

PHÉNOTYPE P ET IMMUNISATION NATURELLE AUX PROTÉINES DE PIGEON

M. RADERMECKER, M. BRUWIER, J. DEFRAIGNE, Ch. DELFOSSE et P. SAINT-REMY (*)

RÉSUMÉ

Le système des groupes sanguins P comprend chez l'homme deux phénotypes P₁ et P₂. Seuls, les individus P₂ peuvent produire des anticorps anti-P₁.

Dans une étude préliminaire, nous avons montré que certains colombophiles P₂ pouvaient développer une puissante activité anti-P₁ par immunisation naturelle contre la substance de groupe sanguin P₁ présente dans la poussière de pigeonier.

Il était important d'établir l'incidence des hémagglutinines anti-P₁ dans une population de colombophiles pris au hasard, et de voir si le phénotype P₂ pouvait favoriser l'immunisation contre les protéines de pigeon et l'apparition d'une bronchopneumopathie immunologique.

Cette étude confirme une incidence anormalement élevée (18 p. cent) d'hémagglutinines anti-P₁ chez le colombophile P₂. Cependant, l'incidence des tests cutanés positifs pour le sérum de pigeon, des précipitines anti-antigènes aviaires et des affections respiratoires chroniques est tout à fait comparable chez les sujets P₁ et P₂.

Nous concluons que le phénotype P ne peut expliquer la prédisposition de certains colombophiles à s'immuniser contre la poussière du pigeonier et à développer une pneumopathie allergique. Cependant, les colombophiles P₂ peuvent, par immunisation contre l'antigène P₁, développer des hémagglutinines anti-P₁, dépourvues de tout rôle en pathologie respiratoire, mais créant un risque potentiel d'incompatibilité transfusionnelle lorsque des hématies P₁ sont transfusées à un colombophile P₂.

Il n'est pas rare de constater une immunisation naturelle contre les protéines de pigeon chez le colombophile exposé de manière régulière et intensive à la poussière de pigeonier. Des anticorps humoraux et cellulaires peuvent se développer à la suite de l'inhalation d'antigènes provenant de la desquamation et des déjections de pigeons. Cette immunisation est le plus souvent parfaitement tolérée : 10 à 20 p.

(*) Institut de Médecine, Département de Clinique et de Pathologie Médicales (Pr H. VAN CAUWENBERGE), Hôpital de Bavière, 4020 LIEGE (Belgique).

Reçu le 26 avril 1977.

SUMMARY

Phenotype P and natural immunization with pigeon proteins. — The system of the P blood groups in humans comprises two phenotypes : P₁ and P₂. Only P₂ individuals can produce anti-P₁ antibodies.

In a preliminary study, we have shown that certain P₂ pigeon-fanciers are able to develop a strong anti-P₁ activity via acquired immunization against the substance of blood group P₁ present in the dust of the dovecote.

It was important to establish the incidence of anti-P₁ hemagglutinins in a randomly chosen population of pigeon-fanciers, and to see whether phenotype P₂ might favor immunization against pigeon proteins and the appearance of an immunologic bronchopneumopathy.

This study confirms an abnormally raised incidence (18 per cent) of anti-P₁ hemagglutinins in P₂ pigeon-fanciers. However, the incidence of positive skin-tests for pigeon serum, avian anti-antigenic precipitins and chronic respiratory disorders is entirely comparable in P₁ and P₂ subjects.

We conclude that the P phenotype cannot explain the predisposition of certain pigeon-fanciers to become immunized against the dust of the dovecote and to develop an allergic pneumopathy. However, P₂ pigeon-fanciers can, via immunization against P₁ antigen develop anti-P₁ hemagglutinins, devoid of any role in respiratory pathology, but creating a potential risk of transfusion incompatibility whenever P₁ erythrocytes are transfused into a P₂ pigeon-fancier.

cent des colombophiles *sains* ont dans leur sang des précipitines anti-sérum de pigeon. Dans certains cas cependant — et pour des raisons qui nous échappent encore — ces anticorps, surtout dans leur fraction cellulaire, sont pathogènes et capables d'induire une pneumopathie interstitielle (alvéolite allergique extrinsèque ou maladie des éleveurs de pigeons) [6, 10].

