



Comment modifier l'histoire naturelle de l'allergie ?

De la rhinite à l'asthme

Alain Didier

Pôle des Voies Respiratoires

CHU de Toulouse



J'ai actuellement, ou j'ai eu au cours des trois dernières années, une affiliation ou des intérêts financiers ou intérêts de tout ordre avec les sociétés commerciales suivantes en lien avec la santé.

AstraZeneca, GSK, Chiesi, Circassia, ALK, Novartis, Pierre Fabre, Boehringer
- Ingelheim, Mundi Pharma, Téva, Zambon.

Rhinite allergique et asthme un phénotype classique

Prévalence de l'atteinte nasale en fonction du statut asthmatique dans l'étude EGEA

Burte E et coll. PLOS one 2015

Table 1. Characteristics of adult participants.

		All (n = 983)	Participants without asthma (n = 582)	Participants with asthma (n = 401)	P value*
Age, mean $\pm$ sd		42.6 $\pm$ 16.5	45.9 $\pm$ 15.9	37.7 $\pm$ 16.1	<0.001
Sex, women %		49.5	51.6	46.6	0.13
Tobacco status, %	Non-smoker	49.6	48.0	51.9	0.052
	Ex-smoker	26.3	29.1	22.2	
	Smoker	24.1	22.9	25.9	
BMI(kg/m2), %	<20	10.7	9.6	12.2	0.09
	[20–25]	49.6	48.5	51.4	
	[25–30]	29.4	32.3	25.2	
	> = 30	10.3	9.6	11.2	
Educational level, %	Low	24.5	28.7	18.5	<0.001
	Med	27.7	25.1	31.5	
	high	47.8	46.2	50.0	
Allergic sensitization, %		65.2	46.8	82.0	<0.001
Ever asthma, %		40.8	-	-	
BHR [#] , n		663	396	n = 267	
%		44.3	27.0	70.0	<0.001
FEV ₁ % predicted, mean $\pm$ sd		102 $\pm$ 18	106 $\pm$ 16	97 $\pm$ 18	<0.001
Nasal symptoms, %		58.9	45.5	78.3	<0.001
Reports of AR, %		36.2	21.8	57.1	<0.001
Reports of Hay fever, %		38.8	24.7	59.1	<0.001

AR:Rhinite Allergique

Rhinite allergique : facteur de risque d'asthme

Etude longitudinale

- Enquête ECHRS phase I et II
- 29 centres
- 14 pays
- 6461 sujets (20-44 ans)
- Apparition de l'asthme en fonction de l'existence ou non d'une rhinite en phase I
- Suivi 8,8 ans

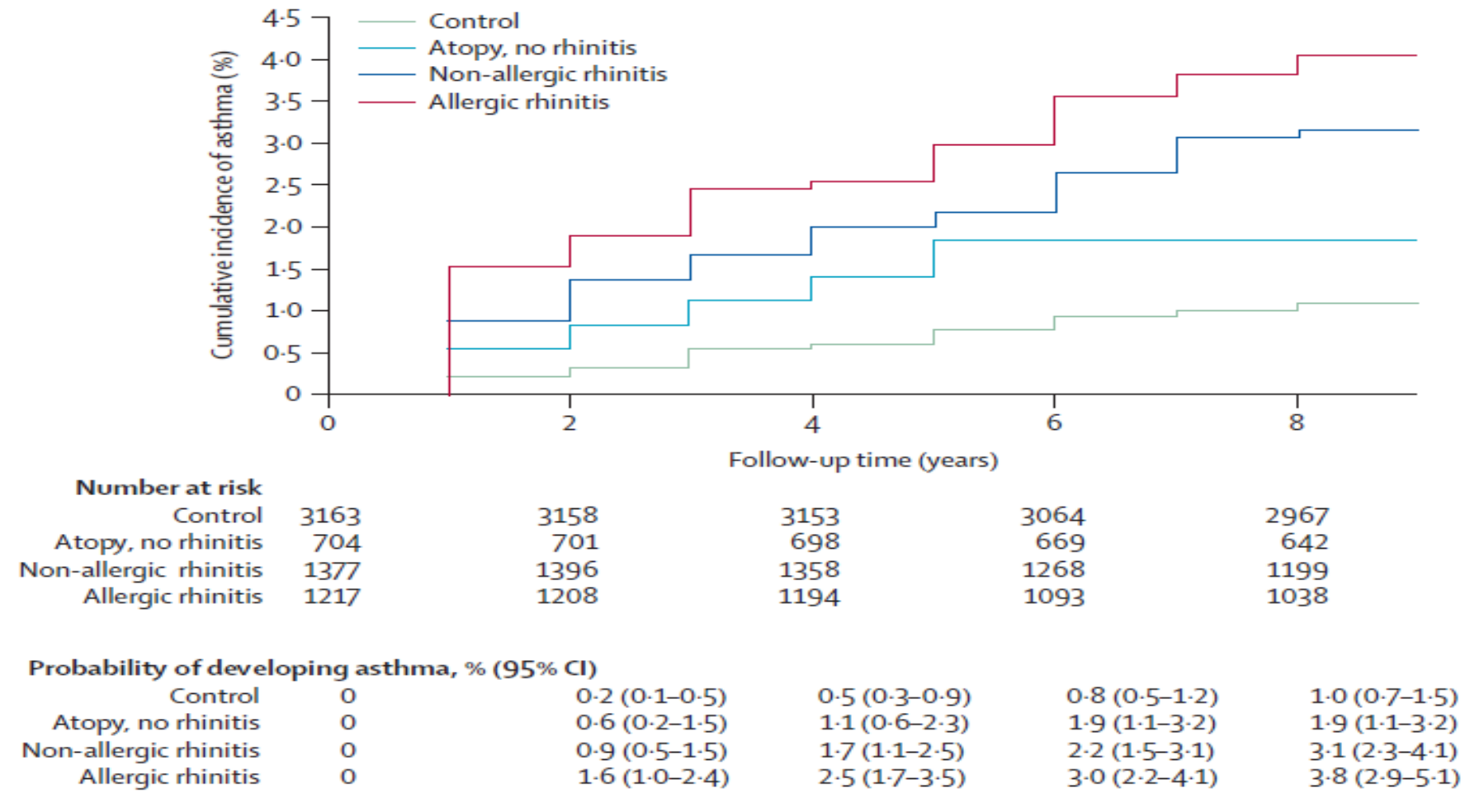
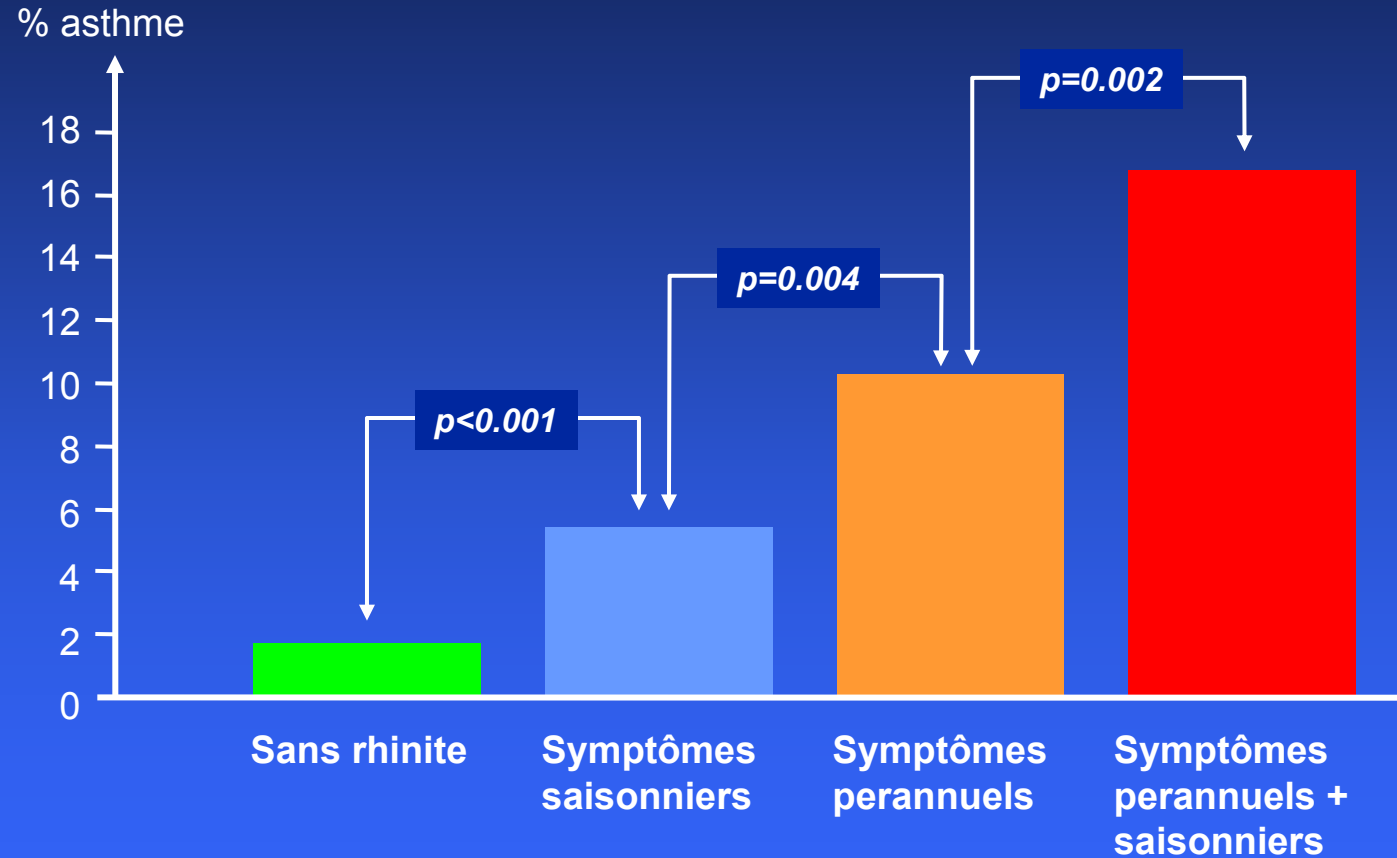


