



Lyon 1



**Best of Allergologie 2019 :
Pneumologie**

Alice DUPOUY
Noémie BRUEL-TRONCHON
Encadrants : Maud GAILLOT-DREVON/ Benjamine DELCASSO



THÉRAPEUTIQUE DANS L'ASTHME

Anti-IL-5αR : Facteurs prédictifs de réponse au BENRALIZUMAB dans l'asthme sévère éosinophilique

- CJP = taux annuel d'exacerbations en fonction de l'éosinophilie (≥ 0 , ≥ 150 , ≥ 300 ou ≥ 450 cellules/ μL) et du nombre d'exacerbations au cours de l'année précédente ($\leq 2/\text{an}$ vs $\geq 3/\text{an}$).
- **Résultats :**
 - Réduction du taux annuel d'exacerbations d'autant plus importante que l'éosinophilie est élevée et que le nombre d'exacerbations l'année précédente est élevé.
 - **Meilleurs résultats si combinaison de seuils élevés d'éosinophiles sanguins (≥ 300 cell/ μL) et nombre d'exacerbations l'année précédente ≥ 3 .**

	Two exacerbations in previous year			Three or more exacerbations in previous year		
	Placebo	Benralizumab Q4W	Benralizumab Q8W	Placebo	Benralizumab Q4W	Benralizumab Q8W
Annual exacerbation rate						
Number of patients analysed	300	322	308	215	194	198
Rate estimate (95% CI)	0.80 (0.67 to 0.96)	0.52 (0.42 to 0.63)	0.58 (0.48 to 0.71)	1.79 (1.51 to 2.14)	0.98 (0.80 to 1.21)	0.82 (0.65 to 1.02)
Absolute difference estimate vs placebo (95% CI)	-	-0.28 (-0.46 to -0.10)	-0.22 (-0.40 to -0.03)	-	-0.81 (-1.18 to -0.44)	-0.98 (-1.34 to -0.62)
Rate ratio vs placebo (95% CI)	-	0.65 (0.49 to 0.85)	0.73 (0.55 to 0.95)	-	0.55 (0.42 to 0.72)	0.45 (0.34 to 0.60)
p value vs placebo	-	0.0016	0.0194	-	<0.0001	<0.0001

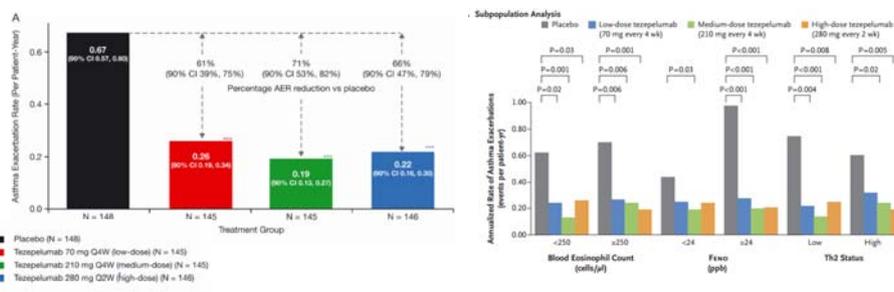
Table 6: Association of exacerbation history with effect of benralizumab treatment on efficacy variables for patients with baseline eosinophil counts ≥ 300 cells per μL (full analysis set, pooled)

➔ **Le Benralizumab réduit les exacerbations d'asthme, améliore la VEMS et la qualité de vie l'asthme sévère éosinophilique, d'autant plus que certaines caractéristiques initiales des patients sont présentes.**

Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. [FitzGerald JM. Lancet Respir Med. 2018 Jan;](#)

Les anti-TSLP (TEZEPELUMAB) : une nouvelle piste thérapeutique dans l'asthme sévère

- **Objectif de l'étude PATHWAY :** Évaluer l'efficacité et la sécurité du TEZEPELUMAB chez les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé malgré LABA et CSI (moyenne à forte dose).
- **Résultats :**
 - Réduit de manière significative le taux annuel d'EA par patients par rapport au placebo.
 - Indépendamment de l'éosinophilie, du statut Th2, de la FeNo.
 - Retarde le temps avant une exacerbation, améliore le VEMS et la qualité de vie des patients.



