



*Hospices Civils de Lyon*



Université Claude Bernard



Lyon 1

# Asthme et Allergie

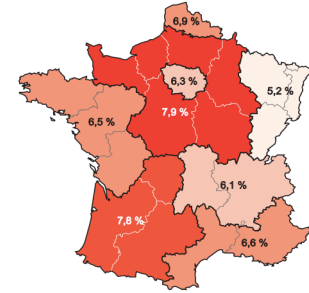
Dr Nathalie Freymond

Service de Service de Pneumologie

Centre Hospitalier Lyon Sud



# Epidémiologie



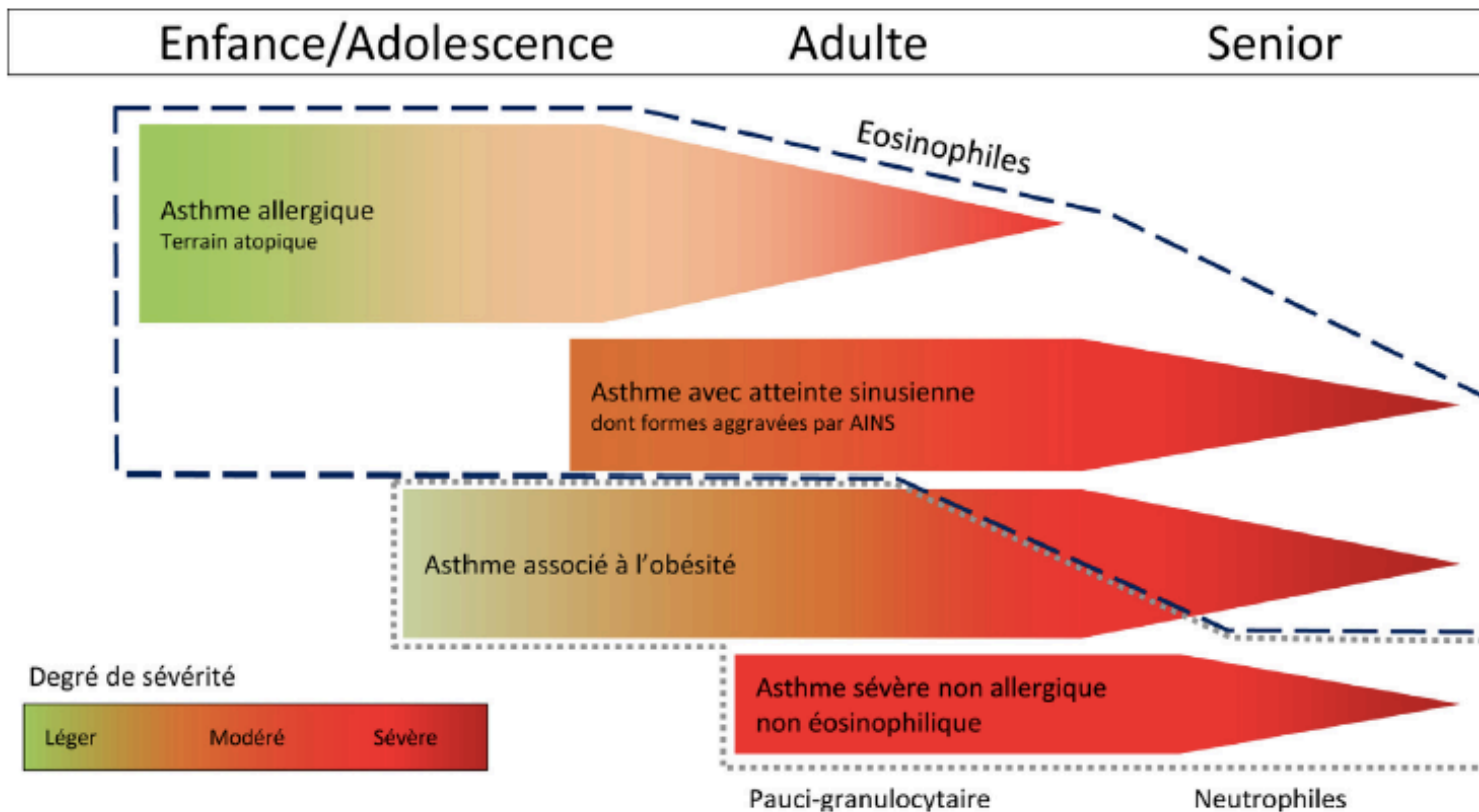
Source : Irdes. Données : Enquête ESPS 2006.

- 7 à 8% des adultes
- 10 à 15% des enfants et adolescents
- Soit > 3,5 millions de patients en France
- Environ 900 décès par an
- seulement 4 patients sur 10 ont un traitement adapté
- Dépenses globales de santé
  - 1.5 milliard d'Euros (ttt, hospitalisations et absentéisme)
  - 50 à 100 000 hospitalisations annuelles pour exacerbations
  - 8 000 et 16 000 le nombre d'hospitalisations pour les AAG

# Définition

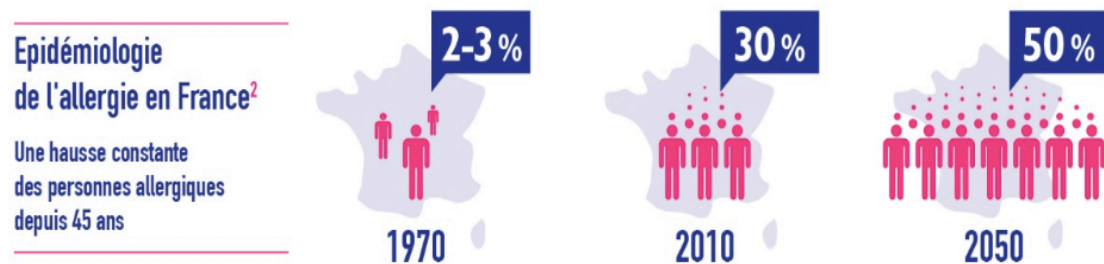
- Maladie inflammatoire **chronique** des VA
- Survenant chez les individus **prédisposés**
- épisodes récidivants d'essoufflement, d'oppression thoracique de toux, de sifflements particulièrement à l'effort, la nuit et /ou au petit matin
- variables dans le temps et en intensité
- associés à une obstruction bronchique, réversible spontanément ou sous l'effet des traitements

# Phénotypes



# Asthme allergique

- Tous les asthmes ne sont pas allergiques
- Mais
  - chez l'enfant et l'adulte jeune l'asthme est fréquemment associé à une allergie
  - L'implication d'un facteur allergique chez les asthmes tardifs (apparu après 40 ans) est plus rare



# Physiopathologie

- **Génétique**
  - Maladie polygénique (>100 gènes impliqués )
  - Risque pour un enfant de développer un asthme :
    - 10% en l'absence d'antécédent d'asthme chez les parents
    - 25 % lorsque l'un des deux parents est asthmatique
    - plus de 50 % si les deux parents sont asthmatiques
- **+ Facteurs environnementaux**
  - infections virales
  - sensibilisation aux pneumallergènes.
  - exposition au tabac dès la conception ;
  - pollution de l'air intérieur.
  - L'altération du microbiote du nouveau-né pourrait augmenter le risque de développer des pathologies allergiques.

# Physiopathologie

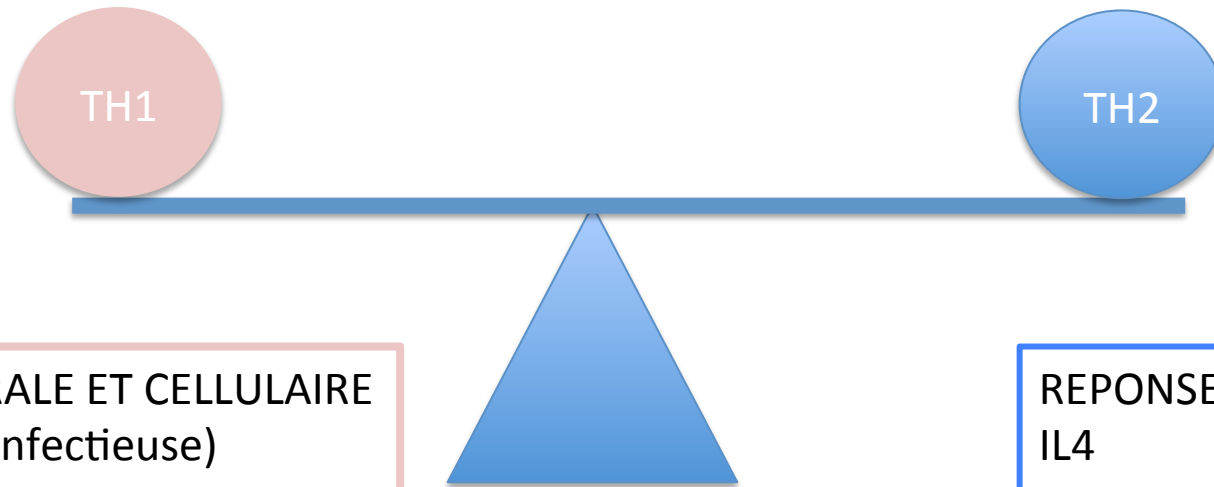
- **Interaction gène-environnement** : rencontre entre une susceptibilité génétique et des facteurs environnementaux
- le même patrimoine génétique chez un individu conduit à l'expression de la rhinite ou de l'asthme selon l'environnement dans lequel il se trouve ;
- *Inflammation chronique des VA*
- *modifications de la structure des voies aériennes (remodelage)*
- *hyperréactivité bronchique*

## Ça c'était avant...

- Asthme « extrinsèque » (allergique ) et « intrinsèque », en fonction de la présence d'IgE spécifiques....
- Or: l'augmentation du taux d'IgE totales non spécifique de l'asthme allergique: 30% des asthmes non allergiques ont un taux d'IgE élevé
- et dans les 2 cas: infiltrat de la muqueuse bronchique peu différent :Lymphocytes Th2 (IL 5, IL4, IL13)



# Ça c'était avant...Hypothèse hygiéniste



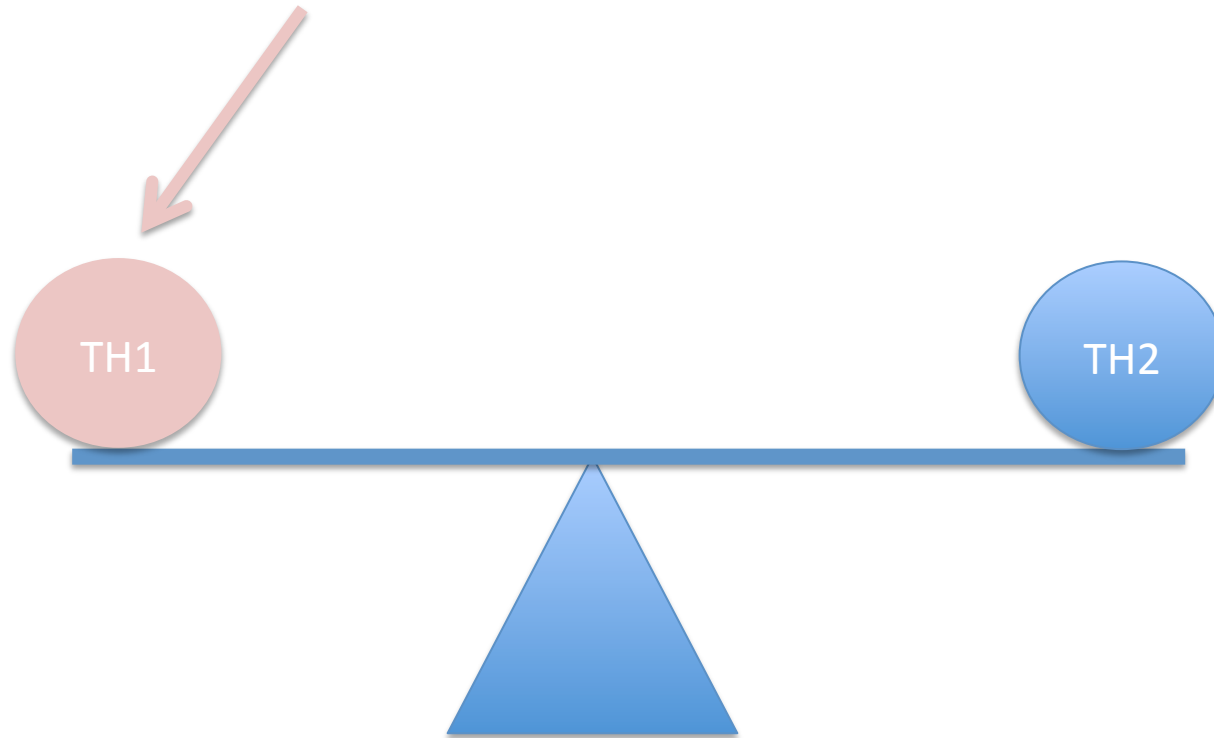
REPONSE HUMORALE ET CELLULAIRE  
(EX: défense anti infectieuse)

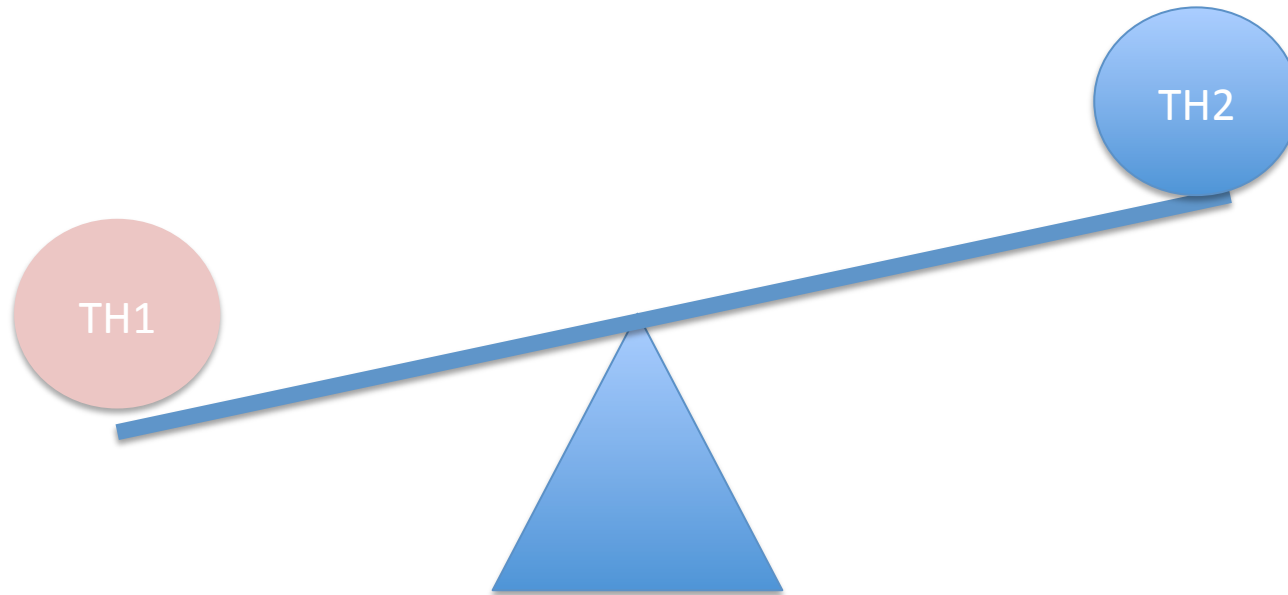
IL2  
IL12  
IFN $\gamma$

REPONSE ALLERGIQUE

IL4  
IL5  
IL10  
IL13

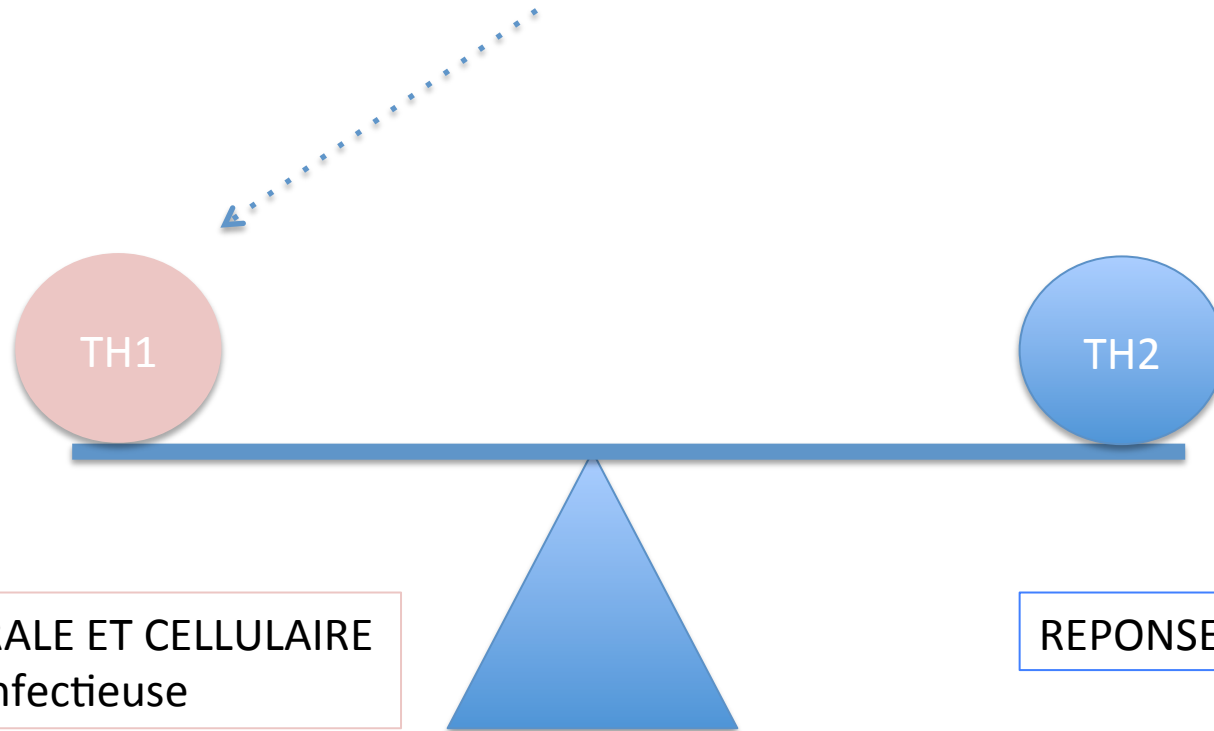
Exposition répétée aux agents infectieux pdt l'enfance (et accouchement)





