



FMTS



# Maladies allergiques: de l'éviction aux biotherapies

*Comment prendre en charge une pathologie qui touche 30% des français*

**Frédéric de Blay**

**Pneumologie, allergologie et pathologie respiratoire de l'environnement**

**Pôle de Pathologie Thoracique**

**Hôpitaux Universitaires de Strasbourg**

**EA 3072 - Fédération Médecine Translationnelle**

**Fédération Hospitalo-universitaire : OMICARE**

**Université de Strasbourg**

**Président de la Fédération Française d'Allergologie**

# Liens d'intérêt

- ALK, Boehringer, GSK, MEDA pharma, Novartis, Sanofi, Stallergènes Labs (expert)
- ALK, Astra-Zeneca, Chiesi, GSK, Novartis, Regeneron, Sanofi, Stallergènes Labs (Etudes cliniques)
- Alyatec : intérêts financiers

# Le constat

---

- ◆ **30% des français sont allergiques :**
  - **Pathologie de gravité variable**
  - **Modèle de médecine individuelle**
  - **Les mesures thérapeutiques multiples :**
    - ✓ **L'éviction allergénique : dimension environnementale**
    - ✓ **L'immunothérapie : dimension immunologique IgE**
    - ✓ **Les biothérapies : dimension physiopathologique complexe**
  
- ◆ **Comment organiser les soins face à cet afflux ?**
  - **L'allergologie est une spécialité**
  - **Les différents niveaux de prise en charge**

---

# L'éviction

# L'éviction: Les CMEI

Table 2. Frequency of each measure advised in the two groups (%)

Measure	Group A (n = 187)	Group B* (n = 191)	P
Encasing mattresses	79.6	99.4	0.06
Encasing pillows	37.9	34	0.4
Encasing duvets	37.9	31.9	0.22
Washing pillows	62	94.2	10 <sup>-4</sup>
Washing duvets	63.1	94.7	10 <sup>-4</sup>
Changing pillows	3.2	9	0.01
Changing duvets	3.2	6.2	0.16
Changing mattresses	3.2	6.8	0.11
Changing mattress bases	18.7	30.8	0.007
Removing carpets	26.2	30.3	0.37
Treating carpets	40.6	48.1	0.14
Washing stuffed animals	44.9	45	0.98
Removing double curtains	24	31.9	0.09
Removing wall fabric	17.1	20.9	0.34

\* These values are the sum of the frequency of advice from allergists alone and that from allergists plus the MIEC and MIEC alone.

Table 4. Initial and final levels of group 1 mite allergens (µg/g)

	Group A levels (mean (SEM))		Group B levels (mean (SEM))	
	Initial	Final	Initial	Final
Mattresses	67.7 (24.8)	46.3 (14.75)*	44.9 (5.9)§	20.5 (2.8)*
Mattress bases	107 (26.3)	106.5 (25.2)	83.8 (6.1)§	22.9 (4.2)†
Floors	14.5 (0.4)	12.2 (0.7)‡	15.8 (0.3)§	6.3 (0.2)

\* Difference between initial and final dust-mite allergen levels in group A or in group B ( $P = 10^{-5}$ ).

† Difference in dust mite allergen levels between group A and B of upholstered mattress bases ( $P = 10^{-5}$ ).

‡ No significant difference between initial and final levels in group A and significant in group B ( $P = 10^{-3}$ ).

§ No significant difference was found between initial mite allergen levels between group A and B in mattresses, mattress bases and floors.

