

I. Choual, C. Radu, N. Khayath, N. Beck, F. Schoettel, A. Jacob, N. Domis, F. de Blay^{1,2} (2018), Validation clinique de la Chambre d'Exposition Environnementale de Strasbourg (ALYATEC®), chez des sujets asthmatiques allergiques aux acariens
Congrès Français sur les Aérosols 2018, Paris

VALIDATION CLINIQUE DE LA CHAMBRE D'EXPOSITION ENVIRONNEMENTALE DE STRASBOURG (ALYATEC®) CHEZ DES SUJETS ASTHMATIQUES ALLERGIQUES AUX ACARIENS

I. Choual^{*1}, C. Radu^{1,2}, N. Khayath², N. Beck¹, F. Schoettel¹, A. Jacob¹, N. Domis¹, 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

*Courriel de l'orateur : ibrahim.choual@alyatec.com

CLINICAL VALIDATION OF THE ENVIRONMENTAL EXPOSURE CHAMBER OF STRASBOURG (ALYATEC®) WITH MITE IN ASTHMATIC SUBJECTS

ABSTRACT

The clinical validation of the Environmental Exposure Chamber (EEC) of Strasbourg (ALYATEC®) with mite in asthmatic subjects allergic to mite has demonstrated clinical effect of exposure. Early and late phase reaction in more than 60% of subjects have been observed with the concentrations of Der p1 tested. Specificity of exposure has also been verified. Efficacy of anti-asthmatic drugs can be evaluated in this model through its capacity to block late phase reaction.

VALIDATION CLINIQUE DE LA CHAMBRE D'EXPOSITION ENVIRONNEMENTALE DE STRASBOURG (ALYATEC®) CHEZ SUJETS ASTHMATIQUES ALLERGIQUES AUX ACARIENS

RESUME

La validation clinique de la chambre d'exposition de Strasbourg avec les allergènes d'acariens nous a permis de démontrer l'effet clinique de l'exposition avec des sujets asthmatiques allergiques aux acariens. Une réponse bronchique immédiate et retardée a été observée chez plus de 60% des sujets avec les concentrations d'allergènes Derp1 testées. La spécificité a également été vérifiée. L'efficacité des médicaments anti-asthmatiques pourrait être testée dans ce modèles, par leur capacité à bloquer la réponse bronchique retardée.

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

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.

I. Choual, C. Radu, N. Khayath, N. Beck, F. Schoettel, A. Jacob, N. Domis, F. de Blay^{1,2} (2018), Validation clinique de la Chambre d'Exposition Environnementale de Strasbourg (ALYATEC®), chez des sujets asthmatiques allergiques aux acariens

Congrès Français sur les Aérosols 2018, Paris

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

Comme l'a recommandé récemment le groupe de travail sur les chambres d'exposition environnementale (CEE), les expositions allergéniques et non allergéniques doivent être mieux contrôlées. (Pfaar et al. 2017). C'est l'un des atouts de la nouvelle CEE de Strasbourg. Celle-ci 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.

L'objectif de cette étude est de valider la CEE de Strasbourg en déterminant la concentration aérienne de Der p1 qui induit 60% de réactions bronchiques immédiates (RI) et/ou retardées (RR) chez des sujets asthmatiques allergiques aux acariens.

Une réponse bronchique immédiate est définie par une diminution du VEMS d'au moins 20% survenant dans les minutes qui suivent le contact avec l'allergène et jusqu'à 3 heures après le début de l'exposition.

Une réponse bronchique retardée est définie par une diminution d'au moins 15% du VEMS ou 20% du DEP dans les 3 heures à 6 heures après l'exposition. Le VEMS est une variable continue mesurée pendant et après l'exposition. Le DEP est une variable continue. Il est mesuré par le sujet, après avoir quitté le site Alyatec.

3. MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude mono centrique, randomisée, chassée croisée, en double aveugle (Figure 1).

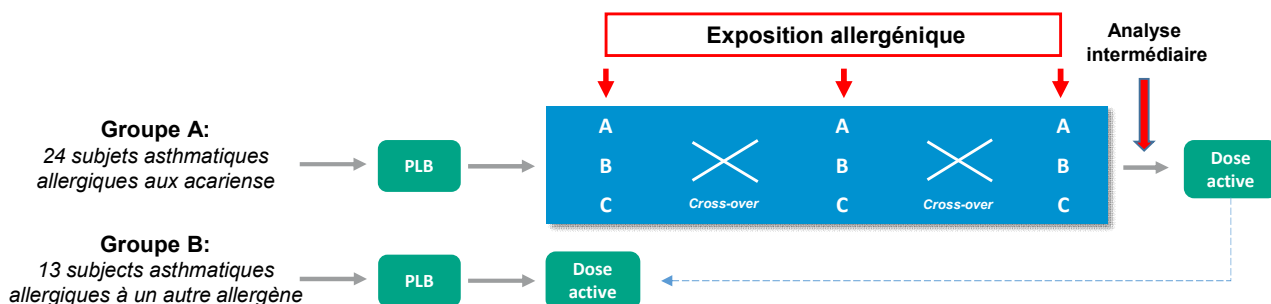
44 patients asthmatiques (GINA 1) divisés en 2 groupes:

