

Allergie respiratoire professionnelle aux petits mammifères de laboratoire

En résumé

La sensibilisation respiratoire professionnelle aux petits mammifères de laboratoire concerne les salariés en contact avec les animaux d'expérience, essentiellement dans le cadre de la recherche biologique, médicale et pharmaceutique et reste d'actualité malgré les nombreuses mesures préventives mises en place.

L'affection est habituellement d'origine immunoallergique, IgE dépendante. Les allergènes majeurs ont, pour nombre d'entre eux, été identifiés et caractérisés, en particulier pour le rat et la souris, espèces les plus souvent en cause.

L'allergie respiratoire aux petits mammifères est facilement reconnue, le plus souvent par le salarié lui-même, mais lorsque plusieurs espèces animales sont présentes, rapporter la sensibilisation à une espèce particulière peut se révéler difficile par le seul interrogatoire. En pratique le diagnostic repose habituellement sur la présence d'une symptomatologie chronologiquement liée au contact avec les animaux et la positivité des tests allergologiques sérologiques ou cutanés. L'atopie est un facteur de risque de survenue de l'affection mais le facteur de risque essentiel est le niveau d'exposition à l'allergène.

La prévention technique met en œuvre toutes mesures susceptibles de réduire l'exposition. L'emploi de protections individuelles et le respect de mesures d'hygiène particulièrement strictes peuvent éventuellement permettre la poursuite du travail, mais il existe un risque d'accident anaphylactique en cas de morsure ou d'une blessure avec un instrument ayant été en contact avec l'animal.

Ces affections (asthme et rhinite) sont réparées au titre du tableau n° 66 des maladies professionnelles du régime général de la Sécurité sociale.

Ne seront traités dans cette fiche que les petits mammifères de laboratoire bien que d'autres espèces puissent être rencontrées.

Cette fiche d'allergologie professionnelle annule et remplace la fiche TR 16 « Allergie respiratoire professionnelle aux petits mammifères de laboratoire ».

La sensibilisation respiratoire professionnelle aux petits mammifères de laboratoire est apparue dans la littérature médicale dans les années 50-60 du XX^e siècle, mais ce n'est qu'à partir de la décennie soixante-dix que l'intérêt du corps médical s'est porté vers l'affection, lorsque le développement de la recherche biologique, médicale et pharmaceutique a multiplié le nombre des salariés en contact avec les animaux d'expérience. Depuis, de nombreuses mesures préventives ont été mises en place mais l'allergie respiratoire professionnelle aux petits mammifères de laboratoire semble bien rester une affection d'actualité.

PHYSIOPATHOLOGIE

1 - L'asthme professionnel traduit une réponse immunoallergique de type immédiat, IgE dépendante. L'exposition à l'allergène a lieu essentiellement par inhalation avec possibilité, à moindre degré, d'une exposition par voie oculaire ou par contact cutané.

Les allergènes majeurs responsables de l'allergie aux petits mammifères de laboratoire ont, pour nombre d'entre eux, été identifiés et caractérisés [1].

Ce sont ceux du rat et de la souris qui ont été les plus étudiés, ces espèces animales étant les plus souvent utilisées dans les laboratoires de recherche.

- Chez la souris, au moins trois allergènes distincts ont été identifiés et caractérisés. L'allergène majeur Mus m 1 est une protéine urinaire de poids moléculaire (PM) 19 kD retrouvée aussi sur la fourrure de l'animal et sécrétée en quantité beaucoup plus importante par

N. ROSENBERG (*)

(*) Consultation de pathologie professionnelle, Hôpital Fernand Widal et ACMS, Paris

les mâles. Mus m 2 est une protéine de PM de 16 kD trouvée dans la fourrure et les phanères de l'animal mais pas dans l'urine. L'albumine de la souris est également antigénique et 30 % des sujets allergiques à la souris y sont sensibilisés.

- Chez le rat, deux allergènes majeurs sont identifiés : Rat n 1A et Rat n 1B, de PM 18,7 kD sont retrouvés dans la fourrure, les phanères, l'urine et la salive de l'animal ; l'albumine du rat peut également être en cause. Rat n 1, protéine urinaire, est également sécrétée en quantité bien plus importante chez le mâle.

Le contact avec des rats et des souris mâles représente d'ailleurs un risque supplémentaire important de sensibilisation réaginique [2].

- Pour les autres espèces animales, les allergènes sont moins caractérisés.

Les principaux allergènes sont présentés dans le **tableau I**.

2 - Bien que certains mammifères soient plus souvent en cause (rats, souris, lapins) [4, 5], l'allergénicité plus forte de certaines espèces n'a jamais été formellement montrée et c'est probablement l'espèce avec laquelle le salarié est le plus en contact qui est la première à être sensibilisante.

3 - Les sensibilisations à plusieurs espèces animales sont habituelles [5, 6] et la survenue d'une allergie à un petit mammifère de laboratoire représente un facteur de risque important de sensibilisation - dite secondaire - à une seconde espèce animale [7]. Un certain degré d'homologie structurelle des allergènes pourrait expliquer ce mécanisme ; en effet la plupart d'entre eux

semble appartenir au groupe des lipocalines qui, d'une espèce animale à l'autre, conservent des régions structurales et des structures tridimensionnelles identiques [3].

