



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2012) xxx-xxx

Allergie aux rongeurs

Rodent allergy

F. Hentges

Service d'immunologie-allergologie, CRP-Santé, Luxembourg

Résumé

Les rongeurs et autres petits mammifères domestiques et de laboratoire ont un important pouvoir sensibilisant. Pour certains rongeurs, le nombre des allergènes en cause atteint et dépasse la dizaine. Le poids moléculaire des allergènes se situe entre 8 kDa à plus de 80 kDa. Les lipocalines avec un poids moléculaire autour de 20 kDa jouent un rôle majeur. Quatre lipocalines sont actuellement bien définies du point de vue protéinique et ADN : les lipocalines de cobaye Cav p2 et Cav p3, une lipocaline de souris Mus m1 et une lipocaline de rat Rat n1. Les lipocalines sont sécrétées par les glandes salivaires, la glande de Harder, mais aussi par les hépatocytes, comme les lipocalines urinaires de souris et de rat. Les albumines sériques caractérisées par leur poids moléculaire de 67 kDa et leur capacité de donner des réactions allergiques croisées sont reconnues par le sérum de 20 à 30 % des patients.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Rongeurs ; Allergènes ; Lipocalines ; Albumines sériques

Abstract

Rodents and other small domestic and laboratory animals have a high sensitizing potential. For certain rodents, ten or more allergens have been identified. The molecular weight of these allergens ranges from 8 kDa to more than 80 kDa. Lipocalins, weighing about 20 kDa, are major rodent allergens. The proteinic and DNA aspects of four lipocalins (guinea pig Cav p 2 and Cav p3, mouse Mus m1 and rat Rat n 1) have now been characterized. Lipocalins are secreted by the salivary glands and by the ocular Harderian gland; mouse and rat urinary lipocalins, produced in the liver, are secreted in the urine. Serum albumins, characterized by a molecular weight of 67 kDa and a tendency to participate in IgE-mediated cross-reactions, are recognized by the serum of 20 to 30% of patients.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Rodents; Allergy; Allergens; Lipocalins; Serum albumin

1. Classification des rongeurs

Quarante pour cent des mammifères font parti de l'ordre des rongeurs. Les rongeurs se caractérisent par deux incisives, aux mâchoires supérieure et inférieure. Ces incisives très développées sont à croissance continue et doivent être maintenues courtes en rongant.

L'ordre des rongeurs comporte plusieurs sous-ordres et de très nombreuses familles [1]. Nous ne citerons que celles qui sont connues pour jouer un rôle du point de vue allergique. Le sous-ordre des *hystricomorphes* comporte entre autres le

parvordre des *caviomorphes*, dont deux familles nous intéressent plus particulièrement, la famille des cavidés qui comprend les cobayes et la famille des chinchillidés qui comprend les chinchillas.

D'un autre côté, le sous-ordre de *myomorphes* comporte dans la superfamille des muroidés la famille des cricétinés qui comprend les hamsters et la famille des muridés qui comprend les souris, les rats, les gerbilles.

Nous traiterons également les allergies aux lapins qui, jusqu'au début du 20^e siècle, faisaient parti de l'ordre des rongeurs, mais qui depuis sont classés dans la famille des léporidés de l'ordre des *lagomorphes*. Ceux-ci se caractérisent par deux paires d'incisives au maxillaire supérieur et une paire au maxillaire inférieur.

Adresse e-mail : Hentges.francois@chl.lu.

2. Populations de rongeurs

La population de petits animaux domestiques (rongeurs et lapins) pour la France est chiffrée à trois millions et pour l'Union Européenne à 25 millions [2]. Environ un tiers de ces animaux sont des cobayes, un tiers des lapins et un tiers d'autres rongeurs. Pour la France, cela fait un million de cobayes et un million de lapins, contre 7,5 millions de chiens et 11 millions de chats. En ce qui concerne la population de petits animaux de laboratoire dans l'Union Européenne, on a des chiffres sur leur renouvellement annuel. Pour 2008, cela fait sept millions de souris, 2,124 millions de rats, 333 600 de lapins et 220 800 cobayes [3].

3. Pouvoir allergénique et risque de sensibilisation

Dans une grande étude épidémiologique japonaise [4] portant sur 5000 personnes travaillant au laboratoire avec des animaux, 26 % avaient des symptômes allergiques en travaillant avec des souris, 25 % en travaillant avec des rats, 31 % en travaillant avec des cobayes, 30 % au contact de lapins, 26 % au contact de hamsters, 25 % au contact de chiens et 30 % au contact de chats.

