

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

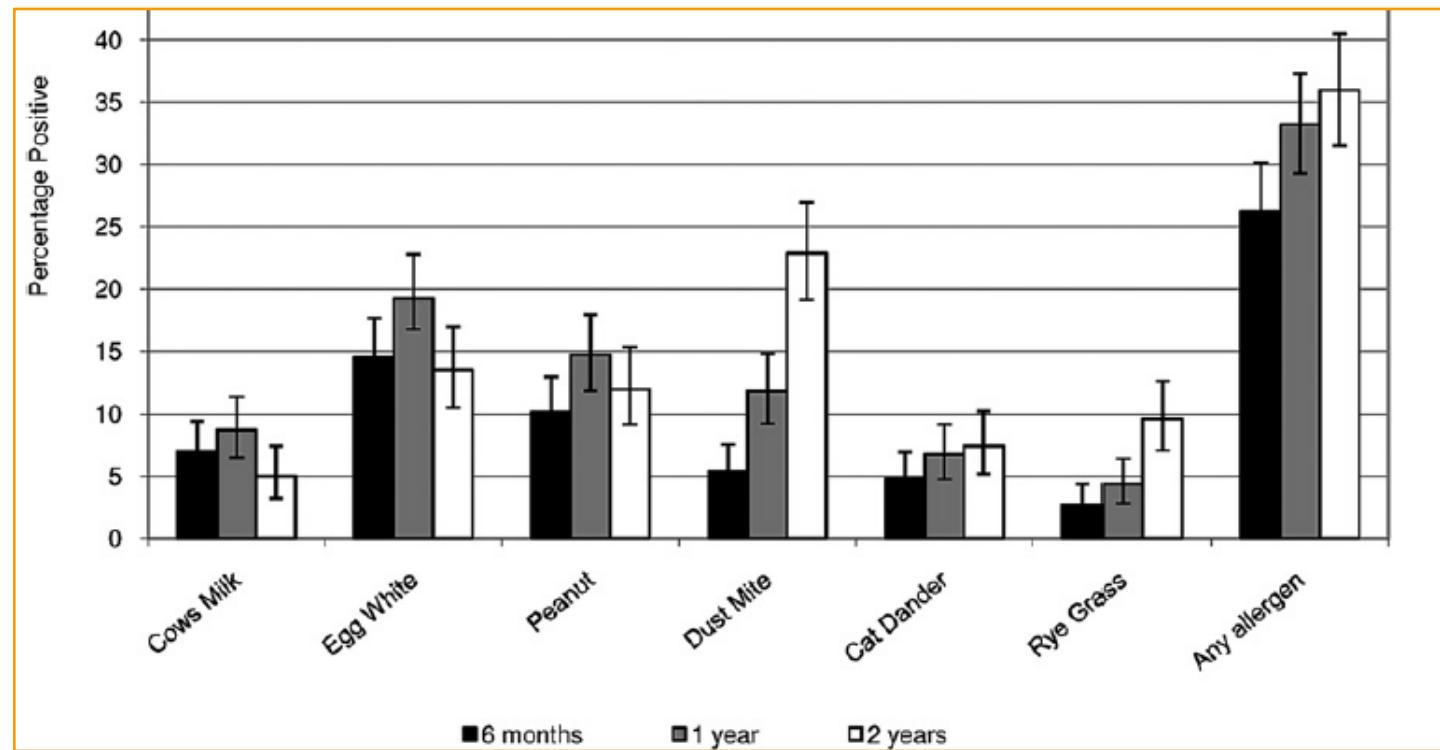


TABLE II. Dust mite sensitization at 2 time points and 12-year wheeze

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 (2.08-9.93)	<.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

Re Congrès Francophone d'Allergologie

- 1186 participants
 - A 8 ans : 8,1 % Asthme (sifflement et HRB), dont 16,7% \geq 1 hospitalisation
 - 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 » :

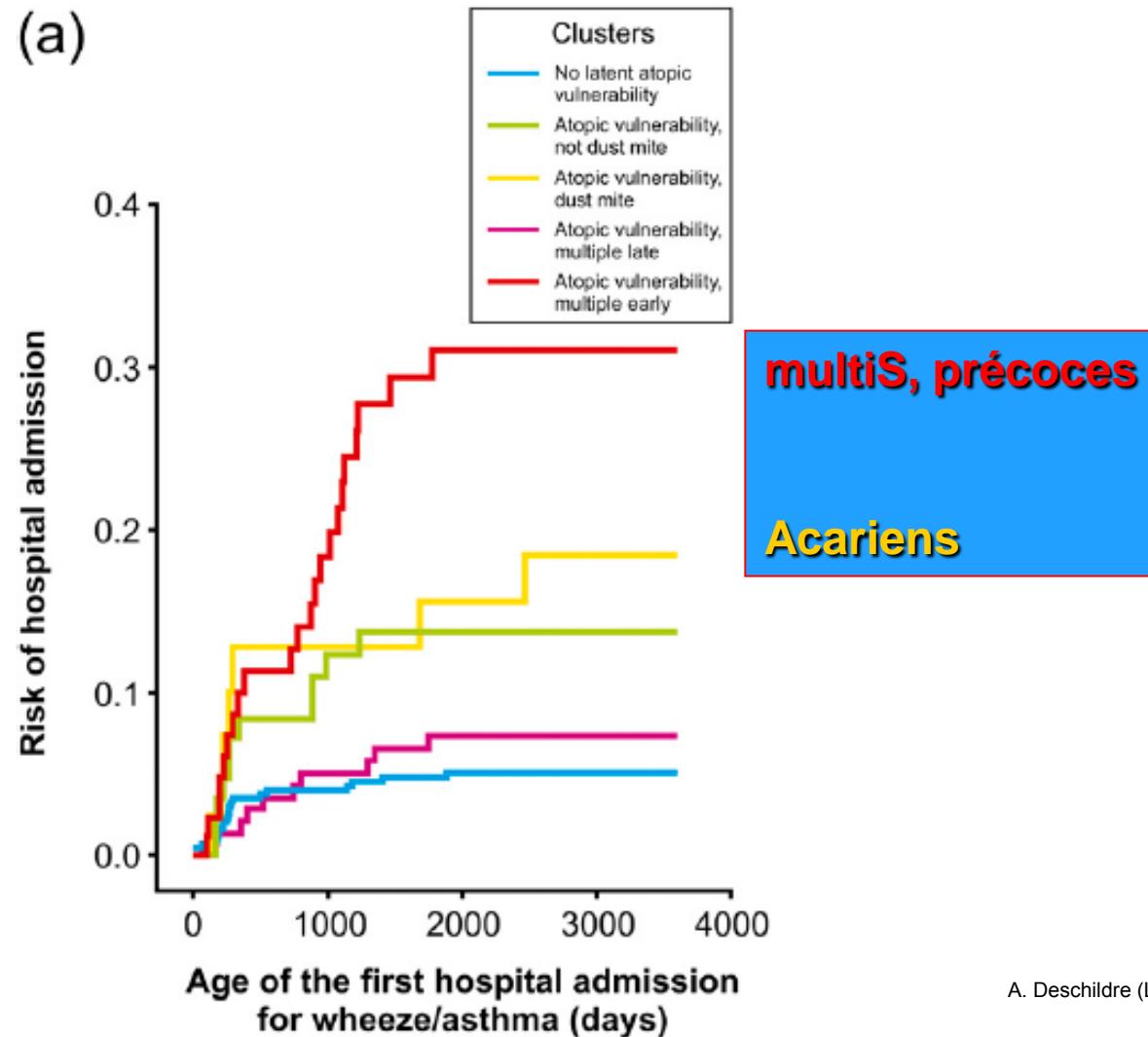
1. Pas de SA : 59,2%
2. SA mais pas de sensibilisation aux acariens 9,5%
3. SA aux acariens 4,5%
4. SA multiples et tardives 16,5%
5. SA multiples et précoce 10,6%

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!

