



THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Asthme sévère Bénéfices cliniques des biothérapies dans l'asthme sévère non contrôlé. Expérience dans un service de pneumologie adulte d'un hôpital tertiaire.

DEVOS, Madeline

Award date:
2023

Awarding institution:
Universite de Namur

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Asthme sévère

Bénéfices cliniques des biothérapies dans
l'asthme sévère non contrôlé.
Expérience dans un service de
pneumologie adulte d'un hôpital tertiaire.

Mémoire réalisé par **Madeline Devos**
Promotrice : **Carine Sohy**
Année académique 2022-2023
Master en Sciences Pharmaceutiques à finalité spécialisée

ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussigné(e)

Devos Madeline

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publié sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

Asthme sévère : Bénéfices cliniques des biothérapies dans l'asthme sévère non contrôlé. Expérience dans un service de pneumologie adulte d'un hôpital tertiaire.

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à Le Roux , le 21/01/2023

Signature de l'Etudiant,



REMERCIEMENTS

Je tenais à remercier tout particulièrement et en premier lieu ma promotrice, le Dr. Sohy Carine pour son investissement, son attention et son dévouement personnel dans la rédaction de ce mémoire. Merci pour tous vos précieux conseils, votre aide mais surtout pour le temps que vous m'avez accordé lors de mes visites à l'hôpital. Je me rends compte que sans vous, l'écriture de ce mémoire n'aurait pas été possible.

J'adresse également mes remerciements à mon ami de longue date, Gueldof Ludovic, autrefois étudiant à l'Université de Namur en Chimie, qui m'a éclairé sur l'utilisation d'Excel pour la réalisation de mon étude. Mais j'aimerais aussi le remercier pour les cours particuliers qui ont contribué à ma réussite.

Ensuite, j'aimerais remercier tout particulièrement mes parents, Clarence et Christian pour leur encouragement, leur soutien pendant ces cinq années de dur labeur. Je suis reconnaissante de l'amour inconditionnel que vous me portez, je sais que sans vous, je ne serai pas là où je suis aujourd'hui, alors merci. De plus, j'aimerais remercier également mon compagnon, Benjamin, qui a su m'apporter son soutien, son amour, et son encouragement lors de ce parcours universitaire. Je n'oublie pas ma marraine, Carine, qui a passé de longues heures pour la lecture et la correction de ce mémoire, mais pas que ça.

Enfin, je voudrais également remercier mes amies, et futures collègues pharmaciennes, Marie, Sarah, Elisa. Merci pour tous ces moments de joie, d'aides, de dur labeur où nous sommes passées de rire aux larmes mais dans lequel nous en sommes toutes ressorties plus fortes.

Pour terminer, j'aimerais également remercier ma meilleure amie, Marie, qui a toujours su trouver les mots pour me rassurer et me motiver.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACQ : Asthma Control Quality

ACT : Asthma Control Test

ADCC : Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AQLQ : Asthma Quality of Life Questionnaire

ATS : American Thoracic Society

BUM : Bon Usage des Médicaments

CBIP : Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique

CLI : Cellules Lymphoïdes Innées

CLI2 : Cellules Lymphoïdes Innées de type 2

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPAg : Cellule Présentatrice d'Antigène

CSI : Corticostéroïde Inhalé

CSO : Corticostéroïde Oraux

CVF : Capacité Vitale Forcée

DPI : Dry Powder Inhaler

EMA : European Medicines Agency

ERS : European Respiratory Society

Fc_εRI : Récepteur Fc Epsilon de type I

Fc_γRIII : Récepteur Fc Gamma de type III

GINA : Global Initiative for Asthma

HFA : Hydrofluoroalcane

HRBNS : Hyperréactivité Bronchique Non Spécifique

IFN_γ : Interféron gamma

INAMI : Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité

IgE : Immunoglobuline E

IgG_{1κ} : Immuglobuline G_{1κ}

IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-17, IL-25, IL-33 : Interleukine 4, 5, 9, 13, 17, 25, 33

IL-4R_α : sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine-4

IL-5R_α : sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine-5

LABA : Long Acting Beta Agonist

LAMA : Long Acting Muscarinic Antagonist

LTC₄ : Leucotriène C4

MART : Maintenance-And-Reliever Therapy
MCID : différence minimale cliniquement importante
NK : Natural-Killer
pMDI : pressurized Metered-Dose Inhaler
PRR : Pattern Recognition Receptor
RAST : réactivité in-vitro
SABA : Short-Acting Beta Agonist
SGRQ : Questionnaire Saint-Georges
Th0 : lymphocytes T naïfs
Th1 : Lymphocyte T CD4+ auxiliaire de type 1
Th2 : Lymphocyte T CD4+ auxiliaire de type 2
Th17 : lymphocytes T helper 17
TSLP : Lymphoprotéines Stromales Thymiques
VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

MÉTHODOLOGIE

Afin de procéder à la rédaction de ce mémoire, les recherches concernant les différentes informations pertinentes sur les biothérapies dans l'asthme sévère ont été trouvées majoritairement sur PubMed, Elsevier. Plus spécifiquement, les guidelines concernant l'asthme sévère sont décrites dans les publications de Global Initiative for Asthma (GINA), l'European Respiratory Journal et l'American Thoracic Society. Les renseignements sur les traitements identifiés ont été obtenus sur le Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP), et l'European Medicines Agency (EMA).

Pour mieux réduire ma recherche, l'utilisation du MeshDatabase sur Pubmed a été utile. Cela m'a permis de découvrir des publications précises provenant de différents journaux scientifiques en ligne comme Journal of Asthma and Allergy, Journal of Allergy and Clinical Immunology en utilisant les mots-clefs suivants sur PubMed : « Severe Asthma », « Anti-IL5 », « Anti-IgE ».

Plus spécifiquement, la définition, les indications et la physiopathologie de l'asthme sévère ont été trouvées sur le site *asthme-sévère*. Avec l'aide de ma promotrice, j'ai pu également avoir accès à des articles intéressants pour ces différentes parties. En raison de leur récente découverte, les articles retenus ont été publiés après 2014.

En ce qui concerne la partie de mon étude observationnelle rétrospective, la comparaison des données obtenues avec la littérature a fait l'objet d'une recherche minutieuse sur les sites cités précédemment afin d'obtenir une conclusion la plus objective possible.

TABLE DES MATIÈRES

1	Introduction.....	3
2	Définition	4
3	Phénotypes, endotypes et biomarqueurs de l’asthme sévère	9
3.1	Les endotypes inflammatoires	10
4	Les différents traitements utilisés dans l’asthme et leurs mécanismes d’actions	13
4.1	Les traitements de contrôle	13
4.1.1	Les corticostéroïdes inhalés	13
4.1.2	Les Long-Acting Beta Agonist (LABA).....	15
4.1.3	Les Long-Acting Muscarinic Antagonist (LAMA).....	15
4.1.4	Antagonistes des récepteurs aux leucotriènes.....	16
4.1.5	Les corticostéroïdes oraux	16
4.2	Le Bon Usage des Médicaments (BUM) dans l’asthme.....	16
4.3	Les traitements biologiques	18
4.3.1	Anticorps monoclonaux anti-IgE : l’omalizumab.....	18
4.3.2	Anticorps monoclonaux bloquant l’Il-5 : le benralizumab	20
4.3.3	Anticorps monoclonaux anti-récepteur de l’Il-5 : le mépolizumab	21
4.3.4	Résumé des différentes thérapies biologiques présentées	23
5	Les thérapies biologiques en Belgique	23
5.1	Pour l’omalizumab (anti-IgE).....	24
5.2	Pour le benralizumab et le mépolizumab (anti-IL-5/anti IL-5R).....	24
6	Étude rétrospective sur une cohorte de patients dans un hôpital tertiaire.....	25
6.1	Buts	25
6.2	Matériel et méthodes.....	25
6.2.1	Comité d’éthique.....	27
6.2.2	Analyse statistique	27
6.3	Résultats.....	28
6.4	Discussion.....	33
6.5	Conclusion	35

7	Conclusion	36
8	Bibliographie.....	37
9	Annexes.....	43
9.1	Annexe n°1 : Asthma Control Test.....	43
9.2	Annexe n°2 : Asthma Quality Life Questionnaire.....	44

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Choix du traitement de contrôle initial chez les adultes et les adolescents ayant reçu un diagnostic d'asthme (Reddel et al., 2022).	6
Figure 2 : Voie physiopathologique de l'asthme sévère. (Pelaia et al., 2021).....	13
Figure 3 : Voie physiopathologique de l'asthme sévère. Figure adaptée de (Pelaia et al., 2021)	23
Figure 4 : Résultats significatifs des thérapies biologiques (anti-IL5/IL5R et anti-IgE) utilisées chez les patients asthmatiques sévères.....	33

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Doses quotidiennes faibles, moyennes, et élevées de corticostéroïdes inhalés (seuls ou avec un LABA) chez les adultes et adolescents de plus de 12 ans. (2022 GINA Main Report, 2022)	14
Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients avant l'initiation des traitements biologiques anti-IL5/IL5R et anti-IgE	30
Tableau 3 : Médicaments de contrôle du patient avant l'initiation des traitements biologiques anti-IL5/IL5R et anti-IgE.....	31
Tableau 4 : Réponse au traitement chez les patients avec un traitement biologique anti-IL5/IL5R et anti-IgE selon le test d'Anderson-Darling	32

1 Introduction

L'asthme est une maladie inflammatoire des bronches assez répandue dans la population, adulte et pédiatrique. Elle touche presque environ 300 millions de personnes dans le monde (Kotisalmi et al., 2020). Une forme sévère de l'asthme est observée dans une faible proportion de cas, cela touche 4 à 6% de la population asthmatique. Ce sont particulièrement ces patients qui présentent une dégradation importante de leur fonction respiratoire et sont les plus à risque de développer des exacerbations plus fréquentes et plus graves en comparaison aux autres patients asthmatiques. Cela contribue au coût socio-économique important de cette pathologie. (Hekking et al., 2015)

Les causes de l'asthme sont multiples et variables. Depuis une dizaine d'années, on s'est intéressé au phénotypage clinique et inflammatoire de l'asthme. Il permet de mieux comprendre la maladie et d'essayer de traiter les patients asthmatiques de manière plus ciblée afin de mettre en place le bon traitement, pour le bon patient au bon moment. C'est pour cette raison qu'à l'heure actuelle, on parle de plus en plus d'individualisation des traitements ou de médecine personnalisée.

L'innovation médicamenteuse pour le traitement de l'asthme sévère croît depuis ces dix dernières années. Différents traitements existent, mais, dans certains cas d'asthme sévère non contrôlé, ces thérapeutiques sont insuffisantes. De nouvelles thérapies ont été développées et utilisées en fonction du phénotype et de l'endotype de l'asthme sévère. Ces traitements complémentaires représentent une avancée majeure dans la prise en charge médicale de l'asthme sévère qui est moins réfractaire qu'auparavant. Il persiste, néanmoins différentes questions à l'étude concernant les étiologies de cette forme d'asthme ainsi que sur sa prise en charge thérapeutique personnalisée par manque de marqueurs prédictifs d'efficacité et de la réponse aux traitements ciblés. Des données permettant le meilleur choix de biothérapie selon le type de patient sont très attendues.

Dans ce travail, je définirai l'asthme et en particulier sa forme sévère et ses différents traitements existants. Je décrirai les différents phénotypes et biomarqueurs de l'asthme sévère. J'aborderai ensuite les mécanismes d'action des différents traitements biologiques commercialisés en Belgique et leur place dans le traitement de l'asthme sévère. De manière à

illustrer l'utilisation de ces traitements biologiques en pratique quotidienne en Belgique, j'effectuerai une étude rétrospective observationnelle sur les effets des biothérapies dans une population adulte d'asthmatique sévère suivie dans le service de Pneumologie du CHU UCL Namur (site Godinne) et confronterai les résultats obtenus avec ceux de la littérature scientifique.

2 Définition

L'asthme est une maladie respiratoire chronique des voies respiratoires. Elle est caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes périphériques, une limitation réversible du débit expiratoire et une hyperréactivité bronchique. Cela correspond à une bronchoconstriction exagérée lors de l'exposition à divers stimuli (physiques : air froid et sec, pharmacologiques : méthacholine, carbacholine ou allergènes) qui se manifestent par différents symptômes comme : une respiration sifflante, un essoufflement, une oppression thoracique et une toux. L'asthme est caractérisé par la survenue soit d'épisodes aigus de symptômes d'asthme de brèves durées variables et réversibles (cédant en général en moins de 20 minutes) et/ou d'épisodes d'exacerbations de gravité variable caractérisés par une augmentation progressive des symptômes avec ou sans obstruction bronchique durant au moins deux jours et nécessitant une modification du traitement et non améliorés par les bronchodilatateurs d'action rapide utilisés de façon fréquente et en quantité importante. Cela peut se produire en cas d'exposition à un allergène ou à un élément déclencheur non spécifique. (*Global Initiative for Asthma - Global Initiative for Asthma - GINA 2021, 2021*)

Le diagnostic de l'asthme est basé sur l'évaluation clinique (symptômes et examen clinique) et confirmé par la mise en évidence d'une obstruction bronchique variable lors d'un test fonctionnel respiratoire ou d'une HRBNS (hyperréactivité bronchique non spécifique) par test de provocation bronchique à un stimuli pharmacologique. Pour mettre en évidence l'inflammation des voies respiratoires, l'utilisation de la mesure du NO exhalé démontre être un biomarqueur du diagnostic de l'asthme. Pour pouvoir estimer le niveau de l'asthme chez un patient, le test FeNO est une mesure réalisée afin de représenter la concentration fractionnelle de NO dans l'air expiré, il est mesuré de l'ordre du ppb. Cependant, chez ce type de patient, la présence d'un taux élevé de FeNO dans l'air démontre une diminution de la réponse au traitement par corticostéroïdes. (Silkoff, 2021) (Dweik et al., 2011)

Lorsque l'asthme est diagnostiqué chez un patient, les principaux objectifs du traitement sont d'obtenir un bon contrôle des symptômes d'asthme, la prévention des exacerbations, l'amélioration de la qualité de vie et de la fonction respiratoire tout en minimisant les effets indésirables à long terme des corticoïdes. La prise en charge thérapeutique de l'asthme est personnalisée et ajustée régulièrement par cycle d'évaluation et réajustement du traitement.

Sont pris en compte pour cette évaluation :

- Le contrôle des symptômes
- La survenue d'exacerbations
- La fonction pulmonaire
- Les facteurs déstabilisants potentiels (exposition allergénique, infections respiratoires, le tabagisme, pathologies sinusiennes aiguës et/ou chroniques, reflux gastro-œsophagiens,...)
- L'adhérence et la technique de prise des traitements.

