



© EDWIGE/BSIP

Endotoxines en milieu de travail

II. Exposition, risques, prévention

L'objectif de cet article est de présenter une synthèse des études épidémiologiques publiées ces 15 dernières années afin d'aider à la prise en compte des risques liés aux endotoxines lors de l'évaluation des risques professionnels. Quelques résultats d'études de métrologie des endotoxines dans l'air de différents lieux de travail sont rapportés. En l'absence de valeur limite d'exposition professionnelle et malgré leurs imperfections, ces résultats parcellaires permettent d'attirer l'attention sur le niveau d'exposition potentielle dans les principaux secteurs à risque. Des études complémentaires doivent être menées afin de disposer d'une cartographie des expositions et d'évaluer les risques selon les métiers.

La première partie du dossier « Endotoxines en milieu de travail. I. Origines et propriétés toxiques des endotoxines. Métrologie » est parue dans le n° 126 de la revue [1].

En résumé

Bien qu'elles puissent peut-être avoir des effets bénéfiques (théorie hygiéniste pour la petite enfance et effet protecteur contre certains cancers), les endotoxines sont surtout une vraie nuisance en milieu professionnel. Elles entraînent un syndrome pseudogrippal peu spécifique encore trop souvent banalisé. Mais une exposition répétée ou de longue durée peut conduire à une altération de la fonction pulmonaire d'abord fonctionnelle puis clinique (bronchopneumopathie chronique obstructive ou BPCO et ses complications). Une corrélation significative existe entre la vitesse de décroissance du VEMS et la concentration en endotoxines sur le lieu de travail, laquelle n'est pas toujours liée à l'importance de l'empoussièrément. Divers secteurs professionnels sont concernés : traitement de l'air (climatisation et/ou humidification), collecte, traitement, recyclage et compostage des déchets, des eaux usées, transformation de fibres végétales (coton, lin, chanvre, sisal...), élevage, agroalimentaire... Malgré l'absence de valeurs limites, des pistes de prévention sont proposées. Le suivi médical des personnels exposés doit intégrer des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), en particulier en début de poste, pour repérer les sujets les plus sensibles et, ensuite, pour intervenir précocement avant l'installation d'une atteinte pulmonaire ou bronchique non réversible.

portante dans des milieux où la présence de telles bactéries est favorisée. C'est ainsi le cas des lieux où des excréments humains et animaux (y compris les insectes) particulièrement riches de ce type de bactéries sont présents. Les réservoirs d'eau peuvent également permettre la prolifération de bactéries Gram négatif et ainsi contenir des quantités variables d'endotoxines.

Les concentrations d'endotoxines présentes dans l'air d'un milieu de travail varient selon celles du milieu porteur des masses bactériennes et de l'agitation de ce milieu du fait du procédé de travail. Toute manipulation créant un aérosol contribue à augmenter la concentration d'endotoxines dans l'air, sans lien avec la concentration de bactéries Gram négatif viables présentes dans cet air.

D. GÉHIN*,
C. LE BÂCLE**

* Interne en médecine
du travail, INRS

** Département Études
et assistance médicales,
INRS

Effets nocifs selon les secteurs

TRAITEMENT DE L'AIR, CLIMATISATION ET/OU HUMIDIFICATION

Les systèmes de conditionnement d'air et les humidificateurs présentent un risque potentiel de contamination par des micro-organismes variés. La première incrimination des endotoxines en tant qu'agent étiolo-

Les endotoxines se rencontrent dans tous les environnements mais certaines activités professionnelles peuvent augmenter leur concentration. Étant un constituant de la membrane des bactéries Gram négatif, les endotoxines sont présentes de façon plus im-



Documents
pour le Médecin
du Travail
N° 128
4^e trimestre 2011

583

(1) Les *Cytophaga* sont des bactéries communes dans le sol, les eaux douces et marines, les eaux usées, les matières organiques en décomposition, les déjections animales.

Source Wikipédia

gique est due à Westphal et collaborateurs en 1961 [2]. Différentes publications ultérieures font état de l'atteinte massive de personnels travaillant dans des locaux pourvus d'humidificateurs, et, tout particulièrement des non-fumeurs, faisant évoquer le rôle immunodépresseur du tabac.

Dans ces secteurs professionnels, deux pathologies bien distinctes sont décrites chez les personnels. La première, couramment appelée fièvre des humidificateurs, est définie par un pic fébrile, un syndrome pseudogrippal et une leucocytose [3, 4]. Ces symptômes surviennent essentiellement le jour de la reprise du travail après un week-end (fièvre du lundi) ; il n'existe pas d'infiltrat pulmonaire. Il s'agit d'une réaction aiguë, violente survenant quatre à cinq heures après le début du travail, dont les symptômes se normalisent souvent en 24 heures. En cas d'expositions répétées et prolongées, les patients décrivent une oppression thoracique associée à une toux chronique. La prévalence de cette affection peut être très élevée dans une population exposée (40 à 50 %), contrairement à la prévalence des réactions d'hypersensibilité (moins de 1 %), deuxième pathologie pouvant être liée à cet environnement professionnel. La fièvre des humidificateurs peut s'expliquer par le fait que le système de climatisation ou d'humidification étant arrêté, la quantité d'endotoxines croît considérablement dans l'humidificateur contaminé pendant le week-end. Les réactions immunologiques observées sont globalement des réactions générales pouvant être attribuées à de nombreux toxiques. Mais les endotoxines sont le seul agent identifié de façon constante dans ces humidificateurs contaminés. Contrairement à la pneumopathie d'hypersensibilité, la fièvre des humidificateurs ne requiert pas de sensibilisation préalable ; l'absence de réaction type antigène-anticorps explique la faible corrélation entre la prévalence des symptômes et la présence de précipitines dirigées contre les antigènes présents dans l'eau des humidificateurs.

En 2000, des travailleurs fabriquant des fibres synthétiques sont atteints de fièvre des humidificateurs résultant de la contamination d'un système d'humidification à l'eau froide. Un nouveau système d'humidification, fonctionnant à la vapeur, est alors installé. Une surveillance de l'atmosphère de travail (champignons, bactéries et endotoxines) et des travailleurs (leucocytes) avant et après intervention sur le système est effectuée. La modification du système d'humidification se révèle efficace tant sur la qualité de l'air que sur la disparition des symptômes chez les travailleurs [5].

En 2003, Nordness et al. [6] rapportent le développement de pneumopathies d'hypersensibilité et de fièvres des humidificateurs dans une usine de nylon. Le diagnostic de pneumopathie d'hypersensibilité est

confirmé par des biopsies pulmonaires chez plusieurs travailleurs. Des bactéries Gram négatif du genre *Cytophaga* ⁽¹⁾ sont isolées dans le système de conditionnement d'air de l'usine. Des précipitines contre l'endotoxine de *Cytophaga* sont identifiées chez les malades. Des tests de provocation par inhalation avec des endotoxines purifiées sont pratiqués sur 3 groupes : le groupe 1 composé de travailleurs avec des signes cliniques et une biopsie correspondant à une pneumonie d'hypersensibilité, le groupe 2 composé de travailleurs exposés asymptomatiques avec des précipitines et le groupe 3 comprenant des sujets non exposés en bonne santé. Tous les sujets présentent une fièvre et une leucocytose après le test. Des altérations pulmonaires fonctionnelles aiguës et/ou chroniques sont mises en évidence dans les groupes 1 et 2. Seul le groupe 3 a des altérations fonctionnelles aiguës et transitoires. Pour Nordness et al., l'endotoxine due à la bactérie *Cytophaga* est un agent étiologique probable de la pneumopathie d'hypersensibilité et de la fièvre des humidificateurs [6].

TRAITEMENT DES EAUX USÉES

Le syndrome des égoutiers (*sewage worker's syndrom*) est décrit en 1976 par Rylander et Lundholm après une étude menée chez le personnel de la station d'épuration (STEP) de Göteborg en Suède. Après exposition à des aérosols générés par les installations de traitement de ces eaux usées et de boues traitées par la chaleur, 30 à 50 % des personnels présentent, de façon aiguë quelques heures après leur travail, des malaises, de la fièvre, des frissons et une oppression thoracique auxquels s'associaient des manifestations cutanées et digestives (diarrhées aiguës) disparaissant dans les 24 heures [7]. Depuis, de nombreuses études ont rapporté des symptômes divers (respiratoires, grippaux, digestifs) chez ces travailleurs [8 à 11].

Dans les stations d'épuration où les boues ne sont pas traitées par la chaleur, les travailleurs ne rapportent pas de manifestation pulmonaire mais uniquement une diarrhée. Leurs examens sanguins révèlent une hyperleucocytose, un taux élevé d'immunoglobulines (Ig) A, d'IgG et d'anticorps anti-endotoxines d'*Escherichia coli*. Chez les travailleurs des usines où les boues sont traitées par la chaleur et transformées en poudre, l'exposition aux endotoxines provoque fièvre et symptômes grippaux [7, 12].

En 1994, Melbostad et al. trouvent une association entre le niveau de bactéries totales et des symptômes comme céphalées et asthénie, mais dans cette étude l'association avec les endotoxines n'est pas prouvée [13].

C'est en 1999 que les symptômes respiratoires, l'asthénie, les douleurs articulaires et la diarrhée chez les travailleurs des usines de traitement des eaux usées sont attribués à l'exposition aux endotoxines [10].

De façon générale, les concentrations en endotoxines mesurées dans ces usines sont faibles. Cependant, des niveaux élevés de concentration en endotoxines sont retrouvés à certains postes de travail, notamment dans les zones de déshydratation des boues [11, 14, 15]. De plus, des pics d'exposition surviennent lors de certaines tâches spécifiques comme le nettoyage ou le traitement des boues.

En 2004, Thorn et Beijer mènent une étude auprès de 59 opérateurs de cinq stations d'épuration suédoises et de 55 témoins ne travaillant pas en station d'épuration afin de déterminer les réactions inflammatoires des voies aériennes et autres troubles pouvant être d'origine professionnelle. Les troubles digestifs et respiratoires, ainsi que des douleurs articulaires et une fatigue inhabituelle sont des symptômes courants chez les opérateurs de station d'épuration. De plus, chez ces derniers, la concentration de polynucléaires neutrophiles est supérieure à celle des témoins. Une relation a pu être déterminée entre certains symptômes et des marqueurs d'inflammation. Les concentrations dans l'air d'hydrogène sulfuré ainsi que celles en endotoxines sont très faibles sauf pour certains postes de travail, en particulier dans les atmosphères des bâtiments fermés [16].

En 2005, Smit et al. mènent une étude par questionnaire et mesurent des taux d'exposition aux endotoxines auprès d'un échantillon représentatif de travailleurs en stations d'épuration des eaux usées (468 employés de 67 stations d'épuration). L'objectif est d'examiner les symptômes d'origine professionnelle chez ces travailleurs. L'exposition individuelle aux endotoxines, mesurée sur un échantillon de travailleurs à trois périodes différentes sur un an, est, en moyenne, de 27 unités d'endotoxines par mètre cube (UE.m⁻³) avec des extrêmes allant de 0,6 à 2 093 UE.m⁻³. Trois groupes de travailleurs sont alors formés selon le niveau d'exposition : 0 à 50 UE.m⁻³, 50 à 200 UE.m⁻³ et supérieur à 200 UE.m⁻³. L'analyse factorielle met en évidence trois groupes de symptômes : « symptômes cutanés et des voies respiratoires basses », « symptômes généraux et grippaux », et « symptômes des voies respiratoires hautes ». Dans leur ensemble, ces symptômes sont plus fréquents chez les travailleurs exposés à des niveaux d'endotoxines supérieurs à 50 UE.m⁻³. Une relation dose-effet significative est trouvée pour les « symptômes cutanés et des voies respiratoires basses » et les « symptômes généraux et grippaux ». Par ailleurs, il existe une forte association entre les « symptômes cutanés et des voies respiratoires basses » et la durée de l'emploi (supérieure à

20 ans *versus* inférieure à 4 ans). Les tâches les plus susceptibles de provoquer ces symptômes sont les actions de traitement des eaux d'égouts brutes et les tâches de nettoyage utilisant les eaux traitées. De même, les travailleurs fumant et mangeant sur leur lieu de travail présentent plus fréquemment ces symptômes. Le syndrome toxique aux poussières organiques (ou ODTS) est plus fréquent chez les travailleurs exposés à des niveaux d'endotoxines supérieurs à 200 UE.m⁻³ et chez ceux mangeant et fumant sur leur lieu de travail. Les diarrhées sont plus souvent retrouvées chez les travailleurs exposés à des niveaux d'endotoxines de 50 à 200 UE.m⁻³. Les auteurs concluent que les travailleurs des stations d'épuration rapportent une large gamme de symptômes qui pourraient être d'origine professionnelle et reliée à une exposition aux endotoxines [17].