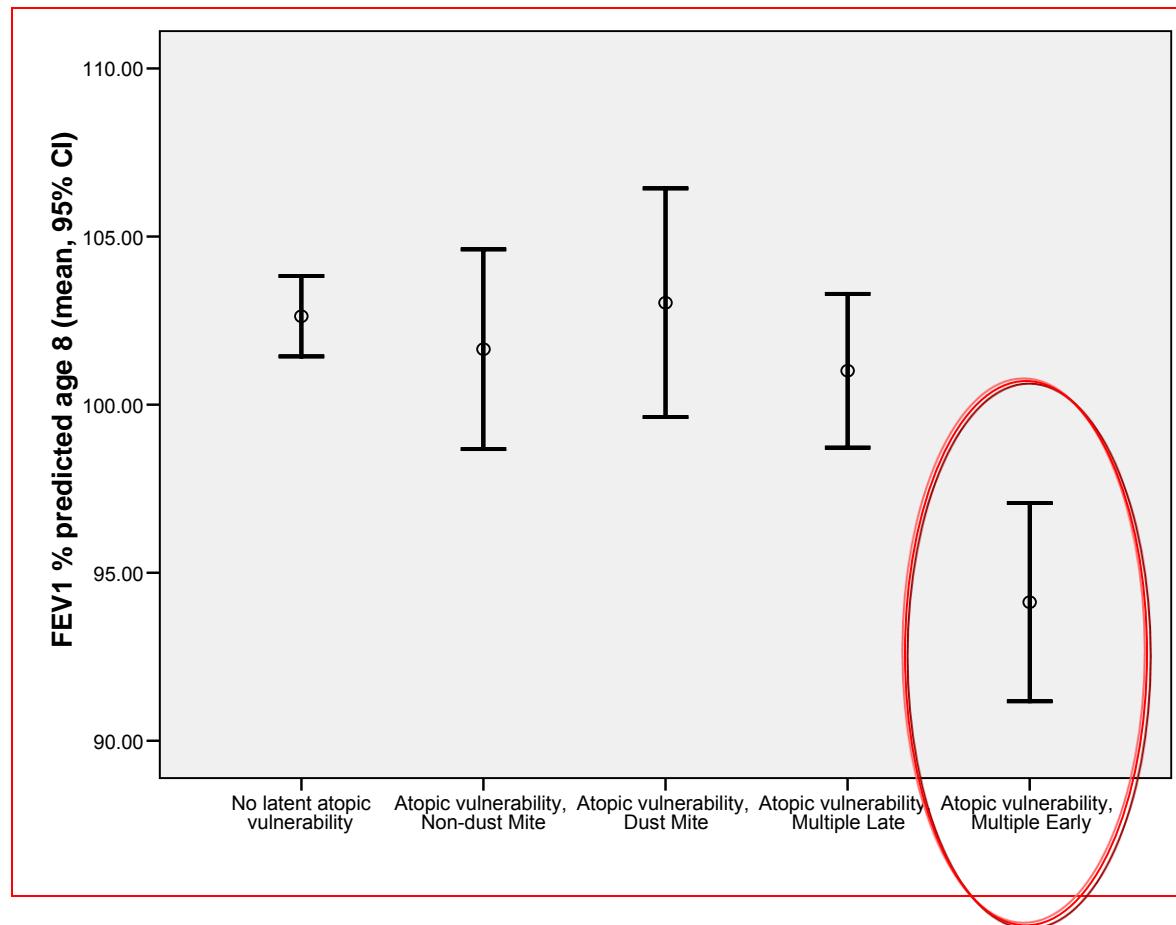
2. Sensibilisation : facteur clé de la marche allergique Cohorte MAAS, Simpson AJRCCM 2010

Profil de sensibilisation et hospitalisation pour exacerbation



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

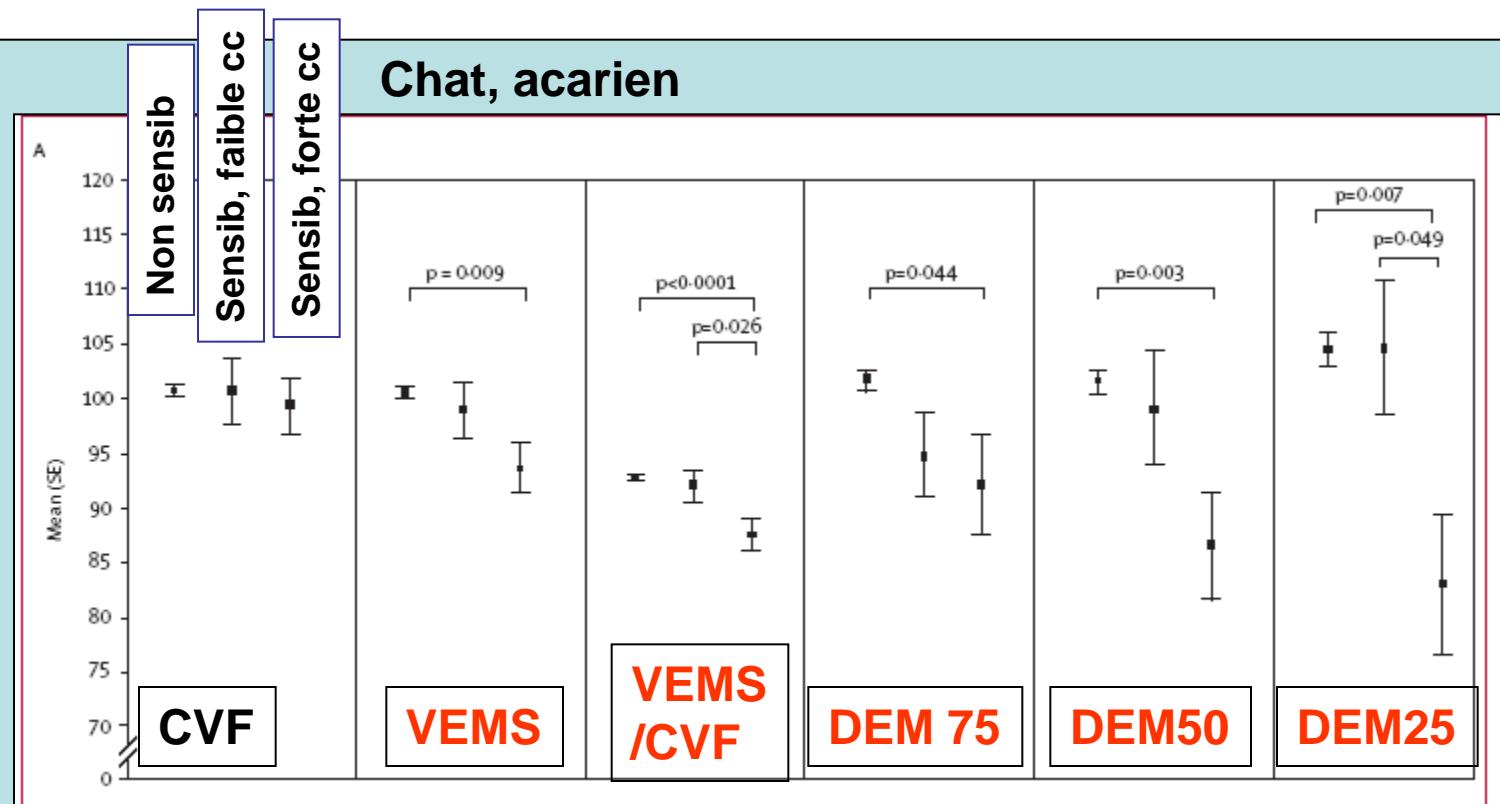
Profil de sensibilisation et fonction respiratoire à 8 ans



3. Allergie et évolution fonctionnelle?

Cohorte MAS, III Lancet 2006

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



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

NS S/LE S/HE
FEV₁ (% predicted)

NS S/LE S/HE
FEV₁ (% FVC)

NS S/LE S/HE
MEF₇₅ (% predicted)

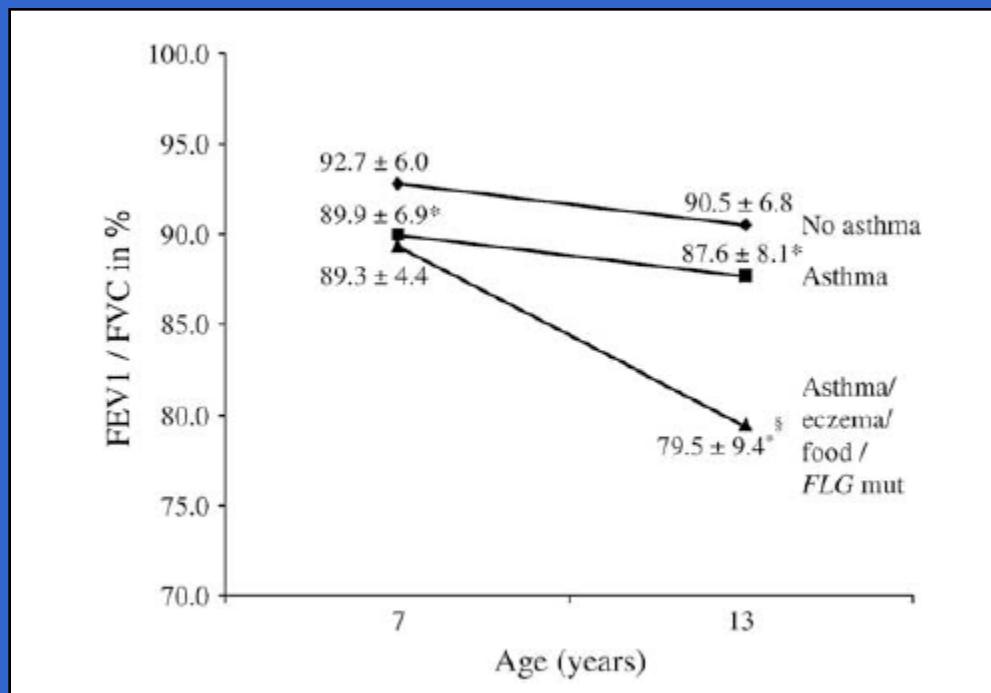
NS S/LE S/HE
MEF₅₀ (% predicted)

NS S/LE S/HE
MEF₂₅ (% predicted)
A. Deschildre (Lille)

