

L'ACTIVATION DU COMPLÉMENT PAR LA POUSSIÈRE DE MAISON

Conséquences biologiques et rôle possible en pathologie respiratoire

M. RADERMECKER, M.-P. MALDAGUE, M. GUSTIN et P. SAINT-REMY *

RÉSUMÉ

Nous montrons que l'extrait allergénique de poussière de maison, commercialisé par l'Institut Pasteur, dialysé et dilué jusqu'à 10^{-5} (p/v), active le complément (C) du sérum humain de façon comparable chez l'homme normal et l'atopique. Le sérum, ainsi activé, induit une libération d'histamine (et probablement d'autres médiateurs) à partir des leucocytes de sujets normaux non atopiques. Cette histaminolibération, en moyenne de 15 p. cent de l'histamine totale, varie de 0 à 30 p. cent selon les donneurs de leucocytes. L'addition à du sang de poussière à 10^{-4} induit une histaminolibération plasmatique pouvant atteindre 10 p. cent chez l'homme non atopique. Le sérum ou le plasma activé par le zymosan provoque également une histaminolibération, qui est plus nette avec les leucocytes des sujets atopiques. La poussière Pasteur (ou le zymosan) induit dans le sérum humain frais, non décomplémenté, une activité chimiotactique pour les neutrophiles normaux. Les leucocytes des sujets atopiques, par contre, migrent moins bien dans les mêmes conditions. Ce déficit de migration peut être corrigé par la préincubation des leucocytes avec un antagoniste H_2 , tandis qu'un anti- H_1 est sans effet. La poussière de maison, même purifiée, peut donc, par le seul biais de l'activation C, induire chez l'homme non atopique les deux éléments fondamentaux de la réaction inflammatoire, à savoir une libération de médiateurs et la formation de substances leucotactiques. L'histamine libérée en grande quantité chez certains sujets entrave la migration leucocytaire. Il est suggéré que l'inhalation régulière de poussière pourrait provoquer, même chez l'homme non atopique, via l'activation du C et indépendamment de tout mécanisme réaginique, une inflammation chronique de la muqueuse respiratoire, la sensibilisant aux infections et pouvant expliquer la pathogénie de certaines rhinites ou d'asthmes non allergiques, encore cryptogénétiques.

SUMMARY

Complement activation by house dust. Its biological consequences and possible role in respiration pathology. — We have shown that the allergic extract from house dust, commercialized by the Pasteur Institut, dialyzed and diluted to 10^{-6} (p/v) activates the human serum complement (c) in the same manner in the normal and atopic subject. The serum, activated in this way, induces the liberation of histamine (and probably other mediators) from the leucocytes of non atopic normal subjects. This histamino-liberation, averaging fifteen p. cent of the total histamine, varies from zero to thirty p. cent depending on the leucocyte donors. Adding dust at 10^{-4} to the blood induces a plasmatic histamino-liberation that can attain 10 p. cent in the non atopic subject. The serum or the plasma activated by zymosan also induces a histamino-liberation, which is more important with the leucocytose from atopic subjects. The Pasteur dust (or the zymosan) induces, in non uncomplemented fresh human serum, a chemotactic activity for the normal neutrophils. The leucocytes from atopic subjects, however, don't migrate as well in the same conditions. This migration deficit can be corrected by preincubating the leucocytes with a H_2 antagonist, whereas an anti- H_1 has no effect. House dust, even when purified, can therefore induce, on the one bias of complement activation, two fundamental elements of the inflammatory reaction in a non atopic subject : a liberation of mediators and the formation of leucotactic substances. The huge quantity of histamine liberated in some subjects hinders leucocytic migration. It has been suggested that regular inhalation of dust can cause, even in the non atopic subject, via complement activation and independently of any reaginic mechanism, a chronic inflammation of the respiratory mucosa, a sensitization to infections, and can explain the pathology of certain rhinitis or non allergic asthmas, still cryptogenetic.

* Institut de Médecine, Hôpital de Bavière, Liège.

Tirés à part : Dr M. RADERMECKER, Institut de Médecine, Bât. J 4, Hôpital de Bavière, B-4020 LIÈGE, Belgique.

Reçu le 1^{er} mars 1982. Accepté le 10 avril 1982.

RADERMECKER M., MALDAGUE M.-P., GUSTIN M., SAINT-REMY P. — L'activation du complément par la poussière de maison. Conséquences biologiques et rôle possible en pathologie respiratoire. *Rev. fr. Allergol.*, 1982, 22 (n° 3), 133-139.

