

Actualités en pneumologie

BEST OF ALLERGOLOGY 2022

Andréa LE BELLER
Rémi DIESLER



Sous la direction de Maud GAILLOT DREVON et Benjamine DELCASSO

Covid 19 and asthmatic systemic treatments



COVID-19 risk and outcomes in adult asthmatic patients treated with biologics or systemic corticosteroids : nationwide real-world evidence in Israel



80,602 asthmatics (514 on biologics)
were tested with PCR for SARS-CoV-2

Patients Previously Treated
with Systemic Corticosteroids
(n=1358)



Increased Risk ↑

Increased Risk ↑

COVID-19 Severity

90-days Mortality

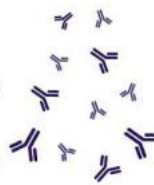
8,242 were positive



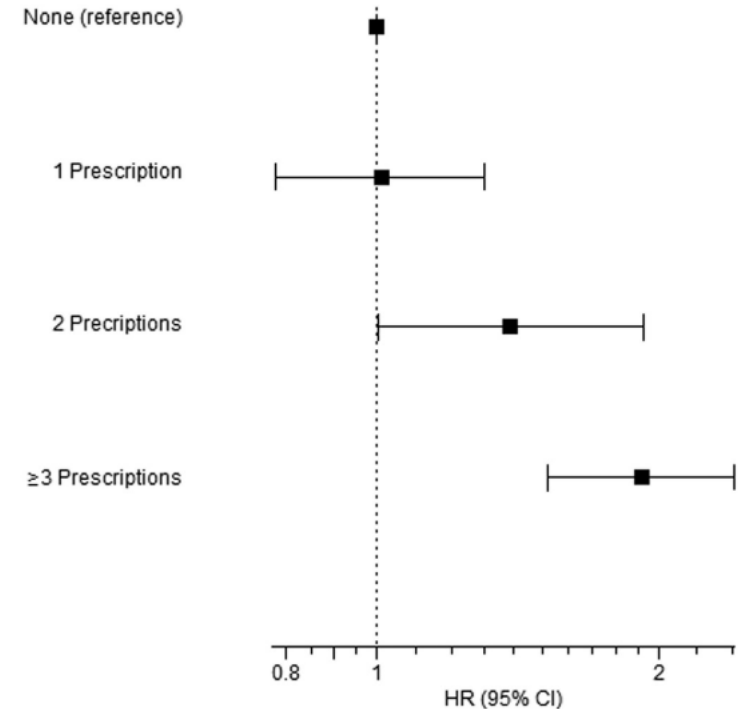
Patients on Biologics
(n=50)

No Increased Risk ✗

No Increased Risk ✗



COVID-19: Coronavirus Disease 2019
PCR: Polymerase chain reaction
SARS-CoV-2: Severe acute respiratory
syndrome coronavirus 2



Association between the number of steroids prescription in the last year and covid 19 severity

- Both treatments were not associated with increased risk of sars-cov2
- Unlike biologics, recent corticosteroid use was an independent risk factor of developing a severe form of the disease with proportional dose-effect



Nouveaux critères diagnostiques Aspergillose/Moisissure Broncho-Pulmonaire Allergique (A/MBPA)

Critères diagnostiques ABPA/MBPA hors mucoviscidose

Terrain: Asthme/ ATCD respiration sifflante	Microbio : culture positive (LBA ou crachat)
Eosinophilie plasmatique ≥ 500 c/mm ³	Microbio: Examen direct bouchon muqueux
IgE totales ≥ 417 UI/ml	TDM: bronchectasies centrales
Sensibilisation à une moisissure: Test cutané ou IgE spécifique	TDM: impaction mucoïde (hyperdensité spontanée)
Sérologie positive	Bouchon muqueux : TDM/Fibro ou clinique

Rappel: ABPA = Hypersensibilité type I et III Ag Aspergillus

Contexte: critères ISHAM jamais validés, difficulté diagnostique en pratique

objectif = Nouveaux Critères (NC) pour faciliter diagnostic et l'élargir aux autres moisissures

Méthode: Etude multicentrique rétrospective au Japon: Comparaison NC vs Rosenberg vs ISHAM

Resultats:

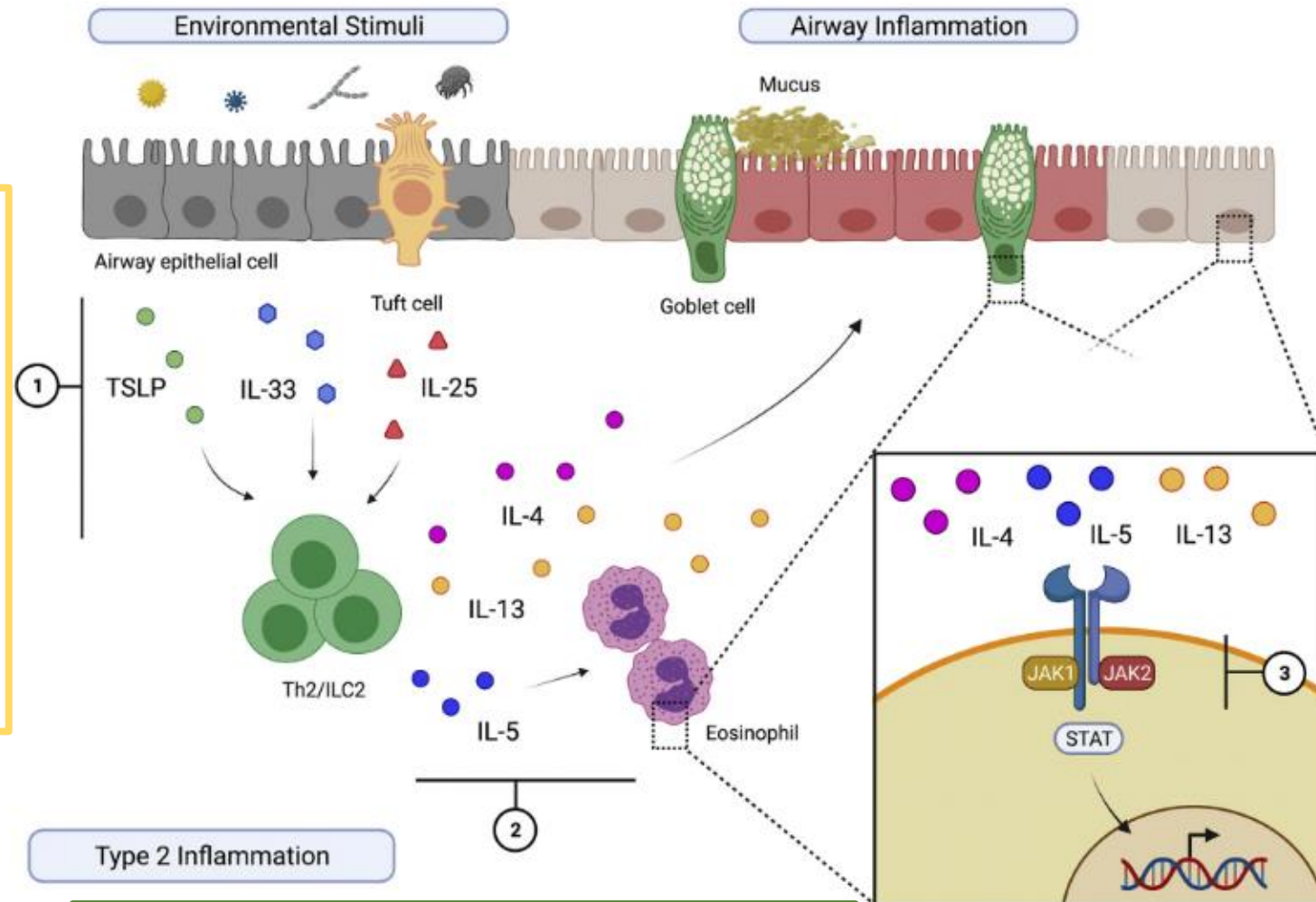
- > Sensibilité diagnostique probable-certain: NC = 96% > ISHAM = 77% > Rosenberg = 25% (Faux positif = 18%)
- > **Indice de Youden en faveur 5 items = probable, 6 items = confirmé**
- > sous groupes: **NC particulièrement pertinent en l'absence d'asthme et hors aspergillus ++**

Cibles thérapeutiques émergentes dans l'asthme

Ac anti TSLP: **Tezepelumab**

Ac anti IL33:
**Etokimab/itepekimab/
MEDI3506**

Ac anti ST2 = Rc IL33:
astegolizumab



Inhibiteur de JAK:
GDC 0214

Ac anti IL13: **lebrikizumab/ tralokinumab**

Le TEZEPELUMAB réduit les exacerbations des patients asthmatiques sévères quelque soit l'endotype