4. Sd dermorespiratoire : un phénotype sévère *rôle de la filagrine*

Marenholz, cohorte MAS, JACI 2009

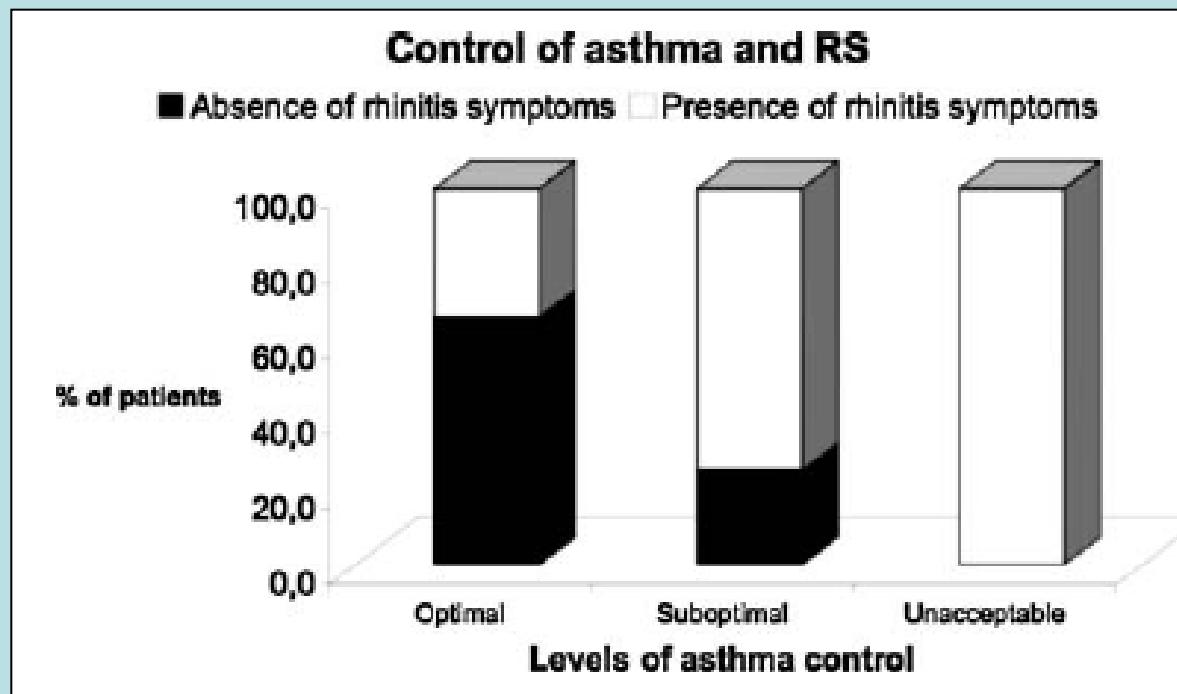
Cohorte de 1314 enfants suivis jusque 13 a , dont 236 : DA < 3 a
104 : sensibilisation alimentaire, 168 : asthme à 13 ans



→ = 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%)



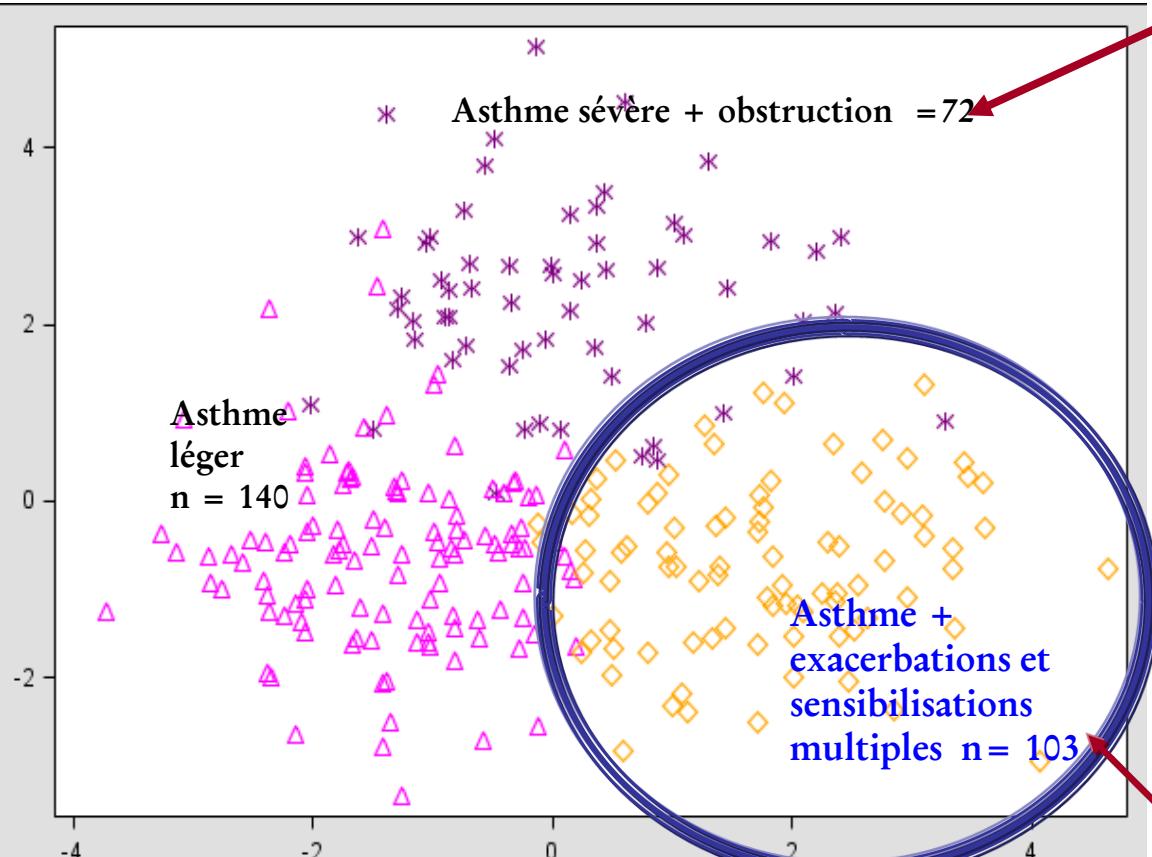
Si rhinite : OR contrôle inacceptable= 6.45 [2.363–17.603] p:0.0003

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



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 ($> 500 \mu\text{g Eq Fluticasone}$)
4. Recours aux soins pour exacerbation (≥ 1 hospitalisation = 65%)

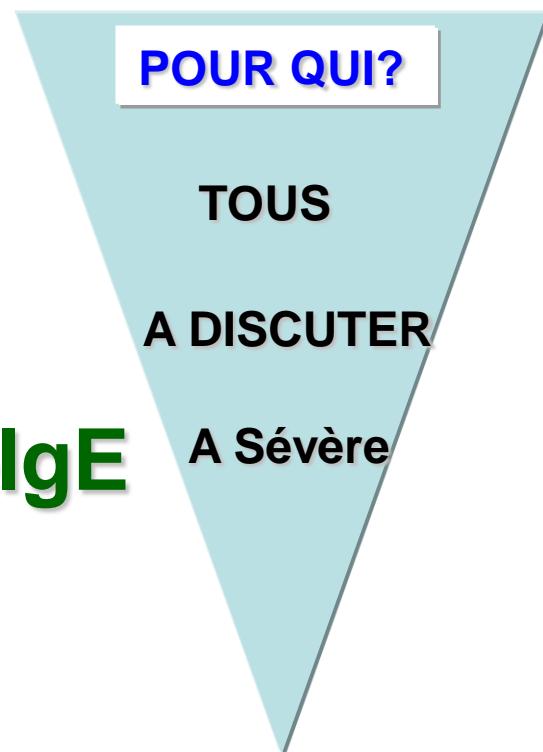
A sévère : sensibilisations particulières (moisissures, blatte) ou multiples

