

Origine des allergènes du chat

D. VERVLOET, D. CHARPIN, J. BIRNBAUM

RÉSUMÉ

En France, un foyer sur deux possède un animal domestique et parmi ceux-ci 25 p. cent possèdent un chat, animal connu pour être sensibilisant. L'allergène majeur du chat est maintenant bien identifié et sa structure moléculaire connue. Contrairement aux idées répandues, nous avons montré que cet allergène (Fel d I) n'était pas uniquement déposé par la salive sur le poil, mais était synthétisé par la peau et plus particulièrement par les glandes sébacées. La quantité de Fel d I présente sur le poil est corrélée à la quantité présente à la surface de la peau. La production, au moins chez le chat male, est dépendante d'hormones et la castration diminue la présence de Fel d I sur la peau alors que l'injection de testostérone rétablit les taux initiaux. Ces travaux incitent à poursuivre l'étude de la régulation de la production de cette protéine ainsi que l'étude de sa fonction non connue actuellement.

La connaissance de l'origine des allergènes du chat n'a pas qu'un intérêt spéculatif. L'éviction du chat du domicile des patients sensibilisés étant souvent difficile à obtenir [1], on peut essayer de réduire l'exposition du sujet allergique en combinant le lavage du chat qui est le réservoir antigénique et l'épuration de l'air ambiant [2]. Ces moyens toutefois ne sont pas faciles à réaliser. On

SUMMARY

Origin of cat allergens. – In France, one out of every two homes has a domestic animal and 25 per cent of them have a cat, an animal known to be sensitizing. The major allergen of cats has now been clearly identified and its molecular structure is known. In contrast with a widely held belief, the authors have shown that this allergen (Fel d I) is not exclusively deposited by the saliva on the hair, but is also synthesized by the skin and more particularly by sebaceous glands. The quantity of Fel d I present on the hair is correlated with the quantity present on the surface of the skin. The production of this antigen, at least in male cats, is hormone-dependent and castration decreases the presence of Fel d I on the skin, while the injection of testosterone restores initial levels. These studies encourage further investigation of the regulation of the production of this protein as well as its function, which has not yet been elucidated.

pourrait aussi tenter de réduire la production d'antigènes par l'animal. Pour ce faire, il faudrait connaître avec précision le site de production des allergènes du chat et la régulation de cette production. Dans cette mise au point, nous n'envisagerons que l'antigène majeur du chat, autrefois nommé « Cat 1 » et actuellement antigène *Felis domesticus* ou Fel d I.

Service de Pneumo-Allergologie, Département des Maladies Respiratoires, Hôpital Sainte-Marguerite, 13009 MARSEILLE.

Tirés à part : Pr D. Vervloet.

VERVLOET D., CHARPIN D., BIRNBAUM J. – Origine des allergènes du chat. *Rev. fr. Allergol.*, 1995, **35** (6), 533-538.

La première quantification du Fel d I fut obtenue par Ohman et collaborateurs en 1973 [3]. Grâce à l'utilisation d'antisérums spécifiques, ces auteurs purent quantifier Fel d I dans la salive, le pelage et l'urine de l'animal. Ils conclurent que les glandes salivaires représentaient une source majeure de l'antigène et que l'allergène était déposé sur le pelage de l'animal par léchage [4, 5]. Toutefois P. Brown et coll. [6] notaient en 1983 que la concentration en antigène majeur était plus élevée sur le pelage du chat que dans sa salive et émettaient l'hypothèse d'une source extra-salivaire de l'antigène localisé sur le pelage.

La production d'anticorps monoclonaux spécifiques par M. Chapman et coll en 1988 [7] permit la quantification précise du Fel d I. Grâce à l'utilisation de ces anticorps monoclonaux, nous avons pu montrer que la source essentielle de l'antigène Fel d I est représentée par la peau du chat. Par ailleurs, des travaux en cours indiquent que la production de cet antigène majeur est sous contrôle hormonal.

