

ÉVOLUTION DE LA TOLÉRANCE BRONCHIQUE AU COURS DU TRAITEMENT DE DÉSENSIBILISATION A LA POUSSIÈRE

Par

G. PAULI, G. GUIARD, J.-Cl. BESSOT et P. OUDET
(Strasbourg)

L'efficacité des traitements de désensibilisation chez les asthmatiques allergiques est surtout appréciée par l'amélioration clinique subjective ressentie par les patients. Du point de vue immunologique, le dosage des anticorps bloquants, l'étude des réagines spécifiques, avant et après désensibilisation, sont encore des techniques de recherche, d'interprétation délicate. Les tests de provocation ventilatoire sont par contre d'un maniement facile ; leur répétition est aisée chez un même malade. Peuvent-ils nous apporter des renseignements utiles pour préciser de manière plus objective l'efficacité et la durée des traitements de désensibilisation ?

Des études antérieures ont été consacrées à l'évolution de la tolérance bronchique à des allergènes variés pour apprécier l'effet des traitements entrepris.

CITRON, en 1967 [2], présente les résultats des tests ventilatoires de contrôle pratiqués chez 19 polliniques, dont 14 ont été désensibilisés : le pourcentage de chutes du VEMS est abaissé chez tous les sujets désensibilisés, sauf 1. Au cours du même Symposium, BEGELOW et COLLEDAHL [11] rapportent 24 cas de sujets allergiques. Outre des allergiques aux pollens, ils étudient des sujets allergiques à la poussière de maison et aux squames de cheval. La notion de durée du traitement intervient, de plus quelques malades ne présentent aucune modification de leur tolérance bronchique après désensibilisation. Enfin, MACALLEN [8], étudiant l'efficacité de la désensibilisation aux pollens de graminées observe un parallélisme assez constant entre l'amélioration des symptômes et l'augmentation de la dose liminaire d'allergène au test de contrôle ; elle signale toutefois quelques exceptions.

Plus récemment, KJELL AAS [6], en étudiant ce problème chez les enfants, note d'importantes discordances entre l'effet clinique rapporté subjectivement et les modifications des tests de provocation.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Notre travail porte sur 40 asthmatiques allergiques à la poussière de maison, suivis régulièrement à la consultation du Pavillon Laennec, la durée de surveillance clinique n'excédant toutefois pas 5 années. Les tests ventilatoires ont été pratiqués

selon la méthode de Tiffeneau en faisant inhaler au malade des doses croissantes d'allergène. La solution de poussière au 1/100 ou au 1/200 de l'Institut Pasteur est dispersée par un générateur dont la pression de service est de 800 g/cm² ; l'aérosol est recueilli dans une cloche spirométrique. La quantité d'allergène inhalée est déterminée en µg.

Les répercussions ventilatoires sont appréciées par l'auscultation et l'enregistrement du VEMS sur un spirographe de Cara. La dose liminaire d'allergène est la plus petite dose capable de produire une chute du VEMS de 20 p. cent.

La dose liminaire d'allergène a été déterminée avant tout traitement de désensibilisation, puis au cours du traitement après des durées variables selon les malades : 5 ans étant le maximum et 6 mois le minimum. Certains malades ont eu deux tests de contrôle à une année d'intervalle.

Les 40 sujets étudiés ont un âge compris entre 8 et 58 ans, mais la plupart sont des asthmatiques jeunes : 22 ont moins de 25 ans. Il s'agit d'un lot de malades venant régulièrement à la consultation et il semble que certains sujets non améliorés se soient d'eux-mêmes exclus de cette consultation. L'opinion du médecin se basant sur l'amélioration subjective des patients qu'il suit, ne se fait donc pas à partir d'un groupe de malades pris au hasard.