La poussière de maison joue un rôle important en pathologie respiratoire puisqu'elle est responsable d'au moins 50 p. cent des asthmes allergiques [7, 8, 14]. Les asthmatiques allergiques à la poussière ont le plus souvent des tests cutanés positifs (type 1) pour cet allergène et des IgE spécifiques (réagines) dans leur sérum. Ils bénéficient en général de la mise en œuvre d'un programme de dépoussiérage et de l'hyposensibilisation spécifique. On admet classiquement que l'asthme allergique est la conséquence d'une sensibilité anormale des bronches aux médiateurs libérés (histamine, SRS-A, etc.) à la suite du conflit entre allergènes et IgE correspondantes fixées aux mastocytes bronchiques. Nous avons l'impression clinique que certains sujets *non* atopiques (tests cutanés et RAST négatifs pour une batterie d'allergènes, IgE sériques normales) souffrant de bronchites infectieuses dyspnéisantes et récidivantes, c'est-à-dire d'asthme intrinsèque, sont améliorés par l'éviction de la poussière de leur environnement domestique. Si fondée, cette observation suggérerait que la poussière de maison pourrait, indépendamment de tout mécanisme réaginique, intervenir dans la pathogénie de l'asthme intrinsèque.

C'est le but de ce travail de montrer qu'*in vitro*, la poussière de maison peut, par le seul biais de l'activation du complément, induire dans le sang humain les deux éléments fondamentaux de la réaction inflammatoire, à savoir une libération d'histamine (et probablement d'autres médiateurs) à partir des basophiles et la formation de facteurs chimiotactiques pour les neutrophiles. Extrapolées *in vivo*, ces observations suggèrent que l'inhalation régulière et suffisante de poussière domestique pourrait entraîner, même chez des sujets *non* atopiques, une inflammation chronique de la muqueuse respiratoire.

On est dès lors en droit de se demander si la poussière de maison ne serait pas un des facteurs responsables de certaines rhinites vasomotrices ou d'asthmes non allergiques encore cryptogénétiques.

PATIENTS ET MÉTHODES

Seize sujets normaux ont été recrutés parmi le personnel du laboratoire, des étudiants en médecine et des donneurs de sang sains. L'absence de terrain atopique et de sensibilisation à la poussière a été vérifiée dans chaque cas par l'anamnèse et la négativité des tests cutanés et du RAST. Dix-huit sujets atopiques, souffrant de rhume des foins ou d'asthme léger, ne nécessitant aucun traitement, ont été étudiés. Ils étaient asymptomatiques au moment de la prise de sang. Dans chaque cas, une sensibilisation au pollen de graminées, à la poussière ou à d'autres allergènes a été démontrée par les tests cutanés et le RAST. Le RAST (Radio-Allergo-Sorbent Test) a été réalisé à l'aide de la trousse Phadebas (Pharmacia).

ACTIVATION DU COMPLÉMENT PAR LA POUSSIÈRE OU LE ZYMOSAN

Le sérum de donneurs normaux ou atopiques a été activé par la poussière de maison ou le zymosan, utilisé comme activateur de référence.

Poussière de maison

Nous avons utilisé l'extrait allergénique Pasteur à 1/50 (p/v) glycérimé (50 %) et phénolé (0,5 %). L'extrait a été dialysé une nuit à 4 °C avant usage puis dilué à 10^{-3} ou plus à l'aide de liquide physiologique stérile. A 0,9 ml de sérum frais, on a ajouté 0,1 ml de cet extrait de poussière dilué. Le mélange a été incubé 30 min à + 37 °C puis ajouté à la suspension leucocytaire ou injecté dans la cellule de Boyden. Comme contrôle, nous avons utilisé l'extrait allergénique de pollen de graminées Pasteur (glycérimé à 50 % et phénolé à 0,5 %), dialysé et dilué comme pour la poussière.

Zymosan

Le zymosan 20 mg (Sigma Chemicals CO., St-Louis, Mo.) a été lavé deux fois dans le liquide physiologique et séparé par centrifugation. Au culot de zymosan lavé on a ajouté 2 ml de sérum humain frais et la suspension a été incubée 30 min à + 37 °C sous agitation. Après centrifugation (400 g, 15 min), le sérum activé a été décanté et directement utilisé.

DOSAGE DU COMPLÉMENT (C)

Le complément hémolytique total (CH50) a été dosé dans le sérum humain par la technique de Hartmann et Brecy [11]. Le photocolorimètre utilisé est un appareil Zeiss PMQ II.

HISTAMINOLIBÉRATION LEUCOCYTAIRE PAR LE C ACTIVÉ

Ces expériences ont été réalisées à l'aide d'une suspension leucocytaire traitée par du sérum activé et à l'aide de sang par addition directe de poussière ou de zymosan.