En 2006, Visser et al. mènent une étude afin de quantifier l'exposition aux endotoxines des travailleurs des stations d'épuration lors de différentes activités de nettoyage. Des scénarios expérimentaux d'exposition sont créés, comparant plusieurs méthodes de nettoyage selon le type d'eau utilisé (eau du robinet stockée, eau de surface prise dans la rivière proche, effluent en sortie de la station), la pression de l'eau (lance d'incendie plus ou moins ouverte), la présence d'une ventilation mécanique et la distance entre le travailleur et l'objet nettoyé (gradient de concentration). Il est constaté que l'eau utilisée pour le nettoyage a une influence considérable sur l'exposition aux endotoxines, en particulier l'utilisation des effluents majorant l'exposition d'un facteur 2,4. Lors de l'utilisation de la lance d'incendie, l'ouverture totale de l'extrémité pourrait diminuer l'exposition d'un facteur trois par rapport à une extrémité partiellement obstruée. Visser recommande donc d'éviter l'utilisation des effluents pour les activités de nettoyage tout en reconnaissant qu'il existe de grandes variations de la quantité d'endotoxines présentes en sortie de STEP (900 et 40 000 UE.ml⁻¹ dans les 2 échantillons de son étude). Il recommande d'utiliser une pression aussi faible que possible. L'influence de la distance entre le travailleur et l'objet nettoyé sur l'exposition n'est pas significative. Enfin, la présence d'une ventilation mécanique efficace permet de réduire la concentration d'endotoxines dans une pièce [18].

En 2004, une campagne de mesurage des endotoxines dans l'air est effectuée dans un réseau d'égouts, sur différents sites pendant des activités caractéristiques du travail des égoutiers. Quelle que soit l'activité considérée, les taux d'endotoxines mesurés dans l'air des postes de travail (16 à 420 UE.m⁻³) sont supérieurs à ceux mesurés dans l'air extérieur (0,6 à 10 UE.m⁻³) [19].

USINES DE TRAITEMENT DES DÉCHETS, DE RECYCLAGE ET DE COMPOSTAGE

Les résultats des enquêtes épidémiologiques en milieu professionnel les plus récentes convergent sur de nombreux points : certains symptômes sont régulièrement en excès chez les travailleurs de la collecte ou du tri des ordures ménagères.

Une étude hollandaise montre que les déchets faisant l'objet d'un tri sélectif à domicile de la fraction organique des déchets ménagers, sont plus contaminés par les endotoxines, le (1,3)- β -D-glucan⁽²⁾ et des moisissures des genres *Aspergillus* et *Penicillium*, que les ordures ménagères non triées. Ce résultat s'explique par un allongement du temps de séjour des déchets organiques dans les habitations où l'on pratique ce tri sélectif des déchets [20].

Au Danemark (un des pays où est mené le plus d'études sur ce sujet), les affections respiratoires les plus fréquentes chez les trieurs d'ordures ménagères seraient : la bronchite chronique, l'asthme, la pneumopathie d'hypersensibilité et le syndrome toxique aux poussières organiques. Toux et bronchite chronique sont en excès dans trois études [21 à 23] alors que d'autres ne montrent pas de relation entre l'exposition aux déchets et une altération de la fonction pulmonaire ou une constriction bronchique [24, 25]. Pour Yang, il reste difficile d'attribuer ces atteintes à un agent particulier car de nombreux polluants atmosphériques sont présents pendant la collecte [23].

Les marqueurs sanguins de l'inflammation sont augmentés lors de l'exposition aux endotoxines [26] et aux émanations d'ordures ménagères [25]. À l'inverse, les marqueurs de l'allergie sont peu influencés par ces expositions [25, 27]. Cependant, dans ces études, le biais du « travailleur sain » est fortement suspecté car les individus atopiques y sont sous-représentés.

Concernant le système digestif, les symptômes étudiés sont principalement nausées et diarrhée. À l'exception de l'étude de Yang [23], les résultats montrent une association entre la fréquence de ces symptômes et l'exposition par voie respiratoire aux émanations d'ordure ménagères. En 1999, Ivens met en évidence une relation « dose-réponse » significative entre l'exposition aux endotoxines et les nausées d'une part, et entre les champignons ou les endotoxines et la diarrhée d'autre part [28]. Une étude précédente montre que ces symptômes sont plus fréquents en été et suivent l'augmentation estivale des teneurs en micro-organismes sur le lieu de travail [29]. Les auteurs penchent en faveur d'un effet toxique ou allergique plutôt qu'infectieux du fait du délai d'apparition très court des symptômes après le début de l'exposition.

En 2000, aux Pays-Bas, Douwes et al. étudient la relation entre l'inflammation des voies aériennes supé-

rieures (analysée par la méthode du lavage nasal) et l'exposition aux poussières organiques de compost en suspension dans l'air. Cette étude se déroule en deux visites faites à un an d'intervalle (1995 et 1996) dans une même usine de compostage. L'exposition aux endotoxines est estimée entre 75 et 527 UE.m⁻³ et celle au (1,3)- β -D-glucan entre 0,54 et 4,85 μ g.m⁻³ lors de la première étude. Ces valeurs diminuent lors de la deuxième phase de l'étude avec respectivement 29-285 UE.m⁻³ et 0,36-4,44 μ g.m⁻³. Lors de la première étude, les marqueurs d'inflammation retrouvés dans le liquide de lavage nasal sont en concentration significativement plus importante chez les travailleurs de l'usine de compostage que dans le groupe contrôle. Selon les auteurs, l'exposition aux bioaérosols est susceptible de causer une réaction inflammatoire subchronique (persistant plus de 48 heures) des voies aériennes supérieures, probablement induite par des agents non-allergènes pro-inflammatoires tels que les endotoxines et le (1,3)- β -D-glucan [30].

En 2002, cette même équipe observe une augmentation des symptômes respiratoires ainsi qu'une augmentation des marqueurs de l'inflammation dans le liquide de lavage nasal de 47 collecteurs de déchets à l'occasion d'une enquête transversale qui les compare à 15 sujets témoins. En fin de semaine de travail, les collecteurs de déchets ont des taux plus élevés d'interleukine 8 (IL-8) et un nombre de cellules (essentiellement des polynucléaires neutrophiles et des cellules épithéliales) plus important dans le liquide de lavage nasal. Ces marqueurs de l'inflammation sont associés à une prévalence augmentée de symptômes respiratoires. Les concentrations d'IL-8 en fin de poste de travail sont corrélées au taux d'empoussièrement total et au taux d'endotoxines [31].

En 2003, en Grande-Bretagne, Gladding et al. cherchent à évaluer la relation entre l'exposition aux poussières organiques et les symptômes liés au travail chez 159 travailleurs du recyclage des ordures ménagères dans 9 centres de tri des déchets. Papiers, plastiques et emballages y sont séparés à la main ou de façon mécanique. Des mesures de poussières aéroportées totales, d'endotoxines et de (1,3)- β -D-glucan sont réalisées ainsi qu'une enquête par questionnaire. Les résultats montrent que les travailleurs du recyclage des ordures ménagères exposés à de fortes concentrations d'endotoxines et de (1,3)- β -D-glucan sur leur lieu de travail présentent des symptômes respiratoires variés (toux, expectoration, voix rauque et sensation d'oppression thoracique), ainsi que des symptômes gastro-intestinaux et muqueux (enrouement, brûlures oculaires et larmolement) liés à leur activité. Plus leur ancienneté au poste est importante, plus le risque de présenter ces symptômes est élevé [32].

En 2003, Heldal et al. recueillent les expectorations

(2) (1,3)- β -D-glucan : polymère de glucose de haut poids moléculaire, élément majeur de la composition des moisissures.

et pratiquent une spirométrie chez 25 travailleurs de la collecte des déchets, avant la prise de poste le lundi et le jeudi suivant. Les niveaux de cellules totales, de cellules différenciées et d'interleukine-8 (IL-8) sont déterminés. Les mesures individuelles de l'exposition au cours d'un poste sont effectuées le lundi, le mardi et le mercredi, pour les bactéries totales, les spores, les endotoxines et le (1,3)- β -D-glucan. Les résultats montrent que le pourcentage de neutrophiles et la concentration en IL-8 augmentent du lundi au jeudi. Le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) est réduit de façon significative le jeudi, et le rapport VEMS/capacité vitale forcée (CVF) est corrélé à l'augmentation du pourcentage des neutrophiles. Il existe une corrélation entre l'augmentation d'IL-8 et la médiane de l'exposition aux endotoxines (7 à 180 UE.m⁻³) et peut-être avec celle des (1,3)- β -D-glucan (5 à 220 ng.m⁻³). La réponse inflammatoire, liée aux composants microbiens présents dans l'aérosol, est plus prononcée pour l'exposition aux endotoxines qu'au (1,3)- β -D-glucan. Aucune association n'a été trouvée pour les spores de moisissures et les bactéries. Les auteurs concluent que l'exposition à des bioaérosols pendant la collecte des déchets provoque des réactions inflammatoires au niveau des voies aériennes basses, caractérisées par une sécrétion de neutrophiles et d'IL-8 entraînant un retentissement sur la fonction respiratoire. Cette inflammation des voies respiratoires chez des travailleurs des déchets continuellement exposés pourrait, comme dans d'autres secteurs professionnels, conduire au fil du temps à une altération de la fonction respiratoire [33].

En 2004, en Norvège, Høidal et Eduard rapportent les résultats d'une étude menée chez 22 collecteurs de déchets ménagers à la recherche d'une association entre symptômes liés au travail et exposition aux bioaérosols microbiens. Les taux moyens d'exposition sont de 0,4.10⁶ unités formant colonies par mètre cube (UFC.m⁻³) pour les bactéries et la concentration moyenne d'endotoxines est de 1,8 UE.m⁻³. Les symptômes les plus souvent signalés sont : fatigue inhabituelle (24 %), céphalée (22 %), toux (15 %) et irritation des yeux et du nez (17 et 10 %). Ces symptômes sont associés à des taux plus élevés de bactéries et d'endotoxines [34].

En 2006, Wouters et al. mènent une étude pour déterminer les niveaux d'exposition des employés à des aérosols biologiques tout au long de la chaîne de gestion des déchets (collecte, transfert, compostage des déchets domestiques et des déchets verts) ainsi que lors de l'utilisation des produits dérivés des déchets comme biocombustibles pour la production d'énergie. Plus de 450 prélèvements sont effectués afin de comparer les niveaux des poussières, d'endotoxines, de

(1,3)- β -D-glucan et de polysaccharides extracellulaires antigènes, marqueurs des genres *Aspergillus* et *Penicillium* (EPS-Pen/Asp). L'objectif est de déterminer les modes d'exposition professionnelle ainsi que leurs variations en fonction du temps et des travailleurs. De plus, la composition de la poussière est étudiée afin de déterminer si elle diffère selon les types de déchets. Les résultats montrent que les niveaux d'exposition aux endotoxines et aux glucanes sont relativement faibles et comparables lors du ramassage, du transfert et du compostage des déchets verts et lors de leur utilisation en production de biocarburant. En revanche, les niveaux d'exposition sont 5 à 20 fois supérieurs lors du transfert et du compostage des déchets domestiques et lors du compostage en commun des déchets domestiques et verts. La présence des EPS-Pen/Asp est détectée chez 20 % des travailleurs de la collecte des déchets et chez 49 % de ceux du compostage. Les auteurs concluent que l'exposition totale est nettement plus faible lorsque les déchets sont manipulés à l'extérieur des bâtiments. Se référant aux valeurs limites ⁽³⁾ alors en cours aux Pays-Bas [1], ils suggèrent que les activités liées au traitement des déchets présentent des risques pour la santé des travailleurs [35].

INDUSTRIE DU COTON ET AUTRES FIBRES VÉGÉTALES

L'exposition aux poussières créées par la transformation du coton a très vite été mise en cause dans l'apparition de la byssinose. Plusieurs études ont par la suite montré que cette maladie respiratoire des travailleurs du coton pouvait également concerner les premiers postes de travail de la transformation du lin et d'autres fibres végétales (sisal, chanvre...).

Exposition aux poussières de coton

Les symptômes concernant les ouvriers des filatures de coton ont été décrits pour la première fois par Ramazzini, en 1713. Après plusieurs années d'exposition, ils souffrent d'une toux chronique et voient leur état s'aggraver brutalement. La toux devient irritative ; elle est parfois associée à une dyspnée aiguë. Les différentes observations rapportent que ces symptômes sont classiquement observés d'abord le lundi soir, jour de la reprise du travail puis ils vont s'étendre graduellement aux autres jours de la semaine. Au fil du temps, la gêne respiratoire devient permanente. Un arrêt de travail produit une amélioration des symptômes mais la reprise des activités engendre une rechute [36, 37].

(3) 4 mg.m⁻³ pour la poussière organique, 50 UE.m⁻³ pour les endotoxines selon le Dutch Expert Committee on Occupational Safety et 200 UE.m⁻³ pour le Conseil national de de la santé aux Pays-Bas. [Gehin].

(4) Le terme de byssinose viendrait de l'égyptien bysan qui signifie « petite fibres » ou du grec bussos qui signifie « coton ».

De nombreuses discussions ont été menées à propos de la byssinose ⁽⁴⁾ [38, 39]. Les symptômes observés après exposition aiguë ou chronique aux poussières de coton associent fièvre, oppression thoracique pendant le travail ou en fin de journée, toux sèche, bronchite, hyperréactivité bronchique.