O'Driscoll BR, 2005 – Carroll 2006

A. Deschildre (Lille)

II. Traiter l'allergie : comment?

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



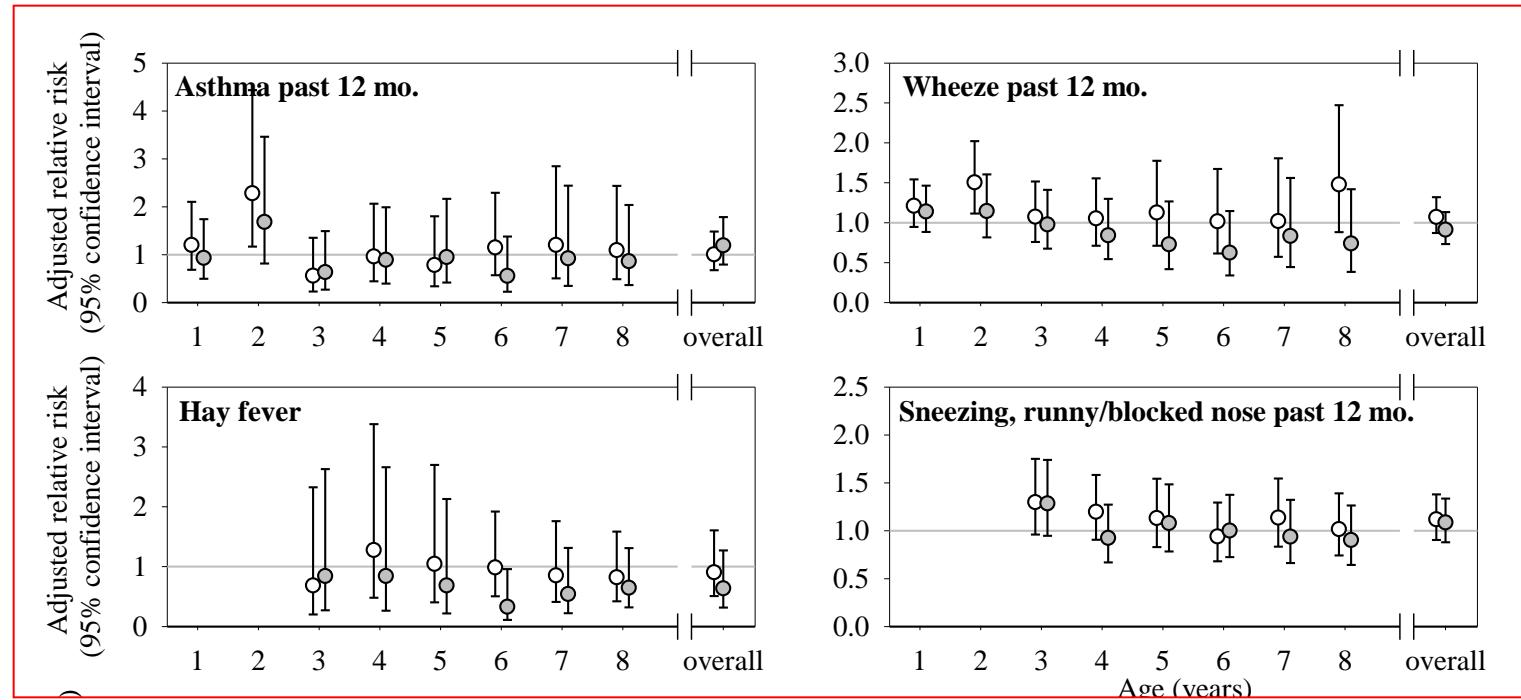
1. Traiter l'allergie :environnement

8e 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



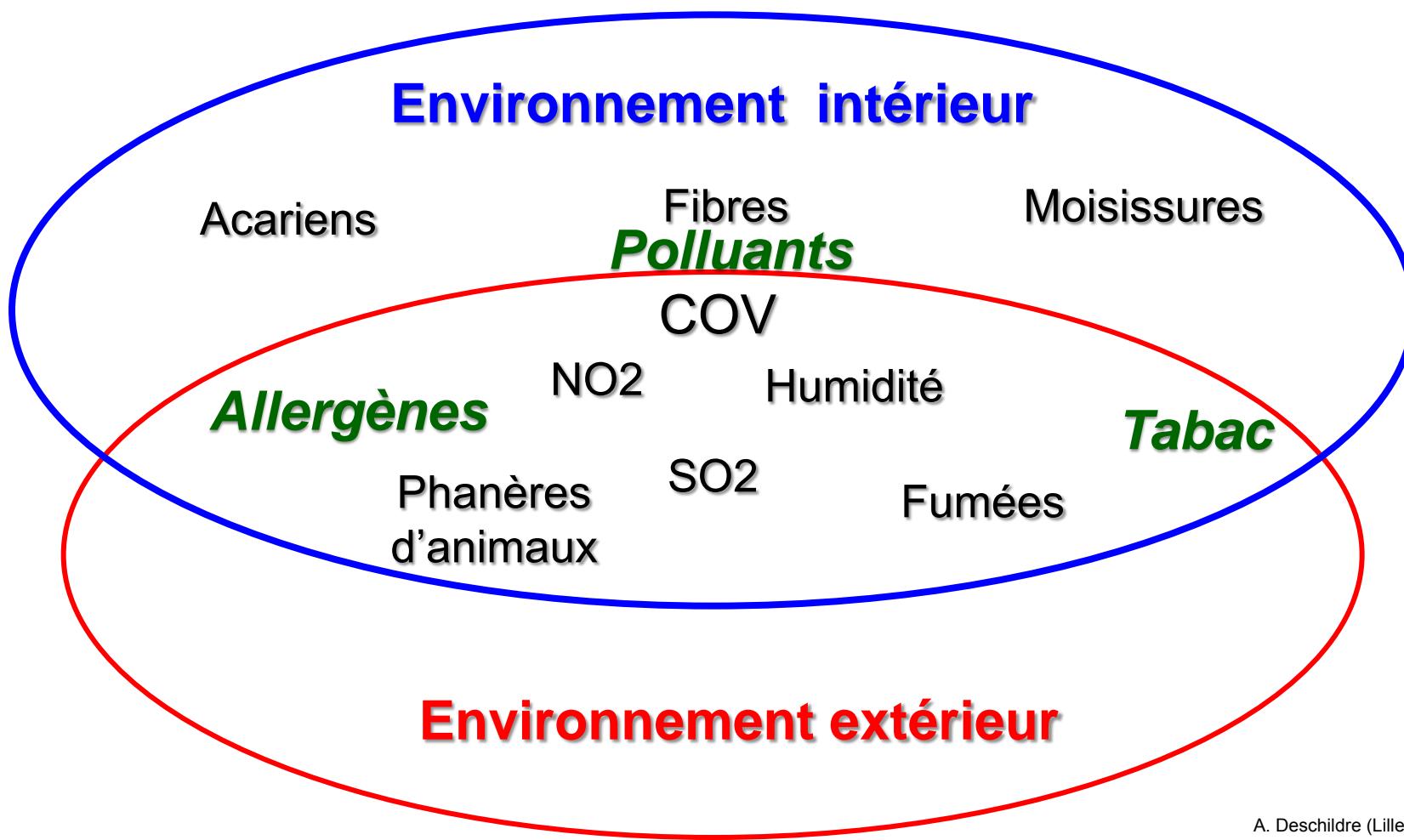
○ < median ($< 1,777 \text{ ng/g}$) vs $<$ LOD
○ \geq median ($1,777 \text{ ng/g}$) vs $<$ LOD

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 (≥ 2 cs en urgence ou ≥ 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 précédent 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

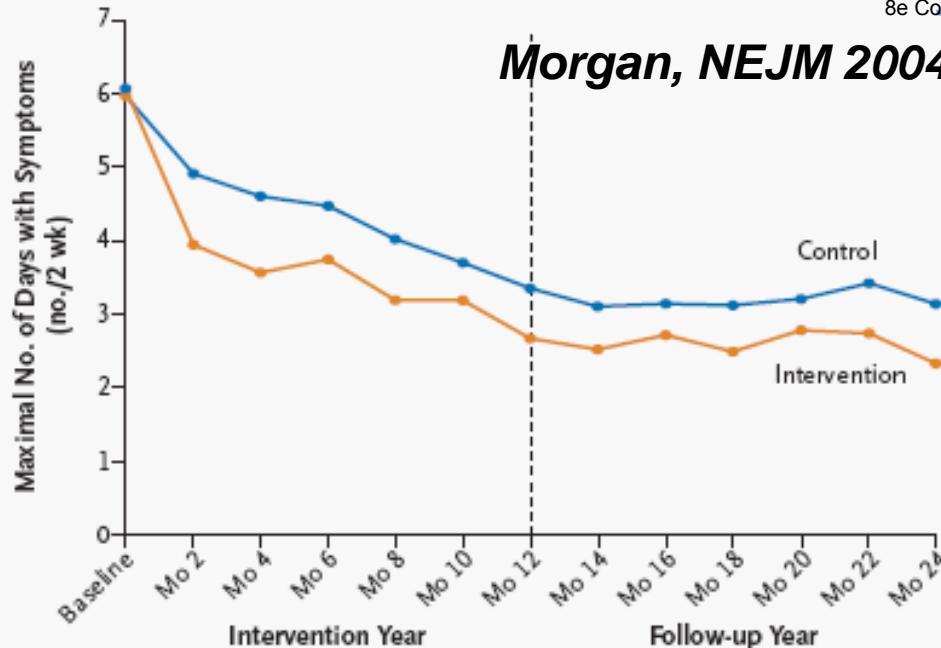


Figure 2. Mean Maximal Number of Days with Symptoms for Every Two-Week Period before a Follow-up Assessment during the Two Years of the Study.

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

- **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).

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

Bufé, JACI 2009

- 253 enfants 5-16 ans – allergie aux graminées
- **Rhinoconjonctivite ± asthme léger (42%) – polysensibilisation : 82%**
- Cp actif (Grazax* \simeq 15 µg PhIp5) versus placebo (1/1)
- Traitement 8 à 23 semaines avant la saison pollinique

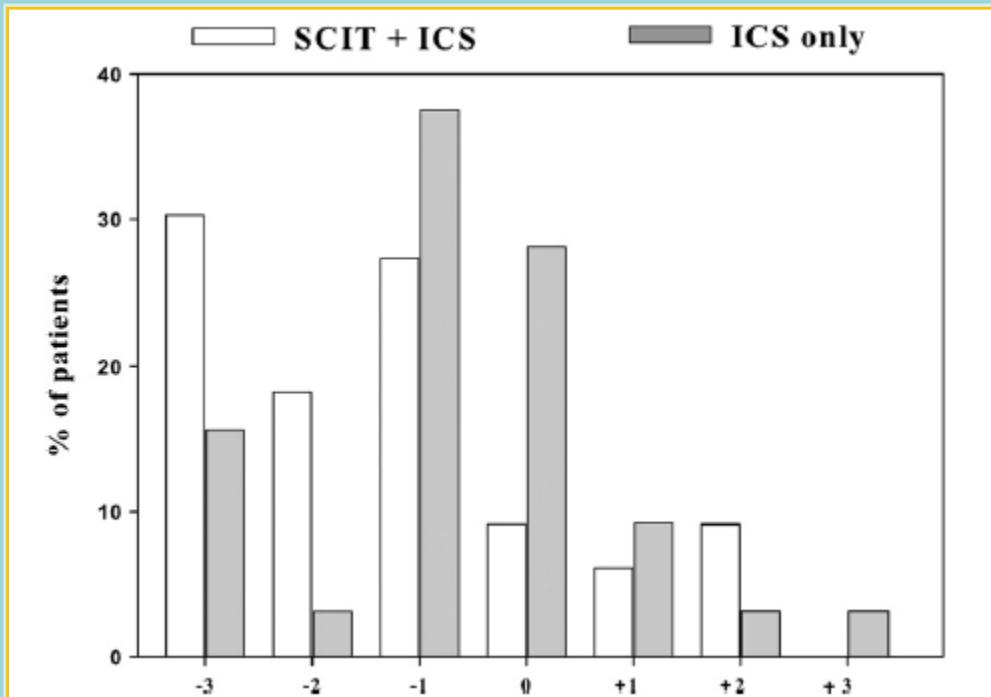
	Score			Besoins		
	symptômes			médicaments		
	Médianes	Diff	p	Médianes	Diff	p
Cp placebo	Cp actif	médianes (%)		Cp placebo	Cp actif	
Saison entière ≥10 grains/m ³ N=81 jours	2.80 2.13	0.67 (24%)	0.0215	1.19 0.78	0.41 (34%)	0.0156
Haute saison ≥30 grains/m ³ N=32 jours	3.75 2.71	1.04 (28%)	0.0036	1.83 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 équivalent 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)