Le traitement de l'asthme repose sur l'utilisation de traitements symptomatiques que l'on peut classer en 3 types :

- Les traitements de contrôle (ou traitements de fond) reposent sur l'utilisation de corticostéroïdes inhalés (CSI) en monothérapie ou en combinaison avec un bêta 2 mimétique de longue durée d'action (LABA : Long-Acting Beta-Agonist) dont la posologie peut être adaptée selon le degré de contrôle de l'asthme. Ils réduisent l'inflammation bronchique, contrôlent les symptômes et réduisent le risque d'exacerbation.
- Les traitements de secours reposent de bronchodilatateurs de courte ou longue durée d'action associés ou non à un CSI.
- Les traitements complémentaires sont utilisés pour les patients souffrant d'un asthme difficile à contrôler ou d'un asthme sévère.

Des lignes directrices sur la gestion thérapeutique de l'asthme sont publiées (GINA) et reprises dans la figure 1. Lorsqu'un diagnostic est posé, la démarche thérapeutique se divise en 2 voies. La principale différence entre ces voies est le type de traitement de secours utilisé :

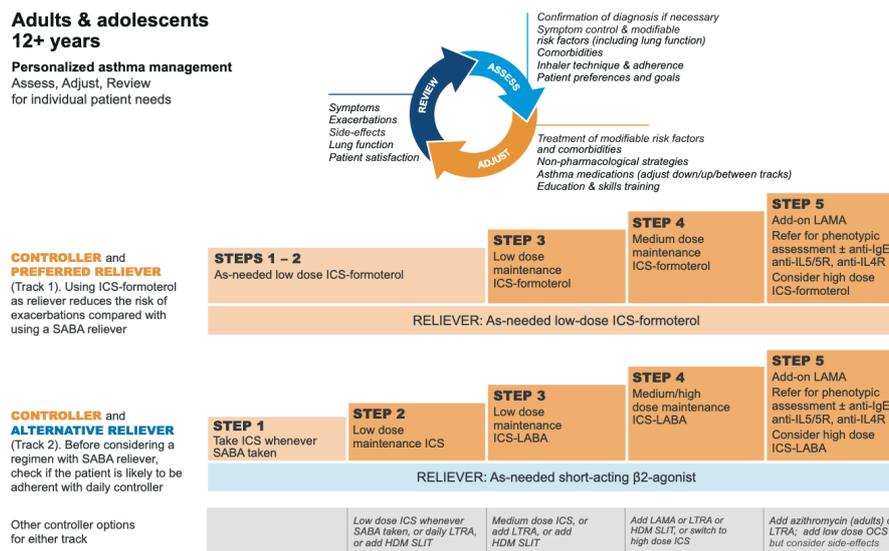
- L'utilisation, au besoin, de CSI-formotérol à faible dose pour soulager les symptômes d'asthme est la voie thérapeutique préférée. Des études qui démontrent une efficacité (contrôle des symptômes) et une meilleure sécurité (réduction du risque d'exacerbation

grave) par rapport à l'utilisation de bêta 2 mimétique à courte durée d'action (SABA : Short-Acting Beta-Agonist) seul au besoin.

- L'utilisation , au besoin, de SABA seul lorsque le CSI-formotérol ne sont pas disponibles ou chez les patients à très faible risque d'exacerbation.

(Reddel et al., 2022)

Figure 1 : Choix du traitement de contrôle initial chez les adultes et les adolescents ayant reçu un diagnostic d'asthme (Reddel et al., 2022). HDM ; house dust mite, ICS : inhaled corticosteroid, LABA : long-acting β 2-agonist, LAMA : long-acting muscarinic antagonist, LTRA : leukotriene receptor antagonist, OCS : oral corticosteroid, SABA : short acting β 2-agonist, SLIT : sublingual immunotherapy



Selon la gravité des symptômes, du nombre d'exacerbations, la fonction respiratoire, la présence d'effets secondaires éventuels et du niveau du contrôle de l'asthme, ceux-ci ont été définis en cinq niveaux de traitement. Ce dernier peut être modifié à la hausse ou à la baisse en fonction du contrôle de la maladie.

Aux niveaux 1 et 2 : au premier niveau, les symptômes d'asthme sont intermittents (présents moins de 2x/mois), il n'y a pas de facteur de risque d'exacerbation. Le niveau 2 correspond à la présence de symptômes d'asthme \geq 2x/mois, avec des symptômes nocturnes avec ou sans exacerbation ce qui amène à une limitation de ses activités.

Le traitement pour ces deux niveaux est à base de CSI-formotérol à faible dose au besoin. L'alternative est un CSI à faible dose 2x/j avec un SABA au besoin.

Le niveau 3 correspond à des patients ayant un asthme non contrôlé avec une ou plusieurs exacerbations au cours de l'année précédente sous traitement de niveau 2, il est recommandé une thérapie d'entretien par une faible dose de CSI-formotérol et traitement de secours par cette

même association (stratégie MART : « Maintenance-and-Reliever Therapy »). Si l'on n'obtient pas de réponse suffisante, on peut envisager l'augmentation des doses de CSI-formotérol (doses moyennes) ou l'instauration d'un traitement par anti-leucotriène ou d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LAMA : Long-Acting Muscarinic-Antagonist) (tiotropium). Cette recommandation équivaut au niveau 4.

Lorsqu'un bon contrôle de l'asthme a été atteint et se maintient pendant 2-3 mois, on tente de trouver le palier de traitement qui permet de maintenir le contrôle avec des doses de CSI minimales efficaces. Si l'asthme n'est pas contrôlé, le traitement est modifié à la hausse avec des doses moyennes/élevées de CSI-LABA.

Cependant, malgré l'instauration d'un traitement adapté et à des doses maximales du traitement standard, une proportion de patients présente un asthme non contrôlé. Ce manque de contrôle des symptômes d'asthme peut provenir d'un ou plusieurs facteurs déstabilisants suivants :

- Non-compliance aux différents traitements
- La mauvaise utilisation du système d'inhalation
- L'exposition constante aux allergènes, à des irritants comme le tabac ou à des médicaments (ex : les β -bloquants non cardiosélectifs)
- La présence de comorbidités (sinusite ou rhinite chronique, polypose naso-sinusienne, reflux gastro-œsophagien, obésité)

Ce groupe de patients présente un asthme dit « difficile à traiter » (= le niveau 5). Avec une évaluation médicale et la mise en place d'actions permettant la prise en charge optimale et appropriée des facteurs déstabilisants, l'asthme de ce groupe peut être généralement contrôlé. La mise en place de ses actions doit faire l'objet d'une observation pendant au moins 3 à 6 mois avant de considérer l'asthme contrôlé. Néanmoins, malgré le contrôle des facteurs déstabilisants, l'adhérence et l'utilisation correcte de traitements inhalés avec des doses très élevées de CSI et d'autres traitements associés (ex : LAMA, anti-leucotriènes, corticostéroïdes oraux (CSO)), une catégorie de patients a un mauvais contrôle de leur asthme. Ils présentent des symptômes persistants, une limitation des débits expiratoires (volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) < 80% prédite) et des exacerbations fréquentes (≥ 2 /an) dont certaines graves (avec une hospitalisation ou visite aux urgences ou en médecine générale) nécessitant l'utilisation de CSO en cure de quelques jours ou en continu. L'asthme est alors qualifié de « sévère ». (G. Brusselle & Bracke, 2014) (Reddel et al., 2022)

Un groupe de travail soutenu par l'ERS (European Respiratory Society) et l'ATS (American Thoracic Society) a proposé une définition de l'asthme sévère basé sur des critères de traitement et des critères de mauvais contrôle de l'asthme.

- Critères de traitement :
 - Soit un asthme bien contrôlé par un traitement de niveau 4 à 5 selon les recommandations GINA c'est-à-dire de hautes doses de corticoïdes inhalés à haute dose et un LABA associé à un autre traitement de contrôle (antagoniste des leucotriènes) ou un traitement par corticoïde oral pendant plus de 50 % du temps durant l'année précédente
 - Soit un asthme qui reste mal contrôlé par le traitement ci-dessus instauré
- Critères de mauvais contrôle de l'asthme (1 critère est nécessaire) :
 - Soit un mauvais contrôle des symptômes évalués par le score du test de contrôle de l'asthme (ACT : Asthma Control Test) < 20/25
 - Soit des exacerbations sévères fréquentes nécessitant ≥ 2 cures de corticoïdes oraux (ou majoration de la dose habituelle plus de 3 jours) au cours des 12 mois précédents
 - Soit l'apparition d'exacerbations graves avec ≥ 1 exacerbation sévère nécessitant une hospitalisation ou un séjour en unité des soins intensifs ou une assistance ventilatoire durant les 12 mois précédents
 - Soit une obstruction bronchique : VEMS < 80 % des valeurs prédites et VEMS/CVF (capacité vitale forcée) < 70% ou (< LLN) (sans bronchodilatateur)
 - Soit une perte de contrôle de l'asthme en cas de diminution des hautes doses de corticoïdes inhalés ou oraux.

(Chung et al., 2014)

L'asthme sévère a un impact sur la qualité de vie des patients et également sur le coût des soins de santé. En effet l'asthme sévère nécessite de multiples médications et des consultations médicales et/ou aux hospitalisations plus fréquentes (pour l'asthme et pour les comorbidités associées comme les troubles digestifs, rhino sinusien, ostéoporose, le diabète de type II). Ce coût sera 2 à 4 fois supérieur à l'asthme non sévère. (Bahadori et al., 2009)

3 Phénotypes, endotypes et biomarqueurs de l'asthme sévère

L'asthme est une maladie régie par de multiples mécanismes génétiques et environnementaux et sa physiopathologie est de mieux en mieux comprise aujourd'hui, mais reste très complexe. L'asthme est un syndrome hétérogène englobant plusieurs phénotypes cliniques qui diffèrent en fonction de l'âge de début de la maladie et du statut atopique ou non. Ils diffèrent également en fonction de la sévérité du déficit ventilatoire, de la fréquence des exacerbations et également en fonction de la réponse aux traitements. (G. G. Brusselle & Koppelman, 2022) (Kuruvilla et al., 2019)

On peut donc retrouver comme sous-groupes principaux (2022 *GINA Main Report*, 2022) (Kuruvilla et al., 2019)

- L'asthme allergique d'apparition précoce : celui-ci débute dans l'enfance et est associé à une rhinite allergique ou à de l'eczéma. On retrouve des éosinophiles dans les sécrétions des voies aériennes de ces patients. Ils répondent généralement assez bien au traitement à base CSI.
- L'asthme éosinophilique non allergique : dans cet asthme, aucun terrain allergique n'est identifié. On peut retrouver une augmentation de cellules inflammatoires tels que des éosinophiles et des neutrophiles dans les expectorations de ces patients. Sous un traitement standard aux CSI, la réponse est moins bonne ou à court terme.
- L'asthme non éosinophilique de l'adulte à déclenchement tardif ou d'apparition tardive : il est particulièrement observé chez la femme non allergique. Le traitement nécessite des doses plus élevées de CSI.
- L'asthme avec limitation persistante du débit d'air : provient d'un asthme chronique qui a évolué vers un remodelage de la paroi des voies respiratoires.
- Maladie respiratoire exacerbée par l'aspirine/anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) : est une exacerbation d'asthme survenant suite à la prise d'aspirine ou d'AINS chez des patients souffrant d'un asthme (parfois sévère) associé à des polypes nasosinusiens.
- L'asthme associé à l'obésité : les patients asthmatiques obèses peuvent développer des symptômes importants et des exacerbations plus fréquentes et plus sévères. Il n'y a pas toujours une inflammation à éosinophiles du tractus respiratoire. Ils ont très souvent une réponse réduite aux traitements classiques de l'asthme.

3.1 Les endotypes inflammatoires

L'amélioration des connaissances a permis d'identifier des endotypes de l'asthme qui décrivent des mécanismes physiopathologiques distincts au niveau immunologique et moléculaire.

Sur base du type de cellules inflammatoires présentes dans les expectorations induites ou dans les biopsies bronchiques et des caractéristiques cliniques des patients souffrant d'asthme sévère ont été définis schématiquement par différents groupes de patients asthmatiques sévères (de Groot et al., 2015) :

- L'asthme atopique éosinophilique : dans ce type, on retrouve une augmentation des Immunoglobulines E (IgE) circulantes mais aussi une augmentation des éosinophiles.
- L'asthme non atopique éosinophilique : on retrouve une augmentation de taux d'éosinophiles dans le sang, supérieur à 3%.
- L'asthme neutrophilique : il y a une absence du nombre élevé d'éosinophiles, mais une prédominance de neutrophiles.
- L'asthme pauci-granulocytaire est caractérisé par l'absence d'inflammation neutrophilique et éosinophilique.

On tente actuellement d'associer des mécanismes moléculaires aux phénotypes cliniques. Il y a néanmoins un chevauchement entre les différents phénotypes, car il n'y a pas de démarcations nettes entre les différents groupes c'est-à-dire que des patients asthmatiques peuvent présenter des caractéristiques cliniques ou physiopathologiques de plusieurs groupes.

L'inflammation de type 2 est le premier mécanisme découvert dans l'asthme. Ce mécanisme n'est pas retrouvé chez tous les patients asthmatiques mais c'est le plus étudié et le plus susceptible d'être ciblé par les thérapies actuellement disponibles. Il est généralement associé à la génération d'interleukines (IL-4, IL-5 et IL-13 principalement) qui contribuent au recrutement cellulaire (notamment des éosinophiles), à la régulation des cellules des voies respiratoires, ont une action au niveau des muscles lisses et participent au remodelage bronchique. Ce mécanisme s'active lorsque les différents stimuli (bactéries, virus, ou allergènes) arrivent au niveau de l'épithélium des voies respiratoires.

