

# **Comment l'allergie doit-elle être prise en compte dans le traitement de l'asthme de l'enfant ?**

**Antoine Deschildre**

**Pneumologie et allergologie pédiatriques**

**CHRU de Lille**

# Conflits d'intérêt

- Activités de conseil et interventions ponctuelles :
  - Novartis
  - MSD
  - TEVA
  - GSK

# Prendre en compte l'allergie :

8e Congrès Francophone d'Allergologie

- L'asthme de l'enfant est allergique (> 80%)
- Asthme = maladie inflammatoire de la bronche
- Pierre angulaire des recommandations = CSI
- Pourtant .... :
  - Sensibilisation = risque de persistance
  - Comorbidité allergique = risque de non contrôle
  - Asthme sévère = allergies multiples /alimentaires
  - Les corticoïdes inhalés ne contrôlent pas tout!
- Tt de l'allergie : comment? quels résultats?
  - ➔ Environnement
  - ➔ Immunothérapie
  - ➔ Traitement par anti-IgE

**1. Pourquoi? - 2. Comment?**

A. Deschildre (Lille)

# 2. Sensibilisation allergique : facteur de persistance de l'asthme du nourrisson. Cohorte MACS, Melbourne, Lodge JACI 2012

Nouveaux nés issus de parents + maladie allergique suivis jusque 12 ans

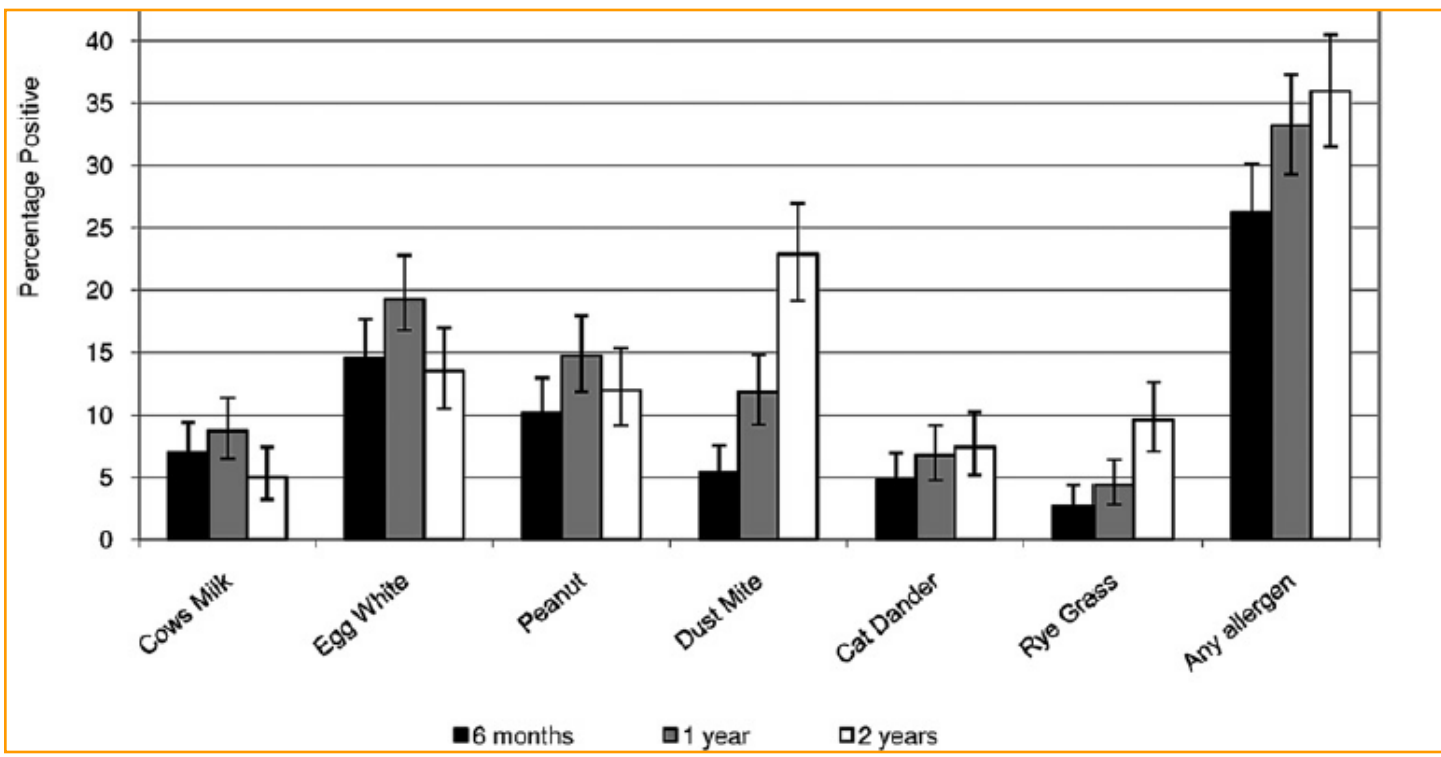


TABLE II Dust mite sensitization at 2 time points and 12-year wheeze

acariens		Proportion of wheeze at 12 y (n)	Unadjusted OR (95% CI)	P value	Adjusted OR (95% CI)	P value
1 y	2 y	28% (88/315)				
-	-	19% (45/236)	1	-	1	-
+	-	22% (2/9)	1.21 (0.24-6.03)	.81	1.15 (0.20-6.69)	.88
-	+	48% (20/42)	3.86 (1.94-7.67)	<.001	4.52 (2.08-9.85)	<.001
+	+	75% (21/28)	12.73 (5.10-31.79)	<.001	10.50 (3.62-30.40)	<.001



## 2. Sensibilisation : facteur clé de la marche allergique - Cohorte MAAS, Simpson AJRCCM 2010

36e Congrès Francophone d'Allergologie

- 1186 participants
  - A 8 ans : 8,1 % Asthme (sifflement et HRB), dont 16,7%  $\geq 1$  hospi
  - Sensibilisation allergénique (SA) : 42,9 % à 8 ans (IgE s  $> 0.35$  ou PT  $\geq 3$  mm - aliment/AeroAg)
  - Analyse : évolution des PT et IgE spécifiques – évalués à 1, 3, 5 et 8 ans
- ➔ *Définition de l'atopie en fonction du type, du nombre et de l'évolution des SA*

### À 8 ANS : 5 PROFILS DÉTERMINÉS PAR « CLUSTERS »:

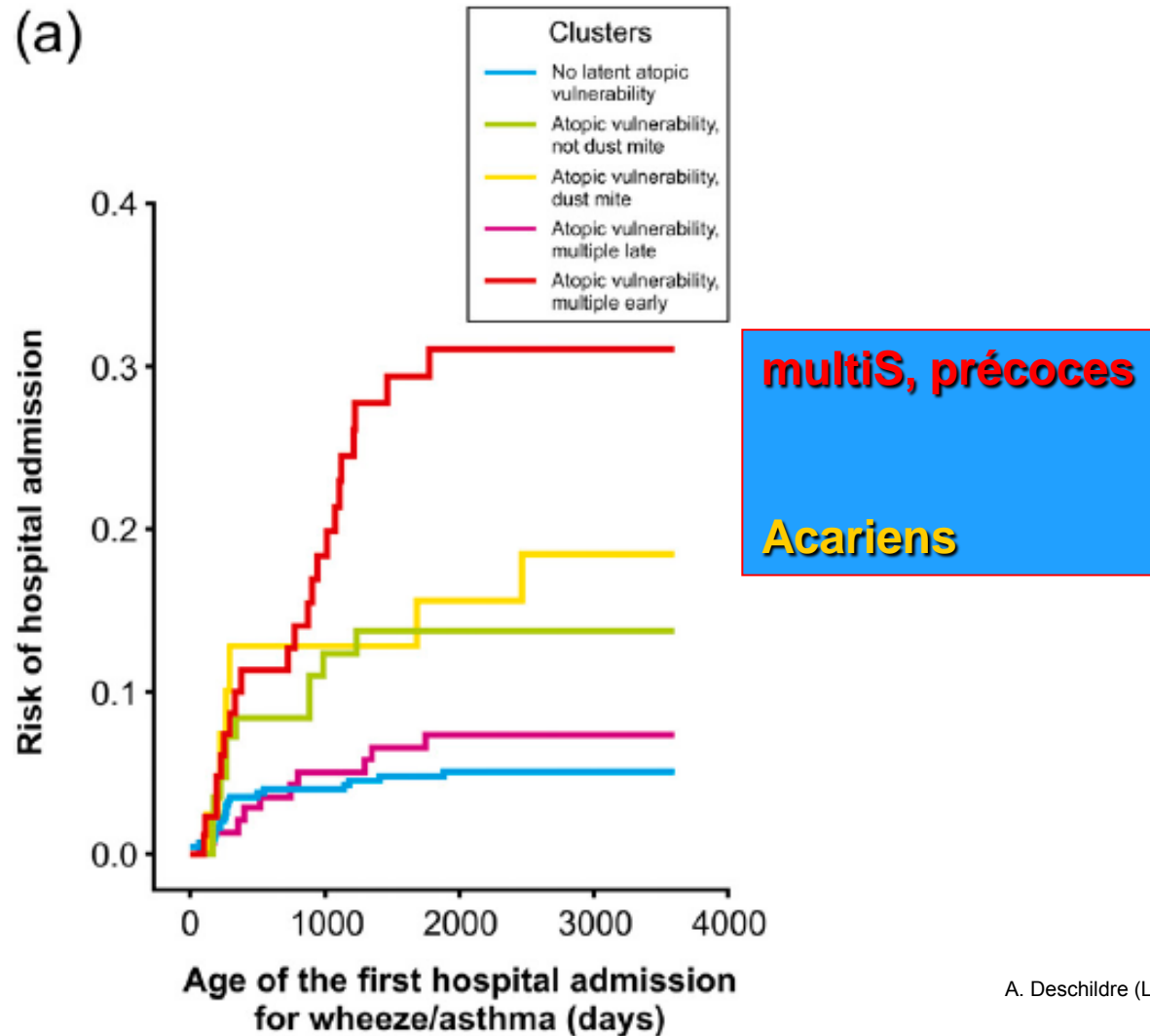
1. Pas de SA : 59,2%
2. SA mais pas de sensibilisation aux acariens 9,5%
3. SA aux acariens 4,5%
4. SA multiples et tardives 16,5%
5. *SA multiples et précoces 10,6%*

### Groupe 5 :

- ➔ A persistant à 8 ans : OR = 29.3 [11.1–77.2] vs 11.6 [4.8–27.9] pour le groupe défini selon les critères standards (PT ou IgEs positifs)
- ➔ = 28% des enfants définis selon ces critères standards!

