

Quoi de neuf en Allergologie en 2018 (JACI)

JAEP – 7 février 2019

*Bénédicte Michaud
Pauline Tallon*

Œsophagite à éosinophiles (EoE)

- * Chez des individus **génétiquement prédisposés** et l'action de **facteurs environnementaux**
 - * Réponse immunitaire à médiation cellulaire **Th2** (éosinophiles, mastocytes cytokines IL-5 et IL-13)
 - * Prévalence énormément augmenté ces 20 dernières années
 - * Liée à l'augmentation de la sensibilisation et surveillance de cette maladie
 - * MAIS facteurs environnementaux probablement impliqués+++

Œsophagite à éosinophiles (EoE)

- * Dans autres maladies atopiques : rôle établi des facteurs environnementaux au début de la vie
 - * → dysbiose puis dérégulation de l'immunité
 - * → changements épigénétiques favorisant la maladie
- * Mais dans l'EoE ?
- * 3 études antérieures mais petits échantillons et biais de selection (Radano & al, J Allergy Clin Immunol Pract 2014 ; Jensen & al, JPediatr Gastroenterol Nutr 2013 ; Slae & al, Digestive Diseases and Sciences 2015)

Jensen & al, JACI 2018

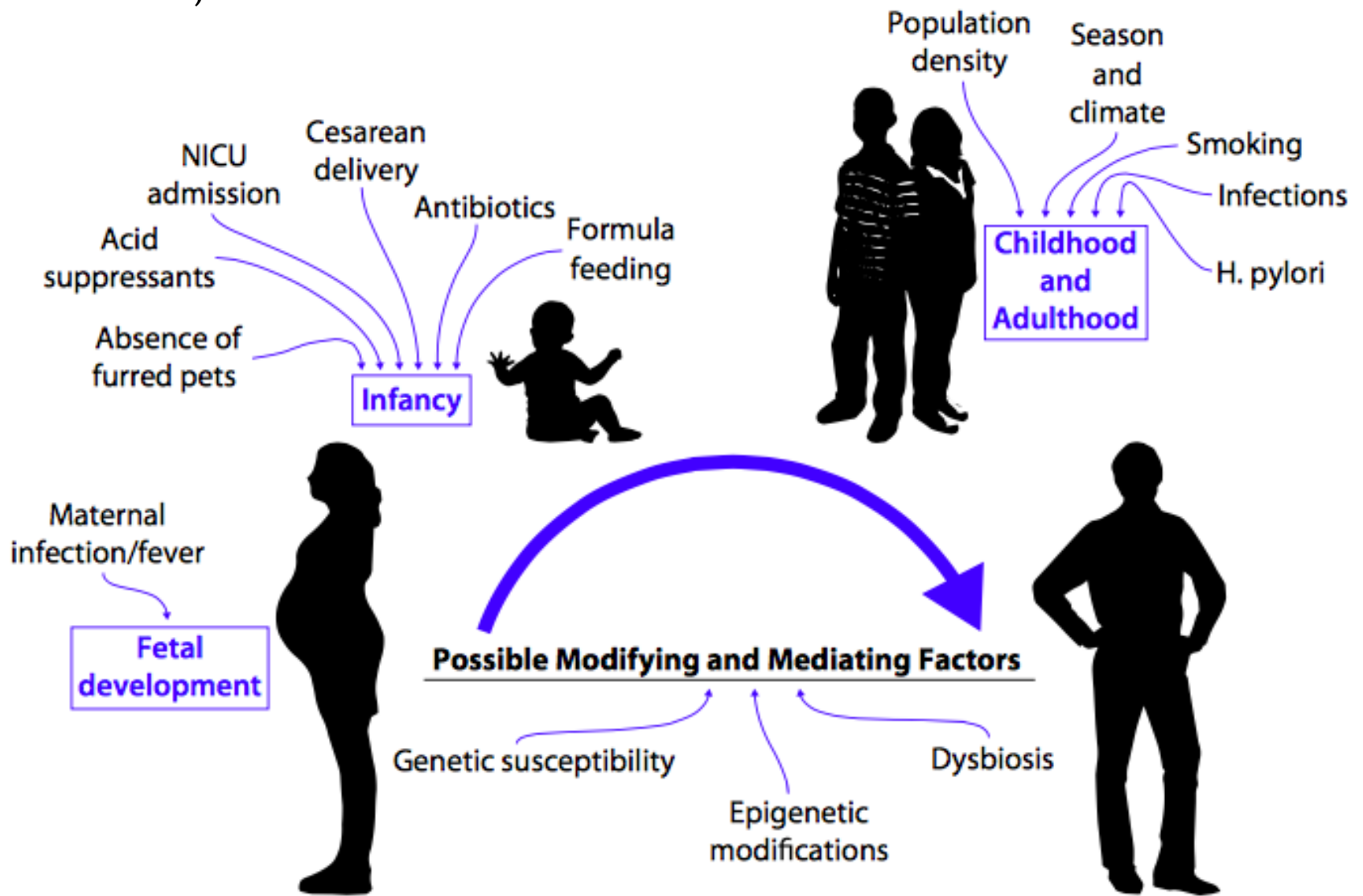
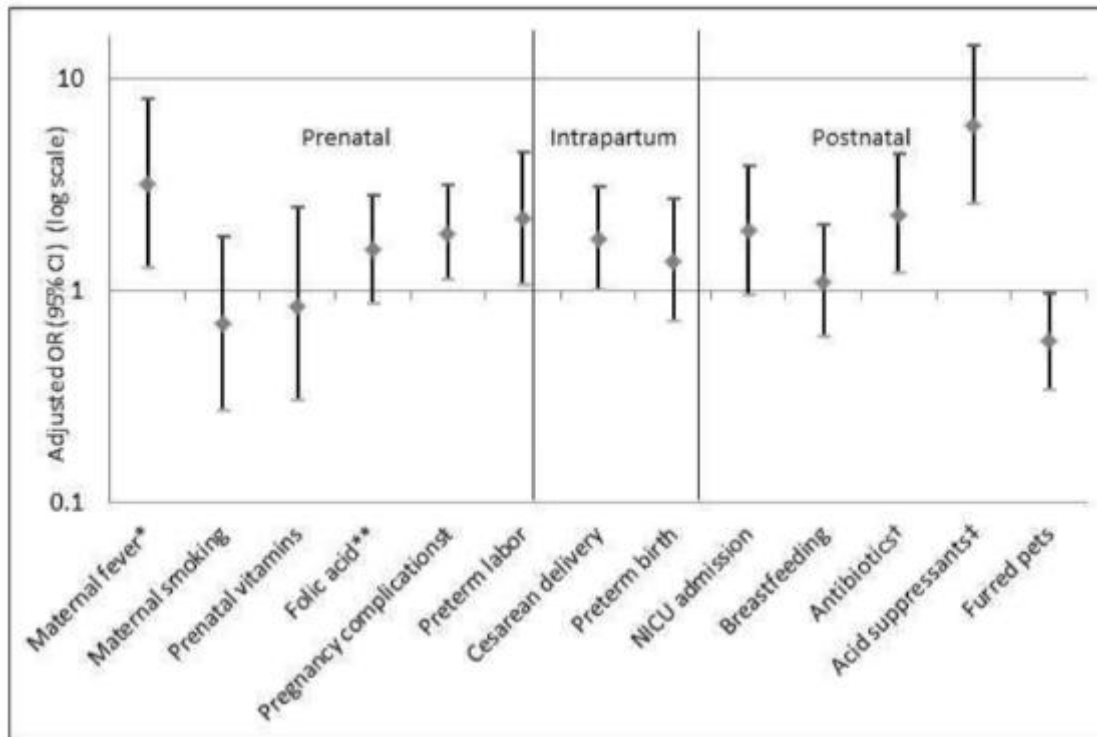


FIG 1. Candidate risk factors for development of EoE. *NICU*, Neonatal intensive care unit.

Facteurs environnementaux

- * Prenatal, intrapartum, and postnatal factors are associated with pediatric eosinophilic esophagitis, Jensen & al, JACI 2018



Fièvre maternelle OR: 3.18

Complications OR: 1.87

Travail prématuré OR: 2.18

Césarienne OR: 1.77

Utilisation d'ATB OR: 2.30

IPP OR: 7.41

Aucun risque lié au
tabagisme maternelle ou
absence de prise vitaminique
ou allaitement

- 
- * Environmental factors and eosinophilic esophagitis
Jensen & al, JACI 2018

- * **MICROBIOME ?**

- * Différences dans le microbiote eosophagien des patients avec EoE/RGO ou sujets sains. Harris & al, PLoS One 2015
- * Sous traitement, les différences semblent s'atténuer
Benitez & al, Microbiome 2015
- * ... mais... temporalité de l'association reste à démontrer
- * Utilisation des probiotiques ? 1 seule étude met en évidence l'effet bénéfique du probiotique Lactococcus lactis NCC 2287 sur l'inflammation de l'œsophage (modèle murin) Holvoet & al, Allergy 2016

* Facteurs de risque infectieux

- * Helicobacter pylori a été inversement associé aux affections atopiques, notamment la rhinite allergique, la dermatite atopique et l'asthme. Taye & al, Clin Exp Allergy 2015
- * Cette même association inverse a également été observée pour l'EoE dans les études (pédiatriques et adultes), avec une réduction du risque d'EoE en présence de H. pylori. Dellon & al, Gastroenterology 2011
- * H pylori polarise davantage vers une réponse immunitaire TH1 et l'absence de H. pylori peut se polariser vers une réponse TH2 mais cette hypothèse n'a pas été testée expérimentalement
Dellon & al, Gastroenterology 2011
- * Une série de cas de 12 patients atteints d'EoE a mis en évidence une forte proportion (83%) d'IgG positives pour Mycoplasma pneumoniae lors de tests sérologiques. Attention, absence de contrôle chez témoin Srivastava & al, JACI 2013