4. Rongeurs *hystricomorphes*

4.1. *Le cobaye* (*Cavia porcellus*)

Le cochon d'Inde représente une forme domestiquée de la famille des cobayes sauvages originaires des Andes [1]. En Amérique du Sud, le cobaye joue un rôle surtout dans l'alimentation, parfois aussi dans des pratiques religieuses voire de médecine populaire. Depuis son introduction en Europe au 16^e siècle, le cobaye est apprécié comme animal de compagnie en raison de sa nature docile, de son élevage et son maniement faciles. Le cobaye a été largement utilisé en expérimentation animale, à tel point que l'épithète « cobaye » est utilisée pour des sujets participant à des tests ou études. Les gènes de la réponse immunitaire ont été mis en évidence par Baruj Benacerraf chez le cobaye ce qui lui a valu le prix Nobel en médecine avec Jean Dausset et Georges Snell en 1980.

De nos jours, le cobaye a perdu de son importance en tant qu'animal de laboratoire. En revanche, d'avantage de cobayes sont tenus comme animaux de compagnie. Les symptômes présentés par les personnes allergiques en contact avec le cobaye sont de type rhinite, conjonctivite et asthme, mais aussi de type urticaire et eczéma. Dans une étude récente portant sur des personnes fortement sensibilisées en raison d'une exposition domestique au cobaye, 83 % présentaient de l'asthme. Pour 50 %, les symptômes asthmatiques concordaient avec la seule exposition au cobaye [5]. Dans des familles atopiques, la présence de cobayes au domicile a été corrélée à une fréquence accrue d'eczéma atopique à la différence de la présence d'autres animaux. Des cas d'œdème laryngé aigu après exposition à des cobayes ont été rapportés.

Plusieurs allergènes ont été détectés dans les urines, la salive, les poils et les pellicules de cobaye [6]. Dix bandes ont

été mises en évidence entre 8 et 67 kDa par IgE-immunoblot sur un extrait de poils. Les trois bandes à 20 kDa, à 17 kDa et à 8 kDa constituent des allergènes majeurs. Ils réagissent avec 70 %, 55 % et 65 % des sera de patients. La molécule de 20 kDa, Cav p1 et celle de 17 kDa, Cav p2 sont des lipocalines caractérisées par un motif GxW dans les acides aminés terminaux [7]. Récemment, l'allergène Cav p2 et une nouvelle lipocaline Cav p3 ont été produits sous forme recombinante. Cav p3 est reconnu par les IgE de 54 % de patients allergiques [5].

4.2. *Chinchilla* (*Chinchilla laniger*)

Le Chinchilla appartient à la famille des chinchillidés. Il est originaire des Andes d'Amérique du Sud où il vit en haute montagne. Le chinchilla est élevé pour sa fourrure extrêmement dense d'un coloris gris bleuâtre. Il est également élevé comme animal de compagnie et parfois de laboratoire. Plusieurs cas d'allergie au chinchilla ont été rapportés. Les symptômes rapportés sont de type urticaire de contact, conjonctivite, rhinite et asthme. Deux allergènes de 21 kDa ont été mis en évidence sur des extraits de fourrure et d'urines [8].

5. Rongeurs *myomorphes*

5.1. *La souris* (*Mus musculus*)

La souris commune appartient à la famille des muridés. Originaire d'Asie, elle est devenue ubiquitaire. On la retrouve aussi bien à l'extérieur qu'à l'intérieur des habitations et bâtiments. Les souris de laboratoire sont généralement des albinos dérivées de *Mus musculus*. L'exposition professionnelle à des allergènes de souris est responsable de sensibilisation, puis de symptômes allergiques de type asthme, rhinite conjonctivite. Au laboratoire, la concentration de l'air en allergène majeur peut varier de 0,5 ng/m³ dans une pièce sans souris à 563 ng/m³ dans une pièce avec souris et manipulations [9]. Le rôle clinique des allergènes de souris dans des expositions non professionnelles n'est pas établi, bien que les sensibilisations aux allergènes de souris puissent atteindre des taux très importants. En effet, 18 % des enfants asthmatiques de milieux urbains pauvres aux États-Unis avaient des tests cutanés positifs aux extraits de poils de souris [10].