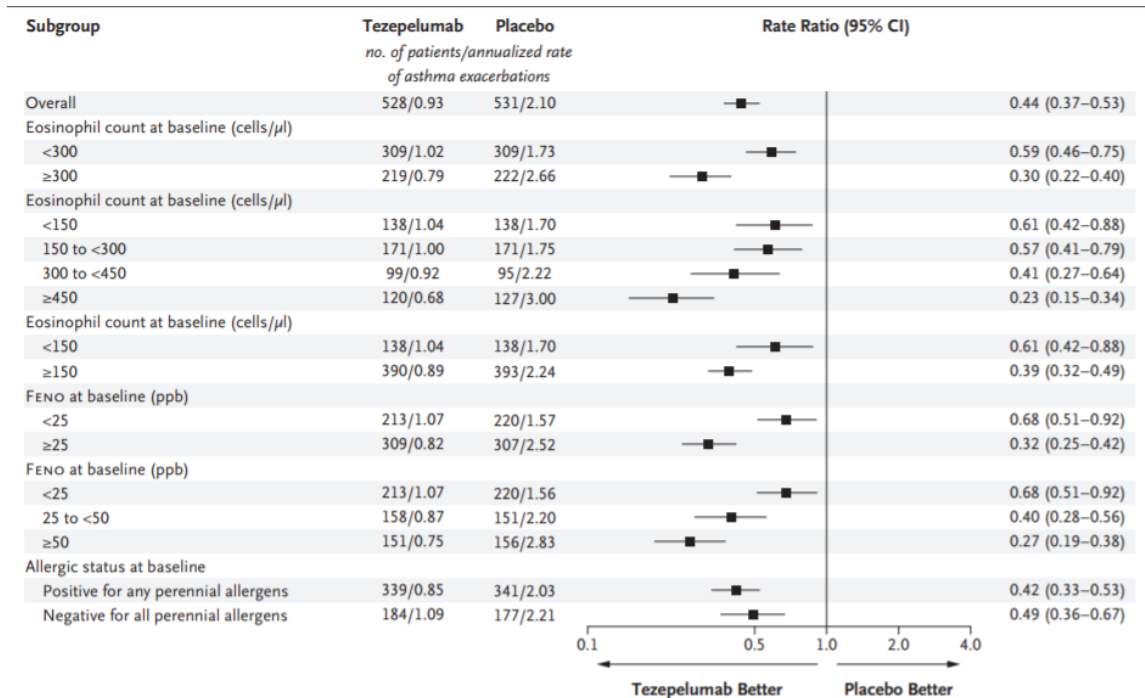


Figure 1. Annualized Rate of Asthma Exacerbations over a Period of 52 Weeks in the Overall Population and According to Baseline Biomarker Category or Allergic Status.

Allergic status was determined according to fluorescence enzyme immunoassay for specific IgE against various perennial allergens (for details, see the Supplementary Appendix). FENO denotes fraction of exhaled nitric oxide, and ppb parts per billion.

Contexte: corrélation TSLP et TVO/sévérité/résistance CTC
-> Tezepelumab = Ac anti TSLP : $\searrow$ taux d'exacerbation?

Méthodes: phase III international randomisé double aveugle chez asthmatique sévère non contrôlé (S52 + suivi = S12)

Tezepelumab (N = 528) vs Placebo (N = 531) S/C mensuel

- CDJ IR: Taux d'exacerbation annuel global
 - CDJ IIR: exacerbation sévère, Δ VEMS, ACQ6, AQLD, tolérance
- + Sous groupe CDJ selon profil T2

Resultats

Diminution du taux d'exacerbation annuel (RR = 0.43) et des exacerbations sévère (RR = 0.21),

Aussi observée dans sous groupe avec Peo < 300 G/L (RR = 0.59), amélioration VEMS (+230 vs 90ml), +/- QdV

Enfin une biothérapie potentielle chez les T2-low?

TEZEPELUMAB (Ac anti-TSLP) : mécanismes d'action?



Hypothèse: Tezepelumab = Ac anti-TSLP: diminution de l'inflammation, du remodelage bronchique et de l'hyperreactivité bronchique (HRB)?

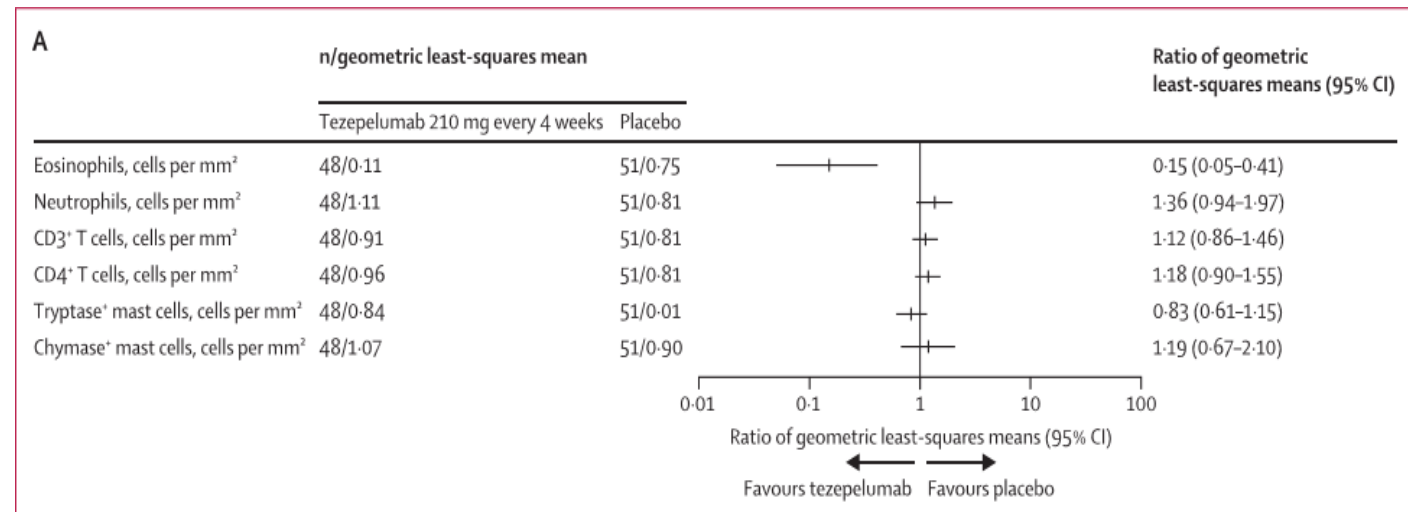
Méthodes: phase 2 multicentrique randomisée contrôlée double aveugle (S28 + suivi = S12)
Asthme non contrôlé modéré-sévère : Tezepelumab/4 semaines (N = 59) vs Placebo (N = 57)