# L'éviction : les études cliniques

---

## ◆ Preuve du concept :

- ✓ Carter M. et al, JACI 2001

## ● Pivot :

- ✓ Morgan W. et al, NEJM 2004

## ● Confirmatoires :

- ✓ Krieger J. et al, Am J. Public Health, 2005

- ✓ Eggleston P. et al, Ann Allergy Asth Imm, 2005

- ✓ Murray et al, AJRCCM, 2017

## ● Post-marketing :

- ✓ En ouvert

Toutes portent sur les enfants asthmatiques

# Prévention tertiaire et France et aux USA

---

## ◆ Les études cliniques :

### ● « post-marketing » :

- ✓ **France : 4940 patients, dont 3 études en ouvert publiées :**
  - ***Marseille : Speyer et al., Revue, française d'allergologie 49 (2009) 577-581***
  - ***Nice : Montaudié-Dumas et al., Arch Pediatr. 2013 Dec;20(12):1288-95***
  - ***Bourgogne : Vagner et al., Rev Mal Respir. 2013 Nov;30(9):764-73***
  
- ✓ **USA : N'Guyen, J Asthma, 2011**

# Eviction globale

---

## ◆ Parmi 20 études :

- Réduction de 21 jours avec symptômes par an
- Réduction de jours de classe manquée de 12,3/an  
[ext : 3.4 à 31.2]
- Réduction des visites aux urgences pour asthme 0,57/an  
[ext : 0.33 à 1.71]



# Eviction

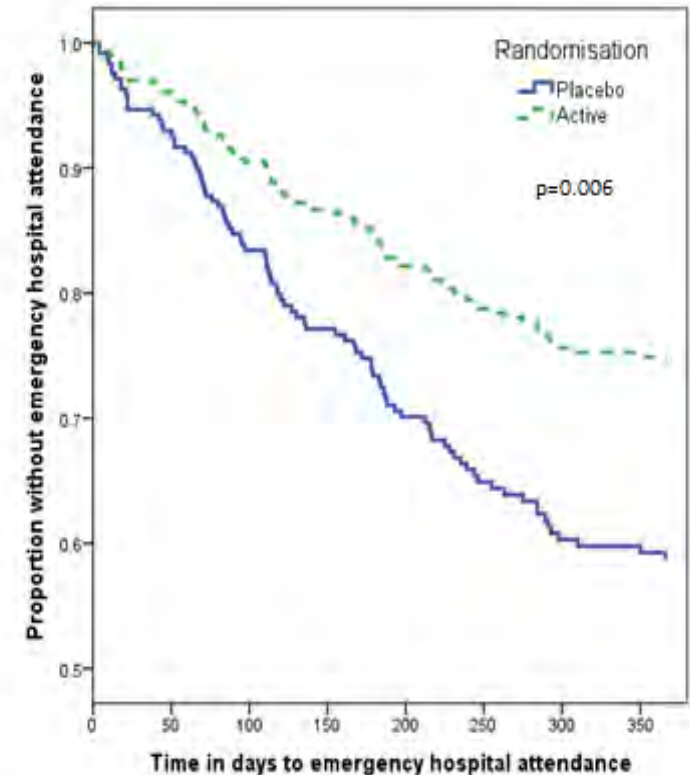
---

- ◆ **Enfants (5 - 17 ans)**
- ◆ **n : 434, âge moyen : 7 ans**
- ◆ **Asthmatiques allergiques aux acariens**
  
- ◆ **Objectif principal :**
  - **Effet de la mise en place d'une house anti-acariens sur le nombre des exacerbations sévères d'asthme nécessitant une hospitalisation ou une visite aux urgences et administration de corticoïdes**

# Eviction

- ◆ Délai d'apparition de la première exacerbation nécessitant une hospitalisation était augmenté ( $p < 0.004$ )
- ◆ Le risqué d'être hospitalisé était diminué de 45% (HR : 0.55 [0.36-0.85],  $p = 0.006$ )

Figure 3.



