

Données récentes sur les allergènes

Importance de la taille des particules dans la réponse bronchique à l'allergène

The importance of particle size in the bronchial response to inhaled allergen

F. Lieutier-Colas, A. Purohit, G. Pauli, F. de Blay *

INSERM U425, Service de pneumologie, hôpital Lyautey, hôpitaux Universitaires de Strasbourg, BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France

Reçu le 10 octobre 2002 ; accepté le 14 octobre 2002

Résumé

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 observées entre les réponses bronchiques aux différents allergènes, entre les réponses provoquées lors de tests de provocations bronchiques (TPB) et en conditions réalistes. Nous avons pu montrer que la dose provocatrice de symptômes lors de TPB était 20 fois moins importante lorsque les allergènes de chat sont portés par des particules de 10,3 μm que par des particules de 1,4 μm . Ainsi, la réponse bronchique immédiate à l'allergène de chat serait localisée dans les voies aériennes proximales et devrait être étudiée lors de TPB utilisant des particules de diamètre aérodynamique de 10 μm .

© 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés

Abstract

Few teams have studied the effects of particle size on the bronchial response to inhaled allergen. Nonetheless, the aerodynamic characteristics of the particles carrying allergens may explain some of the differences observed between bronchial responses to different allergens, between responses during bronchial provocation tests (BPT) and to responses under realistic conditions. We have shown that the dose of allergen inducing symptoms in BPT is 20 times smaller when cat allergen is carried by particles measuring 10.3 μm in aerodynamic diameter than when carried by particles measuring only 1.4 μm . Accordingly, the immediate bronchial response to cat allergen appears to be localized in the proximal airways and should be studied in BPT with particles of 10 μm diameter.

© 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. All rights reserved

Mots clés : Provocation bronchique ; Taille de particules ; Allergènes du chat ; Fel d 1

Keywords: Bronchial challenge test; Particle size; Cat allergen; Fel d 1

1. Introduction

Le développement de techniques de prélèvements et d'analyses des allergènes dans l'air a permis de connaître le

comportement aérodynamique des principaux pneumallergènes. En 1981, Tovey et al. [1] furent les premiers à démontrer que plus de 80 % des allergènes aériens des acariens du groupe 1 étaient portés avec des particules de plus de 10 μm , et n'étaient mesurables que lors de perturbations importantes. Le comportement aérodynamique des allergènes de blattes serait comparable à celui des allergènes d'acariens : lors

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : frederic.dablay@chru-strasbourg.fr (F. de Blay)

d'une perturbation artificielle, 80 % des allergènes de *Blattella germanica* (Bla g 1 et Bla g 2) étaient associés avec des particules de plus de 10 µm [2]. À l'inverse, les allergènes de chat et de rat seraient portés en grande partie (40 % et 28 %, respectivement) par des petites particules inférieures à 5 µm [3–5]. Or, l'apparition de symptômes respiratoires chez les patients allergiques aux chats ou aux rats est très rapide lors de l'exposition à l'animal en question — 30 min dans 70 % des cas — [6] ; et on peut supposer que la rapidité des symptômes bronchiques aux allergènes de chat et de rat pourrait être due à une forte proportion de petites particules, qui pourraient pénétrer dans les voies aériennes distales. De plus, des études récentes ont montré que l'inflammation bronchique était plus sévère dans les petites voies aériennes que dans les voies proximales [7,8].

Par ailleurs, il a été montré que la dose d'allergène de chat nécessaire pour induire des symptômes lors d'un TPB classique (avec un nébuliseur produisant des particules de 3 à 5 µm) serait 5 à 300 fois plus importante que les doses nécessaires pour induire des symptômes dans des conditions réalistes [9–11]. Une explication possible de cette différence est l'absence de grosses particules (10 µm ou plus) durant un TPB standard. Alors que lors d'une exposition domestique, l'allergène de chat est inhalé sur une large gamme de tailles de particules, dont plus de 30 % sur des particules mesurant entre 6 et 20 µm [4,5].