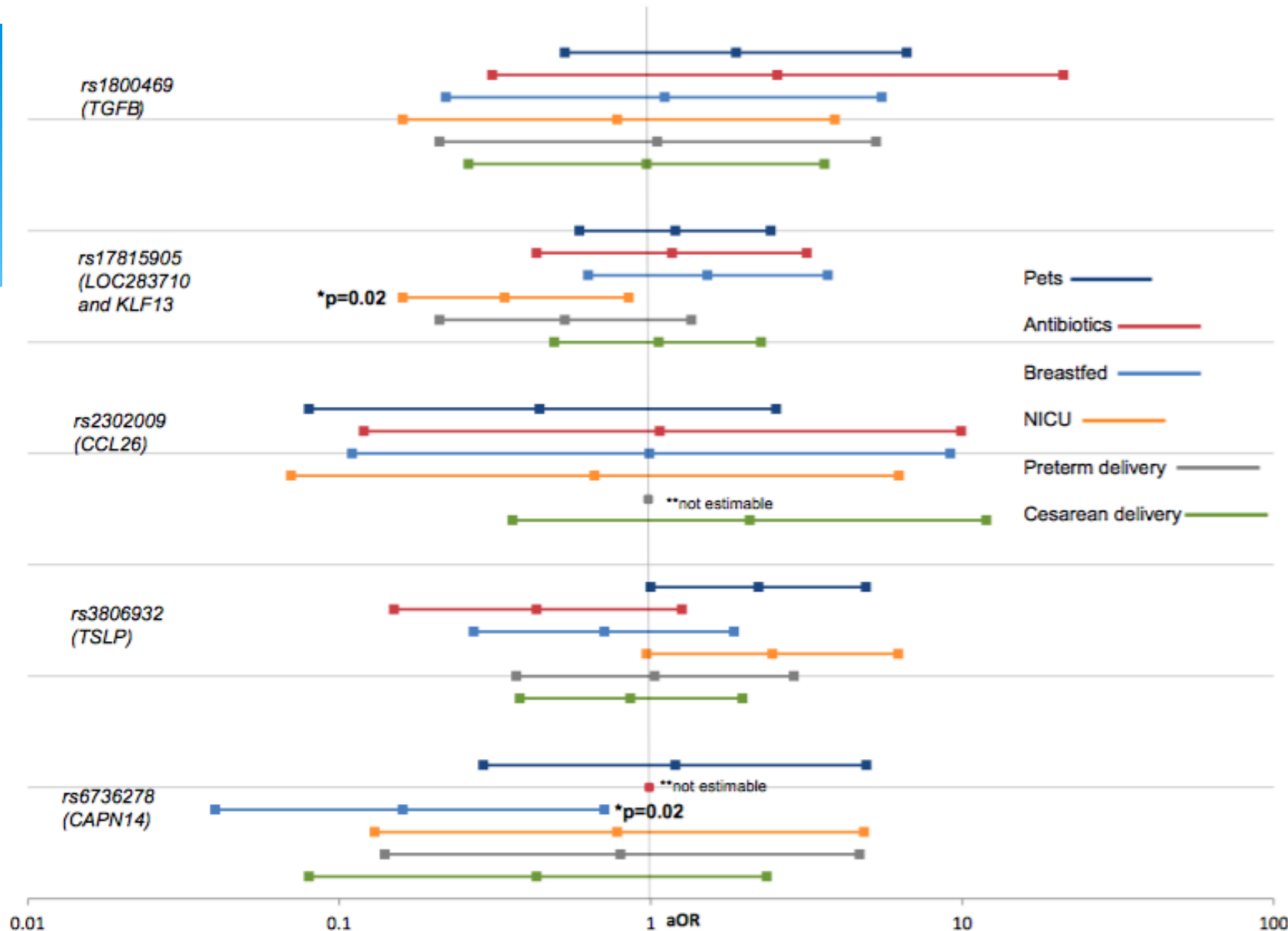


FIG 1. Case-only assessment of gene-environment interaction in patients with EoE. The illustration shows association between exposure and genotype in cases only to assess for gene-environment interaction adjusted for maternal education. *Suggestive associations examined in case-control data assessment of interaction. **Data are too sparse for estimation of association.

Jensen & al,
JACI 2018

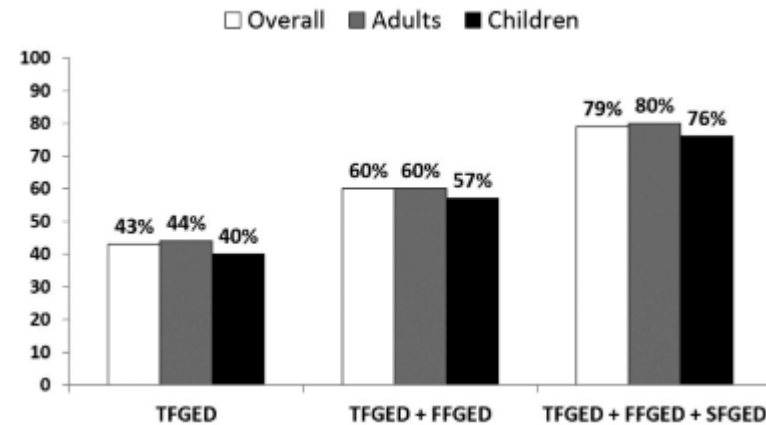
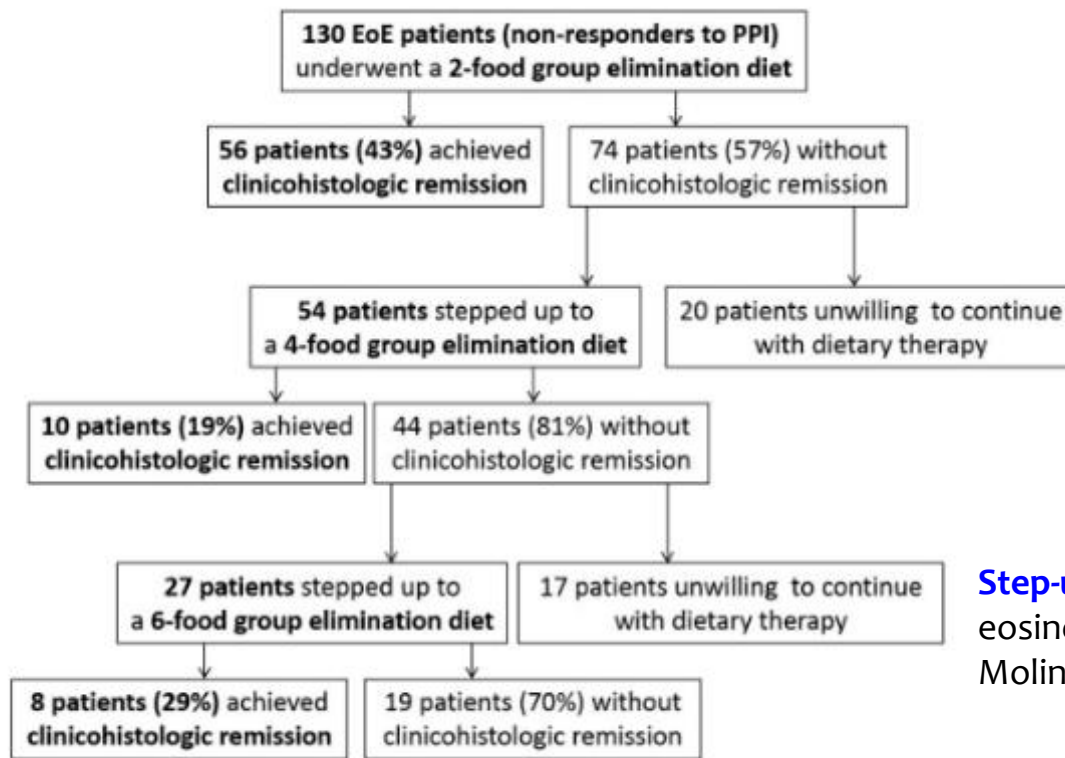
Prise en charge ?

- * Aujourd'hui : CTC locaux, régime d'élimination
- * Pour CTC locaux :
 - * Effets bénéfiques histologiques 40 à 90%
 - * Méconnaissance des effets d'une utilisation à long terme
- * Sous-groupe de patients non répondeurs
- * Nécessité d'une thérapie biologique
- * Parmi nombreux produits évalués : produits ciblant IL-4 et IL-13 sont prometteurs mais d'autres essais doivent être menés++

Biological therapies for eosinophilic gastrointestinal diseases
Wechsler, JACI 2018

- * « Prick-test cutané de l'œsophage » qui avait montré une réaction locale avec obstruction luminale transitoire
- * Prouve capacité de l'œsophage à avoir réaction locale mais innocuité et utilité doivent encore être prouvées

Warners & al,
Gastroenterology.
2017



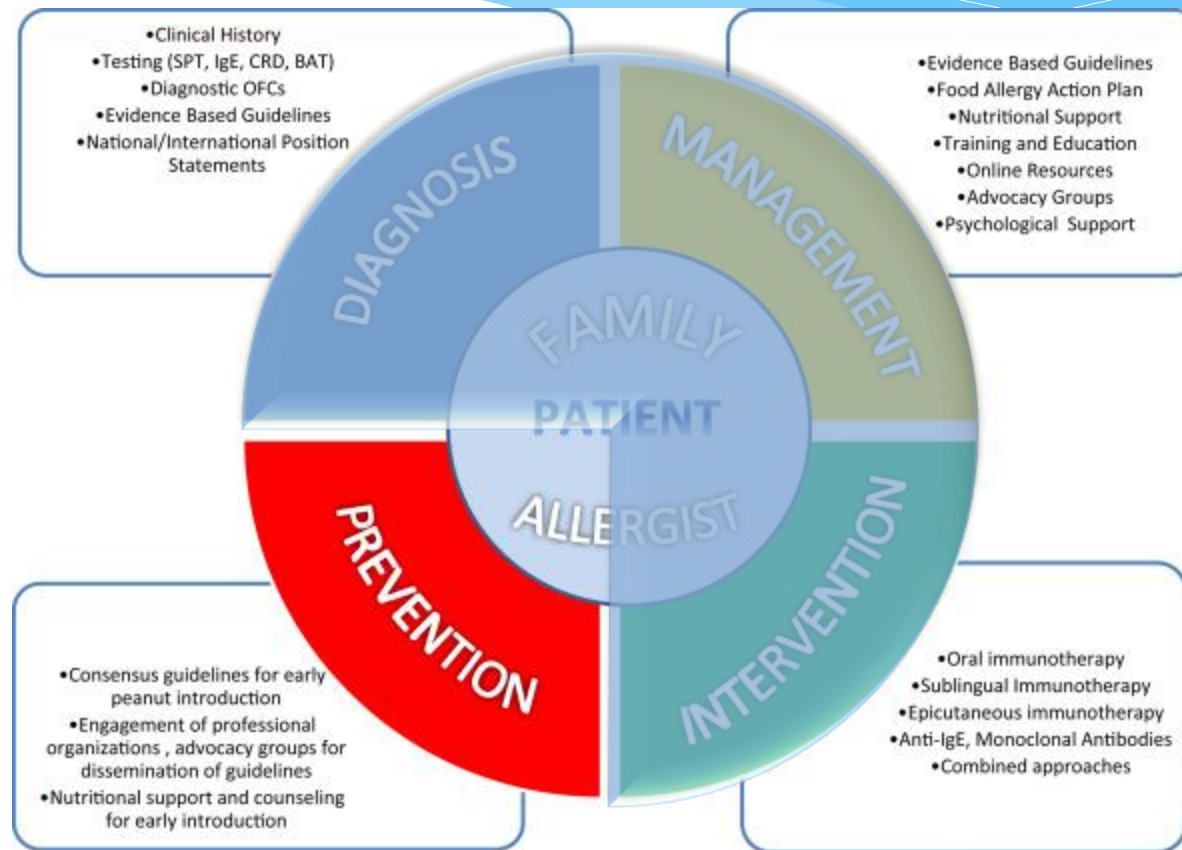
Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: the 2-4-6 Study
Molina, infante, JACI 2018

- * Actuellement : test d'allergie alimentaires sont sous-optimaux pour prédire les déclencheurs alimentaires
- * Meilleur taux d'efficacité avec :
 - * Régime élémentaire (formule d'AA)
 - * 6-FED pendant 6 semaines
- * Mais difficile car niveau élevé de restriction et nécessité de fibroscopies répétées

Allergie alimentaire, Quoi de neuf en 2018?