RADERMECKER M., BRUWIER M., DEFRAIGNE J., DELFOSSE Ch., SAINT-REMY P. — Phénotype P et immunisation naturelle aux protéines de pigeon. *Rev. franç. Allergol.*, 1977, 17 (n° 4), 189-192.

La situation du colombophile apparaît donc tout à fait analogue à celle de l'homme atopique : l'un et l'autre peuvent avoir dans leur sang des anticorps circulants, réagins ou précipitants, sans nécessairement présenter une intolérance respiratoire à l'antigène inhalé [12]. Dans les deux cas, on doit postuler l'existence de facteurs constitutionnels, acquis ou héréditaires, pour expliquer la prédisposition qu'ont certains individus à développer l'affection bronchopulmonaire correspondante.

Dans un travail antérieur [13], nous avons démontré la présence de l'antigène de groupe sanguin humain P_1 ou d'une substance antigéniquement apparentée dans la poussière de pigeonnier, les fientes et le sang de pigeon. Cette observation devait tout naturellement nous amener à considérer l'importance du phénotype P comme facteur favorisant l'immunisation du colombophile et le développement d'une alvéolite allergique.

En effet, l'existence d'une antigénicité croisée entre la poussière de pigeonnier et les colombophiles de phénotype P_1 pourrait expliquer l'immunisation préférentielle des sujets P_2 , qui, seuls, peuvent élaborer des anticorps anti- P_1 . On s'attendrait dès lors à trouver une incidence accrue d'hémagglutinines anti- P_1 , de précipitines anti-sérum de pigeon et d'affections respiratoires chez les colombophiles P_2 . Le présent travail a pour but de vérifier cette hypothèse.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Au cours des années 1974 et 1975, nous avons examiné « sur le vif » au lieu habituel de leurs réunions, 268 colombophiles appartenant à 17 sociétés de la région liégeoise. L'âge moyen de ces volontaires étudiés était de 51 ans ($\sigma = 13$; extrêmes : 14 et 89 ans). Les sujets sont soumis à une anamnèse orientée surtout sur la pathologie respiratoire (bronchite chronique, asthme, alvéolite, tabagisme), à un examen clinique (mesure de la taille, du poids, auscultation cardio-pulmonaire), et à des tests cutanés (intradermo-réaction au sérum de pigeon à 1/100 dans le liquide physiologique). Une prise de sang est réalisée pour déterminer le phénotype P et rechercher le facteur anti- P_1 ainsi que les précipitines anti-sérum de pigeon. Le phénotype P est déterminé en étudiant la capacité d'un sérum anti- P_1 d'agglutiner les hématies du donneur à 10 °C. La recherche d'agglutinines anti- P_1 se fait par la technique du panel à l'aide d'érythrocytes de groupes et de sous-groupes de spécificité connue. La réaction d'hémagglutination est conduite dans un milieu macromoléculaire à 10 °C.

Les précipitines sériques anti-sérum de pigeon sont recherchées par double diffusion en gélose, selon la macrométhode d'OUCHTERLONY [9]. De la gélose fondue est coulée dans une boîte de Petri pour for-

mer une couche de 3 mm d'épaisseur. Le sérum à tester est placé dans le puits central et différentes dilutions de sérum de pigeon dans les cuvettes périphériques. Les boîtes sont conservées 7 jours à 18 °C, lavées, séchées et colorées par le noir d'Amide. La signification statistique des résultats est analysée par le test du χ^2 .

