

Best of Allergologie 2017

Pneumologie

Benjamine Delcasso

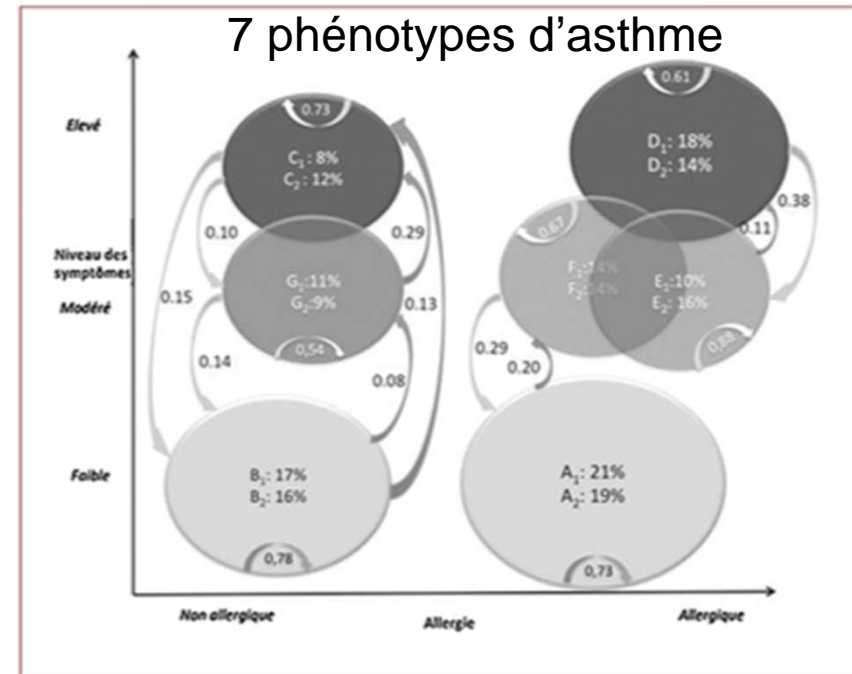
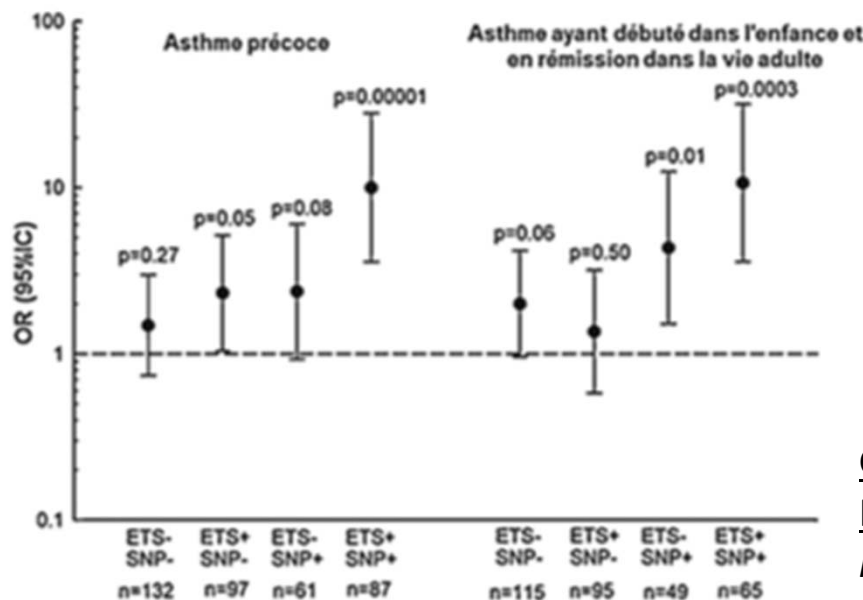
Isabelle Graille