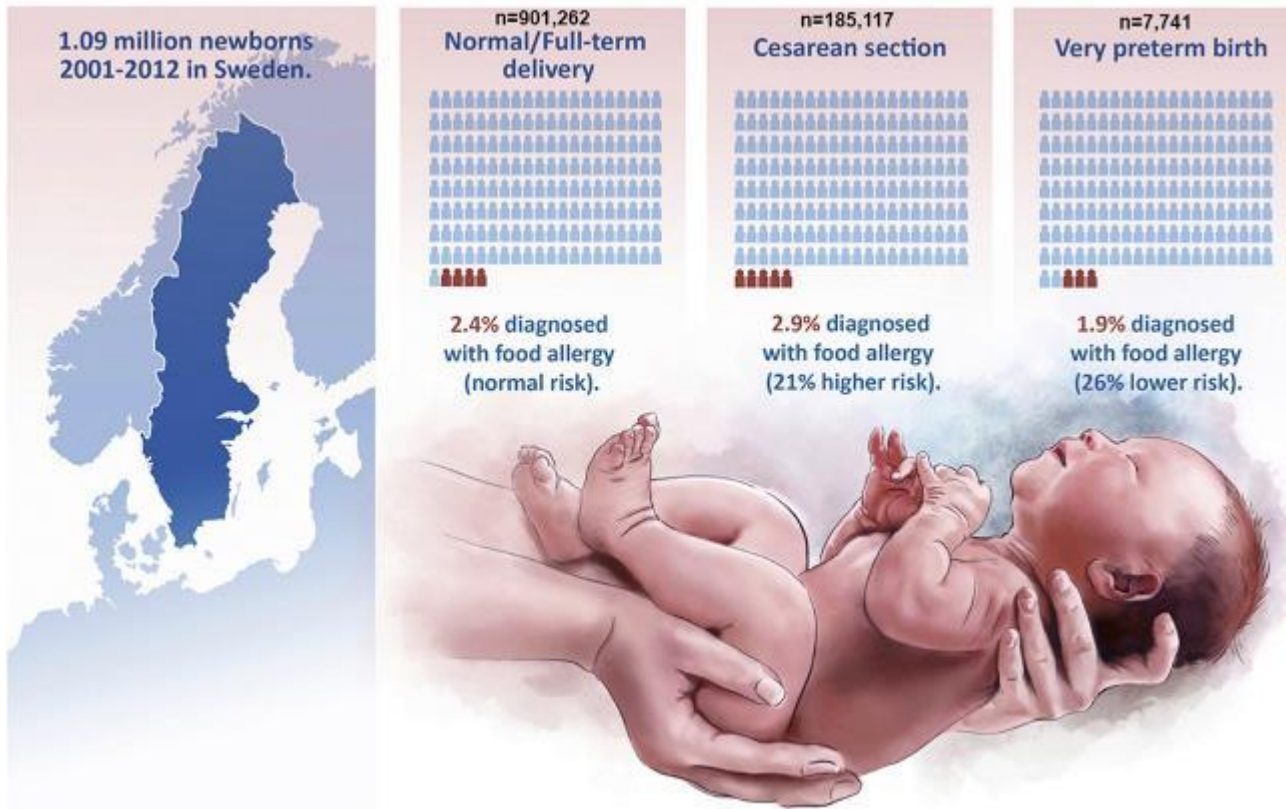


Allergie Alimentaire



Allergie Alimentaire, Césarienne et Grande prématurité

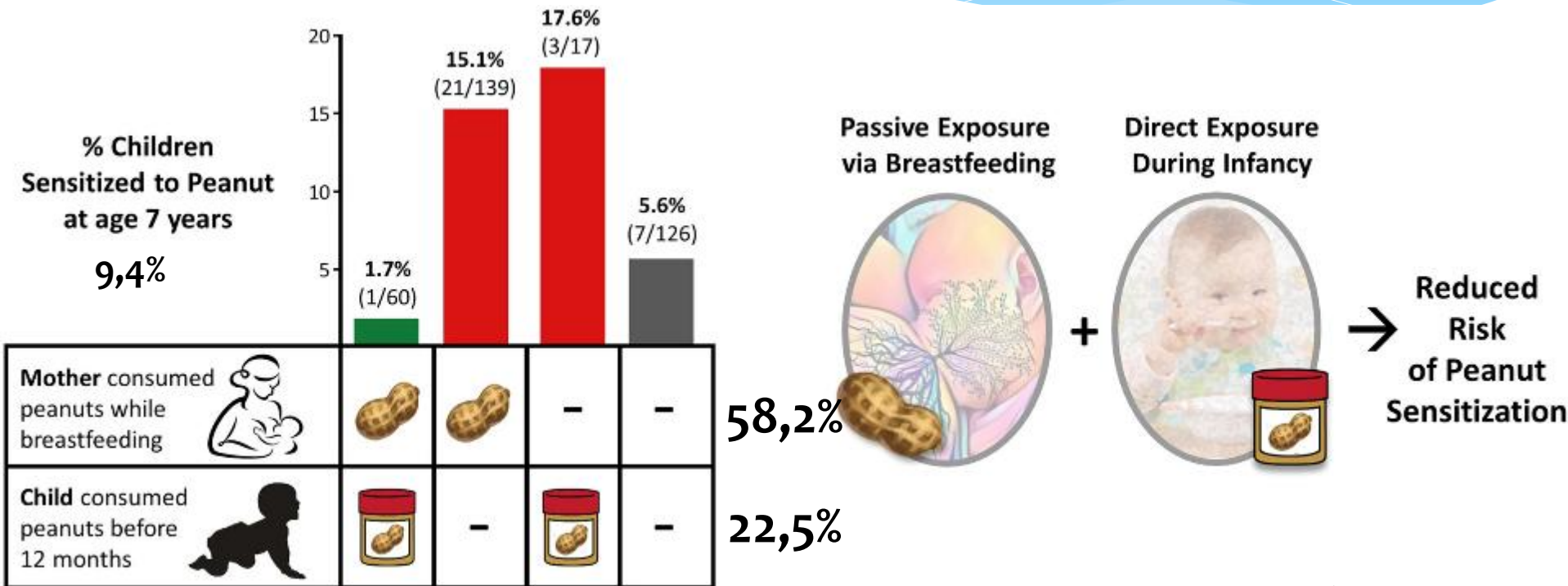
Cesarean section, very preterm birth and food allergy.



Graphics: Marek Skupinski

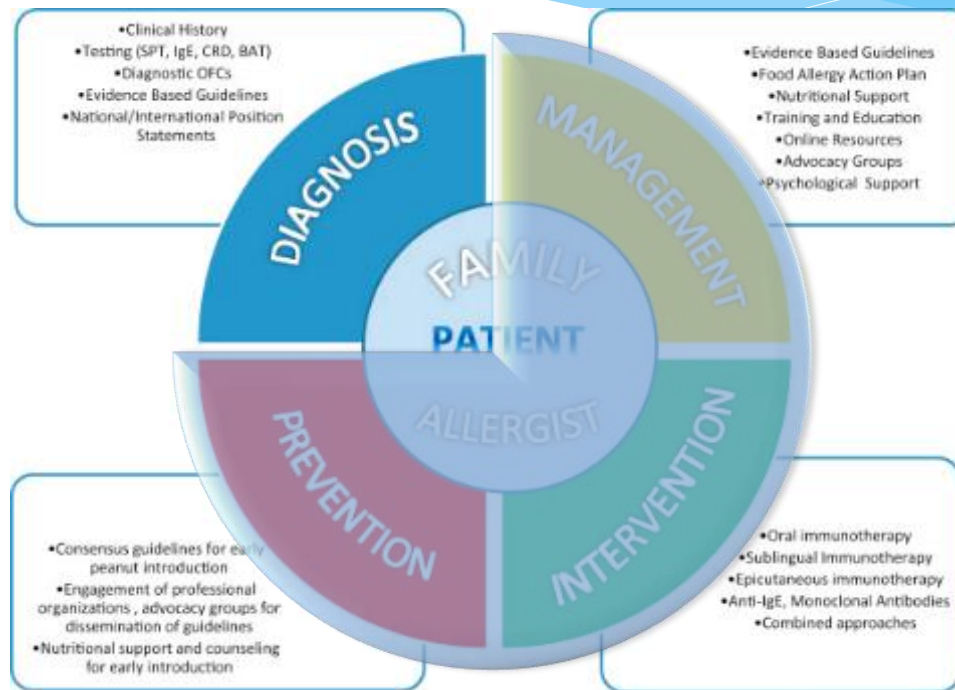
Mitselou et al, 2018

Consommation d'arachide durant l'allaitement : sensibilisation chez l'enfant à 7 ans



Pitt TJ, 2018

Allergie Alimentaire

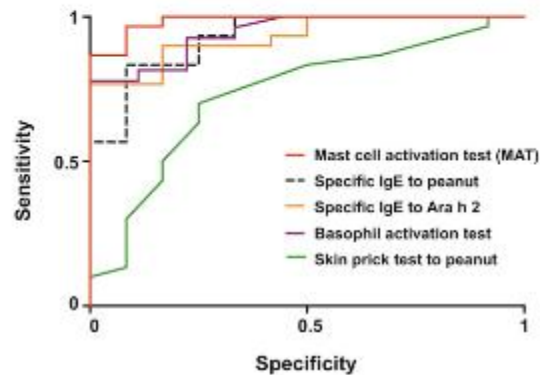
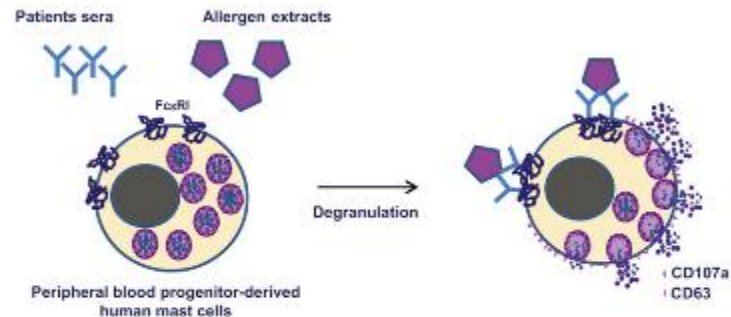