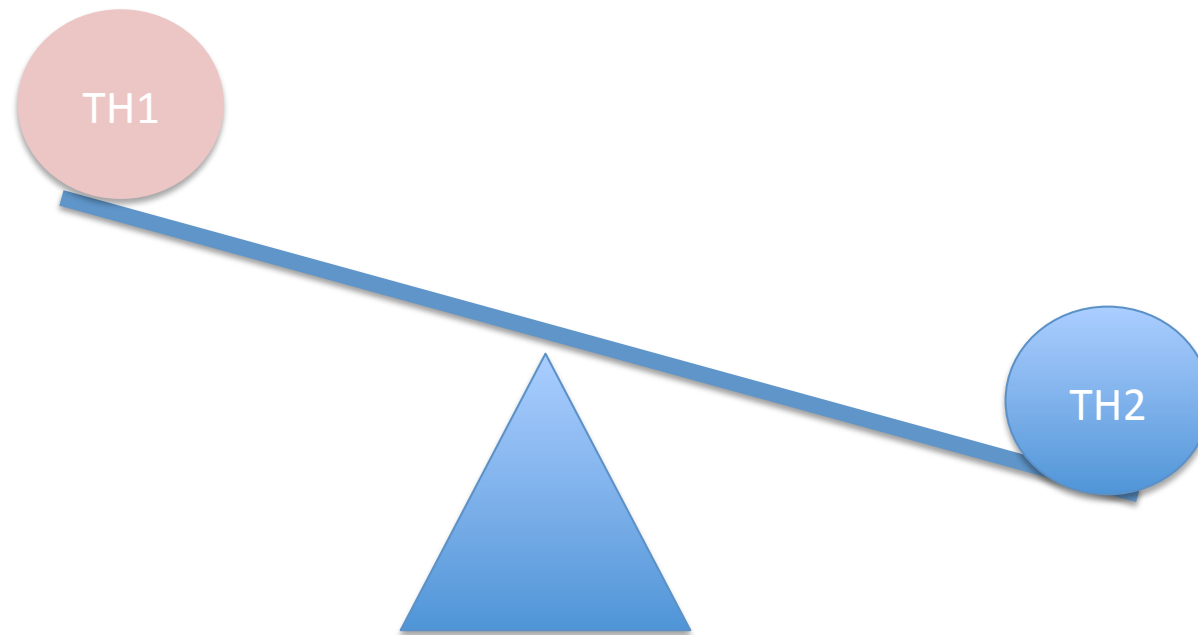
Polarisation vers un profil TH1 ---→ diminution du risque d'atopie

Amélioration de l'hygiène, vaccinations



REPONSE HUMORALE ET CELLULAIRE  
EX: défense anti infectieuse

REPONSE ALLERGIQUE



Déséquilibre du système en faveur d'un profil TH2 -> atopie

## Mais....

- Découverte de nouvelles sous classes de LT
  - T reg: immunomodulateurs
  - Cellules Th 17
- Modèles animaux d'asthme allergique: la cytokine Th1  $INF\gamma$  également produite au cours de la sensibilisation allergénique
- La théorie hygiéniste devient alors « simpliste »

# Phénotypes T2 et non T2

- T2 : inflammation des VA faisant intervenir notamment les lymphocytes Th2 et les éosinophiles.
  - asthmes allergiques
  - asthmes à éosinophiles non allergiques
- non-T2 : inflammation ne dépendant pas de lymphocytes Th2 ou d'éosinophiles.
  - Role des PNN.

# Unmet needs in understanding asthma mechanisms

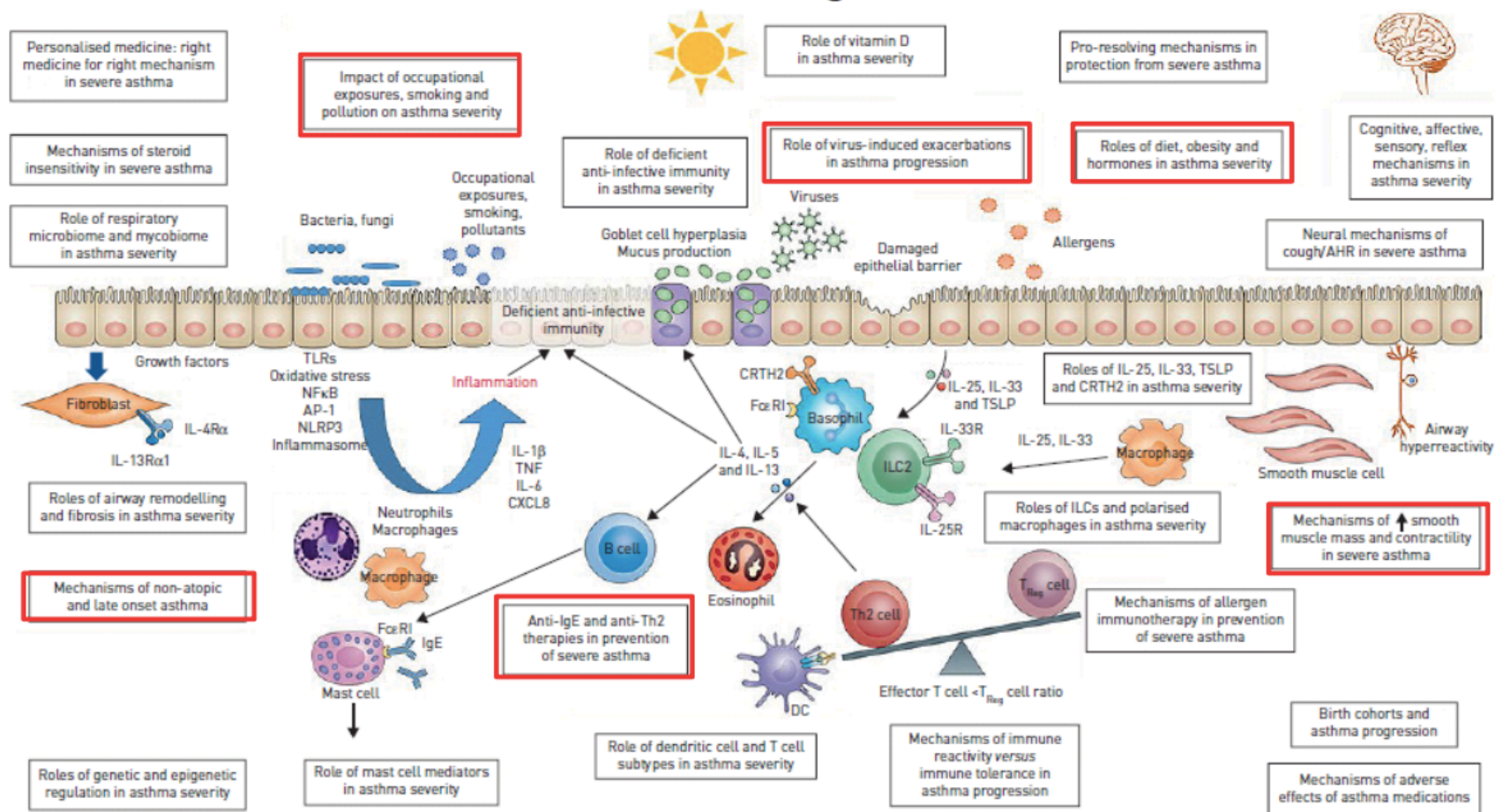
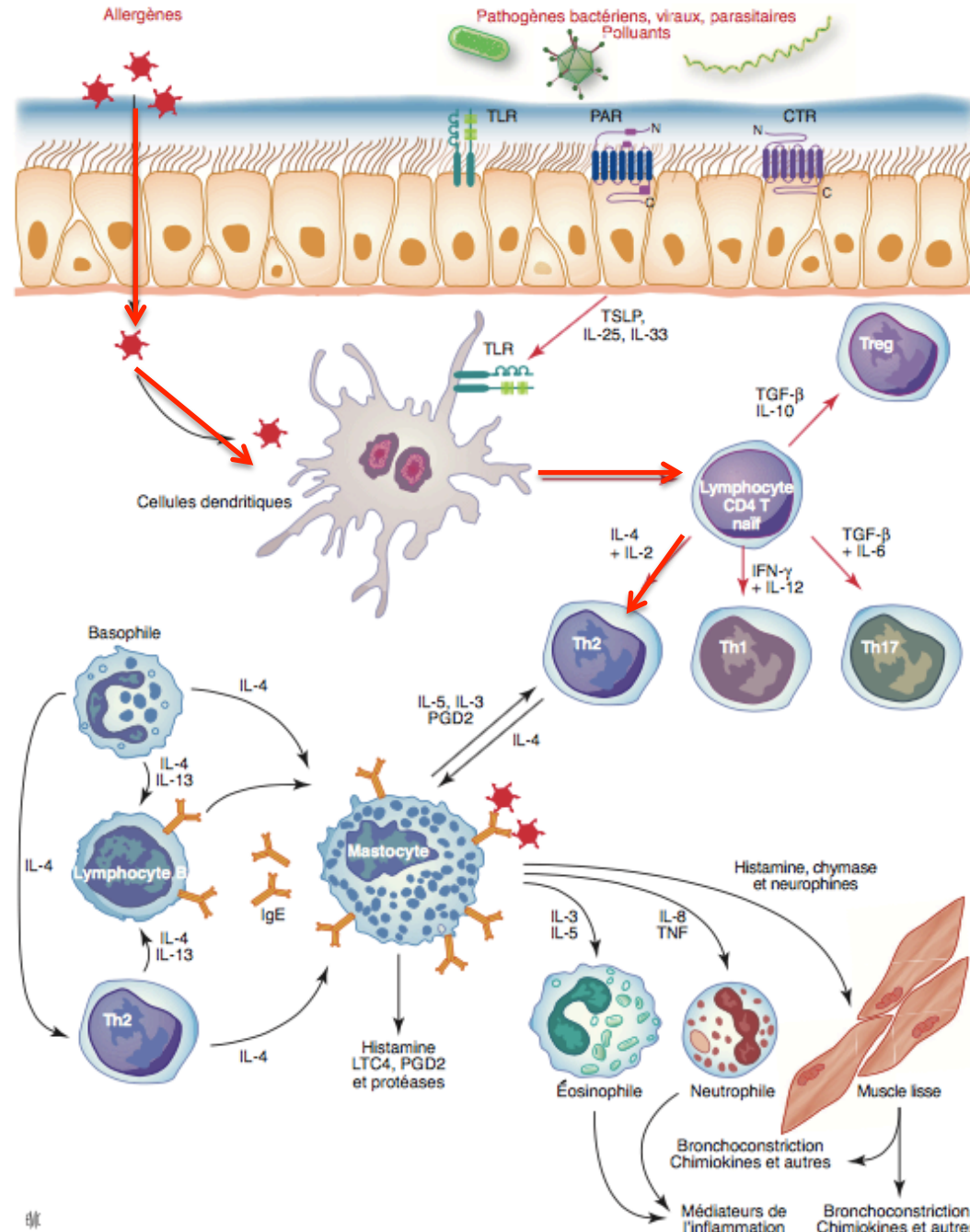


FIGURE 2 Major mechanisms of asthma progression and severity. The major cell types, cytokines and mechanisms involved in asthma progression are depicted, with major mechanisms/research areas requiring substantial further investment highlighted in boxes.



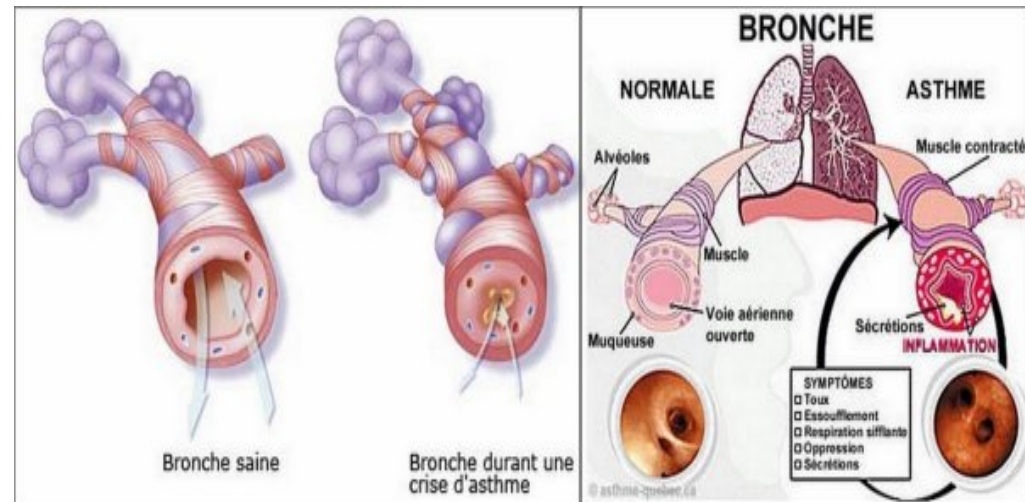
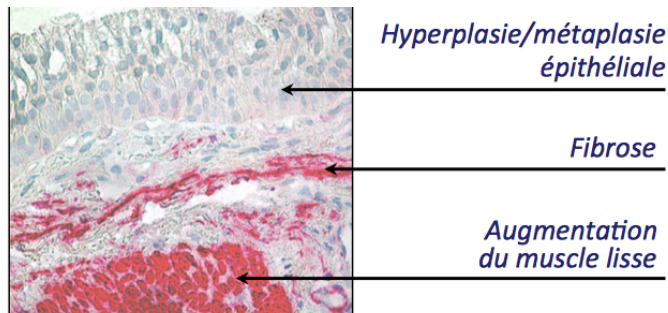
# Asthme allergique



**Figure 1.** Initiation et entretien de la réaction inflammatoire dans l'asthme de l'adulte. TLR: Toll like receptors; PAR: protease-activated receptors; CTR: C-type lectin receptors; TSLP: thymic stromal lymphopoietin; IL: interleukine; TGF- $\beta$ : transforming growth factor- $\beta$ ; IFN- $\gamma$ : interféron- $\gamma$ ; PGD: prostaglandine D; Ig: immunoglobuline; LTC4: leucotriène C4; TNF: tumor necrosis factor.

# Remodelage bronchique

- production de facteurs de réparation par les cellules épithéliales en réponse aux agressions (allergènes, infection): EGF, TGF, IGF.....
  - activation, desquamation et modification structurale de épithélium bronchique
  - Hyperplasie des glandes productrices de mucus
  - fibrose sous épithéliale
  - hyperplasie et hypertrophie des cellules musculaires lisses
  - hyperperméabilité vasculaire -> œdème bronchique
- => obstruction bronchique



# Asthme de l'adulte

## Diagnostic : clinique +++

- Crise inaugurale
- Survenue des symptômes dans certaines circonstances :
  - nuit, effort, rire,
  - exposition à un facteur déclenchant
  - infections virales des VAS.
- Antécédents familiaux ou personnels d'asthme, ou d'atopie (rhinite allergique, dermatite atopique...)
- Autres: toux chronique, toux post effort...

# Examens complémentaires

- spirométrie
  - peut être normale entre les crises ++
  - Trouble ventilatoire obstructif (VEMS/CV <70%), avec VEMS réversible après BCDA (+200 ml/ + 12%)
- Autres examens: RP (lors de la première consultation)
- Bilan allergologique systématique
  - Interrogatoire
  - Prick tests



Sexe :	F	Age :	57
Taille(cm) :	159	Date de naissance :	28/07/1958
Date examen :	24/03/2016	Poids(Kg) :	69
Opérateur :	E.TRANCHARD	Médecin Presc. :	<b>Dr N FREYMOND</b>
Heure examen :	08:42:39	Tabagisme :	non

	Norme	Pré		Post		
		Mes.	%Norme	Mes.	%Norme	Dif. Pré%
<b>Produit</b>				<b>Airomir 200,00 µg</b>		
<b>Spirométrie forcée</b>						
CVF(L)	2,65	2,05	77	2,32	87	13
VEMs(L)	2,24	1,24	55	1,52	68	23
VEMs/CV(%)	78,15	56,92	73	—	—	—
VEMs/CVF(%)	78,15	60,36	77	65,41	84	8
DEM(L/S)	2,95	0,60	20	0,76	26	27
DEP(L/S)	5,91	3,90	66	4,85	82	24
D75(L/S)	5,28	1,86	35	2,61	49	40
D50(L/S)	3,61	0,75	21	1,12	31	49
D25(L/S)	1,34	0,18	13	0,19	14	6

# Examens complémentaires

- Si absence de TVO à la spirométrie et en cas de doute clinique
  - Test de provocation à la métacholine : Test positif si baisse du VEMS >15%
  - +/- épreuve d'effort pour démasquer l'asthme d'effort
- Mise en évidence d'une hyperréactivité bronchique:
  - Mesure des résistances bronchiques
  - Mesure du NO exhalé
- Pléthysmographie: mesure du VR (distension)

# Diagnostic différentiel

- BPCO , « ACO »
- Syndrome d'hyperventilation
- Bronchectasies, mucoviscidose
- Cancer trachéo-bronchique
- Sténose trachéale
- Trachéo-bronchomalacie
- Insuffisance cardiaque
- ABPA, vascularite...