- groupe A: 24 patients asthmatiques, associé à une rhinite et/ou une conjonctivite allergiques aux acariens;
- groupe B: 20 patients asthmatiques, associé à une rhinite et/ou une conjonctivite allergique, non sensibilisés aux acariens.

Tous les patients ont d'abord été exposés au placebo, en simple aveugle lors de l'exposition 1. Le groupe A a ensuite été exposé de façon aléatoire à 3 concentrations aériennes de Der p 1: A, B et C ng /m³ (n= 45). Le nombre de particules aériennes ainsi que leur taille ont également été enregistrés en continu pendant l'exposition.

Le Groupe B a été exposé au placebo en simple aveugle lors de l'exposition 1, puis après un intervalle de 7 jours, à la concentration d'allergènes d'acariens correspondant à la dose ayant permis d'atteindre l'objectif principal. La première exposition (placebo) a permis de vérifier l'absence de diminution non spécifique du VEMS (Volume Expiratoire Maximum minute).

Figure 1. Design de l'étude



La métrologie a également été vérifiée par la mesure en continu du nombre de particules et du diamètre aérodynamique des particules portant les allergènes à l'aide de compteurs de particules disposés dans la

I. Choual, C. Radu, N. Khayath, N. Beck, F. Schoettel, A. Jacob, N. Domis, F. de Blay^{1,2} (2018), Validation clinique de la Chambre d'Exposition Environnementale de Strasbourg (ALYATEC®), chez des sujets asthmatiques allergiques aux acariens
 Congrès Français sur les Aérosols 2018, Paris
 salle d'exposition au niveau des fauteuils. Les cassettes de collection des aérosols munies de filtres en fibre de verre ont permis de déterminer la quantité d'allergènes pendant la nébulisation, suite à un test Elisa.

4. RESULTATS

L'âge moyen des sujets était de 28,2 ans ($\pm 7,2$). Pour les 3 concentrations aériennes de Der p1, nous avons obtenu plus de 60% de réponses immédiates et retardées (Tableau 1). Le temps moyen nécessaire pour obtenir une réaction immédiate était de $78,6 \pm 56$ minutes (n=69) et de $304,2 \pm 115$ minutes pour la réponse retardée (n=44). La dose B a permis d'obtenir 100% de RI ou RR chez les sujets.

Tableau 1: Fréquence des réponses immédiates et retardées

N =24	Fréquence RI (%)	Fréquence RR (%)
Dose A	79	67
Dose B	84	74
Dose C	88	67

La chute moyenne du VEMS lors d'une RI était de 24.53% et de 18.90 % lors d'une RR (Tableau 2).

Tableau 2: Chute moyenne et maximale du VEMS

	Chute moyenne du VEMS lors de la RI (%)	Chute maximale du VEMS lors de la RI (%)	Chute moyenne du VEMS lors de la RR (%)	Chute maximale du VEMS lors de la RR (%)
Dose A N=24	- 24,33	-28,12	- 16,01	- 18,44
Dose B N=23	- 24,28	- 32,25	- 16,23	- 18,33
Dose C N=24	- 25,54	- 34,16	- 17,33	- 18,25

Aucun évènement indésirable grave n'a été observé dans cette étude. Aucun patient du groupe B n'a réagi lors de l'exposition.

5. CONCLUSION

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. Nous avons validé la CEE de Strasbourg (ALYATEC®) chez des sujets asthmatiques allergiques aux acariens et vérifié sa spécificité. Plus de 60% de nos patients sélectionnés avait une réponse retardée. Ceci représente un intérêt pour le développement futur de nouvelles molécules 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.

I. Choual, C. Radu, N. Khayath, N. Beck, F. Schoettel, A. Jacob, N. Domis, F. de Blay^{1,2} (2018), Validation clinique de la Chambre d'Exposition Environnementale de Strasbourg (ALYATEC®), chez des sujets asthmatiques allergiques aux acariens

Congrès Français sur les Aérosols 2018, Paris

Devallier, 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., Lavee-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