



Prévention des trajectoires atopiques et approche multidisciplinaire du patient atopique sévère

Dr Priscille BIERMÉ-NEUVILLE
PH Pneumo-Allergologie Pédiatrique
Service Pr REIX – HFME, Lyon

HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON



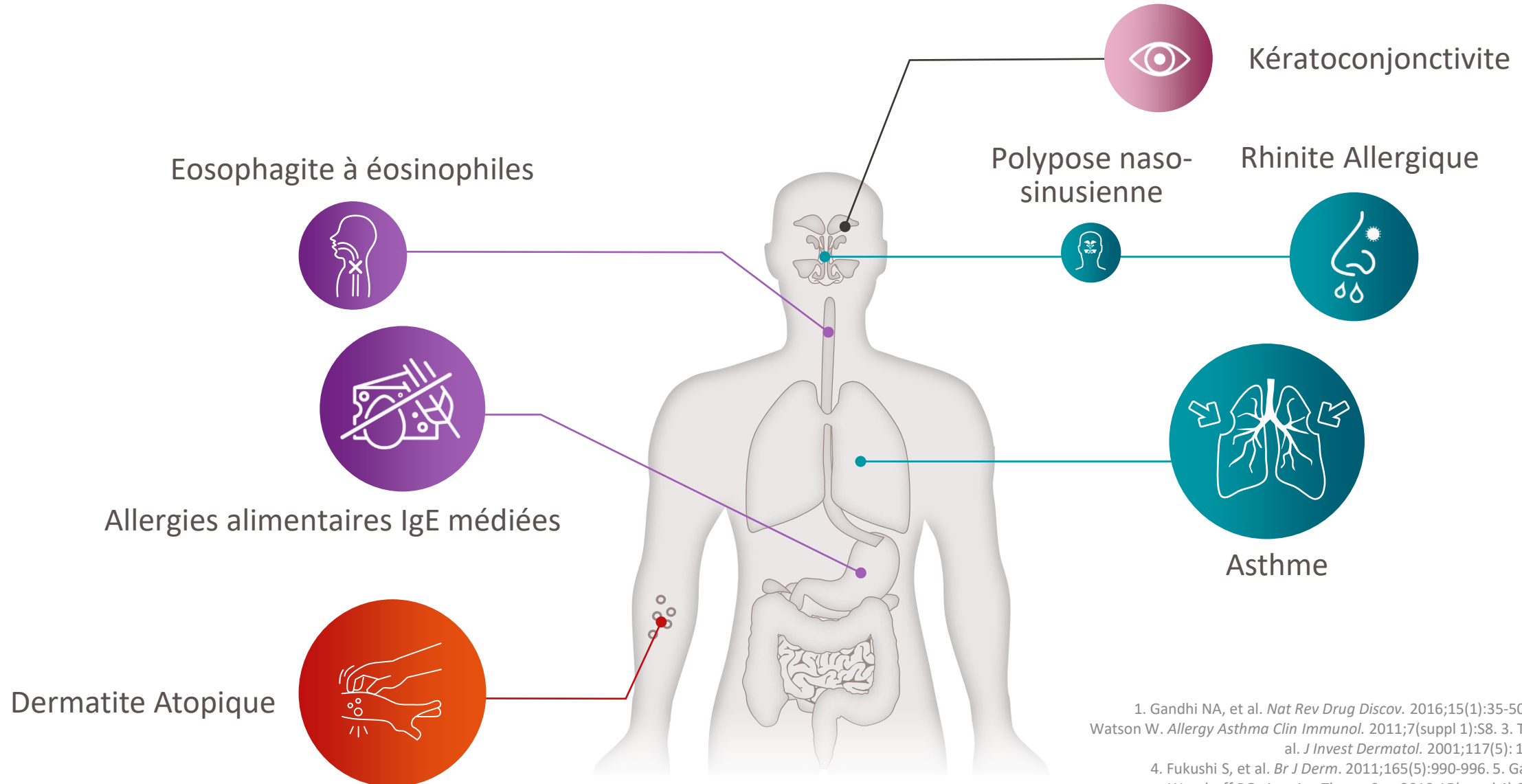
Liens d'intérêt

Interventions ponctuelles ou participations aux boards scientifiques :

Astrazeneca, Stallergènes-Greer, ALK, Sanofi, Aimmune, GSK, Novartis, Mead Johnson, Nestlé Health Science, Novalac

Liens avec la présentation : Sanofi

L'inflammation de type 2 à l'origine de maladies touchant plusieurs organes¹⁻⁵



1. Gandhi NA, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(1):35-50. 2. Carr S, Watson W. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011;7(suppl 1):S8. 3. Teraki Y, et al. *J Invest Dermatol.* 2001;117(5): 1097-1102. 4. Fukushi S, et al. *Br J Derm.* 2011;165(5):990-996. 5. Garudadri S, Woodruff PG. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(suppl 4):S234-S238.

La DA, 1^{ère} manifestation de l'atopie

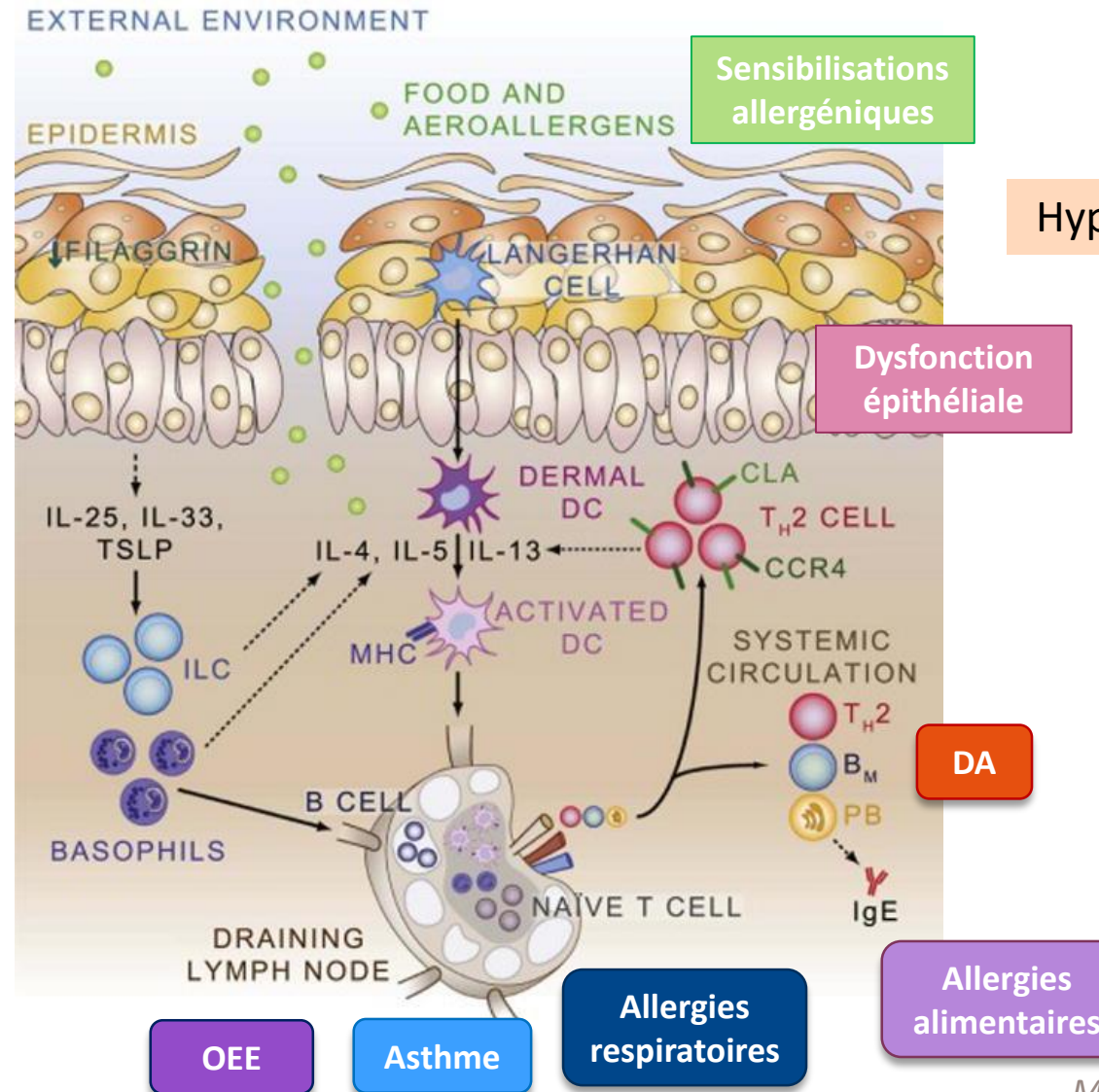
=> une porte d'entrée dans la multimorbidité atopique ?

Points communs

Anomalies de barrière:
dysfonctionnement
épithélial

+

Inflammation
de type 2
(part des IgE ou LT)



Hypothèse de la marche atopique

DA

Allergies
alimentaires

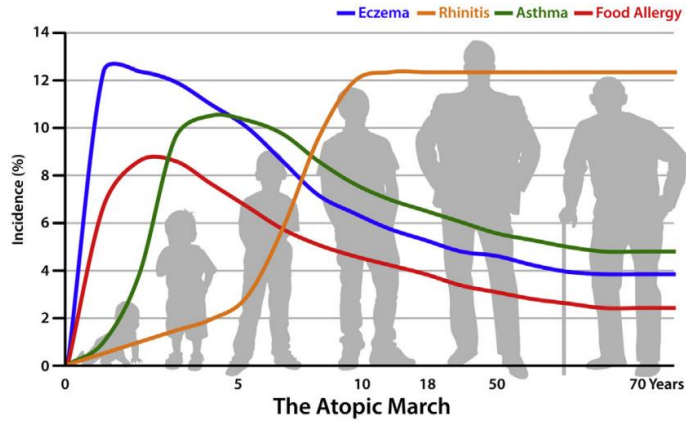
OEE

Asthme

Allergies
respiratoires

Mais aussi sensibilisation via les autres
épithélium (respiratoire, digestif)?

La marche atopique ?