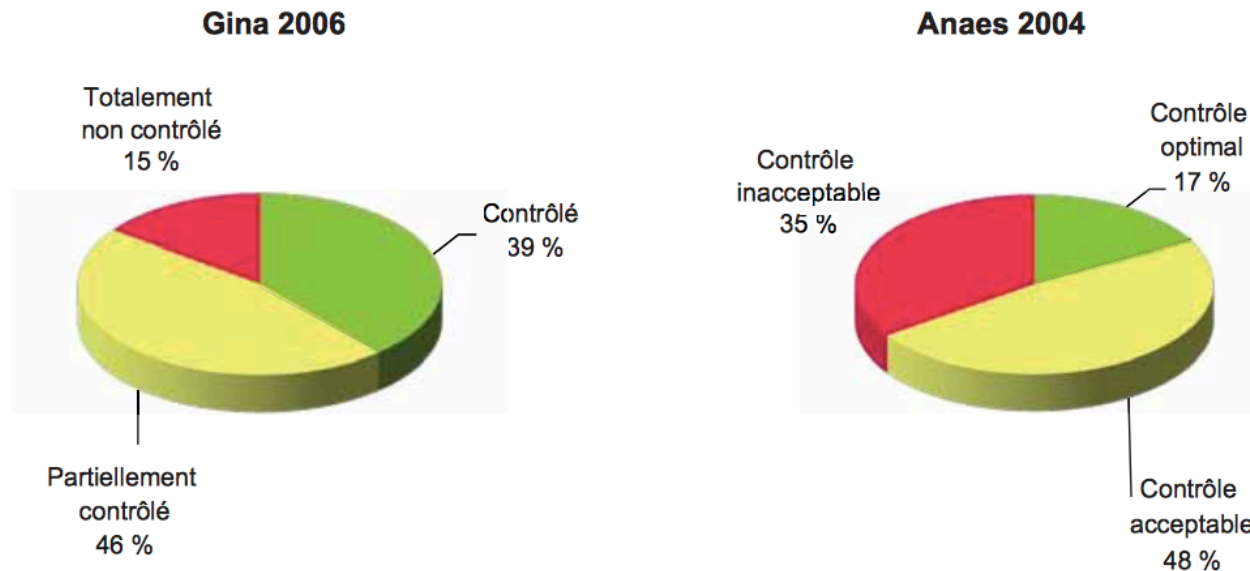




# Prise en charge

- Objectif: contrôle ! = « zéro symptôme »
- Le contrôle de l'asthme doit être évalué à chaque consultation

Répartition des asthmatiques selon le niveau de contrôle de l'asthme  
(classifications Gina 2006 et Anaes 2004)



# Evaluation du contrôle (GINA)

	Contrôlé (tous les critères)	Partiellement contrôlé (au moins un des éléments lors d'une même semaine)	Non contrôlé
Symptômes diurnes	Aucun ( $\leq 2$ /semaine)	$> 2$ /semaine	Présence d'au moins 3 des critères présent dans l'asthme partiellement contrôlé sur une semaine
Limitation de l'activité	aucune	Au moins 1	
Réveils nocturnes	aucuns	Au moins 1	
Recours au ttt de secours	Aucun ( $< 2$ / semaine)	$> 2$ / sem	
DEP ou VEMS	normal	$< 80\%$ de la valeur prédite ou mesurée	
exacerbations	aucune	$\geq 1$ / an	

## Test de contrôle de l'asthme\*

Ce test a pour objectif d'évaluer le contrôle de votre asthme. Il repose sur un questionnaire simple de 5 questions qui reflète le retentissement de la maladie sur votre vie quotidienne. Il vous suffit de calculer votre score total pour savoir si votre asthme est contrôlé...

**Étape 1 :** Entourez votre score pour chaque question et reportez le chiffre dans la case à droite. Veuillez répondre aussi sincèrement que possible. Ceci vous aidera, votre médecin et vous-même, à mieux comprendre votre asthme.

Au cours des <b>4 dernières semaines</b> , votre <b>asthme</b> vous a-t-il gêné(e) dans vos activités au travail, à l'école/université ou chez vous ?					
Tout le temps	La plupart du temps	Quelquefois	Rarement	Jamais	Points
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	
Au cours des <b>4 dernières semaines</b> , avez-vous été essoufflé(e) ?					
Plus d'une fois par jour	Une fois par jour	3 à 6 fois par semaine	1 ou 2 fois par semaine	Jamais	Points
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	
Au cours des <b>4 dernières semaines</b> , les symptômes de l' <b>asthme</b> (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé(e) la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ?					
4 nuits ou + par semaine	2 à 3 nuits par semaine	Une nuit par semaine	1 ou 2 fois en tout	Jamais	Points
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	
Au cours des <b>4 dernières semaines</b> , avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation (par exemple salbutamol, terbutaline) ?					
3 fois par jour ou plus	1 ou 2 fois par jour	2 ou 3 fois par semaine	1 fois par sem. ou moins	Jamais	Points
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	
Comment évalueriez-vous votre <b>asthme</b> au cours des <b>4 dernières semaines</b> ?					
Pas contrôlé du tout	Très peu contrôlé	Un peu contrôlé	Bien contrôlé	Totalement contrôlé	Points
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	
					Score total

**Étape 2 :** Additionnez vos points pour obtenir votre score total.

\*ACT™, © 2002, by QualityMetric Incorporated Asthma France / French. Control Test™ is a trademark of QualityMetric Incorporated. Test réservé aux patients asthmatiques de plus de 12 ans.



- Facteurs de mauvais contrôle
  - Tabagisme
  - Inobservance (50%)
  - Mauvaise utilisation des inhalateurs
  - Allergies non traitées/mal contrôlées
  - SAS
  - Pathologie ORL associée non prise en charge: sinusite, polypose (Triade de Fernand Vidal)
  - Facteurs médicamenteux (AINS, aspirine, bêtabloquants)
  - Facteurs professionnels (latex, farine...)
  - RGO
  - Obésité, terrain anxio-dépressif....

# Prise en charge

- Éviction des agents aggravants
- Traitement des pathologies rhino sinusiennes
- Traitements des comorbidités : RGO, obésité, SAOS...  
etc.
- Médicaments à proscrire :
  - Béta-bloquants
  - aspirine et les AINS si ATCD intolérance (triade de Fernand Vidal)

## Traitement de fond

- A instaurer chez tous les patients qui présentent au moins 1 des situations:
  - symptômes d'asthme diurne > 2 fois par mois
  - réveils nocturnes liés à l'asthme > 1 fois par mois
  - symptômes d'asthme et au moins un facteur de risque d'exacerbation
- TTT de fond initial = CSI faible dose
- Si tableau initial sévère : association CSI + BLDA
- + ttt de secours
- + plan d'action (cf ETP)

**ASSESS:**

Confirmation of diagnosis if necessary  
Symptom control & modifiable risk factors (including lung function)

Comorbidities  
Inhaler technique & adherence  
Patient preferences and goals

**START HERE IF:**

Symptoms less than twice a month

Symptoms twice a month or more, but less than daily

Symptoms most days, or waking with asthma once a week or more

Symptoms most days, or waking with asthma once a week or more, or low lung function

Short course OCS may also be needed for patients presenting with severely uncontrolled asthma

**PREFERRED CONTROLLER**  
to prevent exacerbations and control symptoms

**STEP 1**  
As-needed low dose ICS-formoterol \*

**STEP 2**  
Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS), or as-needed low dose ICS-formoterol \*

**STEP 3**  
Low dose ICS-LABA

**STEP 4**  
Medium dose ICS-LABA

**STEP 5**  
High dose ICS-LABA  
Refer for phenotypic assessment ± add-on therapy, e.g. tiotropium, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R

*Other controller options*

Low dose ICS taken whenever SABA is taken †

Daily leukotriene receptor antagonist (LTRA), or low dose ICS taken whenever SABA taken †

Medium dose ICS, or low dose ICS+LTRA #

High dose ICS, add-on tiotropium, or add-on LTRA #

Add low dose OCS, but consider side-effects

**PREFERRED RELIEVER**

As-needed low dose ICS-formoterol \*

As-needed low dose ICS-formoterol for patients prescribed maintenance and reliever therapy ‡

*Other reliever option*

As-needed short-acting  $\beta_2$ -agonist (SABA)

\* Data only with budesonide-formoterol (bud-form)  
† Separate or combination ICS and SABA inhalers

‡ Low-dose ICS-form is the reliever only for patients prescribed bud-form or BDP-form maintenance and reliever therapy  
# Consider adding HDM SLIT for sensitized patients with allergic rhinitis and FEV1 >70% predicted



Remettre au patient un **plan d'action** (autosurveillance)

Traiter les facteurs de risques et les co morbidités (tabac, obésité, anxiété...)

Conseiller sur les stratégies non médicamenteuses: éducation physique, amaigrissement,

Envisager une **augmentation progressive du traitement** en cas d'asthme non contrôlé, mais vérifier le diagnostic, la technique de prise et l'observance

Envisager une **diminution progressive** du ttt si bon contrôle depuis 3 mois, si faible risque d'exacerbation

L'arrêt des corticoïdes inhalés n'est pas conseillée

Envisager l'ITS si rhinite allergique, exacerbation malgré ttt par CSI (si VEMS > 70%)



Corticoïde inhalé	Doses faibles	Doses modérées	Doses fortes
Béclométhasone	<b>200-500</b> µg/j	<b>&gt;500-1000</b> µg/j	<b>&gt;1000-2000</b> µg/j
Fluticasone	<b>100-250</b> µg/j	<b>&gt;250-500</b> µg/j	<b>&gt;500-1000</b> µg/j
Budésonide	<b>200-400</b> µg/j	<b>&gt;400-800</b> µg/j	<b>&gt;800-1600</b> µg/j

# Stratégie thérapeutique

- Durée des paliers : 3 mois.
- Toute modification doit être réévaluée à 3 mois
- Adaptation du traitement en fonction :
  - du traitement de fond en cours
  - Du niveau de contrôle de l'asthme
- Décroissance de la corticothérapie inhalée lorsque l'asthme est contrôlé depuis au moins 3 mois

# Exemple ordonnance graduée



- 1) Traitement de fond. Prendre tous les jours :
    - - INNOVAIR nexthaler 100: 2 inhalations matin et soir, se rincer la bouche après les prises
    - - AERIUS: 1 cp par jour
    - - encas de gêne ou avant les efforts: AIROMIR: 1 à 2 bouffées
  - 2) Achat d'un débitmètre de pointe (Peak Flow). Votre valeur normale est : \_ \_ \_
- Surveiller votre débit de pointe régulièrement et surtout en cas de pollution, infection ou pollinisation
- - En cas de diminution de 20 % de votre valeur, soit : \_ \_
  - \_ Doubler votre traitement de fond : soit
  - - En cas de diminution de 20 à 50 % soit :
    - o Doubler votre traitement de fond
    - o Location d'un compresseur type Pariboy SX + achat d'un nébulisateur (à renouveler tous les mois) type LC SPRINT (embout buccal/embout nasal). Faire 3 à 4 aérosols par jour pendant 10 à 15 jours avec dans chaque :
      - 1 dosette de Ventoline 5mg /1 dosette d'Atrovent 0.5 mg
  - - En cas de diminution de plus de 50% , consulter votre médecin, faire comme ci-dessus (aérosols) et débiter
    - o SOLUPRED 20 mg : \_ cp pendant 7 jours

### ZONE 1 (100 % du DEP normal)

Mon Asthme va bien



Je ne tousse pas, je n'ai pas de gêne respiratoire, je ne siffle pas, je peux courir, je dors bien



**Je continue à prendre tous les jours mon traitement de fond :**

.....

### ZONE 2 (80 à 100 % du DEP normal)

Je présente un ou des signes qui peuvent annoncer la crise



Je tousse, je suis enrhumé(e), je suis plus essoufflé(e) que d'habitude .....

.....



**Je prends mon traitement de crise (le bleu)**

.....

Pendant 7 à 10 jours : 2 bouffées 3 à 4 fois / jour,

**Je double les doses de mon traitement de fond :** .....

**pendant :** .....

### ZONE 3 (60 à 80 % du DEP normal)

Je présente des signes de crise



Ma toux augmente

Je tousse la nuit

Je siffle

Je suis essoufflé(e) / je suis oppressé(e)

Je dors mal



**Je prends mon traitement de crise (le bleu)**

2 à 4 bouffées à répéter toutes les 10 minutes pendant une heure si besoin et je double mon traitement de fond pendant ..... jours

**Si la crise persiste après une heure**

Corticoïde oral : ..... : ..... Cp

(0,5 mg/kg)

En une prise par la bouche

puis la même dose les 5 jours suivants

.....

**Je prends un avis médical**

### ZONE 4 (< 60 % du DEP normal)

Je présente des signes de crise grave



Je suis gêné(e) pour respirer

J'ai des difficultés à marcher ou à parler

Je siffle en permanence

Ma crise persiste sans amélioration malgré le traitement



**Je dois consulter en urgence**

En attendant je prends le bleu :

.... bouffées

et le corticoïde oral : ..... : ..... Cp

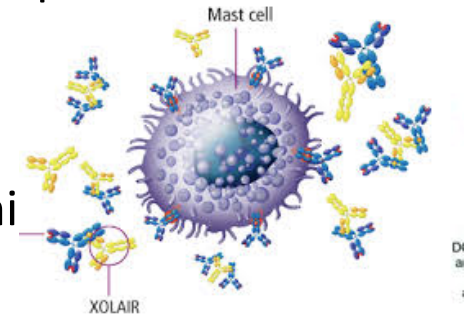
(1 mg/kg en 1 prise)

**Dans tous les cas, si vous hésitez sur la conduite à tenir : consultez votre médecin ou appelez les urgences.**

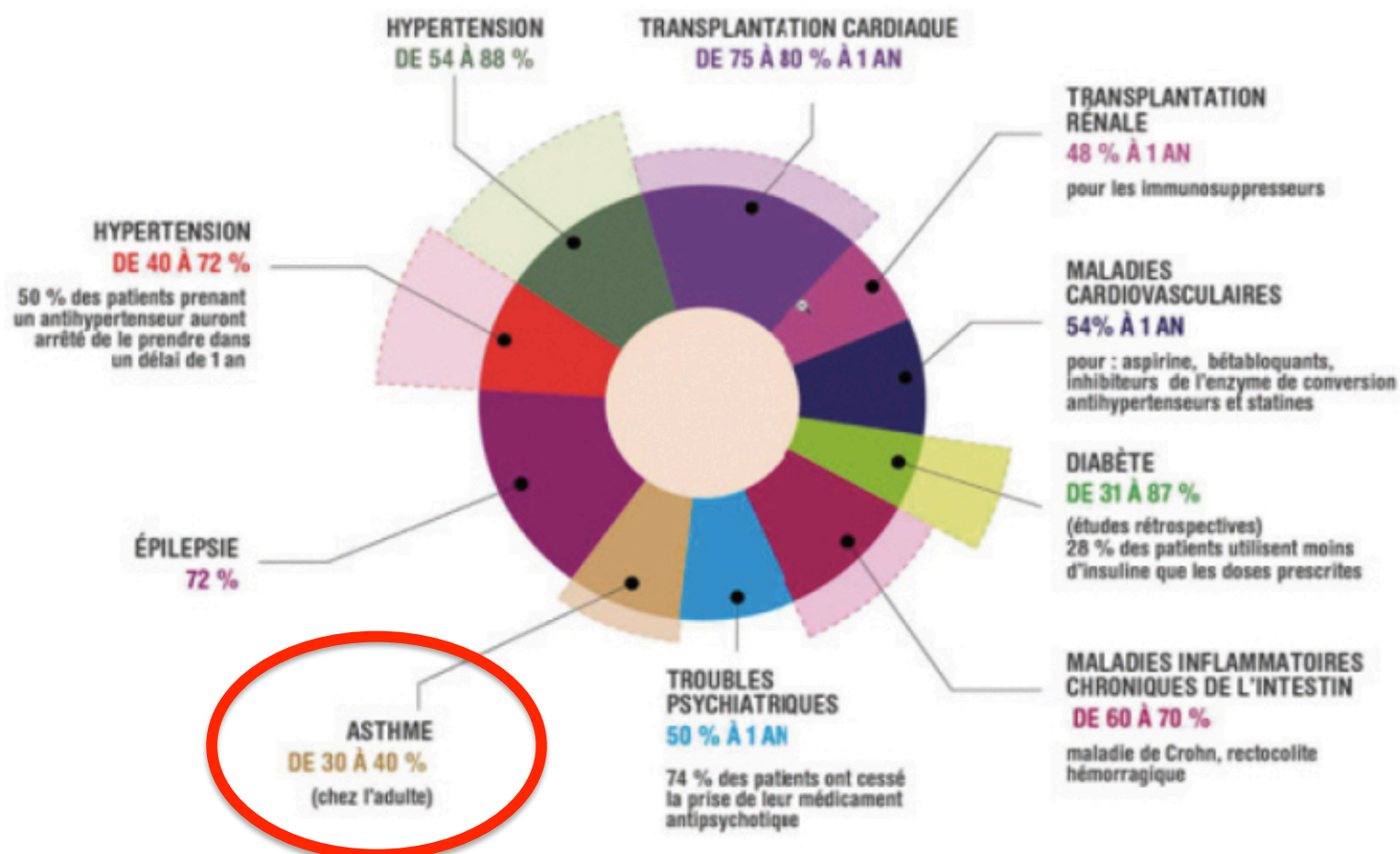
Noter tous les médicaments pris.