Morgan Reynaud

Enseignant responsable : Maud Gaillot-Drevon

Phénotypes d'asthme et facteurs génétiques

- Article de synthèse des travaux réalisés (42 articles) à partir des études EGEA 1 et EGEA 2
- Phénotypes stables dans le temps
- 1 région génomique « maladie allergique »
11p14 (impliquant gène *MUC15*)
- 3 régions « asthme et rhinite allergique » 1p23
2q32 3p24-P14
- Polymorphisme de la région 17q12-q21 : asthme début précoce, et augmenté si tabagisme et infections respiratoires



Genetic and environmental factors of asthma and allergy: Results of the EGEA study. Bouzigon and al, *Revue des maladies respiratoires*, 32(8):822-40, 2015 Oct

Le NO exhalé : un outil utile pour le diagnostic et le contrôle de l'asthme ?

Tableau 4 Utilité de la mesure du NO expiré dans la détection de l'inflammation bronchique dans l'asthme.

L'asthme est suspecté (sans avoir été formellement diagnostiqué) chez un patient ayant

Des symptômes atypiques ou dont la description est floue (avec ou sans atopie, avec ou sans hyperréactivité bronchique connue)

Des valeurs élevées^a de FE_{NO} renforcent le diagnostic d'asthme

Des valeurs basses de FE_{NO} ne permettent pas d'éliminer le diagnostic d'asthme

Des symptômes typiques

Des valeurs élevées de FE_{NO} renforcent la probabilité d'un asthme allergique

Des valeurs normales ou basses de FE_{NO} réduisent la probabilité de l'existence d'une sensibilisation à un allergène présent dans l'environnement du patient

L'asthme est connu, mais non contrôlé, chez un patient n'ayant pas encore reçu (ou recevant de faibles doses) de corticoïdes inhalés

Des valeurs élevées de FE_{NO} renforcent la probabilité de l'efficacité de la corticothérapie (instauration ou augmentation de la posologie) ou de la prise en charge d'une mauvaise observance

Des valeurs normales ou basses de FE_{NO} n'excluent pas le test thérapeutique aux corticoïdes inhalés

L'asthme est connu, et contrôlé, chez un patient traité par corticoïdes inhalés

Des valeurs élevées de FE_{NO} sont en faveur du maintien des doses de corticoïdes inhalés si celles-ci sont intermédiaires ou fortes^b, mais ne doivent pas inciter à augmenter la posologie chez les malades recevant de faibles doses de corticoïdes inhalés

Des valeurs intermédiaires ou basses de FE_{NO} sont en faveur d'une diminution de la corticothérapie inhalée chez les malades recevant de fortes doses de corticoïdes inhalés et sont contre une augmentation de la corticothérapie chez des malades recevant de faibles doses de corticoïdes inhalés

L'asthme est connu, mais non contrôlé, chez un patient déjà traité par des corticoïdes inhalés à doses maximales

Des valeurs élevées de FE_{NO} renforcent la probabilité d'un traitement efficace par les anti-IgE

^a Les critères des valeurs élevées (> 50 ppb chez l'adulte, > 35 ppb chez l'enfant), intermédiaires (de 25 à 50 ppb chez l'adulte, de 20 à 35 ppb chez l'enfant) ou basses (< 25 ppb chez l'adulte, < 20 ppb chez l'enfant) de FE_{NO} sont ceux des dernières recommandations de l'ATS [10].

^b Une corticothérapie inhalée est considérée comme faible si la posologie journalière est ≤ 200 µg, intermédiaire, comprise entre 200 et 400 µg, et forte > 400 µg équivalent béclométhasone.