Figure 2: Cumulative incidence rate of asthma

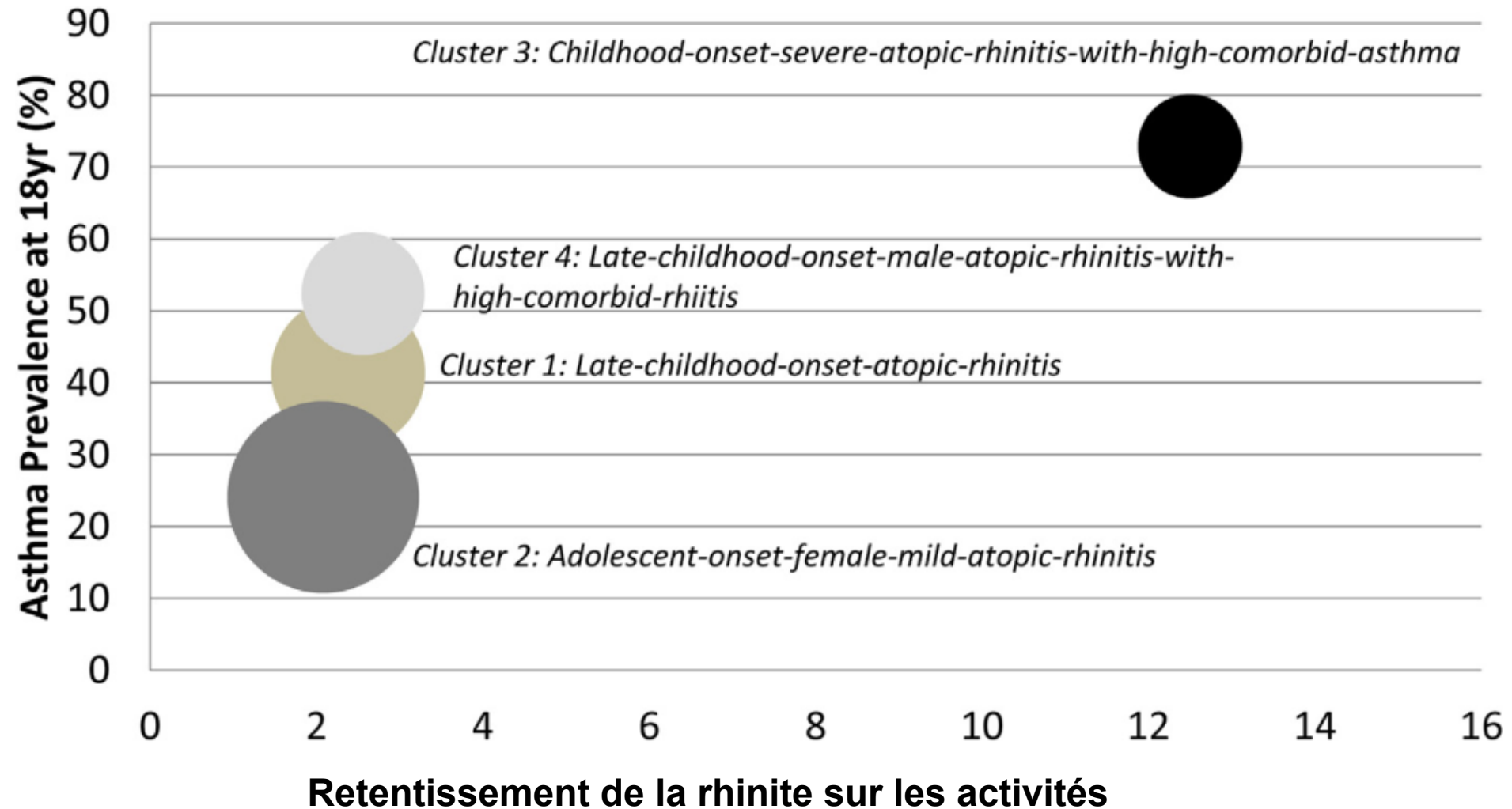
Cumulative incidence of asthma by year of follow-up in 3161 individuals in the control group, 704 who had atopy alone, 1377 who had non-allergic rhinitis, and 1217 who had allergic rhinitis.