# Indications biothérapie

- Omalizumab (> 6 ans)
  - Asthme persistant sévère allergique non contrôlé malgré CSI HD/BLDA
  - Tests cutanés ou Ig E spécifiques positifs pour un allergène perannuel
  - IgE totales entre 30 et 1500
- Mepolizumab (>6 ans), benralizumab (adulte)
  - asthme sévère réfractaire à éosinophiles, taux d'éosinophiles  $300/\mu\text{L}$  dans les douze derniers mois
  - ET au moins un des 2 critères suivants :
    - 2 épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (> 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA) ;
    - un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.
- dupilumab



# Observance selon les pathologies



Source : Penser autrement le comportement d'adhésion du patient au traitement médicamenteux. M. Baudrant-Boga – Université Joseph-Fourier-Grenoble I, 2009.

(?Définition: >80% de la dose, > 80% du temps)

# Observance/adhésion au ttt

First author [ref.]	Quality score	Participants n	Design	Outcome	Adherence	OR	Adherent versus nonadherent
STERN [33]	8	97743	Cohort	Comb: ED/hosp	MPR: 75th perc <i>versus</i> less	0.86	
DELEA [32]	8	12907	Cohort	OCS	Mean MPR: +25%	0.97	
				Comb: ED/hosp	Mean MPR: +25%	0.90	
BALKRISHNAN [30]	8	751	Case-control	Comb: ED/hosp	Refills: 2 <i>versus</i> 0	0.62	
WILLIAMS [29]	8	405	Cohort	OCS	Median CMA: +25%	RR 0.75	
WILLIAMS [28]	8	298	Cohort	Comb: ED/hosp/OCS	MPR: >75% <i>versus</i> <25%	0.58	
McMAHON [34]	7	4535	Cohort	Hosp+OCS	Adh: 90 <i>versus</i> 1-89 days	1.02	
				Hosp	Adh: 90 <i>versus</i> 1-89 days	0.91	
SMITH [35]	7	3013	Cohort	Comb: ED/hosp	MPR: >80% <i>versus</i> <50%	0.47	

Métanalyse: une bonne observance diminue le risque d'exacerbation sévère / **une augmentation de 25% de l'observance était associée à une réduction d'environ 10% des exacerbations graves**

# Éducation thérapeutique

- Programmes multidisciplinaires, formalisés, validés par l'ARS
- À proposer à tout patient pour
  - L'impliquer dans la prise en charge
  - Optimiser l'observance
  - Vérifier les technique de prise des inhalateurs (site de la SPLF avec vidéos, rubrique « outils »)
  - Lui apprendre à gérer les exacerbations : mise en place de plan d'action (en fonction du DEP)
  - Gestion du stress, activités physiques....



# Problématique ETP

- Peu mise en place: contraintes +++ pour les éducateurs et coordonnateurs : inadapté en médecine de premiers recours
- Manque d'implication de certains professionnels: médecins généralistes, pharmacien...
- Perdus de vue...



Table 5. Education in asthma meta-analysis published since 2000

Author	N	Objectives	Main result
Haby <sup>51</sup>	8 studies Children	Education Impact in the ER and after ER visits	No modification of hospitalization and ER visits rate
Gibson <sup>52</sup>	11 studies Adults > 16 years	Impact of asthma knowledge on medical outcomes	No improvement
Gibson (2002)	36 studies Adults > 16 years Mild to moderate asthma	Impact of autogestion (written action plan, autocontrol and regular visits)	Decrease in unscheduled visits Decrease in symptoms levels and improved lung function
Guevara <sup>53</sup>	32 studies Children/teenagers	Peak flow based action plan	Decrease in ER visits. Improved lung function Better autocontrol perception Decrease in health care consumption and absenteeism
Toelle <sup>54</sup>	7 studies Children/adults	Impact of individual action plan	No improvement of health outcomes
Smith <sup>55</sup>	57 studies (21 adults, 35 children) Difficult asthma	Psycho educative interventions	Low reduction in hospitalization for adults and children. Symptom improvement in children
Bhagal <sup>56</sup>	4 studies Children/teenagers	Impact of individualized action plan (symptoms vs. peak-flow)	Symptoms based Action plan was more efficient than peak flow in ER visits decrease
Tapp <sup>57</sup>	12 studies Adults	Education Impact in the ER and after ER visits	Decrease in readmission rate. Improved inhalers handling Lower rate of missed visits. Cost effective
Bailey <sup>58</sup>	4 studies Children/adults	Cultural vs. standard educative approach	Improved knowledge Improvement of QOL
Coffman <sup>59</sup>	37 studies Children aged 2–17 years	Health care use in Emergency situations	Decreased rates of hospitalization and ER visits. No modification of unscheduled visits
Sarver <sup>60</sup>	Children	Comparing educative strategies directed towards patients vs. disease	Strategies directed towards patients improved asthma control

# Faut il forcément un programme ETP/ ARS?

TABLE 1 Components of the asthma educational programme based on a repeated short intervention implemented in the intervention group at each study visit

**Five simple asthma-related recommendations**

1. **Better to prevent asthma exacerbation.** Do not forget to take your medication daily and at the doses prescribed.
2. **Do not smoke** and do not allow other people to smoke in your presence.
3. **If you lose control of asthma, ACT!**, use the action plan provided to you, but get medical help.
4. **Do not take aspirin** or its derivatives.
5. In case you suffer from allergy (mite, pets, pollens, etc.) **avoid exposure.**

**Mini action plan**

Patient's name:

-----

Date:

-----

If in the last 24 h your asthma has worsened due to the presence of

- Shortness of breath or wheezing more than two times, or
- Shortness of breath or wheezing in the last night, or
- Need to use your quick-relief bronchodilator more than three times.

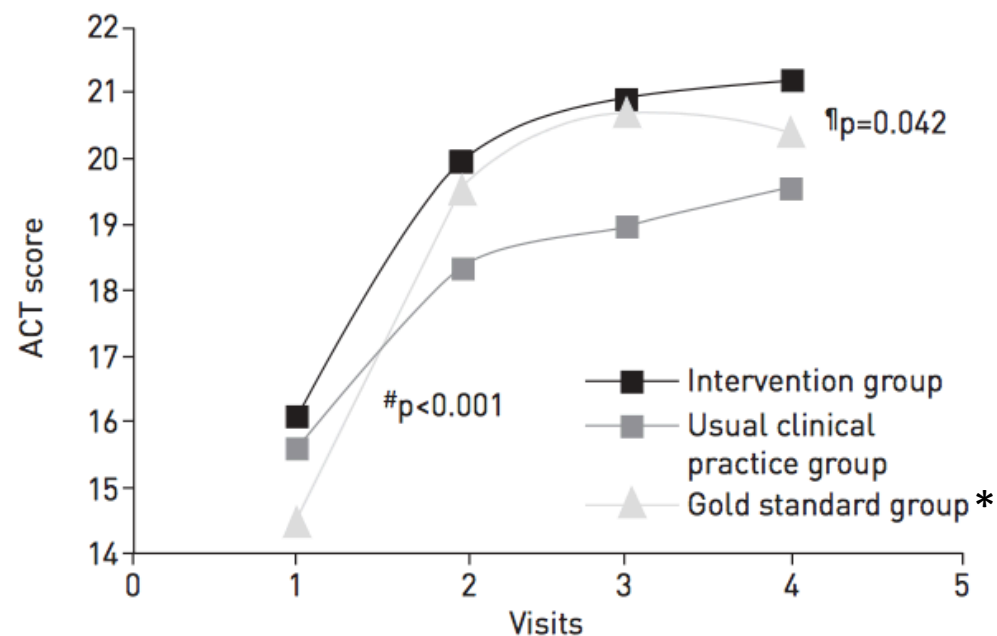
**Increase treatment as follows:**

1. Increase ..... and maintain during ..... days.
2. If not improve, start ..... [*prednisone*] **30 mg**, 1 pill a day, and maintain during ..... days (maximum 10 days).
3. Ask for an appointment with your doctor.

4 consultations à 3 mois d'intervalle  
 Infos sur l'asthme  
 Mini plan d'action  
 Techniques d'inhalations  
 Soit environ 10 minutes à chaque fois



Petites interventions répétées  
 230 asthmatiques adultes  
 Suivi 1 an



\* Programmes ETP « formels »

Variable	Intervention group n=114	Usual clinical practice group n=71	Gold standard group n=45	p between groups
<b>Asthma-related events at follow-up</b>				
Exacerbations	1.20±2.02	2.04±2.72	0.56±1.5	0.003 <sup>#</sup>
Unscheduled medical visits	0.8±1.41	1.34±1.65	0.28±0.68	0.001 <sup>#</sup>
Emergency room visits	0.41±1.12	0.89±1.50	0.25±0.88	0.180
Hospital admission	0.0±0.0	0.15±0.12	0.26±0.16	0.350
<b>Oral steroid cycles needed</b>				
Long course (≥10 days)	0.10±0.4	0.29±0.81	0.21±0.77	0.180
Short course (<10 days)	0.34±0.89	0.44±0.85	0.23±0.54	0.430
<b>Spirometric changes versus baseline</b>				
FEV <sub>1</sub> %	1.89±13.52	0.19±10.72	4.16±15.34	0.340
ΔFEV <sub>1</sub> post-bronchodilator test %	1.63±17.33	3.61±18.74	-1.86±16.02	0.343
<b>Asthma treatment changes versus baseline</b>				
Patients with inhaled steroids plus LABA %	0	14.3	-3	0.061
Inhaled steroids μg·day <sup>-1</sup>	-148±724	36±457	253±909	0.013

Data are presented as mean±SD, unless otherwise stated. FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 s; LABA: long-acting β-agonists. #: significant differences between intervention and gold standard groups versus usual clinical practice group.

# Asthme de l'enfant

# Prévalence et clinique

- 1ere maladie chronique de l'enfant
  - >20% enfants < 36 mois
  - Prévalence: 8% enfants d'âge scolaire
- **Diagnostic Clinique +++:**
  - Crise d'asthme
  - Répétition d'épisode de toux et de sifflements
  - Symptômes à prédominance nocturne (matinale)
  - Examen **NORMAL** entre les crises
  - terrain atopique personnel et/ou familial.
- Facteurs déclenchants: **infection virale**, exposition allergénique, à des polluants (tabac)

# Comment faire pour avoir un enfant asthmatique ?

- Fumer avant , pendant et /ou après la grossesse
  - Faire un enfant avec un asthmatique allergique si on l'est soit même
  - Accoucher par césarienne
  - prendre bcp de poids pdt la grossesse (+ 1Kg/m<sup>2</sup>: + 2 à 3% de risque)
  - Vivre dans un environnement humide
  - Habiter à côté d'une route à grande circulation
  - Ne pas vivre dans une ferme
- 
- Aucune étude positive sur l'alimentation
  - Exposition aux animaux?
  - obésité ?
  - allaitement? (controverse: l'allaitement ne prévient pas l'asthme, mais diminue le nombre d'évènements sifflants)

# POINTS CLEFS

- La respiration sifflante est fréquente avant 5 ans, surtout au cours des infections virales
- Décider de dire qu'un « enfant est asthmatique » est parfois difficile
- Poser le diagnostic d'asthme est plus facile si
  - Sifflements et toux apparaissent à l'exercice, rire, pleurs, en l'absence de virose
  - Histoire d'atopie; DA, rhinite, atopie familiale
  - Amélioration clinique 2-3 mois après mise en place d'un ttt , et aggravation à l'arrêt



# Risques

- Méconnaître un diagnostic différentiel
- Diagnostiquer par excès un asthme
- -> évaluation clinique, radiologique et fonctionnelle nécessaire
- Asthme = diagnostic d'élimination chez l'enfant

# Asthme : diagnostic

- Aucun test formel avant 3 ans
- Essai de traitement
- RP: pour exclure un diagnostic différentiel +++
- À partir de 4-5 ans, spiro possible
  - Norme : **VEMS/CVF >80%** (voire 90%)
  - Réversibilité : **augmentation de 12% du VEMS après BCDA**
- mesures des résistances des VA à partir de 3 ans.
- (FeNO: possible à partir de 1 an)

Nourrisson siffleur

Interrogatoire +++

**Clinique:**

Dyspnée inspiratoire  
Souffle cardiaque  
Dystrophie thoracique  
Hippocratisme digital  
Cyanose  
Retard staturo-pondéral  
Asymétrie auscultatoire

Diagnostic différentiel ++ si  
Installation brutale des symptômes  
Pathologie digestive, ORL  
récurrentes  
bronchorrhée

**niveau 1**

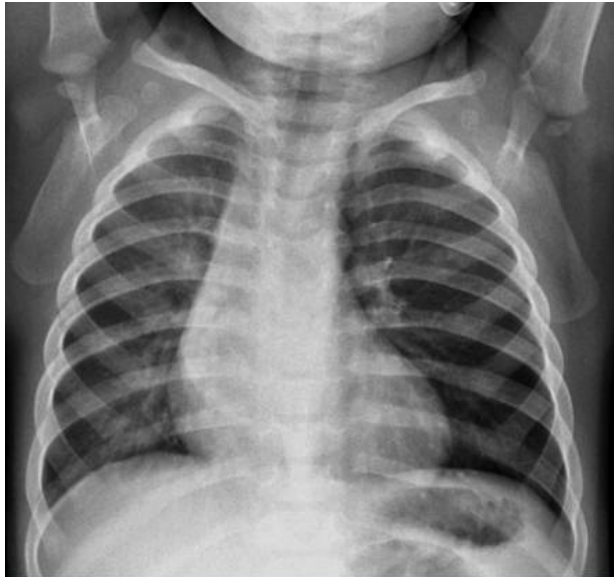
RP face inspiration  
Biologie « simple » (NFP,  
IgE totales: peu  
spécifiques/dépistage:  
tests multiallergiques)

**Niveau 2**

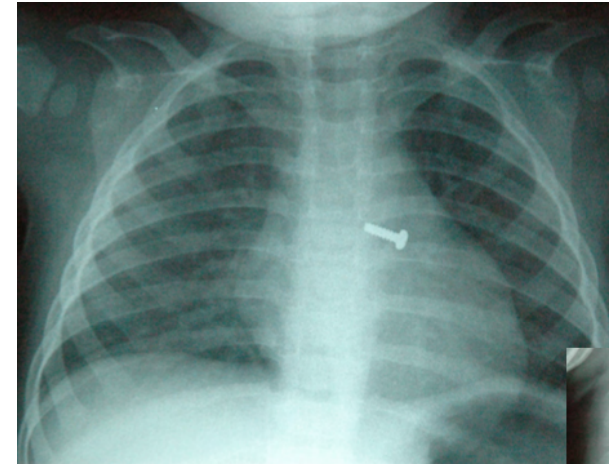
Spirométrie (selon âge)  
Tests allergologiques

**Niveau 3**

Test à la sueur, cils, TOGD,  
Fibroscopie,  
Bilan immunitaire...



