VALIDATION TECHNIQUE DE LA CHAMBRE D'EXPOSITION ENVIRONNEMENTALE DE STRASBOURG (ALYATEC®)

N. Domis*[1], I. Choual[1], C. Radu[1,2], N. Khayath[2], N. Beck[1], L. Vecellio[3], F. de Blay[1,2]

ALYATEC® - Biocluster des Haras 23 rue des Glacières 67000 Strasbourg, France
[2] Pôle de Pathologies Thoraciques, Service de pneumologie – Hôpitaux Universitaires, Strasbourg, France
[3] Université François Rabelais, 37020 Tours Cedex, Tours, France
*Courriel de l'orateur : nathalie.domis@alyatec.com

TECHNICAL QUALIFICATION OF THE ENVIRONMENTAL EXPOSURE CHAMBER OF STRASBOURG (ALYATEC®)

ABSTRACT

The Environmental Exposure Chamber (EEC) of Strasbourg (ALYATEC®) allows to have a strict control of environmental parameters (temperature, relative humidity, ventilation rate) as well as number, size particles and allergens concentration. It has been validated with different concentrations of Der p1 allergen and has shown an excellent reproducibility for these different environmental parameters. The intra and inter-assay CV of the Der p1 airborne concentration were lower than 30% and much better than the one obtained in other EEC chambers.

VALIDATION TECHNIQUE DE LA CHAMBRE D'EXPOSITION ENVIRONNEMENTALE DE STRASBOURG (ALYATEC®)

RESUME

La Chambre d'exposition Environnementale (CEE) de Strasbourg (ALYATEC®) permet d'avoir un contrôle strict des paramètres environnementaux (température, humidité relative et flux d'air) ainsi que de la taille, du nombre de particules et de la concentration aérienne d'allergène. Elle a été validée avec différentes concentrations d'allergène Der p1 et a montré une excellente reproductibilité pour ces différents paramètres environnementaux. Les coefficients de variation (CV) intra-essai et inter-essai de la concentration aérienne de Der p1 sont inférieurs à 30% et bien meilleur que ceux des autres chambres.

KEYWORDS: Environmental Exposure Chamber, aérosol, allergens / **MOTS-CLES :** Chambre d'exposition environnementale, aérosol, allergènes

1. CONTEXTE

Pour réaliser des études cliniques relatives à l'allergie ou pour évaluer l'efficacité de nouveaux médicaments dans l'asthme, la rhinite et la conjonctivite, il est indispensable d'observer la réaction de patients allergiques lorsqu'ils se retrouvent exposés aux allergènes naturels (Devillier et al. 2011).

Pour pouvoir s'affranchir des nombreux paramètres observés en milieu naturel, fluctuant de façon difficilement contrôlable, on a développé dans l'art antérieur des dispositifs appelés chambres d'exposition aux allergènes ou CEE (Day and Briscoe, 1999) et (Day et al., 2006).

Les chambres d'exposition aux allergènes de l'art antérieur, ne permettent pas de garantir l'obtention d'une atmosphère d'inhalation homogène dans toute la salle d'exposition et avec une concentration en allergènes prédéfinie, contrôlée et sensiblement constante. Elles ne permettent pas de régler la quantité d'allergènes inhalés par un patient pendant son exposition et de s'assurer que tous les patients présents dans la salle d'exposition inhalent la même quantité d'allergènes quelle que soit leur position dans la salle d'exposition (Hohfeld et al., 2010; Krug et al. 2003).
Or l'obtention de ces objectifs est une condition indispensable pour pouvoir garantir la reproductibilité des résultats mesurés et pouvoir valablement comparer les effets de l'exposition aux allergènes sur les différents patients ou d'une séance à l'autre.