RÉSULTATS

Les phénotypes P_1 et P_2 ont été trouvés respectivement chez 212 (79 p. cent) et 56 (21 p. cent) des 268 colombophiles examinés. Parmi les 56 sujets P_2 , 10, soit 18 p. cent, ont une activité anti- P_1 nette. Ce taux contraste très nettement ($p < 0,05$) avec l'incidence de 6 p. cent observée dans un groupe contrôle constitué de donneurs de sang de spécificité P_2 .

Des anticorps précipitant le sérum de pigeon ont été mis en évidence chez 13 p. cent de nos colombophiles. La distribution de ces précipitines en fonction du phénotype P est la suivante : l'incidence est de 13 p. cent (soit 27 sujets) chez les colombophiles P_1 et de 16 p. cent (soit 9 sujets) chez les P_2 . Cette différence n'est pas significative ($p > 0,05$).

Des intradermo-réactions positives pour le sérum de pigeon ont été observées chez 28 p. cent de nos colombophiles. L'incidence de ces réactions positives est la même chez les sujets P_1 (59 sujets, soit 28 p. cent) et P_2 (16 sujets, soit 28,5 p. cent).

Sur la base de l'examen médical pratiqué, 154 colombophiles ont été reconnus indemnes de toute affection respiratoire. 36 présentaient des troubles mineurs, insuffisants pour affirmer l'existence d'une affection broncho-pulmonaire. Ces cas douteux ont été éliminés de l'étude.

Une affection respiratoire chronique existait, de toute évidence, chez 78 sujets, soit 29 p. cent de l'ensemble des colombophiles. Il s'agissait, dans chaque cas, sauf chez deux patients qui souffraient manifestement d'asthme, d'une bronchite chronique caractérisée par de la toux et/ou de l'hypersécrétion muqueuse chronique persistant depuis plusieurs années (au moins 2 ans) et souvent associée à de la dyspnée d'effort et à des infections bronchiques hivernales fréquentes. Nous n'avons noté aucun cas d'alvéolite allergique extrinsèque. L'incidence de la pathologie bronchique observée est tout à fait comparable chez les sujets P_1 (62/182, 34 p. cent) et P_2 (16/50, 32 p. cent).

L'analyse rétrospective de 6 cas de maladie des éleveurs de pigeons montre que le phénotype P_2 n'est pas un facteur prédisposant au développement de cette affection. En effet, nous avons retrouvé, dans ce petit groupe de patients, la proportion attendue d'individus P_1 et P_2 , indiquant bien que les sujets P_1 ont autant de chances de développer une alvéolite allergique que les sujets P_2 .

DISCUSSION

Le système des groupes sanguins P comprend chez l'homme trois antigènes P_1 , P et PK pouvant être mis en évidence au niveau de la membrane érythrocytaire ainsi qu'à la surface des fibroblastes cutanés et des lymphocytes [3, 4, 5]. A ces antigènes correspondent deux phénotypes principaux : P_1 et P_2 répartis chez 79 et 21 p. cent de la population [11]. Les individus de spécificité P_1 possèdent les antigènes P_1 et P : ils ne peuvent donc pas produire des anticorps contre la substance P_1 . Les sujets P_2 ne sont pourvus que de l'antigène P et eux seuls peuvent produire des anticorps anti- P_1 . Cette éventualité est cependant peu fréquente et le taux des hémagglutinines généralement faible.

On connaît mal les facteurs responsables de l'immunisation naturelle anti- P_1 . On sait qu'une forte activité anti- P_1 peut se développer chez certains sujets parasités en raison de la présence de la substance P_1 , dans le liquide de kyste hydatique et l'ectoderme de certains ascaris [2].

Dans un travail récent portant sur des colombophiles souffrant de maladie des éleveurs de pigeons, nous avons observé une incidence extraordinairement élevée d'hémagglutinines IgM anti- P_1 chez les sujets P_2 [13]. Nous avons pu établir que cette activité anti- P_1 résultait d'une immunisation contre la poussière de pigeonier, et par des expériences d'immuno-absorption, démontrer la présence de l'antigène P_1 dans la poussière de pigeonier, les fientes et le sang de pigeon.