AM Scurlock, JACI, 2018

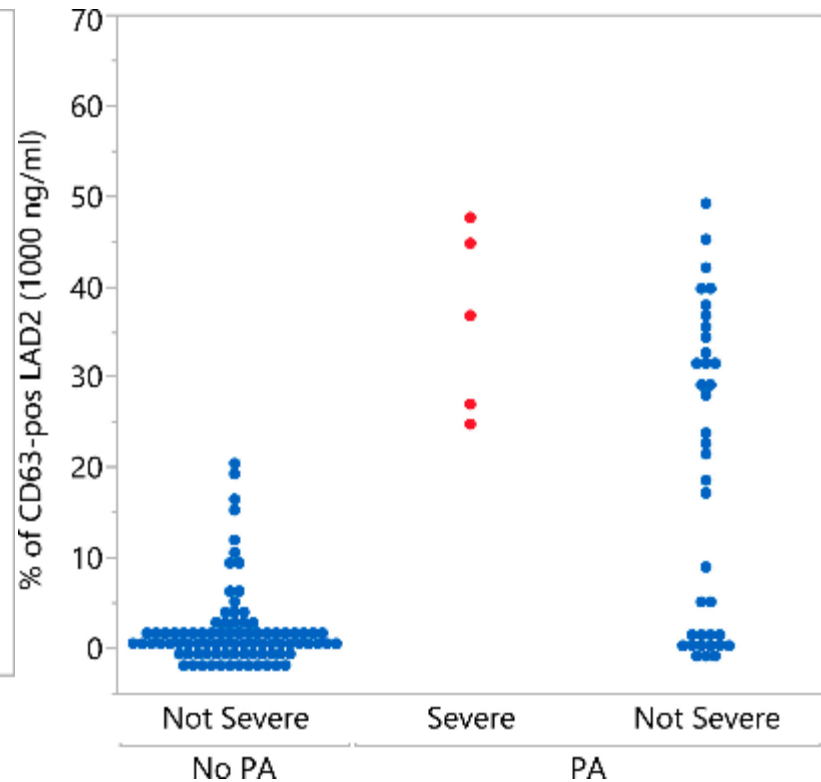
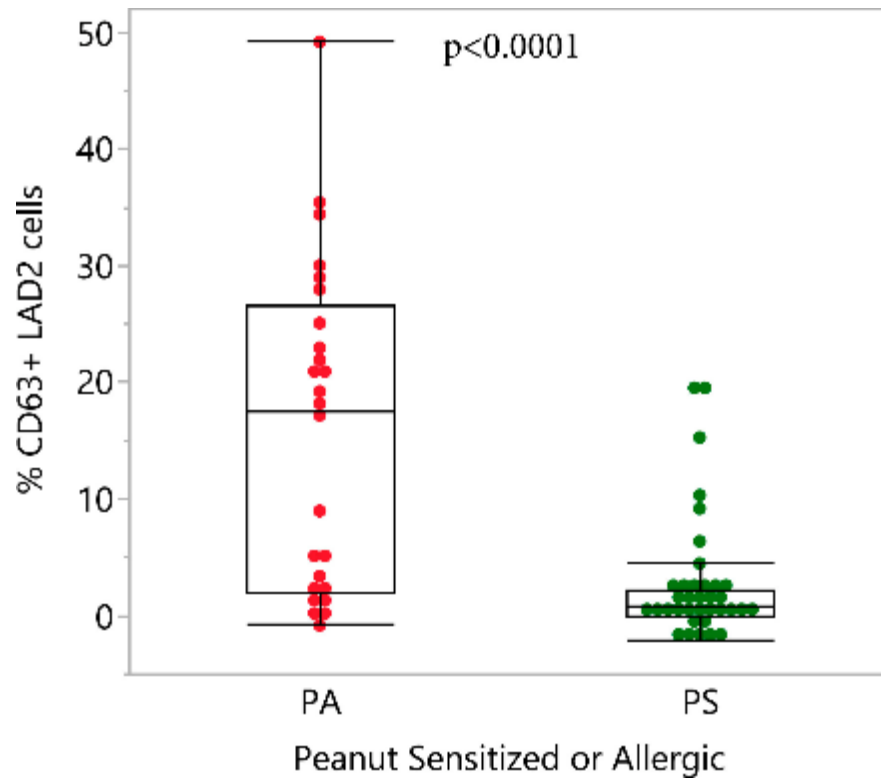
Test d'activation des mastocytes : MAT



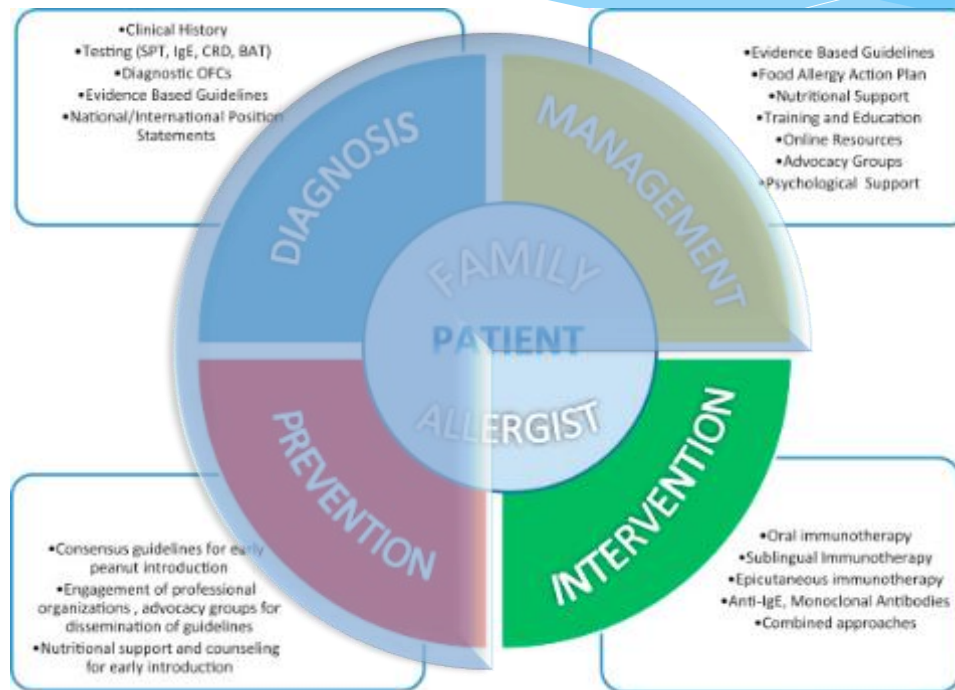
Mast cell activation test in the diagnosis of allergic disease and anaphylaxis



