (examen de référence) et en cas de symptômes.

Concernant le devenir des salariés allergiques, la première solution à rechercher est l'éviction des allergènes et à privilégier le maintien dans l'emploi. En cas d'impossibilité, leur aptitude dépendra bien sûr du poste occupé, de l'exposition aux allergènes (fréquence, intensité...) et des moyens de prévention mis en place au travail, mais aussi de la sévérité des symptômes. S'il est tout à fait envisageable de laisser à son poste un chercheur allergique exposé ponctuellement aux

animaux lors des manipulations avec des moyens de protection adéquats, il est cependant nécessaire d'envisager un reclassement pour un animalier allergique, notamment s'il présente un asthme sévère.

5. La prévention technique collective et individuelle

La survenue d'affections allergiques en milieu de travail peut avoir de lourdes conséquences sur l'emploi, c'est pourquoi il convient avant tout de privilégier la prévention primaire en agissant sur le contrôle des expositions. La réduction des concentrations dans l'air d'agents sensibilisants et irritants minimise le risque de sensibilisation et notamment d'asthme au travail. Quand elle est possible, la substitution des allergènes par d'autres molécules est la meilleure prévention (latex, aldéhydes...). Il convient par ailleurs toujours d'agir d'abord sur la prévention technique collective par rapport à la prévention individuelle (masques, gants).

Dans le secteur de la recherche, les efforts ont surtout porté sur les animaleries, sur la ventilation et équipement des laboratoires, l'architecture des locaux, sur les modes opératoires (limitation des poussières lors des pesées, ou des aérosols lors des manipulations), sur le travail sous hotte aspirante et l'isolement des secteurs à risque.

Depuis les années 1980, le renforcement de la réglementation concernant les animaleries a été réalisé dans le but de protéger la santé et respecter les conditions d'hébergement des animaux de laboratoire. Parallèlement, ces mesures ont permis d'améliorer les conditions de travail des salariés en diminuant l'empoussièrement des locaux de travail et l'exposition aéroportée des allergènes, probablement à l'origine de la baisse des allergies constatée dans certaines études [4,18]. Cependant, elles ont également fait apparaître des risques jusqu'alors plus mineurs, comme ceux liés à l'utilisation renforcée de produits de nettoyage et de désinfection. Les moyens techniques existants sont :

- installation de système de ventilation et de traitement de l'air avec un entretien régulier, confinement des zones d'hébergement ;
- changement régulier des litières entraînant une diminution de la contamination urinaire de l'empoussièrement source d'allergènes, de microorganismes et des odeurs ;
- maîtrise de la température et de l'humidité ;
- contrôle vétérinaire et microbien régulier des animaux ;
- nettoyage et désinfection des installations de manière régulière ;
- mise en service de laverie à l'extérieur des salles d'hébergement et permettant le nettoyage et la désinfection des cages ;
- séparation des zones propres et sales, sas d'habillage avec mise à disposition des équipements de protections individuels : gants, blouse, sur-chaussures, masques.

6. La réparation

L'eczéma, l'urticaire, la rhinite et l'asthme allergiques sont reconnus en maladie professionnelle et réparés au titre des

tableaux listés dans le Code de la Sécurité Sociale, en fonction des allergènes responsables. De nombreux tableaux peuvent donc correspondre aux multiples expositions des personnels de la recherche (pour exemple : 16 tableaux indemnisant l'asthme, 26 les lésions eczématiformes). Citons plus particulièrement le tableau n° 65 du régime général (n° 44 pour le régime agricole) indemnisant les eczémas à de nombreux produits chimiques et végétaux, et le tableau n° 66 (n° 45 pour le régime agricole), indemnisant les rhinites et asthmes allergiques notamment aux animaux. Le tableau n° 65 comporte une liste « indicative » des travaux, c'est-à-dire qu'une autre substance que celles décrites dans le tableau peut être incriminée, dès lors que l'eczéma est récidivant en cas de nouvelle exposition ou confirmé par test cutané. Le tableau n° 66, quant à lui, comprend une liste « limitative » des travaux, les travaux effectués doivent donc obligatoirement apparaître dans cette liste. Si ce n'est pas le cas, la demande de reconnaissance en maladie professionnelle pourra être soumise à l'avis du Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles pour les salariés du secteur privé. Pour les agents de la fonction publique, c'est le Comité médical départemental – Commission de réforme, sur avis de médecins agréés par l'administration qui est compétent pour une reconnaissance de ces affections en maladie professionnelle.

Déclaration d'intérêts

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

Références

- [1] Ameille J, Pauli G, Calastrenge-Crinquand A, Vervloet D, Iwatsubo Y, Popin E, et al. Reported incidence of occupational asthma in France, 1996–99: the ONAP programme. *Occup Environ Med* 2003;60:136–41.
- [2] Hunskaar S, Fosse RT. Allergy to laboratory mice and rats: a review of the pathophysiology and clinical aspects. *Lab Anim* 1990;24:358–74.
- [3] Saward JP. Occupational allergy to animals. *Occup Med* 1999;14(2):285–304.
- [4] Folletti I, Forcina A, Marabini A, Bussetti A, Siracusa A. Have the prevalence and incidence of occupational asthma and rhinitis because of laboratory animals declined in the last 25 years? *Allergy* 2008;63(7):834–41.
- [5] Gautrin D, Ghezzi H, Infante-Rivard C, Malo JL. Natural history of sensitization, symptoms and occupational diseases in apprentices exposed to laboratory animals. *Eur Respir J* 2001;17:904–8.
- [6] Botham PA, Lamb CT, Teasdale EL, Bonner SM, Tomenson JA. Allergy to laboratory animals: a prospective study of its incidence and of the influence of atopy and pre-existing sensitisation on its development. *Occup Environ Med* 1995;52:129–33.
- [7] Elliott L, Heederik 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.
- [8] Goodno LE, Stave GM. Primary and secondary allergy to laboratory animals. *J Occup Environ Med* 2002;44:1143–52.
- [9] 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(5):1139–43.
- [10] Lieutier-Colas 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 n° 1) and to endotoxin in rat-exposed workers: a cross-sectional study. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1424–9.

- [11] Oropeza AR, Friis UF, Johansen JD. Occupational contact urticaria caused by didecyldiméthyl ammonium chloride. *Contact Dermatitis* 2011;64: 297–8.
- [12] Miralles JC, Negro JM, Alonso JM, Garcia M, Sanchez-Gascon F, Soriano J. Occupational rhinitis and bronchial asthma due to TBTU and HBTU sensitization. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2003;13(2):133–4.
- [13] Vandenplas O, Hereng MP, Heymans J, Huaux F, Lilet-Leclercq C, Dezfouliau B, et al. Respiratory and skin hypersensitivity reactions caused by a peptide coupling reagent. *Occup Environ Med* 2008;65:715–6.
- [14] McAleer MA, Bourke B, Bourke J. Occupational allergic contact dermatitis to HBTU. *Contact Dermatitis* 2010;62:123.
- [15] Hutt N. L'asthme aux insectes. In: Bessot JC, Pauli G, Vandenplas O, editors. *L'asthme professionnel*. 2^e éd., Paris: Margaux Orange; 2012. p. 175–86.
- [16] Yates B, De Soyza A, Harkawat R, Stenton C. Occupational asthma caused by *Arabidopsis thaliana*: a case of laboratory plant allergy. *Eur Respir J* 2008;32:1111–2.
- [17] Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy* 2009;64:1507–15.
- [18] Fisher R, Saunders WB, Murray SJ, Stave GM. Prevention of laboratory animal allergy. *J Occup Environ Med* 1998;40:609–13.