La densité des différentes espèces animales dans le laboratoire et l'importance de l'exposition à chacune d'entre elles est bien sûr aussi à prendre en compte.

4 - Des symptômes respiratoires et cutanés sont très souvent associés à des tests immunologiques négatifs [8 à 10]. Le rôle de l'exposition aux endotoxines bactériennes du lieu de travail est alors à considérer, comme cela a déjà été envisagé avec le rat [11] et montré à propos de la souris [12].

PRÉVALENCE

Dès les premières enquêtes menées en milieu de travail, les manifestations réaginaires aux petits mammifères sont apparues fortement endémiques. Ainsi :

- en 1974, aux États-Unis, Lincoln et al. [13] observaient que 11,3 % des 238 chercheurs, techniciens et agents d'entretien des animaleries de l'Oak Ridge National Laboratory, dans le Tennessee, souffraient de rhinite, asthme ou rashes cutanés en rapport avec une allergie aux animaux de laboratoire ;

- en 1975, une enquête multicentrique américaine, menée par Lutsky et al. [5] parmi 1 293 salariés exposés à des petits mammifères de laboratoire rapportait une prévalence des symptômes de 14,7 % liés à ces

TABLEAU I

Principaux allergènes des petits mammifères de laboratoire [1].

Animal	Allergène	Poids moléculaire (en kD)	Source	Fonction biologique
Souris	Mus m 1	19	Poils, phanères, urine	Lipocaline* (protéine de transport)
	Mus m 2	16	Poils, phanères	Inconnu
Rat	Albumine		Sérum	Protéine sérique
	Rat n 1A/Rat n 1B ($\alpha 2\mu$ - globuline)	18,7	Poils, phanères, urine et salive	Lipocaline (protéine de transport de phéromone)
	Albumine		Sérum	
Cochon d'Inde	Cav p 1		Poils, phanères, urine	Inconnu
	Cav p 2		Poils, phanères, urine	
Lapin	Ag 1	17	Poils, phanères, salive	Possible lipocaline
	Ag 2		Poils, phanères, urine	
Chien	Can f 1	25	Poils, phanères, salive	Inhibiteur de la cystéine protéase
	Can f 2	19	Poils, phanères, salive	Lipocaline
	Albumine		Sérum	Sérum albumine

* Les lipocalines, fabriquées par le foie et les glandes sécrétoires, sont une famille de protéines intervenant, entre autre, dans le transport de molécules de faible PM telles les vitamines et les phéromones, odorants urinaires jouant un rôle dans l'activité sexuelle des rongeurs [3].

derniers ; tous les sujets atteints présentaient une rhinite, compliquée, chez 71 % d'entre eux, d'un asthme.

Par la suite, les enquêtes transversales en milieu de travail se sont multipliées. Toutes confirmeront la grande fréquence de cette pathologie, avec des manifestations réagiques professionnelles, retrouvée chez 11 à 44 % des salariés interrogés [4, 6, 8, 10, 14 à 20].

Sont à signaler également :

- Aoyama et al. [21] qui, en 1992, publiaient les résultats d'une étude multicentrique menée parmi 5 641 personnes exposées professionnellement aux petits mammifères dans 137 laboratoires de recherche japonais ; 23 % présentaient un symptôme allergique lié au travail, le plus souvent une rhinite allergique ; 70 % des sujets symptomatiques l'étaient devenus dans les 3 premières années d'exposition. Un antécédent d'atopie lors de l'anamnèse, le nombre d'espèces animales manipulées et la durée d'exposition étaient significativement corrélés au développement des symptômes d'allergie.

- Bryant et al. [22], en Australie, en 1995, lors d'une enquête transversale réalisée parmi 228 sujets qui manipulaient des petits mammifères de laboratoire observaient une prévalence symptomatique de 56 % (N = 73) parmi les sujets qui avaient été en contact pendant 3 mois ou plus avec ces animaux ; 62 % avaient des tests cutanés réagiques positifs avec les allergènes des petits mammifères et 21 % présentaient une hyperréactivité bronchique. Les sujets atopiques et ceux qui étaient très exposés (employés d'animalerie) avaient des tests cutanés positifs aux petits mammifères et des symptômes d'asthme plus fréquents (77 % et 30 % chez les atopiques ; 84 % et 33 % parmi les employés d'animalerie).

- Fuortes et al. [23], en Iowa (USA), en 1996, comparaient un échantillon aléatoire de 103 employés de l'Université exposés aux petits animaux de laboratoire versus 113 employés n'ayant jamais été en contact, lors d'une étude transversale de type exposés non exposés ; après prise en compte du tabagisme, le groupe travaillant au contact des petits mammifères rapportait plus souvent la présence de symptômes liés au travail : toux (OR = 6,87), sibilances (OR = 12,96), oppression thoracique (OR = 2,89). Les facteurs associés à la présence de symptômes respiratoires liés au travail étaient la présence d'antécédents personnels de pollinose, une histoire familiale d'atopie, la positivité de tests cutanés réagiques avec l'environnement, un antécédent de morsure animale, l'âge et le tabagisme. Le tabagisme était en particulier associé à la présence de symptômes respiratoires liés au travail chez les sujets exposés aux petits mammifères mais pas à la positivité des tests cutanés d'atopie (avec les pneumallergènes de l'environnement et les pollens).