Number at risk	0	50	100	150	200	250	300	350
Placebo	136	119	105	94	89	77	71	70
Active	136	129	121	112	102	91	88	88

# Eviction globale

---

- ◆ **Enfin pris en charge aux USA**
- ◆ **Dans le guide NAEPP (National Asthma Education and Prevention Program) :**
  - **« to reduce exposure to allergens and pollutants or irritants to which they are sensitive »**
  - **« endorse an individually-tailored, multi-faceted approach to reducing relevant exposures »**

---

# L'immunothérapie

# Patients : critères principaux de sélection

---

- ◆ 18-65 ans
- ◆ Asthme allergique aux acariens  $\geq 1$  an
- ◆ Présence d'une RA aux acariens  $\geq 1$  an
- ◆ Obstruction réversible documentée
- ◆ Utilisation des CSI correspondant aux paliers 2 à 4 du guideline **GINA**
  - Dose des CSI : **400-1200  $\mu\text{g}/\text{jour}$**  équivalent budésonide
- ◆ Test de contrôle de l'asthme correspondant à un asthme partiellement contrôlé à la randomisation : **score ACQ 1.0-1.5**
- ◆ **VEMS  $\geq 70\%$  de la valeur théorique**
- ◆ **Pas d'exacerbation sévère ayant entraîné une hospitalisation  $\geq 12$  heures dans les 3 mois précédents**

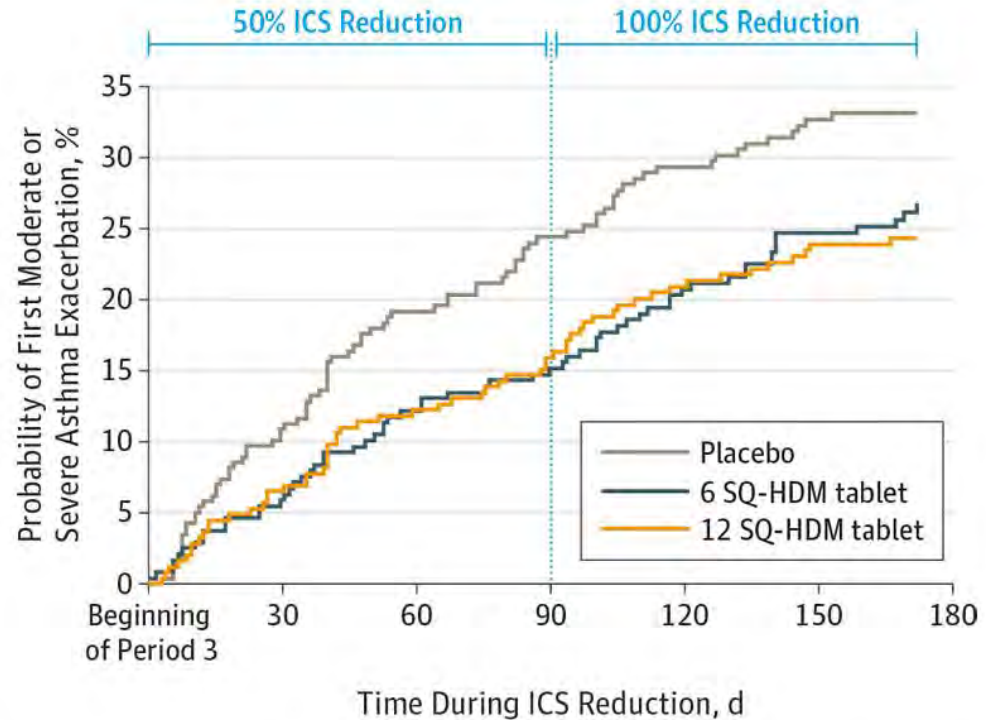
# Résultats – Critère principal

## ◆ Délai d'apparition de la 1ère exacerbation modérée ou sévère d'asthme

Hazard Ratio (% risk reduction)\*

**12 SQ-HDM: 0.66 (34%), p=0.017**

**6 SQ-HDM : 0.69 (31%), p=0.028**



No. at risk	Beginning of Period 3	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	189	180	121