Rylander puis Wang montrent que les altérations de la fonction pulmonaire sont directement liées à la quantité d'endotoxines présentes dans l'environnement, mais pas à l'empoûssièrement lui-même [40, 41]. La fibre de coton n'est pas, en elle-même, responsable des différentes réactions observées mais elle est contaminée par des endotoxines provenant de bactéries appartenant aux genres *Enterobacter* et *Acinetobacter*. Ces bactéries sont présentes dans les déjections des insectes accompagnant la croissance au champ des plants de coton [40, 42]. La quantité d'endotoxines dans les poussières des filatures dépend de l'origine géographique du coton, de son mode de lavage avant le cardage, de la ventilation des locaux et des méthodes de filature [43, 44].

Des expérimentations ont été menées dans différents pays producteurs. Un épandage aérien de solution bactéricide a été réalisé sur certains champs de coton dont les capsules étaient ouvertes. Dans les échantillons non traités, la quantité d'endotoxines atteint jusqu'à 5 000 ng.mg⁻¹ de coton. En comparaison, l'augmentation de la quantité d'endotoxines est très faible dans les échantillons traités confirmant l'origine bactérienne des endotoxines [45].

Bien que de nombreuses études aient recherché les effets nocifs de l'exposition aux poussières de coton sur l'appareil respiratoire, très peu de données longitudinales sont disponibles concernant la réponse précoce de l'appareil pulmonaire aux poussières de coton. De plus, les effets de l'exposition professionnelle aux poussières de coton sont souvent difficiles à séparer de ceux du tabagisme. Depuis 20 ans, une équipe américaine mène une étude longitudinale sur les maladies respiratoires chez les travailleurs dans les usines de transformation du coton en Chine, comparant cette population à des travailleurs de la soie. Les résultats des publications les plus récentes sont présentés ci-dessous.

En 2002, Wang et al. publient les résultats d'une étude menée chez 194 femmes non fumeuses, nouvellement embauchées dans l'industrie textile. Les symptômes respiratoires et la fonction pulmonaire sont évalués au moment de l'embauche, puis 3 et 12 mois plus tard. L'apparition précoce de symptômes (toux sèche, irritation du nez et de la gorge liée au travail) pourrait être l'indication d'un risque d'atteinte fonctionnelle respiratoire ultérieure chez les travailleurs du coton [46]. Par ailleurs, selon les auteurs, ces symptômes précoces pourraient être une explication des nombreux départs survenant au cours de la première année (n=58).

En 2003, cette même équipe retrouve chez les travailleurs du coton, une incidence cumulée de 24 % de byssinose et 23 % de bronchoconstriction, significativement plus élevée chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. En comparaison, l'incidence de la bronchoconstriction est de 10 % chez les travailleurs de la soie, chez qui la byssinose typique n'est pas identifiée. Concernant les symptômes, des odds ratio significativement plus faibles sont observés chez les travailleurs du coton ayant quitté les filatures de coton par rapport à ceux qui sont restés, et d'autant plus faibles que le nombre d'années depuis l'arrêt de l'exposition est important [41].

En 2005, le but de l'étude est de déterminer les effets chroniques d'une exposition à long terme à la poussière de coton et aux endotoxines sur l'incidence des symptômes respiratoires et l'effet de la cessation de cette exposition. Les altérations fonctionnelles pulmonaires et les symptômes respiratoires sont observés de façon prospective de 1981 à 2001 chez 447 travailleurs de l'industrie textile du coton, et chez 472 témoins de l'industrie de la soie. Les travailleurs du coton présentent plus de symptômes respiratoires chroniques et une diminution annuelle plus importante de leur VEMS et CVF que les travailleurs de la soie. Trente-deux pour cent des travailleurs du coton rapportent des symptômes de la byssinose et 28 % une oppression thoracique. La bronchite chronique, la toux et la dyspnée sont plus fréquentes et persistantes dans le groupe « coton » que dans le groupe « soie ». L'analyse multivariée indique un risque plus élevé de byssinose en relation avec une plus grande exposition cumulée aux endotoxines. Après arrêt de l'exposition, le taux de diminution du VEMS a tendance à ralentir chez les hommes non-fumeurs, mais pas chez les femmes qui ne fument pas. Les travailleurs qui ont rapporté des symptômes constants de byssinose présentent de plus fortes altérations du VEMS. Un déficit fonctionnel pulmonaire chronique est plus fortement lié à l'exposition à long terme aux endotoxines qu'aux poussières de coton [47].

En 2004, Latza et al. mènent une étude transversale chez 114 travailleurs allemands des filatures de coton. Trois classes d'exposition aux endotoxines présentes dans l'air sont constituées : faible (inférieure ou égale à 100 UE.m⁻³), moyenne (comprise entre 100 et 450 UE.m⁻³) ou élevée (supérieure à 450 UE.m⁻³). Globalement, l'effet d'une exposition fréquente aux endotoxines sur le sifflement et la toux est indépendant de l'âge et des habitudes tabagiques. L'association entre l'exposition aux endotoxines et les autres symptômes bronchiques (sensation d'oppression thoracique, essoufflement) n'est pas significative. La prévalence de l'essoufflement est seulement de 10 %. En revanche, cette étude suggère une forte prévalence

de la toux et des sifflements, dose-dépendante pour des niveaux d'exposition professionnelle aux endotoxines à partir de 100 UE.m⁻³, avec un risque significativement augmenté aux alentours de 450 UE.m⁻³. Les travailleurs exposés à de forts niveaux d'endotoxines ont cinq fois plus de risque de siffler et quatre fois plus de risque de tousser que les individus non-exposés. Les employés atopiques sont particulièrement concernés puisque chez eux, le risque de sifflement est augmenté de presque 20 fois lors de l'exposition à de forts niveaux d'endotoxines. Dans une population exposée, la détection précoce des symptômes grâce à des questionnaires annuels peut aider à identifier les individus sensibles avant la dégradation de leur capacité pulmonaire [48].

En 2006, Bakirci et al. publient les résultats d'une étude longitudinale dont le but est d'identifier les éléments de prédiction d'un départ précoce au cours de la première année de travailleurs nouvellement embauchés dans des filatures de coton [49]. Un questionnaire est rempli par 198 nouveaux embauchés chez qui sont pratiqués des tests cutanés et de la fonction pulmonaire. Ils sont examinés avant l'entrée en activité et à la fin de la première semaine, puis à la fin des 1^{er}, 3^e, et 12^e mois après l'embauche et, quand cela est possible, avant leur départ du poste. L'exposition environnementale est évaluée par 572 échantillonnages de poussière et 191 mesures d'endotoxines. Les résultats montrent que 53 % des travailleurs quittent la filature au cours de la première année d'activité. La survenue de symptômes des voies respiratoires hautes au cours du 1^{er} mois d'activité prédit le départ de la filature à n'importe quel moment au cours des 11 mois suivants. Au 3^e mois, l'existence de symptômes des voies respiratoires basses est également associée à un taux plus élevé de départs de l'entreprise. Selon le modèle de Cox, l'âge croissant et le fait d'avoir des symptômes des voies respiratoires basses constituent des éléments de prédiction de départ au cours de la première année d'activité. En revanche, le statut atopique, la poussière et les niveaux d'endotoxines, ainsi que des changements aigus de la fonction pulmonaire, ne sont pas prédictifs du départ des travailleurs.

Au total, ces études récentes tendent à prouver que l'exposition aux endotoxines est forte chez les travailleurs exposés à la poussière de coton et que ceux-ci ont fréquemment des symptômes respiratoires voire une altération de leur fonction pulmonaire. L'augmentation de la prévalence des sifflements et de la toux en fonction des taux d'endotoxines confirme les études antérieures mettant en évidence que les endotoxines induisent une inflammation des voies aériennes et des symptômes bronchiques chez les travailleurs du coton [46, 50, 51].

Par ailleurs, il est prouvé qu'à côté des endotoxines, existent d'autres agents toxiques dans la poussière de

coton, notamment les tanins et le gossypol. Le gossypol est un pigment jaune phénolique contenu dans le tégument de la graine de coton. C'est une substance toxique naturelle qui protège la plante de coton des dommages causés par les insectes en freinant leur reproduction. Chez les animaux, quand elle est présente dans leur alimentation, cette substance toxique pourrait provoquer stérilité, cancer et retard de croissance [52, 53].

Exposition à des fibres végétales autres que le coton

Les industries du sisal, du jute, du chanvre, des fibres de coco (fabrication de brosses et de cordes) peuvent elles aussi induire une byssinose.

Les tisseurs de tapis sont exposés à la laine contaminée par des endotoxines [54]. Les symptômes sont identiques à ceux de la byssinose des ouvriers des filatures de coton : des quantités parfois importantes d'endotoxines sont mises en évidence dans la laine, en l'absence totale de coton, ce qui confirme l'hypothèse que la byssinose n'est pas due à la fibre de coton elle-même.

En 2001, sur un petit groupe de sept travailleurs, Fishwick mène une étude dans une usine de transformation du chanvre afin d'évaluer l'exposition aux différents constituants de la poussière organique générée lors de ce processus. Les concentrations aériennes en poussières inhalables, bactéries et moisissures totales, actinomycètes, endotoxines et protéines solubles, en distinguant les fractions inhalable, thoracique et respirable sont mesurées au niveau de la zone respiratoire des travailleurs exposés. Les résultats montrent des quantités importantes de poussière respirable (médiane à 18,8 mg.m⁻³) fortement contaminées par les endotoxines (médiane à 11 747 UE.m⁻³) et les divers micro-organismes (4,7 à 190.10⁶ UFC.m⁻³) [55].

En 2003, en Inde, Chattopadhyay et al. cherchent à confirmer l'occurrence de la byssinose et à en décrire ses facteurs étiologiques chez un échantillon de 148 travailleurs-hommes d'une usine employant 1 500 personnes et fabriquant de la toile de jute. Les altérations de la fonction pulmonaire sont étudiées et les taux de poussières et d'endotoxines présentes dans l'air sont mesurés. Les analyses retrouvent dans les atmosphères de travail des quantités d'endotoxines similaires à celles rencontrées dans l'industrie du coton en Inde. Le groupe ayant l'exposition la plus forte a une baisse significativement plus importante de la CVF et du VEMS. Cette étude confirme que les travailleurs indiens des fabriques de la toile de jute sont sujets à la byssinose, tout comme ceux de l'industrie du coton, du chanvre ou du lin [56].

DOMAINE AGRICOLE ET AGROALIMENTAIRE

Divers auteurs ont réalisé des enquêtes dans des élevages de volailles ou de poissons [57, 58]. Certains personnels se plaignent de symptômes en rapport avec leur activité professionnelle (toux, irritation de la muqueuse nasale, oppression thoracique, dyspnée) et 65 % d'entre-eux présentent une baisse du VEMS. La quantité de poussières totales et d'endotoxines en suspension dans l'atmosphère de ces locaux est fréquemment élevée. La flore bactérienne est dominée par un staphylocoque coagulase négative et, dans une moindre proportion, par des bactéries Gram négatif, en particulier *E. coli*, *Proteus* et *Acinetobacter* sp.

Une forte prévalence de symptômes pulmonaires avec altération de la fonction respiratoire est remarquée chez des fermiers pratiquant l'élevage intensif de poulets, de porcs et de chevaux [59 à 62]. D'une façon générale, du fait d'une ventilation souvent insuffisante, l'atmosphère confinée des locaux contient de l'ammoniac, du monoxyde de carbone, des poussières et des bactéries, en majorité d'origine entérique [60]. De fortes concentrations d'endotoxines sont habituellement décelées [63].

Les agriculteurs sont aussi fortement exposés lors de la manipulation de ballots de paille et du déchargement de coffres à avoine [64]. Enfin, le travail autour des silos à grains (chargement, déchargement, nettoyage des cellules...) expose à de fortes concentrations de poussières et d'endotoxines [65].

Un article présente les résultats d'une inspection de l'OSHA (*Occupational Safety and Health Administration*) réalisée dans un établissement de l'industrie de transformation de la pomme de terre [66]. Les travailleurs, potentiellement exposés à des aérosols d'eau durant le procédé de transformation, sont interrogés afin de détecter chez eux des signes ou symptômes compatibles avec une exposition aux endotoxines. Des prélèvements à la fois individuels et d'ambiance sont réalisés à travers tous les lieux de travail où des aérosols d'eau peuvent être générés. Pour les postes de travail où de l'eau est utilisée dans le processus de transformation, les niveaux d'endotoxines relevés indiquent des effets possibles sur la santé des travailleurs.

Filière avicole

Agents nocifs présents dans l'atmosphère des élevages

L'air des élevages est contaminé par des particules de diverses origines : matières minérales provenant principalement du sol, de la nourriture pour animaux, de la litière, et matières organiques (déjections, urine, squames cutanées, fragments de plumes, pollens, in-

sectes, micro-organismes) [67, 68]. Dans les élevages avicoles confinés, les professionnels sont exposés à des concentrations élevées de poussières organiques, d'endotoxines et d'ammoniac [69 à 71].

Les micro-organismes prédominants dans les élevages sont les bactéries des genres *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Flavobacterium*, *Corynebacterium* et *Bacillus*, suivies des moisissures puis des levures, *Enterobacter agglomerans* étant la bactérie Gram négatif la plus souvent retrouvée quel que soit le type d'élevage. Les endotoxines sont largement présentes quelle que soit la taille des poussières (fractions inhalable, thoracique et alvéolaire) [72].