- ✓ **Marche atopique décrite il y a 20 ans**
- ✓ **Age maximal d'apparition différent suggérant une progression séquentielle naturelle d'une cascade de symptômes de la DA à l'asthme et RA durant l'enfance**

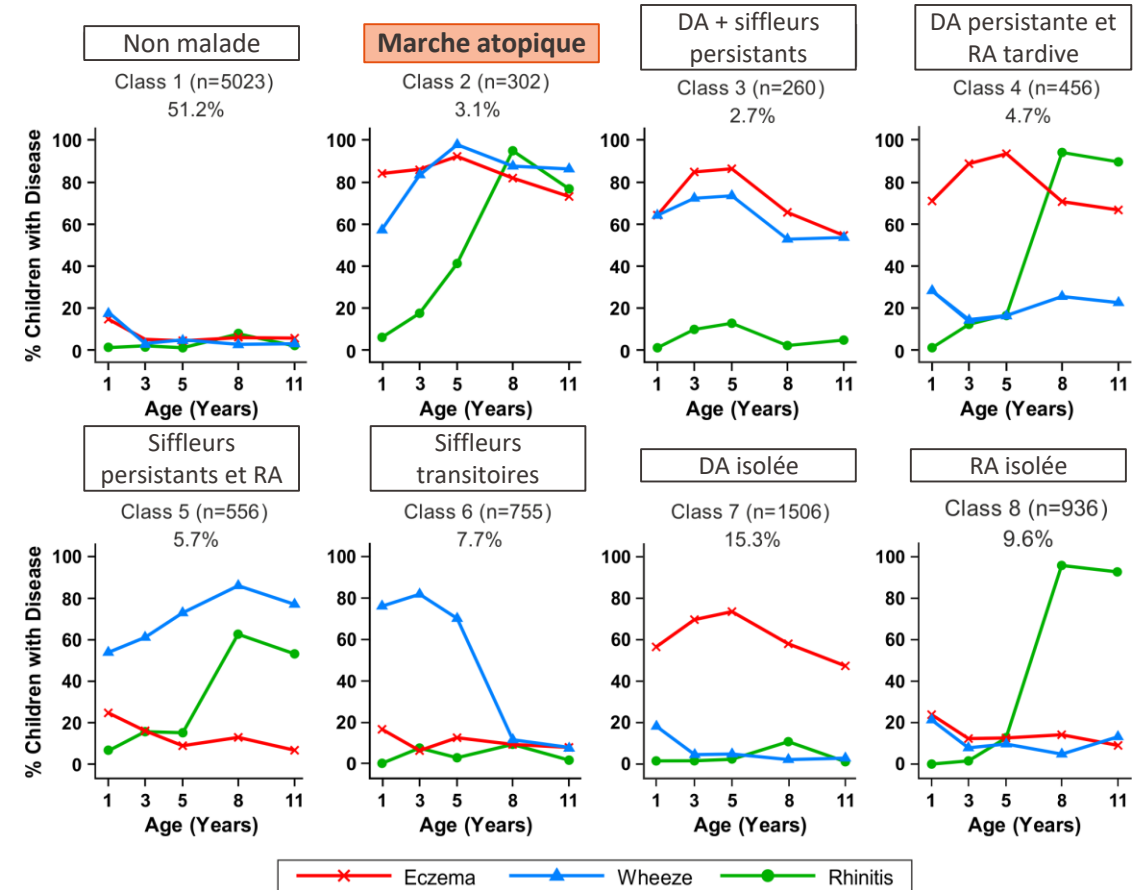
➔ **Modèle de population minoritaire et non l'histoire naturelle de la DA - pas une trajectoire linéaire**

Developmental Profiles of Eczema, Wheeze, and Rhinitis: Two Population-Based Birth Cohort Studies

Danielle C. M. Belgrave, Raquel Granell, Angela Simpson, John Guiver, Christopher Bishop, Iain Buchan, A. John Henderson, Adnan Custovic



Published: October 21, 2014 • <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001748>

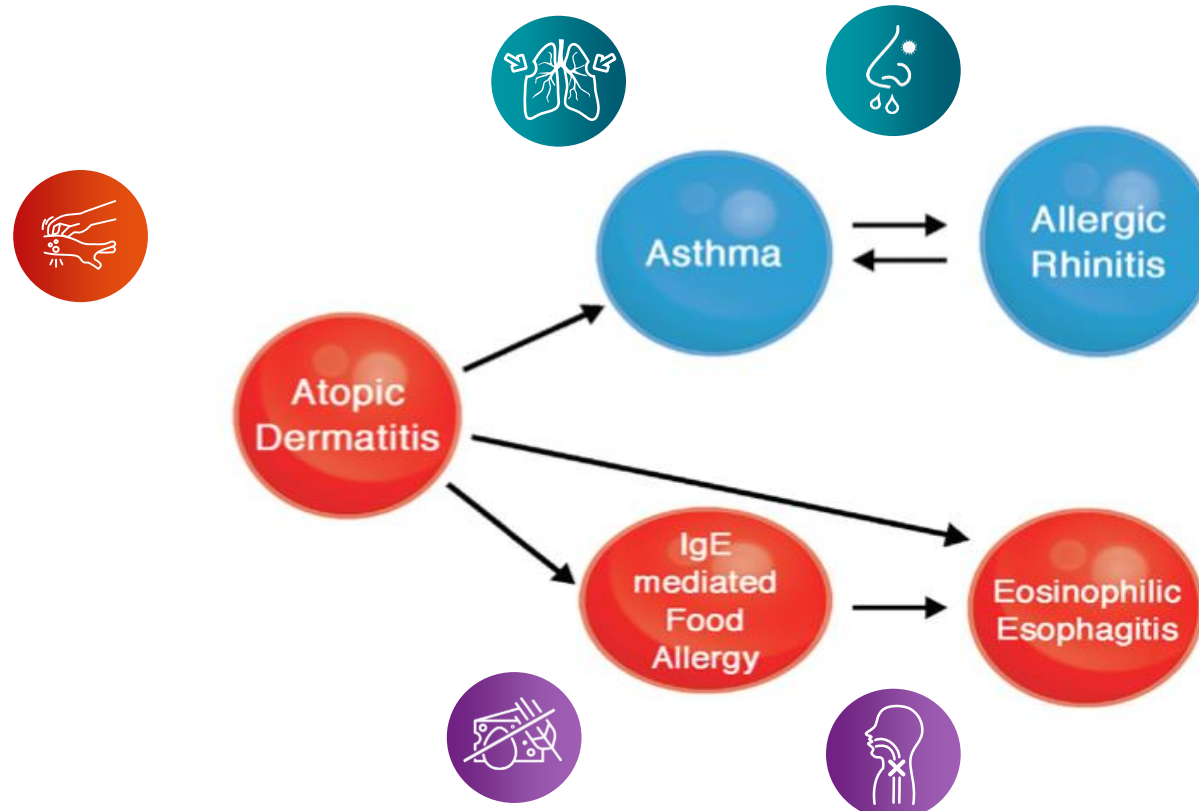


Sur 26 % DA: 40 % 2^{ème} trouble atopique ; 12 % spectre complet (+ rhinite + sibilants)

Plusieurs trajectoires atopiques / pas UNE marche atopique

Analyse cohorte > 1000 patients

Phénotype de multi-morbidité atopique:
Plusieurs trajectoires distinctes de la DA aux
différentes pathologies de type 2



Dans la majorité des cas: **DA en commun**

→ Identifier les facteurs de risque de progression de DA vers d'autres maladies atopiques

Facteurs de risque de développement de multimorbidités atopiques



Age d'apparition de la DA
(PASTURE, PEER, TOACS, MeDALL)



Antécédents atopiques familiaux
(MeDALL, ALSPAC, PIAMA, BAMSE, MAS)



Sévérité de la DA
(MeDALL, MAS, PASTURE, BAMSE)



Sensibilisation allergénique (précoce)
(MeDALL, BAMSE, ALSPAC, MAS and PASTURE)



Environnement rural / diversité microbiote
(PASTURE and WISC)

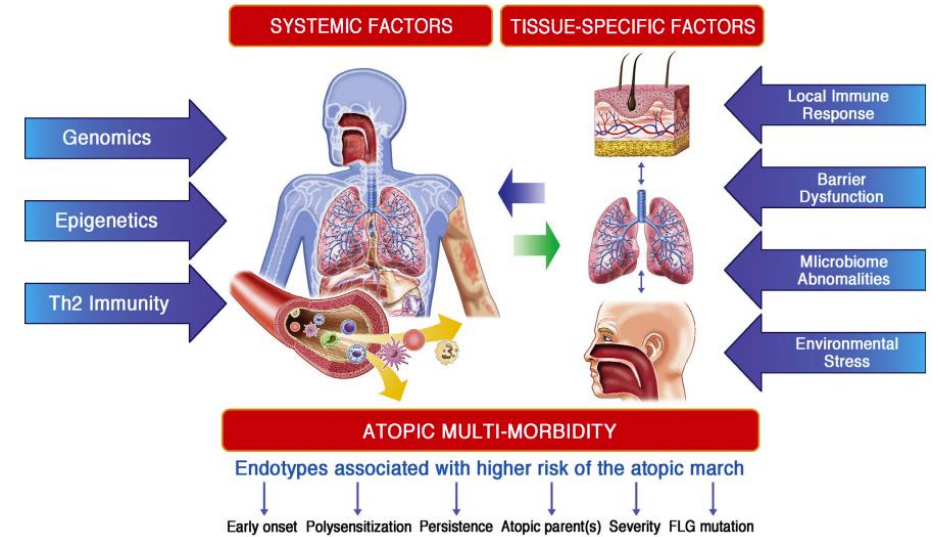


Mutation de la fillagrine
(ALSPAC, PIAMA)



Sexe masculin

Sur la base de données d'études de cohortes, ces facteurs conduisent au **risque accru de développer des comorbidités atopiques additionnelles¹**



