

Place actuelle des tests de provocation bronchiques aux acariens

M. GROSCLAUDE, M.T. CHAMBE, E. JARSAILLON, M. PERRIN-FAYOLLE

RÉSUMÉ

L'exposé est une mise au point des connaissances actuelles sur la réalisation et l'utilisation optimale des tests de provocation bronchiques aux acariens. Les auteurs détaillent la méthodologie, l'exploitation des champs d'intérêt et présentent leur expérience personnelle. Les indications et perspectives d'avenir sont discutées.

SUMMARY

Current role of acaric bronchial challenge tests. – This article is about the current knowledge of bronchial provocation tests practiced for mites, and their optimal utilisation. The authors discuss the methodology, explore the areas of interest and present their personal experience. Also discussed are the indications and its future prospects.

Le but essentiel des tests de provocation spécifiques étant de reconstituer *in vivo* et *in situ* la réaction allergique, on conçoit tout l'intérêt qu'ils ont suscité dans le diagnostic de l'asthme allergique.

C'est grâce aux tests de provocation spécifique que l'on a découvert la réaction bronchique retardée, de nature inflammatoire ; le démantèlement de ses mécanismes extrêmement complexes a complètement bouleversé la compréhension de la maladie.

Au bout de 15 ans de pratique des tests de provocation aux acariens, il est nécessaire de faire le point des connaissances et de l'utilisation optimale de ces tests.

Ce travail se propose de :

- exposer les méthodes actuellement retenues,
- analyser les résultats,

- exploiter les champs d'intérêt diagnostiques, physiopathologiques, pharmacodynamiques et de recherches thérapeutiques,
- discuter les indications.

LA MÉTHODOLOGIE EST SOPHISTIQUEE

Pour des raisons de sécurité évidentes, il est indispensable de respecter des règles strictes de prudence [4, 6].

Il est certain qu'un test de provocation (TP) aux acariens incorrectement exécuté peut avoir des conséquences locales et ou syndromiques graves et de longue durée. Ces TP sont réservés à des équipes spécialisées et au cours d'une brève hospitalisation.

Service de Pneumologie, Centre Hospitalier Lyon-Sud, 69495 PIERRE-BÉNITE Cedex.

Tirés à part : Pr M. Perrin-Fayolle, adresse ci-dessus.

Reçu le 6 septembre 1994. Accepté le 10 janvier 1995.

GROSCLAUDE M., CHAMBE M.T., JARSAILLON E., PERRIN-FAYOLLE M. – Place actuelle des tests de provocation bronchiques aux acariens. *Rev. fr. Allergol.*, 1995, **35** (2), 109-114.

Choix des patients

Il doit être rigoureux : asthmes allergiques légers ou modérés à EFR intercritiques normales.

Conditions d'opérabilité

Elles doivent être parfaites et sont actuellement bien standardisées :

- arrêt des anti-allergiques, bronchodilatateurs et anti-inflammatoires avec des délais de rigueur variant selon les classes thérapeutiques : de 6 heures pour un bêta-2 court à deux mois pour un corticoïde retard ;

- le TP ne doit s'effectuer dans la mesure du possible qu'à distance des facteurs habituels aggravant l'hyperréactivité bronchique non spécifique : infection virale ou microbienne, agressions irritantes, météorologiques, professionnelles ou même psychologiques, contact allergénique massif récent...

Administration de l'aérosol

Le site de déposition de l'aérosol dépend du mode ventilatoire du sujet, du nébuliseur utilisé et des caractéristiques physiques de l'aérosol produit, comme par exemple le diamètre aérodynamique de masse médian, idéalement compris entre 3 et 5 μm .

Trois techniques d'inhalation de l'aérosol sont actuellement utilisées : le stockage de l'aérosol dans une cloche volumétrique, à peu près abandonné au profit des deux autres méthodes ; l'inhalation continue d'un aérosol à des concentrations croissantes et la méthode dosimétrique inspiratoire.

La méthode d'aérosolisation continue a été mise au point par Cockcroft et coll. dès 1977 [4]. Elle consiste à nébuliser l'aérosol à des concentrations progressivement croissantes. Elle présente l'avantage de ne pas nécessiter d'inspiration profonde du patient et une coopération minime de celui-ci. En revanche, le mode ventilatoire du patient ne peut être standardisé.