PRODUCTION DE L'ANTIGÈNE FEL d I PAR LA PEAU

Alors que certains travaux antérieurs [4, 5] suggéraient que l'antigène majeur Fel d I était déposé sur le poil par la salive lorsque le chat se lèche, nous avons pu montrer que l'origine du Fel d I étaient essentiellement la peau elle-même

Un premier travail expérimental a consisté à mesurer la production de Fel d I par la peau [8]. Le premier lavage d'une surface de peau préalablement rasée enlève une quantité relativement importante d'antigène puis celle-ci diminue avec les lavages successifs. Le chat est empêché de lécher cette surface pendant 24 heures, soit en lui faisant porter une collerette, soit en recouvrant d'un pansement cette zone.

Le lavage de la même zone est ensuite répété. Les taux antigéniques mesurés par lavage 24 heures après sont similaires aux taux mesurés lors du premier lavage comme le montre la figure 1 indiquant que la peau synthétise l'antigène Fel d I. L'étape ultérieure permet de préciser les structures histologiques responsables de cette production antigénique. K. Bartholomé et coll. [9] avaient déjà montré en 1985, grâce à des techniques d'immunofluorescence, un marquage spécifique des glandes salivaires sublinguales, mais aussi de la base du poil et des glandes sébacées. Nous avons précisé, grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux et de techniques immuno-histochimiques, quelles sont les structures histologiques où l'on trouve l'antigène Fel d I : les glandes

TABLEAU I. - Concentrations de Fel d I (moyenne géométrique et bornes) dans les sécrétions de sacs anaux

	n	Fel d I U/g
Mâles	12	39,2 (2,2 - 339)
Femelles	25	46,3 (9,8 - 17,6)
Mâles + Femelles	37	41,4 (2,2 - 339)

sébacées et, à un moindre degré, les cellules basales de l'épithélium malpighien. L'intensité du marquage diminue de la base du poil à son extrémité distale suggérant une migration de l'antigène de la base du poil vers son extrémité [10]. Pour évaluer l'importance respective des sécrétions salivaires et sébacées, nous avons recueilli des poils sur 3 types de zones de la peau du chat : une zone moyennement riche en glandes sébacées où le léchage est rare, une zone riche en glandes sébacées où le léchage est rare, enfin une zone très pauvre en glandes sébacées où le léchage est fréquent. Le poil est coupé en deux. Pour toutes les zones, la partie proximale du poil est plus riche en antigène que la portion distale et les concentrations de Fel d I sont importantes dans les zones riches en glandes sébacées (tableau I) [11]. Ceci est également vrai des zones où le chat se lèche fréquemment. Ces résultats montrent que la production antigénique par la peau est prédominante par rapport à la production salivaire. J. Morgenstern et coll. [12] ont récemment démontré, par des techniques de polymérisation en chaîne, que les gènes codant pour la synthèse du Fel d I sont exprimés à la fois dans les glandes salivaires et les glandes sébacées.

PRÉSENCE DU FEL d I DANS LES SACS ANAUX

Les chats sont porteurs autour de l'anus de « sacs anaux ». Ceux-ci sont de formation kystique avec présence de glandes de type sébacé. Ces sacs anaux produisent des sécrétions fortement odorantes destinées à marquer le territoire des chats. Nous avons voulu savoir si ces sécrétions contenaient des quantités importantes de Fel d I. Trente sept glandes anales provenant de chats différents ont été étudiées. Comme le montre le tableau I, la quantité de Fel d I moyenne retrouvée a été de 41,4 U/g (2,2 - 339) par g de sécrétion [13]. Si l'on compare ces taux à ceux retrouvés dans la salive, dans le lait, les glandes lacrymales, les glandes salivaires ou même la peau, on constate que ce sont les taux les plus hauts jamais décrits dans la littérature. A titre d'exemple les taux les plus hauts retrouvés sont dans la salive de 1 à 8 U/ml, dans la peau de 8 U/g, dans les larmes de 7 à 14 U/ml.