Niveaux d'exposition selon le type d'élevage

Les concentrations aériennes moyennes de bactéries cultivables vont de 10^4 à 10^{10} UFC.m⁻³. Les expositions aux poussières et aux endotoxines inhalables ont été mesurées dans neuf types de production au Royaume-Uni : champignonnière, production de céréales, d'aliments, scierie, filature de coton, de laine, tissage, élevage de porcs, de volailles [73]. C'est dans les élevages de volailles que sont systématiquement retrouvées les concentrations les plus fortes d'endotoxines et les concentrations moyennes de poussières les plus élevées. La faible hydratation des excréments de volailles (entre 20 et 40 %) est une des explications potentielles de la richesse en poussières aériennes dans ce type d'élevages. Les volières et l'élevage au sol avec perchoirs apparaissent comme des systèmes plus générateurs de poussières que les systèmes en cages conventionnelles sans litière.

Certaines activités exposent plus particulièrement les professionnels : mise en cage des jeunes poules, retrait des cages des poules âgées, nettoyage en fin d'élevage, ramassage des œufs en dehors des nids dans les volières et répartition de la litière dans les élevages au sol [74].

Caractérisation des risques sanitaires

Les études épidémiologiques reliant les effets sanitaires et les expositions des travailleurs sont moins nombreuses dans les élevages avicoles que dans les élevages de porcs. Cependant, le fait que les concentrations de poussières et d'endotoxines aéroportées soient en moyenne plus élevées dans les élevages de volailles suggère *a priori* des effets sanitaires importants chez ces éleveurs.

La plupart des études de prévalence comparant des sujets exposés à des sujets non exposés explorent les effets chroniques des expositions sur les symptômes respiratoires et la fonction pulmonaire et quelques-unes effectuent des tests de sensibilisation aux allergènes (tests cutanés, IgE spécifiques) [75]. Les symptômes chroniques les plus souvent décrits sont la toux,

l'expectoration, les irritations nasales ou oculaires, la dyspnée et les sifflements [75 à 81]. Quelques études comparent également les symptômes aigus [78, 81].

Toutes les études, montrent une prévalence plus élevée de symptômes et une détérioration de la fonction pulmonaire plus importante chez les éleveurs de volailles que chez les éleveurs de porcs [82]. Les anomalies spirométriques seraient préférentiellement des atteintes des bronches périphériques [76, 81]. Après avoir étudié les travailleurs de neuf industries différentes, Simpson et al., en 1998, démontrent que les prévalences les plus fortes de symptômes des voies respiratoires basses (bronchiques) (38 %), des voies respiratoires hautes (45 %) et de la bronchite chronique (15 %) sont retrouvées chez les travailleurs des élevages de volailles. Ils montrent aussi que l'exposition individuelle à la poussière totale et aux endotoxines est prédictive de ces symptômes. En outre, ils comparent la prévalence du syndrome toxique aux poussières organiques chez différents professionnels et trouvent la prévalence la plus forte chez les travailleurs des élevages de volailles (5,9 %) [79]. L'augmentation de la prévalence d'asthme est démontrée dans une autre étude [75].

La plupart des auteurs explorent les facteurs favorisants [78 à 80, 83]. Les atteintes respiratoires et la détérioration de la fonction pulmonaire seraient accrues chez les fumeurs, les femmes, en cas d'antécédents de maladies respiratoires, avec l'ancienneté dans ce type d'activités, en hiver et dans les élevages en cage *versus* élevage au sol.

Une des études évoquées ci-dessus, réalisée récemment en Bretagne, compare 261 éleveurs de volailles et 260 éleveurs de porcs à 304 sujets témoins. Les principaux enseignements sont l'accroissement des symptômes de type irritation des yeux et du nez et l'atteinte des bronches périphériques chez les travailleurs des élevages de volailles [76].

D'autres études explorent les effets aigus (symptômes, fonction pulmonaire et prélèvements sanguins) en relation avec les expositions (poussières et endotoxines principalement), avant et après la journée de travail. Les symptômes les plus fréquents sont la toux, l'expectoration, la dyspnée et une fatigue anormale [74, 84 à 86].

En 2006, Kirychuck et al. mènent une étude rapprochant les bilans respiratoires (examens fonctionnels et cliniques) et les niveaux d'exposition (poussières totales, endotoxines et ammoniac) chez des travailleurs d'élevages de volailles en cages ou au sol. Les auteurs concluent que les travailleurs d'élevages de volailles au sol ont des expositions significativement plus importantes à la poussière totale et à l'ammoniac. Les travailleurs d'élevages de volailles en cage rapportent plus fréquemment des symptômes respiratoires (39 % *versus*

18 %) et de manière significative (40 % *versus* 11 %) plus de toux productive que ceux travaillant dans des élevages au sol. La concentration en endotoxines est un facteur prédictif de toux chronique chez tous ces travailleurs [84].

Plusieurs auteurs montrent une diminution de la capacité vitale et du VEMS après une période de travail [57, 74, 81]. Radon et al. montrent que les variables environnementales telles une température élevée et une ventilation insuffisante ont une influence négative significative sur les résultats des épreuves fonctionnelles respiratoires [82].

Donham, en 2000, montre que la baisse du VEMS et du DEM 25-75 ⁽⁵⁾ est significative à partir des concentrations de 2,4 mg.m⁻³ de poussières totales, 0,16 mg.m⁻³ de poussières respirables, 614 UE.m⁻³ d'endotoxines et 12 ppm d'ammoniac [86].

Rylander et al. mènent une étude en 2006, dans le but de déterminer s'il est utile de mesurer la réactivité bronchique de ces salariés afin de diagnostiquer une inflammation bronchique et d'éventuellement lier ces résultats à leurs conditions de travail. La présence de symptômes est évaluée par un questionnaire relatif aux expositions aux poussières organiques. Les mesures d'endotoxines et de (1,3)- β -D-glucan dans l'air montrent des expositions plus importantes que ce qui était attendu. La réactivité bronchique mesurée par un test de provocation à la méthacholine est significativement plus élevée chez les salariés que dans le groupe témoin. Chez les salariés, les prévalences de syndrome toxique aux poussières organiques, d'inflammation des voies respiratoires et de bronchite chronique sont plus élevées que chez les témoins. Les quantités d'endotoxines retrouvées sont supérieures à celles suggérées précédemment comme valeur seuil déclenchant une inflammation des voies respiratoires [87].

Enfin, une étude randomisée est menée en 1999 chez 3 groupes de sujets sains exposés pendant trois heures, soit dans un élevage en cage, soit dans un élevage en volière de jeunes poules et litière récente, soit dans un élevage en volière de poules plus âgées et litière ancienne. Elle étudie les symptômes respiratoires, l'hyper-réactivité bronchique et des marqueurs d'inflammation dans le liquide de lavage nasal et le sang, avant et après l'exposition. Ni les symptômes, ni la capacité vitale ne sont modifiés. La réponse au test à la métacholine augmente d'un facteur cinq dans les trois groupes. Seul le groupe exposé en volière de poules âgées et vieille litière présente une baisse significative du VEMS. Le marqueur d'inflammation interleukine-6 (lavage nasal et sang) augmente dans les trois groupes, mais l'interleukine-8 et le nombre de leucocytes n'augmentent de façon significative que dans les deux groupes exposés en volière [88].

(5) DEM 25-75 : débit expiratoire maximal médian entre 25 et 75 % de la capacité vitale forcée, pente de la droite entre ces deux points. Il explore la dynamique des petits trons et des bronchioles.

Filière porcine

Dans les élevages intensifs de porcs, une étude estime que le niveau de contamination par les bactéries et champignons est en moyenne 1 200 fois plus important que dans l'air extérieur pris comme témoin. Ainsi, Cormier trouve $1,25 \cdot 10^6$ UFC.m⁻³ de bactéries totales dont $5 \cdot 10^5$ UFC.m⁻³ dans la fraction respirable [89] et Radon comptabilise 10^9 UFC.m⁻³ en moyenne pour les germes totaux avec des pics à 10^{10} UFC.m⁻³ [90]. Sur le plan épidémiologique, la concentration d'endotoxines est fortement associée à l'apparition d'une obstruction bronchique aiguë chez les éleveurs de porcs [63]. L'effet de l'inhalation chronique d'endotoxines est particulièrement étudié par Schwartz et al. aux États-Unis dans une étude longitudinale. Les taux d'endotoxines atmosphériques sont corrélés à une diminution du flux bronchique chez des éleveurs de porcs en atmosphère confinée et chez des fermiers d'élevage, en dehors de tout confinement [91].

Une seule étude longitudinale, publiée en 1998, s'intéresse aux conséquences des expositions chroniques (poussières et endotoxines) sur la santé des éleveurs dans le milieu porcin [92]. Il s'agit d'une cohorte de 171 éleveurs de porcs suivie sur une période de trois ans. L'exposition moyenne à long terme aux poussières et aux endotoxines est déterminée à partir de mesures individuelles effectuées durant deux jours de travail en été et en hiver, et en utilisant un modèle mathématique tenant compte des caractéristiques des élevages et du budget espace-temps-activité des éleveurs. La baisse moyenne du VEMS est de 73 mL par an. L'exposition moyenne à long terme est de 2,63 mg.m⁻³ pour la poussière inhalable et de 105 ng.m⁻³ pour les endotoxines (soit environ 1 050 UE.m⁻³). Le déclin annuel du VEMS est significativement associé à l'exposition aux endotoxines. Une augmentation de cette exposition d'un facteur deux est associée à une baisse supplémentaire du VEMS de 19 mL par an.

Des symptômes respiratoires, altérations fonctionnelles pulmonaires et hyperréactivité bronchique sont décrits chez les travailleurs et les volontaires exposés dans les installations d'élevage intensif de porcs. Dosman et al., en 2004, décrivent quatre cas de femmes qui ont développé un épisode aigu de dyspnée et de toux suggérant un asthme au cours des semaines suivant le début de leur activité en élevage intensif de porcs. Aucune de ces femmes n'a d'antécédents d'asthme, d'allergies ou de rhume des foins. Bien que les symptômes s'améliorent après la cessation de l'activité dans ces installations, et donc de l'exposition, une d'entre elles reste symptomatique pendant au moins 3 mois ; deux ont encore une réactivité bronchique limite mesurée par test de provocation à la méthacholine 4 et 5 mois après, nécessitant un traitement médicamenteux. L'une des femmes participe à un essai de reprise du travail dans un bâtiment d'élevage intensif. Des crises de toux et d'op-

pression thoracique importantes apparaissent dans l'heure suivant l'entrée ce qui entraîne l'interruption de l'essai. Ces cas semblent être les premiers à être rapportés chez des sujets nouvellement employés à temps plein dans des installations d'élevage intensif de porcs. Cette étude attire l'attention sur la susceptibilité de certaines personnes et le risque de développer un asthme persistant même après une exposition relativement brève de quelques semaines. Les auteurs invitent à réagir rapidement en cas d'apparition de signes respiratoires après exposition dans un élevage intensif de porcs [93].

En 2006, cette même équipe de Dosman mène une étude auprès de 20 volontaires masculins « naïfs » exposés en porcherie à des niveaux de poussières et endotoxines classés « faibles » (environ 450 UE.m⁻³ d'endotoxines) et élevés (environ 4 000 UE.m⁻³). Après une exposition-test de 5 heures en porcherie avec une forte exposition aux endotoxines, les volontaires sont classés en « très réactifs aux endotoxines » (n = 9) ou « peu réactifs » (n = 11) en fonction de la diminution de leur VEMS ≥ 10 % ou < 10 %. L'examen médical comprend des tests respiratoires fonctionnels, des prélèvements sanguins et du liquide de lavage nasal. Pour les hauts niveaux d'exposition, les sujets classés « très réactifs » ont une augmentation significative des marqueurs de l'inflammation tant au niveau du sang (lymphocytes et interleukine IL6) que dans le liquide de lavage nasal (augmentation de la cellularité et de l'IL8). Les auteurs estiment que la réponse respiratoire mesurée après un test d'exposition à de fortes concentrations d'endotoxines permet de prévoir de façon probante une réaction inflammatoire à tout un ensemble d'expositions aux poussières et endotoxines [94].

EXPOSITIONS DIVERSES

Semences de gazon

En 2006, devant des épisodes de troubles graves de la santé ressemblant au syndrome toxique aux poussières organiques chez les travailleurs d'un laboratoire de contrôle de la qualité des semences de gazon, Smit et al. mesurent les niveaux d'exposition individuelle aux endotoxines dans cette entreprise ainsi que dans les secteurs de la transformation des semences. Les auteurs évaluent la quantité de poussière inhalable et d'endotoxines à partir de 101 échantillons prélevés sur 57 travailleurs, mettant en évidence des concentrations élevées en endotoxines au niveau des échantillonneurs individuels, en particulier dans le laboratoire inspectant les semences de gazon. Les niveaux les plus élevés, autant dans les prélèvements individuels que dans les prélèvements d'ambiance correspondent aux tâches de

déversement et de mélange. Les prélèvements sanguins montrent que l'exposition à la plupart des extraits de semences sont capables d'induire une libération prononcée de cytokines dose-dépendante. Ainsi, l'exposition professionnelle à la poussière dans les usines traitant des semences peut induire une réponse inflammatoire et par là être une cause potentielle de syndrome toxique aux poussières organiques [95].