Contribution of exhaled nitric oxide measurement in airway inflammation assessment in asthma. A position paper from de French Speaking Respiratory Society. A.T Dinh-Xuan and al. *Revue des Maladies Respiratoires*, 32,193-215, 2015

L'ITS sublinguale par comprimé acarien améliore le contrôle de l'asthme chez des patients avec un asthme allergique léger à modéré, contrôlé

- Etude randomisée, en double-aveugle, contre placebo, multicentrique, de phase 3
- 604 patients
- ↘ de la dose de CSI sans déstabiliser l'asthme
- Bonne tolérance

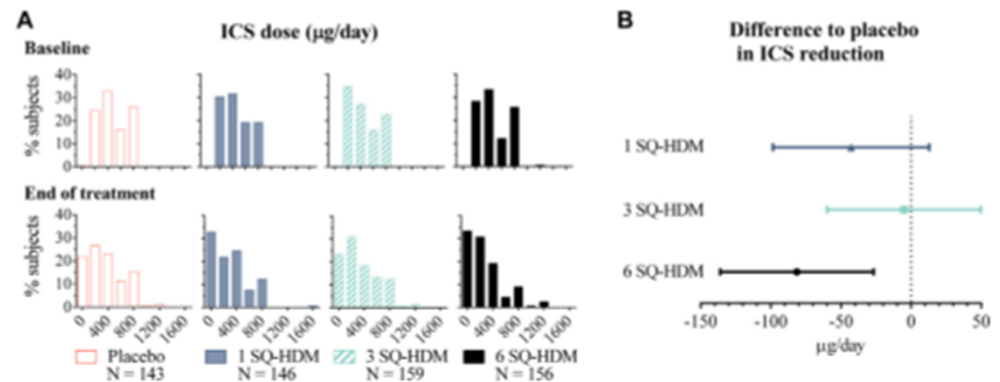


FIG 3. Primary efficacy results. **A.** Observed data: distribution of ICS dose (in micrograms per day) for each of the 4 treatment groups at baseline (*top*) and after 1 year of intervention treatment (*bottom*). **B.** Primary analysis: estimated adjusted mean difference (with 95% CIs) between active and placebo treatment in the change from baseline of the minimum ICS dose needed to maintain asthma control after 1 year of intervention treatment.

Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial

J ALLERGY CLIN IMMUNOL
SEPTEMBER 2014



Holger Mosbech, MD,^a Regina Deckelmann, MD,^b Frédéric de Blay, MD,^c Elide Anna Pastorello, MD,^d
Ewa Trebas-Pietras, MD,^e Luis Prieto Andres, MD,^f Inga Malcus, MD,^g Christian Ljørring, MSc,^h and
Giorgio Walter Canonica, MDⁱ Gentofte, Denmark, Leipzig, Germany, Strasbourg, France, Milan and Genoa, Italy, Lublin, Poland,
Valencia, Spain, Malmö, Sweden, and Hørsholm, Denmark

L'ITS sublinguale par comprimé acarien améliore le contrôle de l'asthme chez des patients avec un asthme allergique modéré à sévère, NON contrôlé

- Etude randomisée, en double-aveugle, contre placebo, multicentrique, de phase 3
- 834 patients
- Asthme allergique aux acariens non contrôlé par dose modérée à forte de CSI (400-1200 µg/j Equivalent Budésonide)
- IgE spé et test cutané aux acariens +, VEMS ≥ 70%
- **Diminution de 9 à 10% du risque d'exacerbation modérée à sévère**

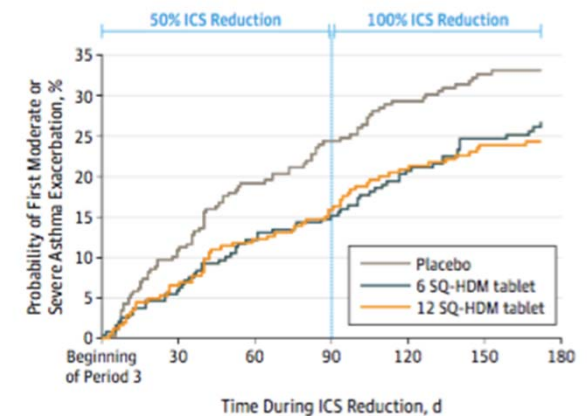
Original Investigation

Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma A Randomized Clinical Trial