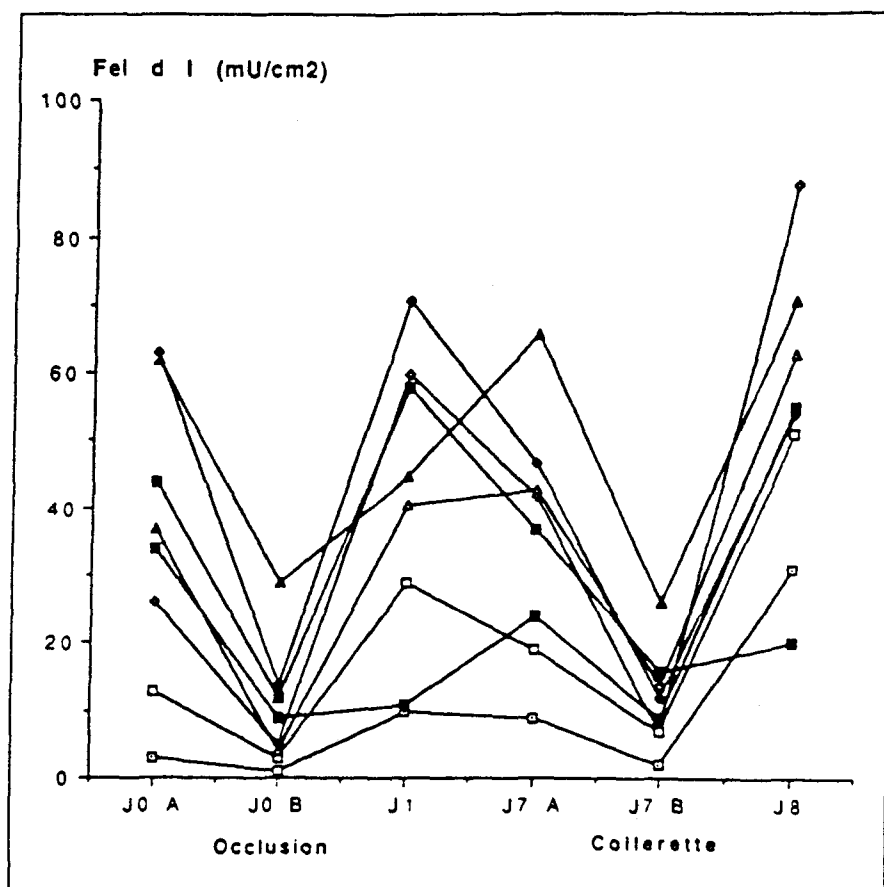


Fig. 1. – Concentration de Fel d I dans les premiers et derniers lavages de la peau (J0A et J0B), puis dans les premiers lavages 24 heures après (J1). Concentrations de Fel d I dans les premiers et derniers lavages de la peau sept jours après (J7A et J7B) et dans les premiers lavages à J8. Les chats n'ont pas pu lécher la zone de peau étudiée entre J0B et J1 et J7B et J8.

CONTRÔLE HORMONAL DE LA PRODUCTION DE L'ANTIGÈNE FEL d I

Évaluation immunologique

La production de l'antigène Fel d I par la peau ayant pour source principale les glandes sébacées, nous nous sommes demandés si cette production pouvait être sous contrôle hormonal. En effet, la production de sebum par les glandes sébacées est dépendante des androgènes [14, 15]. L'influence de la castration chez le chat male et de l'injection de testostérone a donc été étudiée sur la production par la peau de l'antigène Fel d I.

Au jour 1, 12 mâles ont été anesthésiés et trois zones cutanées ont été soigneusement rasées. L'antigène Fel d I a été recueilli au niveau de ces zones par le lavage de la peau avec 5 ml d'eau dis-

tillée au travers d'un cylindre de plastique. Au jour 2, six chats ont été castrés, les six autres servant de contrôles. L'antigène Fel d I est recueilli sur les mêmes zones de peau 2 à 4 semaines plus tard. Au jour 29, les six chats castrés ont reçu une injection intramusculaire d'hexahydrobenzoate de testostérone 50 mg/kg de poids avec un rappel au jour 42 où, à nouveau, les zones cutanées sont lavées pour recueil du Fel d I. Un dernier recueil est effectué au jour 56.