\* Résultats population FAS avec observations

---

# Comment progresser ?

# Médecine individuelle et environnementale

## ◆ Médecine individuelle

### ◆ Chez l'enfant

- 6 – 12 ans
- 3 groupes

#### Groupe 1 : (103)

**Asthme avec exacerbations sévères et des allergies multiples**

- Sensibilisation aux pneumallergènes
- Allergies alimentaires
- Eosinophiles

#### Groupe 2 : (72)

**Asthme et obstruction bronchique**

- Plus gros
- ↘ VEMS
- Plus de neutrophiles

#### Groupe 3 : (140)

**Asthme léger**

- Moins de sensibilisation
- Asthme contrôlés par des corticoïdes inhalés



# rôle de l'environnement domestique

Table II: Patients characteristics according to domestic environment

Symptoms	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Total	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Subjects	55	86	174	315	
Men	26 (47.3)	48 (55.8)	87 (50)	161	0.54
mean age, y	25.7	26.5	26.5	26.4	0.95
Asthma	18 (32.7)	69 (80.2)	150 (86.2)	237 (75.2)	0.0005
Asthma Step 1*	9 (16.3)	7 (8.1)	23 (13.2)	39 (12.4)	
Asthma Step 2*	5 (9.1)	8 (9.3)	24 (13.8)	37 (11.7)	
Asthma Step 3*	3 (5.4)	23 (26.7)	26 (14.9)	52 (16.5)	
Asthma Step 4*	1 (1.8)	30 (34.9)	71 (40.8)	102 (32.4)	
Asthma Step 5*	0 (0)	1 (1.2)	6 (3.4)	7 (2.2)	
Rhinitis	55 (100)	62 (72.1%)	72 (41.4%)	174 (55%)	0.0005
Polysensitization	20 (36.4)	52 (60.5%)	94 (54%)	166 (52%)	0.02

\* According to GINA Guidelines 2016

# Rôle de l'environnement domestique

Table IV: Results of cluster analysis according to indoor pollutants

Pollutant	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	total	p
	n (%)	n (%)	n (%)		
Cockroach	0 (0)	0 (0)	10 (5.8)	10 (3.2)	0.01
Rodents	0 (0)	13 (15.1)	22 (12.6)	35 (11.1)	0.004
Pets	6 (10.9)	45 (52.3)	57 (32.8)	108 (34.3)	0.0005
Stuffed animals	6 (10.9)	28 (32.6)	30 (17.2)	64 (20.3)	0.003
Carpet	49 (89.1)	70 (81.4)	157 (90.2)	276 (87.6)	0.12
Plants	23 (41.8)	57 (66.3)	71 (40.8)	151 (47.9)	0.0005
Indoor perfume	4 (7.3)	7 (8.1)	31 (17.8)	42 (13.3)	0.04
Essential oil	3 (5.4)	18 (20.9)	7 (4)	28 (8.9)	0.0005
Candles	7 (12.7)	16 (18.6)	26 (14.9)	49 (15.6)	0.63
Cleaning products	0 (0)	1 (1.2)	14 (8.1)	15 (4.8)	0.009
Current smoker	3 (5.4)	0 (0)	20 (11.5)	23 (7.3)	0.0015
Passive smoker	8 (14.6)	11 (12.8)	58 (33.3)	77 (24.4)	0.001
Insecticides	0 (0)	1 (1.2)	14 (8.1)	15 (4.8)	0.008
Painting house work	12 (21.8)	26 (30.2)	38 (21.8)	76 (24.1)	0.29
New furniture	1 (1.8)	7 (8.1)	17 (9.8)	25 (7.9)	0.14
Mold	3 (5.4)	12 (13.9)	14 (8.1)	29 (9.2)	0.21
Dog	3 (5.4)	17 (19.8)	40 (23)	60 (19.1)	0.0095
Cat	7 (12.7)	23 (26.7)	48 (27.6)	78 (24.8)	0.07
Pollen	0 (0)	2 (2.3)	13 (7.5)	15 (4.8)	0.03

## EXPOSURE CHAMBER

- Controlled environment : ISO 8
- 65 m<sup>2</sup>
- 20 subjects simultaneously



## TECHNICAL MONITORING

- 10 Particles counters
- Glass fiber filters for allergen dosing with ELISA
- Metrology

---

# Comment organiser la prise en charge ?

# Répartition des allergologues

Tableau 1  
Nombre de médecins allergologues en France par région en 2018.