Grand poumon  
gauche hyperclair par  
rapport au côté droit:  
corps étranger BSG  
(bien regarder le  
médiastin ++)



Compression trachéale  
(arc vasculaire anormal)

# Diagnostiques différentiels

Tousseurs –  
cracheurs  
Peu siffleurs

- Bronchectasies / muco
- RGO
- Pathologies d'inhalation
- Fistule oesotrachéale

Manifestations  
respiratoires brutales

- Dyskinésies des CV
- Corps étranger

Asthme difficile à  
traiter, symptômes  
persistants

- Trachéo-bronchomalacie
- Cardiopathie (shunt G-D)
- Compressions (stenose, tumeur, adenopathie)
- tuberculose

## **À évoquer si:**

Retard de croissance

Symptômes dès la  
période néonate

Vomissements associés

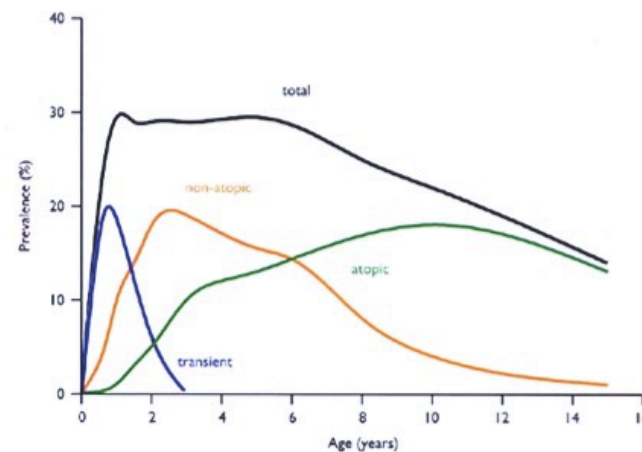
Wheezing continu

Echec ttt

hypoxémie

# Evolution

- 60% des nourrissons avec des sifflements avant l'âge de 36 mois n'ont plus de symptômes d'asthme après 36 mois
- Bon pronostic: asthme viro induit
- Asthme associé à DA: persistance



# Facteurs de risque de persistance de l'asthme

- tabagisme passif
- sensibilisation allergénique précoce (< 3 ans) aux pneumallergènes domestiques (acariens, chat, chien)
- sensibilisation aux trophallergènes
- atopie parentale
- présence d'une obstruction bronchique
- manifestations respiratoires dans la petite enfance fréquentes

## Sensibilisation précoce et risque d'asthme

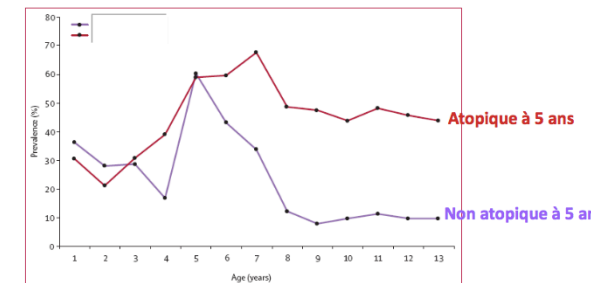


Figure 3: Prevalence of current wheeze from birth to age 13 years in children with any wheezing episode at school age (5-7 years), stratified for atopy at school age. Of the 178 children with wheeze at school age, 153 had measurements of IgE at school age.

# Prise en charge

- Objectifs: ZERO symptôme avec la dose minimale de CSI
- Épisode de sifflements: BCDA
- Mise en place d'un ttt de fond si :
  - épisodes sont sévères ou prolongés
  - ou plus de 3 par saison
- En l'absence de réponse au ttt: penser à un diagnostic différentiel
- Choix de l'inhaler bas sur l'âge:
  - Avant 4 ans: chambre d'inhalation avec masque
  - Après: chambre d'inhalation avec pièce buccale





2 – 3 ans

5 – 6 ans

8 – 9 ans

*Pas de coopération*

*Faible coopération*

*Bonne coopération*

*Coordination main-poumons*

*Débit inspiratoire  
≥ 30 L/min*



**Aérosol-doseur +  
chambre d'inhalation**

**Aérosol-doseur +  
chambre d'inhalation +  
masque facial**

*ou*

**Nébulisation en  
l'absence  
d'amélioration**

**Inhalateur de poudre**

*ou*

**Aérosol-doseur  
autodéclenché**



**Aérosol-doseur**




Salmeterol: > 4 ans  
Formoterol > 5 ans  
Symbicort > 6 ans  
innovair > 12 ans  
Duoresp > 12 ans  
Seretide > 12 ans

# Evaluation du contrôle de l'asthme

A. Evaluation des symptômes	Niveau de contrôle de l'asthme		
	Bien contrôlé	Partiellement contrôlé	Non contrôlé
<b>Durant les 4 dernières semaines, l'enfant a-t-il eu :</b>			
• Symptômes d'asthme transitoires la journée <b>plus de 2 fois</b> par semaine ? (plus d'une fois avant 6 ans) OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	} <b>Aucun</b>		
• Un réveil ou une toux nocturne liés à l'asthme? OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
• Besoin de BD <b>plus de 2 fois</b> par semaine? (plus d'une fois avant 6 ans) OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
• Une limitation d'activité à cause de son asthme ? OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			

Demandez à votre enfant de répondre aux 4 questions suivantes (en l'aidant si besoin mais sans l'influencer). Inscrivez le chiffre correspondant à chaque réponse dans la case prévue à cet effet.

Score

<p>Comment va ton asthme aujourd'hui ?</p>	<p>0  Très mal</p>	<p>1  Mal</p>	<p>2  Bien</p>	<p>3  Très bien</p>	<input type="text"/>
<p>Est-ce que ton asthme est un problème quand tu cours, quand tu fais de la gymnastique ou quand tu fais du sport ?</p>	<p>0  C'est un gros problème, je ne peux pas faire ce que je veux.</p>	<p>1  C'est un problème et je n'aime pas ça.</p>	<p>2  C'est un petit problème, mais ça va.</p>	<p>3  Ce n'est pas un problème.</p>	<input type="text"/>
<p>Est-ce que tu tousses à cause de ton asthme ?</p>	<p>0  Oui, tout le temps.</p>	<p>1  Oui, la plupart du temps.</p>	<p>2  Oui, parfois.</p>	<p>3  Non, jamais.</p>	<input type="text"/>
<p>Est-ce que tu te réveilles pendant la nuit à cause de ton asthme ?</p>	<p>0  Oui, tout le temps.</p>	<p>1  Oui, la plupart du temps.</p>	<p>2  Oui, parfois.</p>	<p>3  Non, jamais.</p>	<input type="text"/>

Veillez répondre seul(e) aux 3 questions suivantes (sans vous laisser influencer par les réponses de votre enfant aux questions précédentes).

Au cours des 4 dernières semaines, combien de jours votre enfant a-t-il eu des symptômes d'asthme dans la journée ?

5 Aucun 4 Entre 1 et 3 jours 3 Entre 4 et 10 jours 2 Entre 11 et 18 jours 1 Entre 19 et 24 jours 0 Tous les jours

Au cours des 4 dernières semaines, combien de jours votre enfant a-t-il eu une respiration sifflante dans la journée à cause de son asthme ?

5 Aucun 4 Entre 1 et 3 jours 3 Entre 4 et 10 jours 2 Entre 11 et 18 jours 1 Entre 19 et 24 jours 0 Tous les jours

Au cours des 4 dernières semaines, combien de jours votre enfant s'est-il réveillé pendant la nuit à cause de son asthme ?

5 Aucun 4 Entre 1 et 3 jours 3 Entre 4 et 10 jours 2 Entre 11 et 18 jours 1 Entre 19 et 24 jours 0 Tous les jours

Additionnez les points pour obtenir le score total.

Score total

Si le score de votre enfant est inférieur à 20, son asthme n'est peut-être pas aussi bien contrôlé qu'il pourrait l'être. Prenez rendez-vous avec votre médecin pour discuter des résultats du Test de Contrôle de l'Asthme de votre enfant.

\* Childhood Asthma Control Test.

# Paliers de ttt

- Palier 1: BCDA à la demande
- Palier 2: CSI faibles doses
  - Anti leucotriènes (LT): pas de bénéfice par rapport au placebo
- Palier 3: CSI doses moyennes (doubler palier 2)
  - Ou Addition des anti LT au CSI faibles doses
  - Mais CSI > anti LT si atopie, ou profil à éosinophiles
- Si nécessité d'un palier 4: examens complémentaires

**Box 6-5. Personalized management of asthma in children 5 years and younger**

Box 6-5

**Children 5 years and younger**

**Personalized asthma management:**

Assess, Adjust, Review response

Symptoms  
Exacerbations  
Side-effects  
Parent satisfaction



Exclude alternative diagnoses  
Symptom control & modifiable risk factors  
Comorbidities  
Inhaler technique & adherence  
Parent goals

Treat modifiable risk factors & comorbidities  
Non-pharmacological strategies  
Education & skills training  
Asthma medications

**Asthma medication options:**

Adjust treatment up and down for individual child's needs

<b>PREFERRED CONTROLLER CHOICE</b>	<b>STEP 1</b>	<b>STEP 2</b>	<b>STEP 3</b>	<b>STEP 4</b>
		Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS) (see table of ICS dose ranges for pre-school children)	Double 'low dose' ICS	Continue controller & refer for specialist assessment
Other controller options		Leukotriene receptor antagonist (LTRA), or intermittent ICS	Low dose ICS + LTRA Consider specialist referral	Add LTRA, or increase ICS frequency, or add intermittent ICS
<b>RELIEVER</b>	As-needed short-acting $\beta_2$ -agonist			
<b>CONSIDER THIS STEP FOR CHILDREN WITH:</b>	Infrequent viral wheezing and no or few interval symptoms	Symptom pattern consistent with asthma, and asthma symptoms not well-controlled or $\geq 3$ exacerbations per year. Symptom pattern not consistent with asthma but wheezing episodes requiring SABA occur frequently, e.g. $\geq 3$ per year. Give diagnostic trial for 3 months. Consider specialist referral.	Asthma diagnosis, and asthma not well-controlled on low dose ICS  Before stepping up, check for alternative diagnosis, check inhaler skills, review adherence and exposures	Asthma not well-controlled on double ICS

ICS: inhaled corticosteroids; LTRA: leukotriene receptor antagonist; SABA: short-acting beta2-agonist

A chaque changement de palier: VERIFIER  
Utilisation correcte des ttt inhalés  
Observance  
Tabagisme passif?  
Exposition allergènes?



	Doses « faibles à moyennes » ( $\mu\text{g}/\text{j}$ )	Doses « fortes » ( $\mu\text{g}/\text{j}$ )	Doses maximales ( $\mu\text{g}/\text{j}$ )
Béclométasone AD*	250-500	> 500	1 000
Budésonide AD*	200-400	> 400	800
Fluticasone AD*	100-200	> 200	400
Budésonide nébulisé		1 000-2 000	NA
Béclométasone nébulisée		800-1 600	NA

\*AD : aérosol-doseur. Chez le nourrisson, il s'utilise obligatoirement avec une chambre d'inhalation : les parents doivent être formés à l'utilisation des chambres d'inhalation chez leur enfant.

NA : non applicable



Box 8B. Initial treatment: children 6–11 years with a diagnosis of asthma

**SUGGESTED INITIAL CONTROLLER TREATMENT IN CHILDREN 6-11 YEARS WITH A DIAGNOSIS OF ASTHMA**

**ASSESS:**

Confirmation of diagnosis  
Symptom control & modifiable risk factors (including lung function)

Comorbidities  
Inhaler technique & adherence  
Child and parent preferences and goals

**START HERE IF:**

Symptoms less than twice a month

Symptoms twice a month or more, but less than daily

Symptoms most days, or waking with asthma once a week or more

Symptoms most days, or waking with asthma once a week or more, and low lung function

Short course OCS may also be needed for patients presenting with severely uncontrolled asthma

**PREFERRED CONTROLLER**  
to prevent exacerbations and control symptoms

Other controller options

**RELIEVER**

<b>STEP 1</b>	<b>STEP 2</b>	<b>STEP 3</b>	<b>STEP 4</b>	<b>STEP 5</b>
Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS) (see table of ICS dose ranges for children)	Low dose ICS-LABA or medium dose ICS	Medium dose ICS-LABA Refer for expert advice	Refer for phenotypic assessment ± add-on therapy, e.g. anti-IgE	
Low dose ICS taken whenever SABA taken*; or daily low dose ICS	Daily leukotriene receptor antagonist (LTRA), or low dose ICS taken whenever SABA taken*	Low dose ICS + LTRA	High dose ICS-LABA, or add-on tiotropium, or add-on LTRA	Add-on anti-IL5, or add-on low dose OCS, but consider side-effects
As-needed short-acting β <sub>2</sub> -agonist (SABA)				

\* Separate ICS and SABA inhalers

For initial asthma treatment in adults and adolescents, see Box 7B. For more details about treatment recommendations including supporting evidence, and clinical advice about implementation in different populations see the full GINA 2020 report ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)). Check eligibility criteria with local payers.

# Mesures associées



- Eviction acariens (peluches à laver 60°..)
- Eviction chat/chien (ou laver le chat..)
- Réduction des déchets organiques, contrôle humidité pour diminuer le nb de moisissures
- Education thérapeutique
- Ordonnance avec plan d'action
- Rédaction d'un projet d'accueil individualisé (PAI)





**PAI**  
**Projet**  
**D'Accueil**  
**Individualisé**

Nom :

Prénom :

**PROCOLE DE SOINS D'URGENCE**  
**ASTHME**

Traitement sur le temps scolaire en cas de crise : à renseigner par le médecin qui suit l'enfant

Signes cliniques à surveiller	Conduite à tenir
<b>Signes d'appels de la crise :</b> -Toux sèche -Et /ou toux incessante -Et /ou sifflements	<b>Prévenir les parents</b>
<b>Si pas d'amélioration :</b>	
<b>Si la crise est sévère ou persiste :</b> -aggravation des signes de début : -Changement de couleur de la peau (pâlit, bleuit) -Gêne respiratoire++ (sensation d'asphyxie) -Sueurs importantes -Trouble de la conscience	<b><u>Appeler le SAMU 15</u></b>

**En cas d'asthme d'effort : faire prendre ¼ d'heure avant l'effort :**  
 .....  
 .....  
 .....  
 L'enfant doit être autorisé à s'arrêter s'il éprouve une gêne respiratoire surtout au cours des épreuves d'endurance

**TROUSSE D'URGENCE**

Nom	Posologie	Voie d'administration	Lieu de rangement

Date :

cachet et signature du médecin :

# Atopie, allergies...et traitements spécifiques

# Interrogatoire: fondamental

- **Antécédents familiaux de manifestations atopiques**
- Antécédents personnels: dermatite atopique...
- Environnement domestique
  - Poussière, literie, moquette, tabac
  - Animaux domestiques
  - Humidité: acariens, moisissures, Blattes
- Recherche de Co-facteur : tabac actif/passif ?
- Mode de vie habituel et occasionnel :
  - ex: acariens pratiquement absents au dessus de 1600 à 1800 mètres d'altitude (conditions d'hygrométrie et de température défavorables à leur croissance) -> rechercher amélioration des symptômes en altitude
- Recherche d'une cause professionnelle
- Influence saisonnière (printemps) ou symptômes perannuels

# Diagnostic de sensibilisation

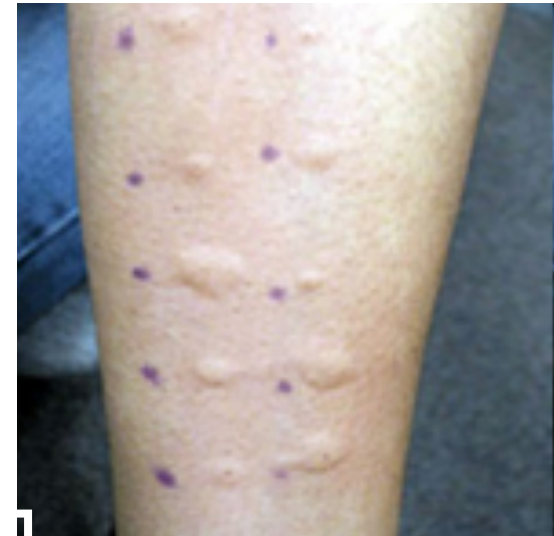
- IgE totales, NFP .....
- Tests multiallergéniques de dépistage :
  - dosage d'IgE spécifiques avec un panel d'allergènes (Phadiatop<sup>®</sup> Trophatop<sup>®</sup>) : Réponse qualitative (positif ou négatif) / bonne sensibilité (> 90 %).
- Mais Référence = **les tests cutanés**



**SENSIBILISATION CUTANÉE  
OU SÉRIQUE N'EST PAS  
SYNONYME D'ALLERGIE**



**Des tests cutanés négatifs  
n'excluent pas une  
allergie !!!**



# Tests cutanés

- Que tester ?
  - acariens (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*)
  - pollens de graminées (dactyle, phléole,...)
  - pollens d'arbres (bouleau, noisetier, olivier, cyprès...) (à adapter en fonction de l'exposition pollinique régionale)
  - phanères d'animaux domestiques (chat, chien)
  - blatte germanique
  - certaines moisissures (*Alternaria*).
- + allergènes dont le rôle est suggéré par les données de l'interrogatoire, le site géographique, ou la profession
- Trophallergènes: Lait de vache ,arachide, blanc d'oeuf, poisson, lait de vache

# Dosage IgE spécifiques

- sensibilité des IgE spécifiques < tests cutanés
- TPA pneumallergènes/trophallergènes: multi allergènes (mélange)
- IgE spécifiques unitaires avec dosage quantitatif (5)
- Indications:
  - Tests cutanés impossibles
  - Douteux
  - Avant une désensibilisation
- Puce multiallergénique: diagnostic moléculaire de l'allergie par technique biopuce (ISAC immunucap)