Rhinite: Facteur de risque d'asthme

Proportion d'asthmatiques selon le type de symptômes de rhinite

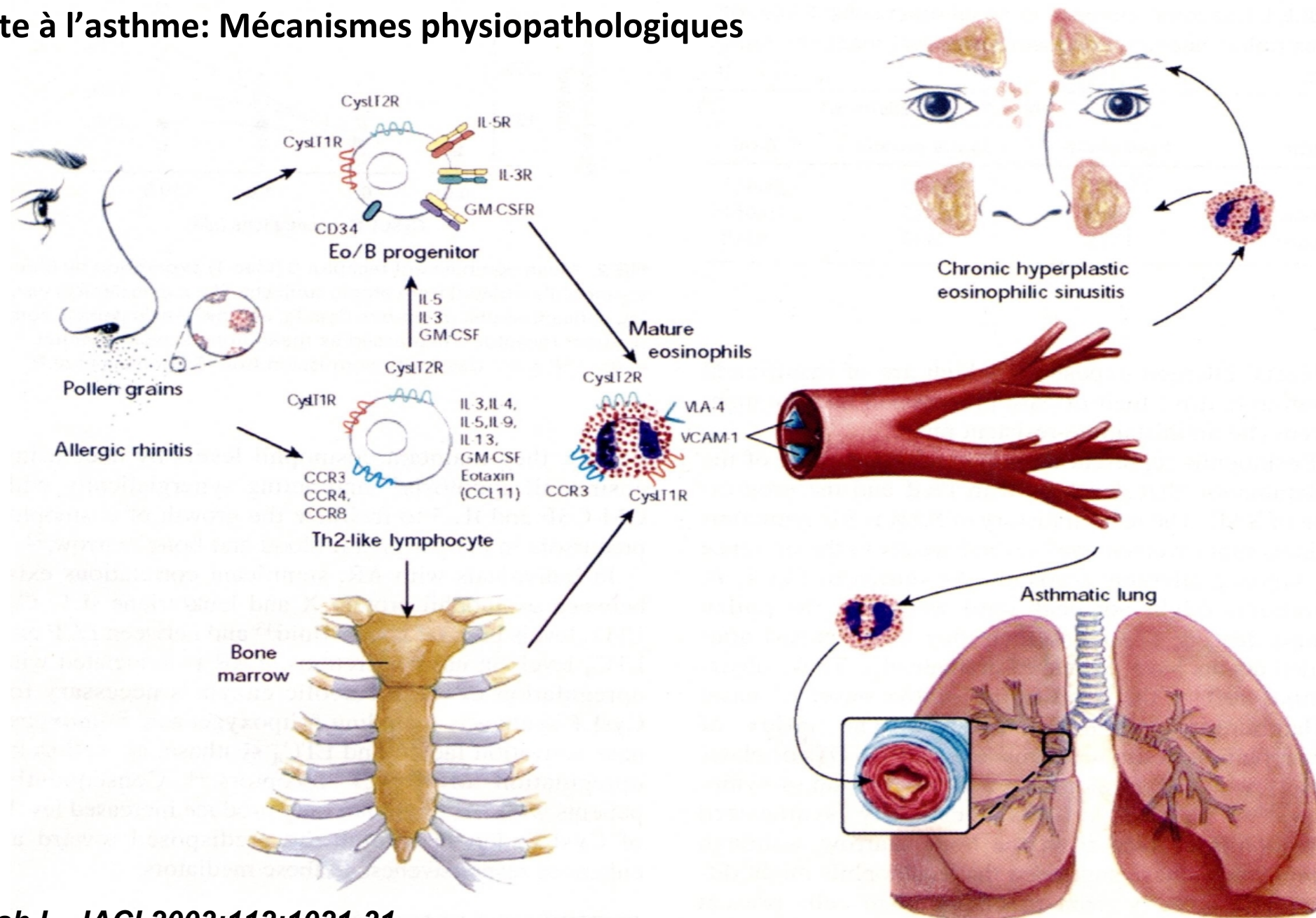


Phénotype de la rhinite et risque d'asthme



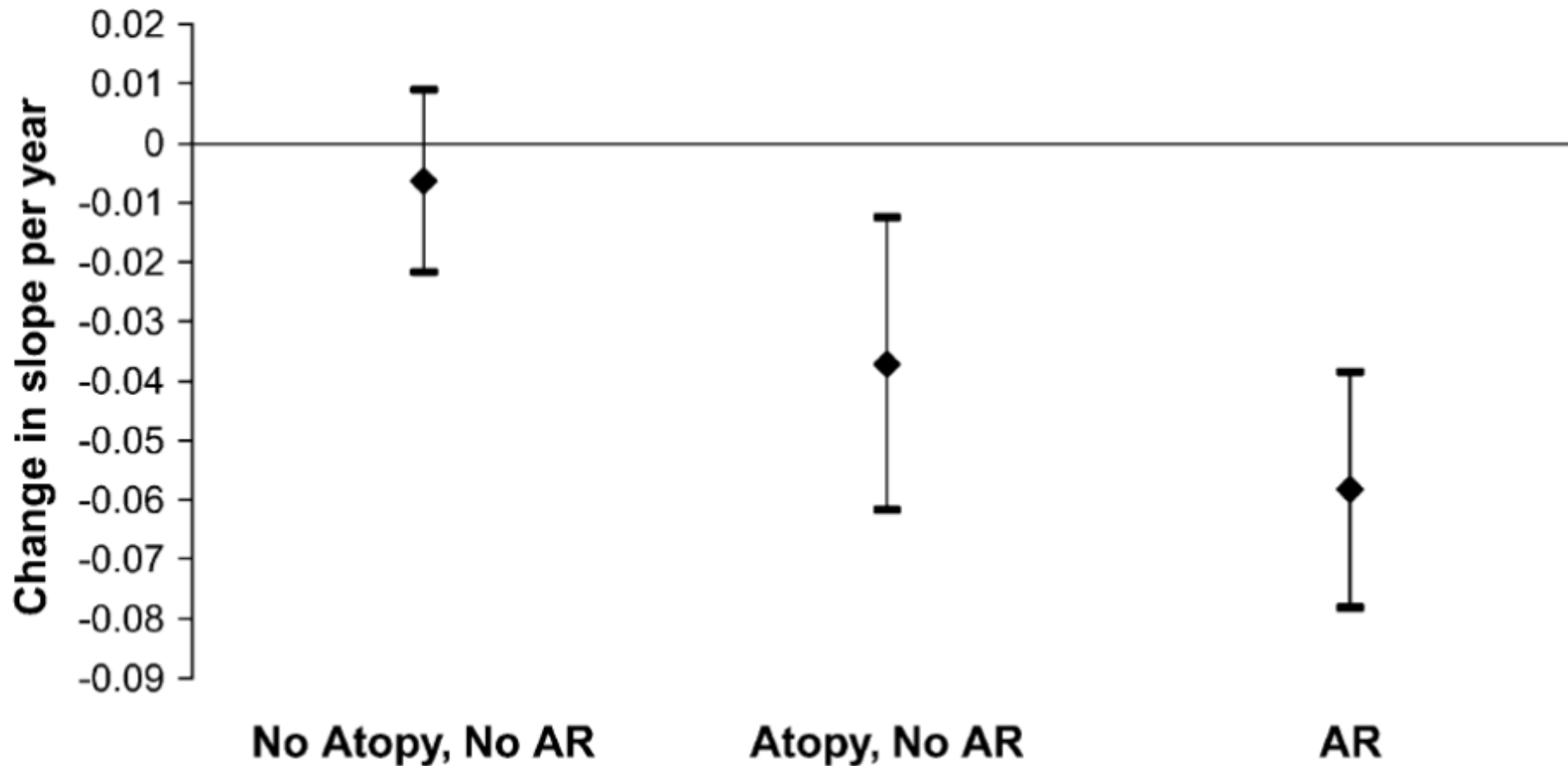
Suivi de cohorte Ile de Wight 1456 enfants de la naissance à 18 ans

De la rhinite à l'asthme: Mécanismes physiopathologiques



De la rhinite à l'asthme: L'hyperréactivité bronchique, le chaînon manquant ?

Evolution sur 9 ans de l'HRB chez 3719 sujets sans HRB initiale en fonction de la présence d'une rhinite allergique à l'inclusion (Cohorte ECHRS)



AR = Rhinite Allergique

Shaaban R et coll. AJRRCM 2007

Phénotype de la rhinite allergique et risque d'asthme

Rôle du type de sensibilisations

Sensibilisation au chat, aux acariens et aux graminées et risque d'apparition d'une hyperréactivité bronchique dans le suivi (Etude ECRHS sur 9 ans)

	No AR, No Atopy	No AR, IgE ⁺ to Cat Only	AR, IgE ⁺ to cat only
Total n	2,699	23	41
n (%)	148 (5.5)	3 (13.0)	11 (26.8)
Adjusted* OR (95% CI)	1.00	2.67 (0.69–10.32)	7.90 (3.48–17.93)
		No AR, IgE ⁺ to Mites Only	AR, IgE ⁺ to Mites Only
Total n	2,699	158	102
n (%)	148 (5.5)	8 (5.1)	10 (9.8)
Adjusted* OR (95% CI)	1.00	0.90 (0.40–2.05)	2.84 (1.36–5.93)
		No AR, IgE ⁺ to Pollen Only	AR, IgE ⁺ to Pollen Only
Total n	2,699	92	223
n (%)	148 (5.5)	7 (7.5)	16 (7.1)
Adjusted* OR (95% CI)	1.00	1.69 (0.74–3.89)	1.68 (0.94–3.00)

AR: Rhinite Allergique

De la rhinite à l'asthme

- Influence des traitements pharmacologiques de la rhinite
 - Sur le risque de survenue de l'asthme (prévention secondaire)
 - Sur l'expression clinique de l'asthme (prévention tertiaire)
- Rôle de l'ITA
 - Sur le risque de survenue de l'asthme (prévention secondaire)
 - Sur l'expression clinique de l'asthme (prévention tertiaire)

Le traitement pharmacologique de la rhinite peut il réduire le risque d'apparition de l'asthme ?