Région	Nombre d'habitants en 2015 (effectifs en milliers)	Nombre de CHU	Nombre de médecins pratiquant l'allergologie (2018)	Ratio nombre d'allergologues (2018) / nb d'habitants en milliers (2015)
Auvergne-Rhône-Alpes	7878	4	118	1/66 762
Bretagne	4659	2	43	1/108 349
Bourgogne Franche-Comté	2821	2	51	1/55 314
Centre Val de Loire	2578	1(+1)	26	1/99 154
Corse	327	0	5	0
Grand-Est	5559	3(+1)	124	1/44 831
Hauts de France	6010	2	67	1/89 701
Île-de-France	12082	1	198	1/61 020
Normandie	3339	2	32	1/104 344
Nouvelle Aquitaine	5911	3	83	1/71 217
Occitanie	5774	3	116	1/49 776
Pays de la Loire	3718	2	50	1/74 360
Provence-Alpes-Côte d'Azur	5008	2	101	1/49 584
Dom-Tom	2755	3	19	1/145 000
Total France	68419	30(+2)	1033	1/66 233

# Comment s'organiser ?

---

## ◆ Médecins :

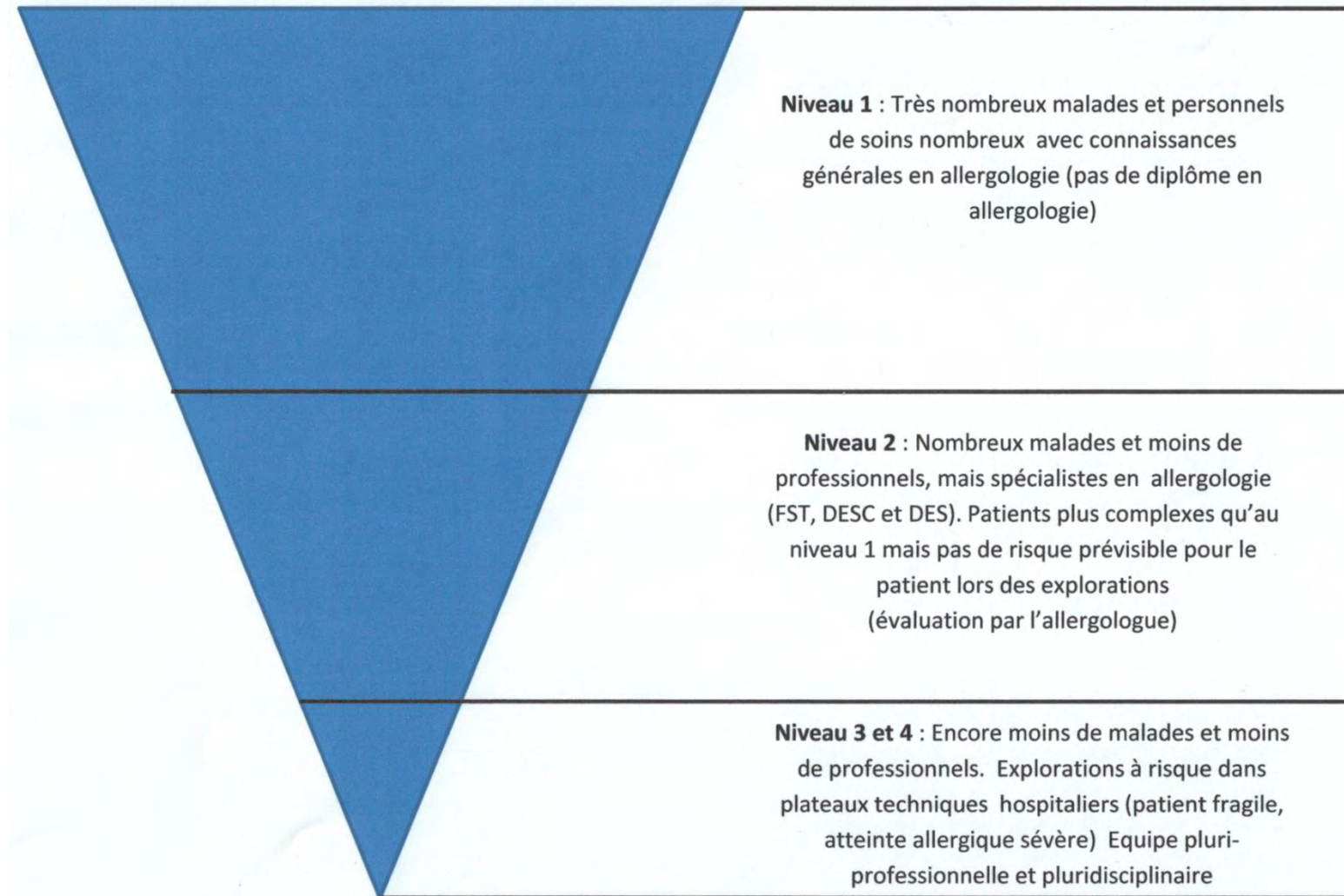
- L'allergologie est une spécialité depuis décembre 2016
  - ✓ J.O. n°0302 du 29,12,2016