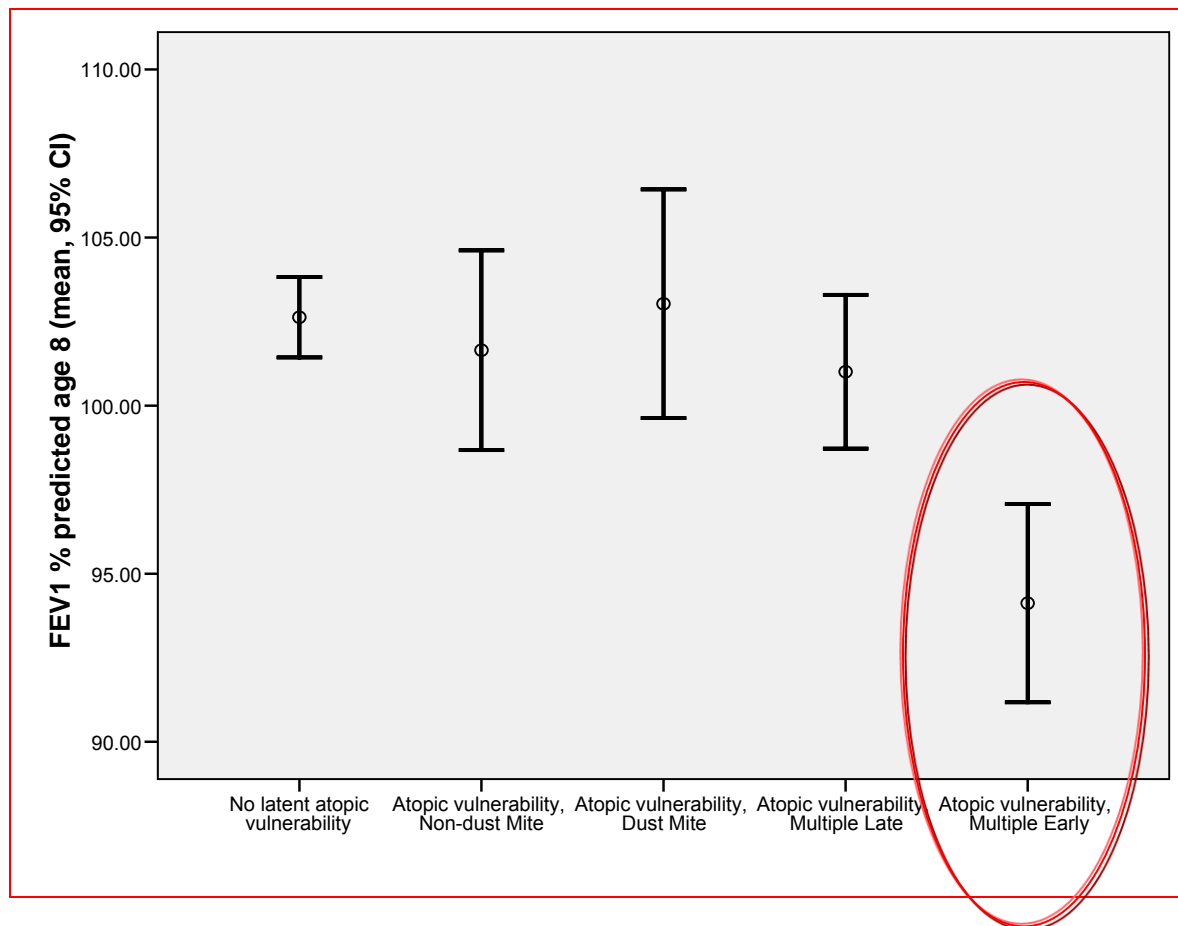
## 2. Sensibilisation : facteur clé de la marche allergique

Cohorte MAAS, *Simpson AJRCCM 2010*  
Profil de sensibilisation et hospitalisation pour exacerbation



## 2. Sensibilisation : facteur clé de la marche allergique - Cohorte MAAS, *Simpson AJRCCM 2010*

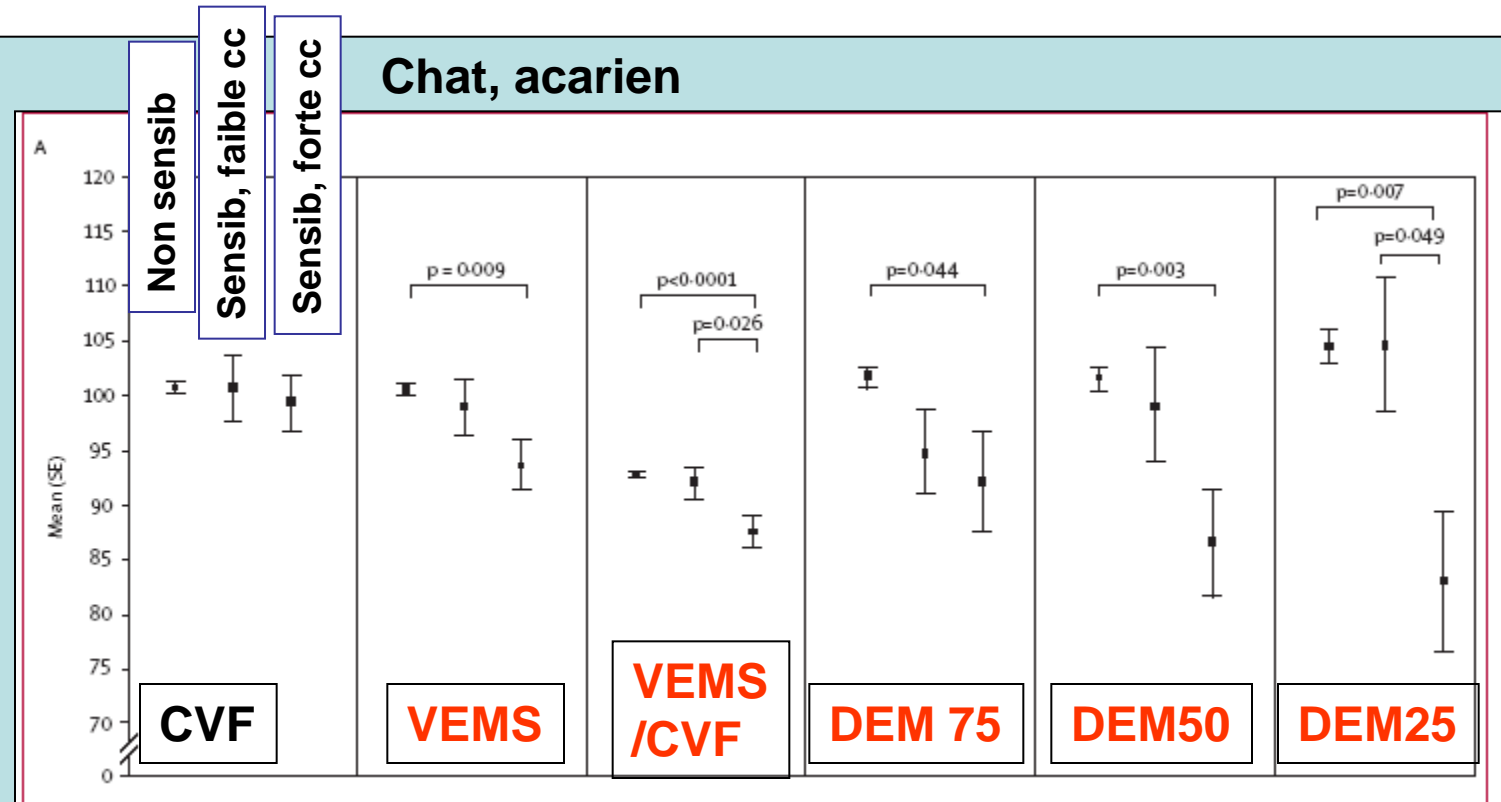
### Profil de sensibilisation et fonction respiratoire à 8 ans



### 3. Allergie et évolution fonctionnelle?

Cohorte MAS, Illi Lancet 2006

*impact de la sensibilisation (<3 a) et du niveau d'exposition sur EFR à 7 a*



NS S/LE S/HE  
FVC (% predicted)

NS S/LE S/HE  
FEV<sub>1</sub> (% predicted)

NS S/LE S/HE  
FEV<sub>1</sub> (% FVC)

NS S/LE S/HE  
MEF<sub>75</sub> (% predicted)

NS S/LE S/HE  
MEF<sub>50</sub> (% predicted)

NS S/LE S/HE  
MEF<sub>25</sub> (% predicted)

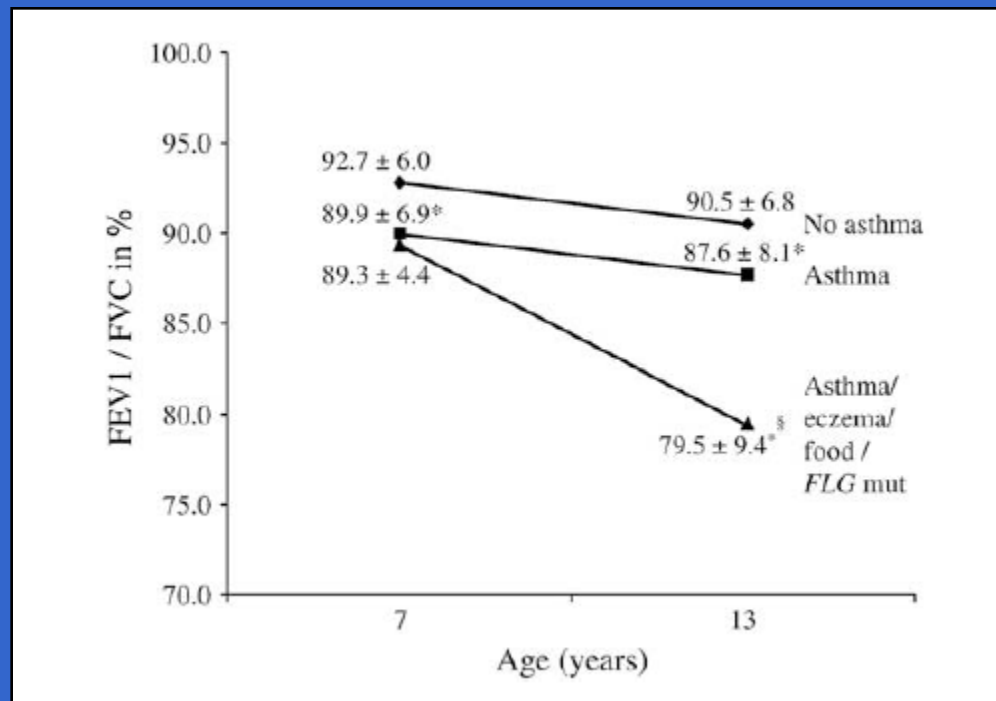
A. Deschildre (Lille)