MAT et Allergie à l'arachide

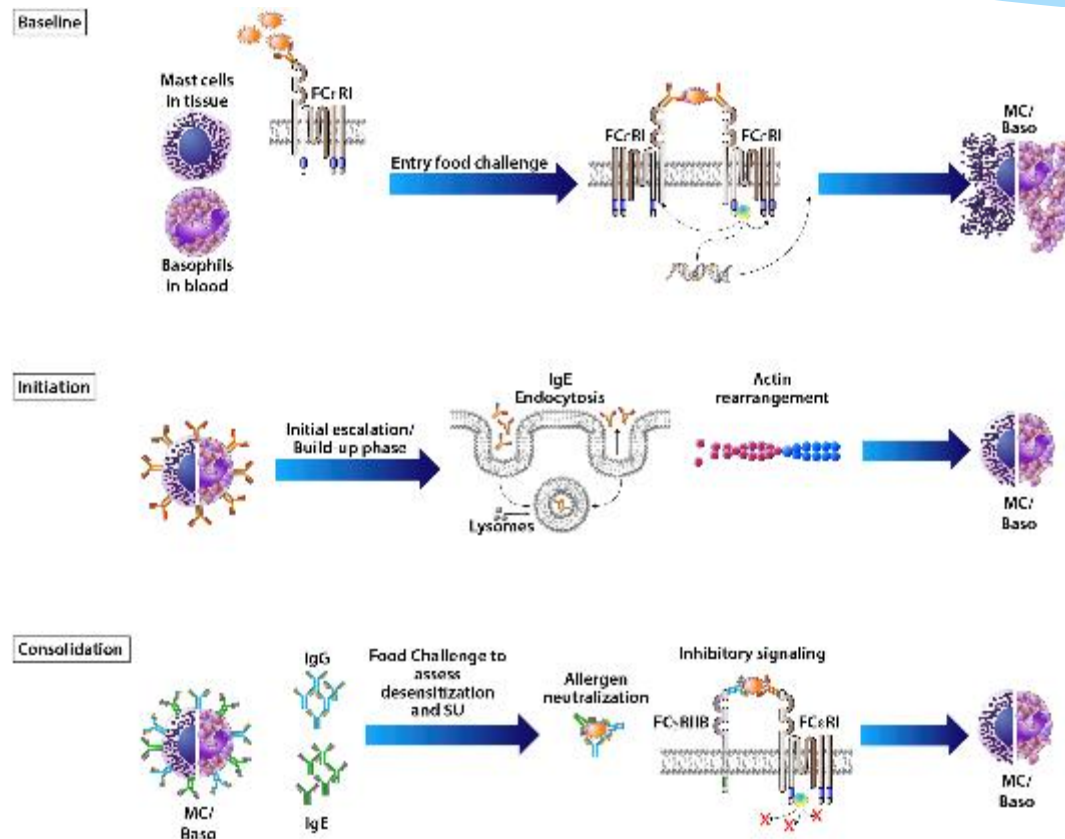


Allergie Alimentaire



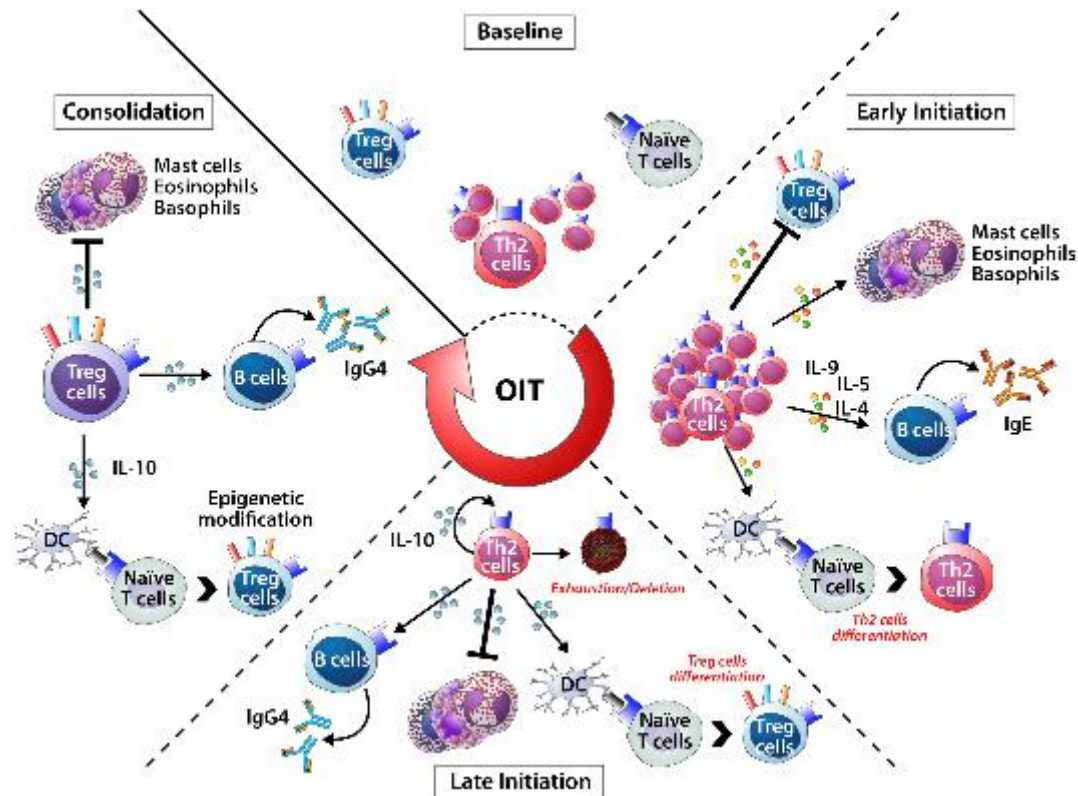
AM Scurlock, JACI, 2018

OIT: mécanismes, Review



Kulis, 2018

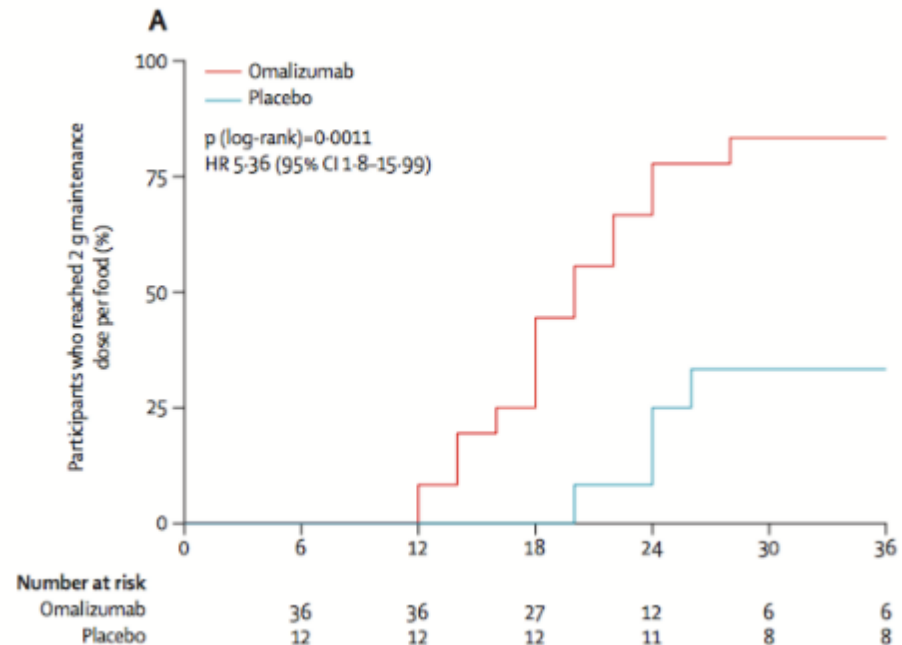
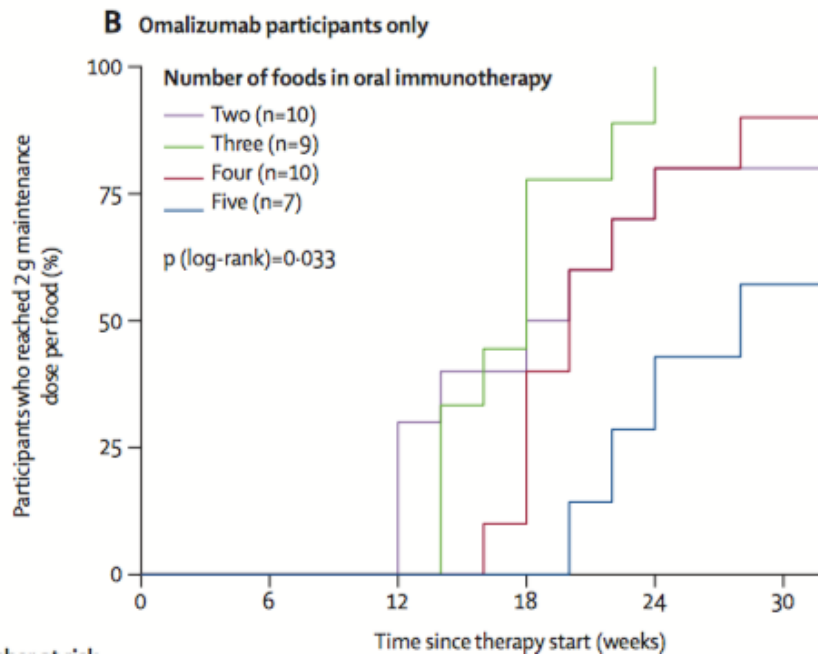
OIT: mécanismes, Review



Kulis, 2018

Omalizumab, poly allergie alimentaire et OIT

48 patients, 36/12



OMALIZUMAB 16 semaines,
OIT 8 semaines,
TPO final 36 semaines

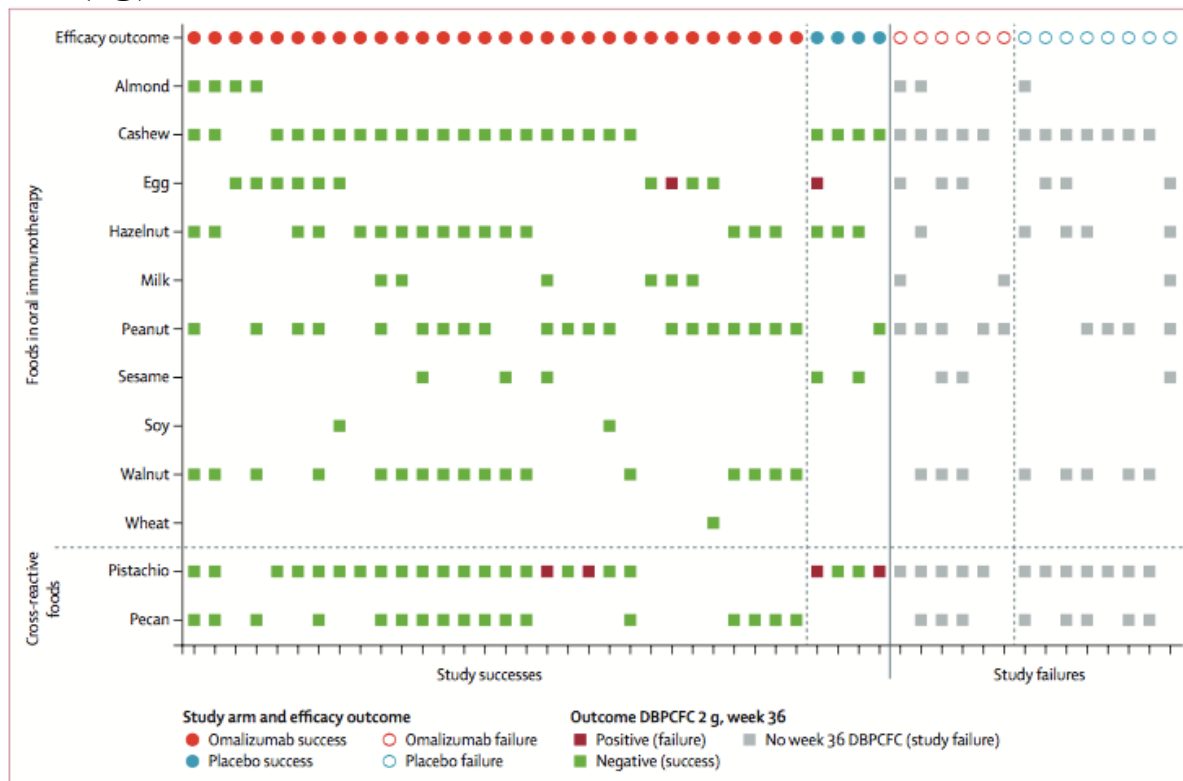
Andorf, Lancet gastroenterol Hepatol, 2018

Omalizumab, poly allergie alimentaire et OIT

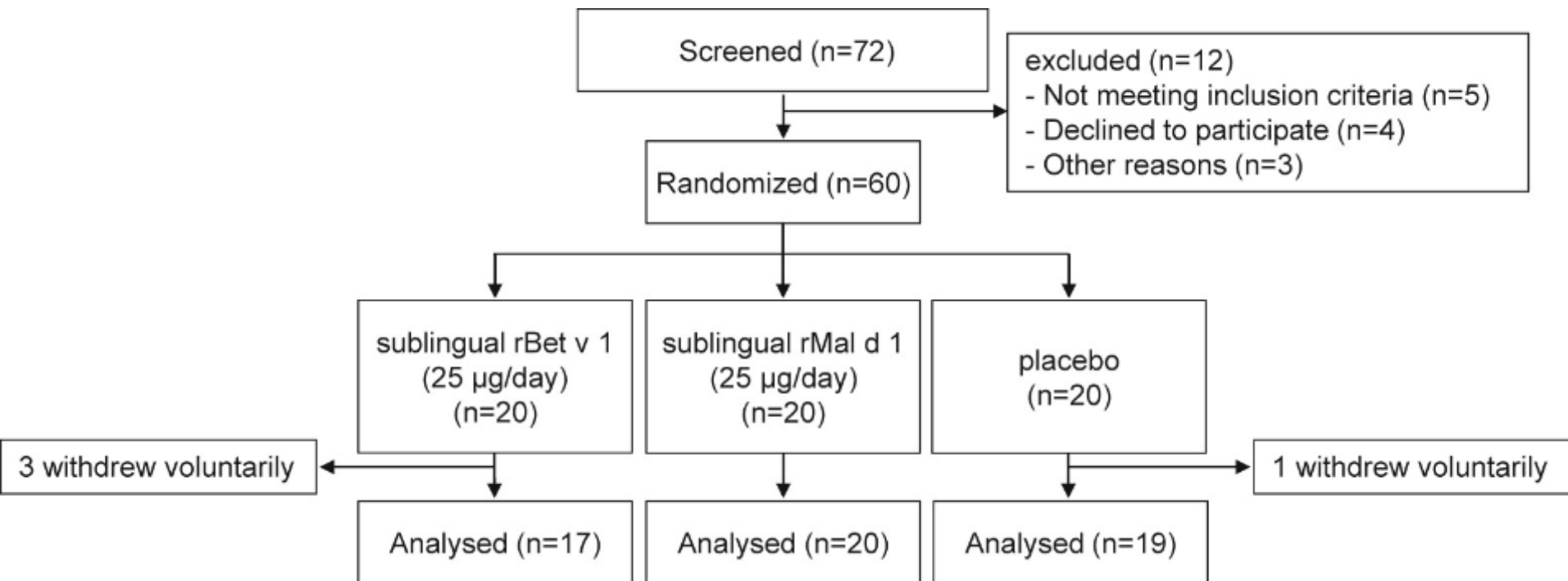
36 semaines:
Réussite des TPO
pour 2 aliments (2g)