## ◆ Organisation de la prise en charge :

- Réunions avec la DGS et la DGOS

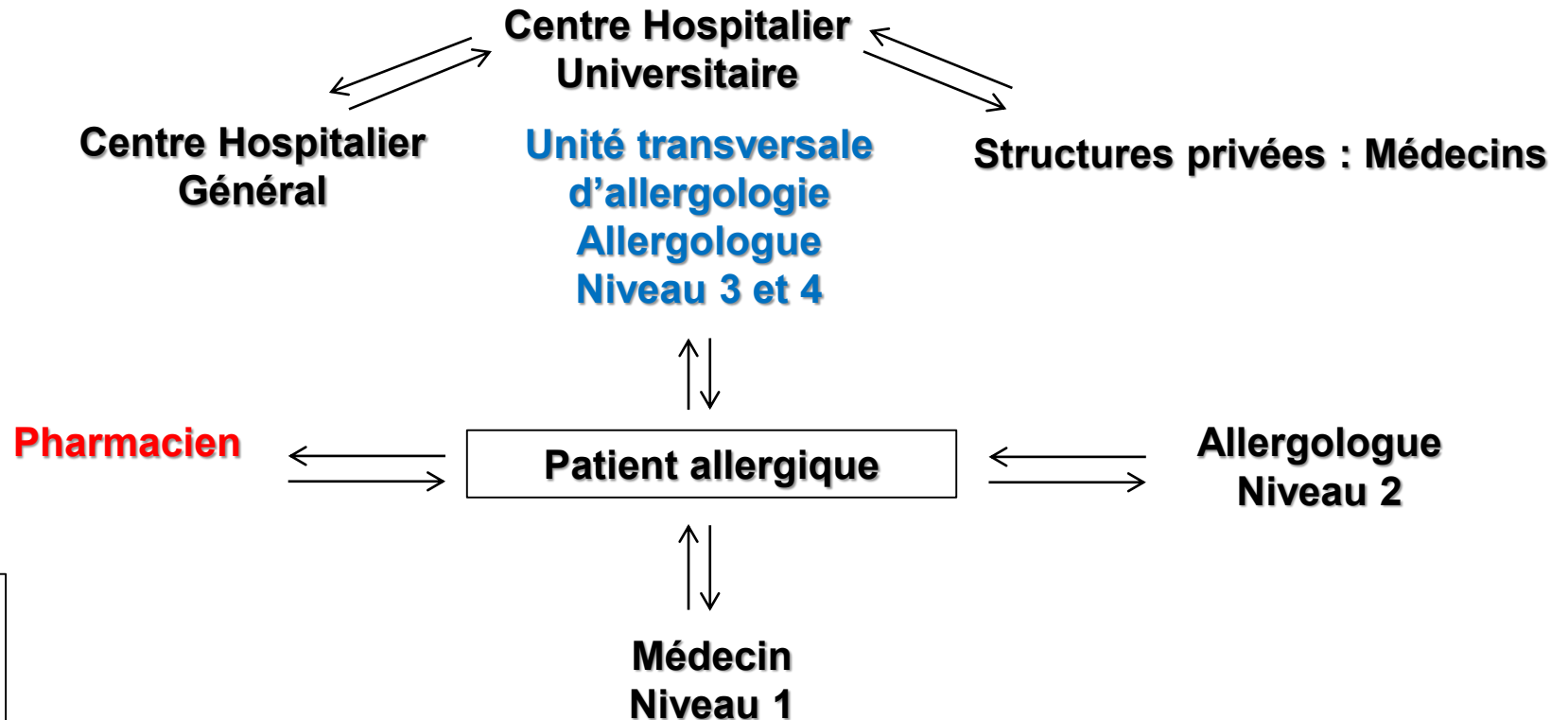
# Comment s'organiser?