La présence de l'antigène P_1 dans la poussière de pigeonier ne doit pas nous étonner. Les substances de groupes sanguins A et B, ainsi que de diverses protéines sériques humaines ont été mises en évidence dans la poussière de maison [1]. Ces antigènes sont vraisemblablement des produits de desquamation ou de sécrétion (cutanée, digestive, respiratoire) d'origine humaine ou animale. La présente étude, qui a été réalisée de façon prospective sur 268 colombophiles pris au hasard, confirme cette incidence anormalement accrue d'anticorps anti- P_1 chez le colombophile P_2 .

La découverte de l'antigène P_1 dans la poussière de pigeonier pouvait avoir certaines implications cliniques qui ont été envisagées dans ce travail.

1) L'existence d'une communauté antigénique entre la poussière de pigeonier et les sujets P_1 aurait pu expliquer l'immunisation préférentielle des sujets P_2 et leur susceptibilité plus grande aux affections respiratoires. Nos résultats montrant une distribution égale de précipitines, de tests cutanés positifs et d'affections respiratoires chez les sujets P_1 et P_2 nous permettent de rejeter cette hypothèse. Au cours de cette étude, nous avons été étonnés par le nombre de bronchiteux chroniques trouvés parmi nos colombophiles. De fait, si nous comparons une population

de colombophiles à un groupe contrôle constitué de sujets habitant la même région mais n'ayant pas de contact avec les oiseaux, et apparié par l'âge, le sexe, les habitudes tabagiques et la profession, nous observons une fréquence anormalement élevée de bronchiteux chroniques chez les colombophiles [15].

Nous suggérons que l'inhalation régulière de certaines protéases qui sont abondantes dans les déjections de pigeons et la poussière de pigeonier, pourrait être un des facteurs responsables de cette bronchopneumopathie chronique du colombophile.

2) Les anticorps anti- P_1 ont-ils un rôle pathogène ? Les anticorps anti- P_1 semblent ne jouer aucun rôle en pathologie respiratoire puisque les affections bronchiques chroniques et les pneumopathies allergiques se retrouvent indifféremment chez les sujets P_1 et P_2 . Alors qu'un taux élevé d'hémagglutinines anti- P_1 ne doit nullement inquiéter le pneumologue, il risque d'être cause de souci pour le médecin responsable d'une transfusion sanguine à un colombophile. En effet, l'éventualité d'une incompatibilité transfusionnelle doit être considérée chez le colombophile P_2 fortement immunisé contre les protéines de pigeon et recevant des hématies P_1 . Un cas de mort au moins a été attribué à une incompatibilité anti- P_1 [8].

Expérimentalement, il a été démontré que, lors de l'administration d'hématies P_1 marquées à un homme porteur d'une forte activité anti- P_1 , la demi-vie de ces hématies était considérablement raccourcie [7]. Récemment, nous avons confirmé ces observations chez des colombophiles P_2 ayant une puissante activité anti- P_1 [14]. Si l'on tient compte du grand nombre de colombophiles en France et en Belgique, et de l'incidence particulièrement élevée des hémagglutinines anti- P_1 parmi ceux-ci, une surveillance particulière doit être réalisée lorsqu'on envisage de transfuser des hématies P_1 à un colombophile.

En résumé,

a) Cette étude prospective portant sur 268 colombophiles « pris au hasard » démontre une incidence anormalement élevée (18 p. cent) d'hémagglutinines anti- P_1 chez les colombophiles P_2 . Elle confirme nos observations antérieures qui nous ont permis de démontrer la présence de l'antigène P_1 dans la poussière du pigeonier, les fientes et le sang de pigeon.

b) Bien que les colombophiles P_2 puissent développer des hémagglutinines anti- P_1 par immunisation contre les protéines du pigeonier, la fréquence de l'immunisation naturelle contre celles-ci, appréciée par les tests cutanés et la recherche de précipitines anti-sérum de pigeon, est la même que chez les sujets P_1 .

c) Les affections respiratoires chroniques ne sont pas plus fréquentes chez les sujets P_2 ni chez les sujets porteurs d'hémagglutinines anti- P_1 .