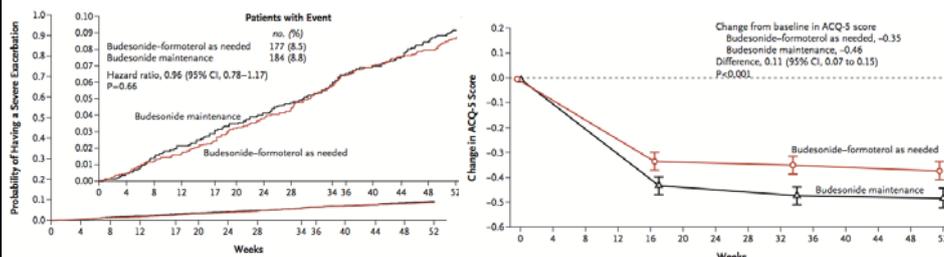
➔ **Les anti-TSLP ont un intérêt thérapeutique dans l'asthme sévère, indépendamment de tout marqueur de l'inflammation de type Th2.**

Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma – *NEJM* sept 2017 - J Corren

Comparaison traitement budesonide-formoterol à la demande versus budesonide pris en systématique matin et soir dans l'asthme léger :

Résultats :

- Non infériorité de ALD vs prise systématique sur le taux d'exacerbation et délai de survenue de la première exacerbation
- Moins bon contrôle de l'asthme avec ALD vs prise systématique mais avec une différence non cliniquement pertinente
- Consommation de CSI diminuée de 75% dans le groupe ALD



➔ Les deux modalités de traitement sont équivalentes en terme d'efficacité sur la prévention des exacerbations et avec une diminution significative de la consommation de CSI au long court.

As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma - Eric D. Bateman, J. Mark Fitzgerald - NEJM 2018

L'immunothérapie sublinguale serait un traitement efficace de l'asthme allergique

Revue systématique sur PUBMED, Embase et CENTRAL database de janvier 2005 à mai 2017 pour évaluer l'efficacité et la tolérance de l'immunothérapie sublinguale dans l'asthme allergique et le niveau de preuve

Outcome	Number of studies/number of participants	Allergens, asthma severity, intervention (s)	Comparators (number of studies)	Summary of grading data	Findings	Strength of evidence
Asthma symptom control	4/1183	Dust mite (3), Birch (1); mild and moderate (3), moderate and severe (1), mild (1), tablet (3), aqueous (1)	SLIT vs placebo (3) vs pharmacotherapy (1)	3 studies with low RoB, 1 with medium. Overall, the evidence was consistent in the direction of change, precise, and direct.	Three studies demonstrated clinical and statistical significant improvement in the SLIT group. One study did not show significant improvement.	High
Quality of life	3/1120	Dust mite (2), mild and moderate (2), moderate and severe (1), tablet (2), aqueous (1)	SLIT vs placebo (3)	2 studies with low RoB, 1 with medium. Overall, the evidence was consistent in the direction of change, precise, and direct.	All studies showed improvement in QoL in the SLIT group, but no significant change when compared with placebo.	Low
Quick relief medication use	5/298	Dust mite (2), Birch (2), grass mix (1), mild and moderate (2), mild (2), moderate (1), tablet (1), aqueous (4)	SLIT vs placebo (2) vs pharmacotherapy (3)	One study with low RoB, 2 with medium and 2 with high. Overall, the evidence was consistent in the direction of change, imprecise, and direct.	Three studies showed reduction in the use of quick relief medication (SABA) when compared with pharmacotherapy and 1 study when compared with placebo. One study with dust mite found no significant change when compared with placebo.	Low
Long-term control medication use	4/1308	Dust mite (4); mild and moderate (3), mild (1), tablet (2), aqueous (2)	SLIT vs placebo (4)	Two studies with low RoB and 2 were medium. Overall, the evidence was consistent in the direction of change, precise, and direct.	Two studies showed reduction in the use of long-term control medication when compared with placebo. Two smaller studies found no significant difference.	Moderate
Systemic corticosteroids	1/110	Dust mite (1); mild (1); aqueous (1)	SLIT vs placebo (1)	One study with low RoB.	One study showed significant reduction in medication consumption in the SLIT group when compared with placebo.	Insufficient
Health-care utilization	0					Insufficient
Pulmonary physiology—FEV ₁	11/1884	Dust mite (7), grass (2), Birch (1), mild and moderate (7), mild (3), excluded severe (1), tablet (5), aqueous (7)	SLIT vs placebo (6) vs pharmacotherapy (2)	Five studies with low RoB and 5 were medium and 1 high. Overall, the evidence was consistent in the direction of change, precise, and direct.	Four studies showed significant improvement in FEV ₁ in the SLIT when compared to placebo. Three studies showed significant changes on the SLIT arm but not when compared with placebo. All the other studies showed nonsignificant changes.	Moderate