Les malades chez lesquels l'indication d'une désensibilisation à la poussière est retenue, ont des tests cutanés positifs avec une papule de 10 mm à la concentration du 1/50 000 au moins. 8 autres malades ont été retenus avec tests cutanés positifs au 1/5 000 ; mais réagissant fortement au test de provocation ventilatoire.

Il s'agit d'asthmatiques purs avec crises paroxystiques typiques et intervalle libre. Dans 26 cas sur 40, d'autres réactions cutanées positives témoignent du contexte atopique (5 allergiques aux pollens, 13 allergiques aux plumes, 9 aux moisissures atmosphériques et 7 aux squames d'animaux). Dans la majorité des cas, l'asthme est de gravité moyenne : les malades présentant moins de 5 crises par mois et n'ayant jamais été traités par les corticoïdes au long cours. 14 malades avaient cependant une D.L.A.C. inférieure à 500 µg.

Le traitement de désensibilisation a comporté l'injection de doses croissantes d'allergène à raison d'une injection par semaine au début, puis tous les 15 jours et tous les mois. Les doses maxima atteintes étaient de 0,50 ml au 1/500. La durée totale de désensibilisation est variable : pour 8 malades, elle est supérieure à 4 ans, pour 3 malades, elle se situe entre 3 et 4 ans, pour 10 malades entre 2 et 3 ans, enfin 19 malades ont des traitements inférieurs à 2 ans.

L'amélioration clinique, l'évolution des tests cutanés et ventilatoires ont été étudiées pour chaque patient ; il nous a paru intéressant également de retenir le mode de désensibilisation et de relever en particulier la durée du traitement à dose maxima :

— du point de vue clinique, les modifications de la maladie ont été appréciées par le maintien ou la réduction de la fréquence des crises, par la nécessité de traitements symptomatiques ;

— les tests ventilatoires de contrôle ont été effectués dans les mêmes conditions que les tests initiaux, en exigeant une chute d'au moins 20 p. cent du VEMS. Mais cette méthode quantitative est soumise à des imprécisions, les valeurs déterminées ne pouvant être données qu'à quelques dizaines de µg près.

RÉSULTATS

Les résultats des tests ventilatoires de contrôle, pratiqués chez nos 40 asthmatiques, sont rapportés séparément selon la durée totale du traitement de désensibilisation :

LA DURÉE DU TRAITEMENT DE DÉSENSIBILISATION EST SUPÉRIEURE A 4 ANS POUR 8 MALADES. Les modifications de la dose liminaire d'allergène dans ce groupe de malades sont rapportées sur la figure 1. L'amélioration clinique est indiscutable chez 6 d'entre eux. Mais, chez 3 malades seulement, elle est objectivée par une augmentation nette de la dose liminaire d'allergène. Dans un cas, on observe également une négativation des tests cutanés. Dans les cas où l'évolution clinique concorde avec la modification de la tolérance bronchique, la concentration maximum au 1/500 a été administrée pendant au moins 3 années. Enfin, Monsieur NU..., dont la dose liminaire d'allergène reste basse (inférieure à 100 μ g), est un asthmatique grave où la DLAc est du même ordre de grandeur. Dans les observations de Monsieur GU... et de Monsieur KA... où l'on note une amélioration clinique, bien que la dose liminaire d'allergène ne se modifie pas, il existe une sensibilité à d'autres allergènes (moisissures et plumes).

LA DURÉE DU TRAITEMENT EST COMPRISE ENTRE 3 ET 4 ANNÉES POUR 3 MALADES (fig. 2). Dans 2 cas, on observe parallèlement à l'amélioration clinique une nette augmentation de la dose liminaire d'allergène. Celle-ci passe de 100 à 500 μ g pour une malade chez laquelle les tests cutanés diminuent d'intensité (sensibilité au 1/500 000 au début, test seulement positif au 1/5 000 après le traitement) ; pour le 2^e malade, la valeur de la dose liminaire d'allergène est doublée. Dans le 3^e cas, une dose liminaire d'allergène basse ne se modifie pas malgré un traitement prolongé au 1/500 et une amélioration clinique importante.