Laboratoires de recherche et biotechnologies

En 2006, Pacheco et al. réalisent des prélèvements collectifs et individuels d'endotoxines en suspension dans l'air, d'allergènes de souris et de poussières totales dans l'animalerie et les laboratoires d'un institut de recherche médicale. Durant les périodes de mesure, les personnes manipulant les animaux et les chercheurs relèvent leur temps de travail au contact des souris et les symptômes perçus. La sensibilisation est déterminée par test cutané ou RAST (*radio allerge sorbent test*, soit le dosage des IgE spécifiques d'un pneumallergène par un marqueur radioactif). Au terme de l'étude, les auteurs concluent qu'une exposition aux endotoxines peut, à elle seule, conduire à des symptômes respiratoires chez des individus non sensibilisés à la souris [96].

Une étude est menée, en 2005 parmi le personnel d'une usine de fabrication de protéines destinées à l'alimentation animale, à partir de la bactérie Gram négatif *Methylococcus capsulatum*. Suite aux plaintes des travailleurs (accès de fatigue, fièvre, oppression thoracique, sécheresse de la peau, rougeur et inflammation des yeux), l'objectif est d'examiner les effets possibles d'une exposition aux endotoxines sur la fonction pulmonaire, les paramètres sanguins et le liquide lacrymal. Les travailleurs sont divisés en trois groupes d'exposition : 18 personnels de production, 5 ingénieurs et 2 employés administratifs. Chaque personne remplit un questionnaire sur les symptômes liés à son activité professionnelle et est examiné au début et à la fin du poste. La médiane de l'exposition aux endotoxines pendant le travail est à 34 000 UE.m⁻³ (3 300 à 89 000 UE.m⁻³) pour le groupe production, 11 000 UE.m⁻³ (350 à 27 000 UE.m⁻³) pour les ingénieurs et 180 UE.m⁻³ (60-300 UE.m⁻³) pour les employés. Une baisse non significative de la CVF est constatée allant de 5,34 L avant la prise de poste à 5,25 L après le travail ainsi que du VEMS passant de 4,15 L avant à 4,07 L ($p = 0,03$) après le travail. Le nombre de leucocytes sanguins augmente significativement en fin de poste (de $6,9.10^9.L^{-1}$ à $7,7.10^9.L^{-1}$), de même que les marqueurs de l'inflammation, en particulier l'interleukine 6 (de $1,5 ng.L^{-1}$ à $3,31 ng.L^{-1}$). Quatre des 25 travailleurs ont une augmentation des polynucléaires neutrophiles dans le liquide lacrymal en fin de poste. Les paramètres

reviennent à la normale le jour suivant, à l'exception du fibrinogène qui reste légèrement augmenté et du débit expiratoire de pointe qui chute. Il existe une association significative entre la concentration d'endotoxines et la diminution de VEMS malgré l'utilisation d'appareils de protection respiratoire filtrants (modèle non précisé) [97].

Industrie du tabac

En 2000, Reiman et al. mènent une étude dans trois usines de l'industrie du tabac afin de mesurer les concentrations dans l'air de micro-organismes, d'endotoxines et de poussières totales, considérés comme étant des facteurs de risque pour le système respiratoire des travailleurs. Le rôle des humidificateurs d'air est également évalué en tant que source de contamination par les micro-organismes. Les plus fortes concentrations en poussières et en endotoxines sont trouvées lors de la pesée et la manutention du tabac dans la fabrique de cigarettes (4,5 mg.m⁻³ pour la poussière et 106 ng.m⁻³ pour les endotoxines). Les humidificateurs dans la fabrique de cigares sont une source importante de contamination microbienne. Dans la fabrique de cigarettes, l'usage d'humidificateurs à vapeur a permis de retrouver une atmosphère non contaminée [98].

Scieries

En 2000, Douwes et al. montrent que les travailleurs dans les scieries sont exposés à des concentrations d'endotoxines telles qu'elles peuvent, associées à d'autres facteurs, engendrer des problèmes respiratoires. Son étude démontre par ailleurs, que les taux de poussières en suspension dans l'air ne sont que très faiblement corrélés aux niveaux d'exposition aux endotoxines ou au (1,3)- β -glucan [30].

En 2000, Cormier et al., étudient les effets sur la santé de l'exposition à différents contaminants dans l'air (dont les poussières de bois) chez des travailleurs de 17 scieries avec mesurage des poussières respirables, des bactéries, des endotoxines et des moisissures. Les 1 205 scieurs répondent à un questionnaire sur leurs symptômes respiratoires. Des explorations fonctionnelles respiratoires, des tests cutanés et des prélèvements sanguins sont réalisés. Chez ces scieurs, aucune atteinte respiratoire significative n'est identifiée, quelle que soit la variété de bois traitée ou les concentrations de poussières (de 0,163 à 2 764 mg.m⁻³) ou d'endotoxines (de 349 à 2 802 UE.m⁻³). Seules certaines variétés de bois traité, en particulier sapin ou épicéa, pourraient expliquer une plus grande sensibilité à la rhinite ou à l'asthme [99].

Effets bénéfiques possibles des endotoxines

L'hypothèse de l'influence du niveau d'hygiène sur le risque de développer une atopie ou une allergie est formulée pour la première fois en 1989 par un épidémiologiste britannique, David Strachan, mais elle n'est véritablement popularisée que quelques années plus tard, à la suite des travaux « Est-Ouest » d'une épidémiologiste allemande, Erika von Mutius [100, 101]. L'évolution des idées concernant cette hypothèse peut se découper en trois périodes.

Au début des années 1990, la moindre prévalence de l'asthme et des maladies atopiques dans les ex-pays socialistes est attribuée au fait que les enfants sont plus souvent victimes d'infections respiratoires à répétition entraînant une stimulation immunitaire leur évitant de développer ces affections.

À la fin des années 1990, d'autres études montrent que cette protection survient aussi après exposition à d'autres agents infectieux responsables de diarrhée ainsi qu'après une tuberculose.

Au début des années 2000, la pollution, en particulier en milieu urbain, est rendue responsable de l'augmentation de l'incidence des manifestations allergiques. Actuellement sont mises en avant l'augmentation du niveau d'hygiène (d'où le terme de « théorie hygiéniste ») et la diminution des contacts avec des substances microbiennes dans l'enfance [102]. La vie à la campagne, au contact des volailles et des animaux de la ferme, constituerait alors un facteur de protection contre l'apparition d'un asthme ou d'une atopie.

Par ailleurs, plus récemment, plusieurs études épidémiologiques rapportent un impact de l'exposition aux endotoxines sur la diminution du risque cancérogène dans certains milieux professionnels.

THÉORIE HYGIÉNISTE ET RISQUE ALLERGIQUE CHEZ L'ENFANT

Dans plusieurs pays d'Europe, différentes études ont observé que les enfants ayant grandi à la ferme, en particulier dans de petites exploitations de productions laitières très traditionnelles d'Europe centrale, souffrent moins d'asthme, de rhume des foins et de sensibilisation allergiques atopiques que les enfants qui n'ont jamais vécu à la ferme [101, 103 à 105]. Les résultats de ces études rétrospectives suggèrent de surcroît qu'une présence très régulière dans les étables de bovins et la consommation de lait cru non pasteurisé sont les facteurs les plus significativement en relation avec la tolérance vis-à-vis des allergènes environnemen-

taux. L'acquisition de cette tolérance pourrait même débiter *in utero*.

Une première explication rejoint l'hypothèse de la « théorie hygiéniste ». Plusieurs études concluent à une prévalence réduite de maladies allergiques chez les enfants ayant plusieurs frères et sœurs, notamment plus âgés, et allant régulièrement et précocement en crèche. Ces facteurs peuvent témoigner d'une exposition plus fréquente ou plus élevée à des substances d'origine microbienne. Il est admis que ces substances au cours de la maturation précoce du système immunitaire facilitent la bascule du profil Th2 (profil immunitaire du nouveau-né) vers un profil Th1 dominant ou Th1-Th2 équilibré (profils immunitaires des sujets non-atopiques) [42, 102, 106]. Certaines infections spécifiques, telles que l'hépatite A, la rougeole, des infestations parasitaires ou l'exposition aux endotoxines favorisent en effet ce profil Th1 « non allergique ». Les endotoxines, notamment, bloquent la production d'IgE spécifiques chez l'animal d'expérience et, chez l'enfant à haut risque d'asthme, sont susceptibles d'induire une réponse Th1 associée à une fréquence décriée de sensibilisation aux allergènes de la poussière de maison [107]. Or, les concentrations en endotoxines sont élevées dans les habitats des fermiers de production laitière et leur concentration dans l'environnement domestique est inversement corrélée avec le risque allergique chez des enfants en âge scolaire [103]. Les chats et les chiens produisent également de fortes quantités d'endotoxines dans leurs excréments [108].

Ainsi, les endotoxines semblent le « candidat idéal » pour expliquer la faible fréquence des allergies dans les fermes laitières et dans les domiciles où il y a présence de chiens et/ou de chats. En effet, Hesselmar et al. en 1999 montrent que les enfants exposés aux animaux domestiques au cours de la première année de vie ont une fréquence réduite de rhinite allergique à 7-9 ans, d'asthme à 12-13 ans et de tests cutanés positifs aux poils de chat à 12-13 ans [109]. A la suite de cet article, une méta-analyse est présentée par Apelberg et al. en 2001 [110], elle met en évidence que l'exposition aux animaux domestiques est associée à une augmentation de la fréquence de l'asthme et des sifflements chez les enfants de plus de 6 ans (odds ratio à 1,11 et 1,19 respectivement) et à une diminution de la fréquence des sifflements chez les enfants de moins de 6 ans (odds ratio à 0,80). Les auteurs expliquent que le risque réduit chez les enfants les plus jeunes est compatible avec un effet protecteur de la présence d'un animal domestique au foyer, mais peut aussi être le fait d'un biais de sélection.

Dans les suites de cette méta-analyse, neuf études prospectives issues de huit cohortes ont été publiées entre 2000 et 2004, qui documentent progressivement la relation inverse entre exposition aux animaux domestiques et risque de développer des manifestations

allergiques [111 à 119]. Sept fois sur neuf, au moins dans un sous-groupe, l'exposition au chat ou au chien est associée, à un risque plus faible d'au moins un indicateur d'allergie (asthme, sifflement, dermatite atopique ou sensibilisation atopique). L'association est plus forte en l'absence d'hérédité allergique familiale.

Toutefois, une étude récente s'inscrit à l'encontre de cette hypothèse en suggérant des effets indépendants de l'exposition aux animaux domestiques et des endotoxines vis-à-vis de l'allergie [120]. De plus, l'étude de Braun-Farhländer [103] suggère qu'il existe une protection liée à la présence de l'enfant dans l'étable bovine indépendante de l'exposition aux endotoxines, ce qui préjuge l'intervention d'autres facteurs : agents biologiques, substances d'origine bovine, allergènes comme par exemple les pollens... qui pourraient s'inscrire dans une deuxième hypothèse dite de « l'immunotolérance » ou de la « réponse immunologique modifiée ». Cette hypothèse stipule que l'exposition à de hautes doses d'allergènes de chats est associée à une diminution du risque de sensibilisation spécifique de type IgE, mais en revanche à une augmentation de la production d'IgG, notamment d'IgG 4 [121]. Cette réponse immunologique modifiée pourrait ne pas être spécifique du chat et être favorisée par la forte exposition allergénique à laquelle sont soumis les jeunes enfants dans certaines étables bovines, du fait de concentrations très élevées en allergènes fongiques, végétaux, en acariens et en pollens de graminées. Cette hypothèse n'exclut d'ailleurs pas le rôle des endotoxines qui, dans certaines conditions expérimentales, favorisent une telle réponse modifiée chez l'animal d'expérience [122]. Il n'y a pour l'instant pas de support identique pour expliquer l'éventuelle « protection » conférée par la présence d'un chien à domicile, qui semble épidémiologiquement la plus solide [114, 115, 119].

Le mécanisme réel est sans doute plus complexe et intègre probablement plusieurs des facteurs environnementaux et des facteurs liés à l'hôte qui sont associés individuellement à une moindre prévalence de l'allergie. Ainsi, une troisième possibilité ou « hypothèse multifactorielle » pourrait relever d'un mode de vie particulier, très traditionnel, rural, dont la possession d'un animal domestique ne serait qu'un témoin ou un indicateur [123].

Enfin, les facteurs de risque génétiques, et en particulier la démonstration d'interactions gènes-environnement doivent être également pris en compte. En 2004, comparant une population d'enfants de fermiers à une population d'enfants des mêmes zones rurales en Allemagne et Autriche, Eder et al. démontrent qu'il existe un polymorphisme génétique du codage du récepteur TLR 2 (*Toll-like-receptor 2*) qui interagit de façon significative avec l'environnement agricole. Seuls les enfants nés dans une ferme et ayant un allèle particulier pour TLR2 ont un moindre risque de développer une allergie [124].

ENDOTOXINES ET RISQUE CANCÉROGÈNE

Des expériences sur les modèles animaux suggèrent une action négative des endotoxines sur la croissance des tumeurs [125].

Les secteurs dans lesquels ce risque est le plus étudié sont ceux impliquant des expositions aux poussières de coton (et autres fibres végétales) et le milieu agricole.