Ainsi, la taille des particules portant les allergènes pourrait influencer la réponse bronchique à l'allergène de chat ; et il nous a semblé pertinent de comparer les réponses bronchiques à l'allergène de chat, allergène le plus fréquemment responsable d'asthme allergique après les acariens, au cours de tests de provocation bronchique (TPB) au chat utilisant des particules de taille différentes. D'autant plus que la taille des particules utilisée lors de TPB allergéniques n'a pas été validée depuis les travaux de Tiffeneau datant de 1946 [12] et que les recommandations internationales pour les TPB allergéniques et non spécifiques ne donnent aucune recommandation concernant la taille des particules à administrer [13,14].

En 1981, l'équipe de Cockcroft a publié la première étude examinant l'influence de la taille des particules sur la réponse bronchique à la métacholine inhalée [15]. Six nébuliseurs ont été testés (diamètre aérodynamique massique médian [DAMM] compris entre 1,3 et 3,6 µm), mais la taille des particules inhalées n'a pas modifié la réponse. Les différentes tailles testées étaient peut-être trop proches ; ou la réponse bronchique à la métacholine n'est-elle pas influencée par la taille des particules ? Depuis, aucune équipe n'a étudié l'impact de la taille des particules sur la réponse bronchique à un agent bronchoconstricteur non spécifique ou à un allergène. Nous discuterons dans cet article des résultats du premier travail expérimental dont l'objectif était de comparer les réponses bronchiques chez des asthmatiques modérés sensibilisés vis-à-vis du chat en fonction de la taille des gouttelet-

tes (1,4 ; 4,8 et 10,3 µm) portant l'allergène majeur du chat (Fel d 1)*³.

2. Faits expérimentaux

Dix-neuf patients ont été inclus et exposés en double insu lors de 3 TPBs au chat avec 3 nébuliseurs de taille de particules différentes dans un ordre randomisé (1,4 ; 4,8 et 10,3 µm). La PD20 en allergène de chat était de 441 ng de Fel d 1 avec le nébuliseur 1,4 µm ; 82 ng avec le nébuliseur 4,8 µm et 22,5 ng avec le nébuliseur 10,3 µm ($p = 0,00001$). Les résultats de l'échelle de Borg, utilisée pour l'évaluation de la dyspnée, à 6 h et du DEM 25-75 à 24 h étaient significativement plus élevés lors du TPB au chat porté par des particules de 1,4 µm.

3. Importance des grosses particules (10 µm) dans la réponse bronchique immédiate à l'allergène de chat

À l'aide d'un logiciel d'estimation de dépôt de particules dans les voies respiratoires « Devore » [16,17], nous avons estimé que 12,4 % de l'aérosol de 10,3 µm était déposé dans les voies aériennes distales. Cependant, les petites voies aériennes ne semblent pas être le site majeur de la réponse bronchique immédiate à l'allergène de chat : 30 fois plus de Fel d 1 y a été déposé avec l'aérosol de 1,4 µm par rapport à l'aérosol de 10,3 µm à la fin du TPB au chat, et 6 patients n'ont pas développé de réponse bronchique immédiate avec l'aérosol de 1,4 µm. Au contraire, tous les patients ont répondu immédiatement aux aérosols de 4,8 et 10,3 µm. D'après ces résultats, la dose induisant une réponse bronchique immédiate chez nos patients semble être la dose déposée dans les voies aériennes proximales. D'après le logiciel « Devore », la dose de Fel d 1 déposée dans les voies aériennes proximales nécessaire pour induire une réponse bronchique immédiate varie entre 2,6 et 7,8 ng, selon la taille des particules inhalées. Le rôle des voies aériennes centrales dans la réponse bronchodilatatrice a aussi été montré par Barnes et al. [18] : l'inhalation de salbutamol, traitement de référence pour réverser une réponse bronchique immédiate vis-à-vis d'un agent spécifique ou non spécifique, était plus efficace avec des grosses particules (3 et 6 µm), produisant une meilleure réponse clinique et une amélioration plus importante du VEMS, qu'avec des petites particules (1,5 µm).