L'évolution des taux de Fel d I exprimés en mU/ml avant castration, après castration et après injection de testostérone est indiquée dans la figure 2. Alors qu'il n'y a pas de différence significative de la production de Fel d I chez les chats contrôles, il existe une baisse significative ($p < 0,003$) du taux de Fel d I après castration ainsi qu'une augmentation significative après injection de testostérone ($p < 0,001$).

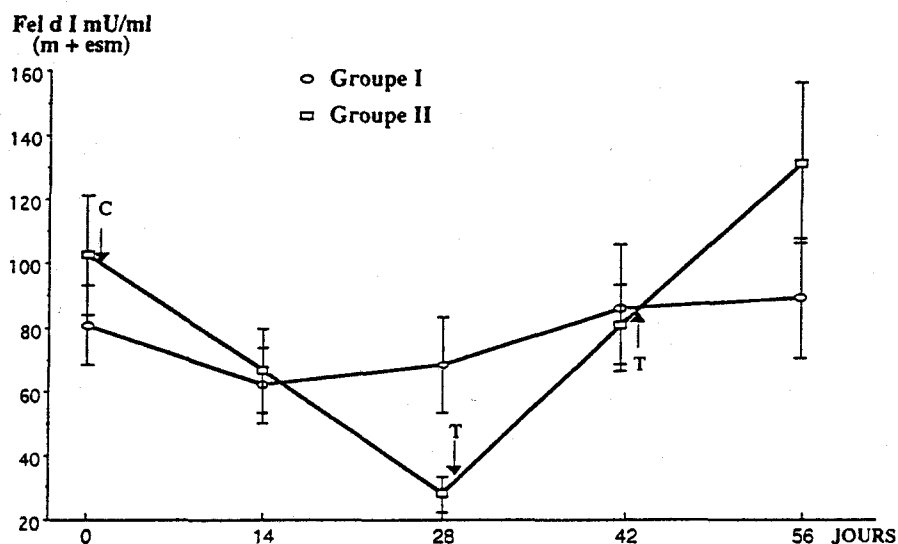


Fig. 2. – Taux de Fel d I (mU/ml de lavage de peau) dans le groupe contrôle (groupe I : O) et dans le groupe II (□), avant et après castration et après injection de testostérone. Chaque symbole représente la valeur moyenne $\pm$ erreur standard de la moyenne calculée pour les 3 zones de peau de chaque chat (18 valeurs).

C : castration. T : injection de testostérone.

Évaluation morphométrique

Parallèlement à l'évaluation immunologique, une évaluation morphométrique des glandes sébacées a été réalisée chez les chats avant et après castration, ainsi qu'après injection de testostérone. Des biopsies cutanées ont été réalisées chez les 6 chats avant et après castration ainsi qu'après injection de testostérone (nombre total de biopsies : 18). Quarante sections de 8 μ d'épaisseur pour chaque biopsie ont été effectuées pour évaluation de la structure spatiale des glandes sébacées (SAMBA 2005, Alcatel TITN). Par ailleurs, les surfaces cytoplasmiques, nucléaires et les rapports surfaces nucléaires/surfaces cytoplasmiques ont été calculés (rapport N/C). Nous avons pu montrer ainsi que la castration diminue le volume des glandes sébacées, cette réduction étant réversible sous testostérone. Après castration le N/C (21 %) augmente de façon significative comparé aux valeurs avant castration (12,6 %). Cette augmentation de 59,8 p. cent est essentiellement due à la réduction du volume cytoplasmique, reflétant une diminution de l'activité cellulaire. Les injections de testostérone permettent au 56^e jour de ramener le N/C aux valeurs avant castration (11,4 %) (tableau II). Cette étude en parallèle avec l'étude précédente confirme l'impact hormonal androgène sur la fonction des

TABLEAU II : Rapport (%) surfaces nucléaires/surfaces cytoplasmiques avant et après castration ainsi qu'après injection de testostérone

N°	Avant castration	Après castration	Après Testostérone
1	11,2	20,3	9,2
2	13,3	18,6	11,0
3	14,5	21,8	12,4
4	12,3	29,2	11,0
5	11,6	15,6	13,5
Moyenne	12,6	21,0	11,4
S.D.	1,3	5,1	1,6

glandes sébacées et conforte dans l'idée d'une régulation par les androgènes de la production de l'antigène majeur du chat Fel d I.