Dans *la méthode dosimétrique*, l'aérosol est généré uniquement lors de l'inspiration. Le patient inspire lentement de la CRF à un volume proche de la CT (Breath Units des auteurs américains). Le calcul de la dose est le produit de la concentration choisie (K en mg/ml) par le débit du nébuliseur (P neb en mml/s), le temps de nébulisation (T neb en seconde) et le nombre de nébulisation (N neb) selon la formule : $\text{dose} = K \times P_{\text{neb}} \times T_{\text{neb}} \times N_{\text{neb}}$.

Ryan et Dolovich [26, 27] ont plusieurs fois comparé ces deux méthodes principales sans conclure à la supériorité d'une méthode sur l'autre.

Par contre, Badier et collaborateurs [1] ont nettement démontré la supériorité de la méthode dosimétrique par rapport à l'aérosol stocké.

Le choix du meilleur paramètre demande beaucoup de précision et varie avec l'appareillage disponible. Après le travail de référence de Orehek et coll. [23], attirant l'attention sur l'effet éventuellement bronchoconstricteur chez l'asthmatique de l'inspiration profonde précédant les manœuvres d'expiration forcée, l'idéal est de choisir un test sans inspiration maximale préalable, le plus luxueux étant la mesure des résistances des voies aériennes ; mais il faut dans ce cas disposer d'un pléthysmographe corporel encore très coûteux.

La plupart des auteurs restent donc fidèles au VEMS qui présente l'avantage d'une excellente reproductibilité. Par ailleurs l'expérimentateur habitué sait repérer la bronchoconstriction post-inspiratoire décrite par Orehek et coll. et se manifestant dès le début des tests de base.

Les autres tests (courbe débit-volume partielle, peak-flow) ne font actuellement pas référence dans ce domaine précis des tests de provocation allergéniques.

Choix de l'allergène

Il doit être minutieux : allergène standardisé, lyophilisé et reconstitué avec du sérum physiologique le jour du test. La concentration est exprimée en unité d'azote protéique ou en indice de réactivité. Le même lot doit être utilisé pour une étude donnée.

Choix de la dose initiale

Il se fait soit de façon arbitraire, par exemple 0,5 μg d'acariens, soit à partir de la concentration ayant donné au moins 3 mm de diamètre au test cutané [24, 30, 38].

Protocole général des tests de provocation aux acariens appliqué dans le service

Après la mesure du VEMS de base (qui doit être supérieur ou égal à 80 % de la valeur théorique), on nébulise le solvant (sérum physiologique) puis on mesure le VEMS post-solvant. On administre ensuite des doses cumulatives de DP (Allyostal Stallergènes) chaque quart d'heure, le VEMS post-allergène étant mesuré à 5-10-15 minutes. Le test est arrêté lorsque le VEMS chute d'au moins 20 % du VEMS de base.

Suit une phase d'observation de 8 heures avec enregistrements réguliers du VEMS et du débit de pointe, pour terminer avec un VEMS à 24 heures.

La progression des doses suit le protocole de base adaptable en fonction de la réponse individuelle (0,5-1-1,5,-2-2,5... jusqu'à 10 µg au maximum).

Il y a bien sûr de nombreuses variantes selon les auteurs. La plupart [12, 24, 30, 38] font trois concentrations :

- dose initiale calquée sur les prick-tests,
- deuxième concentration : dose initiale multipliée par un ou 2,5 ou 5 ou 10 selon le VEMS à 10 min,
- troisième concentration identique à la deuxième.

L'horaire de surveillance le plus classique consiste à faire un VEMS à 5 et 10 minutes, puis après la dernière dose chaque 15 minutes pendant 2 heures et chaque 30 minutes pendant 6 à 8 heures [24, 30, 33, 38].

Expression des résultats

Elle passe par la construction d'une courbe dose-réponse, déterminant d'une part le seuil de sensibilité et d'autre part la réactivité allergénique.

Le seuil de sensibilité s'exprime en PD20 ou en PC20, c'est-à-dire la dose provocante ou la concentration provocante entraînant une chute d'au moins 20 % du VEMS de base.