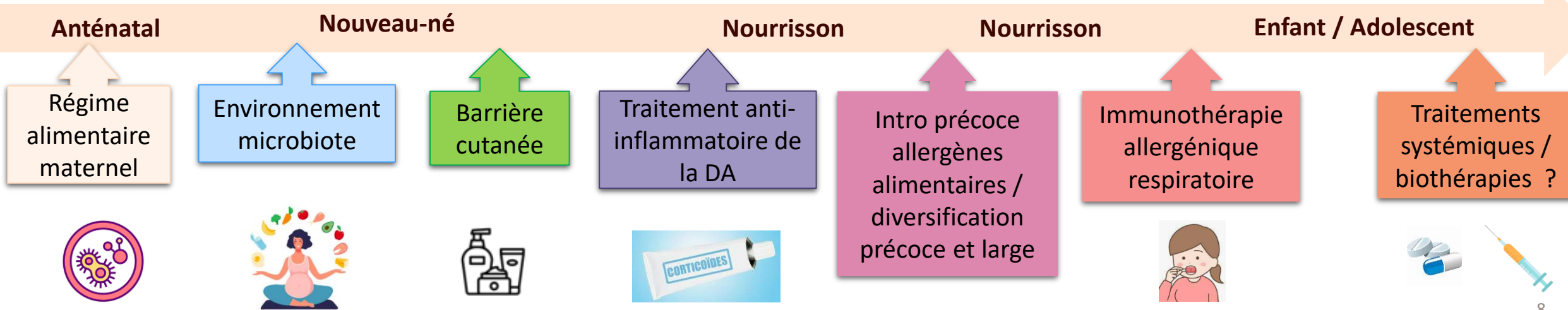
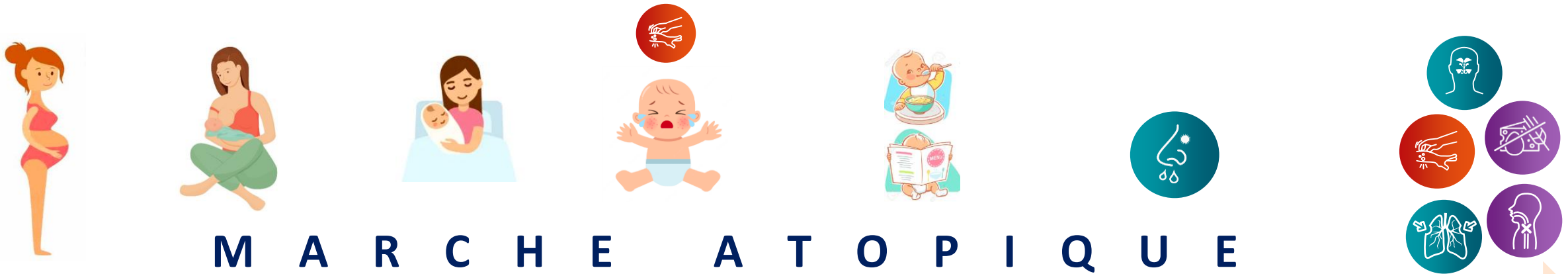
Peller AS, et al. JACI. 2019

ALSPAC, Avon Longitudinal Study of Parents and Children BAMSE, Children Allergy Milieu Stockholm Epidemiology MAS, Multicenter Allergy Study
MeDALL, Mechanisms of the Development of Allergy
PIAMA, Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy
PASTURE, Protection Against Allergy: Study in Rural Environments
TOACS, The Odense Adolescents Cohort Study

PEER, Pediatric Eczema Elective Registry
WISC, Wisconsin Birth Cohort Study

1. Irvine AD, Mina-Osorio P. BR J Dermatol 2019

Facteurs de prévention de la multimorbidité atopique



Prévention primaire: Interventions anténatales: qu'en est-il ?

PREVENTION PRIMAIRE = PRÉVENIR

➤ Prévenir les sensibilisations/ atopie (enfant bonne santé)

RÔLE MICROBIOTE
Théorie de la dysbiose



M A R C H E A T O P I Q U E

Anténatal

Nouveau-né

Régime
alimentaire
maternel

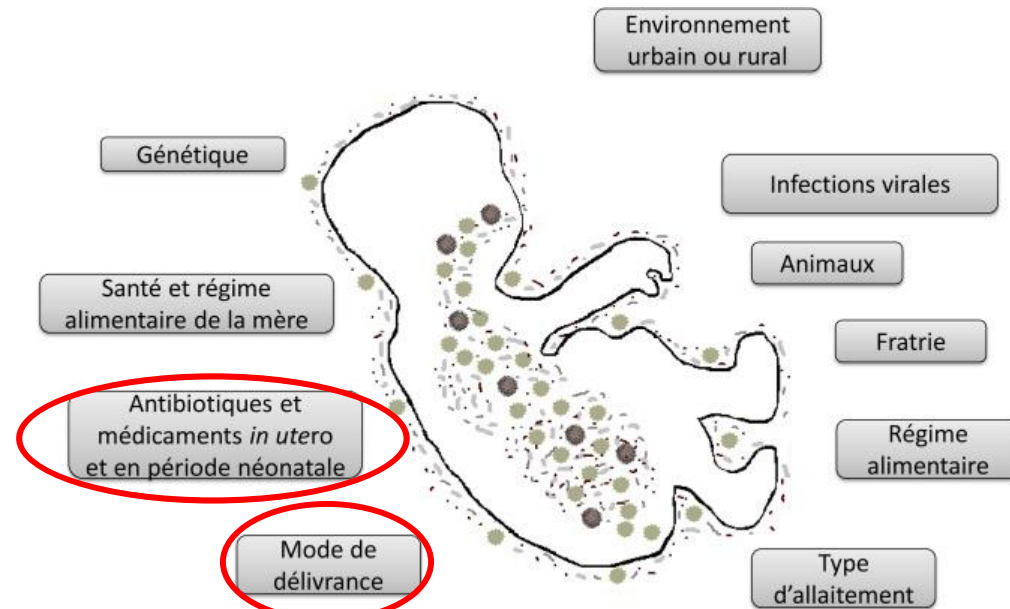
Environnement
microbiote



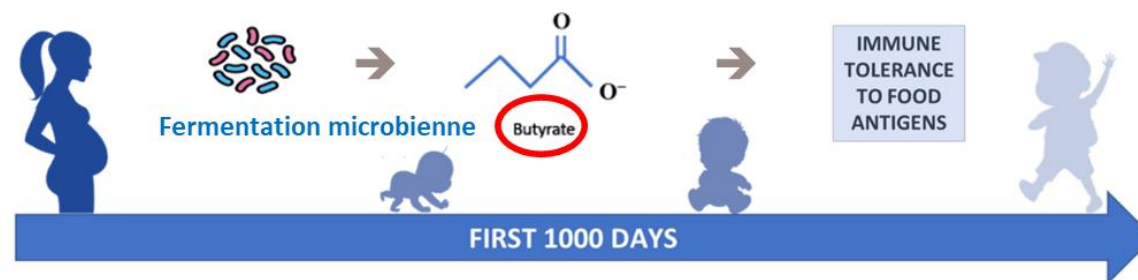
La diversité du microbiote intestinal et respiratoire favorise la tolérance du SI



- Période péri-natale = **phase maturation microbiote intestinal, pulmonaire et cutané**
- **Dialogue entre microbiote et SI jusqu'à 3 ans¹**
- **Favoriser une biodiversité microbiote** → tolérance SI vis-à-vis environnement
- **Rôle du butyrate:** intégrité barrière épithéliale dig + augmentation des cellules immunitaires tolérogènes²



F. Amat, V. Houdouin, RFA 2020



M. Di Costanzo, et al. 2020

Rôles protecteurs: EUBIOSE

- Vie à la ferme
- Nutrition maternelle ?
- Probiotiques ?
- Accouchement VB
- ...

Rôles délétères: DYSBIOSE

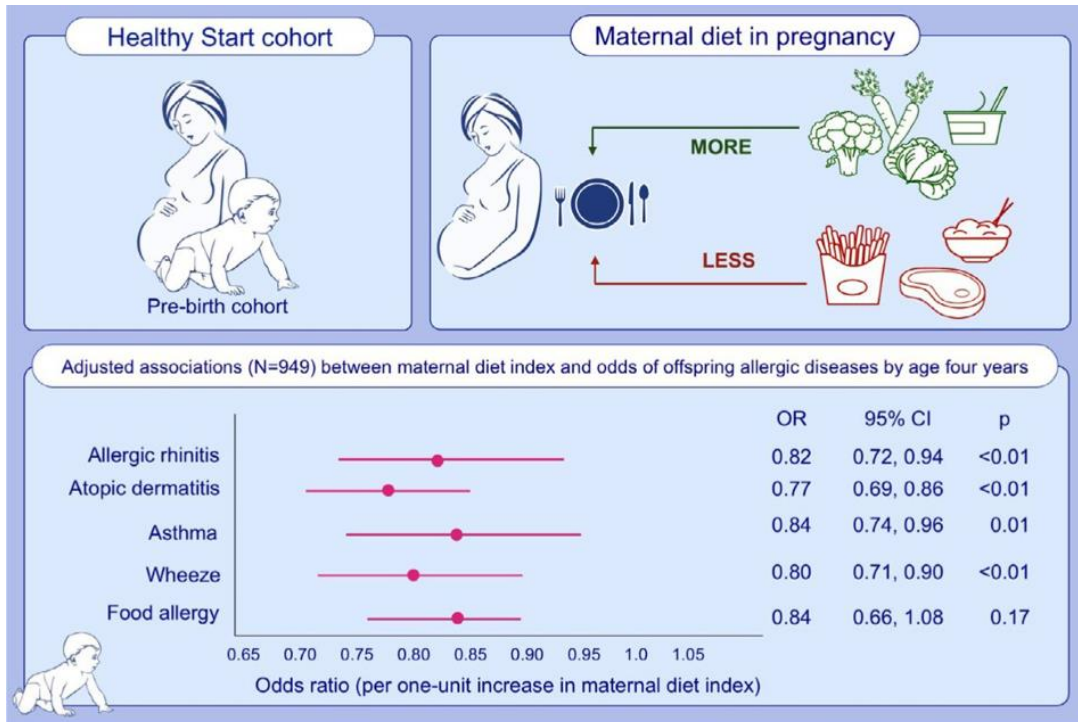
- Tabac, pollution
- Nutrition maternelle ?
- ATB
- Accouchement césarienne
- ...