Leucocytes

Du sang veineux (60 ml) a été aspiré dans une seringue en plastique contenant 150 mg de dextrose, 2 ml d'EDTA 0,1 mol/l et 5 ml d'une solution de dextran à 6 p. cent, mélangé et traité comme suit : le mélange est versé dans un tube en plastique en vue d'une sédimentation de 45 min à + 18 °C. Le plasma surnageant, riche en leucocytes et en plaquettes, est décanté et centrifugé à faible vitesse (600 g, 10 min). Le culot leucocytaire est lavé deux fois dans 20 ml de tampon Hépès dépourvu de Ca^{++} et Mg^{++} . Les leucocytes sont alors remis en suspension dans 20 ml de tampon Hépès contenant du Ca^{++} 0,6 mmol/l et du Mg^{++} 0,1 mmol/l (Hépès-CM) et comptés à la plaque de Thoma. Leur concentration est ajustée à

2×10^6 leucocytes par ml par addition de tampon Hépès-CM. A 1 ml de cette suspension leucocytaire, on ajoute 1 ml de sérum autologue activé par le zymosan ou la poussière, et le mélange est incubé 30 min à $+ 37^\circ\text{C}$. La suspension est alors centrifugée (400 g, 10 min) et l'histamine dosée sur le surnageant. Les contrôles ont été traités de la même façon, mais le sérum est chauffé 30 min à $+ 56^\circ\text{C}$ avant de recevoir la poussière de maison ou le zymosan. L'histamine totale est obtenue par ébullition de 1 ml de suspension leucocytaire additionnée de 1 ml d'acide trichloracétique et dosage de l'histamine dans le surnageant obtenu par centrifugation. L'histamine libérée est exprimée en pourcentage de l'histamine totale.

Sang

Du sang veineux (20 ml) a été recueilli dans des tubes vacutainer (Becton-Dickinson) de 10 ml contenant 143 USP unités d'héparine et traité de la façon suivante : à 2 ml de sang hépariné, on ajoute 0,2 ml d'extrait de poussière dilué à 10^{-3} ou 20 mg de zymosan lavé. Ces mélanges sont alors incubés 30 min à 37°C sous agitation, puis centrifugés. A 1 ml du plasma recueilli, on ajoute le même volume d'acide trichloracétique et l'histamine est dosée dans le surnageant limpide obtenu par centrifugation (400 g, 10 min). Un autre échantillon de sang est traité de la même façon, mais en l'absence de zymosan ou de poussière (blanc). L'histamine totale du sang est mesurée par ébullition de 2 ml de sang additionné d'un même volume d'acide trichloracétique, et dosage de l'histamine dans le surnageant obtenu par centrifugation. Après soustraction de part et d'autre de la fluorescence non spécifique du plasma (blanc), l'histamine libérée est exprimée en pourcentage de l'histamine totale.

Ces expériences ont été faites en double et la moyenne calculée. A la concentration utilisée (10^{-4}), l'extrait de poussière Pasteur n'a par lui-même aucune fluorescence, ni d'action histaminolibératrice sur les leucocytes.

Dosage de l'histamine

L'histamine a été dosée par une méthode spectrofluorométrique automatisée [17], modification de la technique mise au point par Ruff et coll. [21].

CHIMIOTACTISME LEUCOCYTAIRE

La capacité des leucocytes humains de migrer dans un gradient chimiotactique a été étudiée par la technique de Boyden [3] à l'aide de la chambre Schleicher-Schull (Dassel, RFA). Cette cellule est divisée en deux compartiments, supérieur et inférieur, par une membrane Millipore MF (porosité de 5 μm).

Dans le compartiment supérieur, on place la suspension leucocytaire, tandis que le compartiment inférieur est destiné à recevoir le sérum activé

contenant les substances chimiotactiques. Les leucocytes humains, préparés comme décrit plus haut, ont été remis en suspension dans le Hanks à 2×10^6 cellules par ml. Deux ml de cette suspension ont été placés dans le compartiment supérieur de la cellule de Boyden et, dans le compartiment inférieur, on a injecté 1 ml de sérum activé, dilué. Les chambres ont été alors incubées 2 h à $+ 37^\circ\text{C}$. Les filtres ont été ensuite prélevés, lavés et les leucocytes adhérents au filtre fixés et colorés. Les filtres ont été rendus transparents par rinçage dans un mélange de xylène et de baume de Canada et examinés au microscope à immersion. Les polynucléaires neutrophiles sont comptés à la face supérieure de la membrane (10 champs, grossissement $440\times$). En faisant varier la vis micrométrique, la mise au point peut être faite sur la face inférieure de la membrane, et les neutrophiles qui y ont migré, numérés (10 champs ; $440\times$). La migration leucocytaire est exprimée par le nombre de cellules comptées à la face inférieure en pourcentage du nombre relevé à la face supérieure. En l'absence d'agent chimiotactique, c'est-à-dire lorsque du Hanks seul est placé dans le compartiment inférieur, la migration leucocytaire est inférieure à 10 p. cent. Comme facteur chimiotactique, nous avons utilisé du sérum autologue activé par la poussière de maison (10^{-5}) ou le zymosan et dilué dans 2 volumes de Hanks. Dans certaines expériences, du sérum provenant de sujets normaux a été utilisé pour tester la capacité de migration des leucocytes de patients atopiques et vice-versa. Dans d'autres expériences, des leucocytes ($2 \times 10^6/\text{ml}$) provenant de sujets atopiques ont été préalablement incubés en présence ou en l'absence de cimétidine ou de prométhazine (2×10^{-6} mol/l), lavés puis testés dans la chambre de Boyden.