# 4. Sd dermorespiratoire : un phénotype sévère

## rôle de la filagrine

Marenholz, cohorte MAS, JACI 2009

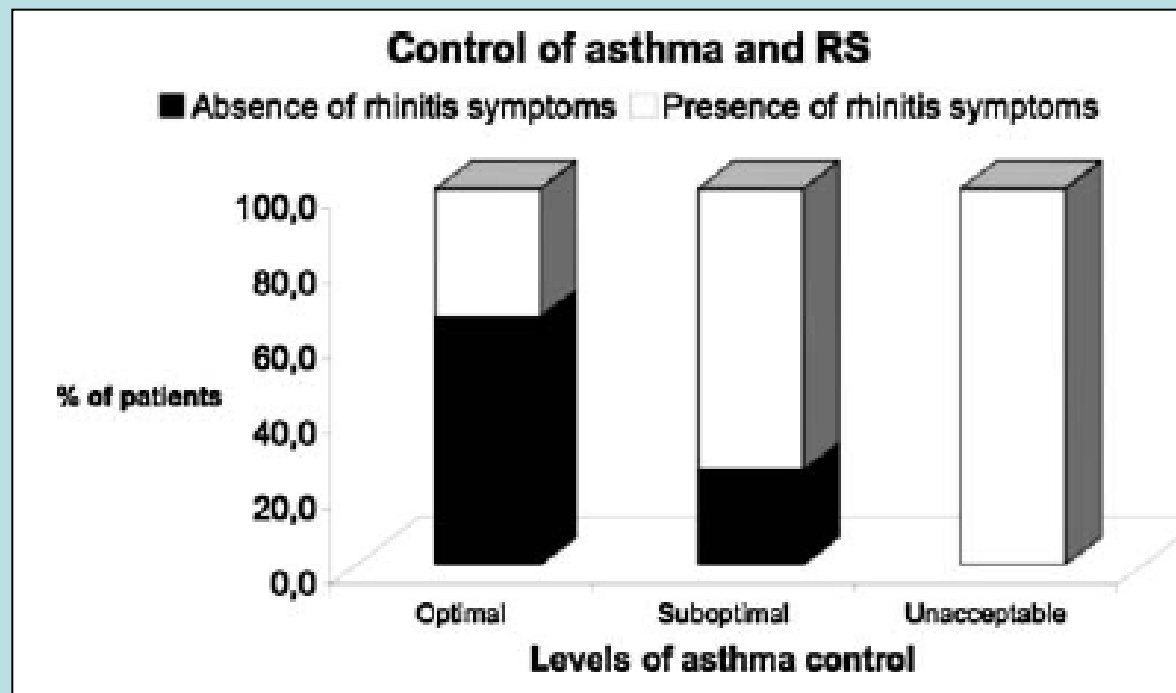
Cohorte de 1314 enfants suivis jusque 13 a , dont 236 : DA < 3 a  
104 : sensibilisation alimentaire, 168 : asthme à 13 ans



➔ = 8.1% des asthmatiques / forme plus sévère avec déclin de la fonction

## 4. Comorbidité allergique et contrôle

117 enfants, âge médian: 10 a, asthme léger : 55%, modéré : 39%, sévère : 6%  
Rhinite = 60% (traitée par CSN: 22%)



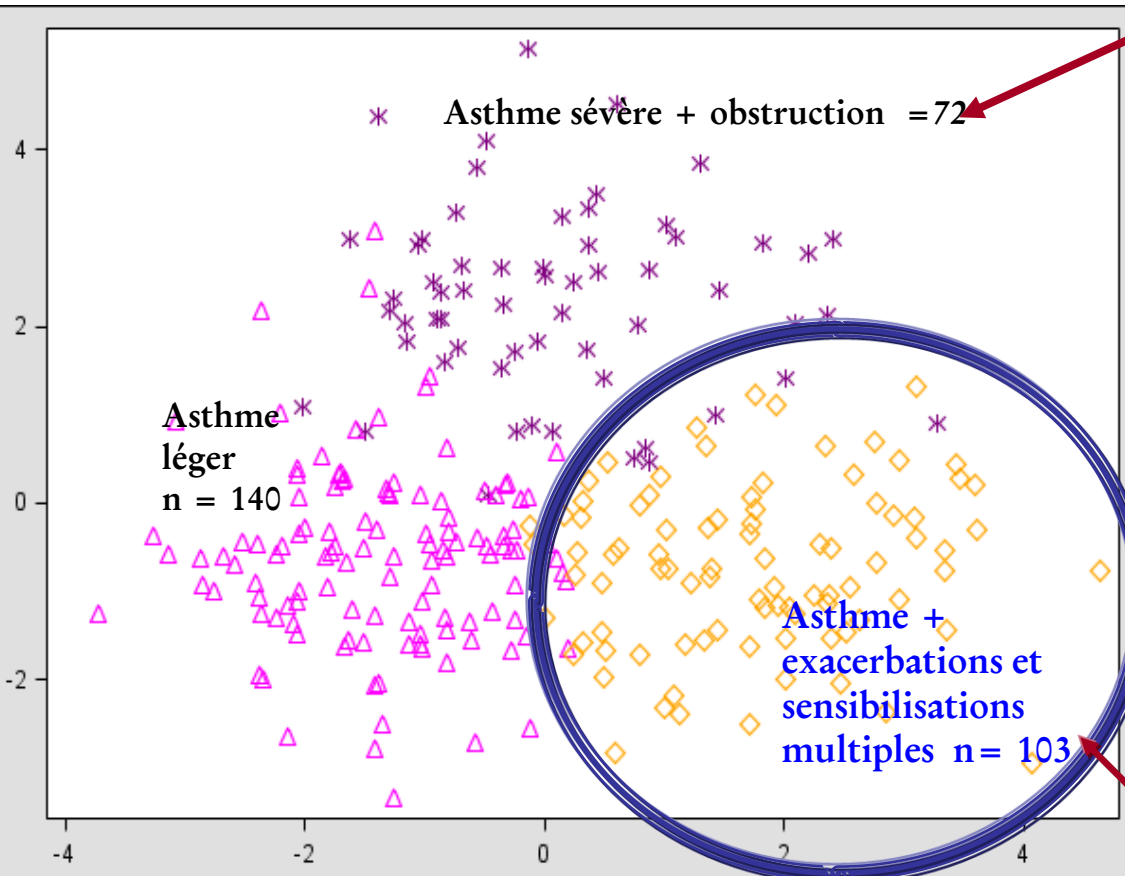
Si rhinite : OR contrôle inacceptable= 6.45 [2.363–17.603]  $p:0.0003$

# 5. Allergies multiples: caractéristique de l'A sévère

8e Congrès Francophone d'Allergologie

*Just, Eur Resp J, 2012*

351 enfants, 6-12 ans, asthme persistant



Identification des phénotypes par la méthode des clusters

**Age = 10.3 (10.0 ; 10.6)**  
IMC = 20.0 (19.1 ; 21.0) *vs* 16.0  
1. PNN = 3423 (3082 ; 3762) *vs* 2767  
IgG = 11.7 g/L (11.2 ; 12.3) *vs* 8.6  
IgA = 1.8 g/L (1.6 ; 1.9) *vs* 1.1  
IgM = 1.3 g/L (1.1 ; 1.4) *vs* 0.9  
**2. VEMS = 82 % PV (78 ; 86) *vs* 97%**

**Age = 8.8 (8.5 ; 9.2)**  
1. PNEo = 734 (650 ; 817) *vs* 454  
PNBaso = 42 (34 ; 50) *vs* 3  
IgE = 805 (657 ; 952) *vs* 450  
**2. Nb sensibilisations :**  
**aliments = 0.3 (0.2 ; 0.5) *vs* 0.0**  
**Pneumallergènes : 3.0 (2.6 ; 3.5) *vs* 1.2**  
**3. A non contrôlé sous doses élevées de CSI (> 500 µg Eq Fluticasone)**  
**4. Recours aux soins pour exacerbation (≥ 1 hospitalisation = 65%)**

**A sévère : sensibilisations particulières (moisissures, blatte) ou multiples**

O'Driscoll BR, 2005 – Carroll 2006  
A. Deschildre (Lille)

## II. Traiter l'allergie : comment?

- **Environnement**
- **Immunothérapie**
- **Biothérapie : anti-IgE**

**POUR QUI?**

**TOUS**

**A DISCUTER**

**A Sévère**



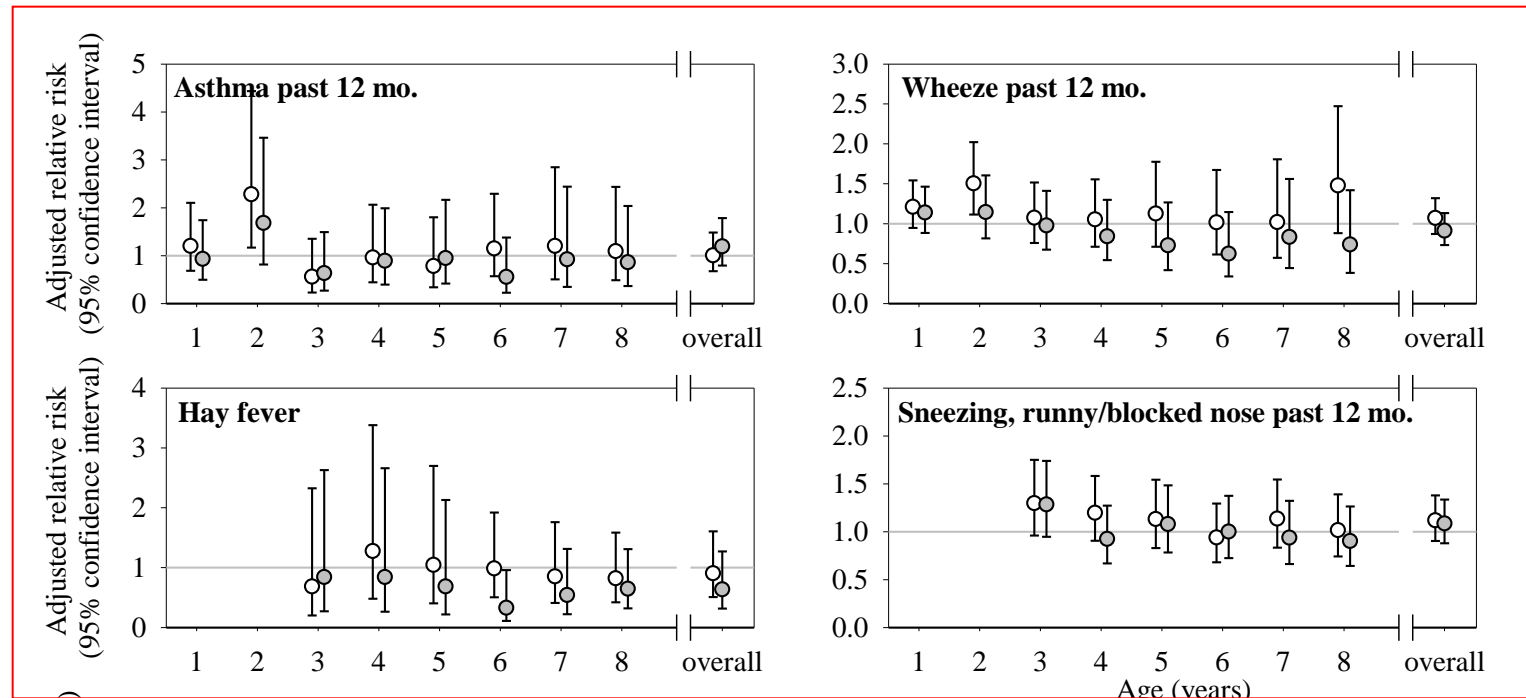
# 1. Traiter l'allergie : environnement

Le Congrès Francophone d'Allergologie

## Gehring – cohorte PIAMA, allergy 2012

855 Nx nés + FR : randomisation, DA, housse anti-acariens vs housse en coton  
+ 472 nouveaux nés + FR : pas d'intervention