Allergie moléculaire : un allergène contient plusieurs protéines

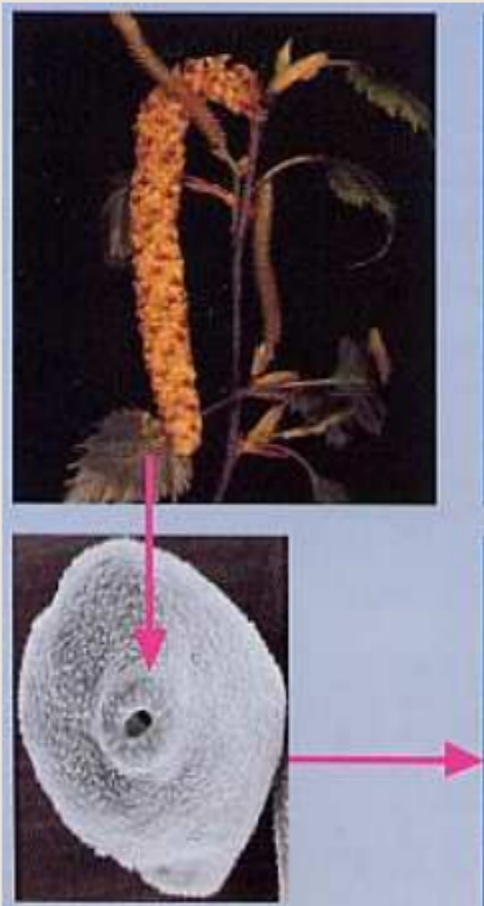
- Certaines spécifiques

- Certaines communes à plusieurs membres de la même

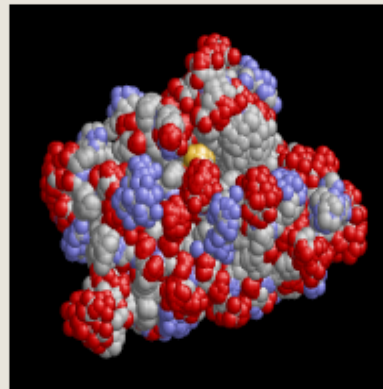
famille: les panallergènes, responsables de réactions croisées à l'origine de faux positifs en tests cutanés ou IgE

### Source allergénique

Pollen de bouleau

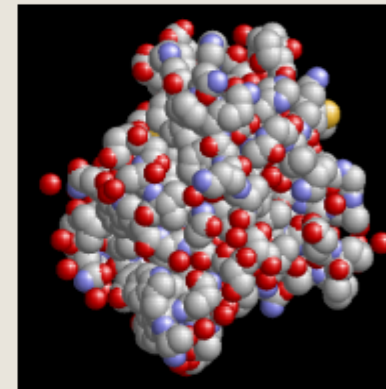


### Allergène moléculaire



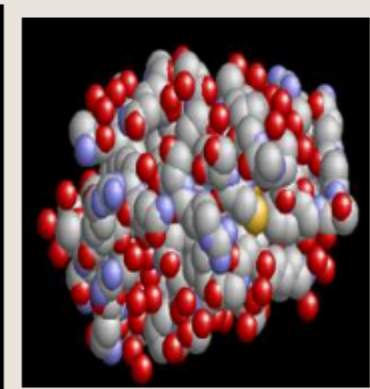
**Bet v 1= PR10**

Responsable  
d'allergie



**Bet v 2  
=profilines**

réactions  
croisées avec  
les aliments



**Bet v 4  
=polcalcines**

réactions  
croisées avec  
d'autres pollens

Dosage des Ig E spécifiques bouleau T3  
mais aussi des allergènes recombinants

BetV1 Bet v2 BetV4

Ou PruP1 PruP4 (pêches)

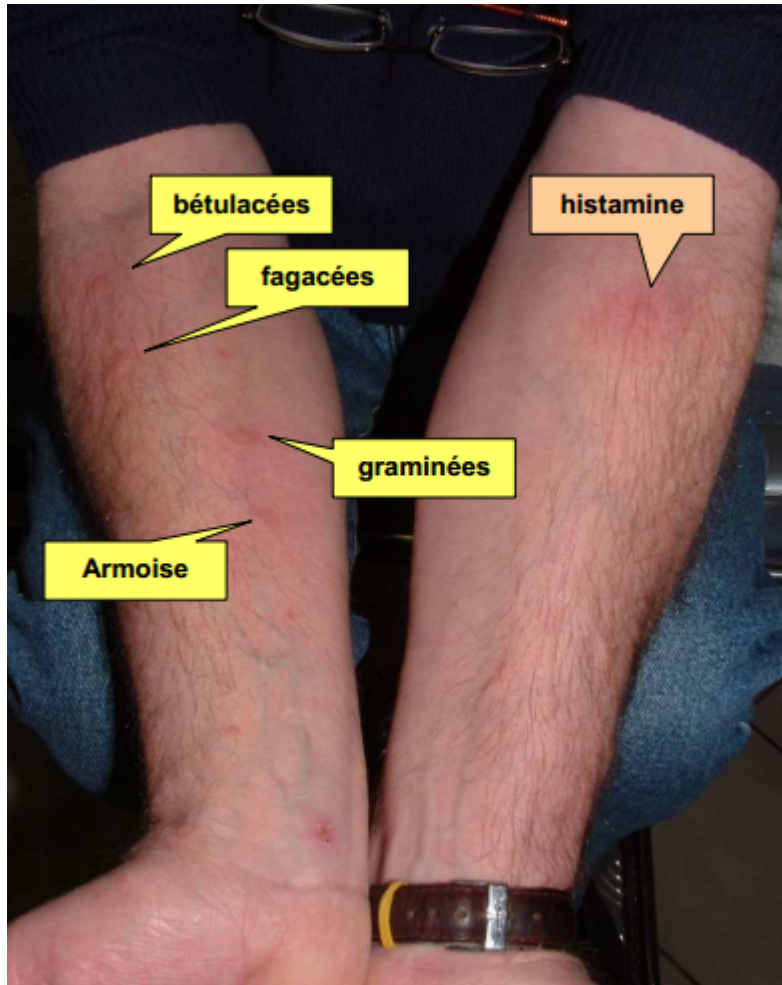
Ou Phlp7 (phléole)



## Evolution du raisonnement allergologique: les recombinants

- tests cutanés ou les IgE spécifiques sont positifs pour un allergène = le patient est sensibilisé à au moins une des molécules de l'allergène
- En dosant les recombinants de cet allergènes, on peut déterminer à quel composant moléculaire ( ou une famille d'allergènes) le patient est allergique
  - expliquent les réactions croisées
  - Permet d'orienter la désensibilisation

Cas clinique: Nathan, 18 ans Rhinoconjonctivite saisonnière d'avril à juin



#### □ Ig E spécifiques

- Phléole : > 100 kU/l
- Armoise : 11,80 kU/l
- Plantain : 5,30 kU/l
- Bouleau : 4,60 kU/l
- Chêne : 15,40 kU/l



Pas de désensibilisation car trop de sensibilisations?

rBet v 1 : < 0.10 kU/l → Pas d'allergie à l'allergène majeur du bouleau  
rBet v 2 : < 0.10 kU/l  
rBet v 4 : 10.25 kU/l → Responsable d'allergies croisées entre pollens  
rPhl p 1: 57 kU/l }  
pPhl p 5b : >100 kU/l } Spécifiques des graminées

→ Désensibilisation aux graminées car sensibilisation à l'allergène majeur

	Allergènes majeurs	Noms sur la feuille de prélèvements	Allergènes mineurs (allergies croisées)	Noms sur la feuille de prélèvements
<b>Bouleau</b>	rBet v 1	T 215	rBet v 2 rBet v 4	T216 T220 (v2 + v4)
<b>Cyprès</b>	nCup a 1	T226		
<b>Olivier/frêne</b>	rOle e 1	T224		
<b>Olivier</b>	nOle e 7	T227		
	rOle e 9	T240		
<b>Platane</b>	rPla a 1	T241		
<b>Graminées = phléole</b>	rPhl p 1	G205	rPhl p 12	G212
	rPhl p 5b	G215	rPhl p 7	G210
	rPhl p 1+5b	G213	rPhl p 7+12	G214
<b>Armoise</b>	nArt v 1	W231	rPhl p 12	G212
	nArt v 3	W233	rPhl p 7	G210
<b>Ambroisie</b>	nAmb a 1	W230	rPhl p 7+12	G214
<b>Pariétaire</b>	rPar j 2	W211		
<b>Plantain</b>	rPla l 1	W234		
<b>Acariens DP</b>	rDer p 1	D202	rDer p 10	D205
	rDer p 2	D203		
	rDer p 23	D209		
<b>Chat</b>	rFel d 1	E94	nFel d 2	E220
	r Fel d 4	E228		
<b>Chien</b>	r Can f 1	E101	r Can f 3	E221
	r Can f 2	E102		
	r Can f 5	E226		
<b>Alternaria</b>	r Alta 1	M229		

# Traitement de l'allergie

- *Eviction de l'allergène en cause :*
  - *Animaux*
  - *Matelas et housse anti acariens, réduction de l'humidité relative intérieure ; aspiration, si possible avec filtre HEPA (Haute Efficacité pour les Particules Aériennes); lavage des draps à température élevée (60°C) ; aérer largement les chambres....*
  - **Blattes** : insecticides, interventions spécialisées ;



# Traitement de l'allergie

- Les anti-histaminiques : locaux ou généraux
  - bloquent le récepteur H1 à l'histamine
  - Anti-histaminiques de 2ème génération :
    - molécules les plus courantes: cétirizine, lévocétirizine, fexofénadine, loratadine, desloratadine, mizolastine, ébastine
    - effets secondaires discrets : somnolence, stimulation de l'appétit
- Corticoïdes nasaux
- Anti leucotriène

# Immunothérapie allergénique

# Principes de l'immunothérapie allergénique (ITA)

- But: réduire l'intensité des symptômes liés à l'exposition chez un sujet sensibilisé et allergique à cet allergène.
- Administration d'allergène auquel le sujet est allergique
- « moduler » le système immunitaire
  - « d'induction de tolérance à l'allergène »
  - réorientation du système immunitaire vers un profil Th1 aux dépens du système Th2
  - stimulation du système T régulateur
- mode d'action systémique ( et non local sur les voies aériennes supérieures et inférieures)

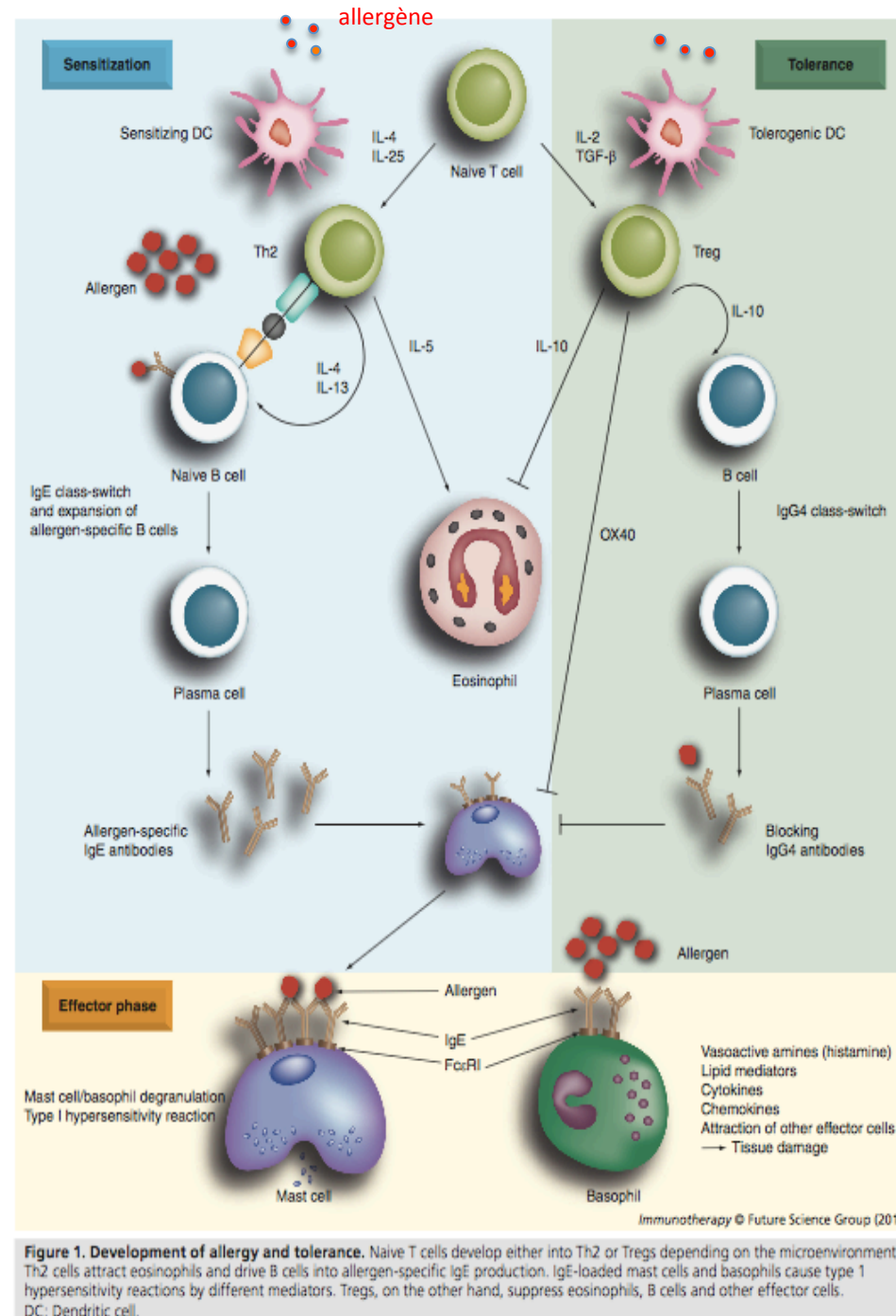


Allergie: présence de CD

« sensibilisantes »

Les LT naïfs se transforment en Th2  
Qui stimulent les éosinophiles et permettent la production par les LB d'IgE spécifiques

Sujet atopique



**Figure 1. Development of allergy and tolerance.** Naive T cells develop either into Th2 or Tregs depending on the microenvironment. Th2 cells attract eosinophils and drive B cells into allergen-specific IgE production. IgE-loaded mast cells and basophils cause type 1 hypersensitivity reactions by different mediators. Tregs, on the other hand, suppress eosinophils, B cells and other effector cells. DC: Dendritic cell.

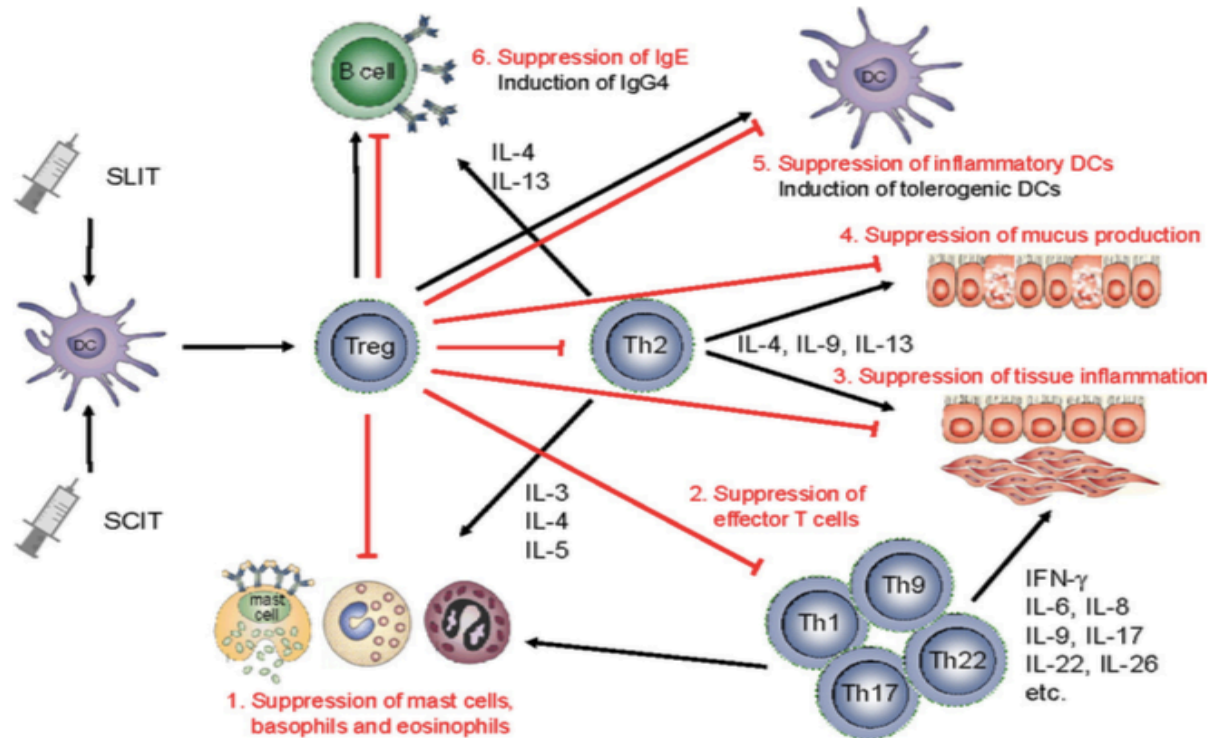
Tolérance: présence de CD

« tolérogènes »