CONCLUSION

Nous concluons que le phénotype P ne peut expliquer la prédisposition qu'ont certains colombophiles à s'immuniser contre les antigènes aviaires et à développer une pneumopathie allergique. Cependant, les colombophiles P₂ peuvent, par immunisation

contre l'antigène P₁ présent dans la poussière de pigeonier, produire des hémagglutinines anti-P₁. Ces anticorps représentent un risque possible de réaction transfusionnelle lorsque des hématies P₁ sont transfusées à un sujet P₂ porteur d'une forte activité anti-P₁.

RÉFÉRENCES

1. BROCTEUR J., VERSIE R. — Mise en évidence de divers facteurs de groupes sanguins dans des extraits allergéniques de poussière de maison. *Acta allergol.*, 1967, 22, 118-130.
2. CAMERON G. L., STAVELEY J. M. — Blood group P substance in hydatid cyst fluids. *Nature (Lond.)*, 1957, 179, 147-148.
3. FELLOUS M., COUILLIN P., NEAUPORT-SAUTES C., FRESAL J., BILARDON C., DAUSSET J. — Studies of human alloantigens on man-mouse hybrids : possible syntheny between HL-A and P systems. *Eur. J. Immunol.*, 1973, 3, 543-548.
4. FELLOUS M., GERBAL A., TESSIER C., FRESAL J., DAUSSET J., SALMON C. — Studies on the biosynthetic pathway of human P erythrocyte antigens using somatic cells in culture. *Vox Sang.*, 1974, 26, 518-536.
5. GURNER B. W., COOMBS R. R. A. — Examination of human leukocytes for the ABO, MN, Rh, Tja, Lutheran and Lewis systems of antigens by means of mixed erythrocyte - leucocyte agglutination. *Vox Sang. (Basel)*, 1958, 3, 13-22.
6. MOLINA C. — *Immunopathologie broncho-pulmonaire*. Paris, Masson, 1973.
7. MOLLISON P. L., CUTBUSH M. — Use of isotope-labelled red cells to demonstrate incompatibility in vivo. *Lancet*, 1955, 1, 1920-1925.
8. MOUREAU P. — Les réactions post-transfusionnelles. *Rev. belge Sci. méd.*, 1945, 16, 258-300.
9. OUCHTERLONY O. — Diffusion in-gel methods for immunological analysis. *Prog. Allergy*, 1958, 5, 1-78.
10. PEPYS J. — *Hypersensitivity diseases of the lungs due to fungi and organic dust*. (Monographs in Allergy, vol. 4), Bâle, Karger, 1969.
11. RACE R. R., SANGER R. — *Blood groups in man* (5^e éd.). Oxford, Blackwell, 1968.
12. RADERMECKER M. — *Etude de la nature et du rôle pathogène des réagines*. Paris, Maloine, 1972.
13. RADERMECKER M., BRUWIER M., FRANÇOIS C., BROCTEUR J., SALMON J., ANDRÉ A., VAN CAUWENBERGE H. — Anti-P activity in pigeon breeders serum. *Clin. exp. Immunol.*, 1975, 22, 546-549.
14. RADERMECKER M., BRUWIER M., DELFOSSE Ch., DEFRAIGNE J., BURY J., FILET G. — (A paraître).
15. RADERMECKER M., BRUWIER M., DEFRAIGNE J., DELFOSSE Ch. — Bronchite chronique et colombophilie. *Acta tuberc. pneumol. belg.*, 1976, 67, 362-369.