Il existe donc un besoin réel pour un procédé qui permette d'atteindre de tels objectifs dans une chambre d'exposition. C'est précisément ce qu'a développé ALYATEC en proposant un procédé qui permet de générer, dans une salle d'exposition aux allergènes destinée à accueillir des patients, une atmosphère d'inhalation dont la teneur en allergènes et la taille de ces allergènes sont homogènes dans toute la salle, stables pendant toute la durée de l'exposition, contrôlées et correspondent aux valeurs préalablement choisies.

DOI : 10.25576/ASFERA-CFA2018-12579

Le procédé d'ALYATEC permet de façon complètement inédite dans l'art antérieur, de maîtriser et de contrôler l'exposition aux allergènes à laquelle seront soumis les patients présents dans la salle d'exposition, tant au niveau de la diffusion des allergènes, c'est-à-dire de la concentration en allergènes de l'air brassé dans la salle d'exposition, qu'au niveau du profil de ces allergènes, c'est-à-dire de la répartition en taille des particules d'allergènes diffusées exprimée en MMAD (« Mass Median Aerodynamic diameter » en anglais).

2. OBJECTIF

L'objectif de cette étude est de valider les différents paramètres d'exposition avec l'allergène Der p1, dans la Chambre d'Exposition Environnementale ALYATEC® de Strasbourg en suivant les recommandations techniques de la Task Force sur les chambres d'exposition (Pfaar et al. 2017).

3. MATERIEL ET METHODE

La CEE de Strasbourg est localisée au sein du Nouvel Hôpital Universitaire de Strasbourg à moins de 5 minutes d'un service de réanimation. La salle d'exposition fait 147 m3 et peut accueillir 20 personnes.

Une des caractéristiques de cette CEE est le contrôle strict des paramètres environnementaux (température, humidité relative et flux d'air) ainsi que la taille, le nombre de particules et la concentration aérienne d'allergène (Tableau 1).

Tableau 1. Contrôle de paramètres environnementaux dans la salle d'exposition

N = 79	Taux renouvellement d'air (/h)	Température (°C)	Humidité relative (%)
Moyenne	7.23	21.5	48,1
SD	0.6	0.6	4,8
Min	6.3	20.4	31.6
Max	9.5	24,5	52.6
CV (%)	8,6	2,6	9,9

Des extraits de l'allergène majeur d'acariens Der p1 (ALK® et/ou Stallergènes®) ont été nébulisés (SinapTec®, France) et la concentration aérienne de Der p1 mesurée à l'aide de 5 filtres collecteurs par technique ELISA (Indoor Biotechnology® Charlottesville, USA).

Le nombre et la taille des particules ont été mesurés en continu durant la nébulisation à l'aide de 10 compteurs de particules distribués au sein de la pièce d'exposition (LightHouse, CA, USA). Le processus de nettoyage du dispositif était également contrôlé et validé. (Figure1, et Tableau 2

Figure 1 : Nombre de particules mesurées à l'aide de 10 compteurs de particules répartis dans la salle d'exposition

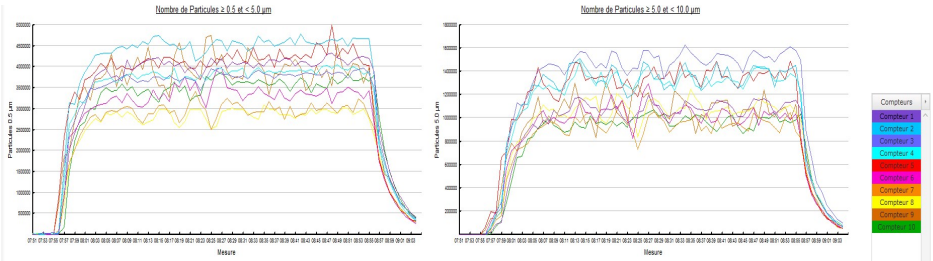

Tableau 2. Moyenne du nombre de particules en fonction de leur taille

n = 35	Nombre de particules	
	≥ 0.5 µm et < 5.0 µm *	≥ 0.5 µm et < 5.0 µm*
Moyenne	3977109	1241960
SD	453971	134313
CV	**11.4**	**10.8**