Subjects with AR at ECRHS-I (<i>n</i> = 629)			
	Without Nasal Steroid	With Nasal Steroid	OR (95% CI)
BHR onset at follow-up	48/491 (9.8%)	13/138 (9.4%)	1.04 (0.55–1.98)
BHR remission at follow-up	36/120 (30.0%)	13/30 (56.7%)	0.33 (0.14–0.75)

Rémission de l'hyperréactivité bronchique plus fréquente en cas de traitement de la rhinite allergique par corticothérapie locale

Contrôle de l'asthme et traitement de la rhinite

1756 patients asthmatiques adultes avec une pathologie nasale

Table 5. Risk factors of uncontrolled asthma among patients with concomitant AR (N = 1211).		
Factor	Odds Ratio (95% CI) ^a	p-value ^a
Age ≥45 years	1.68 (1.19, 2.37)	0.003 ^b
Female (vs. 'male')	1.28 (0.85, 1.94)	0.234
BMI (vs. 'normal')		
<18.5 (lean)	0.92 (0.43, 1.96)	0.821
24–27.9 (overweight)	1.14 (0.79, 1.63)	0.486
≥28 (obese)	0.82 (0.42, 1.58)	0.548
Current or previous smoking	1.35 (0.80, 2.27)	0.263
Education (vs. 'Primary school and below')		
Junior high school	1.16 (0.62, 2.21)	0.641
Senior high school	1.57 (0.86, 2.88)	0.144
College and above	0.86 (0.48, 1.54)	0.608
First-degree relative(s) with asthma	1.21 (0.82, 1.79)	0.328
Asthma duration >3 years since diagnosis (vs. 'No')	1.16 (0.84, 1.61)	0.361
Asthma treatment adherence (vs. 'complete adherence')		
Good adherence	1.33 (0.91, 1.95)	0.140
Poor adherence	2.83 (1.74, 4.58)	<0.0001 ^b
Non-adherence	3.55 (2.06, 6.12)	<0.0001 ^b
Perennial AR (vs. seasonal AR)	1.47 (1.06, 2.03)	0.021 ^b
Persistent AR (vs. 'Intermittent AR')	1.17 (0.83, 1.66)	0.377
Moderate-severe AR (vs. 'Mild AR')	2.21 (1.39, 3.51)	0.001 ^b
Currently AR treatment (vs. 'No')	0.71 (0.47, 1.06)	0.093
Performed allergen skin prick test (vs. 'No')	1.03 (0.71, 1.49)	0.894

Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis

Allergy 2013;68:569-579

S. Lohia, R. J. Schlosser & Z. M. Soler

- Metaanalyse
- Intérêt de la corticothérapie nasale sur l'asthme
- 18 essais (2162 patients)
- Résultats
 - Pas d'amélioration de l'asthme chez les patients déjà traités par corticothérapie inhalée
 - Amélioration de l'asthme chez les patients non traités par corticothérapie inhalée
 - Symptômes d'asthme
 - VEMS
 - Utilisation des traitements de secours
 - HRB

Efficacy of nasal mometasone for the treatment of chronic sinonasal disease in patients with inadequately controlled asthma

JACI 2014

American Lung Association–Asthma Clinical Research Centers' Writing Committee: Anne E. Dixon, MA, BM BCh,^a

- Essai académique (American Lung Association)
- Traitement additionnel par corticothérapie endonasale versus placebo chez des asthmatiques enfants (n=151) et adultes (n=237) non contrôlés (ACT 16 à 17) porteurs d'une rhinosinusite chronique
- Durée 24 semaines
- Critère principal: évolution ACT
- Résultats
 - ACT: Pas de différence entre placebo et traitement actif à 24 semaines (amélioration significative dans les 2 groupes versus baseline)
 - Amélioration significative d'un score de symptômes d'asthme et des symptômes de rhinite chez les adultes dans le groupe traité versus placebo
 - Pas d'amélioration significative des symptômes de rhinite chez les enfants dans le groupe traité versus placebo !

De la rhinite à l'asthme

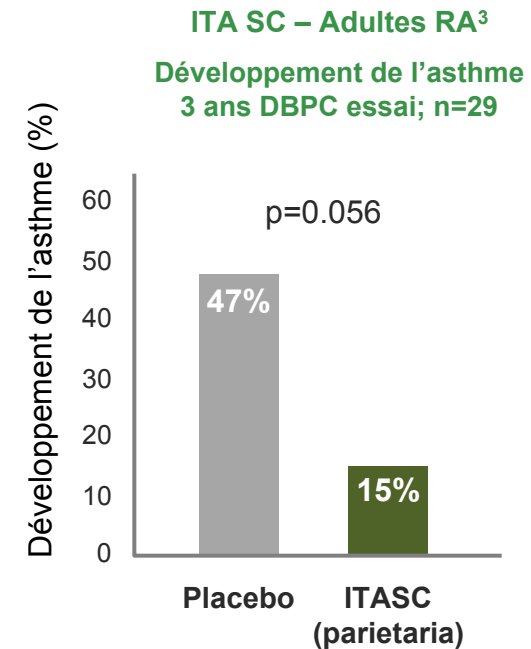
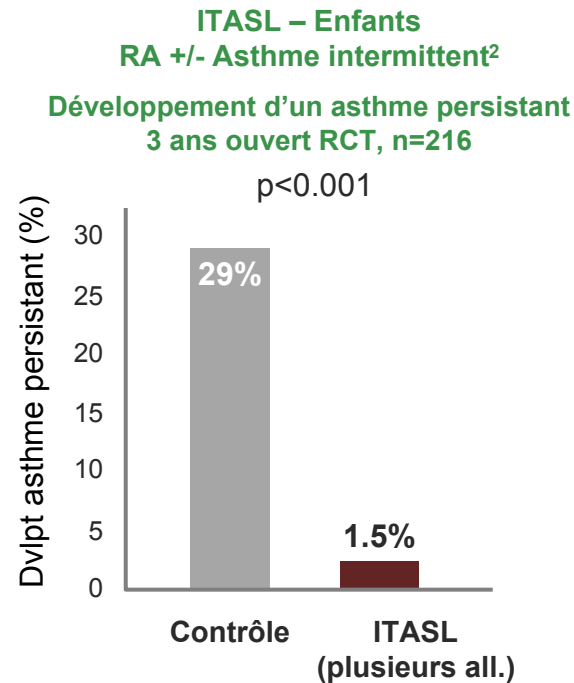
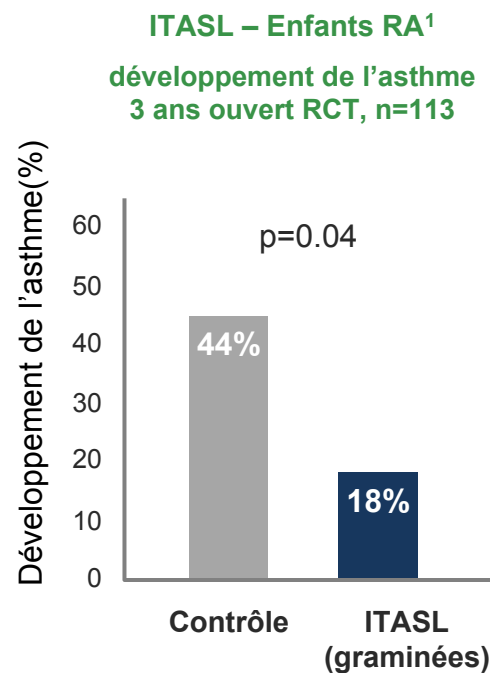
- Influence des traitements pharmacologiques de la rhinite
 - Sur le risque de survenue de l'asthme (prévention secondaire)
 - Sur l'expression clinique de l'asthme (prévention tertiaire)
- Rôle de l'ITA
 - Sur le risque de survenue de l'asthme (prévention secondaire)
 - Sur l'expression clinique de l'asthme (prévention tertiaire)