Au cours des 10 dernières années, on a découvert des nouvelles voies de réponse immunitaires participant à l'inflammation bronchique, notamment le rôle des cellules

épithéliales bronchiques et des cellules lymphoïdes innées (CLI) et leur contribution dans l'asthme évalué. Voici, schématiquement, les notions de base connues sur notre compréhension actuelle des voies inflammatoires dans l'asthme :

Chez la plupart des asthmatiques (asthme éosinophilique), l'épithélium des voies respiratoires présente une dysrégulation en raison de la perte de protéines membranaires d'adhésions exprimées dans les cellules épithéliales et formant les jonctions serrées entre les cellules. Ceci entraîne une diminution de l'intégrité de la barrière épithéliale des voies respiratoires facilitant ainsi l'accès des microbes, allergènes et toxiques au tissu stromal. De plus, les cellules épithéliales possèdent des récepteurs PRR (Pattern Recognition Receptor) qui permettent aux cellules de répondre rapidement aux stimuli en libérant des cytokines appelées les alarmines telles que la lymphopoïétine thymique stromale (TSLP), l'IL-33, et IL-25 :

- La TSLP va jouer un rôle clé dans l'inflammation de type 2. Elle va stimuler les cellules dendritiques qui vont capter l'allergène (acariens, pollens,...) afin de venir présenter cet antigène via leur complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type II, et ainsi devenir des cellules présentatrices d'antigènes (CPAg). Ensuite ces CPAg vont migrer vers le ganglion lymphatique afin de venir présenter cet antigène aux cellules T naïves (Th₀). Elles vont devenir des lymphocytes T CD4⁺ auxiliaires de type 2, appelées cellules Th₂. Celle-ci va alors sécréter différentes interleukines (IL) : IL-4, IL-5, IL-13 en grande majorité mais également un peu d'IL-9.
- L'IL-33 et l'IL-25 vont activer principalement les cellules lymphoïdes innées de type 2 (CLI-2). Ces CLI-2 activés vont produire de l'IL-5 et de l'IL-13 en grande quantité favorisant ainsi la réponse immunitaire précoce de type 2.

Les interleukines produites auront des fonctions variées et combinées :

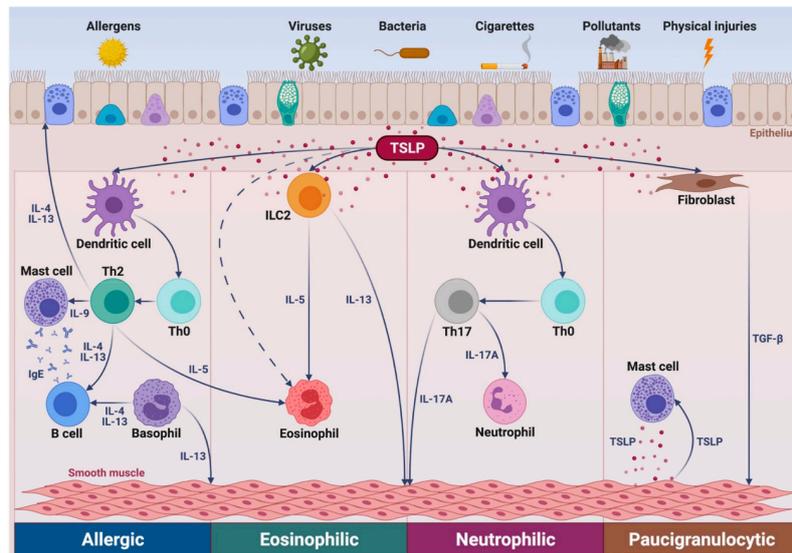
- L'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13 vont agir sur les éosinophiles afin de produire également une obstruction des voies aériennes et une hyperréactivité bronchique
 - o Plus particulièrement, l'IL-5 a un rôle important dans la maturation, le recrutement, la prolifération et la migration des éosinophiles mais également un effet sur leur survie et sur la prévention de l'apoptose. Cette interleukine va se lier à son récepteur IL-5R α situé sur l'éosinophile et lui permet de produire des leucotriènes C₄ (LTC₄), des granules toxiques qui sont à l'origine de l'obstruction des voies aériennes, du remodelage des parois ainsi que l'hyperréactivité bronchique. Cette interleukine favorise également le développement d'autres cellules de type 2 (mastocytes et basophiles).

- L'IL-4 et l'IL-13 :
 - Partagent le même récepteur, IL-4R α (sur les cellules B, les fibres musculaires lisses bronchiques)
 - Elles vont agir sur les cellules B afin d'activer la production IgE. Ces IgE vont venir se fixer sur les mastocytes et les basophiles, et produire ainsi l'inflammation.
 - L'IL-13 va produire une hypersécrétion du mucus en favorisant la surexpression de cellules caliciformes au niveau de l'épithélium bronchique. Ce mucus va s'accumuler, dans la lumière des voies respiratoires et provoquer une obstruction au flux d'air. Par son action au niveau du muscle lisse, elle va favoriser la bronchoconstriction ainsi qu'une hyperréactivité bronchique. Elle va entraîner également le remodelage de la paroi aérienne, ce qui amène à une obstruction des voies aériennes. En effet, l'IL-13 induit une activation et un recrutement des éosinophiles ainsi qu'une prolifération fibroblastique, une synthèse de collagène et une prolifération des fibres musculaires lisses ce qui participe à l'augmentation de la masse du muscle lisse ainsi qu'au développement d'une fibrose sous-épithéliale.
- L'IL-9 est un acteur de l'inflammation allergique des voies respiratoires dont le rôle exact doit encore être précisé (action sur les mastocytes).

(Fricker et al., 2017) (Pelaia et al., 2021) (Kuruvilla et al., 2019)

Dans l'asthme neutrophilique, le mécanisme moléculaire impliqué est moins bien compris que celui de l'inflammation de type 2, mais il semble que cette augmentation des neutrophiles au niveau des voies aériennes soit liée à l'activation des cellules Th1 qui produisent de l'interféron gamma (IFN γ), soit liée à l'activation des cellules T helper 17 (Th17) qui produisent de l'IL-17. Cette activation peut être enclenchée par des microbes, la pollution atmosphérique ou celle due au tabac. (Fricker et al., 2017)

Figure 2 : Voie physiopathologique de l'asthme sévère. (Pelaia et al., 2021).



Les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques ont montré la complexité de l'asthme et son hétérogénéité phénotypique. Cela a permis de valider une approche personnalisée des traitements de l'asthme en particulier de l'asthme sévère. Une meilleure caractérisation des paramètres cliniques et physiopathologiques des patients asthmatiques sévères a mené au développement des thérapies biologiques ciblées visant à moduler les processus inflammatoires des voies respiratoires induits par les IgE et les interleukines de type 2. (Heffler et al., 2019) (Le Borgne-Krams et al., 2016) (G. G. Brusselle & Koppelman, 2022)

4 Les différents traitements utilisés dans l'asthme et leurs mécanismes d'actions

4.1 Les traitements de contrôle

4.1.1 Les corticostéroïdes inhalés

Les différents corticostéroïdes inhalés, tel que le béclométhasone, le budésonide, et le fluticasone traversent la membrane cellulaire et se lient aux récepteurs des glucocorticoïdes situés dans le cytoplasme des cellules bronchiques. Suit à cela, les mécanismes de transactivation et de transrépression s'activent au niveau du noyau qui empêchent l'activation des gènes inflammatoires en entraînant leur répression. Cela entraîne alors une diminution du nombre de cellules inflammatoires au niveau de l'épithélium respiratoire avec une réduction

des éosinophiles, lymphocytes T et mastocytes détectables entraînant une réduction de l'hyperréactivité bronchique. (Barnes, 2010) (Dejean & Richard, 2013)

L'efficacité des CSI chez l'adulte et chez l'enfant a été établie dans de nombreuses études cliniques à court et à long terme. Il en est ressorti quelques effets indésirables liés à l'utilisation de ces CSI. Les principaux sont dus au dépôt des CSI dans l'oropharynx pouvant engendrer une candidose oropharyngée avec parfois extension à l'œsophage ou une dysphonie. Certains effets systémiques sont décrits sans nécessairement avoir fait l'objet de preuve dans des études cliniques (ecchymose, ostéoporose, cataracte,...) et sont parfois difficiles à mettre en lien direct avec la prise de CSI. Les effets secondaires systémiques varient notamment en fonction de la dose administrée, le système d'inhalation utilisé (moins de dépôts oropharyngés avec un inhalateur en spray (pMDI = pressurized metered-dose inhaler) avec chambre d'inhalation que sans chambre. Il est donc bien conseillé de rincer sa bouche avec de l'eau et cracher après utilisation de ces CSI. L'utilisation précoce de CSI a révolutionné la prise en charge de l'asthme. Ils sont désormais recommandés comme traitement de première intention pour tous les patients souffrant d'asthme.

Plusieurs corticoïdes à action locale sont disponibles en inhalation. Les doses quotidiennes totales de CSI ont été classées selon une suggestion « de doses faibles », « doses moyennes » et « des doses élevées » pour les adultes et les adolescents (>11ans). Il existe peu de données sur la puissance des différents corticoïdes. Le tableau de doses de CSI choisi est recommandé par GINA n'est pas un tableau d'équivalence de puissance des CSI :

Tableau 1 : Doses quotidiennes faibles, moyennes, et élevées de corticostéroïdes inhalés (seuls ou avec un LABA) chez les adultes et adolescents de plus de 12 ans. pMDI : pressurized Metered Dose Inhaler ; DPI : Dry Powder Inhaler ; HFA : hydrofluoroalcanes(2022 GINA Main Report, 2022)

Corticostéroïdes inhalés	Dose totale quotidienne CSI (mg)		
	Faible	Moyenne	Élevée
Dipropionate de beclométasone (pMDI, HFA)	200-500	>500-1000	>1000
Dipropionate de belométasone (DPI, HFA)	100-200	>200-400	>400
Budésonide (DPI)	200-400	>400-800	>800
Furoate de fluticasone (DPI)	100		200
Propionate de fluticasone (DPI)	100-250	>250-500	>500
Propionate de fluticasone (pMDI, HFA)	100-250	>250-500	>500
Furoate de mométasone (DPI)	200		400

Furoate de mométasone (pMDI, HFA)	200-400	>400
-----------------------------------	---------	------

Les doses quotidiennes sont des doses mesurées et non des doses délivrées (cfr, notice spécifique du produit).

4.1.2 Les Long-Acting Beta Agonist (LABA)

Au niveau des cellules musculaires lisses des voies respiratoires se trouvent des récepteurs β_2 . Ces récepteurs peuvent recevoir les β_2 -agonistes, dits mimétiques, afin de provoquer une bronchodilatation au niveau des bronches, c'est-à-dire un effet relaxant direct. Les LABA doivent toujours être utilisés en association avec un CSI pour éviter une surmortalité. (Musuamba Tshinanu Flora, 2021)

Il pourrait subvenir des effets systémiques ou encore des évènements cardio-vasculaires en début de traitement mais cela reste hypothétique pour l'instant.

4.1.3 Les Long-Acting Muscarinic Antagonist (LAMA)

Dans le traitement de l'asthme, nous retrouvons le tiotropium (Spiriva Respimat®). Il va agir sur les récepteurs muscariniques M_1 à M_5 , mais plus précisément dans les voies respiratoires, il se fixera sur le récepteur M_3 situé au niveau des muscles lisses bronchiques. L'acétylcholine va agir sur ce récepteur afin de produire une constriction des bronches. Pour empêcher cette action, le tiotropium va se lier au récepteur M_3 pour empêcher l'acétylcholine de s'y lier. Cela empêche son action bronchoconstructrice pour arriver à une relaxation des muscles lisses bronchiques.

(CBIP, s. d.-f)

Puisque le tiotropium est un anticholinergique, la plupart des effets potentiels secondaires proviennent des effets anticholinergiques. Mais comme le tiotropium agit au niveau des voies bronchiques, l'apparition de ces effets secondaires devient marginale.

4.1.4 Antagonistes des récepteurs aux leucotriènes

Le montélukast (Singular[®]) est le seul disponible en Belgique. Il va agir sur les récepteurs des leucotriènes. Par réponse chimotactique, cela lui permet d'avoir une action anti-inflammatoire ainsi que bronchodilatatrice. (*Les leucotriènes*, 2006)

Effets secondaires les plus fréquents décrits sont les infections des voies aériennes supérieures, nausées, vomissements, éruption cutanée...

4.1.5 Les corticostéroïdes oraux

Dans l'asthme sévère, lors d'une exacerbation, les médecins prescrivent des corticoïdes par voie systémique tels que la méthylprednisolone (Medrol[®]). Ils agissent également sur leur récepteur aux glucocorticoïdes au niveau du cytoplasme des cellules. Par différents mécanismes de transcription, de transactivation, ils vont diminuer le processus inflammatoire en agissant sur la diminution des cellules du foyer inflammatoire, la vasodilatation, la production des prostaglandines,... (CBIP, s. d.-a) (CBIP, s. d.-b)

L'usage répété de corticoïdes systémiques induit de nombreux effets secondaires tels que le diabète cortico-induit, l'hypertension artérielle, les ulcères gastriques, l'amyotrophie, la cataracte, l'ostéoporose...

4.2 Le Bon Usage des Médicaments (BUM) dans l'asthme

Les entretiens de bon usage des médicaments inhalés dans l'asthme sont importants pour la prise en charge thérapeutique dans l'asthme. Leur réalisation conditionne également le remboursement des biothérapies dans l'asthme sévère. L'objectif est de s'assurer, avant de prescrire des traitements lourds et coûteux, de la bonne utilisation des dispositifs inhalés à base de CSI.

Ces entretiens sont prescrits par le médecin ou proposés par le pharmacien ou demandés par le patient.

Le BUM asthme s'adresse soit au patient chez qui est initié un traitement par CSI, soit à tout patient sous traitement chronique par CSI et dont l'asthme est insuffisamment contrôlé,

catégorie de patients dans lequel se trouvent les asthmatiques sévères. Le BUM repose sur deux entretiens réalisés par le pharmacien, le premier est un entretien d'information qui permet de fournir au patient toutes les informations nécessaires pour la bonne utilisation du traitement CSI et le second rendez-vous permet d'assurer le suivi des actions entreprises en place et surtout de vérifier la bonne utilisation du traitement par le patient. (APB, 2022b)

Pour qu'un patient asthmatique puisse bénéficier du BUM-asthme, plusieurs conditions doivent être réunies :

- « Patient asthmatique (très probable si manifestation des symptômes de l'asthme avant 50 ans – confirmation par le patient ou contact avec le médecin en cas de doute) ET
- Le patient n'a pas bénéficié d'un entretien BUM au cours des 12 derniers mois ET
- Présence de symptômes qui évoquent un contrôle insuffisant de l'asthme c'est-à-dire une réponse positive à une des deux questions suivantes »¹ :
 - « Combien de fois, dans le courant des 4 dernières semaines, vous êtes-vous réveillé la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin à cause de vos plaintes d'asthme/d'essoufflement ? »². Si le patient répond à la question entre une ou plusieurs fois dans le mois précédent, alors il présente un asthme non contrôlé.
 - « Combien de fois, dans le courant des 4 dernières semaines, avez-vous utilisé votre inhalateur pour le traitement de la crise ? »³. Si le patient répond à la question comme plus de deux fois par semaine alors il présente un asthme non contrôlé. (sauf pour l'utilisation pour une activité sportive).