LA DURÉE DU TRAITEMENT DE DÉSENSIBILISATION EST COMPRISE ENTRE 2 ET 3 ANNÉES CHEZ 10 MALADES (fig. 3). 6 d'entre eux bénéficient d'une amélioration clinique très franche, les crises paroxystiques ayant disparu en l'absence de toute autre thérapeutique bronchodilatatrice. Dans 4 cas, on observe également une élévation de la dose liminaire d'allergène. Dans 1 cas, celle-ci reste inchangée. Dans un autre cas, elle est plus basse qu'initialement ; il ne s'agissait pourtant pas d'un asthme particulièrement sévère, la DLAc étant de 1 000 μ g au début du traitement.

Parmi les 4 cas où l'amélioration clinique est discutable, 2 sont des asthmes graves où le facteur infectieux apparaît prédominant. Les doses liminaires d'allergène sont restées inchangées deux fois et ont augmenté de manière appréciable dans les deux autres cas.

Les malades, pour lesquels le traitement de désensibilisation d'une durée de 2 à 3 années a entraîné une tolérance bronchique plus grande (6 cas), avaient, pour 4 d'entre eux, des traitements d'un an au moins à des doses maxima de 0,50 ml à la concentration du 1/500. Dans 2 cas, seule la concentration du 1/5 000 avait été atteinte. Dans cette série, on note également dans 4 cas une diminution d'intensité des tests cutanés.

ENFIN, DANS 19 CAS, LE TRAITEMENT DE DÉSENSIBILISATION AVAIT UNE DURÉE INFÉRIEURE A 2 ANNÉES (fig. 4). Environ 1/3 des malades n'ont pas observé de

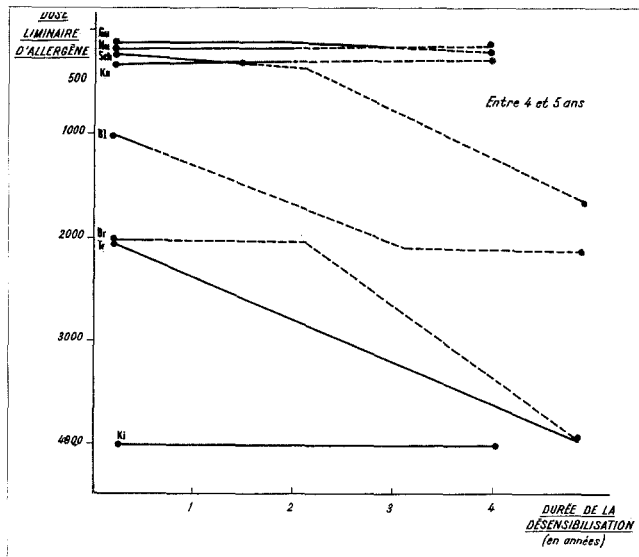


FIG. 1. — Evolution de la dose liminaire d'allergène chez 8 malades dont le traitement de désensibilisation est supérieur à 4 ans. Le trait en pointillé indique la durée du traitement à la concentration au 1/500.

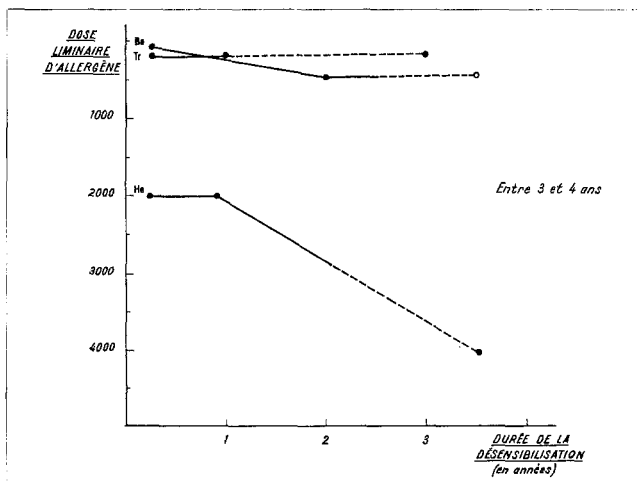


FIG. 2. — Evolution de la dose liminaire d'allergène chez 3 malades dont le traitement de désensibilisation est supérieur à 3 ans. Le trait en pointillé indique la durée du traitement à la concentration au 1/500.