83%

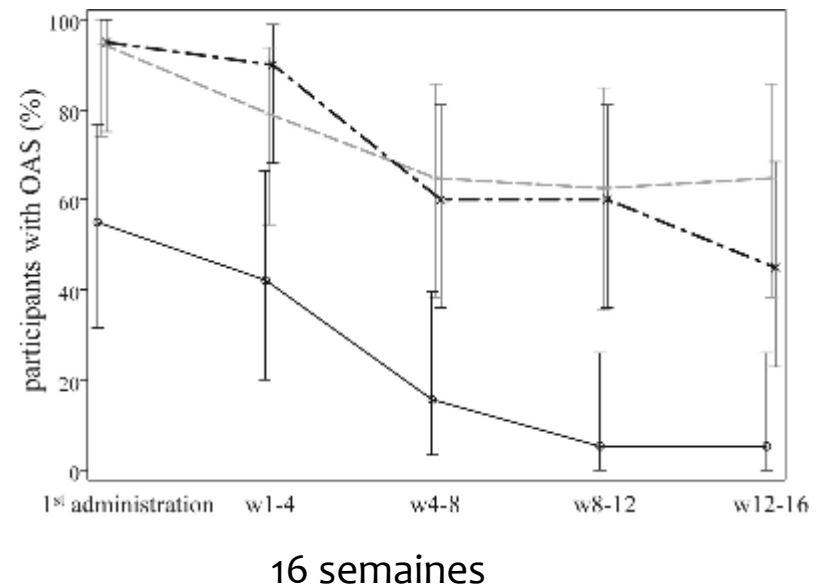
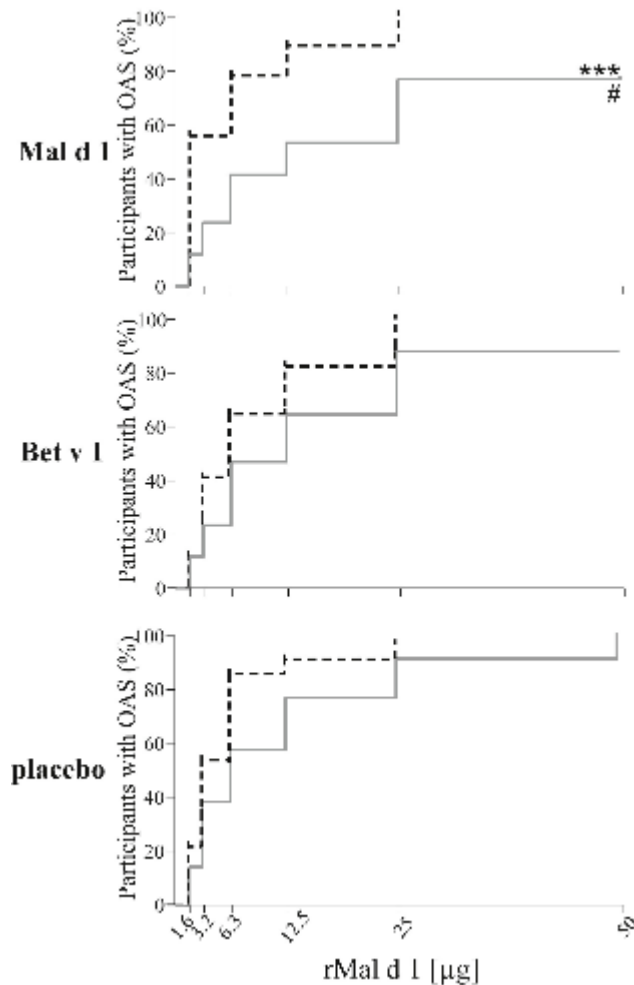
33%



SLIT Bet v 1 ou Mal d 1 dans l'OAS à la pomme



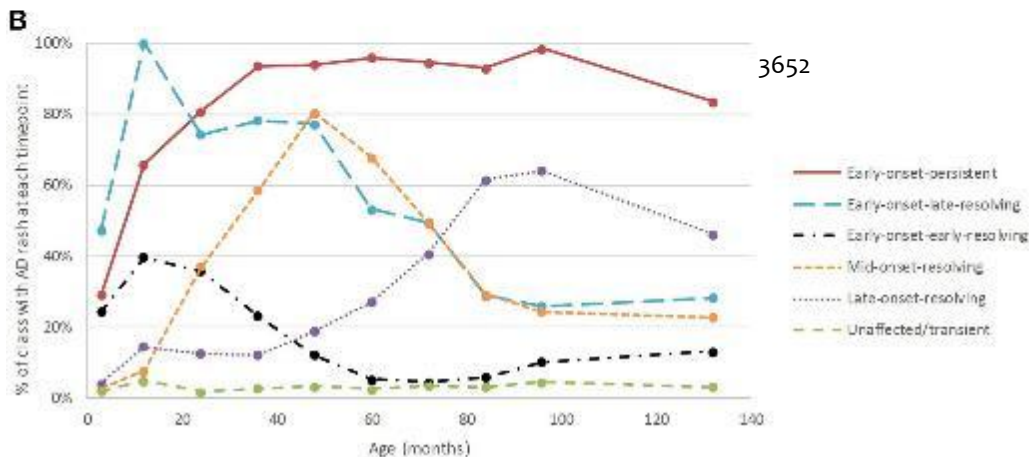
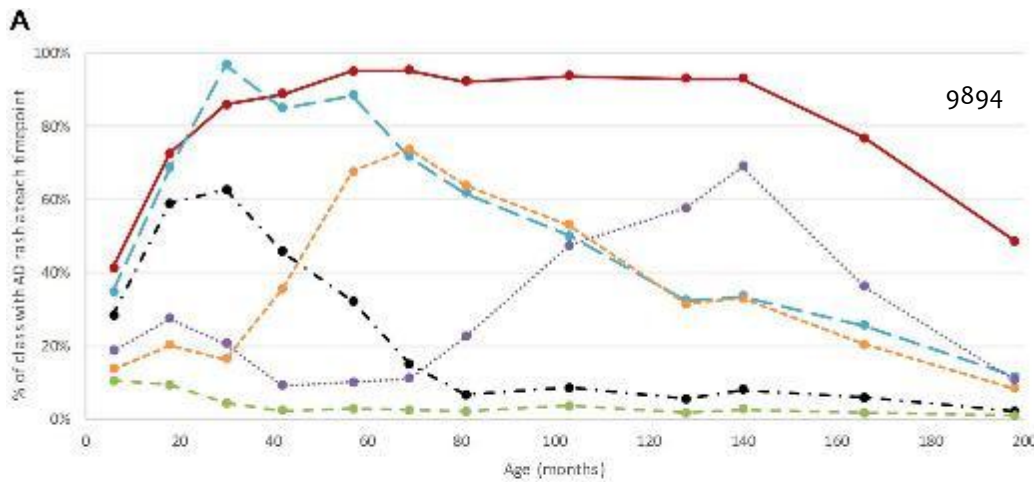
SLIT Bet v 1 ou Mal d 1 dans l'OAS à la pomme



DERMATOLOGIE, Quoi de neuf en 2018



Dermatite Atopique: Profils longitudinaux



Class	Description of class in ALSPAC	ALSPAC prevalence	PIAMA prevalence
Unaffected individuals or transient AD	64% of this class never had reported rash, others had 1 or 2 isolated occasions of rash; ~10% reported rash consistent with AD at 6-18 mo and this declined with age	58.0%	62.9%
Early-onset-persistent AD	At age 30 mo, ~85% of this class had reported rash, increasing to >90% prevalence until 12 y; it then steadily declined to ~50% at 16.5 y	7.3%	4.9%
Early-onset-late-resolving AD	In this class the prevalence of rash rose steeply to >95% at 30 mo and then steadily declined to ~10% by 16.5 y	7.0%	3.8%
Early-onset-early-resolving AD	~60% of children in this class had reported rash at 18 and 30 mo; this declined to 10% by 6-7 y	12.9%	15.4%
Mid-onset-resolving AD	In this class there was a 10%-20% prevalence of rash until 30 mo, steeply rising to 75% prevalence at 5-6 y, and steadily declining to <10% prevalence by 16.5 y	7.0%	6.5%
Late-onset-resolving AD	In this class, ~30% reported rash at 18 mo, declining to ~10% prevalence at 5-6 y, steadily rising to ~70% prevalence by 12 y and finally declining to 10% by 16.5 y	7.9%	6.5%

L'asthme et les allergies respiratoires, Quoi de neuf en 2018?



The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways



Amy S. Paller, MD, MS,^a Jonathan M. Spergel, MD, PhD,^b Paola Mina-Osorio, MD, PhD,^c and Alan D. Irvine, MD, DSc^d
Chicago, Ill, Philadelphia, Pa, Tarrytown, NY, and Dublin, Ireland

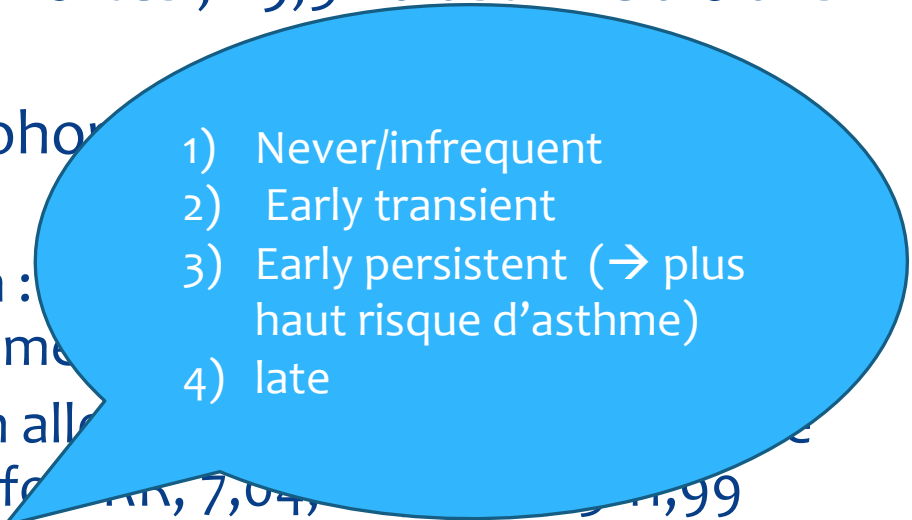
- * Etudes longitudinales de cohorte :
 - * Absence de marche atopique chez 50% des enfants avec DA
 - * La plupart des enfants atopiques n'ont pas eu de DA précoce
 - * La survenue d'une DA ≠ facteur de risque d'asthme chez l'adulte
- * → il faut définir des phénotypes et endotypes pour prédire des « **clusters de progression** » plus qu'une « marche atopique »