Le pharmacien peut ensuite commencer le BUM asthme-CSI. Avant le rendez-vous, le pharmacien doit se renseigner sur les informations médicales relatives aux patients. (APB, 2022a)

Pratiquement, durant l'entretien d'information, le pharmacien va évaluer les attentes du patient, adhésion au traitement, et déterminer les raisons pour lesquelles il n'y adhère pas.

Le pharmacien peut apporter une plus grande information sur la technique d'inhalation du patient et corriger éventuellement la technique du patient. Il peut essayer aussi de repérer les

¹<https://www.apb.be/fr/my/Medicaments-et-soins-pharmaceutiques/entretien-accompagnement/BUM%20Asthme/Conditions/Pages/default.aspx> [cité le 28 janvier 2023 à 11h45]

²<https://www.apb.be/fr/my/Medicaments-et-soins-pharmaceutiques/entretien-accompagnement/BUM%20Asthme/Conditions/Pages/default.aspx> [cité le 28 janvier 2023 à 11h45]

³<https://www.apb.be/fr/my/Medicaments-et-soins-pharmaceutiques/entretien-accompagnement/BUM%20Asthme/Conditions/Pages/default.aspx> [cité le 28 janvier 2023 à 11h45]

éventuels effets indésirables survenus lors de l'utilisation de ces CSI et les rapporter au médecin si nécessaire.

Après cette entrevue, le pharmacien propose de revoir le patient quelques semaines plus tard afin de vérifier si les explications fournies au patient ont bien été assimilées par le patient. Il convient au pharmacien de vérifier l'observance du traitement. Il s'assure de la bonne utilisation de l'inhalation des CSI, et propose des solutions éventuelles pour améliorer cette technique. Le pharmacien peut conseiller au patient de revoir le médecin traitant ou le spécialiste en cas de mauvais contrôlé de l'asthme malgré une bonne utilisation du traitement inhalé. (APB, 2022b)

4.3 Les traitements biologiques

La plus grande progression dans le traitement de l'asthme durant cette dernière décennie a été le développement et l'approbation de l'utilisation de biothérapies pour les patients souffrant d'asthme sévère non contrôlé. La plupart de ces traitements biologiques disponibles actuellement ciblent principalement l'inflammation de type 2. Ne seront détaillés ici que les traitements biologiques dont l'utilisation est autorisée en Belgique.

4.3.1 Anticorps monoclonaux anti-IgE : l'omalizumab

L'omalizumab (Xolair®) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre les IgE (anti-IgE). Il va se venir se fixer sur le fragment Fc de l'IgE et empêcher que celui-ci vienne s'accrocher à son récepteur Fc epsilon I de haute affinité (Fc_εRI) situé sur les basophiles, les mastocytes et les cellules dendritiques. Cela va induire une diminution du taux d'IgE circulant, une diminution de l'expression des récepteurs de haute affinité à la surface des mastocytes et des cellules dendritiques. Il y a donc une inhibition de la voie de signalisation de l'inflammation avec une réduction des éosinophiles et des lymphocytes Th2 et secondairement des médiateurs (IL-4, IL-5, et IL-13) (figure 3).

Il s'agit du premier médicament biologique qui a été approuvé par l'EMA en 2009 pour le traitement de l'asthme allergique sévère non contrôlé chez les adultes et les enfants de plus de 6 ans. L'omalizumab est administré spécifiquement dans l'asthme sévère allergique (confirmé par des tests allergiques cutanés et/ou présence d'IgE spécifiques pour des

pneumallergènes perannuels). Il est également indiqué dans le traitement des polyposes nasosinusiennes sévères chez les adultes.

Le Xolair[®] est disponible aux concentrations de 75 mg à 150 mg par administration sous-cutanée toutes les 2 à 4 semaines en fonction de la dose (déterminée pour chaque patient en fonction de son poids et de son taux d'IgE totale sérique). Il est disponible sous forme de seringue préremplie. La réponse au traitement doit être évaluée après 3 à 6 mois afin de déterminer si la thérapie sera poursuivie.

Les effets indésirables les plus courants rapportés dans différentes études sont :

- Des réactions au site d'injection : douleur, gonflement, érythème, et prurit
- Céphalées
- Arthralgies
- Douleurs abdominales hautes

4.3.1.1 Évaluation de l'efficacité dans les études randomisées contrôlées :

L'omalizumab a fait l'objet de nombreuses études cliniques randomisées de phase 3. Grâce à ces différentes études, on a pu évaluer l'efficacité et la sécurité de l'omalizumab. Une revue systématique Cochrane a analysé 25 études contrôlées randomisées sur l'omalizumab comme traitement de l'asthme allergique sévère. Cette analyse a montré que l'omalizumab réduisait le nombre d'exacerbations de l'asthme de 25 à 50%, les hospitalisations de 51% et réduit les doses de corticoïdes inhalés en comparaison au groupe placebo. Cela a permis de mettre en évidence d'une légère amélioration de la qualité de vie (évalué par AQLQ : Asthma Quality of Life Questionnaire) et de la fonction pulmonaire sous omalizumab par rapport au placebo. (Normansell et al., 2014) (Humbert et al., 2005)

4.3.1.2 Évaluation de l'efficacité dans les études en vie réelle :

Une méta-analyse a évalué des études observationnelles qui reflètent la pratique médicale en vie réelle chez des patients (>6 ans) souffrant d'asthme sévère non contrôlé et traité par omalizumab pendant plus de 16 semaines. 86 publications ont été incluses. Après analyse et malgré l'hétérogénéité des études incluses, les auteurs ont conclu que l'omalizumab apportait, à 16 semaines, une efficacité globale bonne à excellente chez 77% des patients et que cet effet s'est poursuivi, à 12 mois, chez 82 % des patients. Sous ce traitement, il y avait une

amélioration de la fonction respiratoire sur base d'une augmentation moyenne de 250 mL du VEMS dans les 12 mois après l'initiation du traitement. Sur les 5900 patients inclus dans cette méta-analyse, on observe une diminution de 60% du risque d'exacerbations sévères après 12 mois de traitement par rapport à la valeur initiale. La proportion de patients recevant des corticoïdes oraux a diminué de 41% après 12 mois de traitement. De plus, une diminution des hospitalisations et des visites aux urgences, 12 mois après le début du traitement, a également été confirmée. Pour finir, une amélioration du contrôle de l'asthme ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie ont été constatées sur base du score AQLQ et du questionnaire de qualité de vie ACT. Ces résultats en vie réelle confirment et complètent les résultats d'efficacité obtenus dans les études randomisées contrôlées. (Bousquet et al., 2021)

4.3.2 Anticorps monoclonaux bloquant l'IL-5 : le benralizumab

Le benralizumab (Fasenra[®]) est un inhibiteur de l'IL-5. C'est un anticorps monoclonal humanisé appelé IgG_{1κ}. Afin de réduire l'inflammation éosinophile, il va se lier sur la sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine-5 (IL-5R_α) qui se situe sur la surface des éosinophiles et des basophiles. Cet anticorps IgG_{1κ} ne possède pas de fucose dans son fragment Fc, pour cette raison, il va pouvoir se lier avec une haute affinité au récepteur Fc gamma III (Fc_γRIII) présent sur la surface des cellules tueuses naturelles, les cellules natural-killer (NK). Via le mécanisme de Cytotoxicité Cellulaire Dépendant des Anticorps (ADCC : Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity), la cellule NK va provoquer l'apoptose des éosinophiles et des basophiles qui provoquent l'inflammation au niveau des bronches en détectant l'absence du complexe CMH/peptide sur les éosinophiles/basophiles via le récepteur sur les cellules NK. (Vély & Vivier, 1996) (figure 3).

Cette thérapie biologique a été approuvée par les autorités dans le traitement de l'asthme éosinophile sévère non contrôlé. La posologie est de 30 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines pour les 3 premières injections et ensuite une dose toutes les 8 semaines. Il est conditionné dans une seringue ou un stylo prérempli. L'efficacité du traitement est évaluée (contrôle de l'asthme, satisfaction du patient, nombre d'exacerbations et l'utilisation de CSO) après 6 mois et puis 1 fois par an afin de voir si la thérapie est maintenue. Les effets indésirables les plus fréquents sont les céphalées et les infections des voies respiratoires.

4.3.2.1 *Évaluation de l'efficacité dans les études randomisées contrôlées*

Afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de ce traitement, une revue (Cochrane) des études randomisées contrôlées a été réalisée et a inclus 5 études randomisées comparant le benralizumab à un placebo. Au total 3304 patients souffrant d'un asthme modéré à sévère mal contrôlé ont été étudiés. Cette analyse a permis de conclure que le benralizumab a réduit les taux d'exacerbations d'asthme cliniquement significatives dans toutes les études de moitié chez les patients asthmatiques sévères traités par rapport au placebo. De plus, le benralizumab a entraîné une diminution marquée du taux des éosinophiles avec une diminution de 46 à 56 cellules/ μ L chez les patients présentant, au départ, un taux supérieur à 300 cellules/ μ L. Ces études démontrent une amélioration généralement peu importante de la qualité de vie évaluée par des questionnaires souvent différents selon les études. (Farne et al., 2022)

Les essais contrôlés randomisés ont confirmé une réduction d'environ 50% du taux d'exacerbations chez les patients présentant un taux d'éosinophiles systématiques $> 300/\text{mm}^3$. Dans un article, les auteurs ont montré que le traitement par benralizumab réduisait la dose de corticostéroïdes systémiques de 75% (versus 25% de réduction dans le groupe placebo) et cette réduction était associée à une diminution d'exacerbations de 70%. (Nair et al., 2017)

4.3.2.2 *Évaluation de l'efficacité dans les études en vie réelle*

Une revue systématique des études réalisées en vie réelle évaluant l'efficacité du benralizumab chez des patients asthmatiques sévères non contrôlés a inclus 5 études. Ils ont mis en évidence une réduction du taux annuel d'exacerbation de -3,79 (IC à 95% : -4,53 à -3,04) ainsi qu'une augmentation de 0,21 L du VEMS sous traitement. Une amélioration du contrôle de l'asthme évalué par le score ACT (amélioration de 5,82 points, modification supérieure à la différence minimale cliniquement importante de 3) a été observée lors du traitement par le benralizumab. Mise en évidence également d'une réduction de la dose quotidienne moyenne de CSO de 5,30 mg. La plupart de ces résultats sont similaires à ceux obtenus dans les études randomisées contrôlées pour cette molécule. (Charles et al., 2022)

4.3.3 *Anticorps monoclonaux anti-récepteur de l'IL-5 : le mepolizumab*

Le mepolizumab (Nucala®) est un anticorps monoclonal de type IgG_{1 κ} qui va empêcher l'IL-5 de venir se lier à la sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine-5 (IL-5R α) qui est

exprimé sur la surface des éosinophiles et des basophiles. Cet anticorps monoclonal va donc inhiber la voie de signalisation de l'IL-5 afin de réduire le nombre d'éosinophiles et donc l'inflammation (figure 3). (*nucala-epar-product-information_fr.pdf*, s. d.)

Il a été approuvé par les autorités de soins de santé pour le traitement de l'asthme sévère éosinophilique chez les adultes. Il est également indiqué pour le traitement de la polypose nasosinusienne. Nucala® est disponible sous forme de stylo ou de seringue préremplie de 100 mg que l'on administre par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Le traitement est évalué après 6 mois de traitement en vue de sa prolongation. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : les céphalées.

4.3.3.1 Évaluation de l'efficacité dans les études randomisées contrôlées :

Les données proviennent de 4 études regroupant 1521 patients souffrant d'asthme éosinophilique sévère non contrôlé recevant du mépilizumab en sous-cutanée versus un placebo. Ces études ont montré une réduction de 45% des exacerbations d'asthme chez les patients traités par mépilizumab par rapport à ceux recevant un placebo. Le contrôle de l'asthme mesuré par le score ACQ a montré un effet modéré en faveur du mépilizumab par rapport au placebo. En effet, une différence moyenne du score de -0,38 n'a pas atteint la différence minimale cliniquement importante (MCID) étant de 0,5 point pour l'Asthma Control Quality (ACQ). La qualité de vie des patients, évaluée par le questionnaire St George (SGRQ), s'est améliorée significativement dans le groupe traité avec une réduction du score de 6,37 points (la MCID étant de -4 points). Il a été démontré également une amélioration modeste du VEMS de 0,09 L dans le groupe traité. (Farne et al., 2022)

4.3.3.2 Évaluation de l'efficacité dans les études en vie réelle :

Une revue systématique a été réalisée et permet d'évaluer l'efficacité et la sécurité du mépilizumab dans une cohorte de patients asthmatiques sévères. 14 études ont été incluses. Elles montrent une réduction du taux d'exacerbation annuel de -3,17 (IC à 95% : -3,74 ; -2,59) et une augmentation du VEMS de 0,17 L. Le score ACT, évaluant le contrôle de l'asthme, montre une amélioration de 6,15 points (MCID de 3 points atteints). Une réduction des doses quotidiennes des CSO de 5,30 mg a également été observée. (Charles et al., 2022)

5.1 Pour l'omalizumab (anti-IgE)

Il faut présenter simultanément les conditions suivantes :

- « Être traité depuis au moins 6 mois par un médecin spécialiste en pneumologie.
- Avoir bénéficié d'au moins 2 entretiens d'accompagnement du BUM – asthme chez pharmacien, ou à défaut, avec un kinésithérapeute.
- Un taux sérique initial d'IgE ≥ 76 et ≤ 700 UI/mL chez l'adulte et l'adolescent (à partir de 12 ans).
- Avoir un test cutané positif ou une réactivité in vitro (RAST) démontrée à un aéro-allergène perannuel.»⁴

Le patient obtient un premier remboursement de 4 mois, et celui-ci sera prolongé en fonction de la bonne réponse au traitement.

(CBIP, s. d.-e)

5.2 Pour le benralizumab et le mepolizumab (anti-IL-5/anti IL-5R)

Le patient pourra bénéficier du benralizumab ou du mepolizumab s'il répond aux conditions suivantes :

- « Être traité par un médecin spécialiste en pneumologie depuis au moins 6 mois
- Avoir bénéficié d'au moins 2 entretiens d'accompagnement du BUM – asthme chez un pharmacien, ou à défaut un kinésithérapeute
- Une éosinophilie sanguine $>300/\mu\text{L}$ à 2 reprises au cours des 12 derniers mois.»⁵

Le patient bénéficiera d'un premier remboursement de 6 mois avec une prolongation éventuelle du remboursement si la réponse au traitement est bonne.