Etudes de prévention secondaire de l'asthme par l'ITA chez les patients sensibilisés atteints de rhinite allergique

Modalités ITA	Auteurs/Etude
SLIT-drops	Novembre et al. 2004 Marogna et al. 2008
SCIT	Polosa et al. 2004 <i>PAT study:</i> Möller et al. 2002 Niggeman et al. 2006 Jacobsen et al. 2007



Essais contrôlés randomisés prospectifs évaluant la prévention secondaire de l'asthme par l'ITA



1. Novembre E et al. JACI 2004;114:851-7

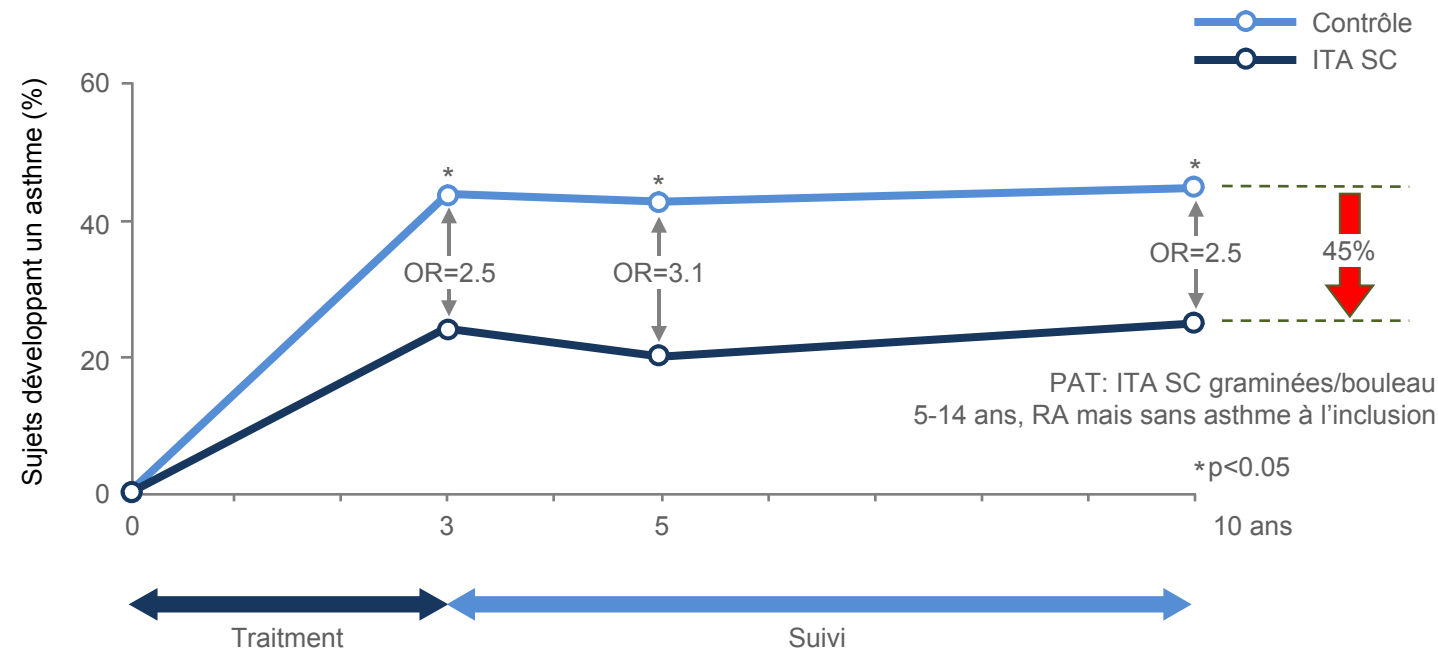
2. Marogna M et al. AAAI 2008;101:206-11

3. Polosa R et al. Allergy 2004;59:1224-8

L'étude PAT (Europe du Nord)

Enfants avec rhinite allergique aux pollens de graminées et/ou bouleau

Sujets développant un asthme (critères cliniques) à 3, 5, et 10 ans¹⁻³ (% de sujets; n=151)



1. Möller C et al. JACI 2002;109:251-6

2. Niggemann B et al. Allergy 2006; 61: 855-9

3. Jacobsen L et al. Allergy 2007;62:943-8

Immunothérapie allergénique: Etude GAP

Immunothérapie allergénique



Rhinite allergique



Asthme allergique



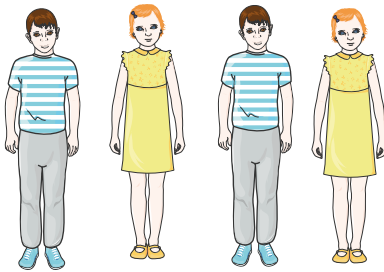
Evaluer l'efficacité préventive d'un comprimé d'un
Phléole sur le risque de développer un asthme
Grazax® Asthma Prevention