ANALYSE STATISTIQUE

Le test t de Student a été utilisé. Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme significative.

RÉSULTATS

Le complément hémolytique total a été dosé dans du sérum humain frais préalablement incubé 30 min. à $+ 37^\circ\text{C}$ en l'absence ou en présence de différentes concentrations d'un extrait de poussière de maison ou de pollen Pasteur, dialysé. La figure 1 montre que la poussière de maison, à des concentrations finales supérieures à 10^{-6} (p/v), entraîne une consommation du complément, proportionnelle à la dose et comparable chez l'homme normal et l'atopique. Le pollen de graminée, par contre, est sans effet sur le taux du C. Une histaminolibération significative est régulièrement observée chez l'homme normal non allergique lorsque ses leucocytes sont traités par du sérum autologue activé par la poussière ou le zymosan, ou lorsque son sang est incubé avec de

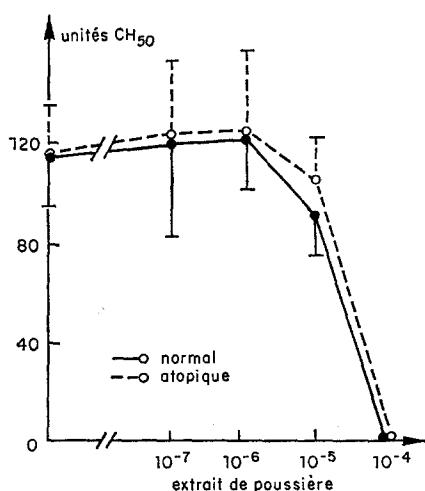


FIG. 1. — Complément hémolytique total (CH50) du sérum humain incubé 30 min à + 37 °C en l'absence ou en présence de différentes concentrations d'un extrait de poussière de maison Pasteur (p/v). Chaque point est la moyenne d'au moins trois déterminations ($\pm$ DS). Aucune différence significative n'est observée entre les sujets normaux ($n = 3$) et atopiques ($n = 4$). Le pollen de graminées Pasteur, par contre, ne provoque aucune consommation du C.

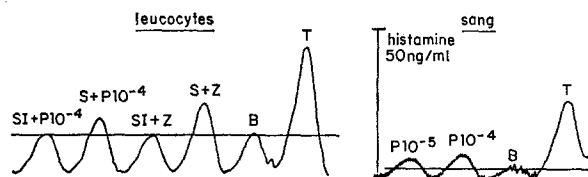


FIG. 2. — Tracé de fluorescence montrant un exemple typique de l'histaminolibération induite par la poussière en présence de sérum ou de plasma, à partir d'une suspension leucocytaire ou de sang provenant d'un sujet normal non allergique à la poussière de maison. Le zymosan a été utilisé comme activateur de référence. Chaque pic de fluorescence est proportionnel à la concentration en histamine des échantillons.

De droite à gauche :

Sang :

T = histamine totale du sang.

B = blanc = fluorescence non spécifique du plasma.

P10⁻⁴ et P10⁻⁵ = histamine libérée dans le plasma après incubation du sang avec un extrait de poussière aux concentrations finales de 10⁻⁴ et 10⁻⁵ (p/v). A ces concentrations, la poussière seule n'a aucune fluorescence, ni d'action histaminolibératrice.

Leucocytes :

T = histamine totale de la suspension leucocytaire.

B = fluorescence du tampon Hépès-CM (blanc).

S + P10⁻⁴ = histamine libérée dans le liquide de survie lorsque la suspension leucocytaire est traitée par du sérum activé par l'extrait de poussière à 10⁻⁴.

SI + P10⁻⁴ = le sérum a été préalablement inactivé par chauffage 30 min à + 56 °C avant l'addition de poussière. Aucune histaminolibération n'est observée.

S + Z et SI + Z = idem que S + P10⁻⁴ et SI + P10⁻⁴, mais le zymosan est utilisé à la place de poussière.