L'allergène majeur de la souris Mus m1 est une lipocaline de 19 kDa [11] pour laquelle deux isoformes nommées Mus m1.0101 et Mus m1.0102 sont reconnues. L'allergène se trouve sur les poils, l'épiderme mais aussi dans les urines où il fait parti des protéines urinaires majeures (MUP). Les MUP sont encodés par une famille de gènes hautement homologues situés au niveau du chromosome 4. Produits par les hépatocytes [12], les MUP sont éliminés dans les urines. Elles lient des phéromones mais interviennent également dans le métabolisme glucidique et lipidique [13]. Un deuxième allergène, une glycoprotéine dénommée Mus m2 est retrouvé sur les poils et les pellicules, mais ne se retrouve pas dans les urines. L'albumine sérique est également reconnue comme allergène par environ 30 % des patients allergiques [14].

5.2. Le rat (*Rattus norvegicus*)

Le rat domestique qui appartient à la famille des muridés comprend deux espèces, le rat brun (*Rattus norvegicus*) et le rat noir (*Rattus rattus*). Tous les deux sont originaires d'Asie et sont actuellement cosmopolites. Le rat brun prédomine en Europe, il est à l'origine des rats albinos de laboratoire. Le rat de laboratoire est responsable de manifestations allergiques de type rhinoconjonctivite, d'asthme et d'urticaire de contact chez 25 % du personnel de laboratoire [4]. Si le rôle sensibilisant des allergènes de rat dû à leur présence domestique est prouvé [15], les implications cliniques allergiques sont moins évidentes. Par la technique IgE-immunoblot sur gel sous conditions non réductrices, cinq molécules réactives majeures de 17 à 55 kDa ont été détectées sur un extrait de poils. Cinq molécules à 17,5 à 21,5 kDa ont été mises en évidence sur les sécrétions salivaires de rat [16]. L'allergène de 17 kDa une lipocaline désignée Rat n1 est présent en quantités importantes dans les urines. Il a une grande identité en acides aminés avec Mus m1 de souris.

Dans une étude portant sur du personnel de laboratoire travaillant depuis moins de quatre ans avec des rats, 9,7 % des personnes étaient sensibilisées. Le risque de sensibilisation augmentait avec une exposition à des doses croissantes d'allergènes (urinaires). Exposées à des concentrations d'allergènes faibles, les personnes atopiques avaient trois fois plus de risque de se sensibiliser que des personnes non atopiques. Pour des personnes non atopiques, ce risque augmentait avec des concentrations croissantes d'exposition alors qu'il n'augmentait plus guère chez des personnes non atopiques [17].

La relation entre exposition aux allergènes urinaires de rat et manifestations allergiques et asthmatiques semble cependant complexe. En effet, chez des personnes à exposition allergénique importante (manipulation de plus de 50 rats par jour), on constate chez ceux qui ont des IgG4 spécifiques augmentés en plus des IgE spécifiques augmentés une réduction d'un facteur de 2 des manifestations asthmatiques, comparativement à ceux qui ont uniquement des IgE spécifiques augmentés [18].

5.3. La gerbille

La gerbille (*Meriones unguiculatus*) appartient à la famille des muridés. Des cas d'asthme en rapport avec une exposition professionnelle à la gerbille ont été décrits [19].

5.4. Le hamster

Le hamster commun *Cricetus cricetus* appartient à la famille des cricétinés qui comporte de nombreuses autres espèces. Le hamster syrien (ou doré) (*Mesocricetus auratus*) tenu comme animal de laboratoire ou comme animal de compagnie est fréquemment la cause de rhinoconjonctivites ou d'asthmes allergiques. Un cas de réaction anaphylactique après morsure de hamster Sibérien (*Phodopus sungorus*) a été publié [20]. Dans ce cas, l'immunoblot avec les IgE sériques du patient et un extrait d'urine, de poils et de glandes salivaires du patient ont

montré trois protéines à 18, 21 et 23 kDa. Le microséquençage N-terminal de ces allergènes les a identifiés comme lipocalines.

6. Ordre des lagomorphes

6.1. Le lapin (*Oryctolagus cuniculus*)

Le lapin commun appartient à la famille des léporidés. Le lapin est d'origine ibérique, mais ses variétés domestiquées se retrouvent à travers le monde. Le lapin est élevé pour sa chair et sa fourrure. Le lapin sert également au laboratoire et comme animal de compagnie. En tant que animal de laboratoire, le lapin donne des réactions allergiques chez 30 % des travailleurs [4]. Plusieurs allergènes avec un poids moléculaire allant de 8 à 80 kDa ont été détectés par IgE-immunoblot sur des extraits de salive, de fourrure, voire d'urine [21]. Deux allergènes de lapin ont été caractérisés d'avantage. Ory c1 est une glycoprotéine de 17 à 18 kDa qui se trouve dans la salive et sur la fourrure mais non dans les urines. Un autre allergène, Ory c2 d'un poids moléculaire de 21 kDa a été détecté dans la salive. Le séquençage N-terminal a montré que les deux allergènes sont des lipocalines.