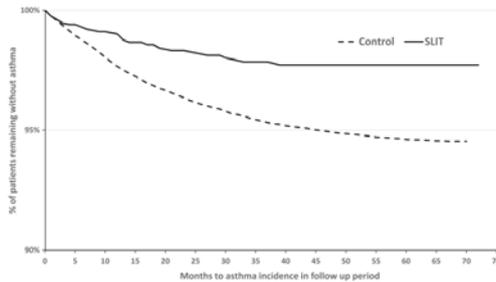
Role of sublingual immunotherapy in the treatment of asthma : An updated systematic review - Sandra Y. Lin, Karen A. Robinson - International Forum of Allergy and Rhinology 2018

Résultats :

- Haut niveau de preuve d'amélioration du **contrôle clinique de l'asthme**
- Niveau de preuve modérée pour l'**amélioration du VEMS et de l'utilisation de médicament au long court**
- Pas d'amélioration de la qualité de vie ou l'utilisation de médicament de secours
- Peu de données sur les corticoïdes et le recours au système de soins
- Par ailleurs **bonne tolérance** clinique avec aucun décès

L'immunothérapie allergénique sublinguale améliore la rhinite allergique et réduit le risque de survenue d'asthme allergique sur le long-terme

- Analyse rétrospective allemande en vraie vie de janvier 2009 à février 2016
- 2851 patients recevant une immunothérapie sublinguale par comprimés (GRAZAX® ou ORALAIR®) vs 71 275 patients contrôle



- Résultats : Sur 6 ans d'évaluation :

- Dans les 2 groupes :
 - Ralentissement de la progression de la rhinite allergique
 - Réduction du risque de survenue d'un asthme allergique
- Chez les patients asthmatiques avant le début de l'étude (25%) : ralentissement de la progression de l'asthme allergique.

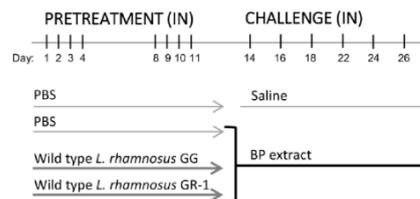
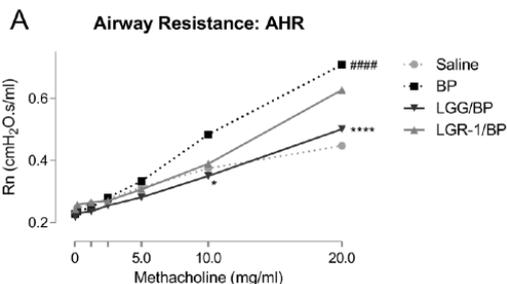
FIGURE 4 Time to asthma onset, defined as time to the date of first prescriptions of short-acting β -agonists or inhaled corticosteroids for sublingual immunotherapy (SLIT) and non-AIT groups during the follow-up period, in patients without asthma at the end of treatment period

Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, realworld database analysis – S. Zielen, P. Devillier - *ALLERGY* 2018

L'administration intra nasale de probiotiques prévient l'apparition de l'asthme allergique

Evaluer l'effet préventif de l'administration intranasale du probiotique *Lactobacillus rhamnosus* GG dans l'apparition de l'asthme allergique au pollen de bouleau avec pour critères :

- la cytologie du LBA
- l'histologie pulmonaire
- le dosage des cytokines pulmonaires
- l'hyperactivité bronchique



- Diminution des éosinophiles dans le LBA et sur la biopsie bronchique
- Diminution des cytokines IL5 et IL13 pro inflammatoires
- Diminution de l'hyperactivité bronchique.