(CBIP, s. d.-c) (CBIP, s. d.-d)

⁴ <https://www.cbip.be/fr/ampps/56861?cat=b> [cité le 30 octobre 2022 à 19h33]

⁵ <https://www.cbip.be/fr/ampps/171728?cat=b> [cité le 30 octobre 2022 à 20h29]

6 Étude rétrospective sur une cohorte de patients dans un hôpital tertiaire

6.1 Buts

Le but de cette étude est d'évaluer l'impact clinique des thérapies biologiques utilisées dans l'asthme sévère non contrôlé par l'analyse rétrospective des dossiers médicaux d'une cohorte de patients traités par biothérapies (anti-IL5/IL5R et anti-IgE) pour un asthme sévère dans un centre hospitalier tertiaire. Les questions et les mesures de la recherche ont été développées en fonction des données de la littérature citée précédemment. L'intérêt d'une étude en vie réelle, contrairement aux études contrôlées randomisées, est qu'elle permet d'évaluer l'efficacité d'une thérapeutique sans critère d'inclusion et d'exclusion stricte, elle regroupe généralement une population plus hétérogène avec un suivi moins strict, ce qui reflète mieux la pratique médicale quotidienne.

L'objectif de cette étude en vie réelle est de vérifier, la réduction du nombre total d'exacerbations sévères par an, la diminution de la dose quotidienne de corticostéroïdes oraux, mais également une diminution du nombre de cures de corticostéroïdes oraux sur l'année.

6.2 Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur des patients adultes âgés de 26 à 85 ans traités par une biothérapie pour un asthme sévère non contrôlé et suivi au CHU UCL NAMUR (site Godinne). Les différentes données médicales ont été récoltées via d'une part le Registre belge de l'asthme sévère créé par le groupe « Asthme et Allergie » de la Société Belge de Pneumologie, BeRS dans lequel les données médicales anonymisées des patients suivis ont été incluses et d'autre part à partir des dossiers médicaux informatisés de ces patients au CHU UCL NAMUR (Godinne). Ces données cliniques ont été collectées entre octobre 2006 jusqu'à aujourd'hui.

Les biothérapies ont été proposées aux patients qui présentaient un asthme sévère non contrôlé selon la définition du GINA, prenant des doses élevées de corticostéroïdes inhalés, et une médication de contrôle ou la prise continue de corticostéroïdes oraux (plus de 50% de l'année précédente) avec des exacerbations nécessitant des cures de corticoïdes oraux (durée de plus de 3 jours) et une fonction pulmonaire réduite. Les biothérapies étudiées chez ces

patients sont l'omalizumab, le mépolizumab et le benralizumab. L'omalizumab a été autorisé en Belgique dans le traitement de l'asthme sévère depuis 2005, le mépolizumab depuis 2015, et le benralizumab depuis 2018. À chaque biothérapie instaurée, il y a une vérification des critères nécessaire au remboursement INAMI (cités précédemment). (*Nucala 100 mg sol. inj. (pdr.) s.c. flac., s. d.*) (*Fasenra 30 mg sol. inj. s.c. ser. préremplie, s. d.*) (*Nucala 100 mg sol. inj. (pdr.) s.c. flac., s. d.*)

Après l'instauration de la biothérapie, ces patients ont été suivis mensuellement lors des administrations des biothérapies en consultation. L'évaluation de la réponse au traitement permettant la poursuite de l'autorisation de remboursement a été évaluée à 4 ou 6 mois puis chaque année après le début du traitement. Les médecins relevaient lors de chaque consultation mensuelle : les exacerbations (leur sévérité et le traitement reçu), les symptômes d'asthme, les médicaments d'entretien et leurs doses, les éventuels effets indésirables... S'il n'y avait pas de réponse au traitement, la thérapie était interrompue et remplacée éventuellement par une autre.

Pour chaque patient traité par biothérapie, nous avons recueilli les données suivantes lorsqu'elles étaient disponibles dans le dossier médical :

- Les données démographiques : le sexe, l'âge, l'âge au moment de l'apparition de l'asthme, le poids, la présence d'antécédents familiaux, l'environnement de vie, fumeurs, le statut atopique.
- Les pathologies associées : la présence d'une polypose naso-sinusienne, d'une rhinosinusite chronique, d'une rhinite allergique, d'une intolérance à l'aspirine ainsi que le reflux gastro-œsophagien.
- Les caractéristiques du traitement :
 - La prise de traitements inhalés : SABA, LABA, LAMA, les corticostéroïdes nasaux et CSI en étudiant le dosage, la fréquence des prises, et plus spécifiquement pour les CSI, on relève le niveau du dosage (faible, modéré et élevé).
 - La prise de traitements oraux : anti-leucotriènes, antihistaminiques, et le dosage des corticostéroïdes oraux utilisés en continu ainsi que les nombres de CSO (définis par la prise d'un CSO pendant au minimum 3 jours) par an, le dosage et la durée ont été relevés.
- Le nombre d'exacerbations sévères durant les 12 mois précédents et leur sévérité (nécessité de visites aux urgences et/ou d'hospitalisations et l'utilisation de CSO)

- Le contrôle des symptômes d'asthme est évalué lors des consultations par un questionnaire : le test ACT (annexe 1)
- La qualité de vie du patient est évaluée par le questionnaire AQLQ (annexe 2)
- Les données biologiques : le nombre d'éosinophile sanguin/ μL , ainsi que le taux d'IgE total (kU/L) ont été relevés, s'ils étaient disponibles dans le dossier médical.
- La fonction pulmonaire : VEMS (L), CVF(L), le rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF, %), et le NO exhalé (ppb).

Les données démographiques et les pathologies associées ont été récoltées au moment de l'initiation du traitement. Les autres données ont été relevées au moment de l'initiation du traitement, puis tous les ans jusqu'à 3 ans après le début du traitement. Cela nous permet d'avoir une vision plus temporelle sur les biothérapies mises en place chez les asthmatiques sévères. Tous les paramètres cliniques, biologiques et épidémiologiques relevés ont été insérés dans une base de données anonymisées par codage.

6.2.1 Comité d'éthique

Notre étude a été soumise au Comité d'éthique du CHU UCL Namur site Godinne. Nous avons obtenu un avis favorable nous permettant l'analyse des données. Aucun consentement éclairé des patients n'a été nécessaire, l'étude étant rétrospective.

6.2.2 Analyse statistique

Les patients bénéficiant des traitements Nucala[®] et Fasenra[®], soit le mépolizumab (anti-IL5) et le benralizumab (anti-IL5R) respectivement, ont été réunis dans le groupe anti-IL5/IL5R (pas assez de patients pour les analyser séparément). Alors que les patients traités par le Xolair[®] (omalizumab) représentent le groupe anti-IgE. Les paramètres dans la base de données seront comparés avant et pendant le traitement. Malheureusement, tous les patients n'ont pas le même temps de suivi. Pour un souci d'équité dans l'analyse des données et afin d'éviter de biaiser l'étude, le temps de suivi a été défini comme variable pour chaque patient. Cependant, pour observer un effet après l'initiation du traitement, les résultats ont été pris après 36 mois de traitements. Après ce temps, il n'est pas possible d'observer un effet raisonnable en raison de la faible population pour les années supérieures à 36 mois.

La base de données a été réalisée sur le programme Excel et à l'aide de tableau croisé dynamique, on a eu une réponse des différentes variables demandées. Pour l'analyse de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes oraux par an, le nombre de cures de corticostéroïdes oraux par an, le nombre de visites aux urgences par an, le nombre d'hospitalisations par an, le nombre total d'exacerbations sévères par an, le VEMS et le NO exhalé annuels avant et après le traitement biologique, ces données ont été comparées à l'aide du programme Minitab. Le test statistique était choisi en fonction du type de la distribution des variables étudiées. Certaines valeurs ne respectaient pas la distribution normale (gaussienne). Pour l'évaluation statistique, le test d'Anderson-Darling était choisi en premier lieu. Après cela, afin d'affiner notre étude, le test de Kruskal-wallis a été utilisé. Une valeur de p de 0,05 a été fixée comme niveau de signification.

6.3 Résultats

47 patients ont été traités par thérapie biologique dans le service de pneumo-allergologie du CHU UCL NAMUR (site Godinne) entre octobre 2006 jusqu'à décembre 2022. Les 47 patients ont été inclus dans cette étude observationnelle rétrospective. Trente-deux patients ont reçu un traitement anti-IL5/IL5R (âge moyen : 62 ans, 34 % de femme) et 15 patients ont reçu un traitement anti-IgE (âge moyen : 69 ans, 60 % de femme). La durée moyenne d'utilisation du traitement était de 25 mois dans le groupe anti-IL5/IL5R et de 53 mois dans le groupe anti-IgE. Le temps d'utilisation a été calculé à partir de la date d'initiation du traitement jusqu'à la date de fin du recueil des données (soit décembre 2022). À noter que chez 3 patients du groupe anti-IgE le traitement par Xolair® a été interrompu et remplacé par un anti-IL5/IL5R en raison d'un manque d'efficacité. Deux patients sont décédés (pour des raisons non liées à l'asthme ni au traitement a priori) et un seul est perdu de vue. Nous avons décidé de les garder dans l'analyse des données (tableau 2).

Avant l'initiation du traitement biologique, sur les 32 patients du groupe anti-IL5/IL5R, 27 (84 %) patients recourent à une dose quotidienne élevée de corticostéroïdes inhalés, 3 (9 %) à une dose modérée et 2 (6 %) à une dose faible. Dans le groupe de patients sous anti-IgE, ils ont tous une dose quotidienne élevée de corticostéroïdes inhalés. Avant la thérapie biologique, l'ensemble des patients des deux groupes avaient un LABA dans leur traitement quotidien. Concernant l'utilisation quotidienne d'un LAMA, 1 (3 %) seul patient dans le groupe anti-IL5/IL5R l'utilisait et 2 (13 %) patients dans le groupe anti-IgE le prenaient. Un autre

médicament de contrôle de l'asthme, les anti-leucotriènes sont utilisés par 25 (78 %) patients dans le groupe anti-IL5/IL5R et par 14 (93 %) patients dans le groupe anti-IgE. Avant l'initiation de la biothérapie, le nombre de patients bénéficiant d'un traitement corticoïde oral quotidien était de 12 (37 %) patients pour le groupe anti-IL5/IL5R et 6 (40 %) patients pour le groupe anti-IgE. Les doses quotidiennes moyennes de corticostéroïdes oraux étaient de 3,63 mg/j dans le groupe anti-IL5/IL5R et de 3,20 mg/j dans le groupe anti-IgE. La fréquence moyenne des cures de corticostéroïdes oraux était de 3/an dans les deux groupes (tableau 3).

Parmi les patients recevant les anti-IL5/IL5R, 12 (37 %) souffraient d'une polypose naso-sinusienne, 23 (72 %) de rhinosinusite chronique et 3 (9 %) de rhinite chronique. Dans le groupe anti-IgE, 3 (20 %) ont une polypose naso-sinusienne, 11 (73 %) ont une rhinosinusite chronique. On retrouve 2 (6 %) patients souffrant d'intolérance à l'aspirine dans le groupe anti-IL5/IL5R. Le reflux gastro-œsophagien est présent chez un nombre comparable de patients dans les deux groupes soit 23 (72 %) personnes dans le groupe anti-IL5/IL5R et 11 (73 %) patients dans le groupe anti-IgE (tableau 2).

Concernant la fonction pulmonaire des patients avant l'initiation du traitement, le VEMS moyen est plus élevé dans le groupe anti-IL5/IL5R avec 1,92 L, et 1,61 L dans le groupe anti-IgE. Le NO exhalé moyen est de 30,20 ppb dans le groupe anti-IgE. Assez logiquement, il est plus élevé dans le groupe anti-IL5/IL5R à 70,20 ppb, en effet les patients éligibles pour ce type de biothérapie sont des asthmatiques avec un phénotype éosinophilique (tableau 2).

Le contrôle des symptômes évalués par le score du ACT (score maximum est de 25) moyen de 10,24 dans le groupe anti-IL5/IL5R, et de 10,9 dans le groupe anti-IgE. La qualité de vie des patients asthmatiques évaluée par le score total du questionnaire AQLQ (score total) moyen est plus ou moins équivalente dans les deux groupes, il est de 3,71 dans le groupe anti-IL5/IL5R et de 3,49 dans le groupe anti-IgE (tableau 2).

Les taux éosinophiles diffèrent un peu entre les deux groupes, on retrouve une moyenne de 1265,25 éosinophiles/mm³ dans le groupe anti-IL5/IL5R et 294,47 éosinophiles/mm³ dans le groupe anti-IgE. Les taux d'IgE sériques totaux sont comparables dans les deux groupes soit un taux de 370,87 kU/L dans le groupe anti-IL5/IL5R et de 460,60 kU/L dans le groupe anti-IgE (tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients avant l'initiation des traitements biologiques anti-IL5/IL5R et anti-IgE

Caractéristiques	Anti-IL5/IL5R (mépilizumab et benralizumab), n = 32	Anti-IgE (omalizumab), n = 15
Temps de suivi (mois)	25 (0 – 108, SD. 24)	53 (0-192, SD. 48)
Âge (année)	62 (26 – 85, SD. 12,10)	69 (46-85, SD. 11,67)
Femme (nombre , (%))	11 (34)	9 (60)
Antécédent familial (nombre, (%))^a	11 (34)	4 (27)
Tabagisme		
Fumeurs actifs (nombre, (%))	2 (6)	1 (7)
Non-fumeurs (nombre, (%))	22 (69)	10 (67)
Ex-fumeurs (nombre, (%))	8 (25)	4 (27)
Poids (kg)	84 (51 – 139, SD. 19,16)	76 (53 – 108, SD. 17,15)
Polypose naso-sinusienne (nombre , (%))	12 (37)	3 (20)
Rhinosinusite chronique (nombre, (%))	23 (72)	11 (73)
Rhinite allergique (nombre, (%))	3 (9)	0 (0)
Intolérance aspirine (nombre, (%))	2 (4)	0 (0)
Reflux gastro-œsophagien (nombre, (%))	23 (72)	11 (73)
Nombre de patients avec des CSO quotidien	12 (37)	6 (40)
Dose quotidienne moyenne CSO (mg/j)	3,63 (0 – 16, SD. 5,31)	3,20 (0 – 16, SD. 4,82)
Nombre de cures de CSO^b	2,84 (0 – 7, SD. 1,58)	3,13 (1 – 6, SD. 1,50)
Nombre de visite aux urgences	0,47 (0 – 4, SD. 1,08)	0,46 (0 – 2, SD. 0,64)
Nombre d'hospitalisations	0,34 (0 – 4, SD 0,83)	0,33 (0 – 2, SD. 0,62)
Moyenne VEMS (litres)	1,92 (0,78 – 3,64, SD. 0,73)	1,61 (0,76 – 3,41, SD. 0,78)
Moyenne CVF (litres)	3,31 (1,26 – 4,88, SD. 1,06)	2,72 (1,38 – 5,02, SD. 1,06)
Moyenne VEMS/CVF (%)	54,88 (7 – 78, SD. 14,18)	54,53 (12 – 75, SD. 15,32)
Moyenne du taux éosinophile sanguin (mm³)	1265,25 (390 – 8130, SD. 1383,68)	294,47 (47 – 890, SD. 254,86)
Moyenne de taux d'IgE sérique (kU/litre)	370,87 (6 – 1428, SD. 402,96)	460,60 (94 – 1829, SD. 468,77)
Moyenne du NO exhalé (ppb)	70,20 (8 – 251, SD. 50,76)	30,20 (8 – 67, SD. 17,08)

Moyenne du ACT^c	10,24 (5 – 24, SD. 4,79-	10,9 (5 – 21, SD. 5,32)
Moyenne du AQLQ^d	3,71 (2,16 – 6,63, SD. 1,09)	3,49 (1,81 – 5,34, SD. 1,10)

^a : Antécédent d'asthme, de statut atopique

^b : Cures pour exacerbation de l'asthme dans les 12 mois précédents

^c : ACT : Asthma Test Control, score maximal 25 points

^d : AQLQ : Asthma Quality Life Questionnaire, score total

Tableau 3 : Médicaments de contrôle du patient avant l'initiation des traitements biologiques anti-IL5/IL5R et anti-IgE.