- Larese Filon et al. [24], en 2002 en Italie, rapportaient une prévalence de sensibilisation (tests allergiques



© S. Morillon/INRS

positifs) de 24,4 % parmi 45 employés exposés à Trieste et de 35 % parmi 80 sujets exposés à Pérouse. La prévalence des symptômes était respectivement de 11,1 % et 11,2 % dont 2,3 % et 3,7 % souffraient d'asthme professionnel. La présence de symptômes chronologiquement liés au travail était significativement corrélée à la positivité des tests cutanés réagiques aux phanères des animaux, aux tests cutanés d'atopie, à une durée d'exposition supérieure à cinq heures par jour.

- ...

Des études longitudinales ont été menées, elles, bien moins nombreuses :

En 1983, Davies et al. [25] publiaient les résultats d'un premier suivi longitudinal chez 148 sujets récemment embauchés par le centre de recherche des Laboratoires ICI, en Grande-Bretagne et exposés aux petits animaux de laboratoire. Au cours de la première année d'exposition, 15 % de ces salariés étaient devenus symptomatiques, 2 % ayant développé un asthme professionnel.

En 1987, la même équipe médicale [26] rapportait une nette diminution entre 1979 (37 %) et 1984 (12 %) de l'incidence annuelle des symptômes, mise sur le compte d'une politique d'information du personnel sur les règles d'hygiène à respecter, de procédures rigoureuses dans le maniement des animaux, soumises à des contrôles stricts. En 1995, une étude additionnelle [27] signalait que le taux de sensibilisation de l'organisme mesuré sur le taux d'IgE spécifiques des allergènes animaux (détection par technique du RAST d'IgE d'extrait urinaire de cobaye, souris, rat et phanères de lapin) était en fait bien supérieure, atteignant 40 % après un an et 53 % après deux ans.



© G. Kerbaol pour l'INRS

DIAGNOSTIC EN MILIEU DE TRAVAIL

L'allergie respiratoire professionnelle aux petits mammifères de laboratoire est facilement reconnue et, le plus souvent c'est le salarié lui-même qui en fait le diagnostic.

Diagnostic positif

Le délai d'apparition des symptômes varie de quelques semaines à plusieurs dizaines d'années d'exposition [5]. Le plus souvent, l'affection débute plusieurs mois après la prise d'emploi, au cours des 3 premières années [27, 31].

La rhinite, symptôme pratiquement constant [5, 8], est habituellement la première manifestation clinique de l'allergie respiratoire. Elle associe éternuements, prurit nasal, rhinorrhée aqueuse, obstruction nasale, accompagnés le plus souvent de larmoiement et de prurit oculaire [6, 8, 9, 17]. La symptomatologie oculo-nasale débute dans les minutes qui suivent le contact allergénique et persiste pendant plusieurs heures. Chez les sujets atopiques, l'intrication avec une pollinose nasale est possible et la gêne est alors accentuée durant la saison pollinique [5, 13].

Des rashes urticariens localisés aux points de contact avec l'animal, un œdème prurigineux entourant morsures ou égratignures sont couramment observés [8, 9, 17]. Des manifestations anaphylactiques généralisées sont possibles [13] après morsure [32] ou contact sur la peau lésée ou encore après piqûre avec un instrument préalablement au contact du tissu animal [33].

L'asthme n'est pas, habituellement, la première manifestation clinique de l'allergie professionnelle [4, 18]. Il survient, le plus souvent, quelques mois [34] ou quelques années après la rhinite [4, 6, 9]. Chez la plupart des sujets, la crise d'asthme est immédiate, concomitante de la rhinite ou lui fait immédiatement suite ; plus rarement, elle est retardée de plusieurs heures ou encore double, immédiate et tardive [4, 5, 17]. Ailleurs encore, en début d'évolution, la dyspnée sibilante, l'oppression thoracique, la toux surviennent le soir ou encore la nuit puis, avec la poursuite de l'exposition, la fréquence des crises augmente et les paroxysmes sont observés au travail [9].

La symptomatologie clinique est rythmée par l'exposition professionnelle : les congés hebdomadaires et les congés annuels sont épargnés et la ré-exposition est suivie de rechute. Des crises d'asthme retardées ou survenant à l'exercice [9] ou la présence au domicile d'animaux domestiques peuvent compliquer le diagnostic anamnestique.

La spirométrie de pointe réalisée par le sujet lui-même, 4 à 6 fois par jour, au travail et pendant les périodes de repos peut alors aider l'interrogatoire en montrant l'altération des débits au cours de la semaine

En 2002, Goodno et al. [7] publiaient les résultats d'un programme de prévention de l'allergie aux petits mammifères de laboratoire, mis en place en 1991 puis évalué pendant 10 ans sur la fréquence de l'affection ; 626 employés inclus dans l'étude avaient bénéficié d'un suivi clinique annuel. L'incidence de la maladie, établie sur questionnaire, était mesurée en personne-année (2 231 personnes/année suivies). Le taux d'incidence annuel était de 1,34 cas/100 personnes/année (IC 95 % : 0,78-1,90) pour l'allergie *de novo* et de 11 cas/100 personnes/année (IC 95 % : 7,4-14,6) pour la survenue d'une allergie à une seconde espèce animale. Le taux annuel d'incidence de l'allergie *de novo* était passé de 3,6 % à 0 au cours des 5 premières années et n'avait pas dépassé 1,2 % les années suivantes alors que l'allergie « secondaire » avait une incidence annuelle supérieure à 8 % en moyenne sur 10 ans.