- Fibroscopie bronchique avec biopsies : infiltrat cellulaire, épaissement et dommages de la muqueuse bronchique,
- biomarqueurs T2 (PEo, IL5 et 13, EDN, FeNO), EFR avec recherche HRB, ACQ6

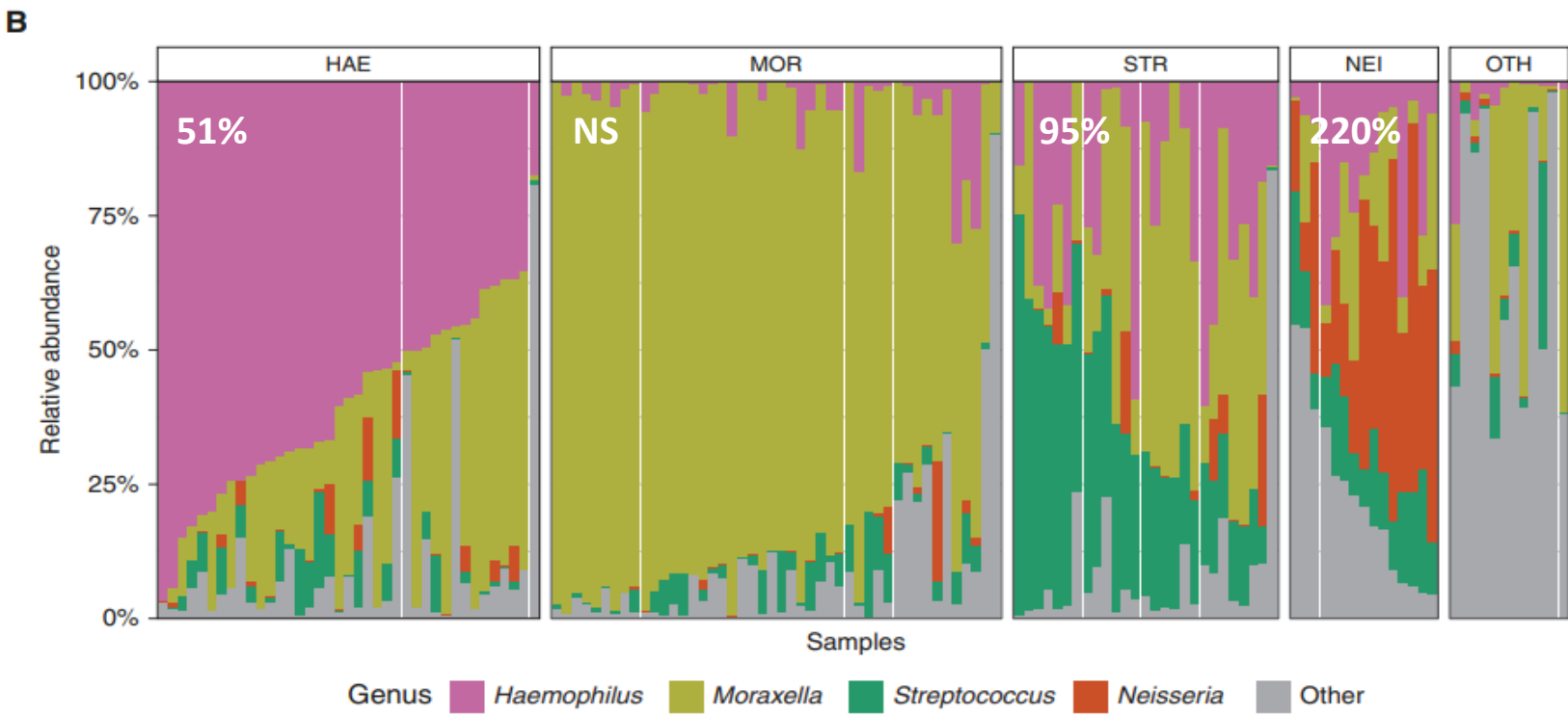
Resultats principaux

- Diminution de l'infiltration PEo bronchique (≠ PNN, LT, mastocytes)
- Pas de remodelage bronchique (biopsie) malgré diminution observée de l'HRB
- Diminution des biomarqueurs T2 (Peo, IL5, IL13, FeNO)

=> Mécanisme de l'efficacité chez T2-high?