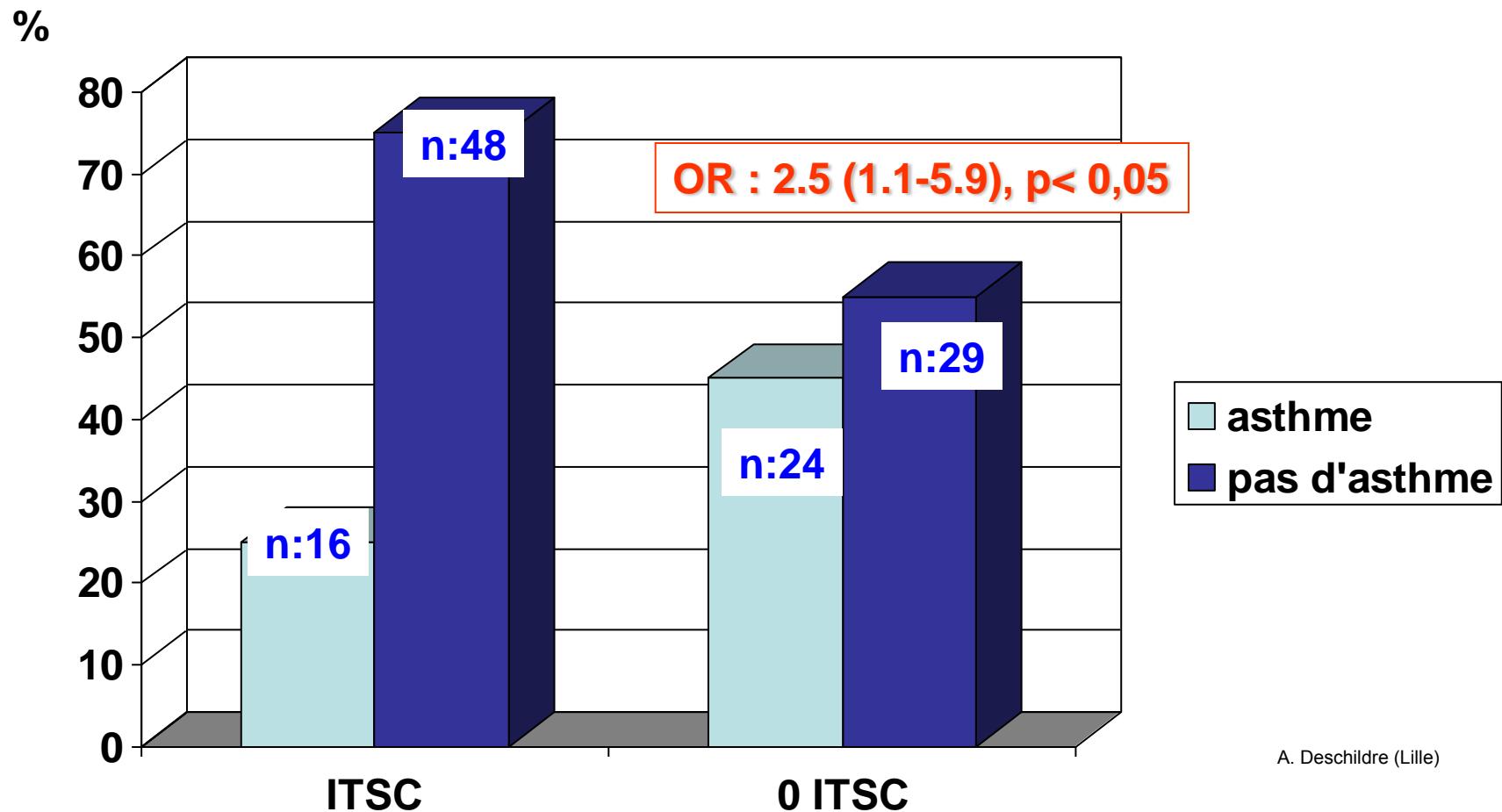
- **I'ITS complète l'arsenal thérapeutique**
- **IT sublinguale gouttes /cp ++++ (ES de la voie sous cutanée)**
- **En complément plutôt que « à la place » des médicaments**
- **Diagnostic allergologique rigoureux**
- **Certaines allergies (acariens, pollens)**
- **Rhinite - Rhinoconjunctivite :**
 -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

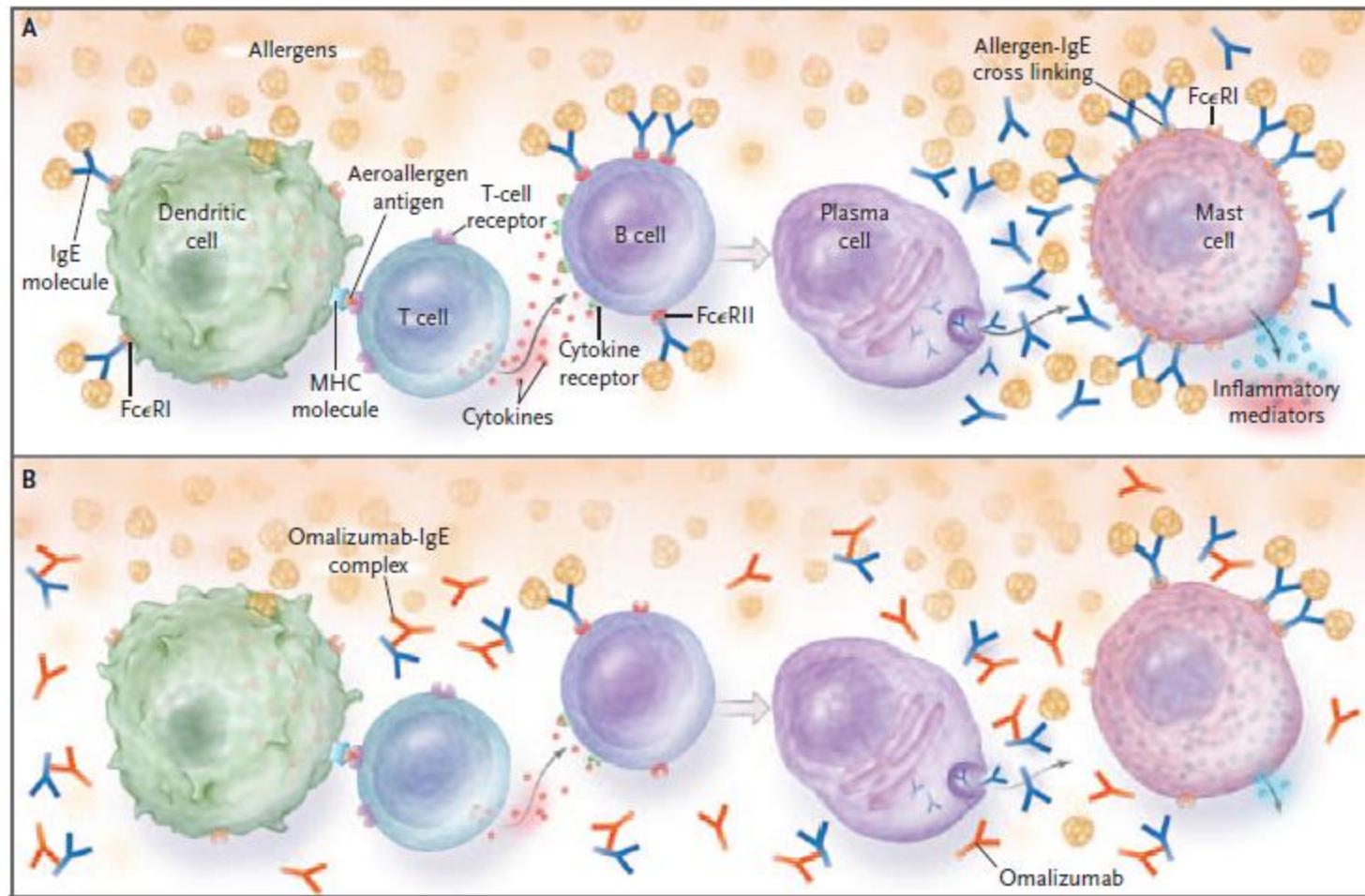
- 200 nourrissons (18 à 30 mois) + ATCD familiaux : DA, asthme, RA
- Eczéma ou allergie alimentaire (œuf, lait, arachide, soja)
- Pas de sensibilisation aux aéro-allergènes ni asthme
- « **Oral mucosal immunoprevention** » (**OMIP**) therapy :
mélange acariens, chat, graminées-gouttes, voie sublinguale
- **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