Médicaments de contrôle avant biothérapie	Anti-IL5/IL5R, n = 32	Anti-IgE, n = 15
Dose quotidienne CSI^a (nombre, (%))		
Élevé	27 (84)	15 (100)
Modéré	3 (9)	0 (0)
Faible	2 (6)	0 (0)
Utilisation quotidienne de bêta-agoniste de longue durée d'action (nombre, (%))	32 (100)	15 (100)
Utilisation quotidienne anti-leucotriène (nombre, (%))	25 (78)	14 (93)
Utilisation quotidienne d'antagoniste muscarinique de longue durée action (nombre, (%))	1 (3)	2 (13)
Utilisation de plus de 2x/j de bêta-agoniste de courte durée d'action (nombre, (%))	14 (44)	14 (93)
Utilisation quotidienne CSO (nombre, (%))	12 (37)	6 (40)

^a : Les doses quotidiennes CSI correspondantes se trouvent dans le tableau 1

Au cours du traitement par biothérapie, le nombre d'exacerbations sévères annuelles a diminué significativement dans les deux groupes (figure 4), passant de 2,72 à 0,59 dans le groupe anti-IL5/IL5R soit une diminution de 78,3% ($p < 0,005$) et passant de 3,53 à 1,21 dans le groupe anti-IgE soit une réduction de 65,7% ($p = 0,045$) (figure 4). Ce résultat thérapeutique a permis de réduire la dose quotidienne moyenne de CSO. En effet, cette dose moyenne sur l'année qui précède l'initiation du traitement était de 3,63 mg/j dans le groupe anti-IL5/IL5R. Cette dose a significativement diminué ($p < 0,005$) à 36 mois (1,54 mg/j) soit une réduction de 57,6%. Cette diminution des doses de CSO est également observée dans le groupe anti-IgE. Elle passe de 3,20 mg/j à 0,86 mg/j soit une diminution de 73,1% ($p < 0,005$) (figure 4). La fréquence des cures de CSO a diminué significativement dans les deux groupes (figure 4). On note une diminution de 2,25 cures/an soit une diminution de 79,2% dans le groupe anti-IL5/IL5R ($p < 0,005$), et une réduction de 2,06 cures/an soit une diminution de 65,8% dans le

groupe anti-IgE ($p=0,009$). Le nombre de visites aux urgences par an, dans le groupe anti-IL5/IL5R passe de 0,47 visite à 0,09 (diminution de 80,9%) et de 0,46 à 0,07 (diminution de 84,7%) dans le groupe anti-IgE. Cette réduction est significative dans les deux groupes sous réserve d'un nombre faible de visites aux urgences avant traitement dans la population étudiée. On observe cette même tendance en ce qui concerne le nombre d'hospitalisations/an avec également un nombre peu important d'hospitalisation au départ.

En ce qui concerne la valeur du VEMS (L), on note une augmentation de cette valeur de 0,43 L dans le groupe anti-IL5/IL5R, non statistiquement significative ($p=0,340$) mais, cette augmentation est supérieure à la différence de 0,20 L considérée comme cliniquement importante dans les études cliniques thérapeutiques (Agache et al., 2020). Dans le groupe anti-IgE, l'augmentation du VEMS est de 0,12 L (inférieure à 0,20 L) mais statistiquement significative ($p=0,022$). L'évolution du NO exhalé moyen a également été étudiée entre l'initiation du traitement et après 36 mois. Dans le groupe anti-IL5/IL5R, le NO exhalé, passe de manière non statistiquement significative de 70,20 ppb à 43,5 ppb ($p=0,060$). Dans le groupe anti-IgE, il passe de 30,20 ppb à 26,5 ppb ce qui est statistiquement significatif ($p = 0,012$).

L'analyse des modifications des taux d'éosinophiles, des taux d'IgE et les scores de l'ACT n'ont pas été possibles en raison du manque de données après l'initiation des différents traitements (tableau 4).

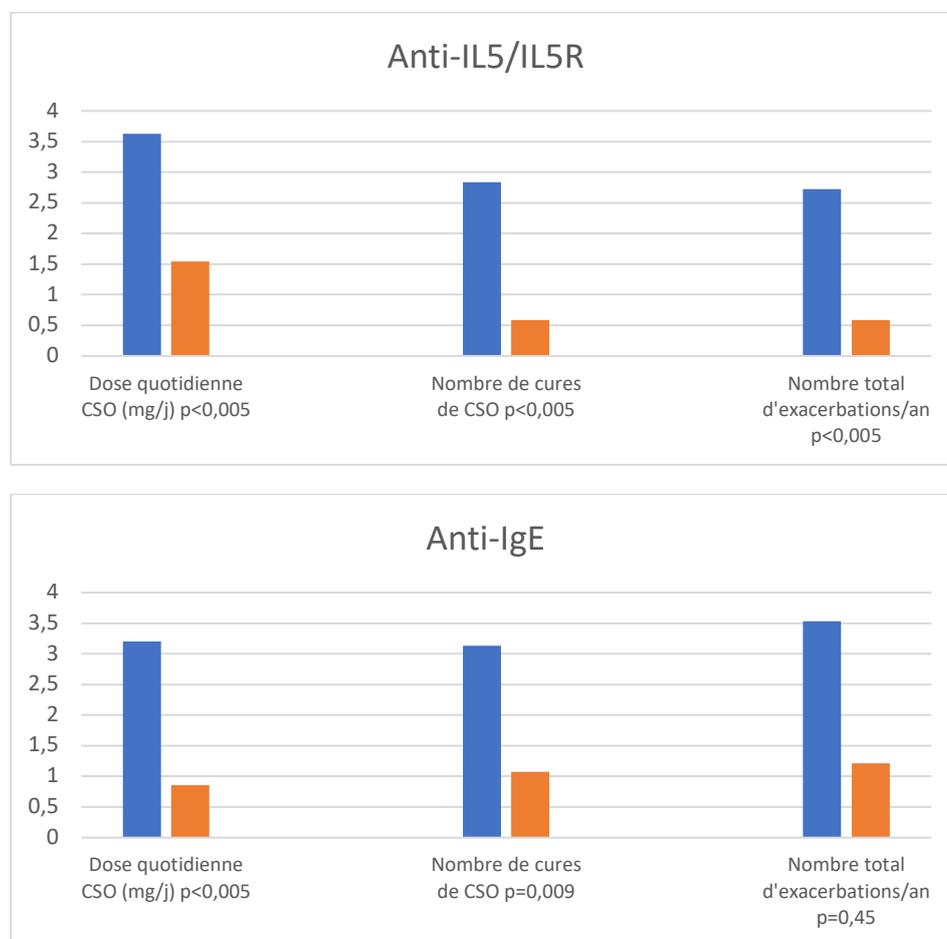
Tableau 4 : Réponse au traitement chez les patients avec un traitement biologique anti-IL5/IL5R et anti-IgE selon le test d'Anderson-Darling

Caractéristiques	Anti-IL5/IL5R			Anti-IgE		
	t = 0	t = 36	P-Valeur	t = 0	t = 36	P-Valeur
Dose quotidienne moyenne CSO (mg/j)	3,63 (0-16, SD. 5,31)	1,54 (0-8, SD.2,46)	<0,005	3,20 (0-16, SD. 4,82)	0,86 (0-8, SD. 2,31)	<0,005
Nombre de cures de CSO^a	2,84 (0-7, SD. 1,58)	0,59 (0-2, SD.0,59)	<0,005	3,13 (1-6, SD. 1,50)	1,07 (0-4, SD. 1,27)	0,009
Nombre de visites aux urgences/an	0,47 (0-4, SD. 1,08)	0,09 (0-1, SD.0,29)	<0,005	0,46 (0-2, SD. 0,64)	0,07 (0-1, SD. 0,27)	<0,005
Nombres d'hospitalisations/an	0,34 (0-4, SD 0,83)	0,045 (0-1, SD. 0,21)	0,005	0,33 (0-2, SD. 0,62)	0,07 (0-1, SD. 0,27)	<0,005
Nombre total d'exacerbations/an	2,72 (0-7, SD. 1,44)	0,59 (0-2, SD. 0,59)	<0,005	3,53 (1-12, SD. 2,67)	1,21 (0-4, SD. 1,25)	0,045
Moyenne du VEMS (litre)	1,92 (0,78-3,64, SD. 0,73)	2,35 (0,83-3,65, SD. 0,92)	0,340	1,61 (0,76-3,41, SD. 0,78)	1,73 (0,97-3,95, SD. 0,88)	0,022

Moyenne du NO exhalé (ppb)	70,20 (8–251, SD. 50,76)	43,5 (5–147,SD.34)	0,060	30,20 (8–67, SD. 17,08)	26,5 (5-73, SD. 22,6)	0,012
-----------------------------------	--------------------------	--------------------	-------	-------------------------	-----------------------	-------

^a: Cures pour exacerbation de l'asthme dans les 12 mois précédents

Figure 4: Résultats significatifs des thérapies biologiques (anti-IL5/IL5R et anti-IgE) utilisées chez les patients asthmatiques sévères. Sont représentés la dose quotidienne de CSO, le nombre de cures de CSO et le nombre total d'exacerbations sévères au cours de 12 mois précédents. En bleu est représenté, les 12 mois précédents l'instauration de la thérapie biologique et en orange les 36 mois après l'initiation de la thérapie biologique.



6.4 Discussion

Cette étude a permis d'étudier l'efficacité clinique de deux groupes de thérapies biologiques dans l'asthme sévère dans un contexte de vie réelle. Cela nous a tout d'abord permis de montrer que notre population d'asthmatiques répond bien à la définition d'asthme sévère avant l'initiation de la biothérapie. Les patients des 2 groupes étudiés étaient mal contrôlés comme le montrent les scores ACT étant bien inférieur à 20/25 sous traitement habituel maximal. Les patients bénéficient, quel que soit le groupe, de doses élevées de CSI avec LAMA et dans plus de 60% des cas d'un anti-leucotriène. Dans les deux groupes, plus de 2 exacerbations/an étaient rapportées par les patients. Environ 40% des patients dans chaque groupe ont une corticothérapie en continu durant l'année qui précède l'instauration du

traitement. Les patients étudiés sont donc bien au niveau 4 à 5 des recommandations GINA. Ce constat est logique étant donné qu'une partie de ces constatations cliniques constituent les critères nécessaires au remboursement des thérapies biologiques en Belgique. À noter également que les patients inclus présentent dans plus de 70% des cas une rhino-sinusite chronique et dans 40% des cas une polypose naso-sinusienne associée. Cette étude suggère que les thérapies anti-IL5/IL5R et anti-IgE ont un impact sur la diminution des exacerbations annuelles chez les patients asthmatiques sévères non contrôlés. Le nombre d'exacerbations sévères diminue dans le groupe de patients traités par anti-IL5/IL5R et le groupe traité par anti-IgE de respectivement 78,3% et 65,7%. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus dans les autres études cliniques sur l'efficacité de ces biothérapies.(Bousquet et al., 2021; Charles et al., 2022). La diminution du nombre de cures de CSO annuelle diminue en parallèle des exacerbations dans les deux groupes. Une diminution significative des doses quotidiennes de CSO de plus de 50% dans le groupe traité par anti-IL5/IL5R et de plus de 70% dans le groupe traité par anti-IgE ont également été constatée comme démontré dans les études randomisées. Cette étude rétrospective observationnelle en vie réelle dans un hôpital tertiaire belge a permis de confirmer les données de la littérature dans le domaine démontrant l'efficacité des thérapies biologiques pour contrôler l'asthme sévère.