En 2003, Draper et al. [28] en Grande Bretagne, à partir des statistiques SWORD, considérant une population exposée de 12 000 à 17 300 personnes, proposaient des taux d'incidence annuelle de la rhinite et de l'asthme professionnels aux petits mammifères de laboratoire à respectivement 2,49 et 1,56/1 000 personnes/année.

En 2005, Elliott et al. [29] publiaient les résultats du suivi de 495 employés en contact avec des animaux de laboratoire, à l'occasion de leur travail pour un laboratoire pharmaceutique. L'étude menée par questionnaire et test sérologique (RAST), avec un suivi de 12 ans avait pour but de décrire le lien entre les niveaux d'exposition aux animaux de laboratoire (mesurés en nombre de jour par semaine et en nombre d'heures par jour), et la survenue d'une allergie à ces animaux. L'incidence des symptômes d'allergie était de 2,26/100 personnes/année (IC 95 % : 1,61-2,91) et celle des IgE spécifiques de 1,32/100 personnes/année (IC 95 % : 0,76-1,87). Les taux les plus importants correspondaient à des durées de travail élevées au contact des cages d'animaux ou à des expositions à plusieurs espèces animales en même temps.

Une unique observation d'alvéolite allergique extrinsèque a été rapportée chez un chercheur, provoquée par l'inhalation de protéines de rat [30].

de travail, particulièrement évocatrice après une éviction de quelques jours [35].

Diagnostic étiologique

La manipulation professionnelle des petits mammifères de laboratoire concerne les vétérinaires, chercheurs, techniciens de laboratoires, techniciens animaliers et agents d'entretien d'animalerie.

L'exposition à une seule espèce animale rend le diagnostic étiologique évident. Par contre, lorsque le salarié est en contact avec plusieurs espèces animales -le plus souvent souris, rats, lapins, cobayes... -, rapporter la sensibilisation à une espèce particulière peut se révéler difficile par le seul interrogatoire. En effet :

- la symptomatologie allergique peut être provoquée par plusieurs espèces, l'une entraînant par exemple une rhinite, l'autre une rhinite et un asthme... [5] ;

- le sujet peut associer ses symptômes à un mammifère auquel il n'est pas sensibilisé [8], situation fréquente chez les employés d'animalerie qui sont en contact avec toutes les espèces présentes, successivement ou en même temps.

Par ailleurs, la symptomatologie peut être provoquée par les acariens présents dans les animaleries [36] ou encore être due au latex des gants [37] et présenter une même chronologie liée au travail.

Enfin, les endotoxines bactériennes peuvent jouer un rôle dans la survenue de symptômes oculaires, ORL ou bronchiques.

Le diagnostic étiologique ne peut alors être fait que grâce aux tests immunologiques.

L'EFR, à la recherche d'un profil fonctionnel d'asthme, comprenant la mesure :

- des débits et volumes pulmonaires maximaux : normaux à l'état basal, obstruction bronchique distale ou encore syndrome obstructif global dont la réversibilité sous bêta-2-mimétiques affirme la maladie asthmatique,
- des tests pharmacodynamiques (mesure de la réactivité bronchique aspécifique est habituellement altérée dans l'asthme, mais peut être normale en début d'évolution).

Diagnostic étiologique

Les tests immunologiques

Des tests cutanés réagiques, sous forme de prick-tests, peuvent être pratiqués avec les préparations existant dans le commerce (poils et squames de lapin, cobaye, hamster...) sachant que leur commercialisation a été stoppée pour le rat et la souris. L'extrait allergénique peut aussi être spécialement préparé (extrait urinaire de souris, rat, cobaye...) [8, 9, 17]. La positivité de ces tests signe la sensibilisation de l'organisme.

La mise en évidence d'IgE spécifiques par la technique du RAST est possible en pratique courante, pour l'ensemble des allergènes concernés : phanères, protéines urinaires et protéines sériques de souris ou de rat, phanères de cobaye ; phanères, protéines sériques et protéines urinaires de lapin ; phanères de hamster...

En l'absence de symptôme, la détection d'IgE spécifiques est rare [25] et le taux de réponse positive aux tests cutanés est très faible parmi les salariés asymptomatiques, ce qui donne aux tests allergologiques un grand intérêt [8 à 10, 17].

Le test de provocation nasale

La sensibilisation respiratoire professionnelle aux petits mammifères de laboratoire est une excellente indication du test de provocation nasale. En effet :

- la rhinite est le maître-symptôme de l'affection et en présence d'un asthme dont la chronologie n'emporte pas la conviction, la positivité du test nasal suffit à établir le diagnostic ;

- le test trouve en fait son intérêt quand les tests immunologiques sont négatifs ou non réalisables : s'il est positif, il permet de rapporter le symptôme à sa cause.