Différence de production de l'antigène Fel d I par les chats mâles et les chats femelles

Le contrôle hormonal (androgènes) de la production de l'antigène Fel d I par la peau, démontré expérimentalement, signifie-t-il que les mâles non castrés produisent plus de Fel d I que les chats femelles ? Des résultats récents semblent confirmer cette hypothèse. Ainsi la concentration de Fel d I a été évaluée sur trois zones de peau (A, B,

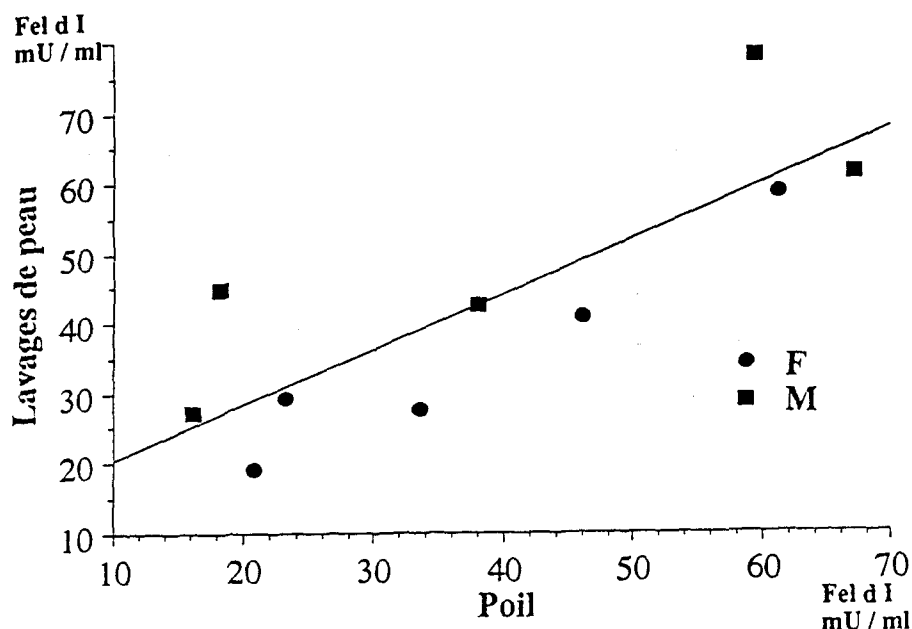


Fig. 3. - Correlation entre les taux de Fel d I (mU/ml) mesurés sur la peau et dans les lavages de peau (■ pour les chats males, ● pour les chats femelles).

C) chez 5 chats mâles et 5 chats femelles et ceci par deux fois à 5 mois d'intervalle. Les concentrations obtenues au niveau des trois zones cutanées sont plus fortes chez les chats mâles que chez les chats femelles. Par ailleurs, la concentration retrouvée sur la peau corréle de façon tout à fait significative ($r = 0,82 - p < 0,001$) avec la concentration d'antigène Fel d I retrouvée sur les poils correspondant aux zones cutanées étudiées (figure 3). Ceci confirme les travaux antérieurs impliquant fortement le rôle de la peau dans la synthèse (et le dépôt sur le poil) de l'antigène Fel d I.

unité alpha de la protéine salivaire de souris liant des androgènes [16]. Toutes ces protéines ont comme particularité de pouvoir se lier à des lipides en particulier des stéroïdes. La forte association de la protéine Fel d I avec les glandes sébacées de la peau, avec les sacs anaux dont une des fonctions est de produire des lipides, et l'homologie du Fel d I avec des protéines liant des lipides peut faire penser à un rôle pour le Fel d I en rapport avec une synthèse lipidique. Une hypothèse non démontrée mais que nous évoquons serait un rôle de protéine porteuse de phéromones.

