Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com
ScienceDirect
Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique xxx (2008) xxx–xxx
REVUE FRANÇAISE D'ALLERGOLOGIE ET D'IMMUNOLOGIE CLINIQUE
http://france.elsevier.com/direct/REVCLI/

Article original

Devenir des allergènes dans l'arbre respiratoire

What happens to allergens in the respiratory tract?

A. Casset [a,b], A. Purohit [a,b], F. de Blay [a,b,*]

[a] *Division asthme et allergologie, département de pneumologie, hôpitaux universitaires de Strasbourg, B.P. 426, 67091 Strasbourg, France*
[b] *EA 3771, unité de pneumologie générale, d'allergologie, d'asthmologie et de pathologie respiratoire de l'environnement, pôle de pathologie thoracique, université Louis-Pasteur, France*

Résumé

Le rôle des allergènes dans le déclenchement des symptômes bronchiques a toujours semblé profondément lié à leur capacité à pénétrer dans l'arbre respiratoire. L'intérêt pour les particules de grand diamètre s'est porté essentiellement sur l'étude de leur capacité à atteindre le poumon profond. La démonstration récente de la formation d'aérosols composés de particules inhalables associées aux allergènes de pollen conforte cette hypothèse. Cependant, le site exact de dépôt des allergènes lié à l'apparition des symptômes n'est pas connu. La réalisation d'études au moyen de tests de provocation bronchique (TPB) aux allergènes associés à des particules de tailles différentes a permis de mieux comprendre ces phénomènes physiopathologiques. Ainsi, le rôle des particules de grand diamètre pourrait être plus important que celui supposé jusqu'ici. En effet, les résultats obtenus suggéraient l'importance de ces particules et de leur dépôt proximal dans la réponse bronchique immédiate.
© 2008 Publié par Elsevier Masson SAS.

Abstract

The role of allergens as a trigger for bronchial symptoms has always appeared to be deeply linked to their ability to get into the respiratory tract. Interest in large diameter particles has focussed essentially on their capacity to reach the lower airways. The recent demonstration of the effect of aerosols of allergen-loaded pollen particles of a respirable size supports this hypothesis. Nevertheless, the exact site of allergen deposition leading to asthma symptoms is still not known. Studies carried out with allergen bronchial challenge tests using particles of different sizes have lead to a better understanding of the associated pathophysiological phenomena. Thus, the role of large-diameter particles could be more important than previously thought. Indeed, the results obtained provide support for the importance of these particles and their proximal deposition in the immediate bronchial response.
© 2008 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Taille de particule ; Allergènes ; Test de provocation bronchique

Keywords: Allergen; Pollen; Particle size; Asthma; Bronchial challenge test

Dans l'environnement aérien se trouvent un grand nombre d'allergènes de sources variées telles que les acariens, les blattes, les animaux domestiques (chat, chien…), les moisissures, les pollens… Les allergènes peuvent être associés à des particules de tailles diverses possédant chacune des comportements aériens distincts qui entraîneront des modes d'exposition par inhalation différents. Le rôle des allergènes dans le déclenchement des symptômes bronchiques a toujours semblé lié à leur capacité à pénétrer profondément dans l'arbre respiratoire. Mais le site exact de dépôt des allergènes lié à l'apparition des symptômes n'est pas connu et les particules de grand diamètre, avec un dépôt préférentiellement proximal, pourraient jouer un rôle plus important que celui supposé jusqu'ici.

1. Exposition aux aéroallergènes

1.1. Taille des particules associées aux allergènes

Tovey et al. ont montré que les allergènes d'acariens étaient associés à des particules de grand diamètre aérodynamique. En milieu domestique, 80 % des allergènes d'acariens du groupe 1, Der p 1, étaient portés par des particules de plus de 10 µm [1].

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : frederic.deblay@chru-strasbourg.fr (F. de Blay).