L'application, sur la muqueuse nasale, de quelques gouttes de l'extrait allergénique (les préparations commercialisées lyophilisées, à diluer en fonction de l'importance de la symptomatologie sont utilisables dans cette indication) reproduit la symptomatologie de la rhinite allergique et s'accompagne d'une augmentation

CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE EN MILIEU SPÉCIALISÉ

Diagnostic positif

La recherche d'un terrain atopique associe un interrogatoire à la recherche d'antécédents d'asthme ou de rhinite allergique, des tests cutanés réagiques avec les pneumallergènes de l'environnement domestique et les pollens, des tests allergologiques sérologiques tels le dosage des IgE totales, le Phadiatop, le CLA 30 pneumallergènes (ou test multiallergènes : sérologie recherchant la présence d'IgE spécifiques d'un mélange de 30 pneumallergènes).

Le bilan ORL confirme la présence d'une rhinite allergique par rhinoscopie (examen de la muqueuse nasale) et vérifie l'absence de complications infectieuses locorégionales.

significative des résistances nasales (l'obstruction nasale est alors mesurée par rhinomanométrie).

La réponse est observée dans l'heure qui suit l'administration de l'allergène. Le risque de réponse retardée est faible et la symptomatologie en est toujours peu intense. Une surveillance prolongée n'est donc pas justifiée d'autant que, dès la fin du test, la perméabilité nasale est rétablie à l'aide d'un vasoconstricteur local. Enfin, le contact allergénique nasal n'a pas de retentissement bronchique et le test nasal reste indiqué chez les sujets très obstructifs.

Le test de provocation bronchique

Réalisé avec prudence en cabine chez le sujet hospitalisé, il n'est jamais indispensable dans l'allergie aux petits mammifères de laboratoire.

L'allergène en solution est administré sous forme aérosolisée [9]. La concentration de la solution allergénique et la durée d'exposition sont fonction de la symptomatologie, des valeurs fonctionnelles respiratoires à l'état basal, de la réactivité bronchique aspécifique, des résultats des tests immunologiques et de la technique employée (extrait allergénique purifié ou non, type de nébulisateur, cubage de la cabine). Il existe trois types de réponse bronchique à type de chute du VEMS :

- le plus souvent immédiate, dans l'heure qui suit le test et réversible en deux heures ;
- tardive, débutant quatre à douze heures après l'exposition ;
- ailleurs, une réponse double est observée.

En pratique le diagnostic repose sur la conjonction d'une symptomatologie chronologiquement liée au contact avec les animaux et la positivité des tests allergologiques, cutanés ou sérologiques. Le test de provocation nasale trouve son indication lorsque les tests allergologiques sont négatifs ou non disponibles. Le test de provocation bronchique n'a pas vraiment d'indication ici.

ÉVOLUTION

La rhinite et les rashes cutanés disparaissent avec la soustraction allergénique. La limitation des contacts avec l'espèce animale sensibilisante, associée à la prise d'antihistaminiques, entraîne souvent une nette amélioration symptomatique compatible avec la poursuite du travail. Habituellement possible pour les chercheurs, parfois pour les techniciens de laboratoire, cette éviction « spécifique » n'est généralement pas obtenue chez les salariés qui assurent l'entretien des animaleries.

L'efficacité de la désensibilisation, parfois prônée, n'a jamais été démontrée : seule, une étude [38] rapporte

les résultats d'un tel traitement dans l'allergie professionnelle aux petits mammifères (3 patients atteints de rhinite isolée, 8 asthmatiques) ; une amélioration clinique, subjective, non quantifiée, y est signalée chez 9 des 11 sujets désensibilisés et corrélée à l'élévation du taux des anticorps bloquants.

Avec la poursuite de l'exposition, la rhinite risque d'évoluer vers l'asthme, en particulier, chez les atopiques [9, 15, 19].

L'asthme ne guérit qu'avec l'éviction du ou des sensibilisants professionnels.

Lorsque l'exposition est poursuivie, l'évolution naturelle de l'affection se fait vers l'aggravation.

L'emploi de protections individuelles (masques, gants, casques, bottes) et le respect de mesures d'hygiène particulièrement strictes peuvent permettre la poursuite du travail en connaissant toutefois le risque de survenue d'un accident anaphylactique en cas de morsure ou d'une blessure avec un instrument ayant été en contact avec l'animal.

PRÉVENTION

Prévention médicale

L'atopie est un facteur de risque de la sensibilisation aux petits mammifères de laboratoire [4, 13, 18, 21, 27].

Les atopiques se sensibilisent plus vite [26] et développent une maladie plus sévère [25, 27].

Toutefois, le facteur de risque essentiel est le niveau d'exposition à l'allergène [39] et la survenue des symptômes d'allergie aux petits mammifères de laboratoire s'accroît avec l'augmentation de l'exposition [40] chez les non atopiques. L'exposition aux rongeurs mâles augmente le risque de sensibilisation [2].

Le rôle du tabagisme est discuté [6, 23, 39, 41].

L'éviction des atopiques lors de l'embauchage, par la pratique de tests cutanés, n'est pas la règle. En effet, la plupart de ces sujets ne présenteront pas de sensibilisation spécifique [10, 42] et l'inefficacité de cette mesure, en matière de prévention de la sensibilisation professionnelle aux petits mammifères de laboratoire, a été montrée [42].