1. Gollwitzer et al. Trends Immunol 2015, Stewart et al. Nature 2018

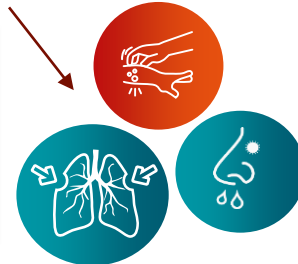
2. M. Di Costanzo et al. Life 2021

Favoriser la diversité du microbiome via l'alimentation maternelle

Alimentation maternelle riche en fibres

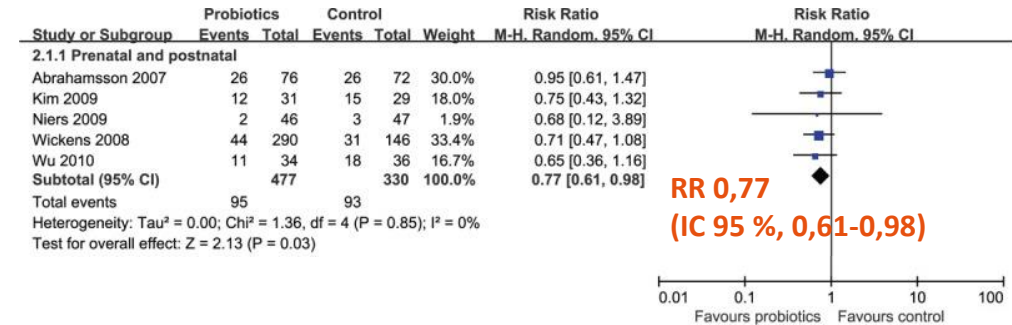


Régime riche en fibres → fermentées par le microbiote: libération AGCC (butyrate)
 → **Prévention des maladies atopiques *in utéro?***



Supplémentation probiotiques

Méta analyse, 17 études, 2947 enfants



Probiotiques pré ET post natal → réduction très légère de survenue de sensibilisations alimentaires

variabilité populations et probiotiques utilisés (durée? souches?) => données difficiles à généraliser

Environnement: la vie à la ferme pour prévenir l'atopie



Etude longitudinale cohorte naissance **PASTURE**^{1,2}:
1133 enfants
Milieu rural, 5 pays



→ Introduction précoce (<1 an) de **yaourt**:
diminution risque **asthme et AA** à 6 ans (ORa=0,40)²

→ Effet protecteur d'une grande diversité de fromages
avant 18 mois³ sur



→ **DA** (OR = 0,51, P = 0,02) et
→ **Allergies alimentaires** (OR = 0,32, P = 0,004)
À 6 ans



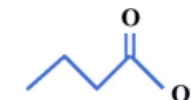
→ Taux élevés **AG chaînes courtes (butyrate)** dans
les selles à l'âge 1 an: diminution **sensibilisation
allergénique et asthme** entre 3 et 6 ans⁴



Etude transversale **PARSIFAL**⁵:
14 893 enfants 5-13 ans
5 pays

→ Consommation produits laitiers issus de la ferme
diminue le risque d'asthme et RA
→ Diversité exposition microbienne = inversement
corrélée au risque d'asthme⁵

La vie à la ferme ; consommation précoce
beurres fermiers + diversité fromages
→ Élargir ma diversité du microbiote
intestinal: influence la tolérance du SI



Butyrate

Prévention primaire de la DA par émollissants: restaurer/préserver la barrière cutanée

PREVENTION PRIMAIRE = PRÉVENIR

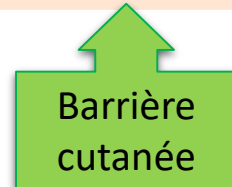
➤ Prévenir les sensibilisations/ atopie (enfant bonne santé)



PRÉSERVER LA BARRIÈRE CUTANÉE

M A R C H E A T O P I Q U E

Nouveau-né





Appliquer précocement les bons émoullients

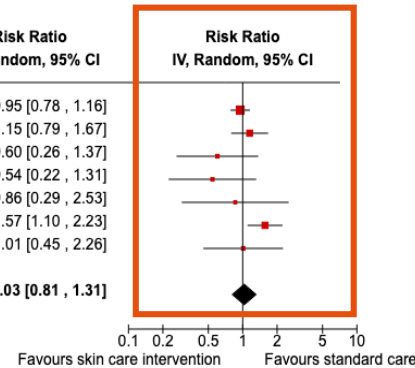
Skin care interventions in infants for preventing eczema and food allergy¹

Méta analyse, 17 études, 2947 enfants

→ Interventions précoces de soins de la peau (émoullients 1^{ère} année) chez les nourrissons en bonne santé: ne semblent pas efficaces pour prévenir l'eczéma

Study or Subgroup	log[RR]	SE	Skin care intervention		Standard care		Weight	Risk Ratio	
			Total	Total	Total	IV, Random, 95% CI			
Chalmers 2020	-0.05	0.1	598	612	32.1%	0.95 [0.78, 1.16]			
Dissanayake 2019	0.14	0.19	232	223	20.7%	1.15 [0.79, 1.67]			
Lowe 2018a	-0.51	0.42	38	36	7.1%	0.60 [0.26, 1.37]			
McClanahan 2019	-0.61	0.45	31	29	6.3%	0.54 [0.22, 1.31]			
NCT03376243	-0.15	0.55	22	27	4.5%	0.86 [0.29, 2.53]			
Skjerven 2020	0.45	0.18	499	572	21.8%	1.57 [1.10, 2.23]			
Yonezawa 2018	0.01	0.41	69	87	7.4%	1.01 [0.45, 2.26]			
Total (95% CI)			1489	1586	100.0%	1.03 [0.81, 1.31]			

Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 10.20, df = 6 (P = 0.12); I² = 41%
 Test for overall effect: Z = 0.24 (P = 0.81)
 Test for subgroup differences: Not applicable



DA 1-3 ans

→ Effet des émoullients controversé/modéré car:

- études hétérogènes ++
- émoullients différents, protocoles différents
- difficile de donner une conclusion

→ Utiliser le bon émoullient (pH <5.5), pas d'huile d'olive et pas de pH neutre

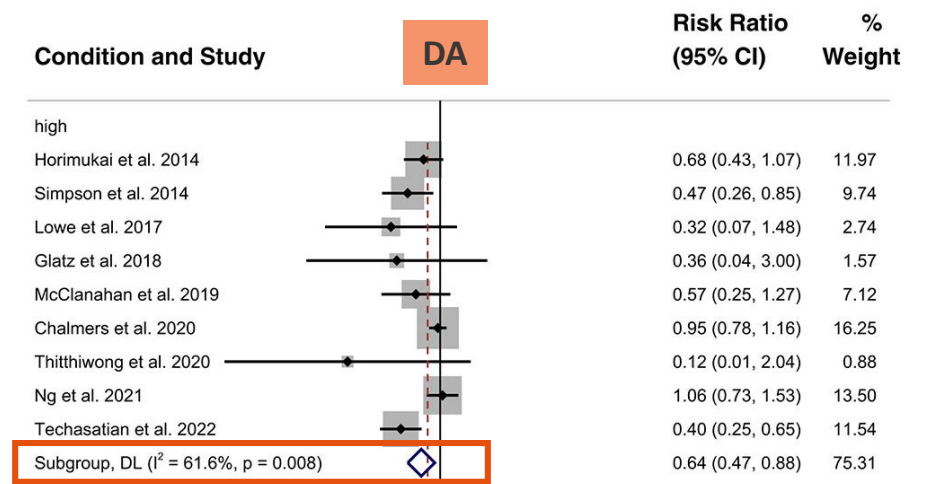
→ Meilleur = crème trilipidique (céramide, acide linoléique, cholestérol = Epiceram)

pH peau: 5

Systematic review and network meta-analysis of different types of emollient for the prevention of atopic dermatitis in infants²

Méta analyse, 11 études

Conclusion : Application précoce d'émoullients = stratégie efficace pour prévenir le développement de la DA chez les nourrissons à haut risque et l'émulsion peut être la forme optimale



OUI agir tôt sur la barrière cutanée
Surtout si facteur de risque ++

Prévention secondaire: traitement de la DA

PREVENTION SECONDAIRE = PROTÉGER

- Éviter apparition d'autres pathologies atopiques

PREVENTION TERTIAIRE = LIMITER L'AGGRAVATION

- Diminution des symptômes et évolution maladie



TRAITER LA DA = 1^{ère} MANIFESTATION CLINIQUE DE L'ATOPIE

M A R C H E A T O P I Q U E

Nouveau-né

Nourrisson

Barrière cutanée

Traitement anti-inflammatoire de la DA



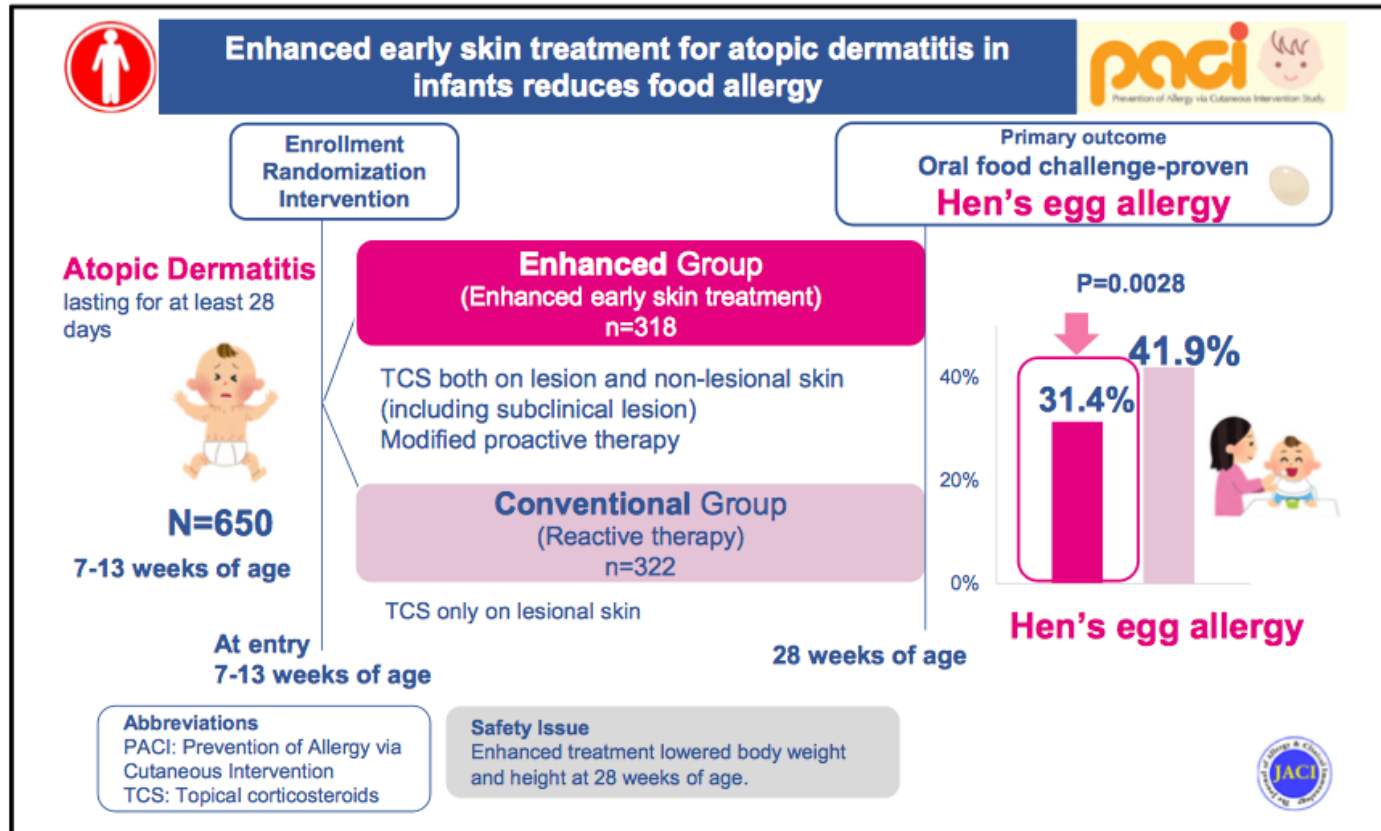
Traitement précoce et intensif de la DA par dermocorticoïdes