Évaluation/ année : asthme ou maladie allergique / A 8 ans : sIgE, RB



○ < median (< 1,777 ng/g) vs < LOD

● ≥ median (1,777 ng/g) vs < LOD

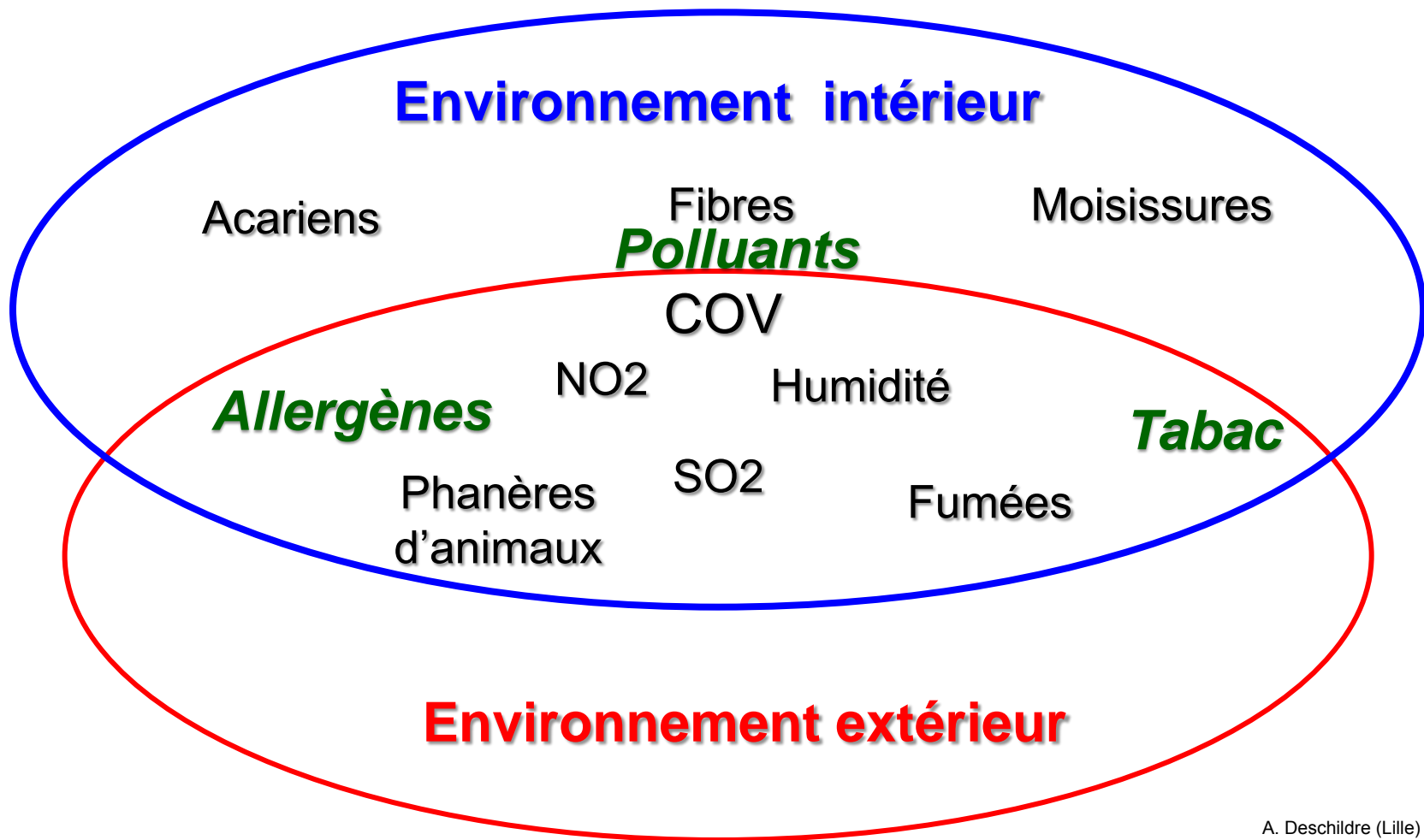
**Pas d'impact sur la sensibilisation, ni le niveau de RB à 8 ans**

**Méta-analyse : pas ou faible niveau de preuve des mesures anti-acariens**

**Nurmatov (rhinite), allergy 2012**

A. Deschildre (Lille)

# 1. Traiter l'allergie : Environnement



# 1. Traiter l'allergie : environnement

*Morgan, N Engl J Med 2004*

- Etude randomisée contrôlée - Enfants de 5 à 11 ans
- A sévère allergique ( $\geq 2$  cs en urgence ou  $\geq 1$  hospi ds les 6 M)
- Intervention (1 an) PUIS suivi (1 an)
- Evaluation téléphonique /2 mois et visite /6 mois
  - Environnement (recueil de poussière sol et lit)
  - Symptômes sur les 2 semaines précédant la visite
  - Besoins en médicaments de secours
  - Recours aux soins d'urgence
  - Spirométrie - DEP

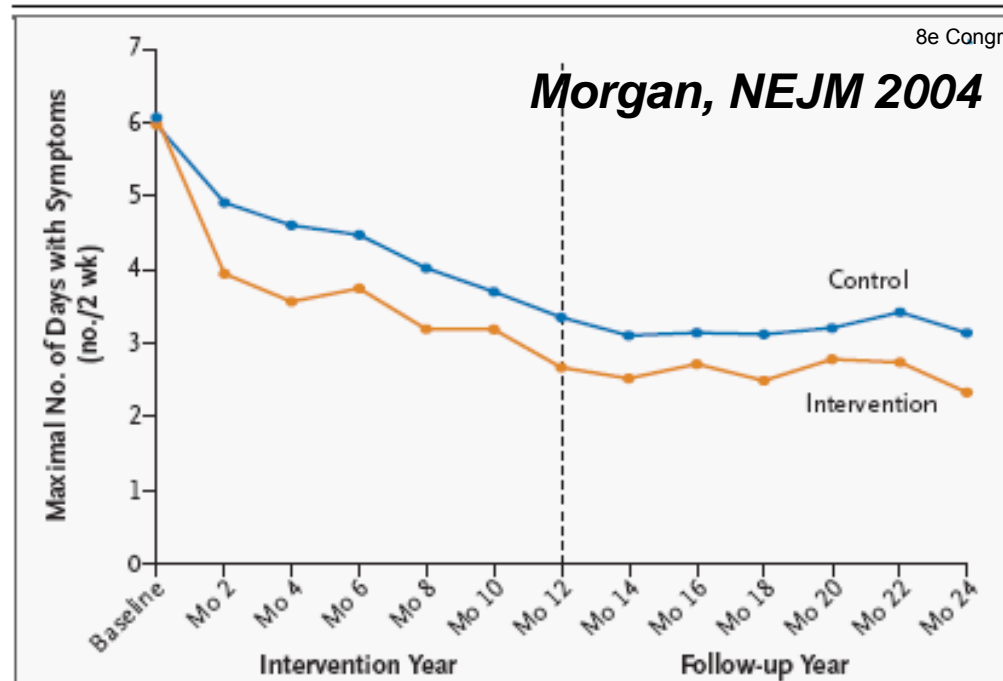
# Intervention

- Tabac
- Acariens
- Animaux domestiques
- Blattes
- Rongeurs
- Moisissures



- **EDUCATION**
- Aspirateur avec filtre et brosse adaptée
- Housses anti acariens
- Filtre d'air dans la chambre si tabac ou animaux
- Extermination

***Morgan, NEJM 2004***



**Figure 2.** Mean Maximal Number of Days with Symptoms for Every Two-Week Period before a Follow-up Assessment during the Two Years of the Study.

The difference between the groups was significant in both the intervention year ( $P < 0.001$ ) and the follow-up year ( $P < 0.001$ ).

- ***Gain de 34 jours sans symptômes sur les 2 ans***
- **Effet similaire à celui obtenu avec un Tt par CSI (étude CAMP)**
- ***Diminution significative des visites en urgences***
- ***Sensibilisation aux acariens et surtout aux blattes***

# Recommandations asthme et allergie -SPLF 2007

8e Congrès Francophone d'Allergologie

• **Recommandation 34** Il est recommandé de faire une éviction des allergènes responsables, la plus globale possible, chez l'enfant allergique asthmatique (recommandation de grade B).

• **Recommandation 35** Lorsque l'éviction est proposée, il est recommandé une éviction la plus globale possible des acariens dans la chambre en cas d'asthme allergique aux acariens en fonction de la charge allergénique (recommandation de grade C).

• **Recommandation 36** Il est recommandé de se séparer du chat, du chien ou de tout autre animal de compagnie en cas d'asthme allergique à l'animal ou de maintenir l'animal en dehors du lieu d'habitation. Lorsque l'éviction n'est pas réalisable, aucune technique n'a démontrée son efficacité (recommandation de grade C).

• **Recommandation 37** Il est recommandé d'évaluer la charge allergénique en acariens au domicile avant de proposer des mesures d'éviction (recommandation de grade C).

**Didier, Rev Mal Respir, 2007**

# Traiter l'allergie

## 2. Immunothérapie spécifique

## 2. Immunothérapie : preuves de l'efficacité

### Asthme, Voie s/s cutanée, Abramson CDB 2010

- **Méta-analyse, 88 études** (acariens: 42, pollens: 27, chat/chien: 10)
- **Impact sur :**
  - **Symptômes : SMD : -0.59** (IC95% : -0.83, -0.35)
    - traiter 4 patients pour éviter une dégradation chez un
    - pollens > acariens > animaux (DNS)
  - **Besoins médicaments (21 études): - 0.53** (IC95% : -0.80,-0.27)
    - traiter 5 patients pour éviter une augmentation chez un
  - **EFR :**
    - Absence de modification significative du VEMS
    - Amélioration marginale de l'HRB non spécifique
  - **Effets secondaires :**
    - 1 patient / 16 : ES localisé
    - 1 patient /9 : ES systémique ...



## 2. Immunothérapie : preuves de l'efficacité

### Voie sublinguale

#### **Asthme**, *Penagos, méta-analyse, Chest 2008*

73 articles sélectionnés (< mai 2006),

9 retenus pour la méta-analyse (acariens : 6, pollens : 3)

441 enfants, 232 ITSL, 209 placebo



**Score clinique : SMD : - 1.14 ( IC 95% : - 2.10, - 0.18)**

**Score médicaments : SMD : - 1.63 ( IC 95% : - 2.83, - 0.44)**

#### **Rhinite**, *Radulovic, CDB 2010*

15 études (1990- 2009), (pollens +++, acariens)

702 ITSL / 690 Placebo



**Score clinique : SMD : -0.52 (IC95% : -0.94, -0.10)**

**Score médicaments : SMD : -0.16 ( IC 95% : -0.32, 0.00)**

## 2. Immunothérapie « comprimé »

8e Congrès Francophone d'Allergologie

*Bufe, JACI 2009*

- 253 enfants 5-16 ans – allergie aux graminées
- **Rhinoconjonctivite ± asthme léger** (42%) – polysensibilisation : 82%
- Cp actif (Grazax\*  $\approx$  15  $\mu$ g Phlp5) versus placebo (1/1)
- Traitement 8 à 23 semaines avant la saison pollinique

	Score symptômes			Besoins médicaments		
	Médianes	Diff	p	Médianes	Diff	p
	Cp placebo Cp actif	médianes (%)		Cp placebo Cp actif	médianes (%)	
<b>Saison entière</b> $\geq 10$ grains/m <sup>3</sup> N=81 jours	2.80 2.13	0.67 ( 24%)	0.0215	1.19 0.78	0.41 ( 34%)	0.0156
<b>Haute saison</b> $\geq 30$ grains/m <sup>3</sup> N=32 jours	3.75 2.71	1.04 ( 28%)	0.0036	1.83 0.64	1.19 ( 65%)	0.0016