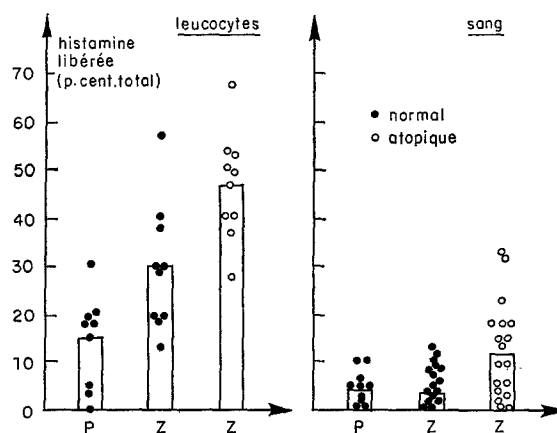


FIG. 3. — Histaminolibération induite à partir de leucocytes humains par du sérum activé par le zymosan (Z) ou un extrait de poussière de maison (P) à 10⁻⁴ (p/v) ; histamine libérée dans le plasma lorsque la poussière ou le zymosan est directement ajouté à du sang humain. Chez les atopiques ($n = 18$), seul le zymosan est utilisé pour activer le complément et l'histaminolibération est significativement plus importante que chez les sujets normaux ($n = 16$).

la poussière ou du zymosan (fig. 2). La figure 3 compare les résultats obtenus chez les sujets normaux et les atopiques. Sous l'influence du sérum autologue activé par la poussière ou le zymosan, les leucocytes normaux libèrent en moyenne 15 à 30 p. cent de leur histamine. Une histaminolibération significativement plus importante ($p < 0,01$) est observée lorsque des leucocytes provenant de sujets atopiques sont traités par du sérum autologue activé par le zymosan. Cette histaminolibération est inhibée par la décomplémentation préalable du sérum par chauffage pendant 30 min à + 56 °C. Lorsque le sang d'individus normaux non atopiques est incubé en présence de poussière ou de zymosan, les basophiles libèrent environ 5 p. cent de leur histamine dans le plasma. Une histaminolibération significativement plus importante ($p < 0,05$) est observée lorsque les mêmes expériences sont répétées avec le zymosan chez le sujet atopique. L'extrait de poussière Pasteur à 10⁻⁵ dans le Hanks n'a par lui-même aucun effet leucotactique. Le sérum humain a, par contre, un léger effet chimiotactique. Ce dernier est significativement augmenté ($p < 0,05$) pour les leucocytes normaux ($n = 9$) si le sérum est activé par la poussière ou le zymosan (fig. 4). Ce phénomène est inhibé par l'inactivation préalable du sérum par chauffage pendant 30 min à + 56 °C. Chez les sujets atopiques ($n = 13$), au contraire, la migration leucocytaire est significativement inhibée, surtout si la poussière est utilisée comme activateur ($p < 0,001$). La même inhibition est observée si on emploie du sérum isologue de sujet non atopique à la place du sérum autologue provenant du donneur de leucocytes.

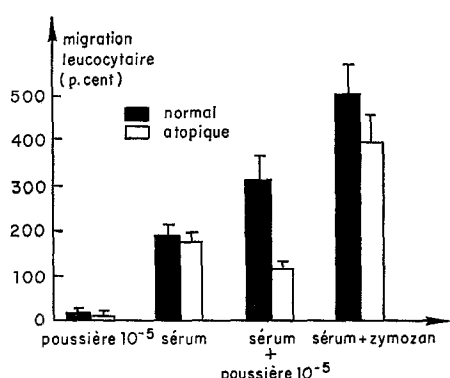


FIG. 4. — Effet leucotactique du sérum autologue activé par la poussière de maison ou le zymosan, comparé chez l'homme normal et l'atopique.

Le chimiotactisme leucocytaire est étudié à l'aide d'une cellule de Boyden modifiée. Le nombre de neutrophiles ayant migré à la face inférieure du filtre est exprimé en pourcentage du nombre de cellules restant à la face supérieure. En présence de sérum autologue, la poussière de maison et le zymosan exercent une action chimiotactique nette sur les neutrophiles normaux. Chez les atopiques, l'effet chimiotactique du sérum activé par le zymosan est moindre et une inhibition franche est observée si la poussière de maison est utilisée comme activateur.

L'extrait de poussière de maison à 10⁻⁵ (p/v) n'a par lui-même aucun effet chimiotactique, contrairement au sérum dont l'effet modéré est comparable chez l'homme normal et l'atopique. Chaque colonne représente la moyenne ($\pm$ ES) des résultats observés chez neuf sujets normaux et 13 atopiques.

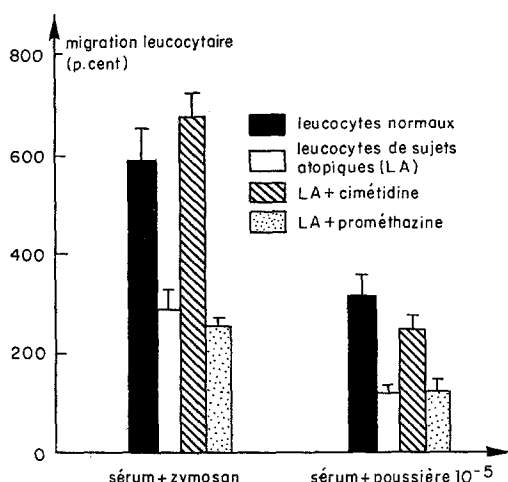


FIG. 5. — Correction du déficit de migration leucocytaire observé in vitro chez les atopiques par l'incubation préalable des leucocytes avec la cimétidine. Les leucocytes sont mis en suspension dans du Hanks avec ou sans cimétidine (2×10^{-6} mol/l), un antagoniste H₂, ou de la prométhazine, un antagoniste H₁, puis testés contre du sérum autologue activé par le zymosan ou la poussière de maison. Les colonnes indiquent la migration leucocytaire moyenne ($\pm$ ES ; n = 3).