L'université de Washington a mené une étude longitudinale en Chine, entre 1989 et 1998, sur une cohorte de 267 400 femmes travaillant dans l'industrie du textile en la comparant à des femmes vivant dans la région de Shanghai, pour suivre l'apparition de différents cancers dans ces deux populations. L'exploitation des données se poursuit encore aujourd'hui et des résultats sont publiés par plusieurs équipes.

Cancer du poumon

Dans les années 1970, des études épidémiologiques sur des cohortes professionnelles de travailleurs du coton démontrent un taux plus faible de cancers pulmonaires dans ces populations de travailleurs [126 à 128].

En 2003, Wernli et al. [129] trouvent une incidence plus faible qu'attendue de cancers pulmonaires, parmi la cohorte suivie entre 1989 et 1998 par l'Université de Washington. Le ratio de l'incidence de mortalité ajusté à l'âge est de 0,91 (IC 95 % = 0,89-0,93) dans la population générale et de 0,80 (IC 95% = 0,74-0,86) dans la population des travailleuses. En mettant à jour, en 2007, les estimations quantitatives de l'exposition aux endotoxines, Astrakianakis et al. [130] constatent que celle-ci est un facteur statistiquement très significatif et inversement associé au risque de cancer du poumon. Cette tendance inverse est d'autant plus forte que la durée d'exposition est longue : une durée supérieure à 20 ans engendre un risque de cancer du poumon 40 % plus faible pour les travailleuses du coton que pour la population témoin.

Cette tendance semble également se retrouver en milieu agricole où sont relevés de forts niveaux d'endotoxines. En 2003, Lange rapporte un risque diminué de mortalité par cancer du poumon : il est de 0,81 chez les cultivateurs, 0,71 chez les éleveurs, la référence étant 1 pour la population générale [131].

En 2005, afin de confirmer un lien entre la diminution du risque de cancer du poumon et l'exposition aux endotoxines en milieu agricole, Mastrangelo et al. étudient la mortalité par cancer du poumon de 2 561 éleveurs laitiers indépendants, en prenant comme témoin la population générale de Venete en Italie de 1970 à 1998. Soixante-deux cas de cancers pulmonaires sont identifiés et comparés à 333 témoins dans une étude cas-témoins au sein de la cohorte. Les résultats montrent que des niveaux élevés d'endotoxines (ou d'autres

facteurs environnementaux associés) pourraient être protecteurs vis-à-vis du cancer du poumon, cette protection diminuant dans le temps après arrêt de l'exposition [132].

Cancer du pancréas

En 2006, dans la cohorte chinoise mentionnée plus haut, sont comptabilisés 180 cancers du pancréas survenus entre 1989 et 1998 [133]. L'histoire professionnelle complète dans l'industrie textile est obtenue pour chaque femme, et associée à une matrice emploi-exposition développée pour l'industrie textile afin d'évaluer les expositions aux poussières spécifiques et produits chimiques. Les expositions cumulées à la poussière de coton et aux endotoxines sont reconstituées à partir de mesures historiques et contemporaines. Après ajustement sur le statut tabagique, une tendance à la diminution du risque de cancer du pancréas est observée pour des expositions cumulées croissantes à la poussière de coton et aux endotoxines après 20 ans d'exposition. Pour les femmes exposées à des doses cumulées supérieures à 143,4 mg.m⁻³ par année pour les poussières de coton et supérieures à 3 530,6 UE.m⁻³ par année pour les endotoxines, les ratios de risque sont respectivement de 0,6 (IC 95 % = 0,3-0,9) et de 0,5 (IC 95 % = 0,3-0,9), par rapport aux femmes non exposées. Il ne semble pas qu'une exposition à d'autres poussières textiles ou à des produits chimiques puisse interférer avec ce résultat.

Cancer de l'estomac et de l'oesophage

Toujours sur la même cohorte chinoise, sont rapportés 102 cancers de l'estomac et 646 cancers de l'oesophage diagnostiqués entre 1989 et 1998 [134]. Ces cas sont comparés à une sous-cohorte de référence stratifiée par l'âge (n = 3 188). L'exposition cumulée aux endotoxines, contaminant des poussières de coton, est inversement liée aux risques de cancer de l'oesophage et de l'estomac quand les durées d'exposition sont supérieures à 20 ans.

Cancer de l'ovaire

En 2008, la poursuite de l'étude de cette cohorte montre un facteur protecteur de l'exposition aux endotoxines vis-à-vis du cancer de l'ovaire. En effet, 261 cas de cancer y sont diagnostiqués. L'odds ratio, calculé en comparant à une sous-cohorte de référence stratifiée par l'âge de 3 199 personnes, est de 0,7 (IC 95 % = 0,4 - 1,0). L'effet protecteur est d'autant plus important que la durée d'exposition est longue (supérieure à 20 ans) [135].

Du fait de l'absence de données antérieures sur

cet effet possible des endotoxines, les résultats de ces 2 dernières études demandent à être approfondis.

Pistes de prévention

Chez les ouvriers du textile, du traitement des déchets et des eaux usées, comme chez les travailleurs du secteur céréalier ou des élevages intensifs, différentes études montrent une augmentation de la prévalence des signes respiratoires en fonction des concentrations d'endotoxines. Irritation des voies aériennes supérieures, syndrome asthmatiforme et bronchite chronique constituent les affections respiratoires les plus souvent retrouvées. Les mécanismes impliqués sont majoritairement non spécifiques. Les expositions sont souvent multiples (poussières organiques ou minérales, ammoniac, hydrogène sulfuré...), néanmoins de nombreux arguments sont en faveur de l'implication des endotoxines dans ces affections.

Malgré l'absence de valeur limite réglementaire (renvoi à la première partie de ce dossier) et de consensus des équipes de recherche sur une valeur considérée comme ayant un effet seuil, les altérations de la fonction pulmonaire observées imposent de mettre en place dès maintenant une prévention collective ou organisationnelle permettant d'assainir les atmosphères de travail et de limiter l'exposition des travailleurs.

Empêcher ou limiter la multiplication des bactéries, et donc la production des endotoxines par les bactéries Gram négatif, implique de s'intéresser à tous les facteurs favorisant cette multiplication (température, hygrométrie, nutriments...) selon le secteur professionnel et les exigences du procédé de travail.

Par exemple, en cas de nécessité d'humidification de l'air, le remplacement des humidificateurs avec réserve d'eau par des humidificateurs utilisant la vapeur d'eau est plus efficace qu'une surveillance attentive des réservoirs d'eau et un éventuel traitement par des biocides. Bien que les taux d'endotoxines ne soient pas systématiquement liés au niveau d'empoussièrement, une ventilation correcte des locaux permet de respecter les valeurs limites pour les poussières totales et les poussières inhalables, supprimant ainsi un cofacteur de dégradation de la fonction respiratoire.

En termes d'organisation du travail, la limitation de l'exposition lors du nettoyage d'installations ou de zones très contaminées est primordiale, par exemple en centre de tri de déchets, en station d'épuration ou lors du renouvellement d'une bande en élevage intensif. La conception des locaux ou de l'installation, la limitation technique des projections et de la création d'aérosols, le travail à basse pression... sont autant d'alternatives au port d'une protection respiratoire.

Plusieurs études recherchent des marqueurs prédictifs qui permettraient de repérer précocement les sujets dont les poumons seraient plus sensibles que d'autres aux effets des endotoxines. D'ores et déjà, une surveillance de la fonction pulmonaire par des EFR à l'embauche, puis avant et en fin de poste dès les premières semaines, peut permettre de repérer les personnes les plus sensibles. Plusieurs axes de réflexion sont alors possibles : leur conseiller une réorientation si elle est possible, ou améliorer leur protection, y compris par la protection individuelle (un appareil de protection respiratoire individuel adapté à la situation de travail, en particulier pour des tâches ponctuelles très exposantes peut alors être envisagé). Un questionnaire adapté et/ou la répétition de ces EFR réalisés annuellement devraient permettre d'intervenir au plus tôt en cas de dégradation de la fonction respiratoire avant que ne s'installent des troubles irréversibles pouvant conduire à une insuffisance respiratoire.

Conclusion

Les bactéries Gram négatif sont présentes partout dans l'environnement. Lors de leur lyse ou de leur multiplication, elles libèrent des endotoxines, molécules complexes faisant partie de leur paroi et très résistantes dans le milieu extérieur.

Depuis une vingtaine d'années, une théorie appelée « théorie hygiéniste » met en avant un facteur protecteur de l'exposition aux endotoxines dans l'enfance contre le développement du risque allergique (asthme allergique, atopie) et, plus récemment, quelques études ont mis en évidence un effet protecteur contre le risque cancérogène dans certains secteurs professionnels.

Mais plus classiquement, les effets négatifs de l'exposition aux endotoxines en milieu de travail sont bien connus. La symptomatologie clinique n'est pas spécifique : syndrome pseudogrippal associant à des degrés divers fièvre, atteinte inflammatoire des voies aériennes supérieures, toux et oppression thoracique. Des expositions répétées ou chroniques peuvent conduire à une altération de la fonction pulmonaire d'abord fonctionnelle (mesurée par des épreuves fonctionnelles respiratoires ou EFR) puis clinique (bronchopneumopathie chronique obstructive ou BPCO et ses complications).

Il importe que le suivi médical des personnels des secteurs concernés intègre une évaluation régulière de la fonction pulmonaire, en particulier en début de poste, pour repérer les sujets les plus sensibles et, ensuite, pour intervenir précocement avant l'installation d'une atteinte pulmonaire ou bronchique non réversible.

Points à retenir

Irritation des voies aériennes supérieures, syndrome asthmatiforme et bronchite chronique sont les manifestations les plus souvent rapportées aux endotoxines.

De nombreux arguments sont en faveur de l'implication des endotoxines dans ces affections, malgré la présence d'autres nuisances et l'absence de mécanismes physiopathologiques spécifiques.

Il existe une corrélation significative entre la vitesse de décroissance du VEMS et la concentration en endotoxines sur le lieu de travail, concentration qui n'est pas toujours liée à l'empoussièrement.

L'importance des variations du VEMS entre le début et la fin de poste semble être un facteur prédictif de la rapidité de la dégradation de la fonction pulmonaire.

La pratique d'EFR dès l'embauche permet de repérer les sujets les plus sensibles, et par la suite de réagir avant que ne s'installent les effets de l'exposition chronique.