Enhanced early skin treatment for atopic dermatitis in infants reduces food allergy¹

Essai contrôlé randomisé multicentrique

JACI 2023



→ Prise en charge « intensive » de la DA (DC sur peau lésée et non lésée) = **traitement de l'inflammation visible et non visible (ttt proactif)** = stratégie de prévention des allergies à l'oeuf

→ oui: traiter activement la DA++

Mais... retentissement sur poids et taille

Prévention primaire des allergies alimentaires

PREVENTION PRIMAIRE = PRÉVENIR

- Prévenir les sensibilisations/ atopie (enfant bonne santé)

PREVENTION SECONDAIRE = PROTÉGER

- Éviter apparition d'autres pathologies atopiques

PRÉVENIR LES ALLERGIES ALIMENTAIRES



M A R C H E A T O P I Q U E

Nourrisson

Intro précoce
allergènes
alimentaires /
diversification
précoce et large

Introduction précoce des allergènes alimentaires chez les enfants à risque atopique



LEAP study 5 ans + tard³



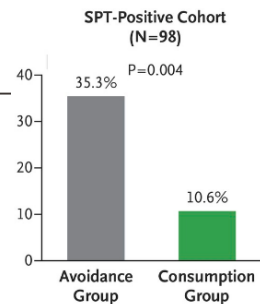
Oeuf¹:

- Méta analyse (1915 enfants, 5 études)
 - Diminution allergie œuf si intro précoce œuf cuit à 4-6 mois

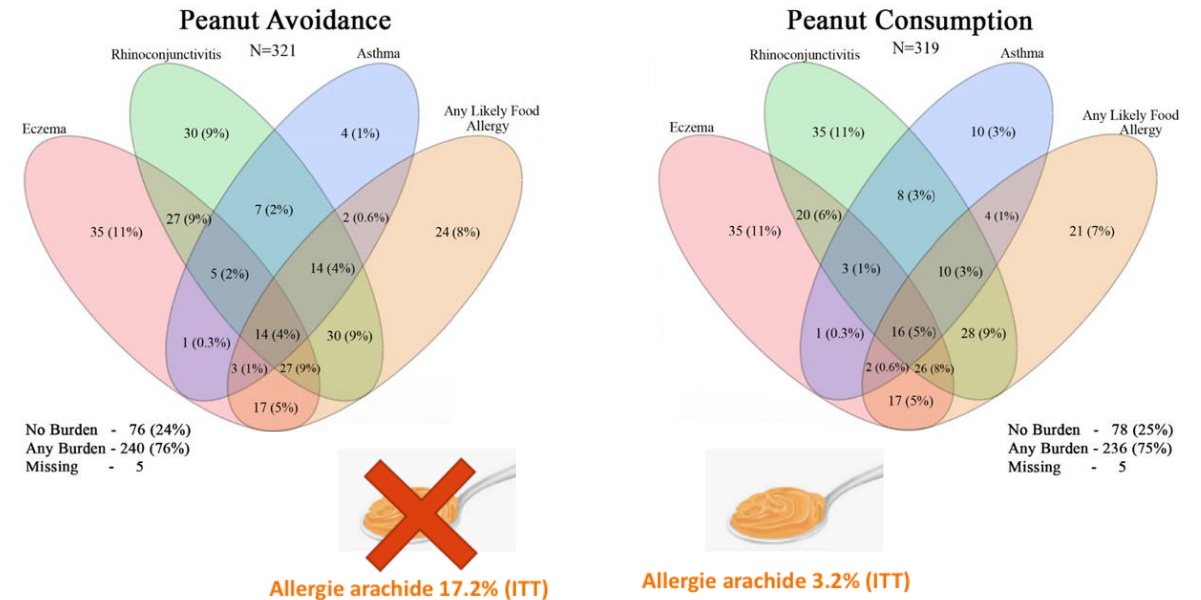


Arachide: LEAP et LEAP-On studies²

- 640 enfants (4 - <11 mois), DA sévère et/ou allergie œufs
- Randomisés 2 groupes: consommation arachide (6g prot / sem vs placebo)
 - Nette diminution significative allergie arachide à 5ans même si sensibilisation



Forte association allergie œuf/arachide avec asthme et RA indépendamment de DA



➔ Introduction des allergènes majeurs réduit le risque d'AA dans les populations à risque

➔ Pas d'effet préventif sur les autres maladies atopiques



Diversification précoce et large en population générale



Essai PreventADALL (Preventing Atopic Dermatitis and ALLergies in Children)¹

2394 bébés: 4 groupes randomisés

- 0 intervention
- **Diversification précoce (12-16 semaines)**
- **Soins de la peau:** bains émollients (4j/sem); 2 semaines à 8 mois
- **2 interventions combinées**



Allergies alimentaires chez 44 enfants à 36 mois:

→ 2,3 % groupe témoin

→ **0,9 % groupe diversification précoce**

→ 1,2 % groupe « 2 interventions »

→ 3% groupe soin de peau

→ Introduction précoce des allergènes alimentaires communs en population générale = stratégie sûre et efficace pour prévenir l'allergie alimentaire

Définir la fenêtre d'opportunité et la population cible pour prévenir l'allergie à l'arachide



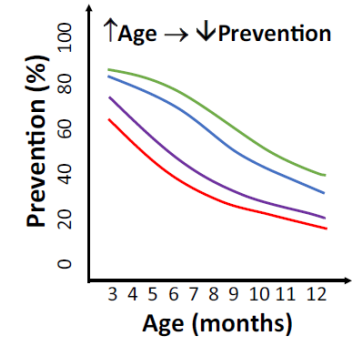
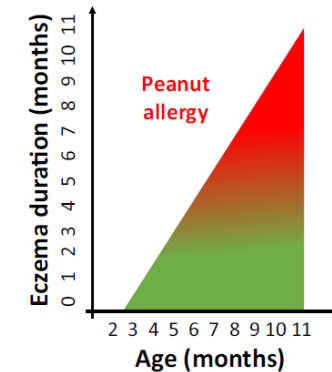
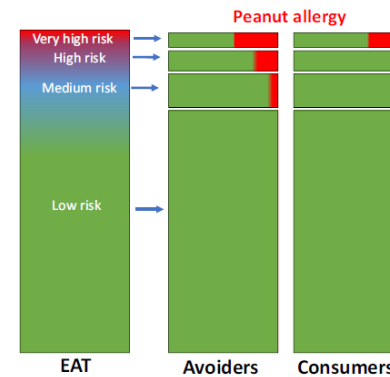
Food allergy and gastrointestinal disease

Defining the window of opportunity and target populations to prevent peanut allergy

Check for updates

Graham Roberts, DM,^a Henry T. Bahnson, MPH,^b George Du Toit, MB, BCh,^c Colin O'Rourke, MS,^b Michelle L. Sever, PhD,^d Erica Brittain, PhD,^e Marshall Plaut, MD,^o and Gideon Lack, MB, BCh, FRCPCH^f *Southampton, Isle of Wight, and London, United Kingdom; Seattle, Wash; Wilmington and Durham, NC; and Bethesda, Md*

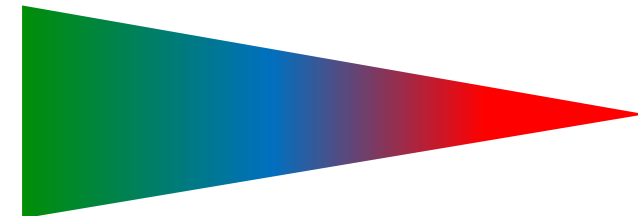
- EAT : n=1303, **pop générale** suivi 3 ans
- LEAP: n=640, **risque élevé**, suivi 5 ans
- Étude observationnelle PAS (peanut allergy sensitization): n=194, risque faible et **très élevé**, suivi 5 ans



Bénéfice de prévention d'intro précoce d'arachide = + **important si arachide introduite à un jeune âge**: idéalement: 4-6 mois
Il diminue avec l'introduction retardée

Fenêtre de tolérance 4-6 mois ou plutôt entonnoir:

4 mois



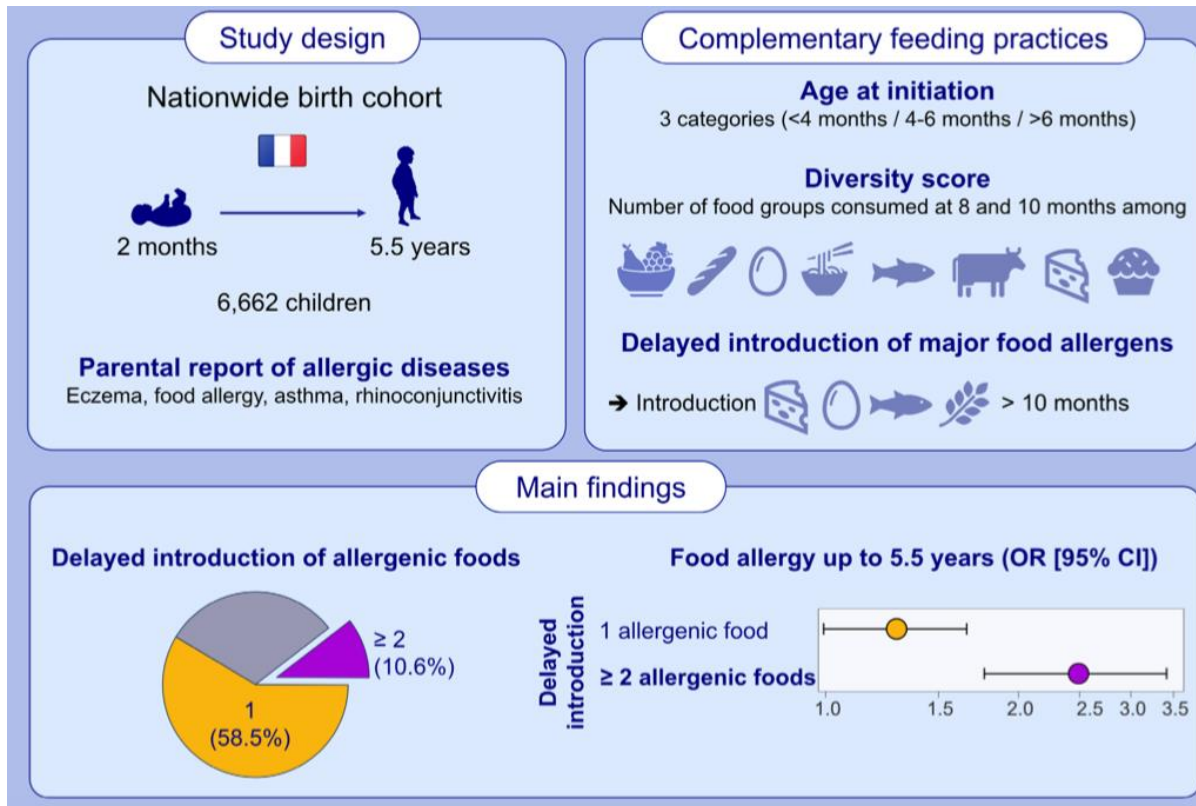
12 mois

???

« Entonnoir d'opportunité » de diversification alimentaire ?

Complementary feeding practices are related to the risk of food allergy in the ELFE cohort

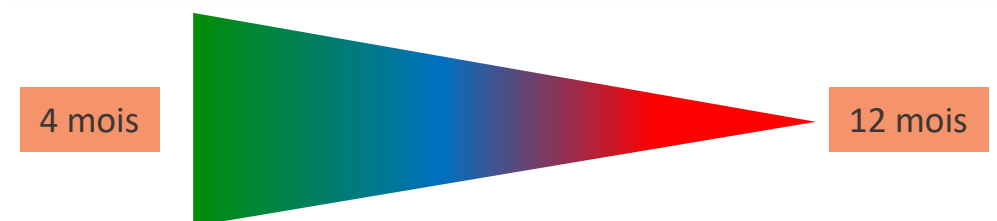
T. Adam, A. Divaret-Chauveau, C. Roduit, K. Adel-Patient, A. Deschildre, C. Raheison, M.-A. Charles, S. Nicklaus, B. de Lauzon-Guillain



- Cohorte naissance française Elfe
- Déterminer association allergies alimentaire et âge diversification dans la 1^{ère} année de vie
- Données pratiques alimentaires collectées entre 3-10 mois
- **A 5.5 ans:**
 - diversification tardive >6 mois: OR AA 1.35 [1.02; 1.78]
 - Faible diversité d'aliments à 8 mois => OR asthme 1.22 [1.01; 1.48]
 - **≥2 allergènes non introduits à 10 mois : OR RCA 1.2 [1.00; 1.44], OR AA 2.46 [1.77; 3.42]**



L'introduction retardée des principaux allergènes = associée à risque + élevé d'allergie alimentaire



Prévention primaire des allergies alimentaires



Traitement **précoce et actif de la DA** (émollients + dermocorticoïdes)

Proscrire les cosmétiques/émollients à base de protéines alimentaires

Bien se laver les mains après avoir utilisé ou consommé arachide et/ou FAC avant de toucher un nourrisson

Diversification alimentaire précoce: 4-6 mois et large (allergènes alimentaires à haut risque anaphylactique)

Suivre les habitudes familiales

Régularité de consommation: une fois introduit l'allergène doit être consommés régulièrement. Si introduction allergène puis éviction prolongée => augmente le risque d'allergie

Eviter les bilans allergologiques (retarder l'introduction)

2 g de protéines par sem



Fiches AllergoDiet

Immunothérapie

PREVENTION PRIMAIRE = PRÉVENIR

- Prévenir les sensibilisations/ atopie (enfant bonne santé)

PREVENTION SECONDAIRE = PROTÉGER

- Éviter apparition d'autres pathologies atopiques

PREVENTION SECONDAIRE = LIMITER AGGRAVATION

- Diminution des symptômes et évolution maladie

Disease modification



M A R C H E A T O P I Q U E

Enfant

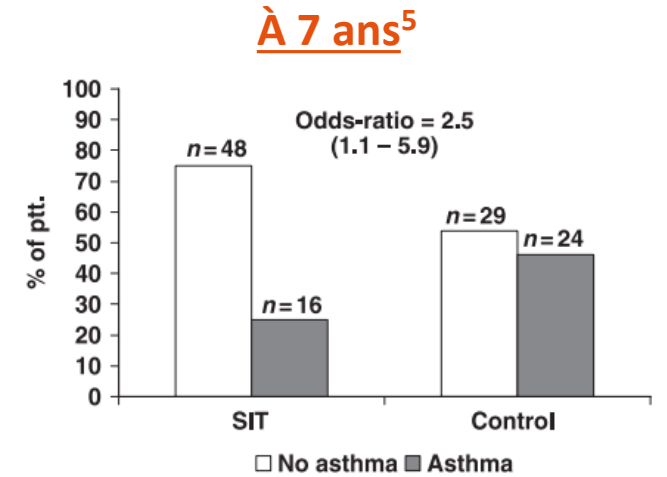
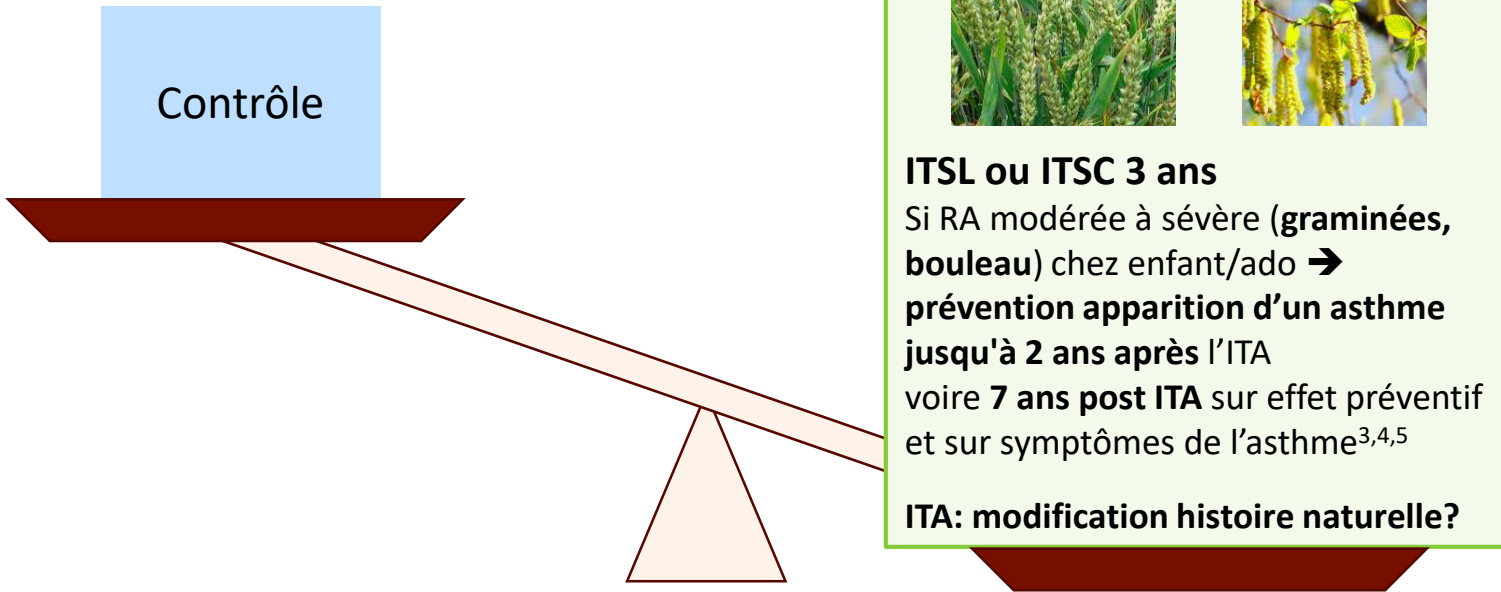
Immunothérapie
allergénique
respiratoire





ITA saisonnière pour prévenir l'asthme ?