tes. Cette migration déficiente des leucocytes des atopiques peut être corrigée par incubation préalable de ces cellules avec de la cimétidine (antagoniste H₂). La prométhazine (antagoniste H₁), par contre, n'a aucun effet (fig. 5).

DISCUSSION

Depuis quelques années, l'attention des cliniciens est attirée sur le rôle possible du complément (C) en pathologie respiratoire. De nombreuses substances inhalées (fibres diverses, spores de moisissures, hap- tènes, etc.) capables d'induire des pneumopathies interstitielles chez l'homme, peuvent, en effet, activer le C par la voie alterne [6, 16, 27, 28]. La poussière de maison également, même sous une forme très purifiée, active le C humain in vitro [2]. Notre travail, réalisé avec l'extrait de poussière commercialisé par l'Institut Pasteur, confirme cette observation et montre une activation comparable, que le sérum provienne d'un sujet normal ou d'un atopique.

La poussière de maison est un amalgame hétérogène contenant, outre des acariens, des bactéries et divers produits d'origine animale et végétale. Même les extraits purifiés contiennent des activateurs potentiels du C : enzymes, endotoxines, substances de groupe sanguin et immunoglobulines [1]. Comme le pouvoir activateur de l'extrait Pasteur résiste à l'ébullition, il est probable que celui-ci est dû à la présence de traces d'endotoxines [22]. Le système du C est un puissant amplificateur de la réaction inflammatoire qui est présent dans la plupart des liquides biologiques dont les sécrétions bronchiques et le liquide de lavage broncho-alvéolaire [20, 10]. On sait que l'activation du C donne naissance, entre autres, à des peptides augmentant la perméabilité vasculaire et provoquant la libération de médiateurs leucocytaires ou mastocytaires (C_{3a} et C_{5a} : anaphylatoxines) ainsi qu'à des facteurs chimiotactiques pour les polynucléaires et les monocytes (C_{5a} et C₅₆₇). Dans ce travail, nous montrons que la poussière de maison peut induire in vitro dans le sérum ou le plasma humain la formation de substances histaminolibératrices pour les basophiles et chimiotactiques pour les polynucléaires. Parce que ces substances ne sont formées qu'en présence de sérum non décomplémenté, il n'y a aucun doute quant à la responsabilité du C dans la genèse du phénomène. Chez l'homme normal, l'histaminolibération induite par la poussière de maison, par l'unique biais de l'activation du C, est en moyenne de 15 p. cent de l'histamine totale pour la suspension leucocytaire, et de 5 p. cent pour le sang. Ces valeurs sont assez comparables à celles obtenues avec le zymosan utilisé comme activateur de référence. Les histaminolibérations significativement plus basses observées dans le sang sont bien connues [17] et explicables par l'action

anticomplémentaire de l'héparine [9, 26]. Les grandes variations individuelles observées dans l'intensité de l'histaminolibération leucocytaire ne peuvent être expliquées par des différences dans le degré de l'activation du C. En effet, des expériences croisées mettant en présence des leucocytes avec du sérum autologue ou isologue activé, montrent bien que l'histaminolibération ne dépend que de la capacité des basophiles de libérer leurs médiateurs [18].

Chez les atopiques, seul le zymosan a été utilisé comme activateur du C puisque la plupart de ces sujets possédaient des IgE spécifiques contre la poussière domestique. Dans ce groupe de patients, l'histaminolibération leucocytaire est significativement plus élevée que chez les sujets normaux. Cette susceptibilité des basophiles des atopiques aux anaphylatoxines est en bon accord avec la théorie du déficit des récepteurs bêta-adrénériques de l'atopie [25]. L'AMP cyclique est le second messager réglant la fonction de beaucoup de cellules, et notamment la libération des médiateurs à partir des basophiles ou des mastocytes. Chez l'atopique, des taux bas d'AMP cyclique cellulaire semblent bien pouvoir expliquer une histaminolibération accrue vis-à-vis de nombreux stimuli immunologiques ou non [19].