Les LT naïfs deviennent des Treg

Sujet non atopique

# ITA = réorientation du système immunitaire par activation du système Treg



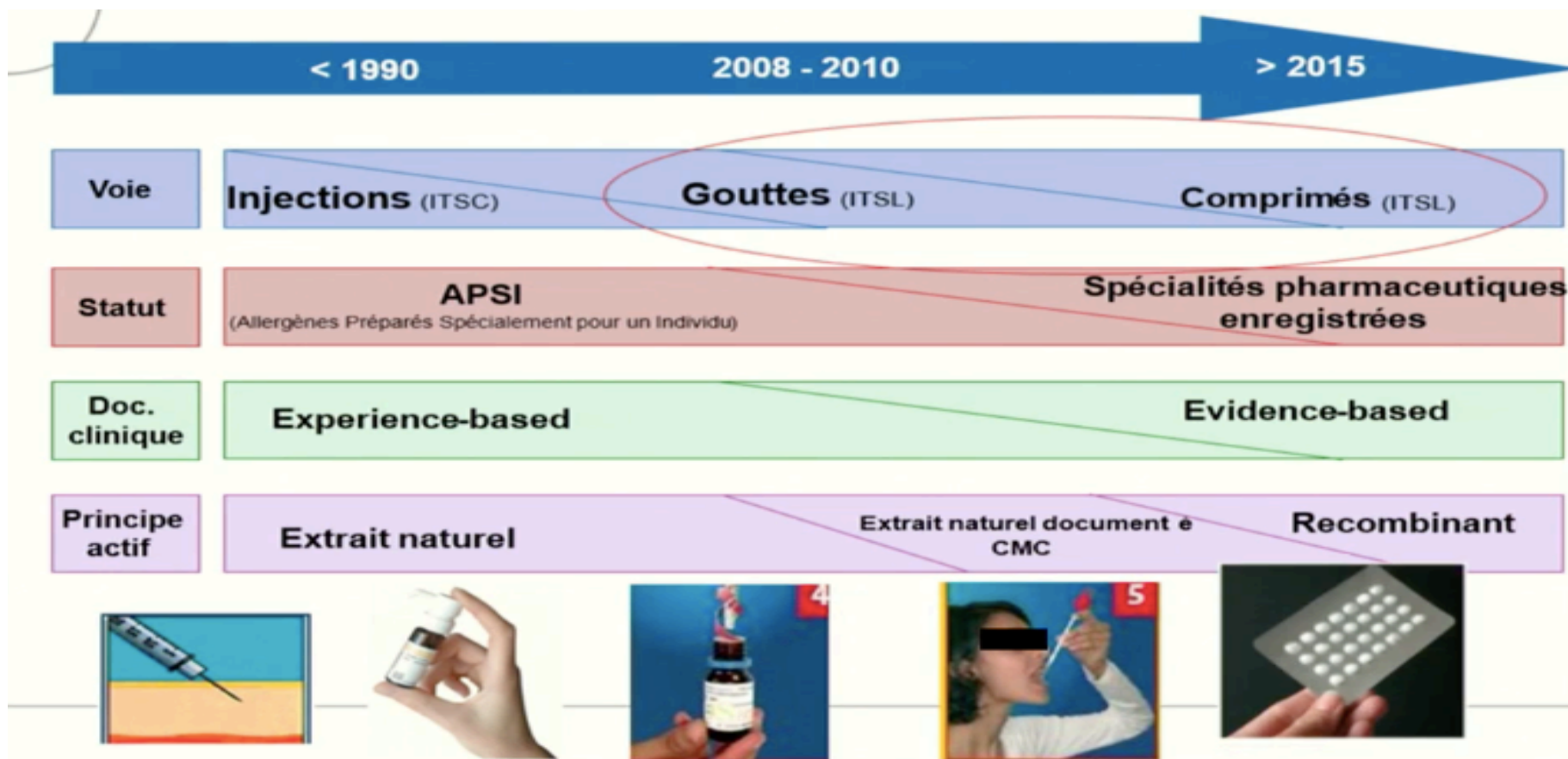
## L'ITA restaure la fonction « tolérigène » des CD:

Suppression des cellules effectrices (basophiles, mastocytes, éosinophiles) via IL10 et TGF $\beta$  sécrétés par les Treg

Induction de la production d'IgG4, et suppression des IgE (via B Reg)

Suppression de la voie Th2 et de ces cytokines

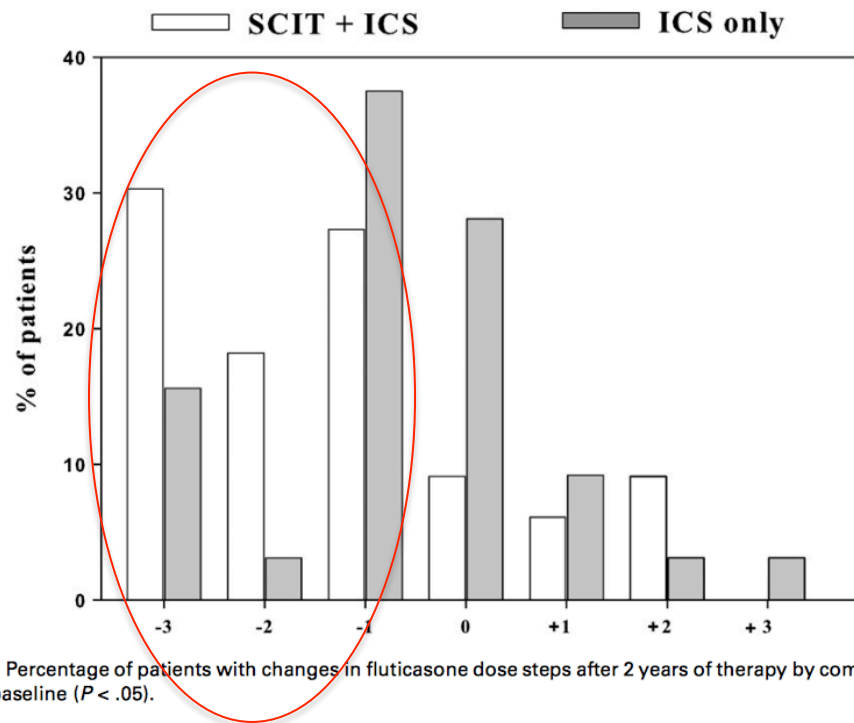
# Evolution de l'ITA



# ITA sous cutanée

- Technique la + ancienne
- Peu d'études randomisées contrôlées bien conduites
- méta-analyse de 88 essais randomisés
  - Immunothérapie SC chez 3 792 asthmatiques
  - Allergènes majoritaires = acariens
  - réduction significative
    - des symptômes d'asthme
    - de la consommation médicamenteuse
    - de l'hyperréactivité bronchique
  - Pas de modification du DEP , du VEMS

# ITA SC chez l'enfant



**FIG 2.** Percentage of patients with changes in fluticasone dose steps after 2 years of therapy by comparison with baseline ( $P < .05$ ).

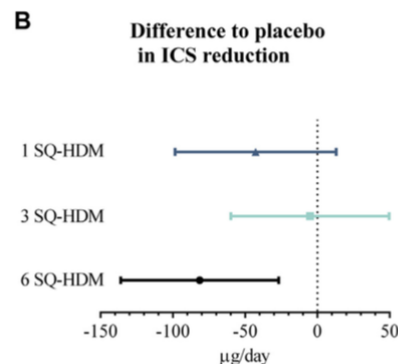
65 enfants 6-17 ans  
2 groupes: CSI seuls / CSI + ITS acariens  
Évaluation à 2 ans de la dose de CSI

# ITA sub linguale (SLIT)

- Essais limités, petits effectifs,
- méta-analyses ( 52/ 63 essais, 5 131 patients, ≈la moitié chez des enfants)
  - Asthme légers prédominants ; allergènes: acariens, pollens
  - amélioration des symptômes d'asthme dans certaines études
  - Diminution significative de plus de 40 % des médicaments
  - Une seule étude négative
  - Aucun essai n'a évalué l'effet sur la fonction respiratoire.

# ITA acariens sublinguale / comprimés

- 484 asthmatiques suivis 12 mois, randomisés (2/1) ITS acariens vs placebo
  - Pas d'amélioration du contrôle de l'asthme
  - Sauf dans sous groupe « asthme modéré » : diminution possible de la CSI.
- 604 patients (> 14 ans) essai randomisé, ITS par comprimés (acariens) chez des patients asthmatiques (3 doses différentes)
  - réduction significative de la dose de corticostéroïdes inhalés

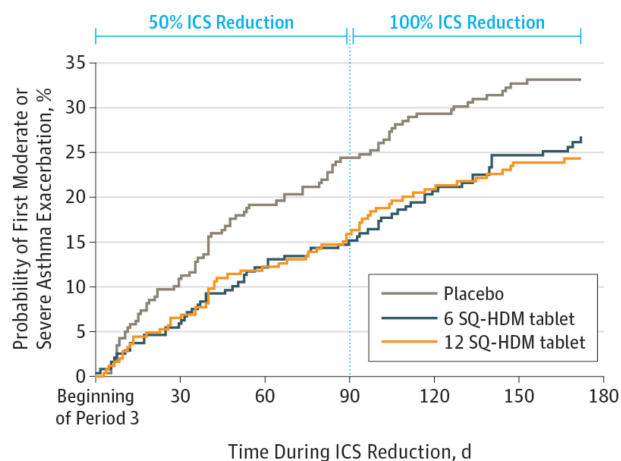


Wang L, Allergy 2014;69:1181-8.

Mosbech H, J Allergy Clin Immunol 2014;134:568-575.e7.

# ITA acariens

- étude européenne (13 pays), un an et demi
- 834 adultes, asthme allergique aux acariens, sous CSI
- 7 à 12 premiers mois : poursuite des CSI habituels ; puis diminution de la dose de moitié 3 mois, puis arrêt jusqu'à la fin de l'essai
- Résultats:
  - **Réduction significative du risque d'exacerbation** modérée et sévère (28 % pour 6 SQ ( $p = 0,045$ ) et 31 % pour le 12 SQ ( $p = 0,03$ ).
  - Asthmes modérés à sévères : diminution d'un tiers des crises ,
- PAS de différence significative sur les résultats des questionnaires de contrôle de l'asthme et de qualité de vie



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	198	188	121

Virshow JAMA. 26 avr 2016;315(16):1715-25.

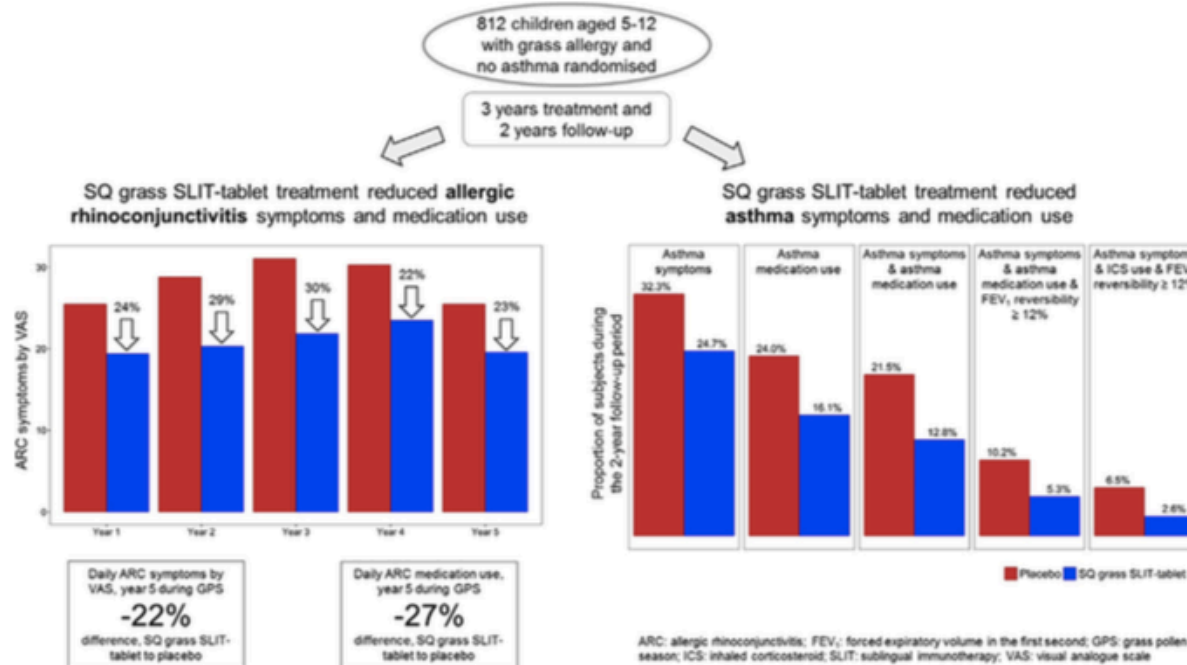


# Effet préventif?

- 134 enfants (5-8 ans ), asthme intermittent monosensibilisés aux acariens
  - ITS SC proposée, acceptée par 75, poursuivi 3 ans
  - 75.4% des enfants du groupe ITS n'ont pas développé de nouvelles sensibilisations, contre 33,3% dans l'autre groupe ( $p < 0.0002$ )

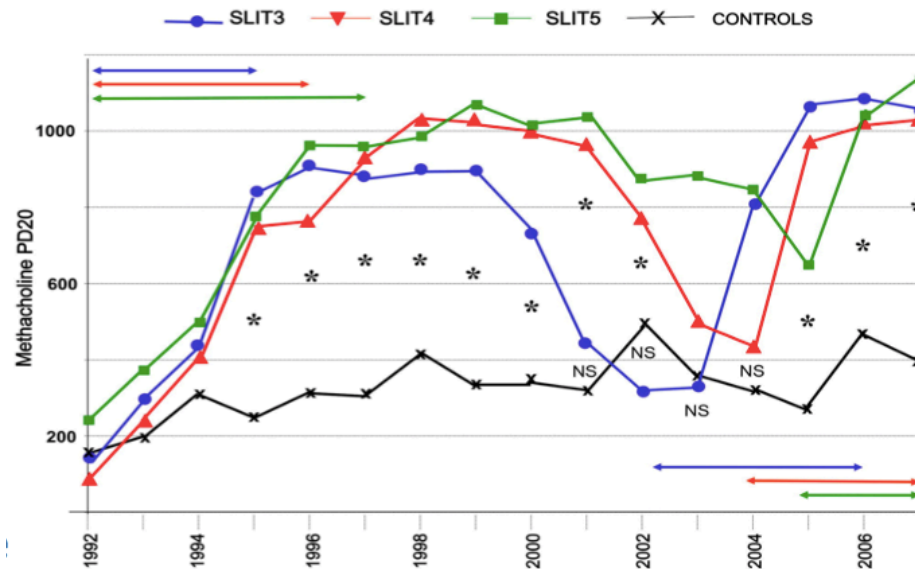
# Effets Préventifs ITA?

- 812 enfants , de 5 à 12 ans, ITS comprimé
- Rhinite allergique aux graminées, sans asthme
- Étude randomisée, 3 ans de ttt, suivi 2 ans
- Réduction du risque d'apparition d'asthme.



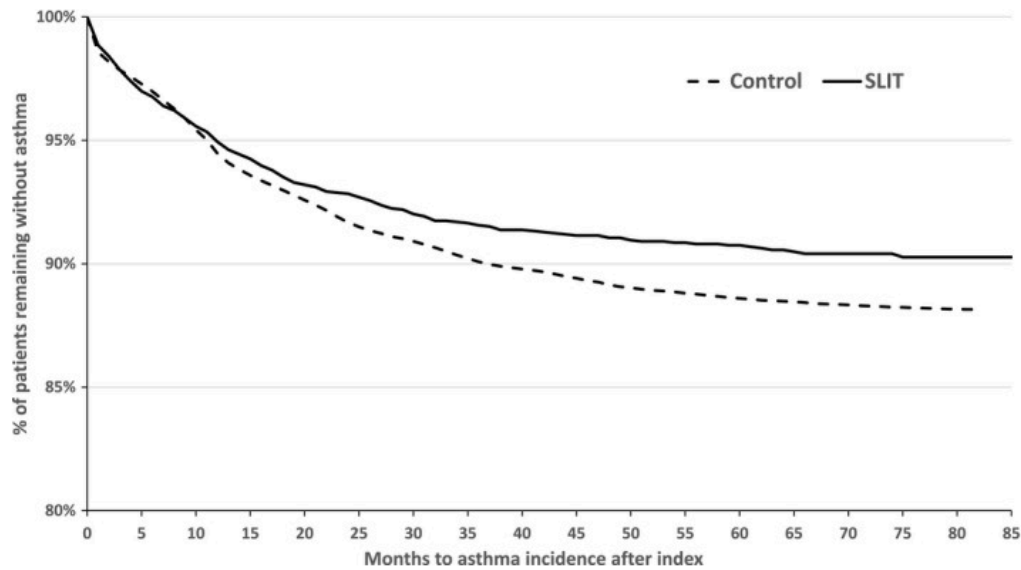
# Effet rémanent?