Pour étudier la réactivité allergénique, plusieurs paramètres ont été proposés : pente de la courbe dose-réponse en fonction de la concentration (ou du logarithme de la concentration pour mieux linéariser la courbe), aire sous la courbe, portion de la courbe débutant à partir de la dose seuil, portion de la courbe débutant à partir d'un point d'inflexion maximal, analyse de variance de tous les points étudiés. Aucun de ces paramètres ne semble supérieur à l'autre [19].

ANALYSE DES RÉSULTATS

Quelle que soit la méthodologie choisie, il faut insister sur la précision des résultats, conséquence d'une méthodologie rigoureuse et systématique pour un laboratoire donné, et condition essentielle pour une bonne fiabilité et une bonne reproductibilité.

Les facteurs influençant la reproductibilité [3] peuvent être en effet liés au sujet en fonction des EFR initiales et de leurs variations circadiennes, liés à la technique selon la calibration, le débit du nébuliseur et les solutions utilisées et enfin liés

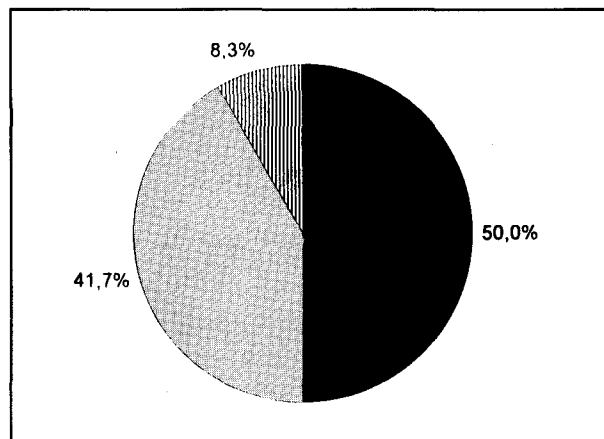


Fig. 1. - Reproductibilité TP-DP (24 cas). DLDP J0 - J7 (conditions identiques). 12 cas : DLDP J7 = DLDP J0. 10 cas : DLDP J7 = DLDP J0 x 1,5. 2 cas : DLDP J7 = DLDP J0 x 2.

aux méthodes de mesures : paramètre des courbes dose-réponse et échelles retenues.

Dans notre service, nous avons examiné la reproductibilité du test de provocation aux acariens chez 24 patients à J0 et J14 dans des conditions identiques (fig. 1) et obtenons 12 fois (50 %) une reproductibilité parfaite, 10 fois (41,7 %) une variation de 50 % de la dose initiale et deux fois (8,3 %) une variation de 100 % de la dose initiale.

Ces résultats concordent avec les études similaires de l'équipe de Pauli et coll. [18].

EXPLOITATION DES CHAMPS D'INTÉRÊT

Si à l'origine l'avantage principal du test de provocation aux acariens était de nature diagnostique, la corrélation avec les autres critères diagnostiques étant excellente [25], les pôles d'intérêt se sont largement tournés vers les recherches physiopathologiques et thérapeutiques.

Intérêt diagnostique

Le test de provocation aux acariens reste un argument de poids dans le diagnostic de la nature allergique de l'asthme, surtout quand les tests cutanés et/ou biologiques sont négatifs, l'histoire clinique non évidente et l'hyperréactivité bronchique non spécifique associée modérée

Études physiopathologiques

Confrontation du test de provocation aux acariens et de l'hyperréactivité bronchique non spécifique

Ses relations très intimes avec l'hyperréactivité bronchique non spécifique [17] sont maintenant