La poussière de maison n'a par elle-même aucun effet leucotactique. Par contre, elle est capable d'induire dans le sérum humain, comme le zymosan, la formation de facteurs chimiotactiques pour les leucocytes des sujets *non* atopiques. À la concentration utilisée (10^{-5}), la poussière active le C et son action leucotactique est prévenue par le chauffage préalable du sérum pendant 30 min à $+ 56^{\circ}\text{C}$. Il est intéressant de constater qu'un effet inverse, c'est-à-dire une inhibition de la migration leucocytaire, peut être observé chez les sujets atopiques. Nos expériences croisées dans lesquelles des sérums isologues ont été utilisés au lieu de sérum autologue, montrent que la réponse anormale des leucocytes des sujets atopiques résulte bien d'une anomalie portant sur ces cellules. On sait que l'histamine via les récepteurs H_2 inhibe *in vitro* la migration des leucocytes humains [12]. Nous suggérons que, chez les atopiques, l'histamine libérée en plus grande quantité dans la cellule de Boyden par la réaction anaphylactique entre IgE et poussière et/ou par les anaphylatoxines serait la cause de ce déficit de migration leucocytaire. Cette hypothèse apparaît corroborée par le fait que la préincubation des leucocytes de sujets atopiques avec un antagoniste H_2 rétablit une capacité de migration normale alors qu'un anti- H_1 est sans effet. Ainsi donc, la poussière de maison est capable d'induire *in vitro*, indépendamment de tout mécanisme réaginique et via l'activation du complément, les deux composantes fondamentales de la réaction inflammatoire, à savoir la libération de médiateur(s) et un afflux leucocytaire.

Ces observations ont-elles leur correspondant *in vivo* ? Un faisceau d'arguments semble le suggérer. Les intradermoréactions à l'aide de poussière de maison en concentration relativement forte (comme par exemple la dilution à 1/5 000 de l'extrait Pasteur) provoquent, régulièrement et contrairement aux autres pneumallergènes, une réaction positive chez l'homme normal [7, 14]. À cette concentration, la poussière de maison active le C humain *in vitro* et induit chez certains sujets une histaminolibération significative par le biais des anaphylatoxines. Il est donc possible que certaines de ces intradermoréactions positives soient dues à l'activation du C. On connaît mal les effets de l'inhalation de poussière sur la fonction respiratoire et le C de l'homme normal. Signalons cependant que les tests de provocation à la poussière dans l'asthme allergique sont ceux qui donnent la moins bonne corrélation avec le RAST ou les tests cutanés et le plus de réactions faussement positives [13]. En outre, la réponse de l'asthmatique à l'inhalation de poussière se distingue de celle observée avec les autres allergènes par le fait que le bronchospasme immédiat est souvent suivi d'une réaction bronchique semi-retardée ou retardée. Une consommation du C hémolytique total et une diminution du C3 ont été observées au cours de tests de provocation à la poussière de maison [24]. Enfin, des dépôts de C3 ont été mis en évidence par immunofluorescence au niveau de la membrane basale des bronches d'asthmatiques [5, 15]. Si on admet que la poussière domestique est capable d'activer le C des sécrétions bronchiques et de causer ainsi une inflammation de la muqueuse respiratoire, on doit se demander pourquoi seuls certains sujets présenteraient des symptômes de rhinite ou de bronchite asthmatiforme.

Différentes hypothèses pourraient expliquer cette susceptibilité individuelle. D'abord, les conditions d'exposition peuvent varier fortement d'un sujet à l'autre selon le degré d'humidité, d'ensoleillement ou de propreté de la chambre à coucher. On peut penser également à certaines déficiences dans les mécanismes contrôlant l'activation du complément comme cela se rencontre dans l'œdème de Quincke congénital. Une autre possibilité découle de l'existence de grandes différences individuelles dans la quantité de médiateurs libérés sous l'effet du complément activé. Seuls risqueraient de présenter des symptômes respiratoires les individus dont les basophiles et/ou les mastocytes seraient particulièrement sensibles à l'action des anaphylatoxines. En outre, l'histamine libérée en abondance dans la muqueuse respiratoire pourrait y entraver la migration leucocytaire. Ce phénomène combiné aux autres effets anti-inflammatoires de l'histamine [4, 23] pourrait expliquer la composante infectieuse si souvent associée à l'allergie à la poussière et à l'asthme intrinsèque.