DÉSENSIBILISATION A LA POUSSIÈRE

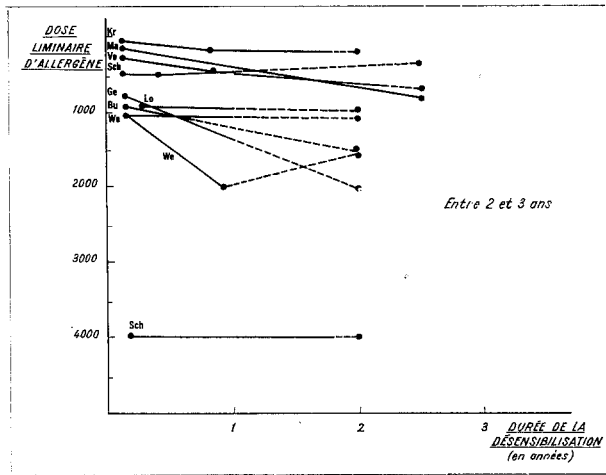


FIG. 3. — Evolution de la dose liminaire d'allergène chez 10 malades dont le traitement de désensibilisation est supérieur à 2 ans. Le trait en pointillé indique la durée du traitement à la concentration au 1/500.

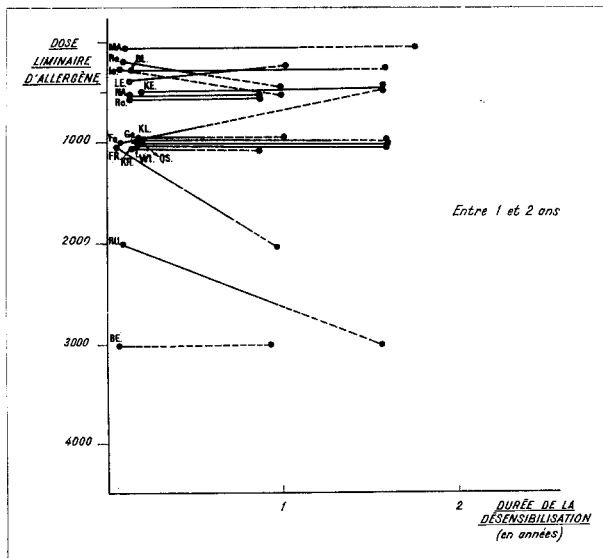


FIG. 4. — Evolution de la dose liminaire d'allergène chez 19 malades dont le traitement de désensibilisation a une durée inférieure à 2 ans. Le trait en pointillé indique la durée du traitement à la concentration au 1/500.

modification de leur symptomatologie. Il est probable que ce groupe de malades eût été plus important si l'on avait tenu compte des défections. Chez 12 malades, on notait une amélioration clinique franche. Dans 4 cas seulement, la dose liminaire d'allergène était plus élevée qu'avant tout traitement de désensibilisation : ce traitement avait atteint rapidement dans deux cas la concentration du 1/500.

Dans 5 cas, la valeur de la dose liminaire d'allergène est plus basse au test de contrôle : il ne s'agit pas d'asthmes particulièrement graves sauf dans un cas où le facteur infectieux est prédominant ; 3 de ces malades étaient polysensibilisés et seuls 2 d'entre eux n'étaient nullement améliorés.