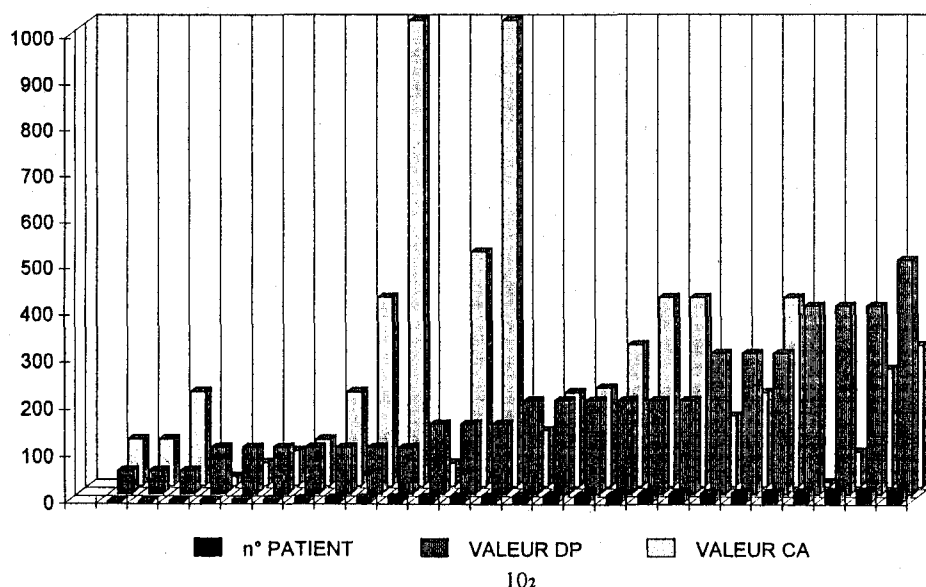


Fig. 2. – Confrontation sensibilité allergénique et sensibilité au carbamol (26 cas).

un phénomène bien connu. L'étude de ses mécanismes a été établie grâce au test de provocation dans les modèles expérimentaux animaux et humains.

Si la corrélation entre l'inflammation et l'hyper-réactivité bronchique non spécifique est forte, la corrélation entre la sévérité de l'asthme et l'importance de l'hyper-réactivité bronchique non spécifique est beaucoup moins évidente [15].

En revanche, le rôle aggravant de l'exposition allergénique sur l'hyper-réactivité bronchique non spécifique est bien démontré [5] ainsi que l'effet aggravant et/ou révélateur de la réaction retardée (RR) par l'allergène [8].

En pratique, si on admet logiquement qu'à une forte hyper-réactivité bronchique non spécifique doit correspondre une hyper-réactivité bronchique spécifique forte, tous les cas de figure sont possibles et la distribution des doses liminaires d'acariens n'est pas superposable à celle des doses de carbamol. Nous l'avons nous-mêmes constaté chez 26 patients ayant subi les deux tests de provocation à quelques jours d'intervalle, dans des conditions similaires (fig. 2).

Étude systématique de la RR

La fréquence de la RR est observée de façon variable suivant les auteurs : de 50 % des cas selon Spector [28], 60 % des cas selon Durham [10], à 80 % des cas selon Stevens et van Bever [29].

Il est admis que la RR joue un rôle central dans la relance et l'aggravation de l'hyper-réactivité bronchique non spécifique [31]. Selon Crimi et

coll. [9], l'amplitude de la RR dépend du degré de sensibilisation allergique et de la réactivité bronchique de base.

Une très complète description de la RR avec en particulier une étude de la perception de la dyspnée pendant les réponses précoces et retardées a été faite récemment par Turcotte et Boulet [32].

Les facteurs prédictifs d'une RR sont une réaction immédiate obtenue au cours de faibles doses d'allergènes, à la fois au niveau bronchique ou cutanée, des IgE spécifiques élevées et une hyper-réactivité bronchique non spécifique forte [22].

Recherches thérapeutiques

Modulation de la réponse bronchique aux acariens sous immunothérapie efficace

Du fait de la difficulté de réalisation des tests de provocation aux acariens, peu d'auteurs ont étudié précisément les variations du test de provocation aux acariens avant et après quelques mois de désensibilisation efficace. Certains observent une augmentation du seuil de sensibilité [2, 21, 11]. D'autres notent plus souvent une diminution de la RR [34-36].

Nous-mêmes avons étudié les variations du test de provocation aux acariens et de l'hyper-réactivité bronchique non spécifique après six mois d'immunothérapie chez six patients [14] et avons obtenu une augmentation significative du seuil de la sensibilité deux fois sur six, alors que la réactivité n'était abaissée qu'une fois sur six.

Prospectives médicamenteuses

Le test de provocation aux acariens est un outil de recherche irremplaçable pour étudier l'activité anti-allergique d'une substance donnée et on peut dire que tous les anti-asthmatiques, anti-allergiques ou anti-inflammatoires ont été testés dans leur éventuelle qualité inhibitrice du bronchospasme induit par l'allergène, à la fois pour les réactions précoces et retardées.

Nombreuses sont les références concernant les bêta-2-mimétiques courts ou longs [30], les théophylline, DSCG, le nédocromil [33], les stéroïdes inhalés [24], les anti-H1, anti-leucotriènes, anti-PAF...