Valovirta E et al. JACI 2018

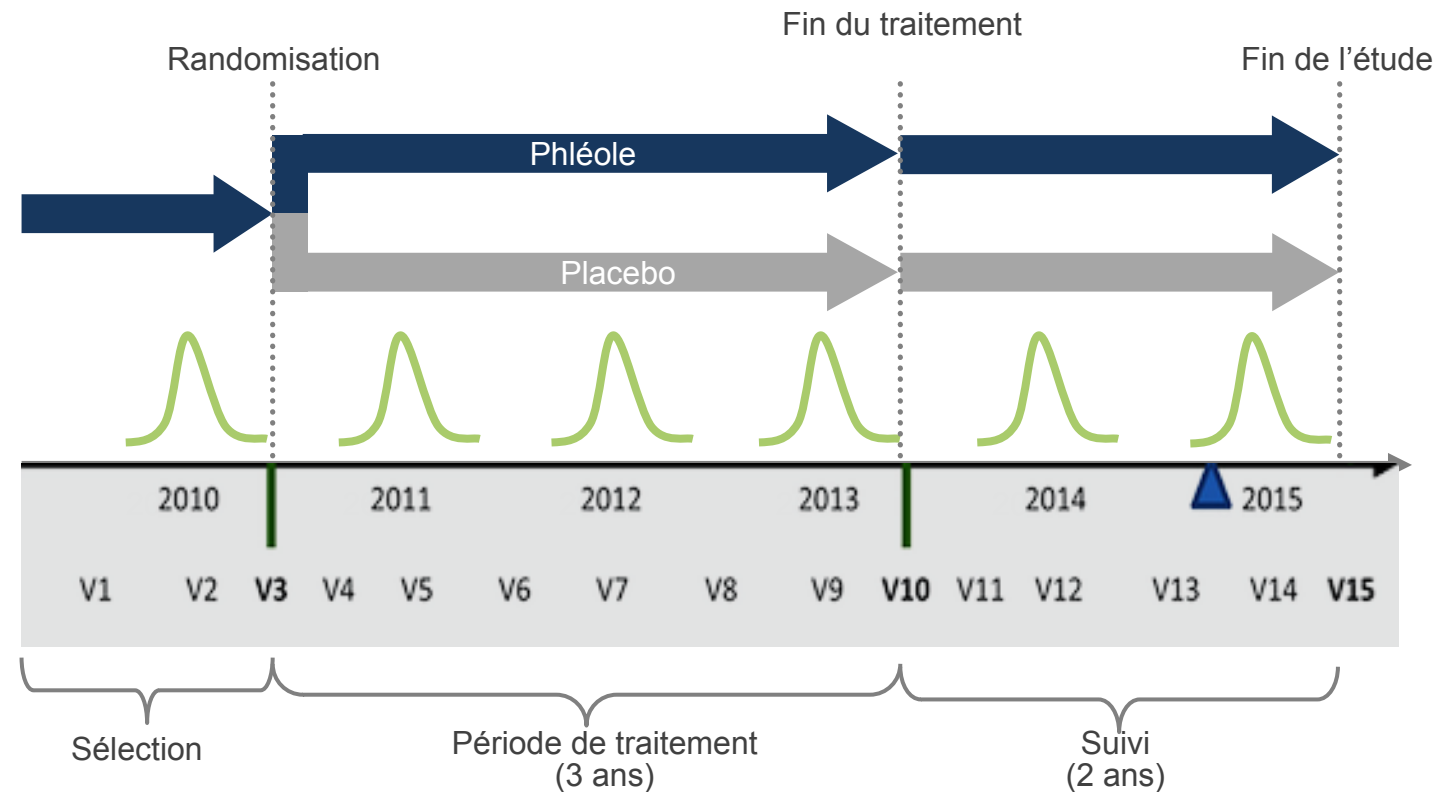
Immunothérapie allergénique: Etude GAP

**Etude multicentrique, internationale,
randomisée, groupes parallèles, double-insu, versus placebo**

5 à 12 ans



- Prick tests +
- IgE phleum pratense + (>0,7 kU/L)
- Rhino-conjonctivite allergique nécessitant un traitement pendant 2 saisons
- Pas d'histoire ou de symptômes d'asthme dans les 2 ans ou avant 5 ans



812 enfants randomisés, dont 608 (75%) ont fait les 5 ans de l'étude

Immunothérapie allergénique: Etude GAP

1

Délai de survenue de l'asthme mesuré en jours depuis la date de randomisation (critère « binaire »)

Définit selon trois scénarios possibles :

1. Au moins 1 épisode de sifflement/toux/souffle court ou oppression thoracique pendant la période écoulée depuis la dernière visite **et** une modification du VEMS $\geq 12\%$ après administration de $\beta 2$ agoniste
2. Wheezing avec ou sans bradypnée expiratoire durant l'examen physique **et** amélioration clinique après prise de médicaments pour l'asthme constaté par l'investigateur
3. Wheezing avec ou sans bradypnée expiratoire durant l'examen physique **et** amélioration du VEMS $\geq 12\%$ après administration de $\beta 2$ agoniste

Immunothérapie allergénique: Etude GAP

2

- Symptômes d'asthme
- Consommation de médicaments pour l'asthme
- Rhinite allergique: VAS score, traitements reçus..

Valovirta E et al. JACI 2018

Immunothérapie allergénique: Etude GAP

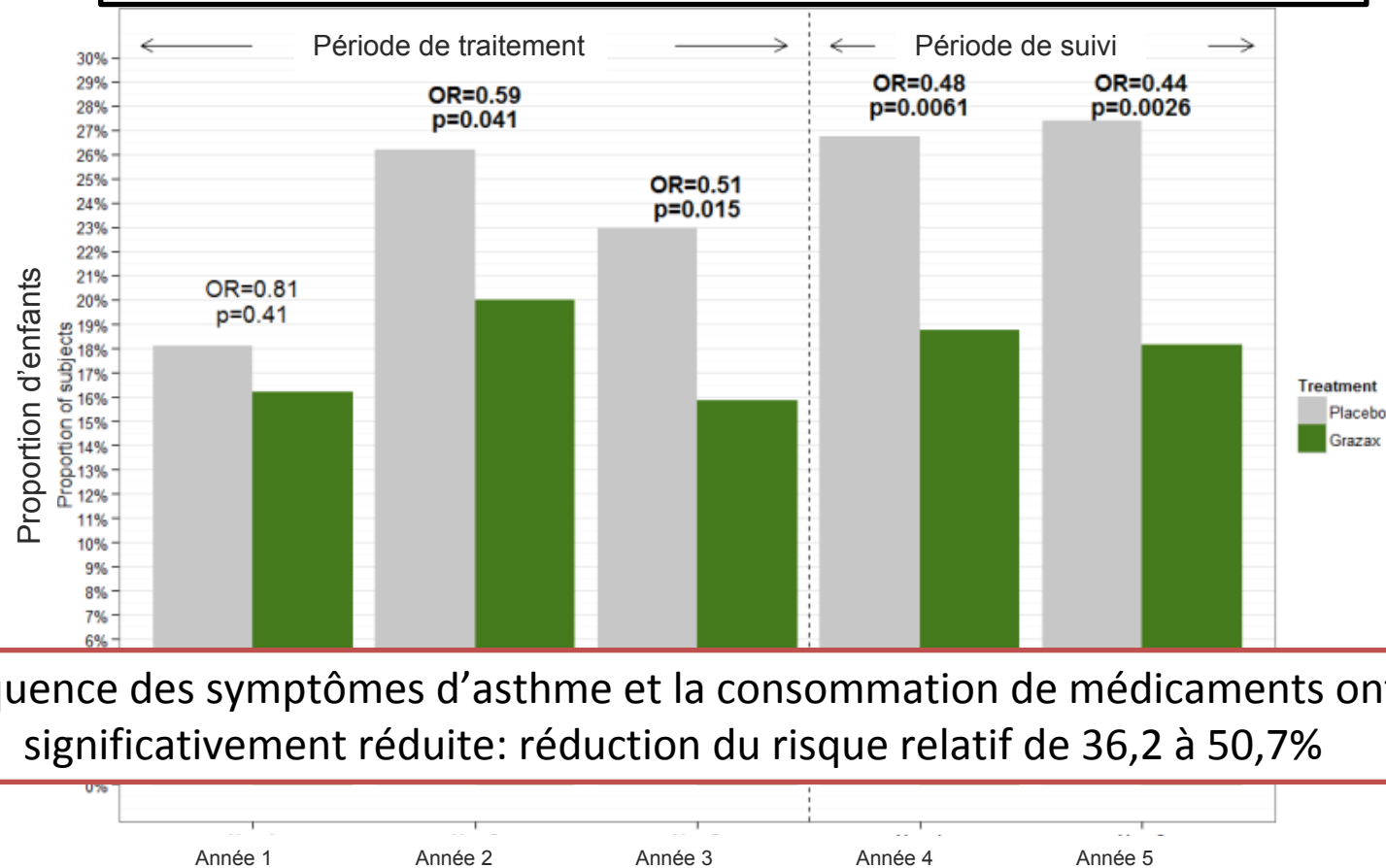
Délai de survenue de l'asthme

Analyse	Comparaison	RR	IC 95%	<i>p</i>
Asthme diagnostiqué par la présence d'une réversibilité	Phléole vs. placebo	0.90	[0.57; 1.43]	0.667

Non significatif sur le
critère principal

Immunothérapie allergénique: Etude GAP

Symptômes d'asthme ou médicaments pour l'asthme



La fréquence des symptômes d'asthme et la consommation de médicaments ont été significativement réduite: réduction du risque relatif de 36,2 à 50,7%

Immunothérapie allergénique: Etude GAP

TABLE E2. Prevention of asthma symptoms and asthma medication use in children, analyzed by NNT

<i>Post hoc defined endpoints: NNT* during the 2-year follow-up period</i>									
	Age at randomization (y)								Mean age (8.6)
	5	6	7	8	9	10	11	12	
NNT,* asthma symptoms† (subjects)	10	10	11	11	12	13	14	15	12
NNT,* asthma medication‡ use (subjects)	7	7	8	10	11	14	17	21	11
NNT,* asthma symptoms,† and asthma medication‡ use (subjects)	6	7	8	9	11	13	16	20	10

*NNT: $(1/[\text{predicted probability placebo} - \text{predicted probability Grazax}])$. The predicted probability is derived from a generalized estimation equation model.

†Asthma symptoms: any episodes of wheeze, cough for 10 consecutive days, shortness of breath, or chest tightness.