**Asthme : jours avec symptômes : 5% versus 11% (3 jours versus 9 jours) p<0.05**

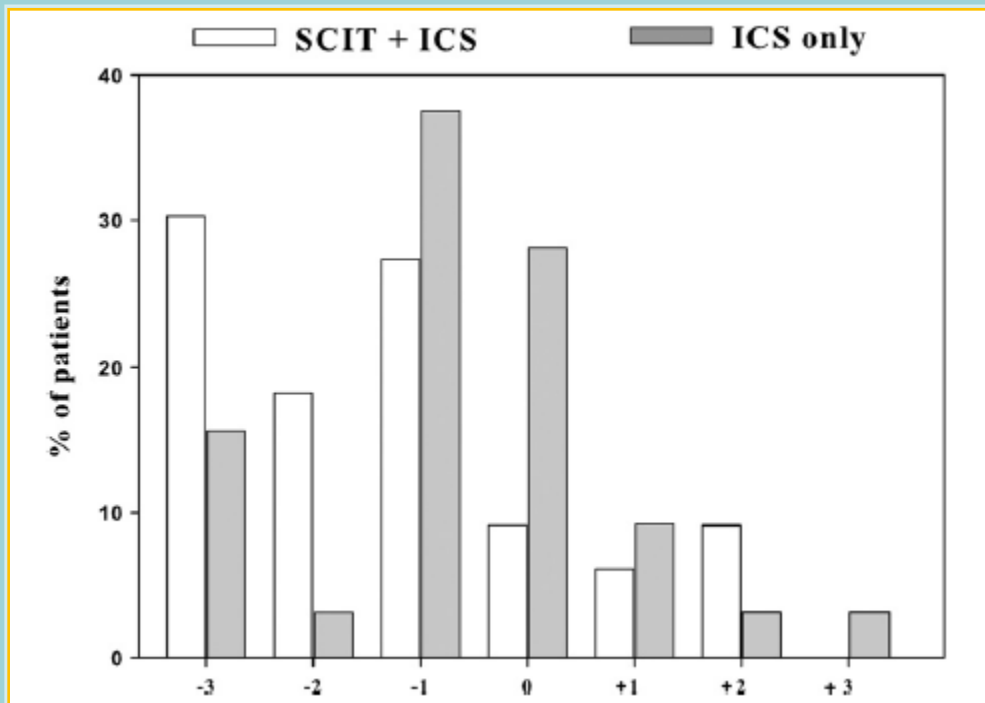
A. Deschildre (Lille)

## 2. Immunothérapie :

### complément à la corticothérapie inhalée

Zielen, *JACI* 2010

Enfants, 6 à 17 ans, asthme léger à modéré, monosensibilisation acariens  
Contrôlés par ICS (300 µg/j equivalent Fluticasone)



Après 2 ans :  
Évolution de la dose quotidienne  
de fluticasone

**ICS + ITSC : 330 à 150 µg/j**

**ICS seuls : 290 à 206 µg/j**

Au moins 2 niveaux de ↘ :

**ICS + ITSC : 48,5%**

**ICS seuls : 19%**

# 2. IT: Indications actuelles

8e Congrès Francophone d'Allergologie

*EAACI, GA2LEN, WHO, ARIA, PRACTALL, GINA, NAEPP, PRACTALL*

*Société Française d'Allergologie, de Pneumologie (Braun, Rev Mal Respir 2010)*

- l'ITS complète l'arsenal thérapeutique
- IT sublinguale gouttes /cp ++++ (ES de la voie sous cutanée)
- En complément plutôt que « à la place » des médicaments
- Diagnostic allergologique rigoureux
- Certaines allergies (acariens, pollens)
- Rhinite - Rhinoconjonctivite :
  - Modérée à sévère
  - Insuffisamment contrôlés par le TT médicamenteux
  - ou dépendant du traitement (risque d'ES)
- Asthme léger (contexte de RA)
- ***l'asthme sévère est une CI formelle***

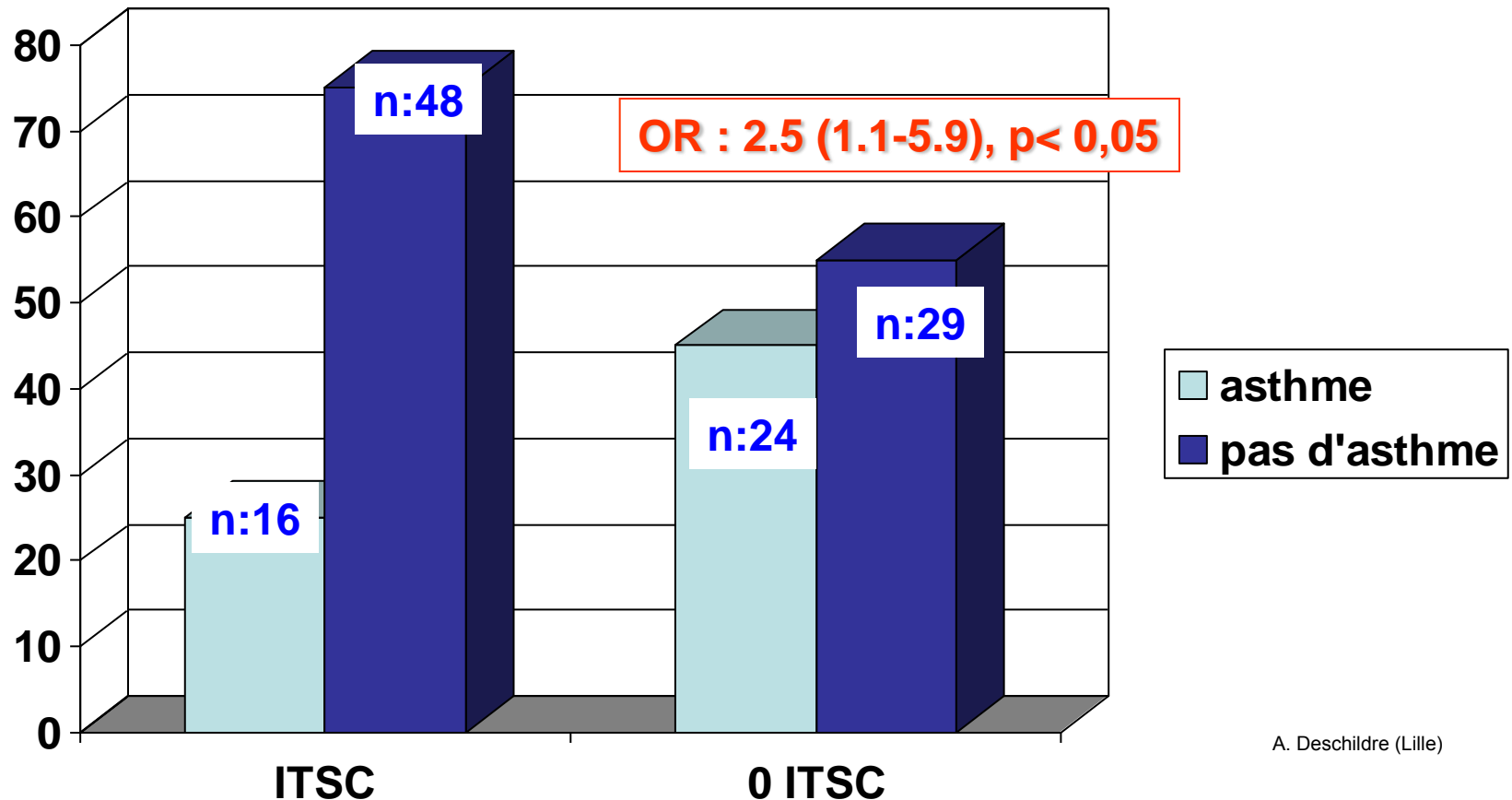
## 2. IT : Modifier l'histoire naturelle?

ITSC, Jacobsen, *Allergy* 2007

PAT study, 10 ans (n= 117) évolution vers l'asthme

205 enfants – 6 à 15 ans, Rhinite pollinique (bouleau/graminées)- ITSC 3 ans

%



## 2. Immunothérapie dans la RA : prévention de l'asthme ? :

**GAP study, *E Valovirta Clin Ther 2011***

- 1000 enfants, 5 à 12 ans + rhinite pollinique (graminées)
- Pas d'asthme
- **Traités pendant 3 ans, vs placebo**
- Observés pendant 2 ans
- **Évaluation :**
  - **nouveau Dg d'asthme**
  - **nouvelles sensibilisations**

# Immunothérapie et prévention de l'asthme ?

## Global Prevention of Asthma in Children (GPAC) Study

P Holt, Australie

- 200 nourrissons (18 à 30 mois) + ATCD familiaux : DA, asthme, RA
- Eczéma ou allergie alimentaire (œuf, lait, arachide, soja)
- Pas de sensibilisation aux aéro-allergènes ni asthme
- « **Oral mucosal immunoprevention** » (OMIP) therapy :  
mélange acariens, chat, graminées-gouttes, voie sublinguale
- **2 bras : principe actif ou placebo , 1 an**
- **Objectif I : nouvelles sensibilisations ?**
- **Objectif II : incidence de l'asthme?**
- **Résultats attendus en 2013**