INDICATIONS ET PERSPECTIVES D'AVENIR

Les tests de provocation aux acariens représentent un modèle expérimental *in vivo* de premier choix dans la recherche fondamentale.

Compte tenu de la réalisation très spécialisée du test de provocation aux acariens, l'indication diagnostique s'est forcément rétrécie au cours des années et la plupart des auteurs s'accordent pour réserver cette indication aux cas de discordance entre l'histoire clinique et les tests conventionnels [13, 19, 20].

Certains disent même qu'on peut certainement s'en passer [7, 37]. Une pratique systématique serait sans doute exagérée, mais il faut souligner qu'un bilan initial complet de référence, avant toute intervention, garde une valeur irremplaçable.

En pratique, les tests de provocation bronchiques aux acariens sont réservés aux équipes spécialisées ayant bien analysé les risques réels et conduit la méthodologie avec la plus grande rigueur. Les déductions thérapeutiques sont alors immenses : la détermination du niveau de réponse, le type de réactivité violente ou modérée, l'ampleur inflammatoire différée, sont des éléments fiables, parfaitement reproductibles et très précieux dans les choix, les doses, les associations, la durée et même le contrôle des médicaments anti-inflammatoires et anti-allergiques.

RÉFÉRENCES

1. Badier M., Guillot C., Delpierre S., Vanuxem P. – Test de provocation bronchique. Comparaison de deux méthodes d'inhalation. *Presse Méd.*, 1993, 22, 1169-1174.
2. Bousquet J., Calvayrac P., Guérin R. et coll. – Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. *J Allergy Clin. Immunol.*, 1985, 76, 734-744.
3. Boulet L.P., Denjean A. – Hyperréactivité bronchique non allergénique. Méthodes de mesure et reproductibilité. *Rev. Mal. Respir.*, 1994, 11, 171-178.
4. Chai H., Farr R.S., Froelich L.A. et al. – Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1975, 56, 323-327.
5. Cockcroft D.W. – Bronchial inhalation tests. Measurement of allergic (and occupational) bronchial responsiveness. *Ann. Allergy*, 1987, 59, 89-99.
6. Cockcroft D.W., Murdock K.Y., Kirby J., Hargreave F. – Prediction of airway responsiveness to allergen from skin sensitivity to allergen and airway responsiveness to histamine. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987, 135, 264-267.
7. Cockcroft D.W., Ruffin R.E., Dolovich J., Hargreave F.E. – Allergen induced increase in non allergic bronchial reactivity. *Clin. Allergy*, 1977, 7, 503-513.
8. Cockcroft D.W., Ruffin R.E., Hargreave F.E. – Appearance of allergen induced increases in airway responsiveness only after repeated allergen inhalation in two subjects. *Clin. Exp. Allergy*, 1989, 19, 225-227.
9. Crimi E., Brusasco V., Losurdo E., Crimi P. – Predictive accuracy of late asthmatic reaction to *Dermatophagoides pteronyssinus*. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 78, 90-98.
10. Durham S.R. – Late asthmatic responses. *Respir. Med.*, 1990, 84, 263-28.
11. Formgren H., Lanner A., Linholm N., Lowhagen O., Dreborg S. – Effects of immunotherapy on specific and non specific sensitivity of the airways (Abstract). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 73, 140.
12. Friedman B.S., Bel E.H., Buntinx et al. – Oral leucotriene inhibition (MK-886) blocks allergen induced airway responses. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 147, 839-844.
13. D'Amato G., Liccardi G., Cicchitto G., Lobefalo G., Cazzola M. – A etiological diagnosis of bronchial asthma. *Eur. Respir. J.*, 1993, 3, 14, 431-433.
14. Grosclaude M., Balland S., Kofman J., Perrin-Fayolle M. – Study of the variations of specific and non specific bronchial reactivity induced by specific immunotherapy. Stockholm, European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 1985.
15. Josephs L.K., Gregg I., Holgate S.T. – Does non specific bronchial responsiveness indicate the severity of asthma? *Eur. Respir. J.*, 1990, 3, 220-227.
16. Kay A.B. – Asthma and inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87, 893-910.
17. Kelly C., Ward C., Stenton C.S., Bird G., Hendrick D.J., Walters E.H. – Number and activity of inflammatory cells in bronchoalveolar lavage fluid in asthma and their relation to airways responsiveness. *Thorax*, 1998, 43, 684-692.
18. Kopferschmitt Kubler M.C., Bigot H., Pauli G. – Allergen bronchial challenge tests : variability and reproductibility. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1987, 80, 730-740.
19. Kopferschmitt Kubler M.C., Pauli G. – Les tests de provocation spécifiques. *Rev. Pneumol. Clin.*, 1991, 47, 171-176.
20. Kopferschmitt Kubler M.C., Bessot J.C., Pauli G. – Place actuelle de la provocation bronchique spécifique dans l'asthme. In : Journées Parisiennes d'Allergie, 13-15 janvier 1994.
21. Lanner A., Dreborg S., Einarsson R., Kober A., Formgren H. – Immunotherapy response with a highly purified standardized mite *D-Farinae* preparation (Abstract). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 73, 141.
22. O'Byrne P.M., Dolovich J., Hargreave F.E. – Late asthmatic responses. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987, 136, 740-751.