Par ailleurs, la PD20 Fel d 1 lors des TPB au chat avec les grosses particules (22,5 ng Fel d 1 avec 10,3 µm DAMM) est plus proche de la dose de Fel d 1 provoquant des symptômes à la maison. L'exposition aérienne moyenne à l'allergène de chat dans 50 maisons abritant un chat à Strasbourg était de

*Lieutier-Colas F, Purohit A, Meyer P, Fabriès JF, Kopferschmitt MC, Dessanges JF, Pauli G, de Blay F. Bronchial challenge tests in asthmatics sensitized to cats: the importance of large particles in the immediate response. Soumis pour publication.

14 ng/m³ de Fel d 1 [19] ; et parmi nos 19 patients, le délai moyen avant apparition des symptômes bronchiques était de 30 min en présence d'un chat : ainsi, la dose provocatrice de symptômes bronchiques en conditions réelles serait de 4,2 ng de Fel d 1. Nos résultats diffèrent de manière importante d'études précédentes au cours desquelles la dose d'allergène de chat induisant des symptômes lors de TPB classiques était 5 à 300 fois plus importante [9,10]. Il nous semble donc que les grosses particules soient très importantes dans le développement d'une réponse bronchique immédiate. Des TPB avec un aérosol de particules portant l'allergène de chat d'un DAMM de 10,3 µm correspondent mieux à l'exposition domestique que des TPB classiques utilisant de plus petites particules.

4. Importance des petites particules (1 µm) dans la réponse tardive à l'allergène de chat

Au cours de notre travail, l'inhalation de particules de DAMM de 1,4 µm induisait une sensation de dyspnée plus marquée à 6 h, ainsi qu'une diminution du calibre des voies aériennes périphériques à 24 h. Bien que l'augmentation dans la sensation de dyspnée à 6 h soit relativement faible (7 %) avec les petites particules, elle semble cependant cliniquement pertinente : le coefficient de variation (CV) sur la mesure de la dyspnée par échelle visuelle analogue serait de 6 % [20,21], ce qui est proche de notre CV intrasujet (6,65 %). La réponse asthmatique retardée reconnue comme étant principalement médiée par les polynucléaires éosinophiles, nos résultats sont cohérents avec ceux de l'équipe de Hamid, selon lesquels les éosinophiles activés seraient en nombre plus important dans les petites que dans les grosses voies aériennes [8] ; ces éosinophiles induiraient un processus inflammatoire retardé dans les petites voies aériennes. De plus, l'inhalation par des cochons d'Inde d'un aérosol de petites particules (1,6 µm) portant du diphényl-méthane-4,4'-diisocyanate (MDI) a provoqué un recrutement plus important d'éosinophiles dans le tissu bronchique prélevé 24 h après l'inhalation, que la même provocation avec un aérosol de MDI sur de plus grosses particules (5,1 µm) [22].

5. Conclusion

L'étude de l'influence de la taille des particules sur la réponse bronchique à l'allergène présente un triple intérêt physiopathologique, diagnostique et thérapeutique. 1) En effet, à ce jour, nous ne savons toujours pas à quel niveau des voies aériennes se situe la réaction allergénique. D'après nos résultats, la réponse bronchique immédiate à l'allergène de chat serait localisée dans les voies aériennes proximales. Existe-t-il des différences de localisation selon l'allergène inhalé ? 2) Sur le plan diagnostique, la réponse bronchique immédiate chez les patients asthmatiques allergiques au chat devra être étudiée lors de TPB utilisant des grosses particules

(10,3 µm). Il serait intéressant de comparer les réponses bronchiques aux allergènes d'acariens ou de blattes selon la taille des particules inhalées ; le comportement aérodynamique de ces allergènes étant différent de celui de l'allergène de chat. 3) Dans le futur, il pourrait être envisagé d'administrer les médicaments antiasthmatiques bronchodilatateurs par nébulisation de grosses particules (10 µm de DAMM) et les corticoïdes inhalés sur des petites particules (1 µm de DAMM).