0335-7457/$ – see front matter © 2008 Publié par Elsevier Masson SAS.
doi:10.1016/j.allerg.2008.02.014

Pour citer cet article : Casset A, et al., Devenir des allergènes dans l'arbre respiratoire, Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique (2008), doi:10.1016/j.allerg.2008.02.014

Plus récemment, la même équipe a inventé un échantillonneur nasal qui a permis de visualiser que l'allergène Der p 1 pouvait être associé à des particules de diamètres et de formes très variés : particules de forme sphérique (45 %) mais aussi des fibres (11 %) ou des éclats (44 %) [2]. Une très faible quantité de Der p 1 était observée sur des particules de moins de 5 µm mais d'autres allergènes pouvaient leur être associés, comme Der p 2. En effet, une proportion non négligeable de Der p 2 (20,6 %) était portée par des particules d'un diamètre de 1,1 à 4,7 µm [3].

Comme pour les acariens, la majorité des allergènes de blattes est associée à des particules de plus de 10 µm (76–80 %). Quant aux animaux domestiques, les allergènes de chat sont portés par des particules aériennes dont 34 à 40 % ont un diamètre aérodynamique inférieur à 5 µm [4] tandis qu'environ 80 % des allergènes de chien sont associés à des particules de plus de 4,7 µm. Une grande variété d'espèces de moisissures caractérise l'environnement intérieur avec des spores de 2 à 10 µm de diamètre, mais majoritairement inférieur à 5 µm.

Dans l'environnement extérieur, les grains polliniques sont les premiers porteurs des allergènes de pollen. Leur diamètre peut varier de 10 à 100 µm, mais principalement de 20 à 30 µm. Récemment, des allergènes de pollen ont été identifiés dans des aérosols de particules micro et submicroniques. Ces particules, dont les diamètres variaient de 0,12 µm à 4,67 µm, étaient composées de débris cytoplasmiques et de différents organites tels que mitochondries, granules d'amidon, noyaux... [5].

1.2. Évaluation de la dose d'exposition

De très nombreuses études épidémiologiques ont évalué l'exposition aux différents pneumallergènes grâce au développement de méthodes immunoenzymatiques et à leur adaptation aux prélèvements aériens. Dans les années 1980, des valeurs seuil de sensibilisation et de déclenchement des symptômes, qui ne sont plus très utilisées, avaient été proposées, comme celle de 2 µg d'allergènes/g de poussières pour les acariens. Or avec le développement d'essais pour mesurer les allergènes majeurs se pose le problème de la standardisation des différentes méthodes afin de pouvoir comparer les expositions observées dans les études utilisant chacune leur propre méthodologie [6]. La nécessité de développer un référentiel s'est progressivement imposée. Ainsi, la validation de dosages Elisa pour la mesure des allergènes majeurs est l'un des objectifs du projet de standardisation européen CREATE (Development of certified reference materials for allergenic products and validation of methods for their quantification) qui est en cours de réalisation.

2. Évaluation du dépôt des allergènes dans l'arbre respiratoire

Les connaissances concernant les sites de dépôt des allergènes inhalés sont peu nombreuses. Leur comportement est souvent apparenté à celui de particules sphériques. Le devenir de ces particules inhalées dans l'arbre respiratoire repose sur trois phénomènes physiques qui sont l'impaction, la sédimentation et la diffusion. Au vu de ces mécanismes, il apparaît que le dépôt le plus faible concernera les particules d'un diamètre de 0,1 à 1 µm car ni l'impaction, ni la sédimentation, ni la diffusion ne sont très efficaces pour leurs déplacements. En revanche, pour les particules de plus grand diamètre (> 1 µm), le dépôt dû à la sédimentation ou à l'impaction est préférentiellement trachéobronchique. Pour les particules de plus petit diamètre (< 0,1 µm), les phénomènes de diffusion sont prédominants et entraîneront principalement un dépôt alvéolaire. La taille des particules détermine ainsi non seulement la localisation du dépôt, mais aussi la quantité de particules déposée [7]. En complément de ces mécanismes généraux physiques du dépôt, des expériences de scintigraphie pulmonaire ont permis de se focaliser sur l'analyse du dépôt d'une taille précise de particule. Ainsi, si les sites de dépôt des pollens sont principalement localisés dans les voies aériennes supérieures, il a été observé que des particules de plus de 10 µm pouvaient également pénétrer dans les voies plus profondes. De même, Svartengren et al. ont établi que des particules de téflon de grand diamètre (8,2 ; 11,5 et 13,7 µm) atteignaient les alvéoles dans une proportion de 4 à 15 % [8]. Ces études, en montrant que ces particules pouvaient atteindre les voies distales, confortaient l'idée que de cette capacité résultait le lien entre l'inhalation des allergènes et les symptômes bronchiques.