Résultats des principales cohortes

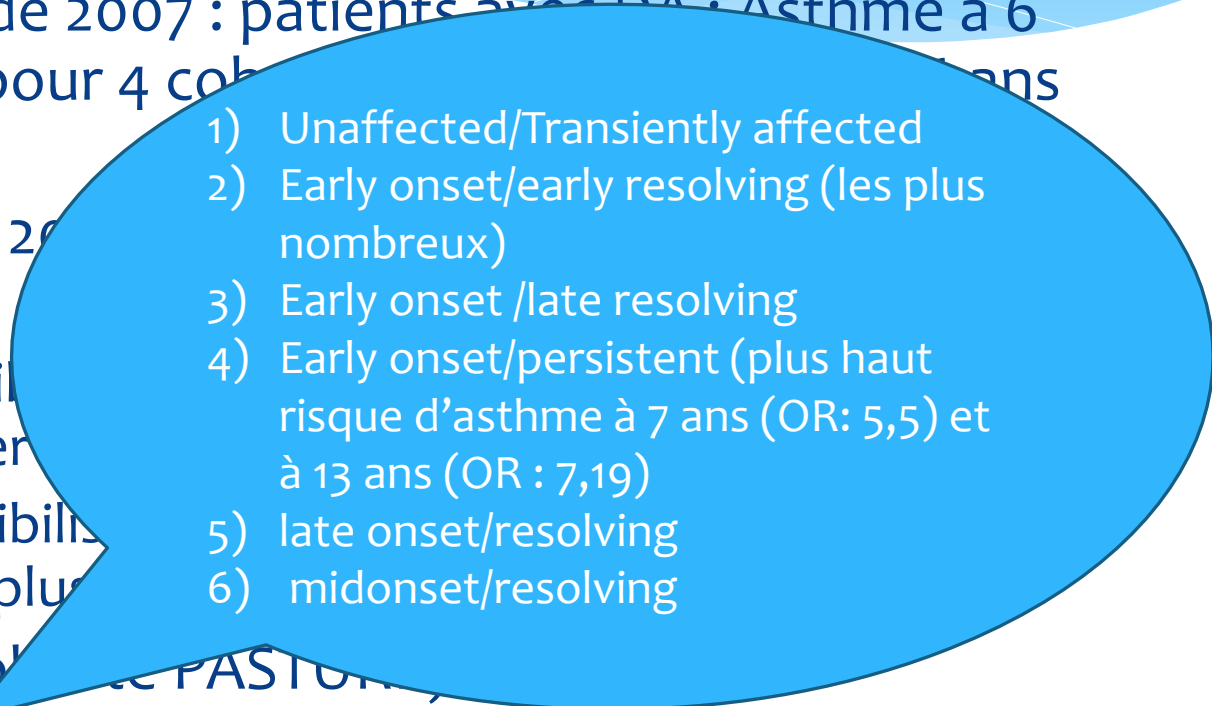
- * Méta-analyse de 2007 : patients avec DA : Asthme à 6 ans, OR : 2,14 pour 4 cohortes , 29,5% d'asthme à 6 ans pour 9 autres.
- * Tran & al, JACI 2018 : cohorte de 2311 enfants canadiens
 - * DA sans sensibilisation : pas d'augmentation du risque de développer un asthme [RR], 0,46; IC à 95%, 0,11 à 1,93
 - * DA avec sensibilisation allergénique augmente le risque d'asthme de plus de 7 fois RR, 7,04; IC 95%, 4,13-11,99
- * Roduit & al (cohorte PASTURE)
- * Paternoster & al (2 cohortes UK et Pays-Bas)
- * Belgrave & al

Résultats des principales cohortes

- * Méta-analyse de 2007 : patients avec DA : Asthme à 6 ans, OR : 2,14 pour 4 cohortes , 29,5% d'asthme à 6 ans pour 9 autres.
- * Tran & al, JACI 2018 : cohorte canadiens
 - * DA sans sensibilisation : de développer un asthme
 - * DA avec sensibilisation allergique : d'asthme de plus de 7 fois (OR, 7,04) (95% CI, 2,11, 23,99)
- * Roduit & al (cohorte PASTURE)
- * Paternoster & al (2 cohortes UK et Pays-Bas)
- * Belgrave & al

- 
- 1) Never/infrequent
 - 2) Early transient
 - 3) Early persistent (→ plus haut risque d'asthme)
 - 4) late

Résultats des principales cohortes

- * Méta-analyse de 2007 : patients avec DA : Asthme à 6 ans, OR : 2,14 pour 4 cohortes, 1,7 pour 9 autres.
 - * Tran & al, JACI 2007 : cohortes canadiennes
 - * DA sans sensibilisation : risque de développer l'asthme à 7 ans
 - * DA avec sensibilisation : risque d'asthme de plus de 10 fois
 - * Roduit & al (cohortes PASTOR)
 - * Paternoster & al (2 cohortes UK et Pays-Bas)
 - * Belgrave & al
- 
- 1) Unaffected/Transiently affected
 - 2) Early onset/early resolving (les plus nombreux)
 - 3) Early onset /late resolving
 - 4) Early onset/persistent (plus haut risque d'asthme à 7 ans (OR: 5,5) et à 13 ans (OR : 7,19))
 - 5) late onset/resolving
 - 6) midonset/resolving

Résultats des principales cohortes

- * Méta-analyse de 20 ans, OR : 2,14 pour 9 autres
 - * Tran & al, JA canadiens
 - * DA sans sens de dévelop
 - * DA avec sens d'asthme de p
 - * Roduit & al (c
 - * Paternoster (2 cohortes)
 - * Belgrave & al
- 1) No disease (51,3%)
 - 2) Atopic march (3,1%)
 - 3) Persistent eczema and wheeze (2,7%)
 - 4) persistent eczema with later-onset rhinitis (4.7%)
 - 5) Persistent wheeze with later-onset rhinitis (5.7%)
 - 6) Transient wheeze (7.7%)
 - 7) Eczema only (15.3%)
 - 8) Rhinitis only (9.6%)

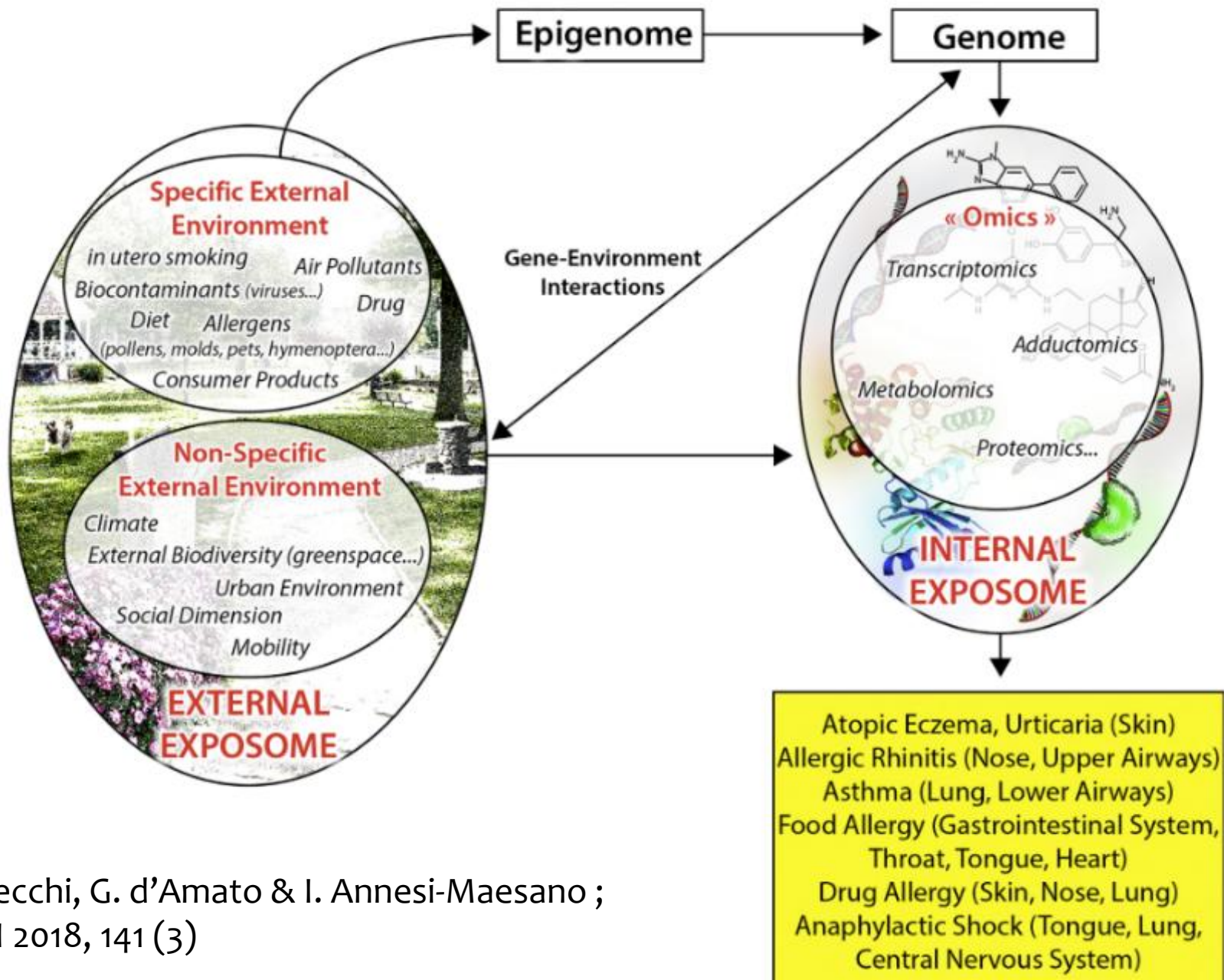
Résultats des principales cohortes

- * → **Hétérogénéité** de cette fameuse marche atopique
- * → La DA de **début précoce** et **persistante** est le phénotype à plus haut risque de multimorbidité

Prévention ?