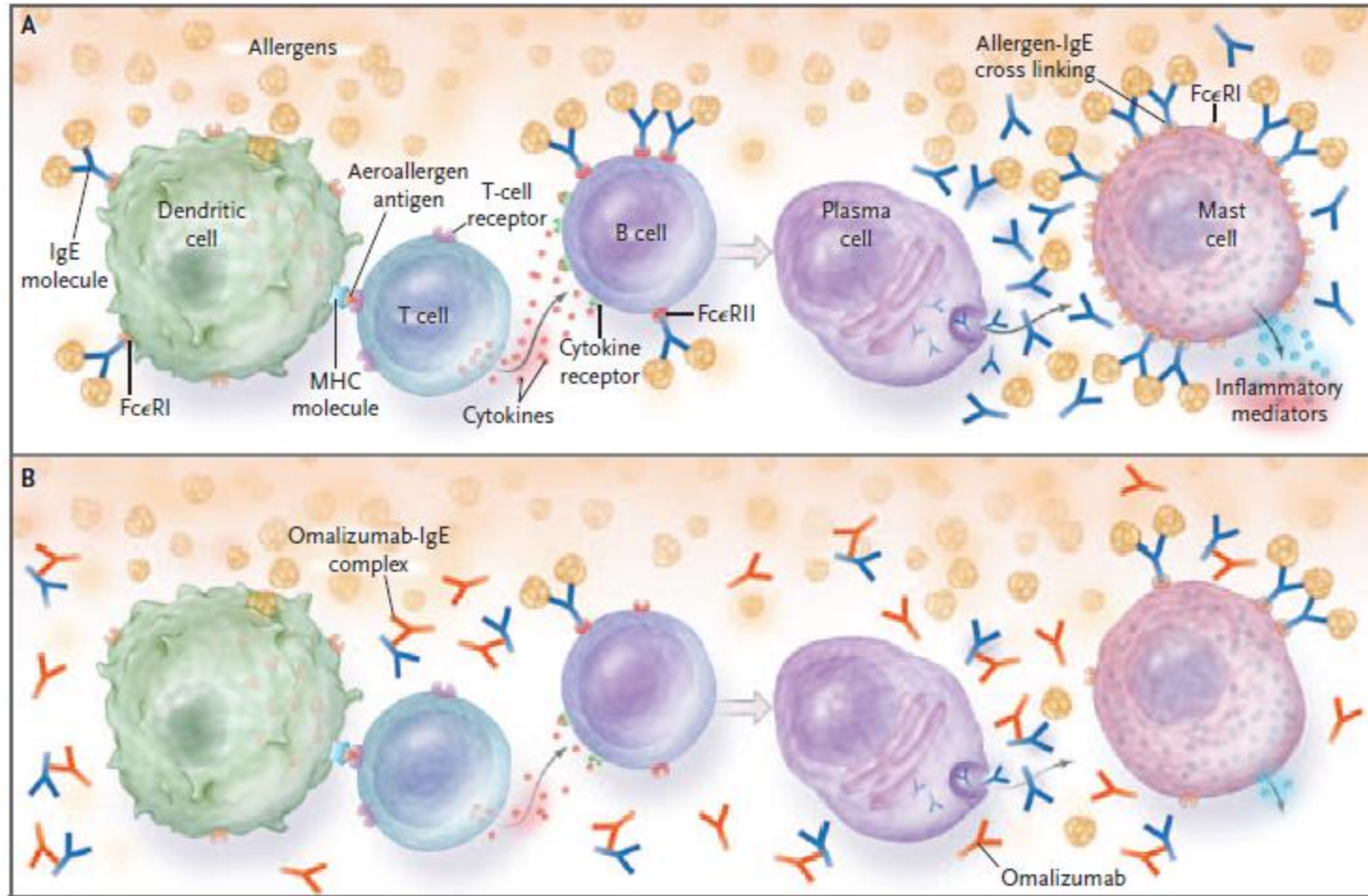
# **Traiter l'allergie**

## **3. Asthme sévère**

### **Biothérapie anti IgE omalizumab**



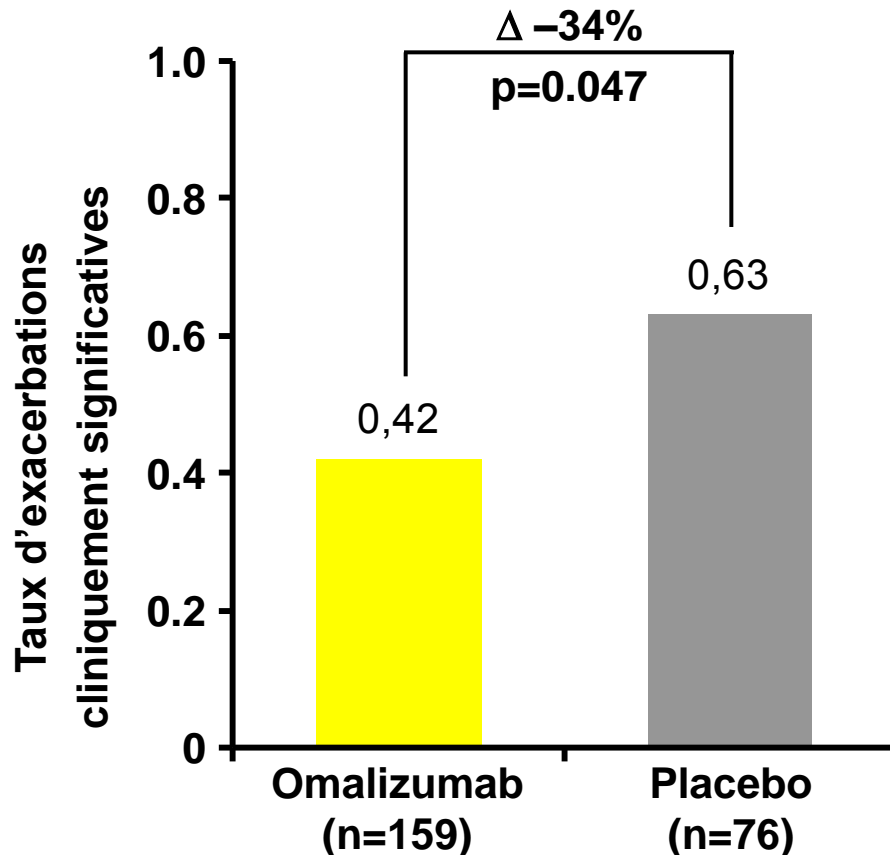
### 3. traiter l'allergie, asthme sévère et antilgE - omalizumab



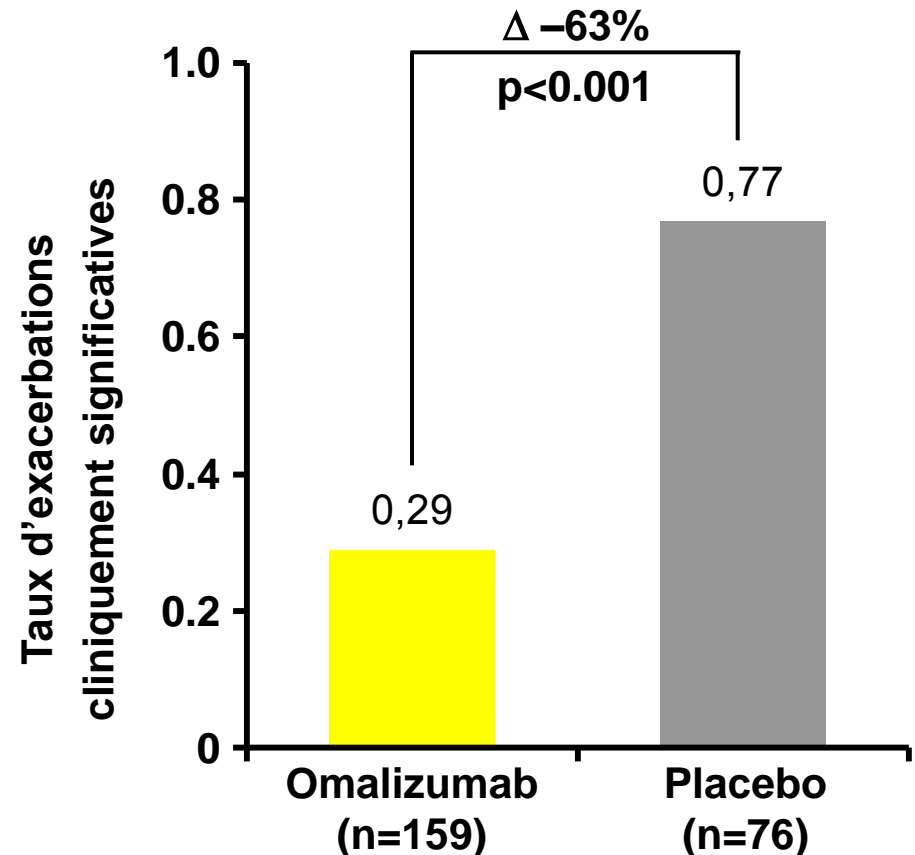
### 3. traiter l'allergie, asthme sévère et antiIgE - omalizumab

576 enfants, 9 ans, A modéré à sévère, allergique  
non contrôlés par CSI  $\geq 200$   $\mu\text{g/j}$  eq fluticasone

1<sup>ères</sup> 24 semaines



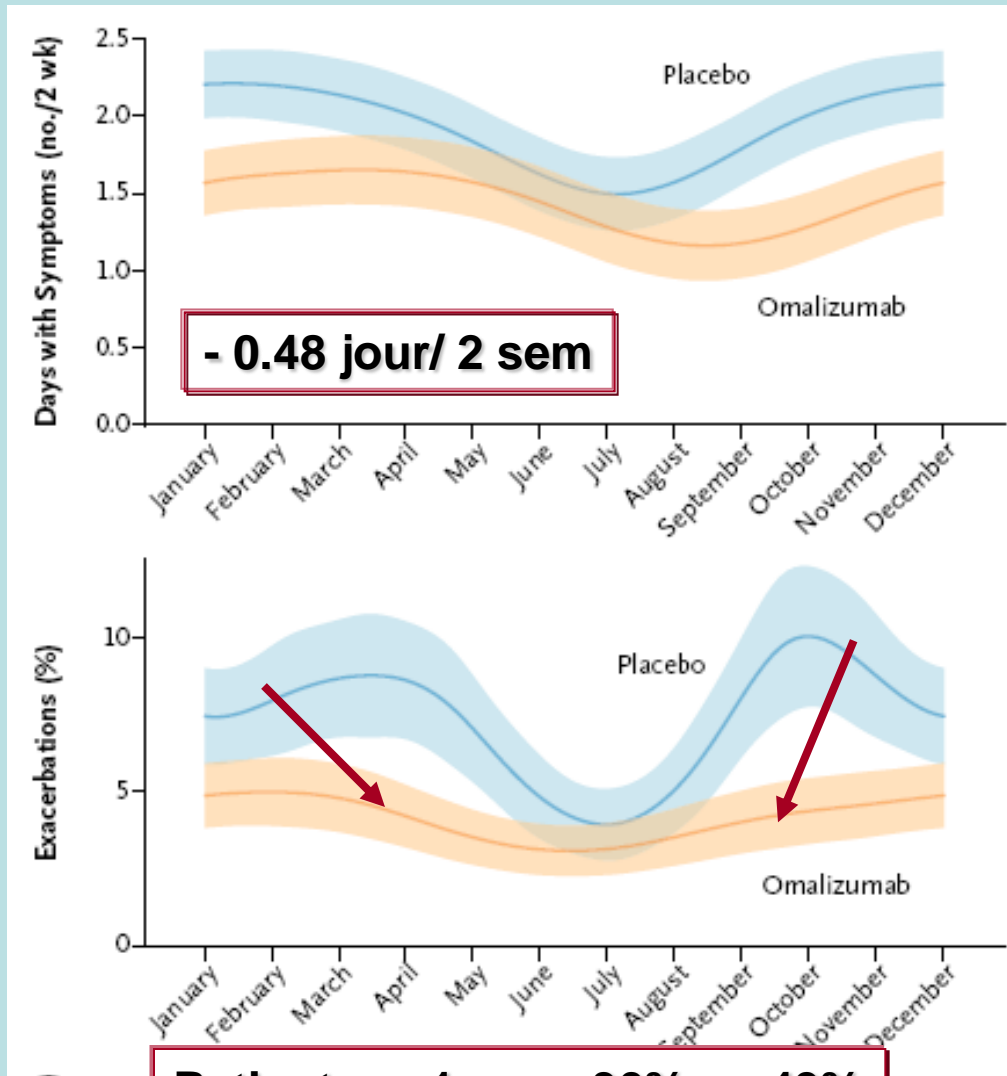
2<sup>ndes</sup> 28 semaines



# 3. Traiter l'allergie : AntilgE- Omalizumab

8e Congrès Francophone d'Allergologie

**Busse, NEJM 2011**



**- 0.48 jour/ 2 sem**

**Inner City Study**  
**419 enfants et ado (6-20 a)**  
**73% A modéré à sévère**  
**VEMS : 92% VP**  
**CSI : 800 µg/j Eq BUD**  
**Rando : omab- placebo**  
**Suivis pdt 60 semaines**