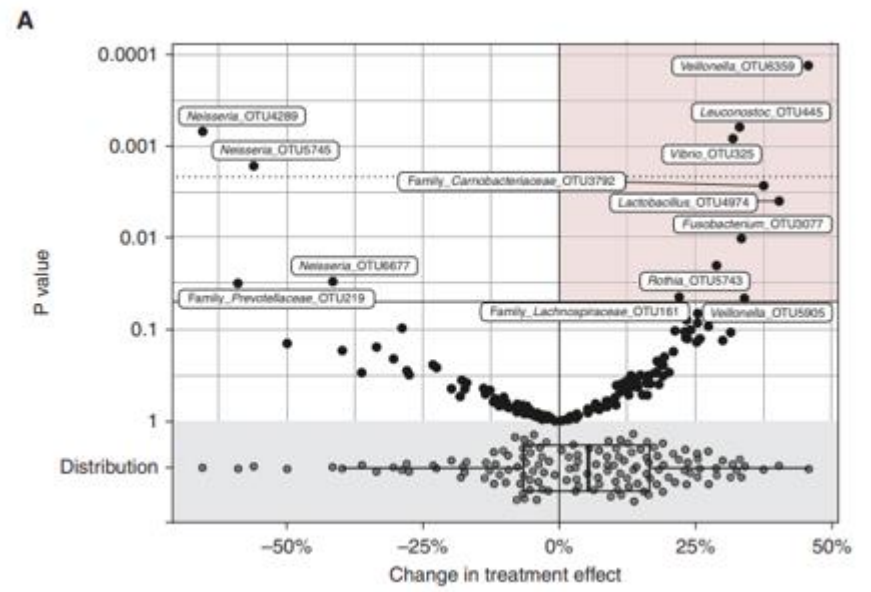


Airway microbiota and episode duration/treatment effect of asthma-like symptoms



Identification of 5 pneumotypes
14 OTU associated with ↑episode duration (*Neisseria* ++)
Pneumotypes associated with episode duration

↑ 10% effect of AZT per +10 OTU
Increased effect of AZT if high richness or high relative abundances of *Veillonella* and *Neisseria*



Un anticorps monoclonal anti-Fel d 1 améliore les symptômes chez des patients allergiques au chat

Contexte:

L'immunothérapie allergénique (IA) repose sur le switch Th2 vers Th1 et l'augmentation du ratio sIgG/sIgE. Elle est peu efficace dans l'allergie au chat et est contre-indiquée chez les patients asthmatiques modérés à sévères sensibilisés au chat.

L'administration d'un anticorps monoclonal anti-Fel d 1 pourrait mimer l'efficacité de l'IA.

Méthodes:

Essai contrôlé randomisé de phase 1b anticorps monoclonal anti-Fel d 1 REGN-1908 and REGN-1909

Ttt n=36 vs placebo n=37 patients

Résultats:

Diminution des scores de symptômes (échelle visuelle et flux inspiratoire nasal)

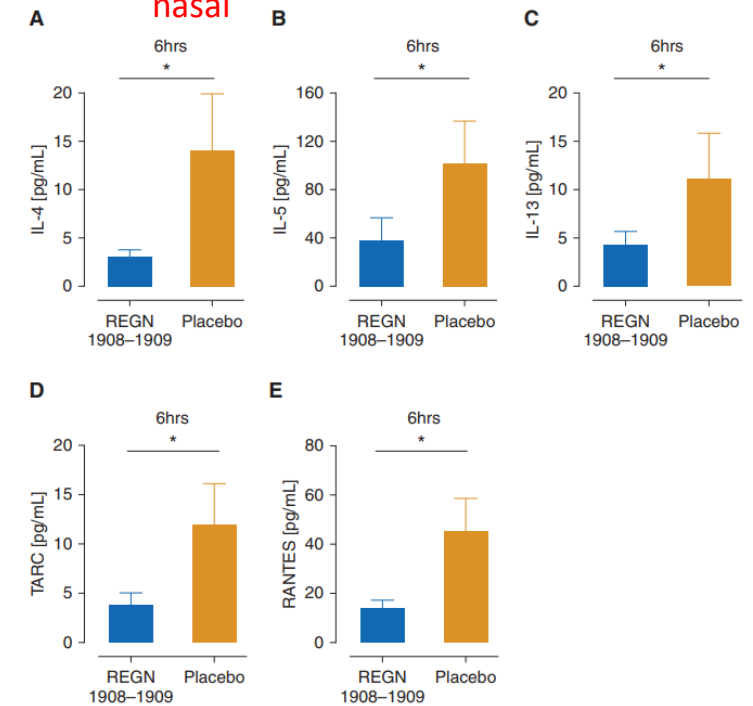
Le ratio sIgG/sIgE anti Fel d 1 est corrélé à l'amélioration des symptômes

L'anticorps monoclonal diminue les niveaux de cytokines Th2 au niveau nasal

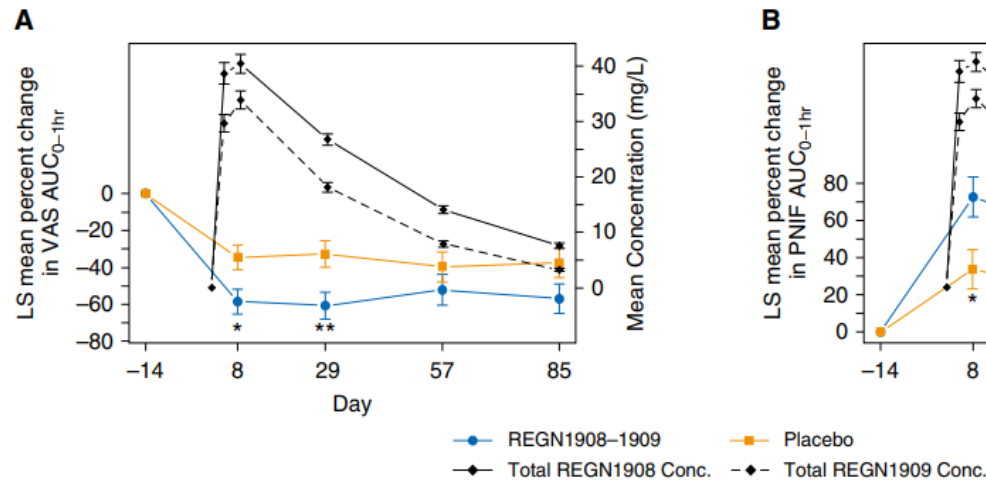
Conclusion:

Les IgG anti-antigène pourraient être les principales contributrices à l'efficacité de l'IA et leur administration directe mime les effets cliniques et biologiques d'IA bien conduite pendant des années.