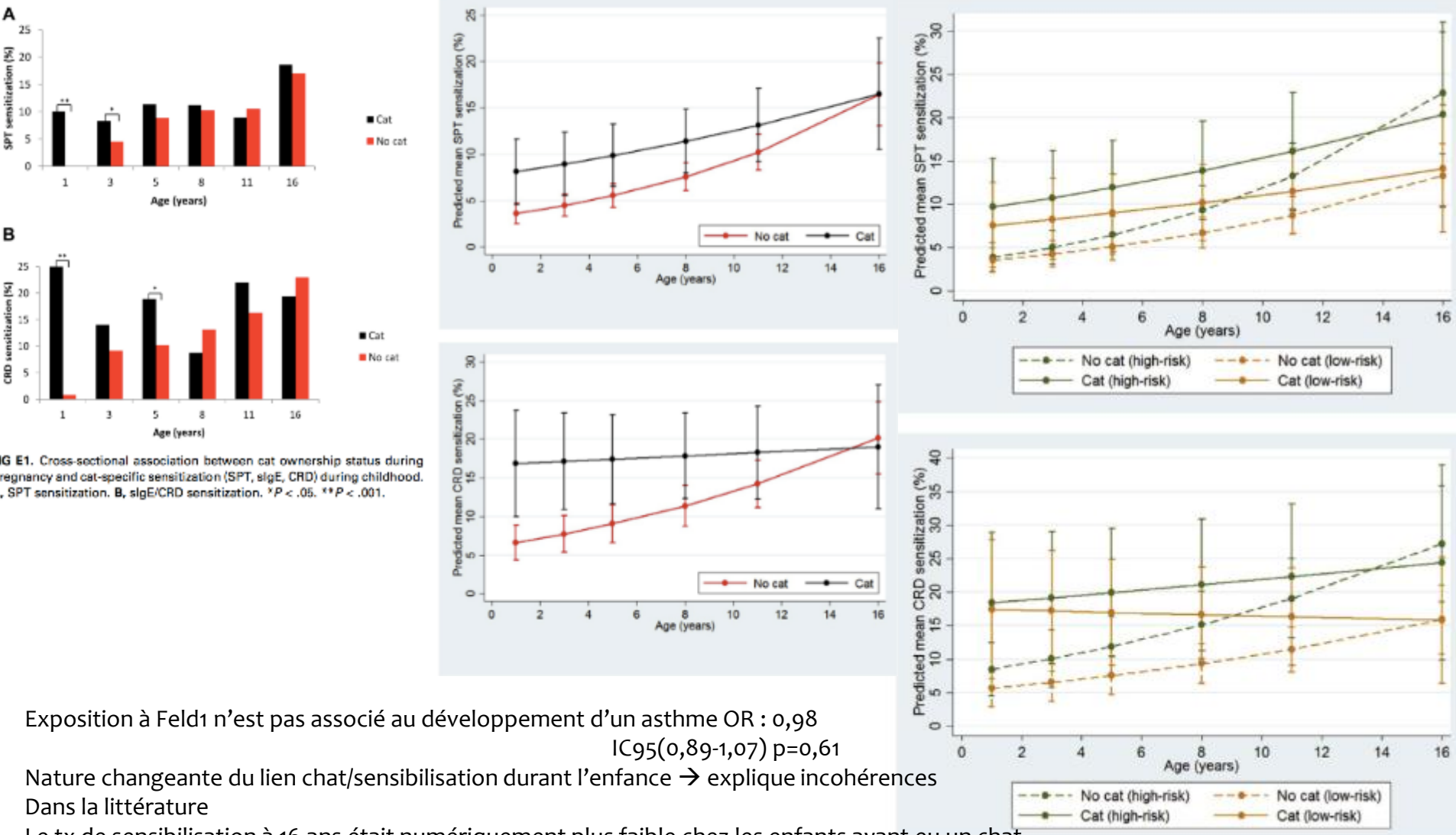
- * Modification du régime maternel : ✗ Kramer & al, Cochrane database syst Rev 2012
- * Utilisation précoce de probiotiques (mère ou enfant) :
 - * ✓ à 2 ans Zhang & al, Medicine 2016
 - * ✗ à 4 ans
- * Introduction précoce de l'arachide :
 - * ✓ Pour l'AA à l'arachide (diminution de 80%) Du Toit & al, JACI 2018
 - * ✗ Sur la DA
- * Application d'émollients précocément : tendance à diminuer la DA, ✗ sur la sensibilisation aux trophallergènes Lowe & al, J dermatol 2018
- * Schneider & al : application de tacrolimus vs fluticasone crème : pas de différence entre les 2 groupes mais diminution nette de la prévalence d'asthme et RA
- * Immunothérapie : ✓ sur la progression de la RA vers l'asthme

Exposome involvement in allergy



L. Cecchi, G. d'Amato & I. Annesi-Maesano ;
JACI 2018, 141 (3)

Cat ownership, cat allergen exposure, and trajectories of sensitization and asthma throughout childhood, Ihuoma & al, JACI 2018



Exposition à Feld1 n'est pas associé au développement d'un asthme OR : 0,98
IC95(0,89-1,07) p=0,61

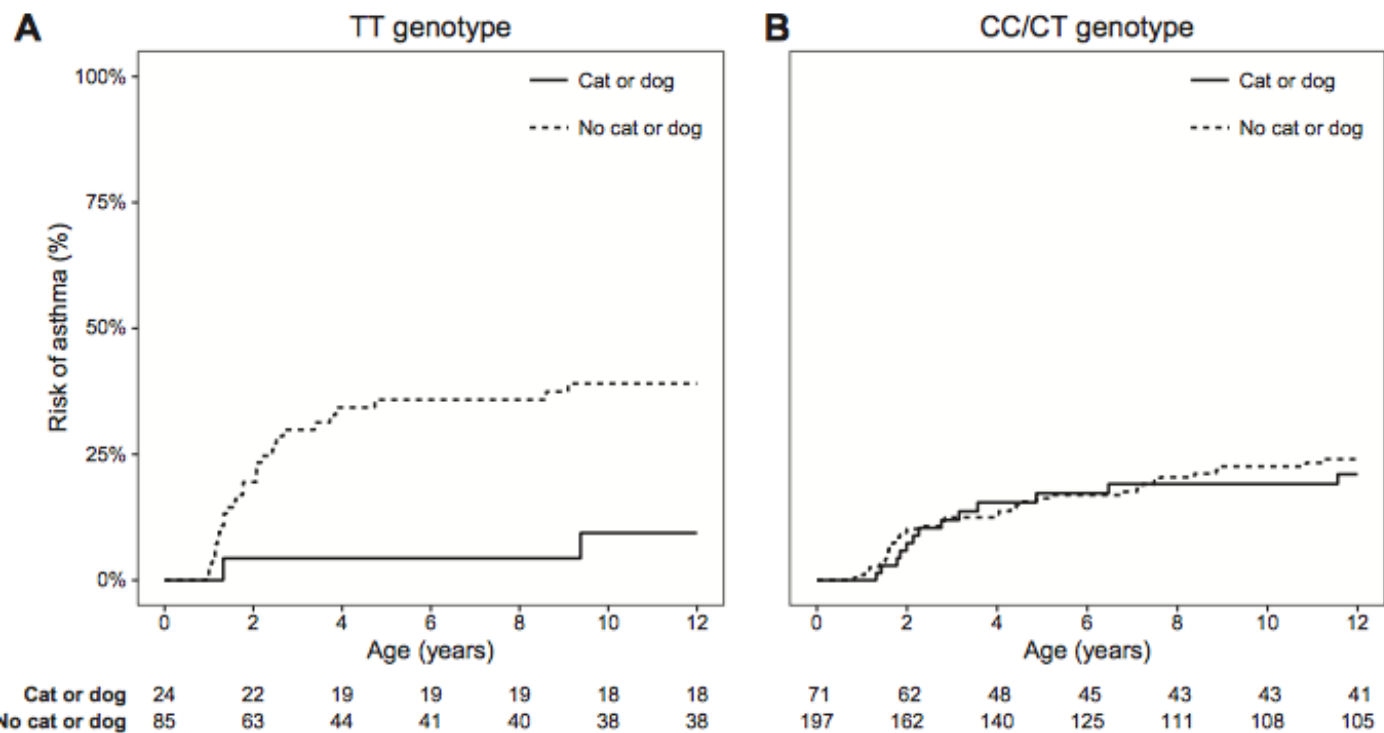
Nature changeante du lien chat/sensibilisation durant l'enfance → explique incohérences
Dans la littérature

Le tx de sensibilisation à 16 ans était numériquement plus faible chez les enfants ayant eu un chat

Hypothèse : si on extrapole les données à l'âge adulte, l'exposition au chat pourrait conférer un effet protecteur ?

Cat exposure in early life decreases asthma risk from the 17q21 high-risk variant

Jakob Stokholm, MD, PhD,^{a,b} Bo L. Chawes, MD, PhD, DMSc,^a Nadja Vissing, MD, PhD,^a Klaus Bønnelykke, MD, PhD,^a and Hans Bisgaard, MD, DMSc^a *Copenhagen and Naestved, Denmark*

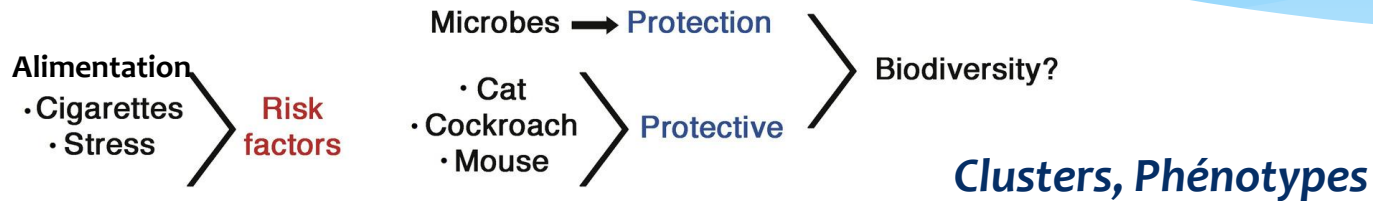


Etude de l'impact de l'exposition au chat/chien sur la survenue d'un asthme chez des enfants dont le statut rs7216389, variant du locus du chromosome 17q21 (FdR d'asthme le plus important connu chez l'enfant).

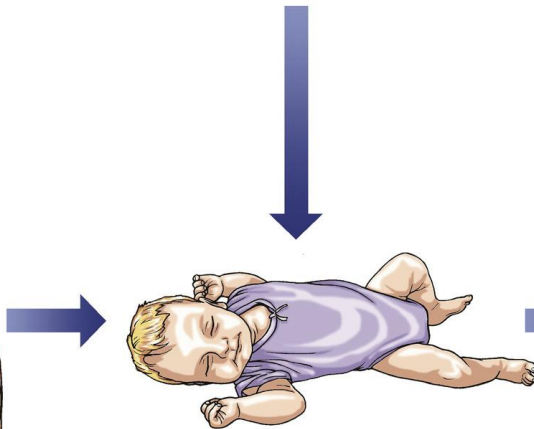
FIG 2. Kaplan-Meier estimates of the cumulative risk of asthma in the first 12 years of life according to cat or dog status at birth. Stratification was by rs7216389 genotype: **A**, TT genotype; **B**, CC/CT genotype. Numbers at risk are presented below the graph.

CONCLUSION

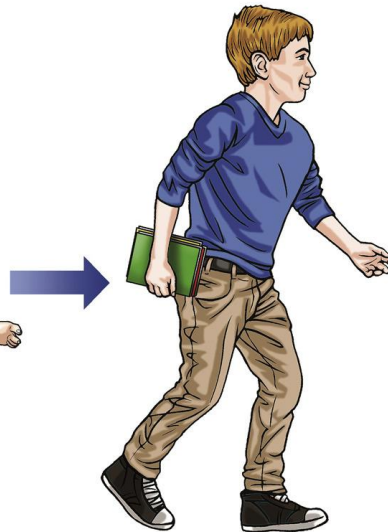
Environnement



Pregnant Mother



Infant



Child
school-age asthma
Allergie Alimentaire, EoE, Dermatite atopique

BIOETHERAPIES

Génétique
Epigénétique

D'après Von Mutius, 2018