L'habitude négativité des tests immunologiques spécifiques, en l'absence de symptomatologie professionnelle rend en principe ceux-ci inutiles lors de l'embauchage, si l'on se fie à l'interrogatoire du sujet. Par contre, la notion d'une allergie préexistante aux petits mammifères d'origine professionnelle ou par contact avec des animaux de compagnie, si elle a été à l'origine d'un asthme ou de manifestations anaphylactiques, contre indique le travail avec les animaux.

Il paraît également raisonnable d'éviter aux asthmatiques et aux sujets atteints de pollinose nasale un contact

intense avec les animaux ; le respect de strictes mesures d'hygiène, le port de protections individuelles permettent cependant à la plupart de ces sujets d'assurer leur travail sans aucun problème.

L'examen d'embauche représente en fait une opportunité pour recueillir des informations médicales et préciser l'existence de facteurs de risque particulier ; il est également l'occasion d'informer le salarié sur les règles de prévention de l'allergie.

Lors du suivi systématique, c'est surtout l'interrogatoire qui recherchera l'apparition de symptômes respiratoires, oculaires, ORL ou cutanés, lors du contact avec les animaux.

Prévention technique

Différents textes codifiés et non codifiés sont venus compléter les conditions d'agrément, d'aménagement et de fonctionnement des établissements d'expérimentation animale déjà fixées par l'arrêté du 19 avril 1988. Ces conditions d'agrément, d'aménagement et de fonctionnement sont destinées à maintenir les animaux d'expérience en parfaite santé. Leur respect assure aussi une prévention efficace de l'allergie respiratoire professionnelle :

- locaux d'hébergement des animaux devant disposer d'un système de ventilation ou de traitement de l'air, approprié aux exigences des espèces hébergées et qui doit fournir de l'air propre ; régulation de la température et de l'humidité, réduction des odeurs, du niveau d'empoussièrement, de la teneur en gaz toxiques et de la présence en microorganismes pathogènes ;

- dans les installations munies de systèmes de ventilation automatiques, présence de dispositifs de surveillance et d'alarme ;

- contrôle et entretien réguliers de ces installations et dispositifs ;

- dans les établissements d'expérimentation animale, surveillance régulière des animaux et contrôle de leurs conditions de soins et d'hébergement par un vétérinaire ou un technicien qualifié ;

- nettoyage et désinfection régulière des salles, enclos, boxes, cages accessoires, biberons, mangeoires et autres matériels ;

- litières maintenues saines et sèches, à changer aussi souvent que nécessaire pour maintenir la propreté et le bien-être des animaux, la nature des litières devant être adaptée à chaque espèce animale.

Toute perturbation du comportement animal risque, en effet, d'augmenter l'empoussièrement de l'animalerie. De plus, la chaleur animale génère des courants convectifs susceptibles d'entraîner d'importants mouvements d'air si les locaux sont surpeuplés.

L'empoussièrement d'une animalerie et son antigénicité sont corrélés à l'importance de la population animale qui y est hébergée [13].

La contamination urinaire de l'empoussièrement (source principale de son allergénicité) doit absolument être minimisée : chasse d'eau ou système de papier absorbant pour l'évacuation des excréta, nettoyage des cages, à l'extérieur de l'animalerie, par des procédés humides, sont grandement recommandés.

La mesure quantitative de la concentration allergénique atmosphérique est possible à l'aide de techniques radio-immunologiques ou immunochimiques [34, 43].

Les protections individuelles (bavette, gants, casaque, bottes) jouent un rôle important dans la prévention de la contamination tant infectieuse qu'antigénique. Elles seront revêtues et enlevées dans un sas séparé des zones de contact animalier.

RÉPARATION

La rhinite, l'asthme allergique provoqués par l'élevage et la manipulation d'animaux sont réparés au titre du tableau du régime général (TRG) de la Sécurité sociale n° 66 : « Rhinites et asthmes professionnels » avec pour la rhinite et l'asthme un délai de prise en charge de 7 jours. L'alvéolite aiguë et subaiguë est réparée au titre du tableau du régime général (TRG) de la Sécurité sociale n° 66 bis « Pneumopathies d'hypersensibilité » avec un délai de prise en charge de 30 jours dans ses formes aiguë et subaiguë.

Quand le délai de prise en charge des affections inscrites au tableau est dépassé, la reconnaissance du caractère professionnel de l'affection est du ressort du Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP).

Lorsque les autres manifestations allergiques (rashes cutanés, réactions anaphylactiques) sont provoquées par une morsure, des griffures, voire le seul contact avec l'animal, une déclaration en accident de travail doit être faite.

Bibliographie page suivante

Points à retenir

L'affection est d'origine immunoallergique IgE dépendante. Les espèces les plus souvent en cause sont celles avec lesquelles le contact est le plus fréquent, c'est-à-dire le rat et la souris.

Les sensibilisations à plusieurs espèces animales sont habituelles et la survenue d'une allergie à un petit mammifère de laboratoire représente un facteur de risque important de sensibilisation -dite secondaire- à une seconde espèce animale.

Les acariens, le latex des gants voire les endotoxines peuvent également être la cause de manifestations oculo-naso-bronchiques chronologiquement liées au contact avec les petits mammifères de laboratoire.