Prévention de l'apparition d'asthme allergique avec l'administration intra-nasale de probiotiques

Intranasal administration of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG prevents birch pollen-induced allergic asthma in a murine model – Irina Spacova, Sarah Lebeer- *Allergy* 2018

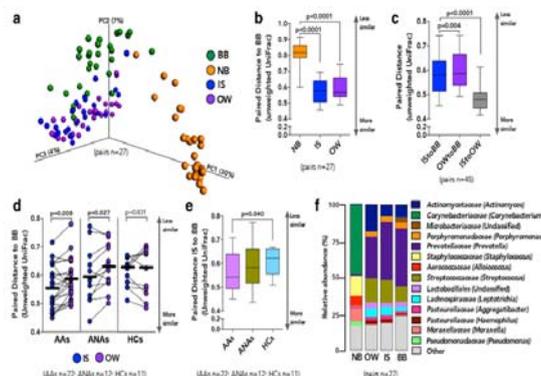


MICROBIOTE ALVÉOLAIRE DANS L'ASTHME

L'expectoration induite est un bon reflet du microbiote alvéolaire chez l'asthmatique atopique

Méthode :

Le microbiote bactérien obtenu sur un brossage bronchique protégé (BB n=45) a été analysé par séquençage génétique et comparé par paire à celui d'expectoration induite (IS n=45), de prélèvement buccale (OW n=45) et de brossage nasal (NB n=45). Ceci a été réalisé chez des asthmatiques atopiques (AA n=22), des atopiques non asthmatiques (ANA n=12) et des sujets sains (HC n=11).



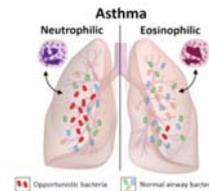
L'expectoration induite est le prélèvement qui permet d'obtenir un microbiote se rapprochant le plus du microbiote alvéolaire (enrichissement avec du microbiote oral) chez l'asthmatique atopique

Bacterial biogeography of adult airways in atopic asthma - Juliana Durack - Microbiome 2018

Le microbiote alvéolaire des patients asthmatiques diffère selon le phénotype de l'asthme

- Phénotypes inflammatoires définis par % de PNN et PNE dans crachats induits de 167 patients asthmatiques à l'état stable

- éosinophiliques ($\geq 3\%$ PNE) : n=84
- neutrophiliques ($\geq 61\%$ PNN): n=14
- mixtes granulocytiques ($\geq 61\%$ PNN et $\geq 3\%$ PNE) : n=9
- pauci-granulocytiques ($< 61\%$ PNN et $< 3\%$ PNE) : n=60



Résultats :

- Le microbiote des VA de l'asthme neutrophilique est moins diverse que celle de l'asthme éosinophilique ($p < 0.022$)
- Dans l'asthme neutrophilique, par rapport à l'asthme éosinophilique :
 - + de bactéries pathogènes (Moraxella et Haemophilus $> 40\%$ vs 12% ($p < 0.02$))
 - - de flore oropharyngée (Streptocoque, Gemella...) ($p < 0.01$)



Le microbiote des voies aériennes de l'asthme sévère neutrophilique diffère de celui de l'asthme sévère éosinophilique.

- ✓ Majoration du risque d'infection pulmonaire en cas de corticothérapie ?
- ✓ Influence sur la réponse aux antibiotiques en cas d'exacerbation d'origine infectieuse ?

Inflammatory phenotypes in patients with severe asthma are associated with distinct airway microbiology - Steven L. - JACI, janv 2018



POLLUTION INTÉRIEURE ET EXTÉRIEURE ET MALADIE ASTHMATIQUE