**Patient +  $\geq 1$  exa : 30% vs 49%**

# 3. Exacerbation virale de l'asthme

3e Congrès Francophone d'Allergologie

## lien entre immunité innée et adaptative

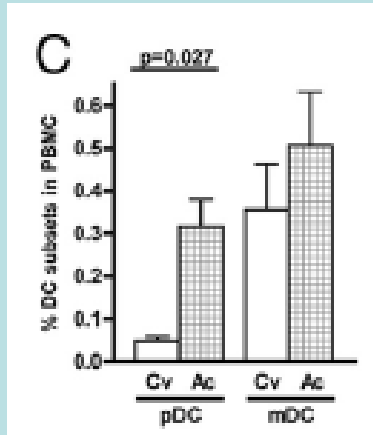
*L Subrata, J Immunol 2009*

- 67 enfants, asthme allergique
- Hospitalisés pour exacerbation sévère
- Evaluation virale et statut allergique
- Evaluation pendant et après au moins 6 sem
- **Cellules mononucléées sanguines**
  - Transcriptome
  - Phénotypage des cellules mononucléées (monocytes, DC, NK, T et B ly)
  - Expression FCεRI

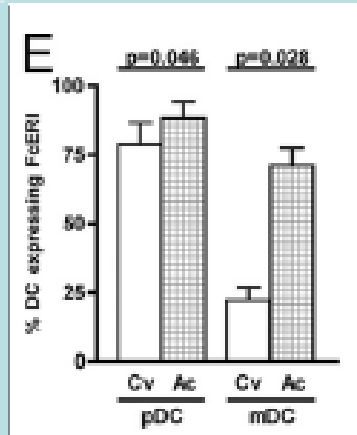
# Lien entre immunité innée et adaptative

*L Subrata, J Immunol 2009*

% DC



%CD  
exprimant  
FC $\epsilon$ R1

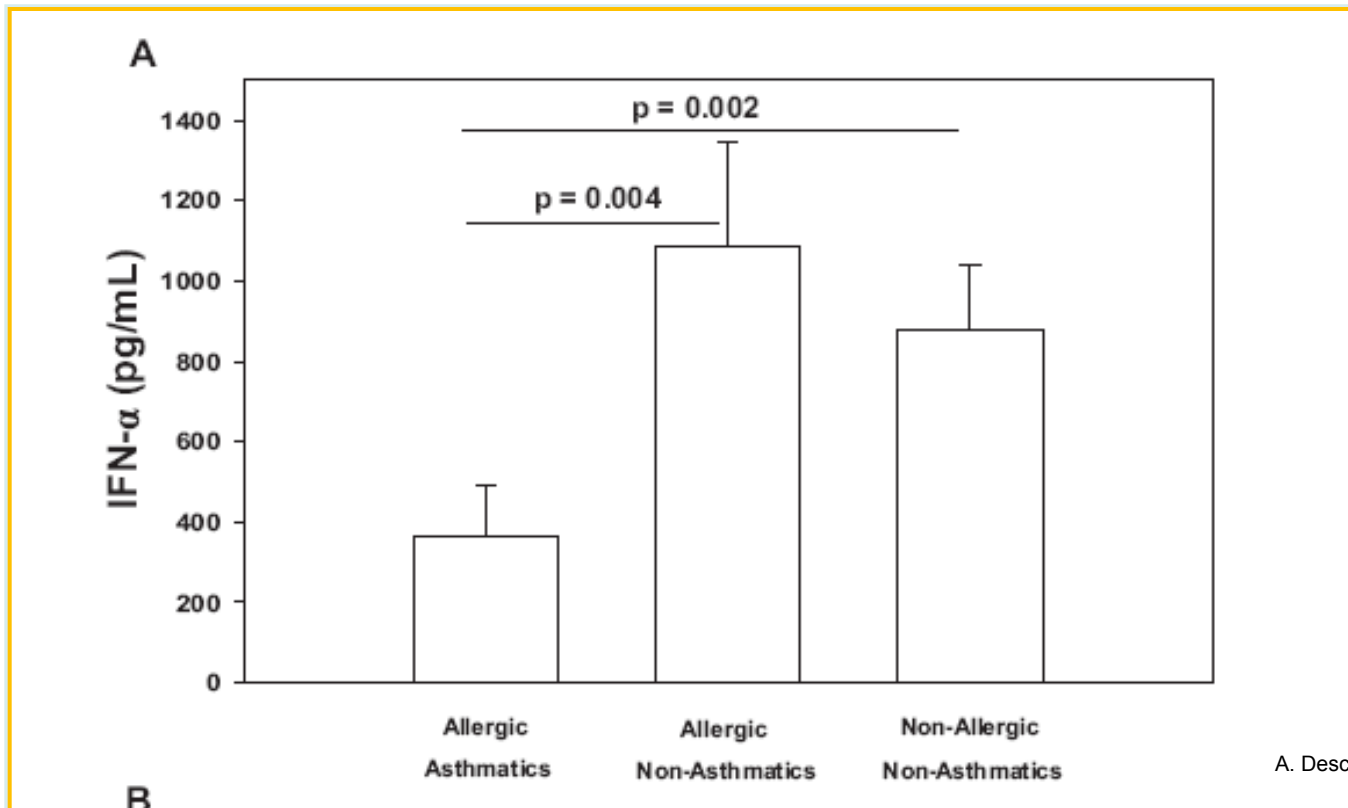


- ➤ *monocytes, DC :*
  - *TLR 2,4,7 et 8*
  - *expression FC $\epsilon$ R1*
- ➔ **Augmentation de la présentation des allergènes par les DC: amplification de la réponse Th2.**
- ➔ **Interactions I innée et I adaptative ...**

# Lien entre immunité innée et adaptative

***Durrani, JACI 2012***

**3 groupes d'enfants (11 a): A allergique (14), allergie sans A (13), contrôle (14)**  
**Expression du récepteur FCεR1 sur les cellules dendritiques p/m, mono, baso**  
**Stimulation par RV16 in vitro/ dosage des  $\text{INF}\alpha$  et  $\lambda 1$ /blocage récepteurs FCεR1**



# Lien entre immunité innée et adaptative

*Durrani, JACI 2012*

3 groupes d'enfants (11 a): A allergique (14), allergie sans A (13), contrôle (14)  
 Expression du récepteur FCεR1 sur les cellules dendritiques p/m, mono, baso  
 Stimulation par RV16 in vitro/ dosage des INFα et λ1/blocage récepteurs FCεR1

## Production IFN et expression de récepteurs FCεR1

	pDCs	mDCs	Monocytes	Basophils
IFN-α	$R = -0.37, P = .01$	$R = -0.29, P = .05$	$R = -0.12, P = .42$	$R = -0.20, P = .18$
IFN-λ1	$R = -0.42, P = .005$	$R = -0.24, P = .11$	$R = -0.18, P = .24$	$R = -0.28, P = .07$

## Expression de récepteurs FCεR1

	Allergic asthmatic children (n = 14)	Allergic nonasthmatic children (n = 13)	Nonallergic nonasthmatic children (n = 14)
% FcεRI <sup>+</sup> cells (mean ± SE)			
pDCs	74 ± 6*	60 ± 6	45 ± 7
mDCs	83 ± 2*	83 ± 2†	67 ± 5
Monocytes	7 ± 2	7 ± 1	2 ± 0.4
Basophils	93 ± 2	93 ± 1	76 ± 7

\*Significant difference between allergic asthmatic and nonallergic nonasthmatic children (pDCs:  $P = .009$ ; mDCs:  $P = .04$ ).

†Significant difference between allergic nonasthmatic and nonallergic nonasthmatic children (mDCs:  $P = .05$ ). All  $P$  values are adjusted for multiple comparisons.



# Traiter l'allergie : AntilgE- Omalizumab

## Observatoire Français *Deschildre et col, ERJ 2013*

- 104 enfants, 12 centres pédiatriques
- présentant un A difficile selon critères ATS
- 103 : traités et 101 au moins une 2<sup>e</sup> évaluation à 4/6 mois
  - Arrêt = 1 (décision de la famille) – Perdu de vue : 1 enfant
- 92 : évaluation à 1 an de traitement
  - ES : 5 - inefficacité : 2- observance : 1 – Perdu de vue : 1

**Caractéristiques (critères ATS – allergie)**  
**Contrôle - Exacerbations**  
**Fonction respiratoire**  
**Pression thérapeutique (dose CSI)**



# Anti IgE : Observatoire Français

- Garçons (58,25%) - Âge : médiane = 12 ans (extr : 5-18)
- *Surpoids* (> 97 p): 19 %
- Allergie :
  - aéroallergènes : 97%
  - rhinite : 83.65% - DA : 36.5%
  - **allergie alimentaire : 35%**
- IgE totales (KUI/I) :
  - **médiane = 891 (< 12 a) et 848 (>12 a)** - > 3000 : n=7
  - IgE > 700 = 57 enfants
  - enfants < 12 ans : IgE > 1500 = 17/47
- Allergènes :
  - alternaria : 17/76 tests – blatte : 8/70 tests
  - arachide : 21/69 tests

***Phénotype allergique – allergies multiples -  
Allergies « sur-représentées »***

# Anti IgE : Observatoire Français

- **Manifestations :**

- Asthme non contrôlé (dernier mois) = 82%
- Asthme à l'effort : 86%

- **Exacerbations :**

- ***$\geq 3$  CO dans l'année : 65,5%***
- Recours aux urgences dans l'année : 67%
- Antécédent d'AAG : 41%
- ***Antécédent d'hospitalisation : 74% dont 16,5% en réa***