RÉFÉRENCES

1. Berrens L. — The allergens in house dust. In : Kallos P., Waksman B. H., *Progress in Allergy*, vol. 14, p. 259-339. Basel, S. Karger, 1970.
2. Berrens L., Van Rijswijk-Verbeek J., Guikers C. L. — Characteristics of complement consumption by atopic allergens. *Immunochemistry*, 1976, 13, 367-372.
3. Boyden S. — The chemotactic effect of mixtures of antibody and antigen on polymorphonuclear leukocytes. *J. exp. Med.*, 1962, 115, 452-466.
4. Brostoff J., Sue Pack, Lydyard P. M. — Histamine suppression of lymphocyte activation. *Clin. exp. Immunol.*, 1980, 39, 739-745.
5. Callera M. L., Congemi J. J., Bohrod M. G., Vaughan J. H. — Immunologic reactions of bronchial tissues in asthma. *N. Engl. J. Med.*, 1971, 284, 459-471.
6. Chan-Yeung M., Gidas P. C., Henson P. M. — Activation of complement by plicatic acid, the chemical compound responsible for asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*). *J. Allergy clin. Immunol.*, 1980, 65, 333-337.
7. Charpin J., Wolfroth R. — *Maladies allergiques*, p. 321. Paris, Flammarion, 1963.
8. Charpin J. — *Allergologie*, p. 257. Paris, Flammarion, 1980.
9. Engelsberg H. — Heparin. In : *Monographs on atherosclerosis*. Basel, Karger, 1978.
10. Harf R., Biot N., Biron A., Chevalier J. P., Frobert Y., Perrin-Fayolle M. — Les composants protéiques du liquide de lavage broncho-alvéolaire. Étude critique des modes d'expression des résultats. Le lavage broncho-alvéolaire chez l'homme. *INSERM*, 1979, 84, 35-48.
11. Hartmann L., Brecy H. — Dosage de l'activité complémentaire globale et des 4 fractions : C'1 - C'2 - C'3 et C'4 dans le sérum et dans l'urine. *Ann. Biol. clin.*, 1969, 27, 559-561.
12. Hill H. R., Estensen R. D., Quie P. G., Hogan N. A., Golsberg N. D. — Modulation of human neutrophil chemotactic responses by cyclic 3', 5'-GMP and cyclic 3', 5'-AMP. *Metabolism*, 1975, 24, 447-456.
13. Miyamoto T., Ohta K., Okudaira H., Ogita T., Matsumoto Y., Iwamura K. — Allergen-specific diagnosis of house dust allergy by RAST. In : Johansson S. G. O., *Diagnosis and treatment of IgE-mediated diseases*, p. 48-55. Amsterdam, Excerpta Medica, 1981.
14. Molina C. — *Immunopathologie broncho-pulmonaire*. Paris, Masson, 1973.
15. Molina C., Brun J., Jeanneret A., Betail G., Roche G., Wahl D. — Le complément et la défense de l'appareil respiratoire. *Nouv. Presse Méd.*, 1979, 8, 2095-2098.
16. Olenchok S. A., Mull J. C., Major P. C., Peach M. J., Gladish M. E., Taylor G. — In vitro activation of the alternative pathway of complement by settled grain dust. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1978, 62, 295-300.
17. Radermecker M. — Allergen-mediated histamine release from whole blood. Clinical Evaluation. *Int. Arch. Allergy appl. Immunol.*, 1980, 63, 415-423.
18. Radermecker M., Maldague M. P., Gustin M. — Increased complement-mediated leukocytic histamine release in atopics. *Int. Arch. Allergy appl. Immunol.* (sous presse).
19. Ring J., O'Connor R. — In vitro histamine and serotonin release studies in atopic dermatitis. *Int. Arch. Allergy appl. Immunol.*, 1979, 58, 322-330.
20. Robertson J., Caldwell J. R., Castle J. R., Waldman R. H. — Evidence for the presence of components of the alternative (properdin) pathway of complement activation in respiratory secretions. *J. Immunol.*, 1976, 117, 900-903.
21. Ruff F., Saindelle A., Dutripon E., Parrot J. L. — Continuous automatic fluorometric evaluation of total blood histamine. *Nature*, 1967, 214, 279-281.
22. Siraganian R. P., Baer H., Hochstein H. D., May J. C. — Allergenic and biologic activity of commercial preparations of house dust extract. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1979, 64, 526-533.
23. Sosman J., Busse W. — Histamine inhibition of neutrophil lysosomal enzyme release : an H₂ histamine receptor response. *Science*, 1976, 194, 737-738.
24. Stevens E., Van Durme P., Marien G., Billiet L. — Complement changes after bronchial challenge. In : Pepys J., Edwards A. M., *The mast cell : its role in health and disease*, p. 296-300. London, Pitman Med., 1979.
25. Szentivanyi A. — The conformational flexibility of adrenoceptors and the constitutional basis of atopy. *Triangle*, 1979, 18, 109-115.
26. Walb D., Loos M., Hadding U. — Antikomplementäre Wirkung eines semisynthetischen pentosan-polysulfates. *Z. Naturforsch.*, 1971, 26b, 403-406.
27. Wilson M. R., Gaumer H. R., Salvaggio J. E. — Activation of the alternative complement pathway and generation of chemotactic factors by asbestos. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1977, 60, 218-222.
28. Wilson M. R., Ory R., Sekul A., Salvaggio J. E., Lehrer S. B. — Activation of the alternative complement by extracts of cotton dust. *Clin. Allergy*, 1980, 10, 303-308.