Comme cité précédemment, les études portant sur ces différents traitements démontrent majoritairement une diminution du taux d'exacerbations annuel, une diminution de la dose quotidienne de CSO annuelle. Certaines études ont démontré une amélioration de la fonction pulmonaire (VEMS). Dans quelques études en vie réelle, la variation du VEMS a été évaluée après utilisation du mépolizumab et benralizumab, il en est ressorti une augmentation respective de 0,17 L et 0,21 L. Dans notre analyse, l'amélioration du VEMS est en moyenne de 0,43 L dans le groupe traité par anti-IL5/IL5R et de 0,12L dans le groupe traité par anti-IgE sans qu'il n'y ait pas de différence très significative statistiquement. Néanmoins, dans le groupe anti-IL5/IL5R, l'augmentation du VEMS obtenue lors du traitement est supérieure à la modification de 0,2 L considérée dans certaines analyses comme la MCID. (Agache et al., 2020)

Par ailleurs, les autres paramètres étudiés après l'initiation du traitement comme le score ACT, le score AQLQ, le nombre de visites aux urgences, le nombre d'hospitalisations, l'évolution des éosinophiles et des IgE totales sanguines ainsi que les taux de NO exhalé n'étaient pas statistiquement modifiés durant les biothérapies. Le faible échantillonnage de la population et la conception rétrospective sont probablement responsables des limites de mon

étude. Ces paramètres ont pour certains été étudiés dans d'autres études en vie réelle comme par exemple le contrôle de l'asthme évalué par le score ACT. On a pu observer une amélioration avec le mépolizumab (amélioration du score de 6,15 points) et le benralizumab (amélioration de 5,82 points) avec des preuves de faibles et très faibles certitudes. Ces améliorations sont notées comme des différences supérieures à la MCID de 3 points (Agache et al., 2020). Dans une méta-analyse des études en vie réelle portant sur l'omalizumab, le score ACT s'est amélioré significativement après 6 mois (+3,98 points) et après 12 mois (+6,47 points). Dans notre étude, dans le groupe anti-IL5/IL5R, le score ACT s'est amélioré de 6,92 points et dans le groupe anti-IgE, il s'est amélioré de 8,35 points après 36 mois. En raison du manque de données disponibles dans les dossiers de suivi des patients, on ne peut pas affirmer une amélioration significative. (Schatz et al., 2009)

En ce qui concerne le NO dans l'air exhalé, les autres études en vie réelle (portant sur un faible nombre de patients) n'ont pas démontré d'effet clair des anti-IL5/IL5R. On a constaté que chez les patients souffrant d'un asthme éosinophilique sévère avec un NO exhalé élevé, l'utilisation du benralizumab a été associée à une baisse du NO exhalé mais, cela ne se produit pas chez les sujets avec un NO exhalé bas. Ce marqueur doit faire l'objet d'études plus poussées sur un plus grand nombre de patients afin d'identifier peut-être des phénotypes différents. L'éosinophilie sanguine a été évaluée après traitement par mépolizumab et benralizumab. Chacun des traitements a engendré une diminution de l'éosinophilie. Dans mon étude rétrospective, le manque de données disponibles pour beaucoup de patients concernant les taux d'éosinophiles sanguins n'a pas permis de faire cette analyse.

Il est cependant difficile de comparer nos résultats avec les autres études de vie réelle car les méthodologies sont légèrement différentes selon les pratiques médicales des différents pays.

6.5 Conclusion

Malgré les limites des études en vie réelle telles que l'absence de protocole et de contrôle par placebo, cette étude observationnelle indique que les thérapies réduisent le taux d'exacerbations sévères annuelles ainsi que le nombre de cures de CSO par année. Cela prouve une efficacité certaine de ces traitements dans une pratique médicale en vie réelle. Malgré tout, il est nécessaire de réaliser d'autres études en situation réelle sur une population plus grande avec un suivi plus long. La récolte de plus de données permettrait d'évaluer l'efficacité de ces biothérapies sur la qualité de vie des patients, leur fonction pulmonaire et les paramètres

biologiques (éosinophiles sanguins par exemple). Ces études pourraient également permettre de déterminer des marqueurs de bonnes réponses aux traitements. Des essais à plus long terme aideraient à définir la durée optimale de ces traitements (ce qui n'est pas défini actuellement) et si l'interruption temporaire de ces biothérapies altère leurs effets thérapeutiques.

7 Conclusion

Depuis ces dix dernières années, des avancées majeures sur la prise en charge thérapeutique de l'asthme sévère ont eu lieu grâce à l'identification des différents phénotypes et endotypes. Ceci représente une chance pour les patients dont le contrôle est difficile.

L'asthme sévère est devenu une pathologie de précision pour laquelle de nombreuses études ont été réalisées. La découverte des thérapies biologiques est une option efficace pour la diminution de l'utilisation des traitements de contrôle et de secours. Cela amène donc une épargne d'effets indésirables produits par ces différents traitements, mais également une épargne financière (moins de visites aux urgences, moins d'hospitalisations, moins de traitements CSO). L'effet le plus important de ces biothérapies est la diminution des taux d'exacerbations annuelles et des cures de CSO qui amènent à une meilleure qualité de vie, ainsi qu'une stabilisation de l'asthme. Cela change la vie de ces patients asthmatiques, le pari osé des scientifiques est remporté.

L'utilisation des biothérapies nécessite une expertise personnalisée pour identifier et prendre en charge les malades potentiellement éligibles à ces traitements. Il faut une bonne évaluation des phénotypes et du stade de sévérité de l'asthme sévère. Différents acteurs de soins de santé ainsi que le pharmacien ont un rôle dans cette prise en charge. Le pharmacien peut apporter son expérience pour que le patient puisse acquérir les bons réflexes pour sa prise en charge de l'asthme. Il participe également à l'éducation du bon usage des médicaments qui dans beaucoup de cas amènent déjà à une stabilisation de l'état respiratoire. Il pourra rediriger le patient asthmatique sévère non contrôlé vers le spécialiste.

À l'avenir, la mise sur le marché d'autres thérapies biologiques amèneront des informations plus précises sur les mécanismes inflammatoires de l'asthme. Cela ne sera plus une médecine personnalisée mais une médecine de précision qui permettra de contrôler les patients asthmatiques par les futures biothérapies.

8 Bibliographie

- 2022 *GINA Main Report*. (2022). Global Initiative for Asthma - GINA.
<https://ginasthma.org/gina-reports/>
- Agache, I., Beltran, J., Akdis, C., Akdis, M., Canelo-Aybar, C., Canonica, G. W., Casale, T., Chivato, T., Corren, J., Del Giacco, S., Eiwegger, T., Firinu, D., Gern, J. E., Hamelmann, E., Hanania, N., Mäkelä, M., Hernández-Martín, I., Nair, P., O'Mahony, L., ... Jutel, M. (2020). Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines—Recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*, 75(5), 1023-1042.
<https://doi.org/10.1111/all.14221>
- APB. (2022a, mai 12). *Conditions BUM Asthme- Corticostéroïdes inhalés*.
<https://www.apb.be/fr/my/Medicaments-et-soins-pharmaceutiques/entretien-accompagnement/BUM%20Asthme/Conditions/Pages/default.aspx>
- APB. (2022b, juin 13). *En pratique BUM Asthme—Corticostéroïdes inhalés*.
<https://www.apb.be/fr/my/Medicaments-et-soins-pharmaceutiques/entretien-accompagnement/BUM%20Asthme/En-pratique/Pages/default.aspx>
- Bahadori, K., Doyle-Waters, M. M., Marra, C., Lynd, L., Alasaly, K., Swiston, J., & FitzGerald, J. M. (2009). Economic burden of asthma: A systematic review. *BMC Pulmonary Medicine*, 9, 24. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-9-24>
- Barnes, P. J. (2010). Inhaled Corticosteroids. *Pharmaceuticals*, 3(3), 514-540.
<https://doi.org/10.3390/ph3030514>
- Biologic Therapies for Severe Asthma* | *NEJM*. (s. d.). Consulté 30 octobre 2022, à l'adresse
https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2032506?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

- Bousquet, J., Humbert, M., Gibson, P. G., Kostikas, K., Jaumont, X., Pfister, P., & Nissen, F. (2021). Real-World Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma : A Meta-Analysis of Observational Studies. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9(7), 2702-2714. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.01.011>
- Brusselle, G., & Bracke, K. (2014). Targeting Immune Pathways for Therapy in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annals of the American Thoracic Society*, 11(Supplement 5), S322-S328. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201403-118AW>
- Brusselle, G. G., & Koppelman, G. H. (2022). Biologic Therapies for Severe Asthma. *New England Journal of Medicine*, 386(2), 157-171. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2032506>
- CBIP. (s. d.-a). *Méthylprednisolone. 5.4 Corticostéroïde*. CBIP. Consulté 10 août 2022, à l'adresse https://www.cbip.be/fr/chapters/6?frag=4986&trade_family=16469
- CBIP. (s. d.-b). *Prednisone et prednisolone. 5.4. Corticostéroïde*. CBIP. Consulté 10 août 2022, à l'adresse https://www.cbip.be/fr/chapters/6?frag=4986&trade_family=16469
- CBIP. (s. d.-c). *Remboursement Fasenra*. CBIP. Consulté 28 janvier 2023, à l'adresse <https://www.cbip.be/fr/ampps/174136?cat=b>
- CBIP. (s. d.-d). *Remboursement Mepolizumab*. CBIP. Consulté 28 janvier 2023, à l'adresse <https://www.cbip.be/fr/ampps/186437?cat=b>
- CBIP. (s. d.-e). *Remboursement Xolair*. CBIP. Consulté 28 janvier 2023, à l'adresse <https://www.cbip.be/fr/ampps/56861?cat=b>
- CBIP. (s. d.-f). *Tiotropium 4.1.2.2 Anticholinergique à longue durée d'action*. CBIP. Consulté 10 août 2022, à l'adresse <https://www.cbip.be/fr/keywords/tiotropium?type=substance>
- Charles, D., Shanley, J., Temple, S., Rattu, A., Khaleva, E., & Roberts, G. (2022). Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma : A systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental*

- Allergy*, 52(5), 616-627. <https://doi.org/10.1111/cea.14112>
- Chung, K. F., Wenzel, S. E., Brozek, J. L., Bush, A., Castro, M., Sterk, P. J., Adcock, I. M., Bateman, E. D., Bel, E. H., Bleecker, E. R., Boulet, L.-P., Brightling, C., Chanez, P., Dahlen, S.-E., Djukanovic, R., Frey, U., Gaga, M., Gibson, P., Hamid, Q., ... Teague, W. G. (2014). International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal*, 43(2), 343-373. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>
- de Groot, J. C., ten Brinke, A., & Bel, E. H. D. (2015). Management of the patient with eosinophilic asthma: A new era begins. *ERJ Open Research*, 1(1), 00024-02015. <https://doi.org/10.1183/23120541.00024-2015>
- Dejean, C., & Richard, D. (2013). Mécanismes d'action des glucocorticoïdes. *La Revue de Médecine Interne*, 34(5), 264-268. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2013.02.021>
- Dweik, R. A., Boggs, P. B., Erzurum, S. C., Irvin, C. G., Leigh, M. W., Lundberg, J. O., Olin, A.-C., Plummer, A. L., & Taylor, D. R. (2011). An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FeNO) for Clinical Applications. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 184(5), 602-615. <https://doi.org/10.1164/rccm.9120-11ST>
- Farne, H. A., Wilson, A., Milan, S., Banchoff, E., Yang, F., & Powell, C. V. (2022). Anti-IL-5 therapies for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010834.pub4>
- Fasenra 30 mg sol. Inj. S.c. Ser. Préremplie | Banque de données des médicaments.* (s. d.). Consulté 17 janvier 2023, à l'adresse <https://basededonneesdesmedicaments.be/usage-humain/medicaments/62bc22b68ab5583c188c2373?search=%7B%22term%22:%22benralizumab%22%7D>
- Fasenra-epar-product-information_fr.pdf.* (s. d.). Consulté 10 août 2022, à l'adresse

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information_fr.pdf

Fricker, M., Heaney, L. G., & Upham, J. W. (2017). Can biomarkers help us hit targets in difficult-to-treat asthma? *Respirology*, 22(3), 430-442.
<https://doi.org/10.1111/resp.13014>

Global Initiative for Asthma—Global Initiative for Asthma—GINA 2021. (2021).
<https://ginasthma.org/>

Heffler, E., Paoletti, G., Giorgis, V., Puggioni, F., Racca, F., Del Giacco, S., Bagnasco, D., Caruso, C., Brussino, L., Rolla, G., & Canonica, G. W. (2019). Real-life studies of biologics used in asthma patients : Key differences and similarities to trials. *Expert Review of Clinical Immunology*, 15(9), 951-958.
<https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1653758>

Hekking, P.-P. W., Wener, R. R., Amelink, M., Zwinderman, A. H., Bouvy, M. L., & Bel, E. H. (2015). The prevalence of severe refractory asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(4), 896-902. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.042>

Humbert, M., Beasley, R., Ayres, J., Slavin, R., Hébert, J., Bousquet, J., Beeh, K.-M., Ramos, S., Canonica, G. W., Hedgecock, S., Fox, H., Blogg, M., & Surrey, K. (2005). Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment) : INNOVATE. *Allergy*, 60(3), 309-316. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x>

Kotisalmi, E., Hakulinen, A., Mäkelä, M., Toppila-Salmi, S., & Kauppi, P. (2020). A comparison of biologics in the treatment of adults with severe asthma – real-life experiences. *Asthma Research and Practice*, 6(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s40733-020-00055-9>

- Kuruvilla, M. E., Lee, F. E.-H., & Lee, G. B. (2019). Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 56(2), 219-233. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8712-1>
- Le Borgne-Krams, A., Guilleminault, L., Mailhol, C., & Didier, A. (2016). Traitement par anti-IL-5 dans l'asthme sévère : Vers la guerre des mabs ? *Revue Française d'Allergologie*, 56(7), 549-555. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2016.08.003>
- Les leucotriènes : Des cibles thérapeutiques potentielles dans le traitement des maladies cardiovasculaires – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps.* (2006, octobre 10). <https://www.academie-medecine.fr/les-leucotrienes-des-cibles-therapeutiques-potentielles-dans-le-traitement-des-maladies-cardiovasculaires/>
- Musuamba Tshinanu Flora. (2021). Chapitre 3—Le système respiratoire. In *Pharmacothérapie et complément de pharmacologie* (p. 8).
- Nair, P., Wenzel, S., Rabe, K. F., Bourdin, A., Lugogo, N. L., Kuna, P., Barker, P., Sproule, S., Ponnarambil, S., & Goldman, M. (2017). Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *New England Journal of Medicine*, 376(25), 2448-2458. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703501>
- Normansell, R., Walker, S., Milan, S. J., Walters, E. H., & Nair, P. (2014). Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003559.pub4>
- Nucala 100 mg sol. Inj. (Pdr.) s.c. Flac.* | *Banque de données des médicaments.* (s. d.). Consulté 17 janvier 2023, à l'adresse <https://basededonneesdesmedicaments.be/usage-humain/medicaments/62bc24418ab5583c18901aa8?search=%7B%22term%22:%22nucala%22%7D>
- Nucala-epar-product-information_fr.pdf.* (s. d.). Consulté 10 août 2022, à l'adresse <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product->

[information_fr.pdf](#)