Références

- [1] Tovey ER, Chapman MD, Wells CW, Platts-Mills T. The distribution of dust mite allergen in the houses of patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:630–5.
- [2] de Blay F, Sanchez J, Hedelin G, et al. Dust and airborne exposure to allergens derived from cockroach (*Blattella germanica*) in low public housing of Strasbourg (France). *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:107–12.
- [3] Platts-Mills T, Heyman P, Longbottom J, Wilkins S. Airborne allergens associated with asthma: particle size carrying dust mite and rat allergens measured with a cascade impactor. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:781–91.
- [4] Luczynska CM, Li Y, Chapman MD, Platts-Mills T. Airborne concentrations and particle size distribution of allergen derived from domestic cats (*Felis domesticus*). *Am Rev Respir Dis* 1990;141:361–7.
- [5] de Blay F, Chapman M, Platts-Mills T. Airborne cat allergen (Fel d 1): Environmental control with the cat in situ. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1334–9.
- [6] Colas F, Hedelin G, Kopferschmitt MC, Frossard N, Pauli G, de Blay F. Prevalence of asthma, rhinitis and conjunctivitis among workers handling rats in research settings. *Eur Respir J* 1998;12:28S 31s.
- [7] Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, et al. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1505–10.
- [8] Hamid Q, Song Y, Kotsimbos T, Minshall E, Bai T, Hegele R, Hogg J. Respiratory pathophysiologic responses. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:44–51.
- [9] Van Metre T, Marsh D, Adkinson N, Fish J, Kagey-Sobotka A, Norman P, Radden E, Rosenberg G. Dose of cat (*Felis domesticus*) allergen 1 (Fel d 1) that induces asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:62–75.
- [10] Lewis J, Wentz P, Swanson M, Reed C. Immunochemical assay of airborne cat allergen: Value in assessing variability of allergen shedding and evaluating human bronchial response. *Aerobiologia* 1990;6:193–6.
- [11] de Blay F, Kopferschmitt MC, Griess P, Frey F, Linder J, Mahr L, Vérot A, Pauli G. Comparison between Fel d 1 levels provoking respiratory symptoms at home and during bronchial challenge tests. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:A262.
- [12] Tiffeneau R. Les aérosols pharmacodynamiques. *Progrès Méd* 1946;19:1–12.
- [13] Sterck PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, Juniper EF, Malo JL. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Respir J* 1993;6(suppl. 16):53–83.
- [14] Melillo G, Bonini S, Cocco G, Davies RJ, de Monchy J, Frolund L, Pelikan Z. Provocation tests with allergens. *Allergy* 1997;52(suppl. 35):5–36.
- [15] Ryan G, Dolovich M, Obminski G, Cockcroft D, Juniper E, Hargreave FE, Newhouse MT. Standardization of inhalation provocation tests: Influence of nebulizer output, particle size, and method of inhalation. *J Allergy Clin Immunol* 1981;67:156–61.

- [16] Heyder J, Gebhart J, Rudolf G, Schiller F, 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.
- [17] Fabriès JF. Calculation of the physical characteristics of deposited particles in the respiratory airways. *J Aerosol Med* 1993;6: A22.
- [18] Usmani OS, Barnes P, Biddiscombe M. Effects of beta2-agonists as a function of particle size. *J Aerosol Med* 2001;14(3):382.
- [19] Casel S, Lieutier F, Spirlet F, Gries P, Ott M, Pauli G, de Blay F. Comparison of airborne Fel d 1 levels in dwellings of atopic, non-atopic and cat-allergic patients with cats and in houses without cats. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:A30s.
- [20] Mador J, Kufel T. Reproducibility of visual analog scale measurements of dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Disease* 1992;146:82–7.
- [21] Mador J, Rodis A, Magalang U. Reproducibility of Borg scale measurements of dyspnea during exercise in patients with COPD. *Chest* 1995;107:1590–997.
- [22] Pauluhn J, Thiel A, Emura M, Mohr U. Respiratory sensitization to diphenyl-methane-4,4'-diisocyanate (MDI) in guinea pigs: Impact of particle size on induction and elicitation of response. *Toxicol Sci* 2000;56:105–13.