---



# Comment s'organiser?

GHT : Groupement Hospitalier de territoire



## Réseaux :

- Infirmier
- CMEI
- Diététicien
- Psychologue



# Conclusion

---

- ◆ **Depuis l'avènement des corticoides inhalés, les progrès thérapeutiques concernant l'asthme et les maladies allergiques ont été très importants lors des 35 dernières années.**
- ◆ **L'allergie est par définition une maladie qui nécessite une médecine personnalisée.**
- ◆ **L'allergie est une maladie environnementale**
- ◆ **Ces deux dimensions doivent être prises en compte dans l'organisation des soins mais aussi la prévention et le traitement des allergies.**

# merci

## Pneumologie, allergologie et pathologie respiratoire de l'environnement

### Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

N. Khayat	N. Hutt	C. Delmas
E. Elchehaded	C. Lutz	R. Stenger
J.J. Braun	C. Metz-Favre	S. Geny
A. Molard	L. Guénard	A. Purohit
P. Krieger	C. Radu	M. Ott
A. Gherasim	A. Dazy	

### Fédération de Médecine Translationnelle EA 3072; Université de Strasbourg

B. Geny	A.L. Charles
A. Schlagowski	C. Ederlé

### UMR 7199, CNRS, Université de Strasbourg

A. Casset	F. Pons
-----------	---------

### Fédération de Médecine Translationnelle EA 4434 : LabEx -Transplantex, Université de Strasbourg

S. Bahram	B. Uhring-Lambert
-----------	-------------------

### Service de pathologie professionnelle – CHRU Strasbourg

M. Gonzales

### Laboratoire d'immunogénétique et d'allergologie – Centre de Recherche Public de la Santé, Luxembourg

C. Hilger

### Laboratoire d'Épidémiologie et de Santé Publique - Faculté de médecine, Université de Strasbourg

M. Velten

### Cliniques universitaires de mont Godinne, Université Catholique de Louvain

O. Vandenplas

### Allergy Department, Fundación Jiménez Díaz - Madrid

S. Quirce

### Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ) - Madrid

J. Sastre

### Hospital Vall d'Hebron, Universidad Autònoma de Barcelona, Barcelona

X. Munoz

### Hôpital Sacré Cœur – Université de Montréal

C. Lemièrè

A. Cartier

### Department of Public Health, Experimental and Forensic Medicine, University of Pavia, Pavia

G. Moscato

### Occupational Lung Disease Unit, Birmingham Heartlands Hospital, Birmingham

S. Burge

### Department of Occupational and Environmental Medicine, National Heart and Lung Institute, London

P. Cullinan

### Department of Respiratory Medicine, North Manchester General Hospital, Manchester

J. Hoyle

### Department of Occupational Diseases, Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź

J. Walusiak-Skorupa

### Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School

S. Park

### Occupational Medicine Team, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki

H. Suojalehto