- 59 adultes allergiques aux acariens
- ITSL pendant 3 ans: efficacité sur 7 ans
- ITSL pendant 4 ou 5 ans: efficacité sur 8 ans
- 15 ans après: 2 fois moins de sensibilisations (21% vs 11%)

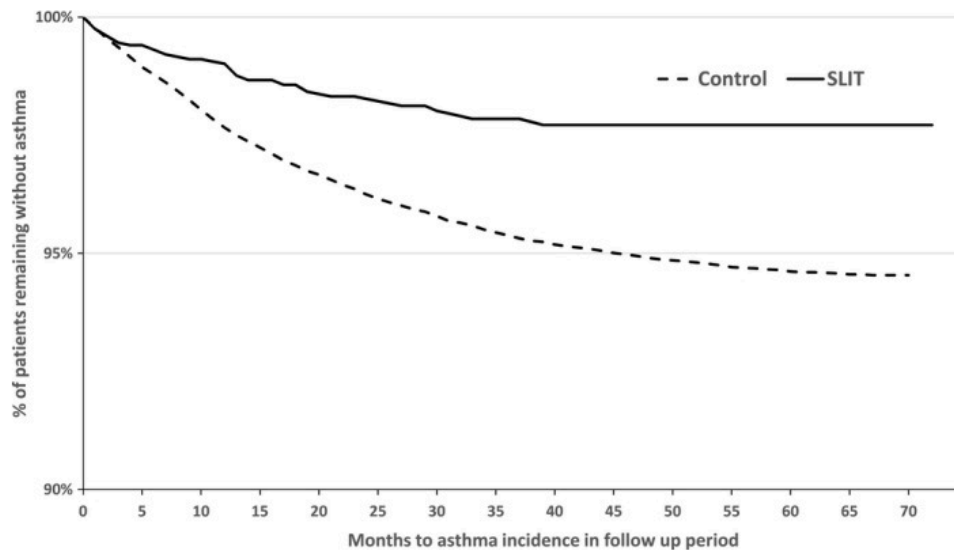


## Etude de « vraie vie »

- Sur base de données de patients allemands qui ont des traitements pour une rhinite allergique, SANS traitement pour l'asthme
- 2851 Reçoivent ITA graminées par cp / 71275 patients n'en reçoivent pas (groupe contrôle)
- On considère qu'un asthme survient si apparition d'un ttt inhalé



Délai d'apparition d'un asthme pendant la période de traitement



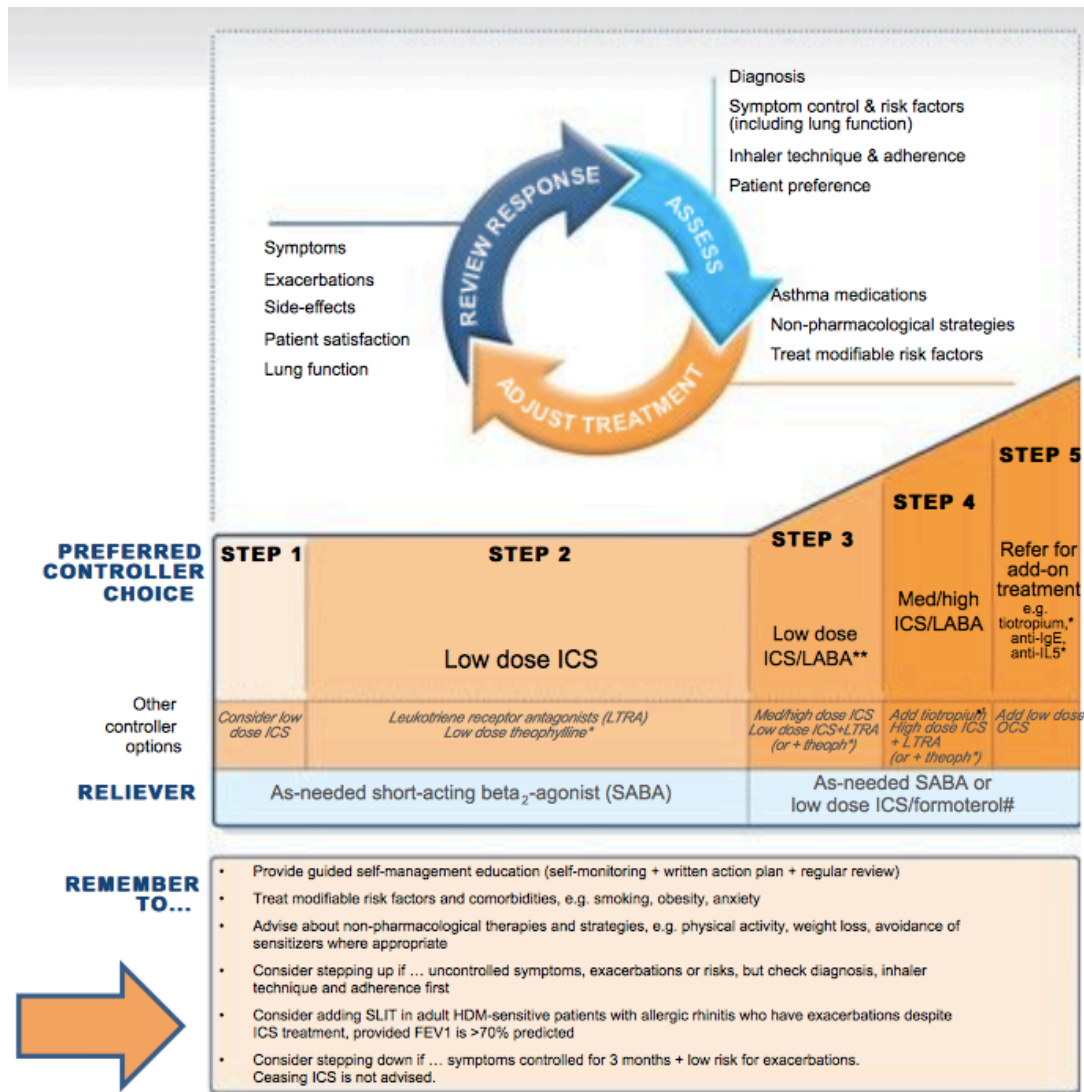
Délai d'apparition d'un asthme pendant la période de suivi

# L'ITA modifie l'histoire naturelle de l'allergie

- prévient l'apparition de nouvelles sensibilisations allergéniques
- Réduction de la dose de CSI
- ITA acariens
  - Efficace dans la rhinite
  - Réduction du ttt de fond en gardant le contrôle de l'asthme
  - Diminution des exacerbations (?)
  - Tolérance satisfaisante, y compris chez les patients non contrôlés
  - Effet rémanent
- ITA graminées:
  - réduit la survenue de l'asthme et le seuil de réactivité bronchique à la métacholine chez les enfants ayant une rhinite allergique au pollen
  - L'efficacité de l'ITA « pollens » persiste 3 à 4 ans après l'arrêt du traitement
  - Diminution de la prise des ttt anti asthmatiques,
  - avec effet rémanent

Pour qui?

# ITA indications



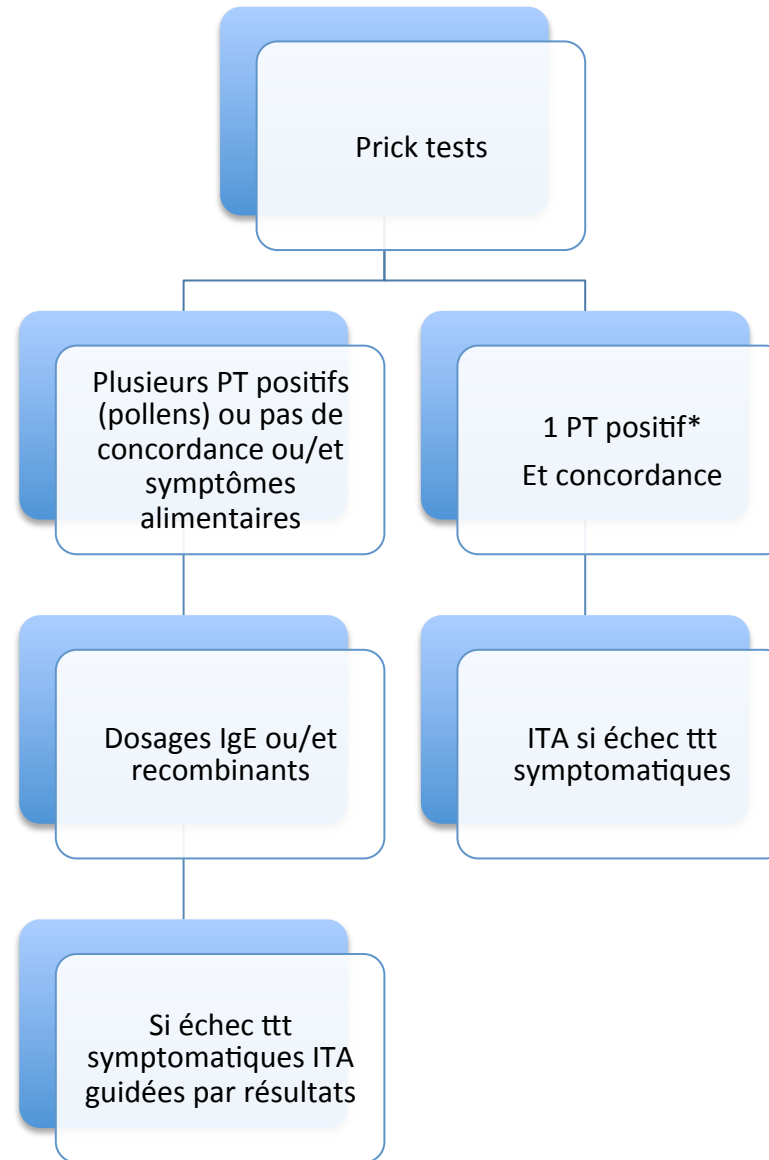
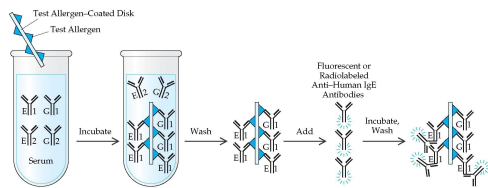
traitement de seconde intention de l'asthme allergique réservé aux formes non sévères, avec un VEMS  $\geq 70\%$ , insuffisamment contrôlé par des traitements médicamenteux





# Indications

- asthme allergique (GINA 2017/2018)
  - avec un VEMS  $\geq 70$  %,
  - insuffisamment contrôlé par des traitements médicamenteux
  - traitement de seconde intention
- Rhinite (+/\_ conjonctivite) allergique persistante chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans (sauf Acarizax: 12 ans ) mal contrôlée par les traitements symptomatiques habituels
- Service médical rendu jugé « faible » (ASMR IV)...



\*surtout si acariens car  
80% sont sensibilisés  
aux allergènes majeurs

NB: les PT contiennent les allergènes majeurs et mineurs / les ITA uniquement les allergènes majeurs

# Prescription ITA SC et SL

- APSI:«Allergène Préparé Spécialement pour un seul Individu»
- Sous-cutanée injectable:
  - surtout venin hyménoptère,
  - pneumallergènes : schéma initiation hebdomadaire, entretien mensuel
- Sublinguale : quotidienne, le matin à jeûn, perannuel, pré et co-saisonnier (pollens)
  - en liquide (remboursement 30%, envoi par labo)
  - en comprimé (remboursement 15%, en pharmacie / non remboursé chez l'adolescent pour Acarizax)



ALK: Osiris



Stallergen: Staloral



# ITA sublinguale

- Allergène saisonnier:
  - Schéma pré et co saisonnier:
    - SUBLINGUAL : Début 2 à 3 mois avant, jusqu'à la fin de la saison (et SC)
    - LYOPHILISAT: début 4 mois avant la saison, maintient jusqu'à la fin de la saison (janvier à juin)
- Allergène perannuel:
  - Toute l'année
- Durée: 3 ans (5?)

- Possibilité de désensibiliser à 2 allergènes
  - Soit 2 préparations différentes (à prendre à 30 minutes d'intervalle)
  - Soit en les mélangeant SI ils sont compatibles
    - Pas de mélange d'allergènes saisonniers et perannuels
    - Attention: mélange = effet dilution

# ITA par comprimés

- Grazax / Oralair/ Acarizax
  - la première prise de lyophilisat oral doit être effectuée sous surveillance médicale pendant environ 20 à 30 minutes.
  - Si absence d'amélioration significative des symptômes pendant la première saison des pollens, la poursuite du traitement n'est pas justifiée.
  - Durée si efficace: 3 ans.



67€/mois



64€



78 €

# Quand une ITS est elle efficace?

- diminution des symptômes de la rhinoconjonctivite et/ou de l'asthme
- baisse de la consommation des anti-H1,
- Ou/ et des CSI ou des BD
- diminution de l'hyperréactivité nasale et bronchique spécifique



# Ordonnance APSI

Allergène Préparé Spécialement pour un seul Individu (Article L 4211-6 CSP)

EMPLACEMENT  
CODE BARRE

À REMPLIR OBLIGATOIREMENT

## RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LE PATIENT (\* Champs obligatoires)

Nom\* \_\_\_\_\_ Prénom\* \_\_\_\_\_  
 Date de naissance\* \_\_\_\_\_ M  F  Mail\* \_\_\_\_\_@\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_  
 Adresse\* \_\_\_\_\_  
 Code postal\* \_\_\_\_\_ Ville\* \_\_\_\_\_  
 Tél.\* \_\_\_\_\_ Portable ou tél. professionnel\* \_\_\_\_\_

ADRESSE OÙ VOUS SOUHAITEZ QUE LES MÉDICAMENTS SOIENT EXPÉDIÉS (si celle-ci est différente)

Nom \_\_\_\_\_ Prénom \_\_\_\_\_  
 Adresse \_\_\_\_\_  
 Code postal \_\_\_\_\_ Ville \_\_\_\_\_

### 1<sup>RE</sup> PRÉPARATION

INITIATION  
 Code(s) \_\_\_\_\_ Allergène(s) **acariens**  
 RENOUELEMENT Allergène(s) \_\_\_\_\_ % \_\_\_\_\_

100%

GAMME VOIE SOUS-CUTANÉE  IRIS VOIE SUBLINGUALE  OSIRIS

CONCENTRATIONS

P/V	IR/ml	
10 <sup>-6</sup>	0,01	
10 <sup>-5</sup>	0,1	
10 <sup>-4</sup>	1	
10 <sup>-3</sup>	10	<b>1</b>
-	50	
10 <sup>-2</sup>	100	
-	300	<b>12</b>

4 Date de début du traitement \_\_\_\_\_  
 Date de 1<sup>er</sup> renouvellement \_\_\_\_\_  
 Date de 2<sup>e</sup> renouvellement \_\_\_\_\_ ou ..... fois  
 Date de 3<sup>e</sup> renouvellement \_\_\_\_\_

### 2<sup>E</sup> PRÉPARATION

INITIATION  
 Code(s) \_\_\_\_\_ Allergène(s) \_\_\_\_\_  
 RENOUELEMENT Allergène(s) \_\_\_\_\_ % \_\_\_\_\_

100%

GAMME VOIE SOUS-CUTANÉE  IRIS VOIE SUBLINGUALE  OSIRIS

CONCENTRATIONS

P/V	IR/ml	
10 <sup>-6</sup>	0,01	
10 <sup>-5</sup>	0,1	
10 <sup>-4</sup>	1	
10 <sup>-3</sup>	10	
-	50	
10 <sup>-2</sup>	100	
-	300	

4 Date de début du traitement \_\_\_\_\_  
 Date de 1<sup>er</sup> renouvellement \_\_\_\_\_  
 Date de 2<sup>e</sup> renouvellement \_\_\_\_\_ ou ..... fois  
 Date de 3<sup>e</sup> renouvellement \_\_\_\_\_

À REMPLIR OBLIGATOIREMENT

Date : / /  
 Signature :

Cochet du médecin

Commentaires médecin

Cadre réservé au laboratoire

CONF. CAB. MED. MOD. CAB. MED.   
 CONF. PATIENT MOD. PATIENT

VISA

VALIDITÉ DE L'ORDONNANCE : 1 AN

ALK France traite des données à caractère personnel dans le cadre de la gestion des activités de dispensation des médicaments et produits à usage humain du laboratoire, de ses activités de recherche et de ses relations avec les professionnels de santé, ainsi qu'éventuellement à des fins de conformité légale et réglementaire. En application de la loi «informatique et libertés», vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en vous adressant au Pharmacien Responsable de notre laboratoire à l'adresse suivante : ALK, Z.A les Vignes des Côtes, 55270 Varennes en Argonne



FEUILLET N°1 À ADRESSER AU LABORATOIRE

ALK-Abelló - 55270 Varennes en Argonne - Tél. 03 29 80 71 62 - Fax 03 29 80 24 34

# OSIRIS 10-300 IR\*

Extrait allergénique glycérolé



Cochet du médecin	Patient	Allergène(s) prescrit(s)
Date :	Nom : _____ Prénom : _____ Age : _____ ans	

## INITIALISATION\* Augmentation progressive des doses

10 IR	Date de prise	1 <sup>er</sup> jour	2 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	4 <sup>e</sup>	5 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup>
<b>Doses</b>		<b>2</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>16</b>	<b>20</b>

300 IR	Date de prise	7 <sup>e</sup> jour	8 <sup>e</sup>	9 <sup>e</sup>	10 <sup>e</sup>	11 <sup>e</sup>	12 <sup>e</sup>
<b>Doses</b>		<b>2</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>16</b>	<b>20</b>

## ENTRETIEN Dose constante



- 10 doses par jour  20 doses par jour  
 20 doses par jour 3 fois par semaine  ..... doses par jour ..... fois par .....

### Votre désensibilisation le succès par l'observance

Nous vous conseillons de fixer ce calendrier sur votre réfrigérateur (où sont rangés vos flacons) et de cocher systématiquement les jours de prise du traitement.

Pour vos enfants, le calendrier est un bon outil de suivi pour la personne qui les prendra en charge pendant les vacances scolaires et les classes de découvertes.

	JANVIER	FÉVRIER	MARS	AVRIL	MAI	JUN	JUILLET	AOÛT	SEPT.	OCT.	NOV.	DÉC.
1		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22
23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23
24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27
28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28
29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
31			31		31		31		31		31	

\* Tout schéma thérapeutique ne peut être proposé qu'à titre indicatif et doit être modulé en fonction de l'état du patient et de ses réactions éventuelles

# Conclusions

- Asthme et allergie sont souvent liés
- Tout patient asthmatique doit avoir un bilan allergologique
- Quand le lien est établi, un traitement spécifique peut être envisagé, y compris chez l'enfant