‡Asthma medication: β_2 -agonists, systemic corticosteroid, inhaled corticosteroids, leukotriene receptor antagonists, long-acting β_2 -agonist, sustained-release theophylline, and cromolyn sodium.

le nombre de patients à traiter augmentait avec l'âge, indiquant que plus les enfants étaient jeunes, plus le bénéfice du traitement était élevé

Immunothérapie allergénique: Etude GAP

1

Pas de différence entre ITA Phléole et le placebo pour le délai d'apparition de l'asthme caractérisé par la mise en évidence d'une réversibilité

2

L'ITA Phléole prévient l'apparition des symptômes d'asthme :

- Diminution significative en fin d'étude de la proportion d'enfants avec des symptômes d'asthme **ou** utilisant des médicaments pour l'asthme.
- L'effet du traitement est statistiquement significatif à partir de la 2^{ème} année. Il augmente avec le temps
- Diminution significative de patients avec des symptômes d'asthme **ET** prise de médicaments anti-asthmiques durant les 2 années post traitement.

Etudes de prévention secondaire de l'asthme par l'ITA: des données en vraie vie encourageantes: bases de données des bénéficiaires de l'assurance maladie allemande (ITA SC)

TABLE IV. Results of multivariate regression analysis: RRs of asthma in patients with AR

Exposure variable (reference)	Multivariate analysis (adjusted for age, sex, health care use because of AR, and prescribed antihistamines)		
	RR	95% CI	P value
Male sex (female)	1.09	0.99-1.20	.07
Age (per y)	0.98	0.97-0.98	<10 ⁻¹⁷
Prescriptions of antihistamines (none)			
First quartile	2.85	2.43-3.34	<10 ⁻¹⁷
Second quartile	1.99	1.74-2.28	<10 ⁻¹⁷
Third quartile	2.21	1.92-2.55	<10 ⁻¹⁷
Fourth quartile	2.26	1.95-2.63	<10 ⁻¹⁷
Health care use because of AR (first quartile)			
Second quartile	1.31	1.12-1.54	.00088
Third quartile	1.77	1.53-2.04	<10 ⁻¹⁷
Fourth quartile	1.83	1.57-2.15	<10 ⁻¹⁷
Exposure to AIT in 2006 (not exposed)	0.60	0.42-0.84	.003
Route of administration of SIT (no AIT)			
SCIT	0.57	0.38-0.84	.005
SLIT drops	0.43	0.14-1.33	.14
Combinations	1.22	0.52-2.90	.65
Kind of allergen of AIT (no AIT)			
Seasonal	0.54	0.33-0.90	.02
Perennial	0.49	0.25-0.98	.04
Combinations	0.88	0.47-1.63	.68
Preparation of AIT (no AIT)			
Modified allergens (allergoids)	0.59	0.32-1.09	.09
Native allergens	0.22	0.02-0.68	.009
Combinations	0.90	0.48-1.66	.73
Not classified	0.73	0.39-1.35	.31
Duration of AIT (no AIT)			
<3 y	0.62	0.39-0.98	.04
≥3 y	0.57	0.34-0.94	.03

-118.754 patients porteurs de RA mais sans asthme en 2005
 -2432 ITA (SC) en 2006
 -RR asthme de 2007 à 2012

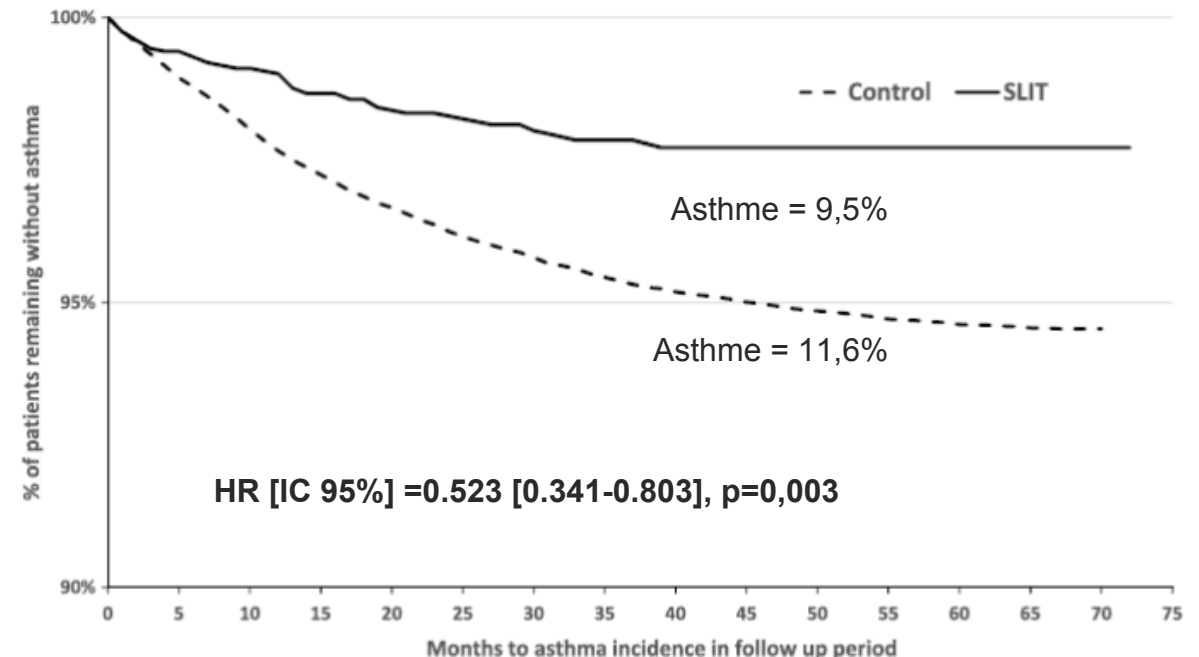
Schmitt et al J Allergy Clin Immunol 2015;136:1511-6

L'utilisation d'ITA SC diminue de 40 % le risque d'asthme

L'effet est similaire que l'ITA soit contre un pollen ou un allergène perannuel

ITA sublinguale (comprimés graminées) et prévention de l'asthme en population générale et en vraie vie (données de l'assurance maladie allemande)

- Etude en vraie vie : Allemagne
- Données assurance maladie
 - 2 851 patients : Rhinite allergique sans asthme
 - ITA comprimé graminée
 - Au moins 2 saisons (5 graminées : n = 1466 ; Phéole : n = 1385)
 - 71 275 contrôles : Rhinite allergique sans asthme et sans ITA
 - Suivi au moins 2 ans après arrêt ITA