Mais, quel est le réel impact de l'inhalation des grosses particules sur la réponse bronchique ? Un allergène doit-il atteindre le poumon profond pour déclencher des symptômes ?

3. Évaluation de la réponse bronchique

Le site exact de dépôt des allergènes lié à l'apparition des symptômes n'est pas connu et les études réalisées avec des tests de provocation bronchique (TPB) aux allergènes associés à des tailles de particules différentes devraient aider à mieux comprendre ces phénomènes physiopathologiques. Lors des TPB à l'allergène, les particules inhalées ont généralement des diamètres qui varient de 1 à 5 µm. Il n'existe d'ailleurs aucune indication dans les recommandations internationales sur la taille des particules à utiliser. Depuis les travaux de Tiffeneau, menés dans les années 1940, peu d'équipes se sont intéressées à l'impact de la taille des particules sur la réponse bronchique. Pourtant, les caractéristiques aérodynamiques des particules portant les allergènes pourraient expliquer certaines différences entre les réponses bronchiques observées lors de TPB et celles observées dans des conditions réalistes. Notre équipe a ainsi montré, lors d'une étude avec des TPB aux allergènes de chat utilisant trois tailles de particules différentes (1,4 ; 4,8 et 10,3 µm) chez des sujets asthmatiques sensibilisés, que les doses d'allergène majeur de chat, Fel d 1, qui induisaient des symptômes étaient significativement plus faibles lors du TPB avec des particules de 10,3 µm (13,5 ng) qu'avec des particules de 1,4 µm (271 ng) [9]. Ces résultats ont été confirmés avec les allergènes d'acariens. La dose d'allergène majeur, Der p 1, provoquant les symptômes de la réponse immédiate était huit à neuf fois plus faible avec les grosses particules (9,7 µm) qu'avec les petites (1,1 µm) [10].

Pour citer cet article : Casset A, et al., Devenir des allergènes dans l'arbre respiratoire, Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique (2008), doi:10.1016/j.allerg.2008.02.014

Ces résultats semblaient suggérer que le rôle des particules de grand diamètre pourrait être plus important que celui supposé jusqu'ici et que leur implication dans la réponse immédiate pourrait être liée à leur capacité à se déposer au niveau proximal. Bien que la distribution des mastocytes dans les voies aériennes chez les sujets asthmatiques ne soit pas homogène, une densité cellulaire plus élevée a été observée dans les voies aériennes distales par comparaison avec les voies proximales, il est intéressant de noter que le degré de dégranulation de ces mastocytes était plus important dans les voies proximales que dans les voies distales de sujets asthmatiques décédés lors d'une crise [11]. Nos résultats semblaient également suggérer la nécessité d'atteindre le dépôt d'une certaine dose d'allergènes au niveau des voies aériennes proximales pour déclencher les symptômes, ce qui s'accordait aux observations obtenues par Ihre et al. Ces derniers avaient mis en évidence, par des tests de provocation successifs utilisant une dose unique et croissante d'allergènes, que la réponse bronchique retardée apparaissait isolée dans un premier temps chez les patients pour des doses faibles d'allergènes, puis que l'augmentation de la dose inhalée d'allergènes entraînait l'apparition d'une réponse bronchique immédiate en plus de la réponse tardive [12].

Si nos résultats ont suggéré l'importance des particules de grand diamètre dans la réponse bronchique immédiate cela n'exclut pas le rôle des particules de plus petit diamètre qui atteignent les voies distales. En effet, les petites voies aériennes sembleraient pouvoir être impliquées dans une réponse immédiate à l'allergène comme cela a été montré sur des coupes fines de poumon [13]. Bien qu'il soit difficile de dire dans quelle mesure ces résultats peuvent être directement extrapolés au sujet asthmatique, ce mécanisme pourrait faire partie de la réponse immédiate, éventuellement dans une moindre mesure. Dans notre modèle expérimental nous avions observé que l'utilisation d'un aérosol à dépôt principalement alvéolaire (1,1 μm) était associée à une réponse tardive de plus forte intensité tant sur le plan clinique (recours plus fréquent, et à des doses plus élevées, aux corticoïdes oraux) que sur le plan inflammatoire (augmentation locale et systémique d'IL-5), ce qui semblait suggérer que la réponse retardée serait plutôt localisée dans les voies aériennes périphériques [10].