***forte « activité » de l'asthme  
et donc de recours aux soins***

# Anti IgE : Observatoire Français

- **Traitement de fond :**

- **CSI : 100%**

- dose moyenne : 703  $\mu$ g +/- 314 équivalent FLU**

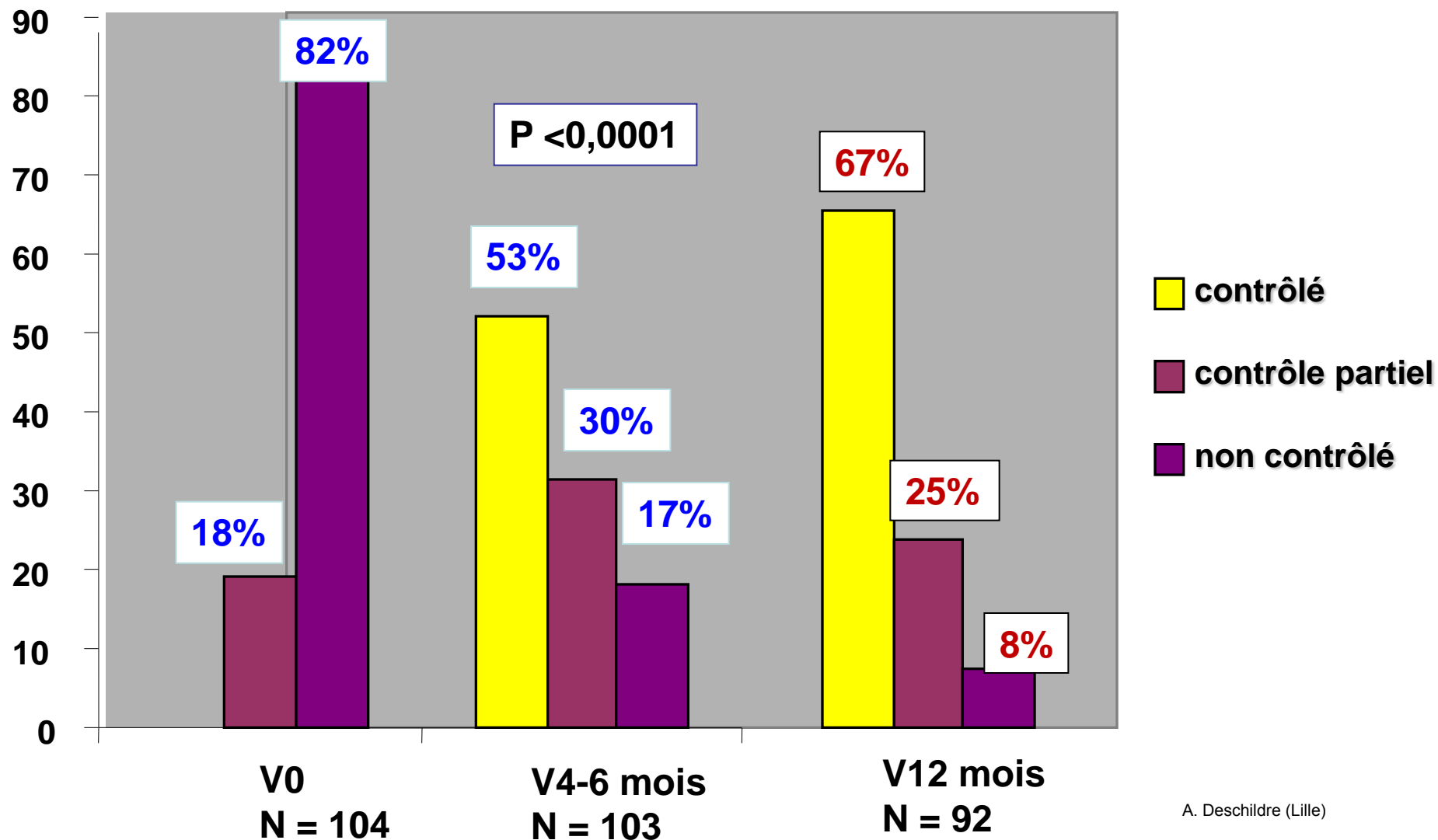
- **$\beta$ 2LA : 92%**

- **Corticothérapie orale à V0 : 6%**

- **> 2 traitements pour l'asthme = 89.5%**

**→ Forte pression thérapeutique  
En échec**

# évolution du contrôle (sans le critère exacerbation), évalué sur 4 semaines

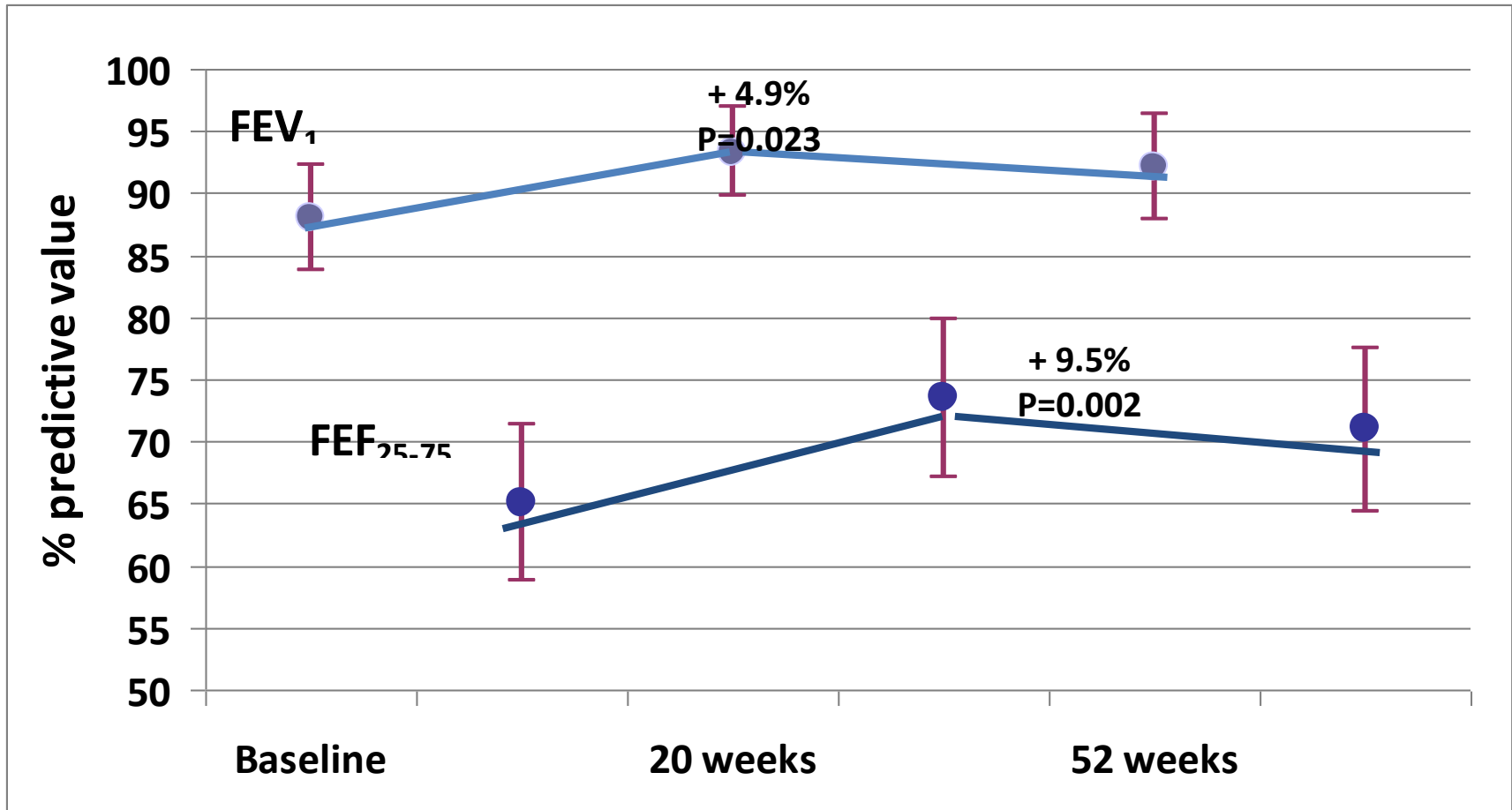


# Les exacerbations sévères (CO)

	Année antérieure	V0/V4-6	V4-6/V12	V0/V12
<b>Effectif</b>	<b>104</b>	<b>103</b>	<b>92</b>	<b>92</b>
<b>Moyenne (DS)</b>	<b>4,48 (3,90)</b>	<b>0,51 (0,73)</b>	<b>0.57 (1.68)</b>	<b>1.24 (2.41)</b>
<b>Médiane</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>

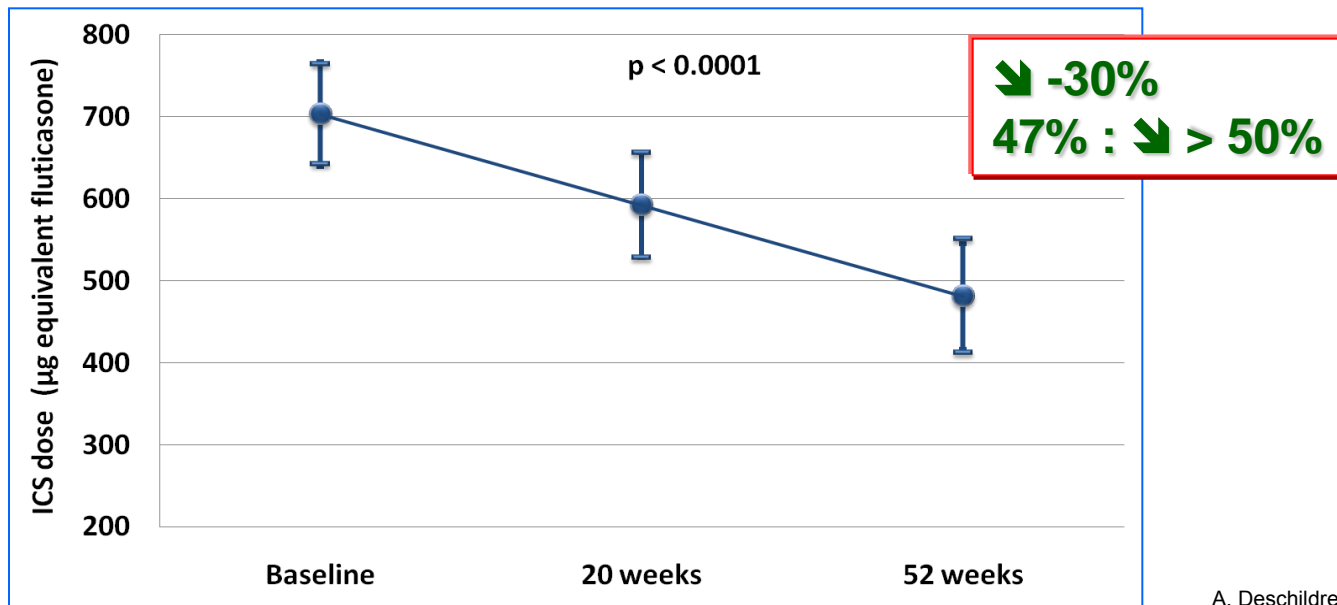
P < 0.0001

# Fonction respiratoire : VEMS - DEM 25-75



# Traitement de fond par CSI

- Diminution du traitement de fond par CSI :
    - de 702  $\mu\text{g}$  +/- 314 (V0)**
    - à 588  $\mu\text{g}$  +/- 326 (V4-6)**
    - à 481  $\mu\text{g}$  +/- 337 (V12)**
- par jour en éq Fluticasone*



# Effets indésirables observés

	V4	V12	V4 /12	Arrêt pour ES
<b>douleur</b>	<b>17</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>1</b>
<b>Réaction cutanée : locale/locale étendue/ prurit</b>	<b>7 2/3/2</b>	<b>2 1/1/0</b>	<b>1 1/0/0</b>	
<b>asthénie</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	
<b>Céphalées /douleurs abdo</b>	<b>1/3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	
<b>Malaise vagal</b>	<b>2</b>	<b>1</b>		<b>1</b>
<b>Sérieuse ou multiviscérale</b>	<b>5</b>		<b>1</b>	<b>6 (repris = 2)</b>

✓ **Essentiellement la douleur au point d'injection**

✓ **Réactions ayant conduit à l'arrêt du traitement :**

- **1 anaphylaxie, 1 toxidermie urticarienne (Xolair® repris à distance)**
- **4 : réactions multiviscérales diverses - 3 arrêts à V4 et 1 arrêt à V12**
- **1 : malaises à répétition**



# En conclusion, traiter l'allergie

- Dans le cadre d'une **PEC GLOBALE**
- **EN PLUS** du traitement médicamenteux
- En ajustant sur le **PROFIL ALLERGIQUE** (phénotype)
- Et sur la **SÉVÉRITÉ**
- Traiter l'allergie pourrait **MODIFIER l'impact des virus/ modifier l'histoire naturelle ....**