FONCTIONS POSSIBLES DU FEL d I

La chaîne 1 du Fel d I présente des homologies avec certaines autres protéines comme par exemple l'utéroglobuline de lapin et de lièvre ou la protéine 10 kDA sécrétoire des cellules de Clara [12]. Récemment, 50 p. cent d'identité ont été démontrés entre la chaîne 1 du Fel d I et la sous-

CONCLUSION

Ces travaux, s'ils n'ont pas actuellement d'incidence clinique évidente, incitent à poursuivre l'étude de la régulation de la production de cette protéine ainsi que l'étude de sa fonction non connue actuellement, sinon d'être une protéine fortement allergisante pour l'homme.

RÉFÉRENCES

1. Ohman J.L., Golden R. – Cat attachment in allergic patients who retain cats (abstract). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1983, 72, 288-293.
2. Blay (de) F., Chapman M.D., Platts-Mills T.A.E. – Airborne cat allergen (Fel d I). Environmental control with the cat in situ. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, 143, 1334-1339.
3. Ohman J.L., Lowell F.C., Block K.J. – Allergens of mammalian origin. III – Properties of major feline allergens. *J. Immunol.*, 1974, 113, 1668-1677.
4. Anderson M.C., Baer H., Ohman J.L. – A comparative study of the allergens of cat urine, serum, saliva and pelt. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1985, 76, 563-569.
5. Ohman J.L., Baer H., Anderson M.C., Leitermann K., Brown P. – Surface washes of living cats : an improved method of obtaining clinically relevant allergen. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1983, 72, 288-293.
6. Brown P.R., Leitermann K., Ohman J.L. – Distribution of cat allergen 1 in cat tissues and fluids. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1984, 74, 67-70.
7. Chapman M.D., Aalberse R.C., Brown M.J., Platts-Mills T.A.E. – Monoclonal antibodies to the major feline allergen, Fel d I. II. Single-step affinity purification of Fel d I N-terminal sequence analysis and development of a sensitive two-site immunoassay to assay Fel d I exposure. *J. Immunol.*, 1988, 140, 812-818.
8. Dabrowski A.J., Van der Brempt X., Soler M., Seguret N., Lucciani P., Charpin D., Vervloet D. – Cat skin as an important source of Fel d I allergen? *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 36, 462-465.
9. Bartolome K., Kissler W., Baer H., Kopietz-Schulte E., Wahn U. – Where does cat allergen 1 come from ? *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1985, 76, 503-506.
10. Charpin C., Mata P., Charpin D., Lavault M.C., Allasia C., Vervloet D. – Fel d I allergen distribution in cat fur and skin. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 88, 77-82.
11. Mata P., Charpin D., Charpin C., Lucciani P., Vervloet D. – Fel d I allergen : skin and/or saliva ? *Ann. Allergy*, 1992, 69, 321-322.
12. Morgenstern J.P., Griffith I.J., Brauer A.W., Rogers B.L., Bond J.F., Chapman M.D., Kuo M. – Amino-acid sequence analysis and cDNA cloning. *Proc. Natl Acad. Sci.*, 1991, 88, 9690-9694.
13. Dornelas de Andrade A., Birnbaum J., Magalon C., Magnol P., Lanteaume A., Charpin D., Vervloet D. – Fel d I levels in cat anal glands. *Clin. Exp. Allergy*, 1995 (accepté pour publication).
14. Piérard G.E., Piérard-Franchimont C., Saint-Léger D. – Sécrétion sébacée. Editions Techniques. *Encycl. Méd. Chir.* (Paris-France) Dermatologie, 1991, 12223A 10, 6p.
15. Bourdeau P. – Notions sur la glande sébacée et quelques aspects de son fonctionnement. *Point Vétérin*, 1983, 17, 347-352.
16. Karn R.C. – The mouse salivary androgen binding protein (ABP) alpha subunit closely resembles chain 1 of the cat allergen Fel d I. *Bio. Chem. Genet.*, 1994, 32, 271-277.