J. Christian Virchow, MD; Vibeke Backer, MD, DMSci; Piotr Kuna, MD; Luis Prieto, MD; Hendrik Nolte, MD, PhD; Hanne Hedegaard Villesen, MSc, PhD; Christian Ljørring, MSc; Bente Riis, MSc, PhD; Frederic de Blay, MD

JAMA, avril 2016

Figure 2. Probability of Having the First Moderate or Severe Asthma Exacerbation in the Full Analysis Set



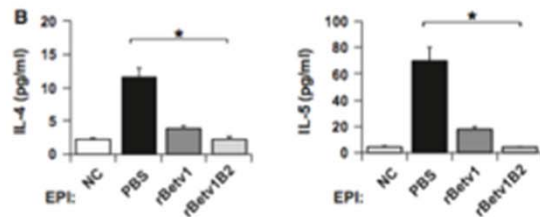
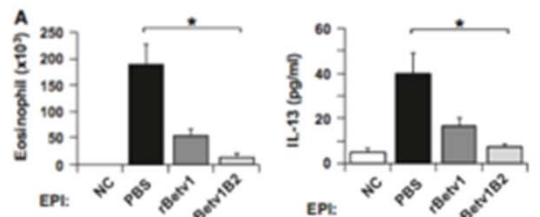
No. at risk	0	30	60	90	120	150	180
Placebo	257	228	200	188	171	163	109
6 SQ-HDM tablet	237	224	207	201	187	171	122
12 SQ-HDM tablet	248	228	214	207	189	180	121

La désensibilisation épicutanée avec rBet v 1B2 diminue l'inflammation bronchique chez la souris asthmatique

- rBet v 1B2 = mutation hypoallergique rBet v 1
- Immunothérapie cutanée (EPI) prophylactique ou thérapeutique avec rBet v 1/rBet v 1B2/Placebo
- Sensibilisation par injection intrapéritonéale de rBet v 1
- Asthme déclenché par exposition nasale au pollen de bouleau

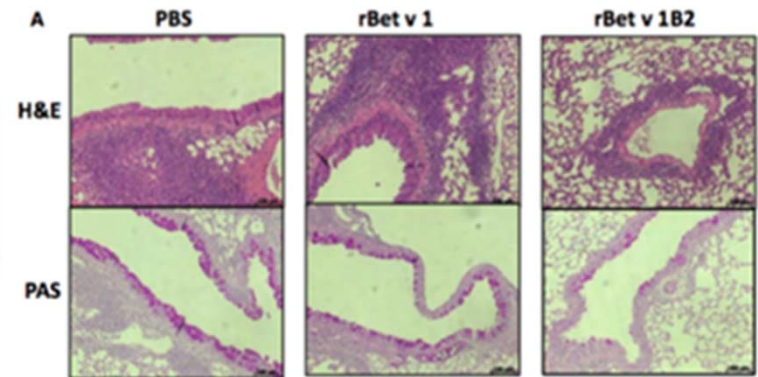
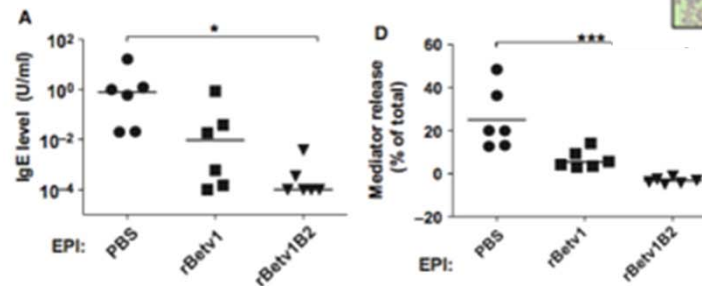
Therapeutic EPI Bet v1B2

Diminution de l'inflammation bronchique
 - ↓ sécrétion de mucus
 - ↓ PN éosinophiles dans le LBA