Le diagnostic est habituellement facile et repose sur l'association d'une symptomatologie compatible et de tests allergologiques cutanés ou sérologiques positifs.

L'atopie est un facteur de risque mais le facteur de risque essentiel est le niveau d'exposition à l'animal, d'où l'importance de la prévention technique qui comprend toutes mesures susceptibles de réduire l'exposition et donc toute perturbation du comportement animal.

Une fois l'affection survenue, l'emploi d'équipements de protection individuelle et le respect de mesures d'hygiène strictes peuvent éventuellement permettre la poursuite du travail mais des accidents anaphylactiques sont possibles en cas de morsure ou de blessure avec un instrument ayant été en contact avec l'animal.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BUSH RK, STAVE GM - Laboratory animal allergy: an update. *ILAR J*. 2003 ; 44 (1) : 28-51.
- [2] RENSTRÖM A, KARLSSON AS, MALMBERG P, LARSSON PH ET AL. - Working with male rodents may increase risk of allergy to laboratory animals. *Allergy*. 2001 ; 56 (10) : 964-70.
- [3] VIRTANEN T, ZEILER T, MÄNTYJÄRVI R - Important animal allergens are lipocalin proteins: why are they allergenic? *Int Arch Allergy Immunol*. 1999 ; 120 (4) : 247-58.
- [4] GROSS NJ - Allergy to laboratory animals: epidemiologic, clinical, and physiologic aspects, and a trial of cromolyn in its management. *J Allergy Clin Immunol*. 1980 ; 66 (2) : 158-65.
- [5] LUTSKY II, NEUMAN I - Laboratory animal dander allergy: An occupational disease. *Ann Allergy*. 1975 ; 35 (4) : 201-05.
- [6] AGRUP G, BEJIN L, SJÖSTEDT L, SKERFVING S - Allergy to laboratory animals in laboratory technicians and animal keepers. *Br J Ind Med*. 1986 ; 43 (3) : 192-98.
- [7] GOODNO LE, STAVE GM - Primary and secondary allergies to laboratory animals. *J Occup Environ Med*. 2002 ; 44 (12) : 1143-52.
- [8] COCKCROFT A, EDWARDS J, MCCARTHY P, ANDERSSON N - Allergy in laboratory animal workers. *Lancet*. 1981 ; 1 (8224) : 827-30.
- [9] NEWMAN TAYLOR A, LONGBOTTOM JL, PEPPS J - Respiratory allergy to urine proteins of rats and mice. *Lancet*. 1977 ; 2 (8043) : 847-49.
- [10] SLOVAK AJ, HILL RN - Laboratory animal allergy: a clinical survey of an exposed population. *Br J Ind Med*. 1981 ; 38 (1) : 38-41.
- [11] LIEUTIER-COLAS F, MEYER P, PONS F, HEDELIN G ET AL. - Prevalence of symptoms, sensitization to rats, and airborne exposure to major rat allergen (Rat n 1) and to endotoxin in rat-exposed workers: a cross sectional study. *Clin Exp Allergy*. 2002 ; 32 (10) : 1424-29.
- [12] PACHECO KA, MCCAMMON C, LIU AH, THORNE PS ET AL. - Airborne endotoxin predicts symptoms in non-mouse-sensitized technicians and research scientists exposed to laboratory mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 ; 167 (7) : 983-90.
- [13] LINCOLN TA, BOLTON NE, GARRET AS JR - Occupational allergy to animal dander and sera. *J Occup Med*. 1974 ; 16 (7) : 465-69.
- [14] PHILLIPS JJ, LEE PB, WILLIAMS DJ - An initial survey of allergies amongst animal house technicians. *Anim Technol*. 1977 ; 28 (2) : 109-12.
- [15] DAVIES GE, McARDLE LA - Allergy to laboratory animals: a survey by questionnaire. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1981 ; 64 (3) : 302-07.
- [16] NEWMAN TAYLOR A, MYERS JR, LONGBOTTOM JL, SPACKMAN D ET AL. - Immunological differences between asthma and other allergic reactions in laboratory animal workers. *Thorax*. 1981 ; 36 : 229 (abstract).
- [17] SCHUMACHER MJ, TAIT BD, HOLMES MC - Allergy to murine antigens in a biological research institute. *J Allergy Clin Immunol*. 1981 ; 68 (4) : 310-18.
- [18] BEESON MF, DEWDNEY JM, EDWARDS RG, LEE D ET AL. - Prevalence and diagnosis of laboratory animal allergy. *Clin Allergy*. 1983 ; 13 (5) : 433-42.
- [19] VENABLES KM, TEE RD, HAWKINS ER, GORDON DJ ET AL. - Laboratory animal allergy in a pharmaceutical company. *Br J Ind Med*. 1988 ; 45 (10) : 660-66.
- [20] TAYLOR G, DAVIES GE, ALTOUNYAN RE, BROWN HM ET AL. - Allergic reactions to laboratory animals. *Nature*. 1976 ; 260 (5549) : 280.
- [21] AOYAMA K, UEDA A, MANDA F, MATSUSHITA T ET AL. - Allergy to laboratory animals: an epidemiological study. *Br J Ind Med*. 1992 ; 49 (1) : 41-47.
- [22] BRYANT DH, BOSCATO LM, MBOLOI PN, STUART MC - Allergy to laboratory animals among animal handlers. *Med J Aust*. 1995 ; 163 (8) : 415-18.
- [23] FUORTES LJ, WEIH L, JONES ML, BURMEISTER LF ET AL. - Epidemiologic assessment of laboratory animal allergy among university employees. *Am J Ind Med*. 1996 ; 29 (1) : 67-74.
- [24] LARESE FILON F, SIRACUSA A, RUI F, MATTEUCCI G ET AL. - Prevalenza dell'allergia professionale agli animali di laboratorio in due città del nord e del centro Italia. *Med Lav*. 2002 ; 93 (2) : 87-94.
- [25] DAVIES GE, THOMPSON AV, NIEWOLA Z, BURROWS GE ET AL. - Allergy to laboratory animals: a retrospective and a prospective study. *Br J Ind Med*. 1983 ; 40 (4) : 442-49.