Bibliographie pages suivantes



Documents
pour le Médecin
du Travail
N° 128
4^e trimestre 2011

597

Bibliographie

- [1] GEHIN D, LE BÂCLE C - Endotoxines en milieu de travail. I. Origine et propriétés toxiques des endotoxines. Métrologie. Dossier médico-technique TC 136. *Doc Méd Trav*. 2011 ; 126 : 225-40.
- [2] WESTPHAL O, LUEDERITZ O, STAUB AM - Bacterial endotoxins. *J Med Pharm Chem*. 1961 ; 4 : 497-504.
- [3] KATEMAN E, HEEDERIK D, PAL TM, SMEETS M ET AL - Relationship of airborne microorganisms with the lung function and leucocyte levels of workers with a history of humidifier fever. *Scand J Work Environ Health*. 1990 ; 16 (6) : 428-33.
- [4] RYLANDER R - The role of endotoxin in humidifier disease. In: MOLINA C (Ed) - *Maladies des climatiseurs et des humidificateurs*. Colloque INSERM, Clermont-Ferrand, 5-6 septembre 1986. Paris : INSERM ; 1986 : 179-92, 377 p.
- [5] PAL TM, DE MONCHY JG, GROOTHOF JW, POST D - Exposure and acute exposure-effects before and after modification of a contaminated humidification system in a synthetic-fibre plant. *Int Arch Occup Environ Health*. 2000 ; 73 (6) : 369-75.
- [6] NORDNESS ME, ZACHARISEN MC, SCHLUETER DP, FINK JN - Occupational lung disease related to cytophaga endotoxin exposure in a nylon plant. *J Occup Environ Med*. 2003 ; 45 (4) : 385-92.
- [7] RYLANDER R, ANDERSSON K, BELIN L, BERGLUND G ET AL - Sewage worker's syndrome. *Lancet*. 1976 ; 2 (7983) : 478-79.
- [8] ALTMAYER N, ABADIA G, SCHMITT S, LEPRINCE A - Risques microbiologiques et travail dans les stations d'épuration des eaux usées. Fiche médico-technique TC 34. *Doc Méd Trav*. 1990 ; 44 : 373-88.
- [9] KHUDER SA, ARTHUR T, BISESI MS, SCHAUH EA - Prevalence of infectious diseases and associated symptoms in wastewater treatment workers. *Am J Ind Med*. 1998 ; 33 (6) : 571-77.
- [10] RYLANDER R - Health effects among workers in sewage treatment plants. *Occup Environ Med*. 1999 ; 56 (5) : 354-57.
- [11] DOUWES J, MANNETJE A, HEEDERIK D - Work-related symptoms in sewage treatment workers. *Ann Agric Environ Med*. 2001 ; 8 (1) : 39-45.
- [12] MATTSBY I, RYLANDER R - Clinical and immunological findings in workers exposed to sewage dust. *J Occup Med*. 1978 ; 20 (10) : 690-92.
- [13] MELBOSTAD E, EDUARD WV, SKOGSTAD A, SANDVEN P ET AL - Exposure to bacterial aerosols and work-related symptoms in sewage workers. *Am J Ind Med*. 1994 ; 25 (1) : 59-63.
- [14] THORN J, BEJER L, JONSSON T, RYLANDER R - Measurement strategies for the determination of airborne bacterial endotoxin in sewage treatment plants. *Ann Occup Hyg*. 2002 ; 46 (6) : 549-54.
- [15] PRAZMO Z, KRYSINSKA-TRACZYK E, SKORSKA C, SITKOWSKA J ET AL - Exposure to bioaerosols in a municipal sewage treatment plant. *Ann Agric Environ Med*. 2003 ; 10 (2) : 241-48.
- [16] THORN J, BEJER L - Work-related symptoms and inflammation among sewage plant operatives. *Int J Occup Environ Health*. 2004 ; 10 (1) : 84-89.
- [17] SMIT LA, SPAAN S, HEEDERIK D - Endotoxin exposure and symptoms in wastewater treatment workers. *Am J Ind Med*. 2005 ; 48 (1) : 30-39.
- [18] VISSER MJ, SPAAN S, ARTS HJ, SMIT LA ET AL - Influence of different cleaning practices on endotoxin exposure at sewage treatment plants. *Ann Occup Hyg*. 2006 ; 50 (7) : 731-36.
- [19] DUQUENNE P, AMBROISE D, GORNER P, GREFF-MIRGUET G ET AL - Mesurage des endotoxines dans l'air au cours du travail dans les égouts. Communication présentée à : 20^e Congrès français sur les aérosols (CFA 2004). 8-9 décembre 2004. Paris : INRS ; 2004 : 8 p.
- [20] WOUTERS IM, DOUWES J, DOEKES G, THORNE PS ET AL - Increased levels of markers of microbial exposure in homes with indoor storage of organic household waste. *Appl Environ Microbiol*. 2000 ; 66 (2) : 627-31.
- [21] HERTZMAN C, HAYES M, SINGER J, HIGHLAND J - Upper Ottawa street landfill site health study. *Environ Health Perspect*. 1987 ; 75 : 173-95.
- [22] IVENS UI, LASSEN JH, KALTOFT BS, SKOV T - Injuries among domestic waste collectors. *Am J Ind Med*. 1998 ; 33 (2) : 182-89.
- [23] YANG CY, CHANG WT, CHUANG HY, TSAI SS ET AL - Adverse health effects among household waste collectors in Taiwan. *Environ Res*. 2001 ; 85 (3) : 195-99.
- [24] SIGSGAARD T, MALMROS P, NERSTING L, PETERSEN C - Respiratory disorders and atopy in Danish refuse workers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 ; 149 (6) : 1407-12.
- [25] THORN J, BEJER L, RYLANDER R - Airways inflammation and glucan exposure among household waste collectors. *Am J Ind Med*. 1998 ; 33 (5) : 463-70.
- [26] MICHEL O, NAGY AM, SCHROEVEN M, DUCHATEAU J ET AL - Dose-response relationship to inhaled endotoxin in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 ; 156 (4 Pt 1) : 1157-64.
- [27] BÜNGER J, ANTALUF-LAMMERS M, SCHULZ TG, WESTPHAL GA ET AL - Health complaints and immunological markers of exposure to bioaerosols among biowaste collectors and compost workers. *Occup Environ Med*. 2000 ; 57 (7) : 458-64.
- [28] IVENS UI, BREUM NO, EBBEHØJ N, NIELSEN BH ET AL - Exposure-response relationship between gastrointestinal problems among waste collectors and bioaerosol exposure. *Scand J Work Environ Health*. 1999 ; 25 (3) : 238-45.
- [29] IVENS UI, EBBEHØJ N, POULSEN OM, SKOV T - Season, equipment, and job function related to gastrointestinal problems in waste collectors. *Occup Environ Med*. 1997 ; 54 (12) : 861-67.
- [30] DOUWES J, MCLEAN D, VAN DER MAARL E, HEEDERIK D ET AL - Worker exposures to airborne dust, endotoxin and beta (1,3)-glucan in two New Zealand sawmills. *Am J Ind Med*. 2000 ; 38 (4) : 426-30.
- [31] WOUTERS IM, HILHORST SK, KLEPPE P, DOEKES G ET AL - Upper airway inflammation and respiratory symptoms in domestic waste collectors. *Occup Environ Med*. 2002 ; 59 (2) : 106-12.
- Erratum in: *Occup Environ Med*. 2002 ; 59 (7) : 497.
- [32] GLADDING T, THORN J, STOTT D - Organic dust exposure and work-related effects among recycling workers. *Am J Ind Med*. 2003 ; 43 (6) : 584-91.
- [33] HELDAL KK, HALSTENSEN AS, THORN J, EDUARD WV ET AL - Airway inflammation in waste handlers exposed to bioaerosols assessed by induced sputum. *Eur Respir J*. 2003 ; 21 (4) : 641-45.
- [34] HELDAL KK, EDUARD WV - Associations between acute symptoms and bioaerosol exposure during the collection of household waste. *Am J Ind Med*. 2004 ; 46 (3) : 253-60.
- [35] WOUTERS IM, SPAAN S, DOUWES J, DOEKES G ET AL - Overview of personal occupational exposure levels to inhalable dust, endotoxin, beta(1-3)-glucan and fungal extracellular polysaccharides in the waste management chain. *Ann Occup Hyg*. 2006 ; 50 (1) : 39-53.
- [36] RAMAZZINI B - Des maladies du travail. Traduit de : *De morbis artificum diatriba*. 1700. Aysènes : Éditions Alexitère ; 1990 : 343 p.
- [37] CINKOTAI FF, LOCKWOOD MG, RYLANDER R - Airborne micro-organisms and prevalence of byssinotic symptoms in cotton mills. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1977 ; 38 (10) : 554-59.
- [38] RYLANDER R, MOREY P - Airborne endotoxin in industries processing vegetable fibers. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1982 ; 43 (11) : 811-12.
- [39] WEGMAN DH - Evaluation of epidemiologic approaches to the study of lung disease related to cotton dust exposures. *Am J Ind Med*. 1987 ; 12 (6) : 661-75.
- [40] RYLANDER R - The role of endotoxin for reactions after exposure to cotton dust. *Am J Ind Med*. 1987 ; 12 (6) : 687-97.
- [41] WANG XR, EISEN EA, ZHANG HX, SUN BX ET AL - Respiratory symptoms and cotton dust exposure: results of a 15 year follow up observation. *Occup Environ Med*.

2003 ; 60 (12) : 935-41.

[42] MARTINEZ FD, HOLT PG - Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet*. 1999 ; 354 (Suppl 2) : S1112-15.

[43] CHRISTIANI DC, VELAZQUEZ A, WILCOX M, OLENCHOCK SA - Airborne endotoxin concentrations in various work areas within a cotton mill in Central America. *Environ Res*. 1993 ; 60 (2) : 187-92.

[44] OLENCHOCK SA, MULL JC, JONES WG - Endotoxins in cotton : washing effects and size distribution. *Am J Ind Med*. 1983 ; 4 (4) : 515-21.

[45] HEND IM, MILNERA M, MILNERA SM - Bactericidal treatment of raw cotton as the method of byssinosis prevention. *Al-HA J*. 2003 ; 64 (1) : 88-94.

[46] WANG XR, PAN LD, ZHANG HX, SUN BX ET AL - Follow-up study of respiratory health of newly-hired female cotton textile workers. *Am J Ind Med*. 2002 ; 41 (2) : 111-18.

[47] WANG XR, ZHANG HX, SUN BX, DAI HL ET AL - A 20-year follow-up study on chronic respiratory effects of exposure to cotton dust. *Eur Respir J*. 2005 ; 26 (5) : 881-86.

[48] LATZA U, OLDENBURG M, BAUR X - Endotoxin exposure and respiratory symptoms in the cotton textile industry. *Arch Environ Health*. 2004 ; 59 (10) : 519-25.

[49] BAKIRCI N, KALACA S, FLETCHER AM, PICKERING CA ET AL - Predictors of early leaving from the cotton spinning mill environment in newly hired workers. *Occup Environ Med*. 2006 ; 63 (2) : 126-30.

[50] SIGSGAARD T, PEDERSEN OF, JUUL S, GRAVESEN S - Respiratory disorders and atopy in cotton, wool, and other textile mill workers in Denmark. *Am J Ind Med*. 1992 ; 22 (2) : 163-84.

[51] CHRISTIANI DC, WANG XR, PAN LD, ZHANG HX ET AL - Longitudinal changes in pulmonary function and respiratory symptoms in cotton textile workers. A 15-yr follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 ; 163 (4) : 847-53.

[52] *Gossypium* spp. Système d'information des ressources en alimentation animale. FAO, (www.fao.org/ag/agap/afrg/afri/fr/data/541.htm).

[53] Aliments pour animaux. European Food Safety Authority (EFSA), 2011 (www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/feed.htm).

[54] OZESMI M, ASLAN H, HILLERDAL G, RYLANDER R ET AL - Byssinosis in carpet weavers exposed to wool contaminated with endotoxin. *Br J Ind Med*. 1987 ; 44 (7) : 479-83.

[55] FISHWICK D, ALLAN LJ, WRIGHT A, CURRAN AD - Assessment of exposure to organic dust in a hemp processing plant. *Ann Occup Hyg*. 2001 ; 45 (7) : 577-83.

[56] CHATTOPADHYAY BP, SAYED HIN,

MUKHERJEE AK - Byssinosis among jute mill workers. *Ind Health*. 2003 ; 41 (3) : 265-72.

[57] HAGMAR L, SCHUTZ A, HALLBERG T, SJÖHOLM A - Health effects of exposure to endotoxins and organic dust in poultry slaughter-house workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 1990 ; 62 (2) : 159-64.

[58] SHERSON D, HANSEN I, SIGSGAARD T - Occupationally related respiratory symptoms in trout-processing workers. *Allergy*. 1989 ; 44 (5) : 336-41.

[59] HEEDERIK D, BROUWER R, BIERSTEKER K, BOLEIJ JS - Relationship of airborne endotoxin and bacteria levels in pig farms with the lung function and respiratory symptoms of farmers. *Int Arch Occup Environ Health*. 1991 ; 62 (8) : 595-601.

[60] PICKRELL J - Hazards in confinement housing—gases and dusts in confined animal houses for swine, poultry, horses and humans. *Vet Hum Toxicol*. 1991 ; 33 (1) : 32-39.

[61] RASK-ANDERSEN A, MALMBERG P, LUNDHOLM M - Endotoxin levels in farming: absence of symptoms despite high exposure levels. *Br J Ind Med*. 1989 ; 46 (6) : 412-16.

[62] SMID T, HEEDERIK D, HOUBA R, QUANJER PH - Dust- and endotoxin-related respiratory effects in the animal feed industry. *Am Rev Respir Dis*. 1992 ; 146 (6) : 1474-79.

[63] DONHAM K, HAGLUND P, PETERSON Y, RYLANDER R ET AL - Environmental and health studies of farm workers in Swedish swine confinement buildings. *Br J Ind Med*. 1989 ; 46 (1) : 31-37.

[64] OLENCHOCK SA, MAY JJ, PRATT DS, PIACITELLI LA ET AL - Presence of endotoxins in different agricultural environments. *Am J Ind Med*. 1990 ; 18 (3) : 279-84.

[65] OLENCHOCK SA, LEWIS DM, MULL JC - Effects of different extraction protocols on endotoxin analyses of airborne grain dusts. *Scand J Work Environ Health*. 1989 ; 15 (6) : 430-35.

[66] INGALLS SR - An endotoxin exposure in the food industry. *Appl Occup Environ Hyg*. 2003 ; 18 (5) : 318-20.

[67] DONHAM KJ - Hazardous agents in agricultural dusts and methods of evaluation. *Am J Ind Med*. 1986 ; 10 (3) : 205-20.

[68] DOUWES J, THORNE P, PEARCE N, HEEDERIK D - Bioaerosol health effects and exposure assessment: progress and prospects. *Ann Occup Hyg*. 2003 ; 47 (3) : 187-200.

[69] DONHAM KJ, POPENDORF WJ - Ambient levels of selected gases inside swine confinement buildings. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1985 ; 46 (11) : 658-61.

[70] JONES W, MORRING K, OLENCHOCK SA, WILLIAMS T ET AL - Environmental study of poultry confinement buildings. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1984 ; 45 (11) : 760-66.

[71] WATHES CM, HOLDEN MR, SNEATH RW, WHITE RP ET AL - Concentrations and emission rates of aerial ammonia, nitrous oxide, methane, carbon

dioxide, dust and endotoxin in UK broiler and layer houses. *Br Poult Sci*. 1997 ; 38 (1) : 14-28.

[72] GUILLAM MT, CLAUDE C, DEWITTE JD, MICHEL V ET AL - Aérocontaminants et morbidité chez les éleveurs de volailles. *Arch Mal Prof Env*. 2007 ; 68 (2) : 161-68.

[73] SIMPSON JC, NIVEN RM, PICKERING CA, OLDHAM LA ET AL - Comparative personal exposures to organic dusts and endotoxin. *Ann Occup Hyg*. 1999 ; 43 (2) : 107-15.

[74] THELIN A, TEGLER O, RYLANDER R - Lung reactions during poultry handling related to dust and bacterial endotoxin levels. *Eur J Respir Dis*. 1984 ; 65 (4) : 266-71.