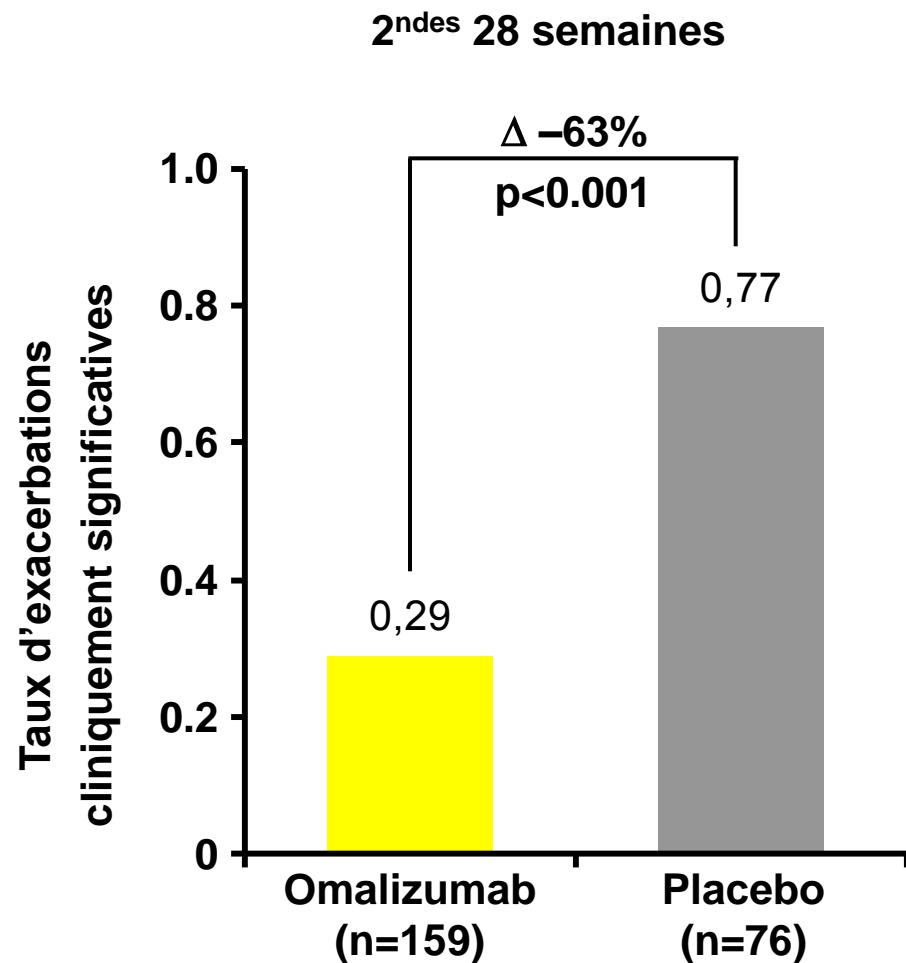
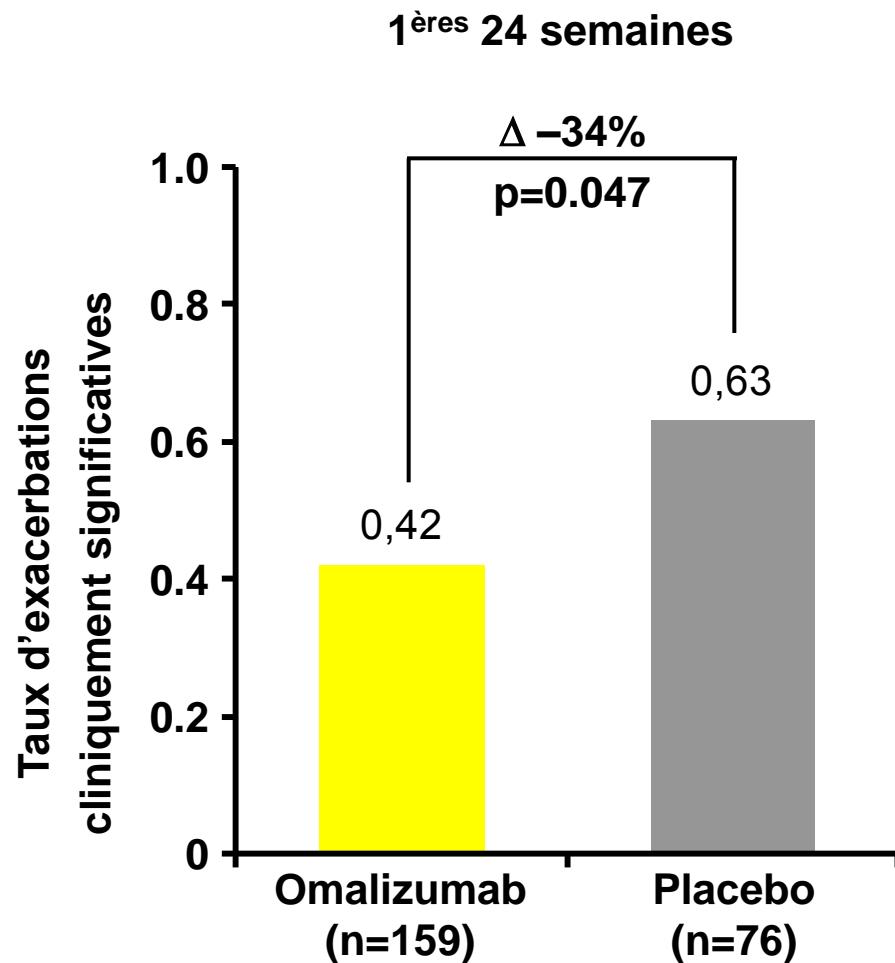
**Biothérapie anti IgE
omalizumab**

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



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

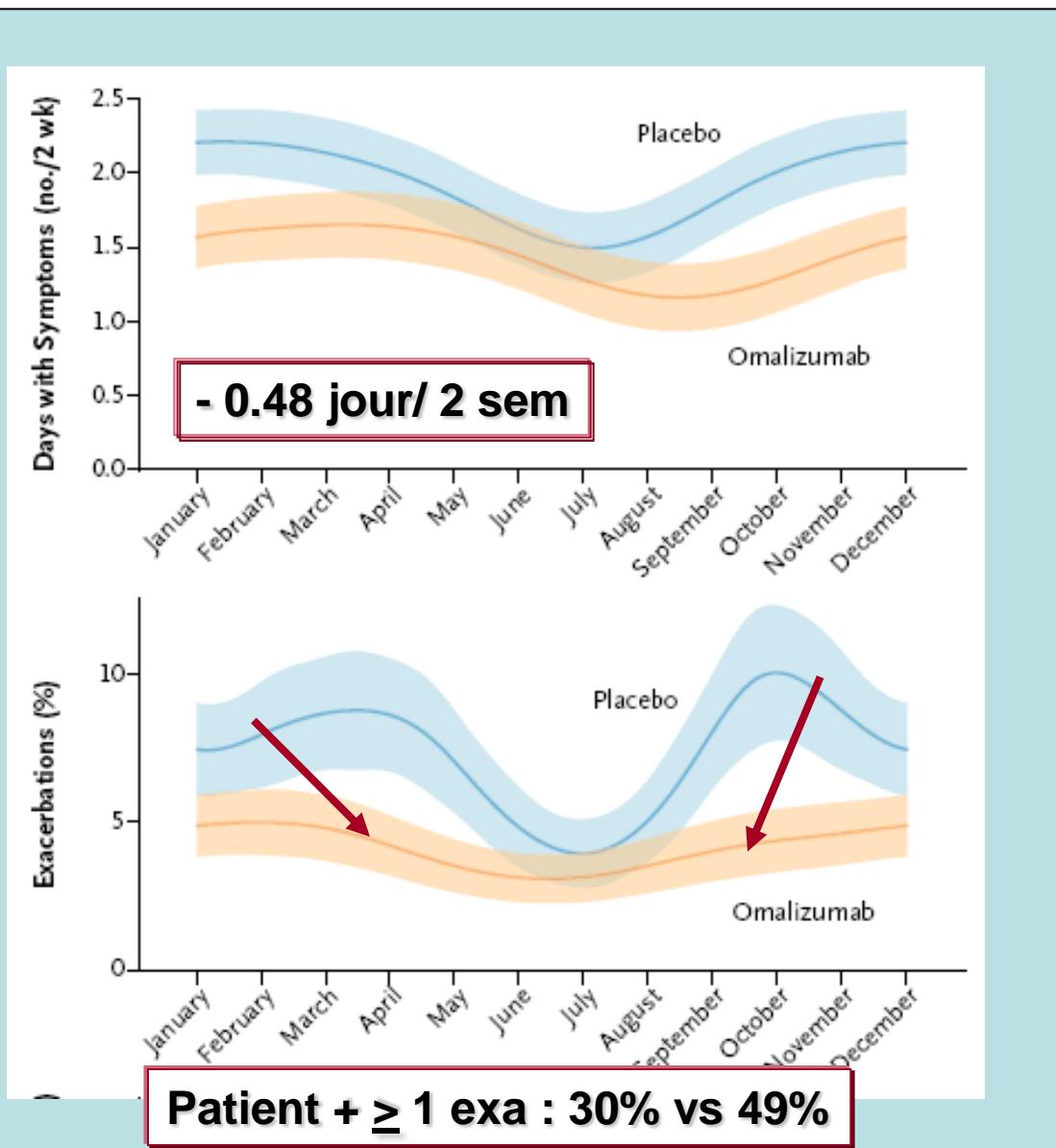
576 enfants, 9 ans, A modéré à sévère, allergique
non contrôlés par CSI $\geq 200 \mu\text{g}/\text{j}$ eq fluticasone