[26] BOTHAM PA, DAVIES GE, TEASDALE EL - Allergy to laboratory animals: a prospective study of its incidence and of the influence of atopy on its development. *Br J Ind Med*. 1987 ; 44 (9) : 627-32.

[27] BOTHAM PA, LAMB CT, TEASDALE EL, BONNER SM ET AL. - Allergy to laboratory animals: a follow up study of its incidence and of the influence of atopy and pre-existing sensitisation on its development. *Occup Environ Med*. 1995 ; 52 (2) : 129-33.

[28] DRAPER A, TAYLOR AN, CULLINAN P - Estimating the incidence of occupational asthma and rhinitis from laboratory animal allergens in the UK, 1999-2000. *Occup Environ Med*. 2003 ; 60 (8) : 604-05.

[29] ELLIOTT L, HEEDERICK D, MARSHALL S, PEDEN D ET AL. - Incidence of allergy and allergy symptoms among workers exposed to laboratory animals. *Occup Environ Med*. 2005 ; 62 (11) : 766-71.

[30] CARROLL KB, PEPYS J, LONGBOTTOM JL, HUGUES DT ET AL. - Extrinsic allergic alveolitis due to rat serum proteins. *Clin Allergy*. 1975 ; 5 (4) : 443-56.

[31] HUNSKAAR S, FOSSE RT - Allergy to laboratory mice and rats: a review of the pathophysiology, epidemiology and clinical

aspects. *Lab Anim*. 1990 ; 24 (4) : 358-74.

[32] TEASDALE EL, DAVIES GE, SLOVAK A - Anaphylaxis after bites by rodents. *Br Med J*. 1983 ; 286 (6376) : 1480.

[33] WATT AD, MCSHARRY CP - Laboratory animal allergy: anaphylaxis from a needle injury. *Occup Environ Med*. 1996 ; 53 (8) : 573-74.

[34] LEWIS DM, BLEDSOE TA, DEMENT JM - Laboratory animal allergies. Use of the radioallergen sorbent test inhibition assay to monitor airborne allergen levels. *Scand J Work Environ Health*. 1988 ; 14 (Suppl 1) : 74-76.

[35] HOLLANDER A, HEEDERIK D, BRUNEKREEF B - Work-related changes in peak expiratory flow among laboratory animal workers. *Eur Respir J*. 1998 ; 11 (4) : 929-36.

[36] RUOPPI P, KOISTINEN T, PENNANEN S - Sensitisation to mites in laboratory animal workers with rhinitis. *Occup Environ Med*. 2005 ; 62 (9) : 612-15.

[37] FRANCUZ B, JONATHAN AM, PONVERT C, CHOUDAT D - Allergie professionnelle aux petits rongeurs chez le personnel de laboratoire. *Arch Mal Prof Environ*. 2005 ; 66 (5) : 418-26.

[38] WAHN U, SIRAGANIAN RP - Efficacy and specificity of immunotherapy with labo-

ratory animal allergen extracts. *J Allergy Clin Immunol*. 1980 ; 65 (6) : 413-21.

[39] CULLINAN P, COOK A, GORDON S, NIEUWENHUIJSEN MJ ET AL. - Allergen exposure, atopy and smoking as determinants of allergy to rats in a cohort of laboratory employees. *Eur Respir J*. 1999 ; 13 (5) : 1139-43.

[40] CULLINAN P, LOWSON D, NIEUWENHUIJSEN MJ, GORDON S ET AL. - Work related symptoms, sensitisation, and estimated exposure in workers not previously exposed to laboratory rats. *Occup Environ Med*. 1994 ; 51 (9) : 589-92.

[41] VENABLES KM, UPTON JL, HAWKINS ER, TEE RD ET AL. - Smoking, atopy, and laboratory animal allergy. *Br J Ind Med*. 1988 ; 45 (10) : 667-71.

[42] NEWELL CA, EVANS R 3RD, KHOURY MJ - Preemployment screening for allergy to laboratory animals: epidemiologic evaluation of its potential usefulness. *J Occup Med*. 1986 ; 28 (11) : 1158-64.

[43] TWIGGS JT, AGARWAL MK, DAHLBERG MJ, YUNGINGER JW - Immunochemical measurement of airborne mouse allergens in a laboratory animal facility. *J Allergy Clin Immunol*. 1982 ; 69 (6) : 522-26.