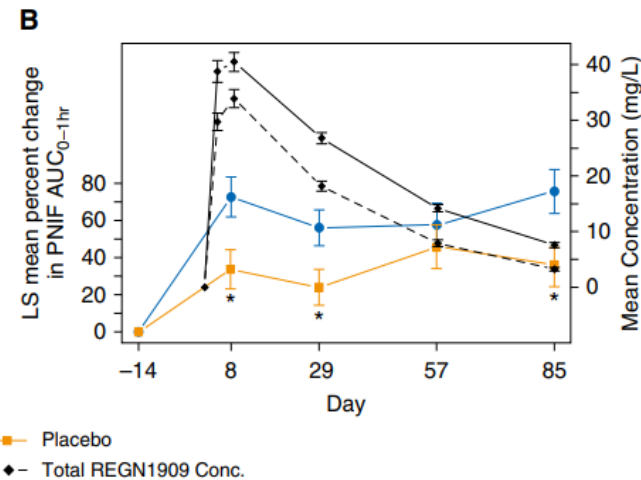
Cytokines Th2 dans fluide nasal



VAS



PNIF



De hautes concentrations de complément C3 augmentent le risque d’hospitalisations et d’exacerbations asthmatiques

Contexte:

Le complément C3 joue un rôle dans le développement et la sévérité de l’asthme

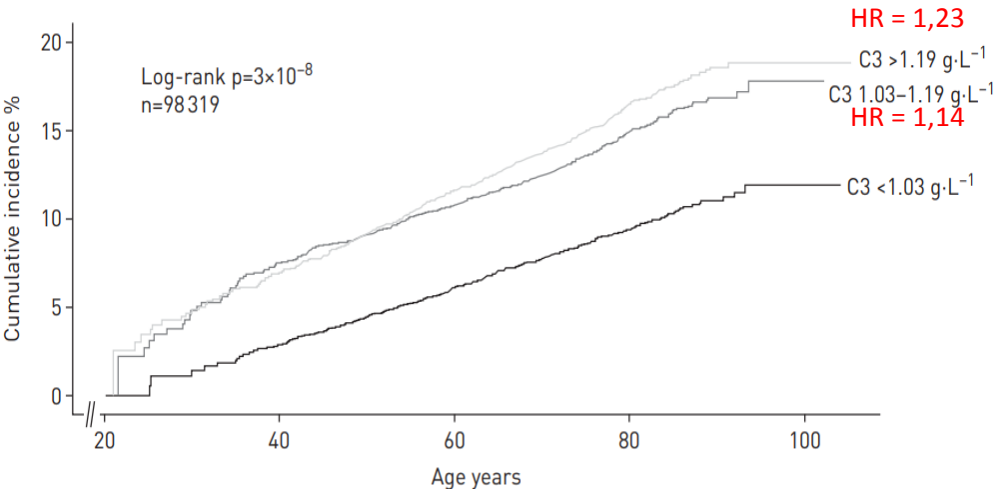
Méthodes:

101 029 individus de la cohorte Copenhagen General Population Study et 2248 individus avec asthme allergique
Mesures de C3, génotypage de polymorphismes déterminant les niveaux de C3
Etude du risque d’hospitalisation en pop générale pour asthme et d’exacerbations chez patients asthmatiques entre 2003 et 2013.

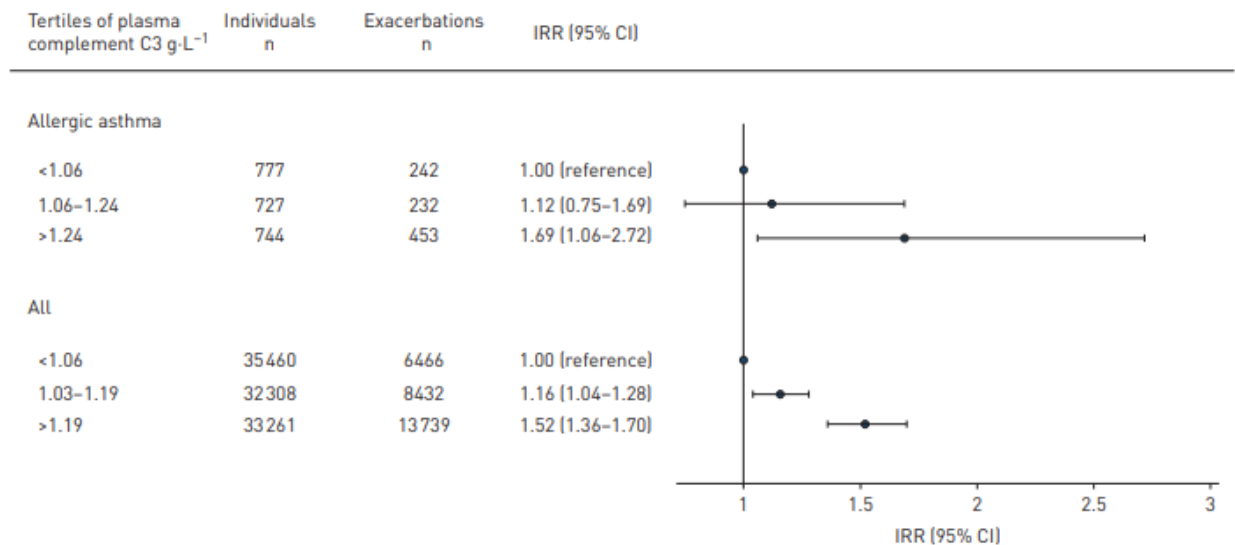
Résultats:

Augmentation du risque d’hospitalisation pour asthme en population générale pour le tercile supérieur (HR = 1,23)
Augmentation du risque d’exacerbation chez patients asthmatiques pour le tercile supérieur (HR = 1,69)

Hospitalisations



Exacerbations



Astegolimab (anti-IL33R) réduit les exacerbations chez les asthmatiques sévères indépendamment du statut éosinophilique

Contexte:

IL-33 est une alarmine dont l'expression est déclenchée par les allergènes inhalés, les polluants et les infections virales. La voie de signalisation IL-33/ST2 (son récepteur) est impliquée dans la susceptibilité à l'asthme.

Méthodes:

Essai contrôlé randomisé

502 patients avec asthme sévère (dont 2/3 avec Eo < 300)

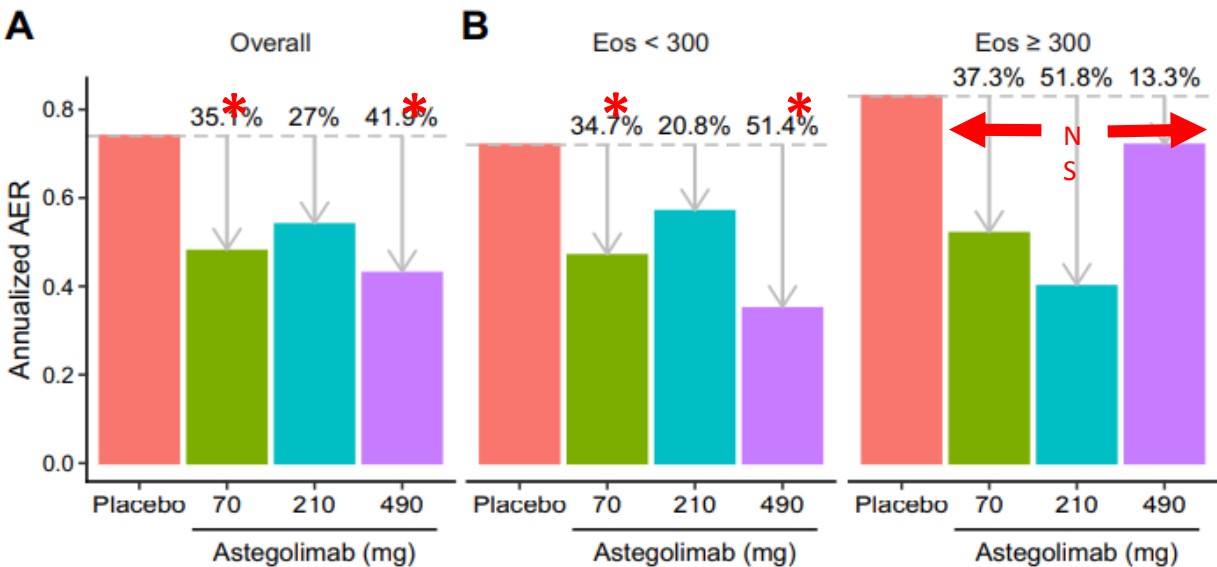
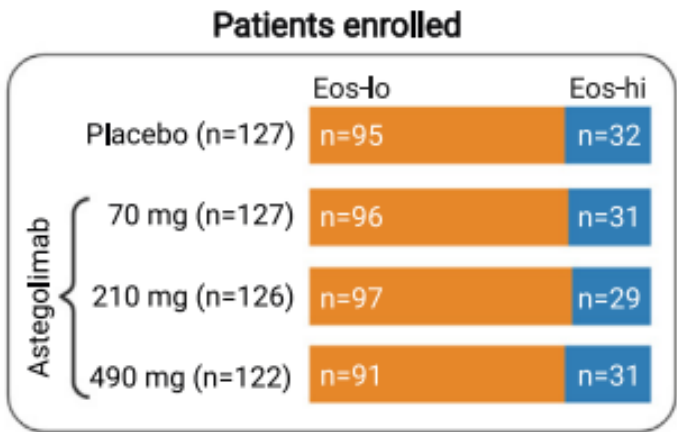
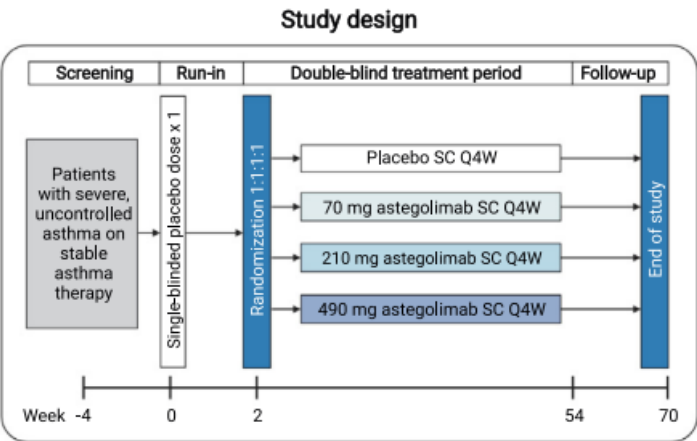
Astegolimab à trois doses différentes (anti-IL33R = ST2) versus placebo