3. Traiter l'allergie : AntilgE- Omalizumab

8e Congrès Francophone d'Allergologie

Busse, NEJM 2011



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

3. Exacerbation virale de l'asthme

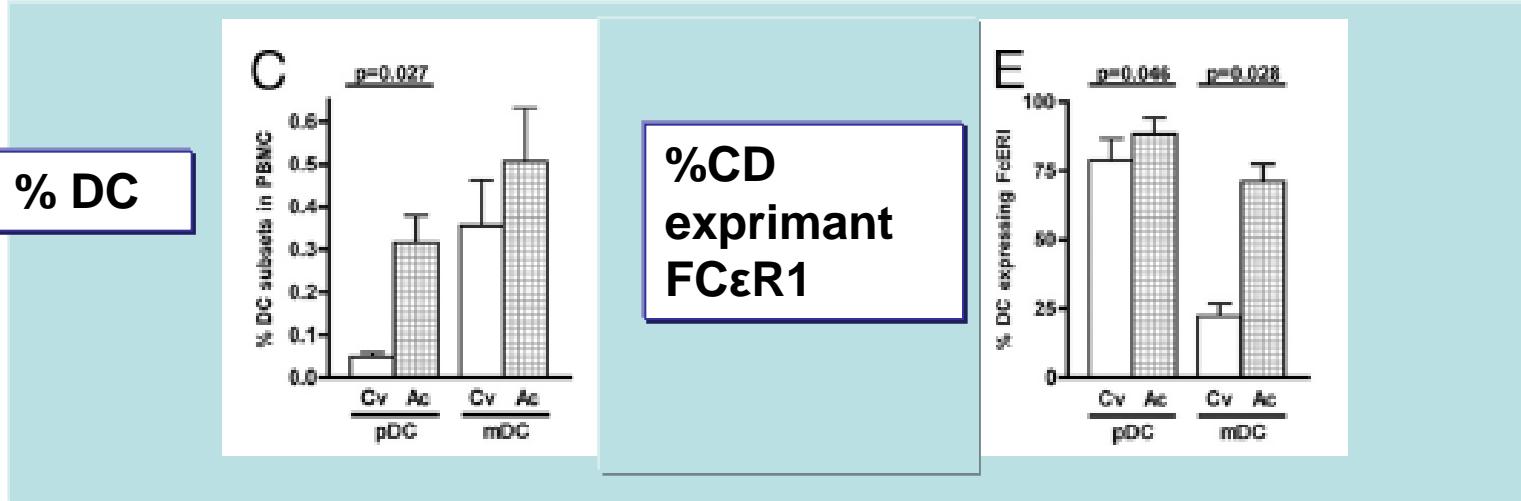
lien entre immunité innée et adaptative

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 FC ϵ RI**

Lien entre immunité innée et adaptative

L Subrata, J Immunol 2009

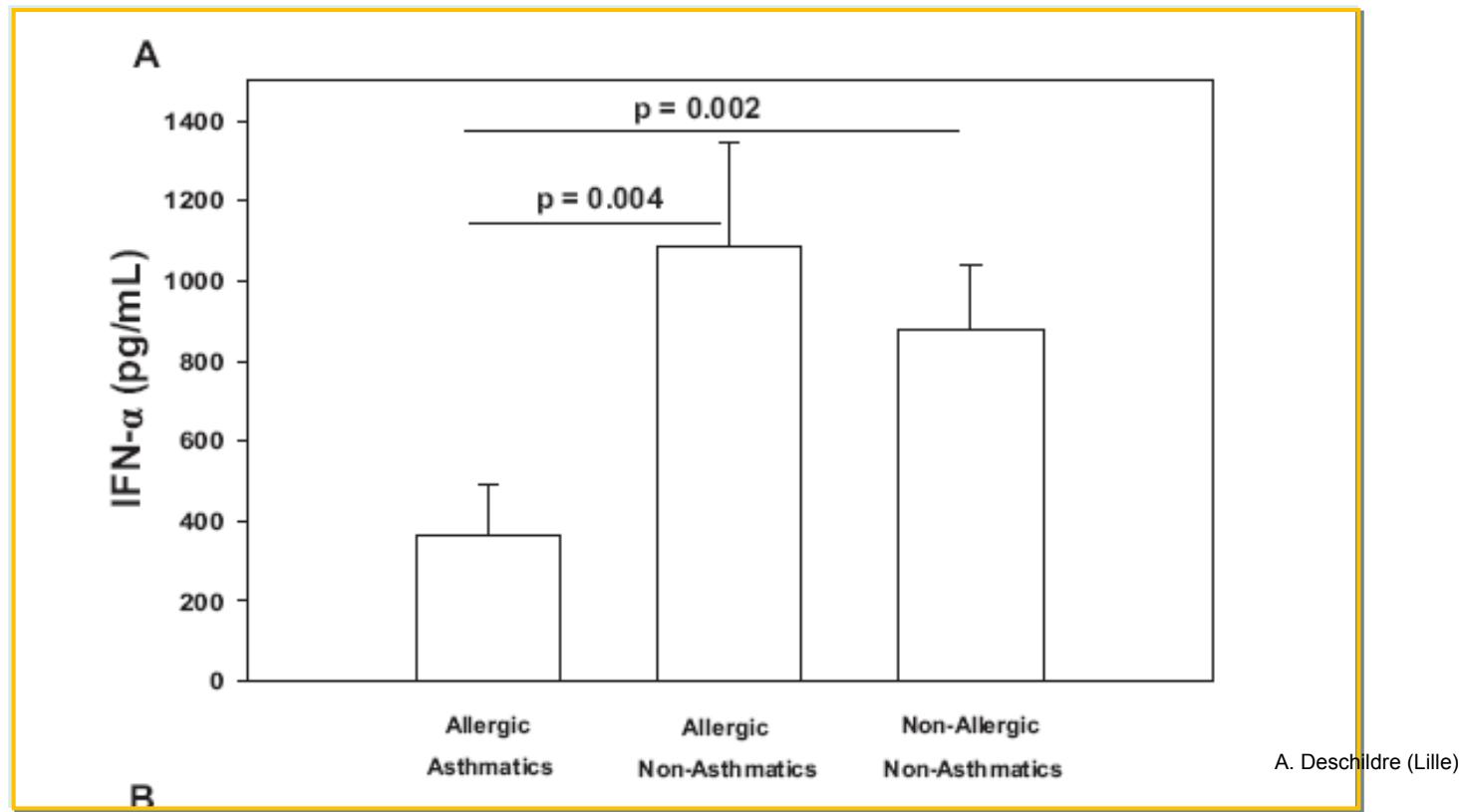


- ↗ monocytes, DC :
 - ↗ TLR 2,4,7 et 8
 - ↗ expression FCεRI
- Augmentation de la présentation des allergènes par les DC: amplification de la réponse Th2.
- Interactions I innée et I adaptative ...

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 FC ϵ R1 sur les cellules dendritiques p/m, mono, baso
Stimulation par RV16 in vitro/ dosage des INF α et λ 1/blocage récepteurs FC ϵ R1



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 FC ϵ R1 sur les cellules dendritiques p/m, mono, baso
 Stimulation par RV16 in vitro/ dosage des INF α et λ 1/blocage récepteurs FC ϵ R1

Production IFN et expression de récepteurs FC ϵ R1

	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- λ 1	$R = -0.42, P = .005$	$R = -0.24, P = .11$	$R = -0.18, P = .24$	$R = -0.28, P = .07$

Expression de récepteurs FC ϵ R1

	Allergic asthmatic children (n = 14)	Allergic nonasthmatic children (n = 13)	Nonallergic nonasthmatic children (n = 14)
% Fc ϵ RI $^+$ cells (mean \pm SE)			
pDCs	$74 \pm 6^*$	60 ± 6	45 ± 7
mDCs	$83 \pm 2^*$	$83 \pm 2\dagger$	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° 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 »**