Diminution activité Th2

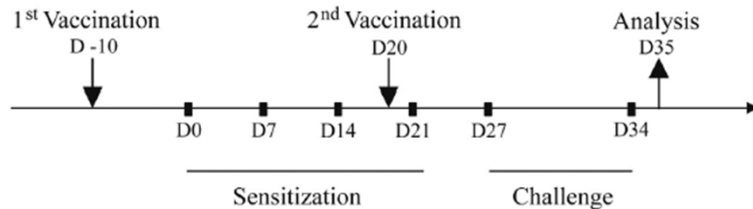
Prophylactic EPI Bet v1B2 = Diminution sensibilisation Bet v1



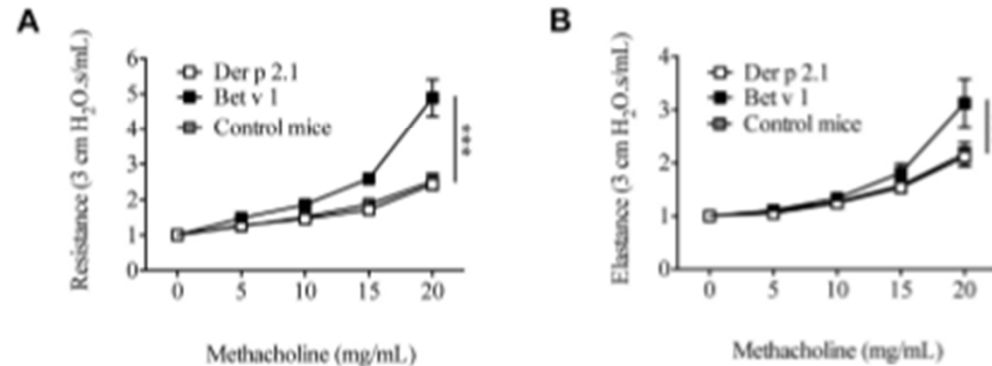
Pas d'effet d'une EPI par BetV1

Epicutaneous immunotherapy with a hypoallergenic Bet v 1 suppresses allergic asthma in a murine model, S. Siebeneicher et al, *Allergy*, September 2015

La vaccination Der p 2 prévient l'apparition d'un asthme chez les souris allergiques aux acariens



- Vaccination sous-cutanée, dans le cou, par Der p 2 ou Bet v 1
- Sensibilisation percutanée, sur les oreilles, avec Der p et Der f



*** p<0.001

FIG 2. Vaccination with Der p 2.1 normalizes lung function and influences airway inflammation. **A and B,** Resistance and elastance values obtained by invasive measurements (n = 8-12 mice per group).

- Modèle murin de souris présentant un asthme allergique aux acariens
- Diminution des cytokines inflammatoires IL 4 IL 17
- Diminution de l'inflammation bronchique (\searrow LT CD4+ dans le LBA)
- Amélioration de la fonction respiratoire
- Efficacité chez l'homme ?

Prevention of allergic asthma through Der p 2 peptide vaccination. Bouchaud G et al, *JACI*, Juillet 2015

Xolair® après 10 ans d'utilisation : efficace et très bien toléré

- Asthme sévère allergique
- Très bonne tolérance :
 - À court terme
 - À long terme (AMM depuis 2005)
 - Pendant la grossesse
 - Dès l'âge de 6 ans
- Effet dans d'autres phénotypes d'asthme (hyperéosinophilique) ?
- Effet dans d'autres pathologies :
 - Urticaire chronique (AMM depuis 2014)
 - PCE ? GEPA ? Rhinite allergique ? Allergies oculaires graves ? ITS alimentaire ? ITS aux venins d'hyménoptère ? Anaphylaxie à l'exercice ? DA sévère ? ABPA ?

REVUE GÉNÉRALE

**Omalizumab : qu'avons-nous appris après
10 ans d'utilisation ?**

Omalizumab: What have we learned after ten years of prescription?