- Pelaia, C., Pelaia, G., Crimi, C., Maglio, A., Gallelli, L., Terracciano, R., & Vatrella, A. (2021). Tezepelumab : A Potential New Biological Therapy for Severe Refractory Asthma. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4369. <https://doi.org/10.3390/ijms22094369>
- Reddel, H. K., Bacharier, L. B., Bateman, E. D., Brightling, C. E., Brusselle, G. G., Buhl, R., Cruz, A. A., Duijts, L., Drazen, J. M., FitzGerald, J. M., Fleming, L. J., Inoue, H., Ko, F. W., Krishnan, J. A., Levy, M. L., Lin, J., Mortimer, K., Pitrez, P. M., Sheikh, A., ... Boulet, L.-P. (2022). Global Initiative for Asthma Strategy 2021 : Executive summary and rationale for key changes. *The European Respiratory Journal*, 59(1), 2102730. <https://doi.org/10.1183/13993003.02730-2021>
- Schatz, M., Kosinski, M., Yarlal, A. S., Hanlon, J., Watson, M. E., & Jhingran, P. (2009). The minimally important difference of the Asthma Control Test. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 124(4), 719-723.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.06.053>
- Silkoff, P. E. (2021). Exhaled and nasal NO measurement : NO in your breath doesn't imply a negative attitude! *Nitric Oxide*, 117, 34-39. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2021.09.007>
- Vély, F., & Vivier, E. (1996). Mécanismes moléculaires de la cytotoxicité des cellules NK. *médecine/sciences*, 12(4), 458. <https://doi.org/10.4267/10608/764>

9 Annexes

9.1 Annexe n°1 : Asthma Control Test

<p>Au cours des 4 dernières semaines, votre asthme vous a-t-il gêné(e) dans vos activités au travail, à l'école/université ou chez vous ?</p>					
Tout le temps	La plupart du temps	Quelquefois	Rarement	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
<p>Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous été essoufflé(e) ?</p>					
Plus d'une fois par jour	Une fois par jour	3 à 6 fois par jour	1 ou 2 fois par semaine	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
<p>Au cours des 4 dernières semaines, les symptômes de l'asthme (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé(e) la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ?</p>					
4 nuits ou + par semaine	2 à 3 nuits par semaine	Une nuit par semaine	1 ou 2 fois en tout	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
<p>Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation (par exemple salbutamol, terbutaline) ?</p>					
3 fois par jour ou plus	1 ou 2 fois par jour	2 ou 3 fois par semaine	1 fois par sem. ou moins	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
<p>Comment évalueriez-vous votre asthme au cours des 4 dernières semaines ?</p>					
Pas contrôlé du tout	Très peu contrôlé	Un peu contrôlé	Bien contrôlé	Totalement contrôlé	Points
1	2	3	4	5	

5	20	25
<p>Asthme non contrôlé Asthme contrôlé</p>		

**QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITÉ DE VIE
DES PERSONNES ASTHMATIQUES -
VERSION AVEC ACTIVITÉS STANDARD
(AQLQ(S))**

**QUESTIONNAIRE AUTO-ADMINISTRÉ
(SELF-ADMINISTERED)
FRENCH VERSION FOR BELGIUM**

© 2000
QOL TECHNOLOGIES Ltd.



Pour tout renseignement, contacter :

Elizabeth Juniper, MCSP, MSc
Professor
20 Marcuse Fields
Bosham
West Sussex
PO18 8NA, UK
Telephone: + 44 (0) 1243 572124
Fax: + 44 (0) 1243 573680
E-mail: juniper@qoltech.co.uk
WWW: <http://www.qoltech.co.uk>

This translation has been made possible through
a grant from ASTRAZENECA R&D Lund.
Translated by MAPI RESEARCH INSTITUTE
Senior translator: Lucien Bury.

© Le questionnaire AQLQ(S) est protégé par un droit d'auteur. Il ne peut être modifié, vendu (sous forme imprimée ou électronique), traduit ni adapté sous quelque forme que ce soit sans la permission d'Elizabeth Juniper.

Veuillez répondre à toutes les questions en encerclant le chiffre qui décrit le mieux comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 2 dernières semaines à cause de votre asthme.

À QUEL POINT VOUS ÊTES-VOUS SENTI(E) LIMITÉ(E) PAR VOTRE ASTHME POUR FAIRE LES ACTIVITÉS SUIVANTES AU COURS DE CES 2 DERNIÈRES SEMAINES ?

	Complètement limité(e)	Extrêmement limité(e)	Très limité(e)	Moyennement limité(e)	Un peu limité(e)	Très peu limité(e)	Pas limité(e) du tout
1. Activités demandant un EFFORT PHYSIQUE IMPORTANT (par exemple vous dépêcher, faire de l'exercice, monter un escalier en courant, faire du sport)	1	2	3	4	5	6	7
2. Activités demandant un EFFORT PHYSIQUE MODÉRÉ (par exemple faire de la marche, faire le ménage, entretenir le jardin, faire les courses, monter un escalier)	1	2	3	4	5	6	7
3. ACTIVITÉS AVEC LES AUTRES (par exemple parler, jouer avec des animaux/les enfants, rendre visite à des amis/des parents)	1	2	3	4	5	6	7
4. ACTIVITÉS PROFESSIONNELLES*	1	2	3	4	5	6	7
* Si vous n'avez pas d'emploi rémunéré, pensez aux tâches que vous devez faire presque tous les jours.							
5. VOS HEURES DE SOMMEIL	1	2	3	4	5	6	7
6. Au cours de ces 2 dernières semaines, avez-vous été gêné(e) [physiquement ou psychologiquement], par une sensation d'OPPRESSION DANS LA POITRINE EN RESPIRANT ?	1	2	3	4	5	6	7
7. avez-vous été INQUIET(ÊTE) PARCE QUE VOUS AVEZ DE L'ASTHME ?	1	2	3	4	5	6	7
8. avez-vous été ESSOUFFLÉ(E) à cause de votre asthme ?	1	2	3	4	5	6	7
9. avez-vous eu des problèmes d'asthme AU CONTACT DE LA FUMÉE DE CIGARETTES ?	1	2	3	4	5	6	7
10. avez-vous perçu des SIFFLEMENTS dans votre poitrine quand vous respiriez ?	1	2	3	4	5	6	7
11. avez-vous dû ÉVITER UNE SITUATION OU UN LIEU À CAUSE DE LA FUMÉE DE CIGARETTES ?	1	2	3	4	5	6	7

À QUEL POINT AVEZ-VOUS ÉTÉ GÊNÉ(E) [PHYSIQUEMENT OU PSYCHOLOGIQUEMENT] AU COURS DE CES 2 DERNIÈRES SEMAINES ?

	Extrêmement gêné(e)	Totalement gêné(e)	Assez gêné(e)	Moyennement gêné(e)	Un peu gêné(e)	Presque pas gêné(e)	Pas gêné(e) du tout
12. Au cours de ces 2 dernières semaines, avez-vous été gêné(e) [physiquement ou psychologiquement] par la TOUX ?	1	2	3	4	5	6	7
13. avez-vous eu un SENTIMENT DE FRUSTRATION parce que vous ne pouviez pas faire ce que vous vouliez à cause de votre asthme ?	1	2	3	4	5	6	7
14. avez-vous ressenti une sensation de POIDS SUR LA POITRINE ?	1	2	3	4	5	6	7
15. avez-vous été INQUIET(ÊTE) PARCE QUE VOUS DEVEZ PRENDRE DES MÉDICAMENTS pour l'asthme ?	1	2	3	4	5	6	7
16. avez-vous ressenti le besoin de vous ECLAIRCIR LA GORGE ?	1	2	3	4	5	6	7
17. avez-vous eu des problèmes d'asthme AU CONTACT DE LA POUSSIÈRE ?	1	2	3	4	5	6	7
	Tout le temps	Presque tout le temps	Assez souvent	Parfois	Rarement	Totalement/rarement/à peine jamais	Jamais
18. avez-vous eu du MAL À EXPIRER OU INSPIRER (SOUFFLER OU ASPIRER L'AIR) à cause de votre asthme ?	1	2	3	4	5	6	7
19. avez-vous dû ÉVITER UNE SITUATION OU UN LIEU À CAUSE DE LA POUSSIÈRE ?	1	2	3	4	5	6	7
20. vous êtes-vous RÉVEILLÉ(E) LE MATIN AVEC DES PROBLÈMES D'ASTHME ?	1	2	3	4	5	6	7
21. avez-vous eu PEUR DE NE PAS AVOIR VOS MÉDICAMENTS POUR L'ASTHME SOUS LA MAIN ?	1	2	3	4	5	6	7
22. avez-vous éprouvé des difficultés parce que vous aviez DU MAL À RESPIRER ?	1	2	3	4	5	6	7
23. avez-vous eu des problèmes d'asthme à cause du TEMPS OU DE LA POLLUTION ?	1	2	3	4	5	6	7
24. vous êtes-vous RÉVEILLÉ(E) LA NUIT À CAUSE DE VOTRE ASTHME ?	1	2	3	4	5	6	7
25. AVEZ-VOUS DÛ ÉVITER D'ALLER DEHORS OU LIMITER VOS SORTIES À CAUSE DU TEMPS OU DE LA POLLUTION ?	1	2	3	4	5	6	7
26. avez-vous eu des problèmes d'asthme AU CONTACT D'ODEURS OU DE PARFUMS ?	1	2	3	4	5	6	7
27. avez-vous eu PEUR D'ÊTRE À COURT D'HALEINE ?	1	2	3	4	5	6	7
28. avez-vous dû ÉVITER UNE SITUATION OU UN LIEU À CAUSE D'ODEURS OU DE PARFUMS FORTS ?	1	2	3	4	5	6	7
29. votre asthme vous a-t-il EMPÊCHÉ(E) DE PASSER UNE BONNE NUIT ?	1	2	3	4	5	6	7
30. avez-vous eu l'impression DE DEVOIR FAIRE DE GROS EFFORTS POUR RESPIRER ?	1	2	3	4	5	6	7

À QUEL POINT VOUS ÊTES-VOUS SENTI(E) LIMITÉ(E) AU COURS DE CES 2 DERNIÈRES SEMAINES ?

Extrêmement limité(e) [J'ai dû renoncer à la plupart de ces activités]	Très limité(e) [J'ai dû renoncer à un grand nombre de ces activités]	Moyennement limité(e) [J'ai dû renoncer à plusieurs de ces activités]	Un peu limité(e) [J'ai dû renoncer à un petit nombre de ces activités]	Très peu limité(e) [J'ai dû renoncer à très peu de ces activités]	Pratiquement pas limité(e) [J'ai pratiquement fait toutes les activités que je voulais faire]	Pas limité(e) du tout [J'ai fait toutes activités que je voulais faire]
--	--	---	--	---	---	---

31. Pensez à L'ENSEMBLE DES ACTIVITÉS que vous auriez aimé faire au cours de ces 2 dernières semaines. DANS QUELLE MESURE LE NOMBRE DE CES ACTIVITÉS A-T-IL ÉTÉ LIMITÉ à cause de votre asthme ?

1 2 3 4 5 6 7

Complètement limité(e)	Extrêmement limité(e)	Très limité(e)	Moyennement limité(e)	Un peu limité(e)	Très peu limité(e)	Pas limité(e) du tout
------------------------	-----------------------	----------------	-----------------------	------------------	--------------------	-----------------------

32. De façon générale, en pensant à TOUTES LES ACTIVITÉS que vous avez faites au cours de ces 2 dernières semaines, à quel point vous êtes-vous senti(e) limité(e) par votre asthme ?

1 2 3 4 5 6 7

CODE DES DOMAINES :

Symptômes : 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 29, 30
 Limitation des activités : 1, 2, 3, 4, 5, 11, 19, 25, 28, 31, 32
 Fonction émotionnelle : 7, 13, 15, 21, 27
 Stimuli environnementaux : 9, 17, 23, 26

L'asthme sévère est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires touchant 4 à 6% de la population asthmatique. Elle a été définie comme étant « une pathologie qu'il faut traiter avec de hautes doses de corticoïdes inhalés et un LABA ou un antagoniste des leucotriènes ou corticoïde oral > 50 % du temps (paliers 4 à 5 de GINA) pour contrôler l'asthme ou qui reste mal contrôlé malgré ce traitement ». Suite à cette définition, l'asthme sévère semble être une étiologie incomprise. Il en découle une prise en charge thérapeutique plus individuelle afin de mettre le bon traitement, pour le bon patient et au bon moment. Il existe différents traitements symptomatiques qui permettent de stabiliser le patient, mais avec les années on observe une diminution des réponses, cela ne suffit pas. Face à la déception clinique de ces traitements, une nouvelle catégorie de traitements alternatifs plus spécifiques est apparue au grand jour.

L'objectif de ce mémoire serait d'évaluer l'impact des biothérapies dans l'asthme sévère tout en apportant de nouvelles preuves grâce à la réalisation d'une étude rétrospective dans un hôpital tertiaire.

Ce mémoire passera en revue la définition, les phénotypes, et les biomarqueurs de cette maladie. De plus, les différents traitements existants ainsi que leur mécanisme d'action seront abordés par la suite. Ensuite, les traitements biologiques seront détaillés et discutés (les anticorps monoclonaux anti-IgE, anti-IL5, anti-IL5R, anti-IL4/13). Pour chacun, l'indication, la cible, la dose, la voie d'administration, les résultats d'études de phase 3, et en vie réelle ont été examinés. Grâce à cette description, cela m'a permis d'amener l'utilité de réaliser une étude rétrospective sur les effets des biothérapies sur une population d'adultes asthmatiques sévères afin de confronter les résultats obtenus avec la littérature. J'obtiendrai ensuite une réponse sur le meilleur choix de la prise en charge biothérapeutique.

Severe asthma is a chronic inflammatory airway disease affecting 4-6% of the asthmatic population. It has been defined as "a condition that requires treatment with high doses of inhaled corticosteroids and LABA or leukotriene antagonist or oral corticosteroid >50% of the time (GINA levels 4-5) to control asthma or remains poorly controlled despite such treatment". Following this definition, severe asthma seems to be a misunderstood etiology. This leads to a more individualised management of the disease in order to provide the right treatment for the right patient at the right time. There are various symptomatic treatments that allow the patient to be stabilised, but with the passing of years, a decrease in response is observed, and this is not enough. Faced with the clinical disappointment of these treatments, a new category of more specific alternative treatments has emerged.

The aim of this thesis would be to evaluate the impact of biotherapies in severe asthma while providing new evidence through a retrospective study in a tertiary hospital.

This thesis will review the definition, phenotypes, and biomarkers of this disease. In addition, the different existing treatments and their mechanism of action will be discussed. Next, the biological treatments will be detailed and discussed (anti-IgE, anti-IL5, anti-IL5R, anti-IL4/13 monoclonal antibodies). For each, the indication, target, dose, route of administration, results of phase 3 and Real-life studies were reviewed. Thanks to this description, it allowed me to bring the usefulness of conducting a retrospective study on the effects of biotherapies on a population of severe asthmatic adults in order to confront the results obtained with the literature. I will then obtain an answer on the best choice of bio-therapeutic management.