A. Deschildre (Lille)

Anti IgE : Observatoire Français

- **Manifestations :**

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

- **Exacerbations :**

- ***> 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

- **Traitements de fond :**

- CSI : 100%

- dose moyenne : 703 µg +/- 314 équivalent FLU**

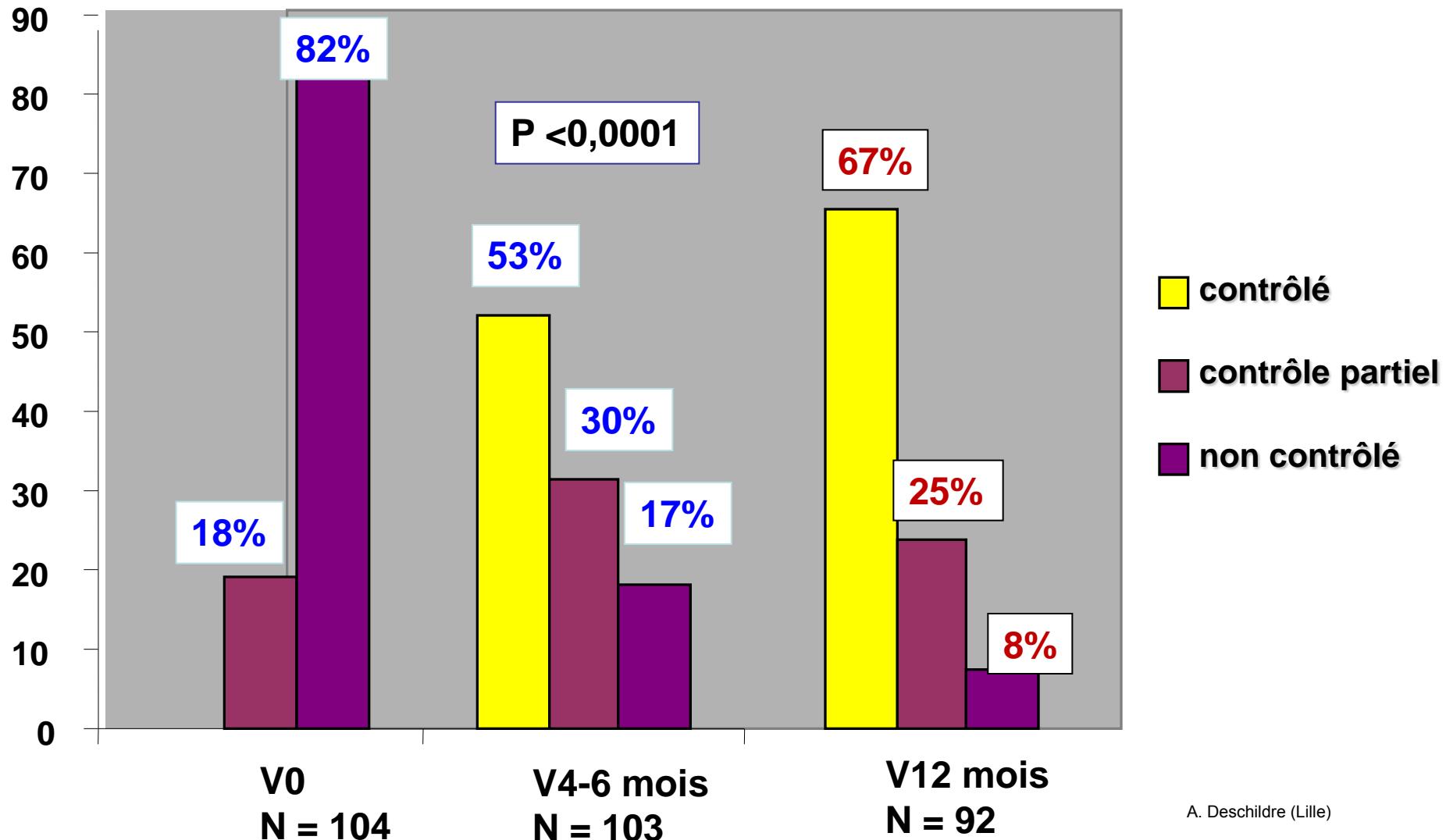
- β2LA : 92%

- 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

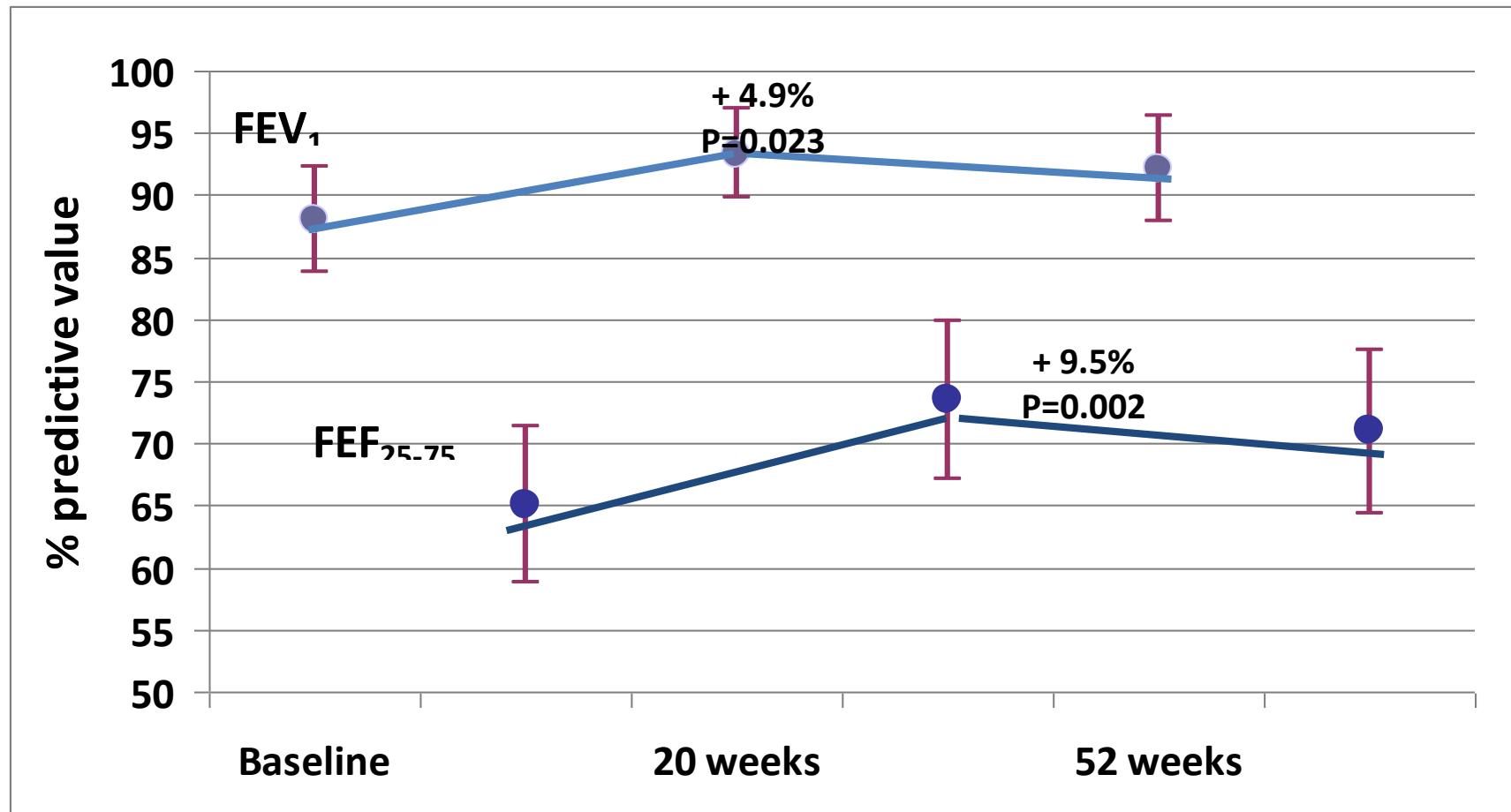


Les exacerbations sévères (CO)

	Année antérieure	V0/V4-6	V4-6/V12	V0/V12
Effectif	104	103	92	92
Moyenne (DS)	4,48 (3,90)	0,51 (0,73)	0,57 (1,68)	1,24 (2,41)
Médiane	3	0	0	1

P < 0.0001

Fonction respiratoire : VEMS - DEM 25-75



Traitement de fond par CSI

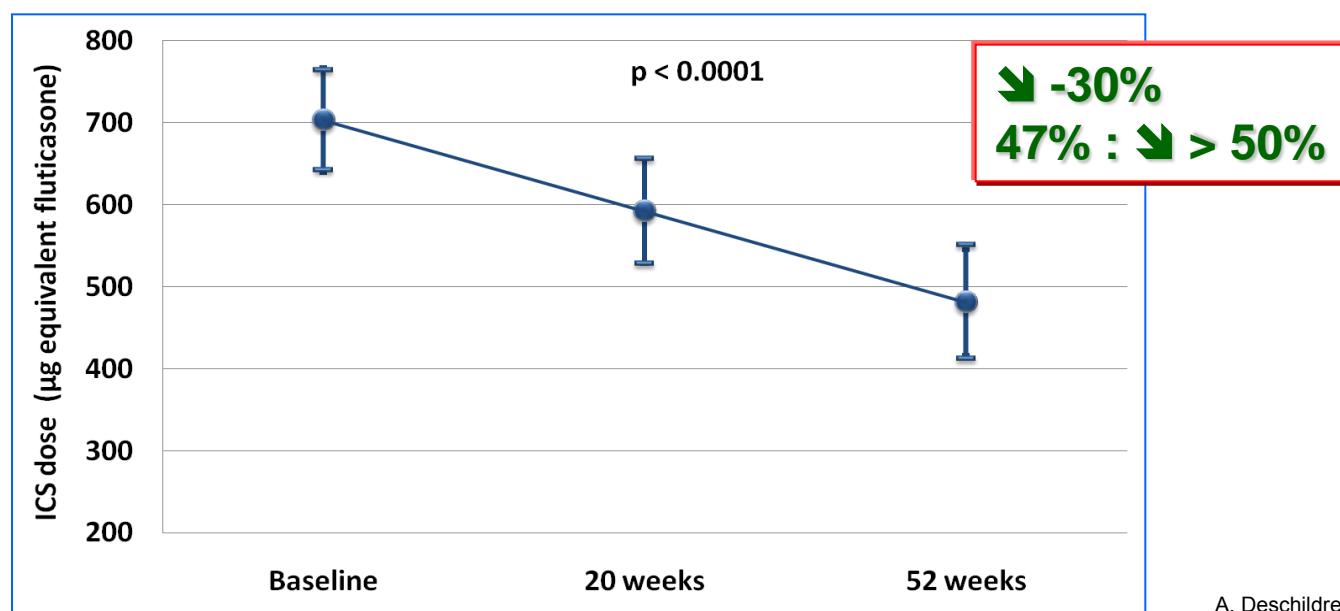
- Diminution du traitement de fond par CSI :

de 702 µg +/- 314 (V0)

→ à 588 µg +/- 326 (V4-6)

→ à 481 µg +/- 337 (V12)

par jour en éq Fluticasone



Effets indésirables observés

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

✓ **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***