EAACI : à l'issu d'une méta-analyse 32 études¹
Études hétérogènes
→ Guide de pratique² clinique sur ITA en prévention
primaire et secondaire du développement de comorbidités
allergiques



ITA graminées/ bouleau : effet préventif potentiel, durable sur développement asthme chez l'enfant + Meilleur contrôle de l'asthme + Prévention des sensibilisations futures

1. Kristiansen et al. PAI 2017
2. Halken et al. EAACI Guidelines PAI 2017

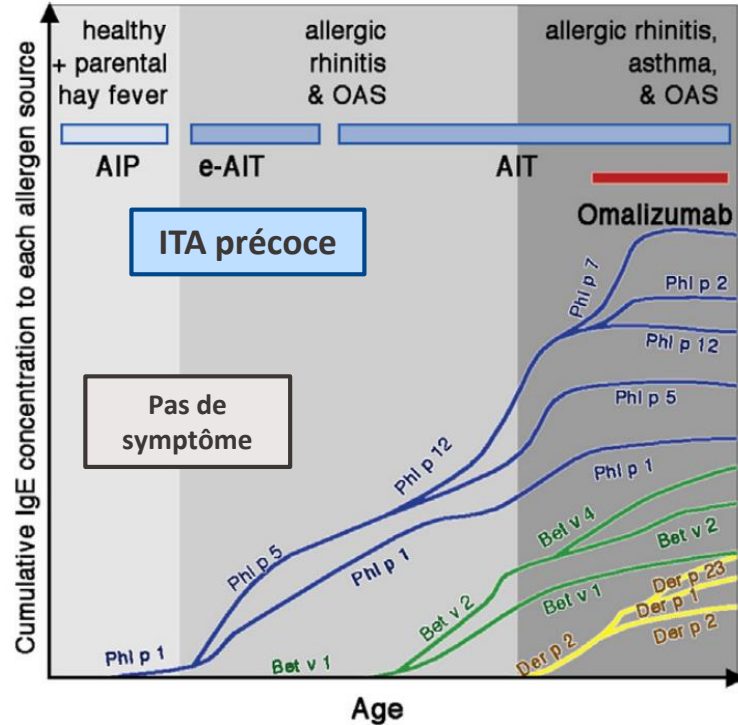
3. C. Möller et al. J Allergy Clin Immunol 2002
4. B. Niggemann et al. Allergy 2006
5. L. Jacobsen et al. Allergy 2007

ITA « PRÉCOCE » pour prévenir la polysensibilisation respiratoire et l'asthme



Données études longitudinales suggèrent: sensibilisation pneumallergènes suit souvent un certain schéma chez les enfants¹

→ Poly sensibilisation augmente avec l'âge
= associé à un risque accru de développement RA et asthme

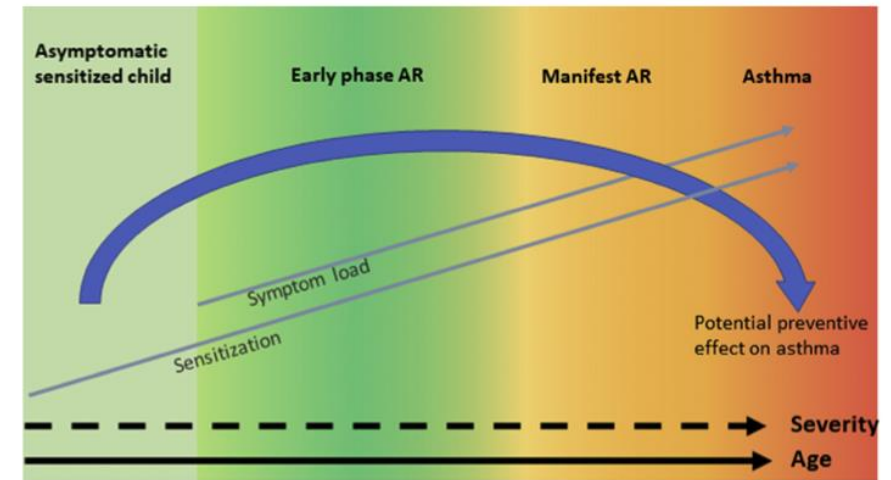


PM. Matricardi et al. JACI 2019

Et si on commençait ITA + tôt?

Fenêtre d'opportunité pour prévenir l'asthme?

- **PRECOCE**: jeunes enfants avec RA légères et peu de sensibilisation
- **Prévenir une polysensibilisation ultérieure et l'apparition d'un asthme**
- **AVOIR LE + GRAND EFFET PRÉVENTIF ?**
- *Mais preuves insuffisantes*



Degré élevé d'hétérogénéité des études sur la prévention de ITA
Nécessité ECR haute qualité évaluant quel protocole? Quelle durée?
Quelle ITA? Quel âge?

Asthme allergique: Prévention tertiaire: objectifs = RÉMISSION

BT ayant l'AMM dans les Pathologies type 2

Asthme sévère (AS)

Dermatite atopique (DA)

Oesophagite à éosinophiles (OEE)

Polypose naso-sinusienne (PNS)

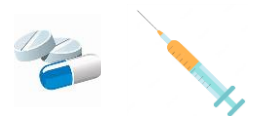
M A R C H E A T O P I Q U E

Disease modification



Enfant / Adolescent

Traitements systémiques / biothérapies



Rémission asthme sévère ?



Real-life omalizumab exposure and discontinuation in a large nationwide population-based study of paediatric and adult asthma patients

EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL
ORIGINAL RESEARCH ARTICLE
M. HUMBERT ET AL

Marc Humbert ^{1,2,3}, Arnaud Bourdin ⁴, Camille Taillé⁵, Driss Kamar⁶, Céline Thonnelier ⁶, Audrey Lajoinie⁷, Alexandre Rigault⁷, Antoine Deschildre ⁸ and Mathieu Molimard⁹

Étude à partir du système national des données de santé

Patients >6 ans ayant reçu omalizumab au moins 16 semaines entre 2009 et 2019

- Efficacité persistante à long terme de cette BT chez 1/3 des patients à 3 ans...
- Meilleurs résultats chez l'enfant vs adulte

Biothérapie dans l'asthme:
Pas qu'un traitement suspensif..?

	Enfants	Adultes
N=	2453	16750
Taux d'H pour asthme avant omalizumab	41%	23%
Réduction du taux d'hospitalisation à 2 ans après début omalizumab	75%	75%
Taux d'H pour asthme 2 ans après arrêt	0,6%	1,3%
Durée médiane de traitement	53,7 mois (4.5 ans)	51,2 mois
Nécessité de reprendre omalizumab après arrêt	4,9%	5,3%
Maintien du contrôle après arrêt omalizumab pour bon contrôle	76%	70%
- À 1 an	44%	39%
- À 2 ans	33%	24%
- À 3 ans		

Biothérapies : pourraient interrompre la marche atopique ?



M A R C H E A T O P I Q U E

Anténatal

Nouveau-né

Nourrisson

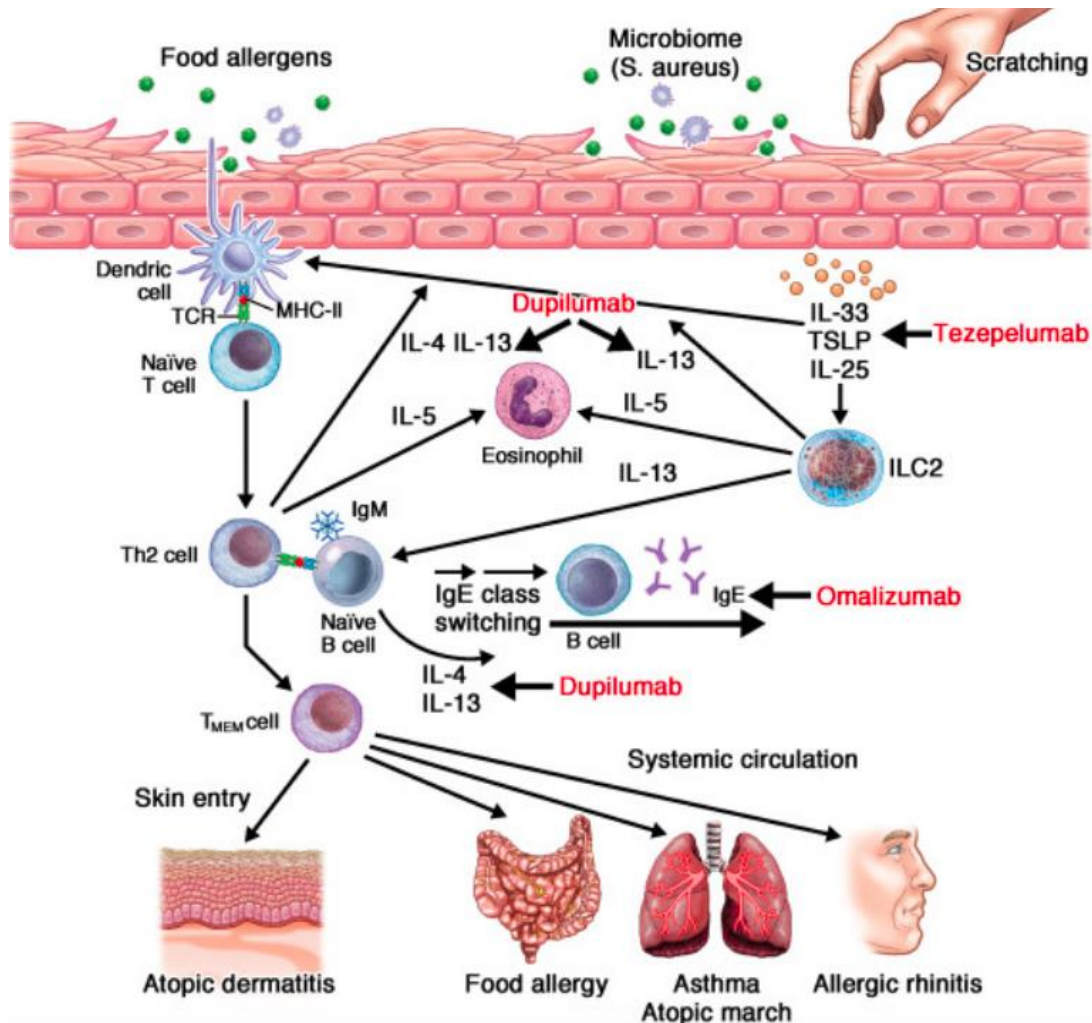
Nourrisson

Enfant / Adolescent

Perspectives : pourrait-on intervenir sur la marche atopique ?

Review article

Might biologics serve to interrupt the atopic march?