Déclaration d'intérêts

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

Références

- [1] Meyer C., ed. Sc., 2012, Dictionnaire des Sciences Animales (Online). Montpellier, France, Cirad.
- [2] FEDIAF. European Pet Food Industry Federation. Facts and Figures 2010. www.fediaf.org.
- [3] Sixth report from the Commission to the Council and the European Parliament on the Statistics on the number of animals used for experimental and other scientific purposes in the member states of the European Union. Com (2010) 511/final 2: p. 9–10.
- [4] Aoyama K, Ueda A, Manda F, Matsushita T, Ueda T, Yamauchi C. Allergy to laboratory animals: an epidemiological study. *Br J Ind Med* 1992;49:41–7.
- [5] Hilger C, Swiontek K, Kler S, Diederich C, Lehnert C, Vogel L, et al. Evaluation of two new recombinant guinea pig lipocalins, Cav p2 and Cav p3, in the diagnosis of guinea pig allergy. *Clin Exp Allergy* 2011;41:899–908.
- [6] Walls AF, Newman Taylor AJ, Longbottom JL. Allergy to guinea pigs: I. Allergenic activities of extracts derived from the pelt, saliva, urine and other sources. *Clin Allergy* 1985;15:241–51.
- [7] Fahlbusch B, Rudeschko O, Schlott B, et al. Further characterization of IgE-binding antigens from guinea pig hair as new members of the lipocalin family. *Allergy* 2003;58:629–34.
- [8] Fernandez-Parra B, Bisson C, Vatini S, Conti A, Cistero Bahima A. Allergy to Chinchilla. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009;19:332–3.
- [9] Ohman JL, Hagberg K, MacDonald MR, Jones RR, Paigen BJ, Kacergis JB. Distribution of airborne mouse allergen in a major mouse breeding facility. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:810–7.
- [10] Phipatanakul W, Eggleston PA, Wright EC, Wood RA, The National cooperative Inner-City asthma study. Mouse allergen. II. The relationship of mouse allergen exposure to mouse sensitization and asthma morbidity in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1075–80.

- [11] Mäntyjärvi R, Rautiainen J, Virtanen T. Lipocalins as allergens. *Biochim Biophys Acta* 2000;1482:308–17.
- [12] Berger FG, Szoka P. Biosynthesis of the major urinary proteins in mouse liver: a biochemical genetic study. *Biochem Genet* 1981;19:1261–73.
- [13] Zhou Y, Jiang L, Rui L. Identification of MUP1 as a regulator for glucose and lipid metabolism in mice. *J Biol Chem* 2009;284:11152–9.
- [14] Wood RA. Laboratory animal allergens. *ILAR J* 2001;42:12–6.
- [15] Lestringant GG, Berner A, Frossard PM, Abdulkhalik S, Bouix G. A clinical study of airborne allergens in the United Arab Emirates. *Allerg Immunol (Paris)* 1999;31:263–7.
- [16] Gordon S, Tee RD, Stuart MC, Newman Taylor AJ. Analysis of allergens in rat fur and saliva. *Allergy* 2001;56:563–7.
- [17] Heederik D, Venables KM, Malmberg P, Hollander A, Karlsson AS, Renström A, et al. Exposure-response relationships for work-related sensitization in workers exposed to rat urinary allergens: results from a pooled study. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:678–84.
- [18] Jeal H, Draper A, Harris J, Newman Taylor A, Cullinan P, Jones M. Modified Th2 responses at high-dose exposures to allergen. Using a computational model. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:21–5.
- [19] de las Heras M, Cuesta-Herranz J, Cases B, de Miguel J, Fernandez-Nieto M, Sastre J, et al. Occupational asthma caused by gerbil: purification and partial characterization of a new gerbil allergen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:540–2.
- [20] Torres JA, Pastor-Vargas C, de las Heras M, Vivanco F, Cuesta J, Sastre J. An odorant-binding protein as a new allergen from Siberian Hamster (*Phodopus sungorus*). *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:109–12.
- [21] Baker J, Berry A, Boscato M, Gordon S, Walsh BJ, Stuart MC. Identification of some rabbit allergens as lipocalins. *Clin Exp Allergy* 2001;31:303–12.