Dans 10 cas sur 19, la dose liminaire d'allergène ne se modifie pas après un traitement de désensibilisation inférieur à 2 ans ; il s'agit de sujets parfois très sensibles à la poussière ou ayant des doses liminaires d'allergène plus élevées, de l'ordre de 1 000 μ g ; 6 d'entre eux ont indiscutablement des crises plus espacées.

COMMENTAIRES

Les critères objectifs de la désensibilisation spécifique s'orientent actuellement vers des méthodes immunologiques particulièrement intéressantes. Le test de provocation ventilatoire a l'avantage de reproduire en quelques minutes la maladie elle-même : il explore la sensibilité de l'organe-cible et ne contrôle pas seulement la capacité du sérum de l'asthmatique à réagir avec l'antigène responsable.

Nous rapporterons dans une première étape quelques résultats récents des méthodes immunologiques, puis nous discuterons la valeur des tests ventilatoires dans l'appréciation de l'efficacité des désensibilisations.

Une élévation du taux des anticorps bloquants au cours de l'immunothérapie des pollinoses a été observée par plusieurs auteurs au cours des désensibilisations au pollen de ragweed (OSLER, LICHTENSTEIN [7], MELAM et PATTERSON [9], SADAN [13]). En mesurant la libération d'histamine des leucocytes sensibilisés en présence d'un antigène donné, MELAM et coll. observent seulement après un traitement prolongé et l'administration de hautes doses d'allergène une baisse de l'activité histamino-libératrice. Cette même technique a été appliquée par MAY pour étudier en double-blind l'efficacité de la désensibilisation à la poussière chez des enfants : les données immunologiques n'apportent aucun support quant à l'opportunité des injections de poussière. En effet, après 2 années de traitement, 3 sujets seulement sur 21 ont une diminution de l'activité histamino-libératrice des leucocytes sensibilisés. Par contre, cet auteur observe un effet contraire, lorsque la désensibilisation est menée par des injections rapprochées de poussière très concentrée. Il suggère que l'importance de la réponse immunologique dépend plus de la dose totale injectée que de la durée des traitements.

Enfin, des dosages des gamma E globulines au cours des désensibilisations spécifiques des pollinoses ont été réalisés par JOHANSSON ; les résultats obtenus suggèrent que le taux des réagines s'élève dans un premier temps, puis s'abaisse à plus long terme.

Les difficultés d'interprétation des tests ventilatoires de contrôle au cours des désensibilisations sont liées à la complexité même de la maladie asthmatique : le

bronchospasme mesuré est l'expression finale d'une série de réactions en chaîne immunologiques et bio-chimiques. L'immunothérapie intervient dans la réaction antigène - cellule cible sensibilisée. Les travaux récents qui accordent plus de place à la théorie bêta, suggèrent qu'il existe chez tout asthmatique un état de facilitation entraînant une tendance à la constriction de la musculature lisse par déficit du tonus dilateur lié au blocage des bêta-récepteurs. La variabilité dans le temps de cette anomalie peut entraîner des modifications du seuil allergénique ventilatoire indépendant des effets de la désensibilisation.

Des études de la sensibilité bronchique à l'acétylcholine au cours de l'immunothérapie ont été pratiquées par CHAPTAL et JEAN : parmi 88 asthmatiques contrôlés, la DLAL s'est modifiée dans 54 cas, de manière favorable ou défavorable ; l'élévation du seuil à l'acétylcholine semblant être plus fréquente chez les malades cliniquement améliorés. Notre propre étude n'a pas comporté l'étude des modifications de la sensibilité cholinergique.

La comparaison avec les résultats d'autres auteurs souffre des différences dans les méthodes des test de provocation ventilatoire : tantôt c'est le pourcentage de chute du VEMS qui est mesuré pour une dose identique d'allergène administré au test initial et au test de contrôle ; tantôt on recherche la dose liminaire d'allergène qui provoque les mêmes modifications ventilatoires (même pourcentage de chute du VEMS ou d'augmentation des résistances bronchiques) au premier et au second test.