P. Pradère^a, G. Garcia^b, M. Humbert^b,
M. Aubier^a, C. Taillé^{a,*}



Revue des Maladies Respiratoires, 33, 117-127, 2016

Le mepolizumab (anti-IL5) permet une amélioration des asthmatiques sévères hyperéosinophiliques exacerbateurs fréquent

- Etude randomisée, en double-aveugle, contre placebo, multicentrique, de phase 3, de fin 2012 à début 2014
- 576 patients
- ICS \geq 880 μ g fluticasone/j, \geq 2 exacerbations/an, PNE $>$ 150/ μ L
- **AMM** en France depuis **septembre 2015**, commercialisé sous le nom de **NUCALA[®]** (GSK)

Table 2. Summary of Efficacy Outcomes.*

Outcome	Placebo (N=191)	Intravenous Mepolizumab (N=191)	Difference from Placebo (95% CI)	P Value	Subcutaneous Mepolizumab (N=194)	Difference from Placebo (95% CI)	P Value
Mean rate of clinically significant exacerbations	1.74	0.93	47 (28 to 60)†	<0.001	0.83	53 (36 to 65)†	<0.001
Mean rate of exacerbations requiring hospitalization or emergency department visit	0.20	0.14	32 (-41 to 67)†	0.30	0.08	61 (17 to 82)†	0.02
Mean rate of exacerbations requiring hospitalization	0.10	0.06	39 (-66 to 77)†	0.33	0.03	69 (9 to 89)†	0.03
Change from baseline in FEV ₁ — ml							
Before bronchodilation	86±31	186±32	100 (13 to 187)	0.02	183±31	98 (11 to 184)	0.03
After bronchodilation	30±34	176±34	146 (50 to 242)	0.003	167±33	138 (43 to 232)	0.004
Change from baseline in score on Asthma Control Questionnaire	-0.50±0.07	-0.92±0.07	-0.42 (-0.61 to -0.23)	<0.001	-0.94±0.07	-0.44 (-0.63 to -0.25)	<0.001
Change from baseline in score on St. George's Respiratory Questionnaire	-9.0±1.2	-15.4±1.2	-6.4 (-9.7 to -3.2)	<0.001	-16.0±1.1	-7.0 (-10.2 to -3.8)	<0.001

* Plus-minus values are means \pm SE.

† The between-group difference in this category is the percent reduction as compared with the placebo group.

SEPTEMBER 25, 2014

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma

Hector G. Ortega, M.D., Sc.D., Mark C. Liu, M.D., Ian D. Pavord, D.M., Guy G. Brusselle, M.D., J. Mark FitzGerald, M.D., Alfredo Chetta, M.D., Marc Humbert, M.D., Ph.D., Lynn E. Katz, Pharm.D., Oliver N. Keene, M.Sc., Steven W. Yancey, M.Sc., and Pascal Chanez M.D., Ph.D., for the MENSA Investigators*

Gestion de l'asthme pendant la grossesse : ne surtout pas arrêter le traitement de fond

- Augmentation du risque de 45% de faire une exacerbation chez une femme enceinte asthmatique.
- L'asthme a une tendance à être sous traité pendant la grossesse.
- Aucune contre indication aux traitements associant CSI/LABA et CSO en cas d'exacerbation, évitent le risque d'hypoxie anténatale si exacerbation sévère.
- Xolair[®] : étude prospective parmi 160 enfants dont les mères recevaient du Xolair[®], 14.5% de prématuré, 3.2% petit poids de naissance.



Asthme & Obésité : de nouveaux gènes impliqués

- La prévalence de l'obésité dans l'asthme est élevée

- **Chitinase 3 Like 1 (CHI3L1)** : gène impliqué dans la susceptibilité asthmatique (HRB, réponse Th2 orientée) et dans l'obésité.

Régime alimentaire riche en matière grasse entraînerait une sur expression de CHI3L1, donc une inflammation des voies aériennes.

- **Sirt 1** (histone) = régulant le nombre de facteurs de transcription pour CHI3L1.

Blocage de Sirt 1 = réduction de la réponse Th2 via CHI3L1