Résultats:

Diminution des exacerbations dans les groupes traitements, et particulièrement sur les Eo-low

Pas de différence en terme d'évènements indésirables

Message clé: Astegolimab réduit les exacerbations asthmatiques chez les asthmatiques sévères et surtout chez ceux présentant un phénotype T2-low



Un inhibiteur inhalé de JAK diminue efficacement le FeNO chez les patients asthmatiques légers

Contexte:

La voie Janus Kinase (JAK) est impliquée dans la régulation de plusieurs cytokines jouant un rôle dans l'asthme dont IL-4 et IL-13. GDC-0214 est un puissant inhibiteur inhalé de JAK.

Méthodes:

Essai contrôlé randomisé de phase 1

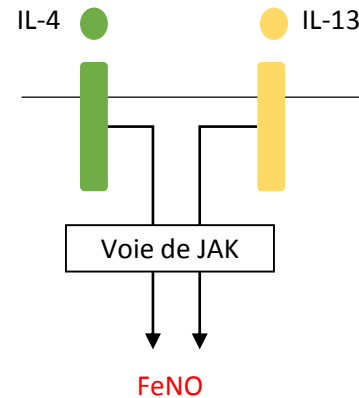
36 patients asthmatiques légers avec FeNO > 40 ppb randomisés en 4 groupes de doses croissantes de GDC-0214.

Etude de la réduction du FeNO à J14 versus placebo

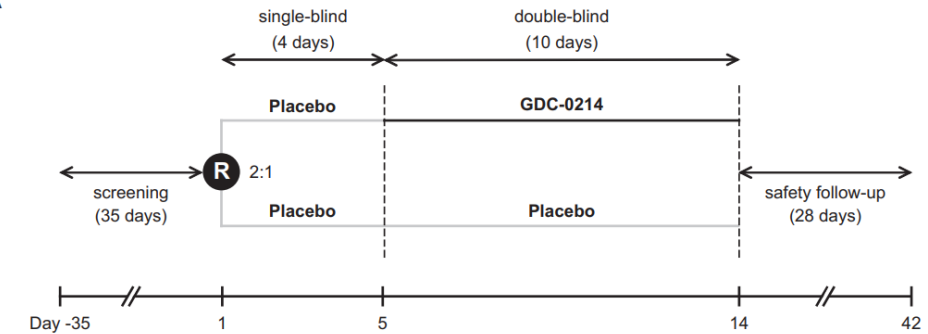
Résultats:

Diminution du FeNO de manière dose-dépendante

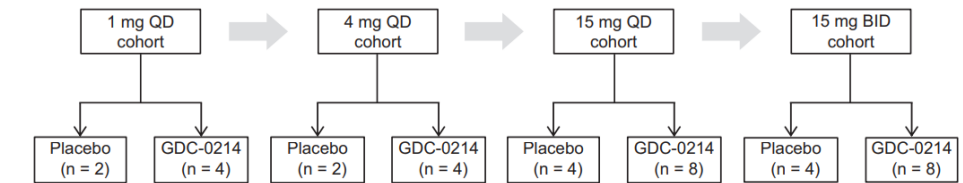
Pas d'événements indésirables par rapport au placebo



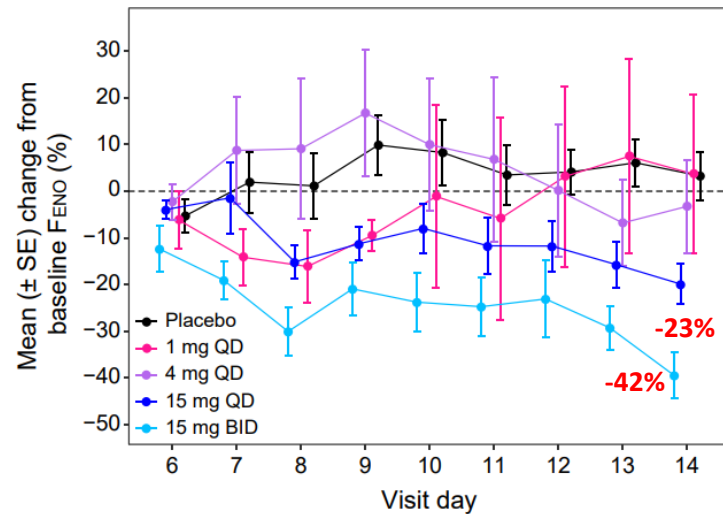
A



B



A



C