Les résultats rapportés par CITRON et MacALLEN dans l'asthme pollinique révèlent pratiquement toujours une élévation du seuil allergénique après traitement. COLLEDAHL [11] étudie des désensibilisations à la poussière de maison chez 10 sujets pendant une période variant entre 6 mois et 4 ans ; 8 malades sur 10 tolèrent des aérosols à des concentrations plus importantes lors du test de contrôle. Des conclusions différentes sont rapportées par CARTON et BAUDRY [1] et par DUBOIS de MONTREYNAUD [3], les seuils allergéniques s'abaissent pour certains malades. KJELL AAS [6] observe quelquefois des diminutions de la réactivité bronchique après 2 à 4 ans de traitement chez des sujets allergiques à la poussière de maison, mais non de manière régulière.

Nos résultats personnels nous suggèrent les conclusions suivantes :

— le traitement de désensibilisation à la poussière est accompagné, dans de rares cas, d'une diminution des réactions cutanées immédiates ;

— les résultats des tests de provocation ventilatoire sont variables : des malades améliorés n'ont pas d'élévation significative de leur seuil allergénique ; pour quelques exceptions, on observe même un abaissement de ce seuil. Quelques cas isolés ne sont pas améliorés cliniquement alors que leur DLAL est plus élevée ;

— les malades chez lesquels la désensibilisation ne s'accompagne pas d'une modification favorable de la tolérance bronchique à la poussière, sont souvent sensibles à d'autres allergènes : moisissures, plumes... ;

— l'amélioration clinique précède, chez les malades étudiés, l'augmentation de la DLAL. Celle-ci est surtout importante chez les asthmatiques ayant eu la dose maxima pendant une longue période (> 2 ans).

La diminution de la sensibilité bronchique allergénique semble dépendre des doses totales d'allergènes injectées. Les résultats de l'exploration fonctionnelle respiratoire ont surtout un intérêt pour déterminer la durée nécessaire des injections d'allergène, mais semblent moins probants pour préciser l'efficacité du traitement.

[Travail du Pavillon Laennec (Directeur :
P. OUDET), C.H.U., 67-Strasbourg].

RÉSUMÉ

Des tests ventilatoires de contrôle ont été pratiqués chez 40 asthmatiques, allergiques à a poussière de maison, désensibilisés et suivis cliniquement pendant une période variant de 6 mois à 5 ans ; 22 d'entre eux avaient moins de 25 ans. Dans les $\frac{2}{3}$ des cas, les malades avaient d'autres réactions cutanées positives, témoignant du contexte atopique. Les injections de désensibilisations étaient pratiquées toutes les semaines, puis tous les 15 jours, enfin tous les mois. La dose maxima atteinte est de 0,50 ml au 1/500.

Parmi les 17 malades améliorés cliniquement par le traitement et ayant atteint la concentration au 1/500 depuis plus de 1 an, 9 ont une augmentation très significative de la dose liminaire d'allergène, et 7 gardent le même seuil.

Les traitements dont la durée globale est supérieure à 3 ans ne s'accompagnent que rarement d'une réduction des tests cutanés, et l'amélioration clinique n'est pas toujours objectivée par une augmentation de la tolérance bronchique. Celle-ci est surtout nette chez les malades ayant eu la dose maxima pendant une longue période (plus que 2 ans).

Chez les malades dont le traitement global est inférieur à 2 ans le test ventilatoire de contrôle est souvent identique au test initial bien que certains soient améliorés cliniquement et aient atteint la concentration de 1/500.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF BRONCHIAL TOLERANCE DURING THERAPEUTIC DESENSITIZATION TO DUST

Follow-up ventilation tests were carried out in 40 asthmatics with an allergy to house dust, who were desensitized and clinically observed over periods ranging from 6 months to 5 years ; 22 of them were less than 25 years old. In $\frac{2}{3}$ of cases the patients showed other positive skin tests indicating an atopic constitution. The desensitizing injections were initially given weekly, then every 15 days and finally once a month. The maximum dose attained was 0,50 ml of 1/500.