23. Orehek J., Nicoli M.M., Delpierre S., Beaupre A. – Influence of the previous deep inspiration on the spirometric measurement of provoked bronchoconstriction in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1981, 123, 269-272.
24. O'Shaughnessy K.M., Wellings R., Gillies B., Fuller R.W. – Differential effects of fluticasone propionate on allergen evoked bronchoconstriction and increased urinary leucotriene E4 excretion. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 147, 1472-1476.
25. Pauli G., Bessot J.C., Thierry R., Lamensans A. – Correlation between skin tests inhalation tests and specific IgE in a study of 120 subjects allergic to house dust and *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Clin. Allergy*, 1977, 7, 337-346.
26. Ryan G., Dolovich M.B. *et al.* – Standardization of inhalation tests influence of nebulizer out put size and method of inhalation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1981, 67, 156-161.
27. Ryan G., Dolovich M.B. *et al.* – Two Techniques of aerosol generation and inhalation compared. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1981, 123, 195-199.
28. Spector S.L. – Allergen inhalation challenge procedures. In : *Provocative challenge procedures background and methodology*, pp. 293-339. New York, Futura, 1989.
29. Stevens W.J., Van Bever H.P. – Frequency and intensity of late asthmatic reactions after bronchial allergen challenge in asthma and rhinitis. *Allergy*, 1989, 44, 471-476.
30. Taylor I.K., O'Shaughnessy K.M., Choudry N.B., Adachi M., Palmer J.B.D., Fuller R.W. – A comparative study in atopic subjects with asthma of the effects of salmeterol and salbutamol on allergen induced bronchoconstriction, increase on airway reactivity and increase in urinary leucotriene E4 excretion. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 1992, 89, 575-583.
31. Tenabene A., Kopferschmitt Kubler M.C., Bessot J.C., Pauli G. – La réaction bronchique retardée ou non immédiate. *Rev. Fr. Allergol.*, 1990, 30, 103-110.
32. Turcotte H., Boulet L.P. – Perception of breathlessness during early and late asthmatic responses. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 148, 514-518.
33. Twentyman O.P., Sams V.R., Holgate S.T. – Albuterol and nedocromil sodium affect airway and leucocyte responses to allergen. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 147, 1425-1430.
34. Van Bever H.P., Bosmans J., De Clerck L.S., Stevens W.J. – Modification of the late asthmatic reaction by hyposensitization in asthmatic children allergic to house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) or grass pollen. *Allergy*, 1988, 43, 378-386.
35. Van Bever H.P., Stevens W.J. – Suppression of the late asthmatic reaction by hyposensitization in asthmatic children allergic to house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*). *Clinical and experimental allergy* 1989, 19, 399-404.
36. Van Bever H.P., Stevens W.J. – Evaluation of the late asthmatic reaction during immunotherapy and after stopping immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 86, 141-146.
37. Wever A.M.J., Wever Hess J. – Testing for inhalant allergy in asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 1993, 23, 976-981.
38. Wood-Baker R., Finnerty J.P., Holgate S.T. – Plasma and urinary histamine in allergen induced early and late phase asthmatic responses. *Eur. Respir. J.*, 1993, 6, 1138-1144.