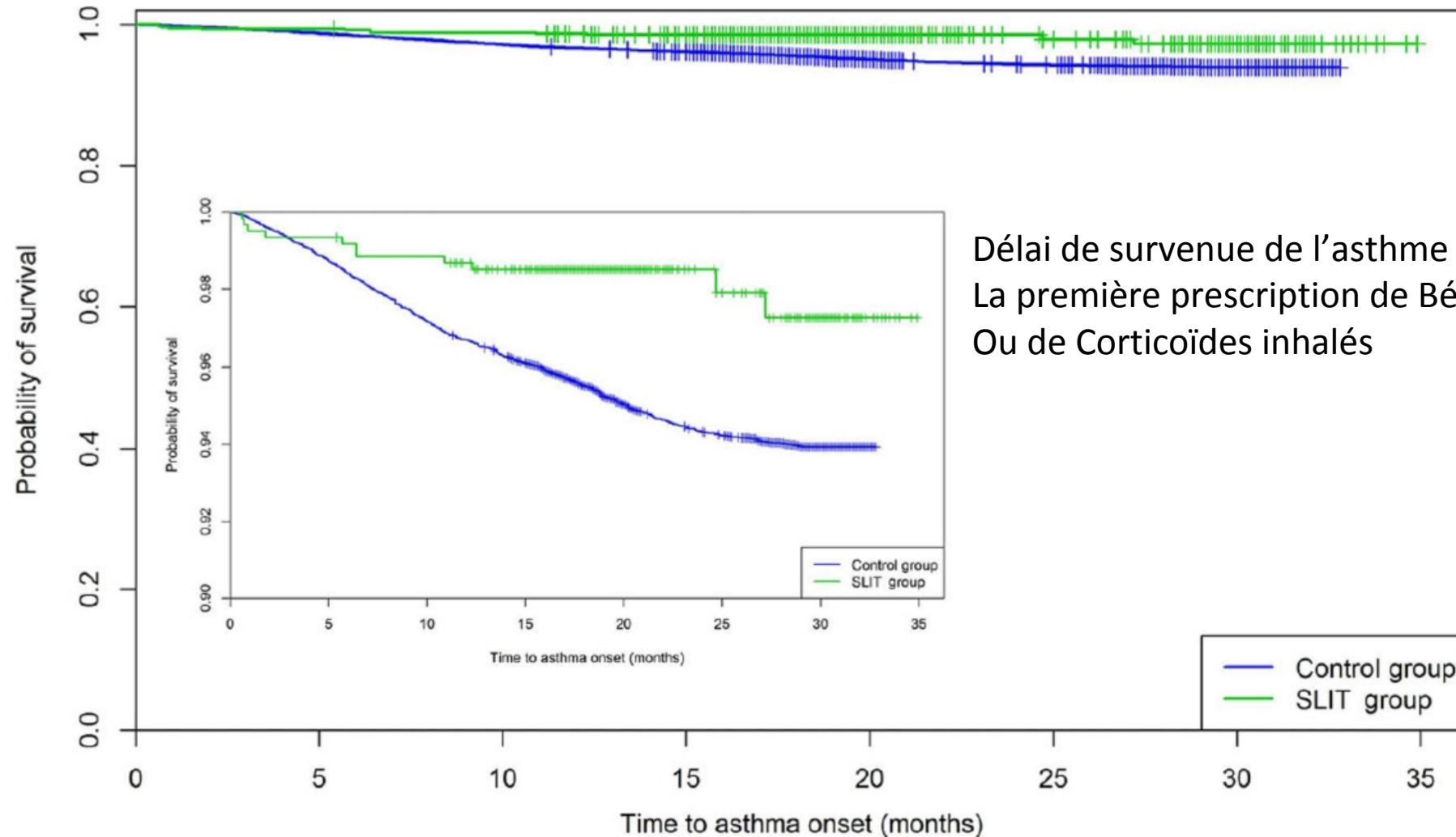
Immunotherapy with grass pollen tablets reduces medication dispensing for allergic rhinitis and asthma: A retrospective database study in France

Allergy 2019

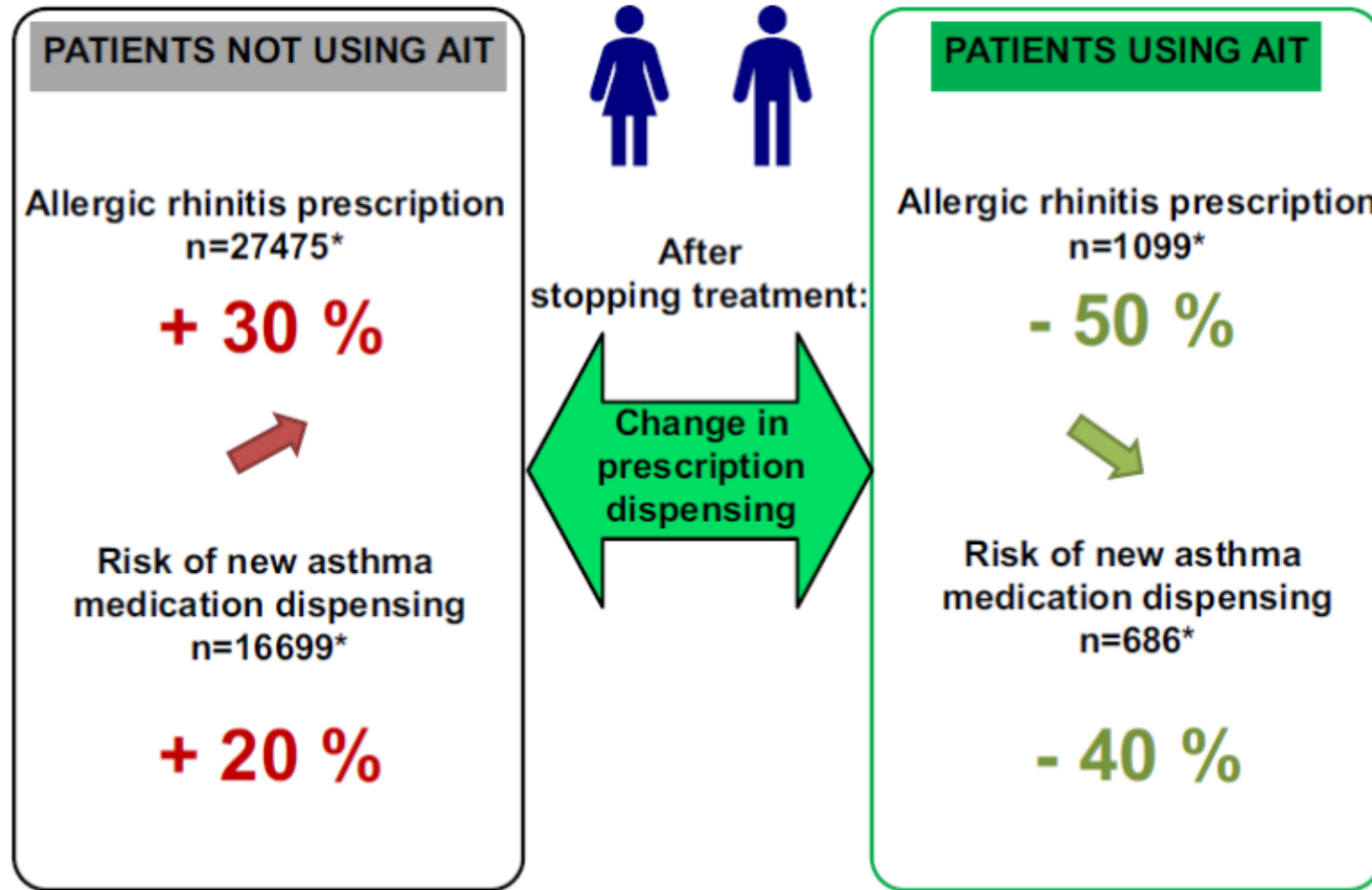
Philippe Devillier¹  | Mathieu Molimard² | Xavier Ansolabehere³ |
Isabelle Bardoulat³ | Nicolas Coulombel³ | Frédérique Maurel³ | Philippe Le Jeune³ |
Pascal Demoly^{4,5}

- Base de données française de prescription en officine (Mars 2012-Décembre 2016)
- 1099 patients ayant reçu une ITA comprimés graminées pour rhinite (absence de traitement anti-asthmatique initialement) pendant au moins 2 saisons polliniques
- 27475 sujets contrôles: traitement de la rhinite allergique sans ITA et sans traitement de l'asthme à l'inclusion
- Evolution des traitements à 2 ans de l'arrêt de l'ITA

ITA sublinguale (comprimés graminées) et prévention de l'asthme en population générale et en vraie vie en France



ITA sublinguale (comprimés graminées) et prévention de l'asthme en population générale et en vraie vie en France



Comment modifier l'histoire naturelle de l'allergie ?

De la rhinite à l'asthme

- La rhinite allergique est un marqueur (facteur ?) de risque d'asthme important (cf la saga ARIA)
- La corticothérapie endonasale de la rhinite pourrait diminuer le risque d'apparition de l'asthme
- L'impact du traitement pharmacologique de la rhinite sur le contrôle de l'asthme reste controversé chez les patients ayant un asthme persistant nécessitant un traitement de fond de l'asthme
- Le niveau de preuve de l'efficacité de l'ITA sublinguale comprimé dans la prévention de l'asthme augmente (pour les graminées)