Of 17 patients showing clinical improvement in response to treatment and attaining a concentration of 1/500 for over a year, 9 showed a significant increase in the liminal allergen dose ; in 7 it remained unchanged.

Treatment, generally lasting more than 3 years, rarely caused a reduction in skin reactions, and clinical improvement was not always verified by improved bronchial tolerance. This was always marked in patients who had received the maximum dose for periods exceeding 2 years.

In patients with less than 2 years of treatment, follow-up ventilation tests were often the same as the initial test, but some showed clinical improvement who had attained a concentration of 1/500.

BIBLIOGRAPHIE

1. CARTON J., BAUDRY M. — Les épreuves ventilatoires aux allergènes. Technique et interprétation. *Revue franç. Allerg.*, 1964, 4, 109-120.
2. CITRON K. M. — The uses of bronchial sensitivity tests. *Acta allerg. (Kbh.)*, 1967, 22, suppl. 8, 17-23.
3. DUBOIS de MONTREYNAUD J. M., FONDEVILLE HOULON D., GILARDI G., SAULT S. — Les examens fonctionnels de contrôle dans le traitement de l'asthme. *Bull. Actualité Thé.* 1965, 651-657.
4. FUCHS E., GRONEMEYER W. — The significance of the inhalatory pneumometry test in the indication and evaluation of specific desensitization. *Acta allerg. (Kbh.)*, 1967, 22, suppl. 8, 57-60.
5. JEAN R., BONNET H., TITAUT R., JARRIGE J. Cl. — Les explorations ventilatoires dans l'asthme de l'enfant. *Ann. Pédiat.*, 1969, 5, 1477-1482.
6. KJELL AAS. — Bronchial provocation tests in asthma. *Arch. Dis. Childh.*, 1970, 45, 221-227.
7. LICHTENSTEIN L. M., NORMAN P. S., WINKENWERDER W. L. — Clinical and in vitro studies on role of immunotherapy in ragweed hay fever. *Amer. J. Med.*, 1968, 44, 514.
8. MACALLEN M. K. — Bronchial sensitivity testing in asthma. *Thorax*, 1961, 16, 30.
9. MELAM H., PRUZANSKY J., PATTERSON R., SINGER S. — Clinical and immunologic studies of ragweed immunotherapy. *J. Allergy*, 1971, 47, 262-271.
10. NORMAN Ph. — A rational approach to desensitization. *J. Allergy*, 1969, 44.
11. PEGELOW K. O., COLLEDAHL H., RIPE E., SVANBORG N., SUNDBERG B., WERNER M. — Bronchial sensitivity before and during specific hyposensitization. *Acta allerg. (Kbh.)*, 1967, 22, suppl. 8, 47-56.
12. PRUZANSKY J. J., PATTERSON R. — Histamine release from leukocytes of hypersensitive individuals. II Reduced sensitivity of leukocytes after injection therapy. *J. Allergy*, 1967, 39, 44.
13. SADAN N., RHYNE M. B., MELLITS E. D. — Immunotherapy of pollinosis in children. *New Engl. J. Med.*, 1969, 280, 623.
14. TANIMOTO H., OKANO H. — The importance of inhalation tests in the etiological diagnosis of bronchial asthma and in the evaluation of the effects of specific hyposensitization treatment. *Congrès International d'Allergologie, Florence, oct. 1970.*
15. TIFFENEAU R. — *Examen pulmonaire de l'asthmatique : déductions diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques.* Paris, Masson, 1957, p. 245.
16. TIFFENEAU R. — Hypersensibilité allergénique pulmonaire de l'asthmatique. Mesure. Caractères. Causes. *J. franç. Méd. Chir. thor.*, 1957, 11, 142-159.