Opportunités potentielles des biothérapies pour modifier cette voie T2 (production d'IL-33 + TSLP via cellules épithéliales, puis sécrétion d'IL-4 + IL-13 via cellules TH 2 + stimulation en aval des LB => produire IGE spécifiques)

*Essai en cours (PARK= Prevention of Asthma in High-risk Kids): déterminer si **blocage précoce des IgE** avec **omalizumab** chez enfants 2 à 3 ans (à haut risque) empêche développement asthme et réduit la gravité ???*

Autres biothérapies: non étudiées en prévention primaire

Traitement de la DA sévère précoce par biothérapie



TRAITER LA DA SÉVÈRE
PRÉCOCE (FDR ++)

M A R C H E A T O P I Q U E

Nourrisson

Biothérapie

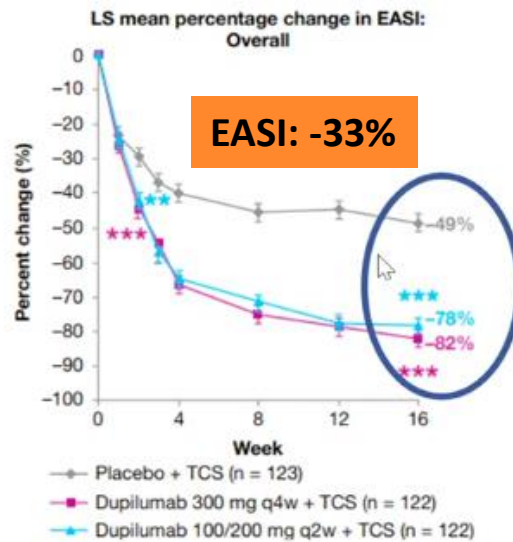


Intervention précoce du dupilumab dès 6 mois en cas de DA sévère

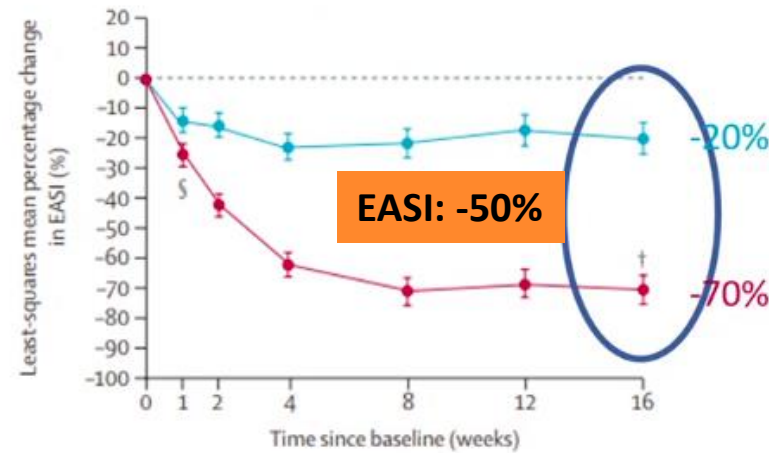


**DA modérée à sévère:
dupilumab + efficace
chez le 6 mois-6 ans ?**

6-12 ans



6 mois-6 ans



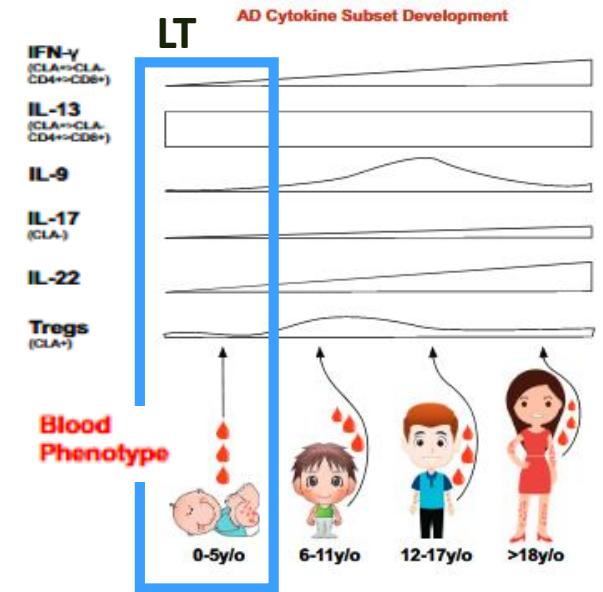
Profil de tolérance de dupilumab favorable et comparable à celui observé chez les adultes et les adolescents

Paller A, JAAD. 2020

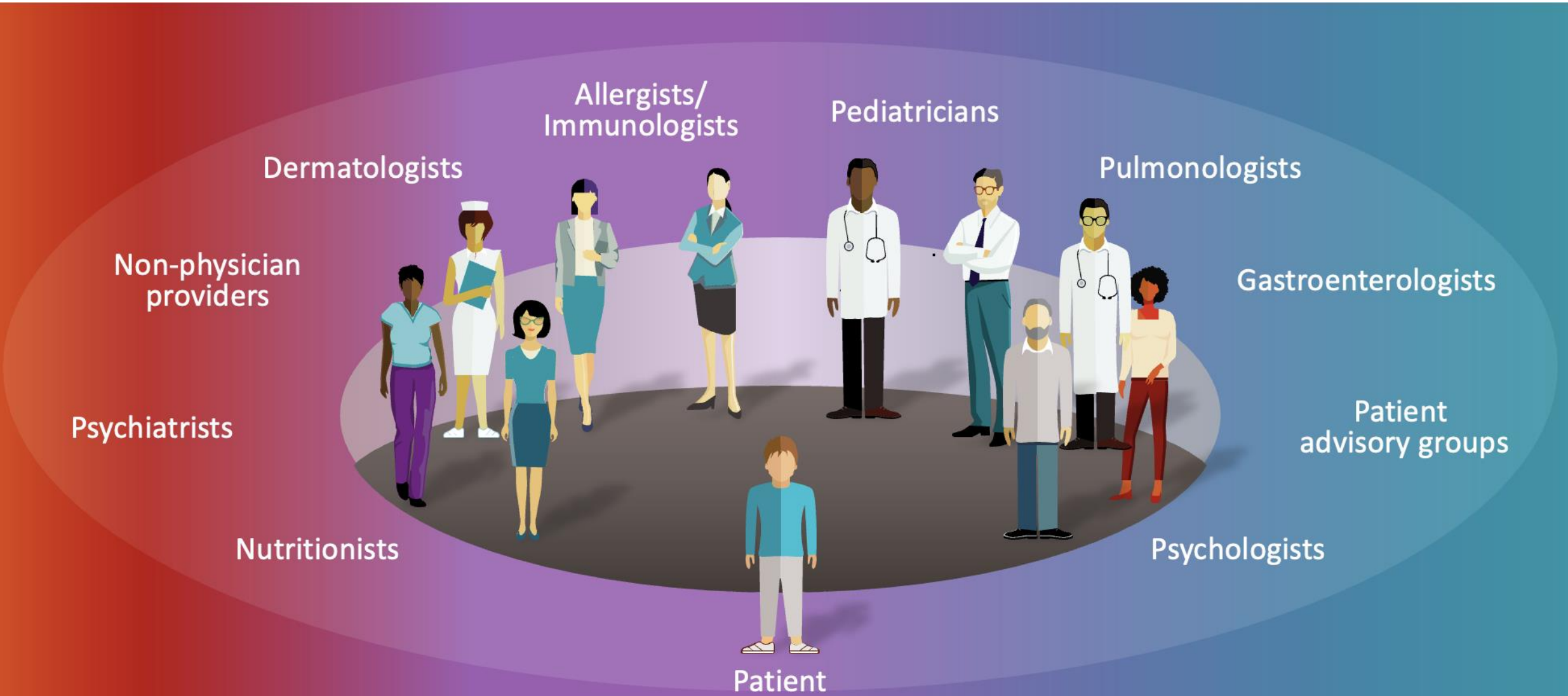
Paller A, Lancet. 2022

→ Intérêt de cibler cette voie inflammatoire précocement?
→ Modification histoire naturelle ?

DA enfants = « type 2 pur »
Vs adultes: mix inflammatoire



Approche multidisciplinaire

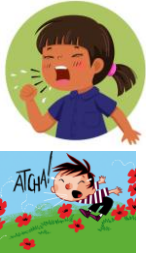


Approche multidisciplinaire: Consultations atopie sévère à Lyon



Collaboration avec Pr NOSBAUM, Dr SOUILLET et Dr BIERMÉ depuis Février 2020

DA modérée à sévère + comorbidités atopiques



- **Cs pneumopédiatrie** avec Dr BIERMÉ
- EFR (spirométrie)
- Tests cutanés pneumallergènes
- → **évaluation sévérité asthme + phénotype**



- **Cs allergo** avec Dr BIERMÉ ou Dr BRAUN
- Tests cutanés + IgE spécifiques trophallergènes
- → **évaluation AA / sévérité**



- **Cs dermatologie** avec Pr NOSBAUM, Dr SOUILLET ou Dr TAUBER
- → **évaluation sévérité DA + retentissement QdV**



- **Intensification du ttt de la DA et autres pathologies atopiques associées**
 - **Discussion ITA, ITO**
 - **Biothérapie ?**
- + ETP**

Conclusion

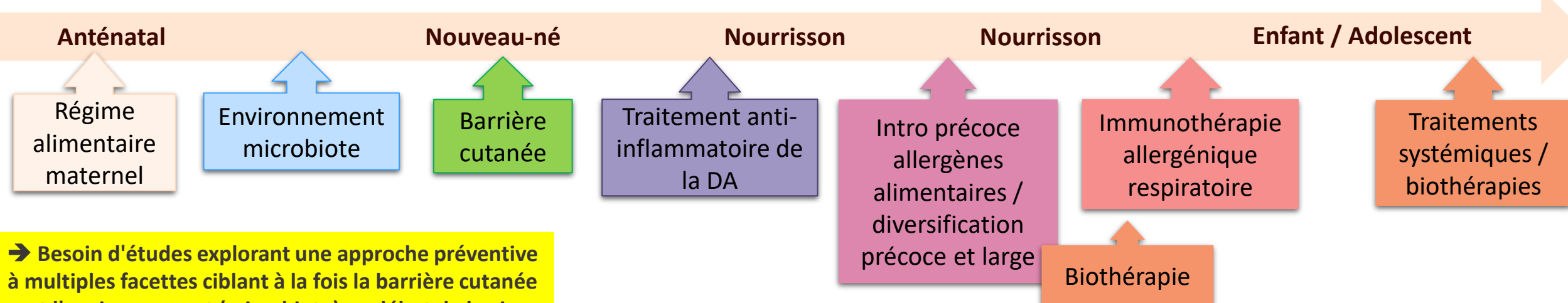
- Marche atopique= pas une voie unique / terme générique pour décrire de multiples trajectoires
- Point commun des maladies atopiques : anomalie de barrière + inflammation de type 2
- DA souvent 1^{ère} manifestation: donc la cible en prévention ?
- FDR de multimorbidité atopique (persistante et sévère):
 - DA précoce sévère persistante
 - ATCD atopiques familiaux
 - Poly sensibilisation allergénique précoce
 - Dysbiose



Disease modification

Axes de Prévention primaire, secondaire, limitation de l'aggravation :

M A R C H E A T O P I Q U E



→ Besoin d'études explorant une approche préventive à multiples facettes ciblant à la fois la barrière cutanée et l'environnement (microbiote) au début de la vie



Merci de votre attention