4. Conclusion

Bien que les données sur les particules associées aux allergènes soient assez importantes, nous avons peu de connaissances sur le dépôt des allergènes en lien avec le déclenchement des symptômes bronchiques. Il semblerait que les particules de grand diamètre, associées à un dépôt proximal, jouent un rôle plus important dans la réponse bronchique à l'allergène que ce qui avait été suspecté.

De plus, l'influence de la taille des particules sur le pouvoir allergénique n'est pas connue, de même que la proportion des différents allergènes d'une même source sur une particule. Enfin, le rôle de chaque allergène dans le déclenchement des symptômes d'asthme reste à explorer. La réalisation de TPB avec des allergènes recombinants permettrait de définir si un allergène dit majeur en terme de réponse IgE est également un allergène majeur dans la réponse bronchique.

Références

[1] Tovey ER, Chapman MD, Wells CW, Platts-Mills TAE. The distribution of dust mite allergen in the houses of patients with asthma. Am Respir Dis 1981;124:630–5.
[2] De Lucca S, Sporik R, O'Meara T, Tovey ER. Mite allergen (Der p 1) is not only carried on mite feces. J Allergy Clin Immunol 1999;103:174–5.
[3] de Blay F, Heymann PW, Chapman MD, Platts-Mills TA. Airborne dust mite allergens: comparison of group II allergens with group I mite allergen and cat-allergen Fel d I. J Allergy Clin Immunol 1991;88: 919–26.
[4] Luczynska CM, Li Y, Chapman MD, Platts-Mills TA. Airborne concentrations and particle size distribution of allergen derived from domestic cats (*Felis domesticus*). Am Rev Respir Dis 1990;141:361–7.
[5] Taylor PE, Flagan RC, Valenta R, Glovsky MM. Release of allergens as respirable aerosols: a link between grass pollen and asthma. J Allergy Clin Immunol 2002;109:51–6.
[6] van Ree R. Indoor allergens: relevance of major allergen measurements and standardization. J Allergy Clin Immunol 2007;119:270–7.
[7] Heyder J, Gebhart J, Rudolf G, Schiller CF, Stahlhofen W. Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0,005–15 μm. J Aerosol Sci 1986;17:811–25.
[8] Svartengren M, Falk R, Linnman L, Philipson K, Camner P. Deposition of large particles in human lung. Exp Lung Res 1987;12:75–88.
[9] Lieutier-Colas F, Purohit A, Meyer P, Fabries JF, Kopferschmitt MC, Dessanges JF, et al. Bronchial challenge tests in patients with asthma sensitized to cats: the importance of large particles in the immediate response. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:1077–82.
[10] Casset A, Purohit A, Birba E, Chenard MP, Uring Lambert B, Bahram S, et al. Bronchial challenge test in asthmatics sensitized to mites: role of particle size in bronchial response. J Aerosol Med 2007;20:509–18.
[11] Carroll NG, Mutavdzic S, James AL. Distribution and degranulation of airway mast cells in normal and asthmatic subjects. Eur Respir J 2002;19: 879–85.
[12] Ihre E, Axelsson IGK, Zetterström O. Late asthmatic reactions and bronchial variability after challenge with low doses of allergen. Clin Allergy 1988;18:557–67.
[13] Wohlsen A, Martin C, Vollmer E, Branscheid D, Magnussen H, Becker W-M, et al. The early allergic response in small airways of human precision-cut lung slices. Eur Respir J 2003;21:1024–32.

Pour citer cet article : Casset A, et al., Devenir des allergènes dans l'arbre respiratoire, Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique (2008), doi:10.1016/j.allerg.2008.02.014