[75] REES D, NELSON G, KIELKOWSKI D, WASSERFALL C ET AL - Respiratory health and immunological profile of poultry workers. *S Afr Med J*. 1998 ; 88 (9) : 1110-17.

[76] GERAULT P, DEWITTE JD, JOURDREN L - Les affections respiratoires des aviculteurs et porchers en élevage intensif. *Sci Techn Avic*. 2003 ; 42 : 15-21.

[77] RADON K, MONSO E, WEBER C, DANUSER B ET AL - Prevalence and risk factors for airway diseases in farmers—summary of results of the European Farmers' Project. *Ann Agric Environ Med*. 2002 ; 9 (2) : 207-13.

[78] KIRYCHUK SP, SENTHILSELVAN A, DOSMAN JA, JUORIO V ET AL - Respiratory symptoms and lung function in poultry confinement workers in Western Canada. *Can Respir J*. 2003 ; 10 (7) : 375-80.

[79] SIMPSON JC, NIVEN RM, PICKERING CA, FLETCHER AM ET AL - Prevalence and predictors of work related respiratory symptoms in workers exposed to organic dusts. *Occup Environ Med*. 1998 ; 55 (10) : 668-72.

[80] ZUSKIN E, KANCELJAK B, MUSTAJBEGOVIC J, SCHACHTER EN ET AL - Respiratory symptoms and immunological status in poultry food processing workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 1994 ; 66 (5) : 339-42.

[81] MORRIS PD, LENIHART SW, SERVICE WS - Respiratory symptoms and pulmonary function in chicken catchers in poultry confinement units. *Am J Ind Med*. 1991 ; 19 (2) : 195-204.

[82] RADON K, WEBER C, IVERSEN M, DANUSER B ET AL - Exposure assessment and lung function in pig and poultry farmers. *Occup Environ Med*. 2001 ; 58 (6) : 405-10.

[83] REYNOLDS SJ, PARKER D, VESLEY D, SMITH D ET AL - Cross-sectional epidemiological study of respiratory disease in turkey farmers. *Am J Ind Med*. 1993 ; 24 (6) : 713-22.

[84] KIRYCHUK SP, DOSMAN JA, REYNOLDS SJ, WILLSON P ET AL - Total dust and endotoxin in poultry operations: comparison between cage and floor housing and respiratory effects in workers. *J Occup Environ Med*. 2006 ; 48 (7) : 741-48.



[85] RADON K, DANUSER B, IVERSEN M, JØRRES R ET AL. - Respiratory symptoms in European animal farmers. *Eur Respir J*. 2001 ; 17 (4) : 747-54.

[86] DONHAM KJ, CUMRO D, REYNOLDS SJ, MERCHANT JA - Dose-response relationships between occupational aerosol exposures and cross-shift declines of lung function in poultry workers: recommendations for exposure limits. *J Occup Environ Med*. 2000 ; 42 (3) : 260-69.

[87] RYLANDER R, CARVALHEIRO MF - Airways inflammation among workers in poultry houses. *Int Arch Occup Environ Health*. 2006 ; 79 (6) : 487-90.

[88] LARSSON BM, LARSSON K, MALMBERG P, MÅRTENSSON L ET AL. - Airway responses in naive subjects to exposure in poultry houses: comparison between cage rearing system and alternative rearing system for laying hens. *Am J Ind Med*. 1999 ; 35 (2) : 142-49.

[89] CORMIER Y, TREMBLAY G, MERIAUX A, BROCHU G ET AL. - Airborne microbial contents in two types of swine confinement buildings in Quebec. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1990 ; 51 (6) : 304-09.

[90] RADON K, DANUSER B, IVERSEN M, MONSO E ET AL. - Air contaminants in different European farming environments. *Ann Agric Environ Med*. 2002 ; 9 (1) : 41-48.

[91] SCHWARTZ DA, DONHAM KJ, OLENCHOCK SA, POPENDORF WJ ET AL. - Determinants of longitudinal changes in spirometric function among swine confinement operators and farmers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 ; 151 (1) : 47-53.

[92] VOGELZANG PF, VAN DER GULDEN JW, FOLGERING H, KOLK JJ ET AL. - Endotoxin exposure as a major determinant of lung function decline in pig farmers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 ; 157 (1) : 15-18.

[93] DOSMAN JA, LAWSON JA, KIRYCHUK SP, CORMIER Y ET AL. - Occupational asthma in newly employed workers in intensive swine confinement facilities. *Eur Respir J*. 2004 ; 24 (4) : 698-702.

Comment in: *Eur Respir J*. 2006 ; 28 (6) : 1281-82.

[94] DOSMAN JA, FUKUSHIMA Y, SENTHILSELVAN A, KIRYCHUK SP ET AL. - Respiratory response to endotoxin and dust predicts evidence of inflammatory response in volunteers in a swine barn. *Am J Ind Med*. 2006 ; 49 (9) : 761-66.

[95] SMIT LA, WOUTERS IM, HOBBO MM, EDUARD W ET AL. - Agricultural seed dust as a potential cause of organic dust toxic syndrome. *Occup Environ Med*. 2006 ; 63 (1) : 59-67.

[96] PACHECO KA, MCCAMMON C, THORNE PS, O'NEIL ME ET AL. - Characterization of endotoxin and mouse allergen exposures in mouse facilities and

research laboratories. *Ann Occup Hyg*. 2006 ; 50 (6) : 563-72.

[97] SKOGSTAD M, EDUARD W, HOLME J, QVENILD T ET AL. - Short term changes in lung function, leukocytosis in blood, and lachrymal fluid among bacterial single cell protein workers after an episode with high exposure to endotoxins. *Occup Environ Med*. 2005 ; 62 (8) : 576-80.

[98] REIMAN M, UTTI J - Exposure to microbes, endotoxins and total dust in cigarette and cigar manufacturing: an evaluation of health hazards. *Ann Occup Hyg*. 2000 ; 44 (6) : 467-73.

[99] CORMIER Y, MERIAUX A, DUCHAINE C - Respiratory health impact of working in sawmills in eastern Canada. *Arch Environ Health*. 2000 ; 55 (6) : 424-30.

[100] STRACHAN DP - Hay fever; hygiene, and household size. *BMJ*. 1989 ; 299 (6710) : 1259-60.

[101] VON MUTIUS E - Environmental factors influencing the development and progression of pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 ; 109 (Suppl 6) : S525-32.

[102] KAY AB - Allergy and allergic diseases. First of two parts. *N Engl J Med*. 2001 ; 344 (1) : 30-37.

[103] BRAUN-FAHRLÄNDER C, RIEDLER J, HERZ U, EDER W ET AL. - Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med*. 2002 ; 347 (12) : 869-77.

Comment in: *N Engl J Med*. 2002 ; 347 (12) : 930-31.

Comment in: *N Engl J Med*. 2003 ; 348 (2) : 171-74; author reply 171-74.

[104] BRAUN-FAHRLÄNDER C - Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003 ; 3 (5) : 325-29.

[105] RIEDLER J, BRAUN-FAHRLÄNDER C, EDER W, SCHREUER M ET AL. - Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet*. 2001 ; 358 (9288) : 1129-33.

[106] LIU AH - Endotoxin exposure in allergy and asthma: reconciling a paradox. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 ; 109 (3) : 379-92.

[107] GEREDA JE, LEUNG DY, THATAYATIKOM A, STREIB JE ET AL. - Relation between house-dust endotoxin exposure, type I T-cell development, and allergen sensitization in infants at high risk of asthma. *Lancet*. 2000 ; 355 (9216) : 1680-83.

[108] HEINRICH J, GEHRING U, DOUWES J, KOCH A ET AL. - Pets and vermin are associated with high endotoxin levels in house dust. *Clin Exp Allergy*. 2001 ; 31 (12) : 1839-45.

[109] HESSELMAR B, ABERG N, ABERG B, ERIKSSON B ET AL. - Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy*. 1999 ; 29 (5) : 611-17.

[110] APELBERG BJ, AOKI Y, JAAKKOLA JJ - Systematic review: Exposure to pets and risk of asthma and asthma-like symptoms. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 ; 107 (3) : 455-60.

[111] LAU S, ILLI S, SOMMERFELD C, NIGGEMANN B ET AL. - Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet*. 2000 ; 356 (9239) : 1392-97.

[112] NAFSTAD P, MAGNUS P, GAARDER PI, JAAKKOLA JJ - Exposure to pets and atopy-related diseases in the first 4 years of life. *Allergy*. 2001 ; 56 (4) : 307-12.

[113] REMES ST, CASTRO-RODRIGUEZ JA, HOLBERG CJ, MARTINEZ FD ET AL. - Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 ; 108 (4) : 509-15.

[114] ZIRNGIBL A, FRANKE K, GEHRING U, VON BERG A ET AL. - Exposure to pets and atopic dermatitis during the first two years of life. A cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002 ; 13 (6) : 394-401.

[115] OWNBY DR, JOHNSON CC, PETERSON EL - Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA*. 2002 ; 288 (8) : 963-72.

[116] CELEDÓN JC, LITONJUA AA, RYAN L, PLATTS-MILLS T ET AL. - Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life. *Lancet*. 2002 ; 360 (9335) : 781-82.

[117] LITONJUA AA, MILTON DK, CELEDÓN JC, RYAN L ET AL. - A longitudinal analysis of wheezing in young children: the independent effects of early life exposure to house dust endotoxin, allergens, and pets. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 ; 110 (5) : 736-42.

[118] ALMQVIST C, EGMAR AC, HEDLIN G, LUNDQVIST M ET AL. - Direct and indirect exposure to pets. Risk of sensitization and asthma at 4 years in a birth cohort. *Clin Exp Allergy*. 2003 ; 33 (9) : 1190-97.

[119] GERN JE, REARDON CL, HOFFMAN S, NICOLAE D ET AL. - Effects of dog ownership and genotype on immune development and atopy in infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 ; 113 (2) : 307-14.

[120] LITONJUA AA, SPARROW D, WEISS ST, O'CONNOR GT ET AL. - Sensitization to cat allergen is associated with asthma in older men and predicts new-onset airway hyper-responsiveness. The Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 ; 156 (1) : 23-27.

[121] PLATTS-MILLS T, VAUGHAN J, SQUILLACE S, WOODFOLK J ET AL. - Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet*. 2001 ; 357 (9258) : 752-56.

[122] TUJI MK, WALE JL, HOLT PG, SLY PD - Modification of the inflammatory response to allergen challenge after exposure to bacterial lipopolysaccharide. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2000 ; 22 (5) : 604-12.

[123] DALPHIN JC - Le chat, le chien, la vache... et l'allergie. *Rev Mal Respir.* 2004 ; 21 (5 Pt 1) : 891-95.

[124] EDER W, KUMECKI W, YU L, VON MUTIUS E ET AL - Toll-like receptor 2 as a major gene for asthma in children of European farmers. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 ; 113 (3) : 482-88.

[125] RYLANDER R - Endotoxin in the environment-exposure and effects. *J Endotoxin Res.* 2002 ; 8 (4) : 241-52.

[126] KUZMICKIENE I, DIDZIAPETIS R, STUKONIS M - Cancer incidence in the workers cohort of textile manufacturing factory in Alytus, Lithuania. *J Occup Environ Med.* 2004 ; 46 (2) : 147-53.

[127] HENDERSON V, ENTERLINE PE - An

unusual mortality experience in cotton textile workers. *J Occup Med.* 1973 ; 15 (9) : 717-19.

[128] MERCHANT JA, ORTMEYER C - Mortality of employees of two cotton mills in North Carolina. *Chest.* 1981 ; 79 (Suppl 4) : 6S-11S.

[129] WERNLI KJ, RAY RM, GAO DL, THOMAS DB ET AL - Cancer among women textile workers in Shanghai, China: overall incidence patterns, 1989-1998. *Am J Ind Med.* 2003 ; 44 (6) : 595-99.

[130] ASTRAKIANAKIS G, SEIXAS NS, RAY R, CAMP JE ET AL - Lung cancer risk among female textile workers exposed to endotoxin. *J Natl Cancer Inst.* 2007 ; 99 (5) : 357-64.

[131] LANGE JH, MASTRANGELO G, FEDELI U, FADDA E ET AL - Endotoxin exposure and lung cancer mortality by type of farming: is there a hidden dose-response relationship ? *Ann Agric Environ Med.* 2003 ; 10 (2) : 229-32.

[132] MASTRANGELO G, GRANGE JM, FADDA E, FEDELI U ET AL - Lung cancer risk: effect of dairy farming and the consequence of removing that occupational exposure. *Am J Epidemiol.* 2005 ; 161 (11) : 1037-46.

[133] CHANG CK, ASTRAKIANAKIS G, THOMAS DB, SEIXAS NS ET AL - Occupational exposures and risks of liver cancer among Shanghai female textile workers. A case-cohort study. *Int J Epidemiol.* 2006 ; 35 (2) : 361-69.

[134] WERNLI KJ, FITZGIBBONS ED, RAY RM, GAO DL ET AL - Occupational risk factors for esophageal and stomach cancers among female textile workers in Shanghai, China. *Am J Epidemiol.* 2006 ; 163 (8) : 717-25.

[135] WERNLI KJ, RAY RM, GAO DL, FITZGIBBONS ED ET AL - Occupational exposures and ovarian cancer in textile workers. *Epidemiology.* 2008 ; 19 (2) : 244-50.