DOI : 10.25576/ASFERA-CFA2018-12579

4. RESULTATS

La reproductibilité était excellente pour la température, l'humidité relative et le taux de renouvellement d'air dans la salle d'exposition (Tableau 1). Trois concentrations de Der p1 ont été nébulisées (n=45). Pour ces trois concentrations, le coefficient de variation (CV) intra-essai de la concentration aérienne de Der p1 était de 26,1± 1.3%, le CV inter-essai de moins de 30% (Tableau 3).

Tableau 3: Concentrations de Der p1 ng/m3 (n=75) mesurées à l'aide de 5 filtres répartis dans la salle d'exposition.

Dose (ng/m3) N=25	CV Intra-essai (%)	CV Inter-essai (%)
A	21.7	25.5
B	28.2	24.2
C	28.4	31.2
Total (n=75)*	26.1	27 (±3.7)

Pour les particules de 0.5-5 et de 5-10 µm, le CV inter-essai était de 11,4 et 10,8%, respectivement (n=35). Le diamètre aérodynamique médian massique cible des particules nébulisées était de ± 0.27 avec un CV de 2.2% (n=10).
Dix minutes après la fin de l'exposition (n=9), la concentration de Der p1 mesurée était nulle ainsi que les COV mesurés dans la salle d'exposition ainsi que dans les pièces adjacentes (n=10).

5. CONCLUSION

Cette standardisation particulièrement rigoureuse a permis une reproductibilité de l'exposition allergénique dans la chambre ALYATEC avec un coefficient de variation inter-essai de moins 30%, alors que le CV inter-essai varie de 50 à 70% dans les autres chambres (Devillier et al. 2011).

La CEE de Strasbourg (ALYATEC®) est une chambre d'exposition de deuxième génération permettant un contrôle optimal et reproductible de l'exposition allergénique et non allergénique. Sa localisation à moins de 5 minutes d'un service de réanimation en fait un outil sûr en particulier pour la recherche clinique dans l'asthme.

6. REFERENCES

Day, J.H., and Briscoe, M.P. (1999). Environmental exposure unit: a system to test anti-allergic treatment. Ann. Allergy. Asthma. Immunol. 83, 83–93.

Day, J.H., Horak, F., Briscoe, M.P., Canonica, G.W., Fineman, S.M., Krug, N., Leynadier, F., Lieberman, P., Quirce, S., Takenaka, H., et al. (2006). The role of allergen challenge chambers in the evaluation of anti-allergic medication: an international consensus paper. Clin. Exp. Allergy Rev. *6*, 31–59.

Devillier, P., Le Gall M. , and Horak F. (2011) The allergen challenge chamber: a valuable tool for optimizing the clinical development of pollen immunotherapy. Allergy, 66(2): 163-9.

Hohlfeld, J.M., Holland-Letz, T., Larbig, M., Lavae-Mokhtari, M., Wierenga, E., Kapsenberg, M., van Ree, R., Krug, N., and Bufe, A. (2010). Diagnostic value of outcome measures following allergen exposure in an environmental challenge chamber compared with natural conditions. Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol. 40, 998–1006.

Krug N, Hohlfeld JM, Larbig M, Buckendahl A, Badorrek P, Geldmacher H, et al. (2003). Validation of an environmental exposure unit for controlled human inhalation studies with grass pollen in patients with seasonal allergic rhinitis. Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.33(12):1667-74.

Pfaar O, Calderon MA, Andrews CP, Angjeli E, Bergmann KC, Bønløkke JH, et al. Allergen exposure chambers: harmonizing current concepts and projecting the needs for the future - an EAACI Position Paper. Allergy. juill 2017;72(7):1035-42

DOI : 10.25576/ASFERA-CFA2018-12579