

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2021

2021 TOU3 1558

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Marion RAMASSAMY

le 21/05/2021

BIOTHÉRAPIES DANS L'ASTHME SÉVÈRE :
ÉTUDE DE VIE RÉELLE SUR LES RAISONS DE L'ABSTENTION OU
DE L'INITIATION D'UNE BIOTHÉRAPIE

Directeur de thèse : Dr Laurent GUILLEMINAULT

JURY

Monsieur le Professeur Alain DIDIER	Président
Monsieur le Professeur Laurent GUILLEMINAULT	Assesseur
Monsieur le Docteur Nicolas GUIBERT	Assesseur
Madame le Docteur Élise NOËL SAVINA	Assesseur
Monsieur le Docteur Samy EL FIL	Suppléant

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

2ème classe

M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine (C.E)	Immunologie (option Biologique)
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépat-Gastro-Entérologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétiq
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPE Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVALD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLNIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépat-Gastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie

P.U. Médecine générale
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé de Médecine Générale
Mme IRI-DELAHAYE Motoko

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
Mme TREMOLLIERS Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale
M. MESTHÉ Pierre

Professeur Associé Médecine générale
M. ABITTEBOUL Yves
M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Bactériologie-Hygiène
Mme MALAVALD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURARIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Etie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Génatrie

Professeur Associé de Médecine Générale

M. STILLMUNKES André

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Oto-rhino-laryngologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétiq
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

M.C.U. - P.H.

M. APQIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétiq ue
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
M. Curot Jonathan	Neurologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLUSZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emile	Nutrition
Mme MOREAU Manon	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAÛNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.A. Médecine Générale

Mme FREYENS Anne
M. CHICOULAA Bruno
Mme PUECH Marielle

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CHASSAING Nicolas	Génétiq ue
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Française	Biochimie
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'adultes

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. ESCOURROU Emile

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme LATROUS Leila

Au président du jury :

Monsieur le professeur Alain DIDIER
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Pneumologie

Merci de l'honneur que vous me faites de présider ce jury de thèse.

C'est grâce à l'écoute bienveillante et au compagnonnage que vous avez su instaurer dans les différentes unités de la pneumologie toulousaine que j'ai pu apprendre et grandir durant ces 4 années d'internat.

Merci de votre investissement et de l'aide que vous m'apportez encore pour que je puisse parfaire ma formation en pneumologie et en allergologie.

Aux membres du jury :

Monsieur le Docteur Nicolas GUIBERT

Maître de conférences universitaire

Praticien Hospitalier

Pneumologie

Merci de l'honneur que tu me fais de juger ce travail.

Le rayonnement que tu apportes à l'endoscopie et à la pneumologie toulousaine contraste avec l'humilité et la disponibilité dont tu fais preuve. Je reste fascinée par tes multiples modèles de paires de baskets, toutes pleines de style.

Aux membres du jury :

Madame le Docteur Élise NOËL SAVINA
Praticien Hospitalier
Pneumologie

Merci de l'honneur que tu me fais de juger ce travail.

Tu nous prouves chaque jour que l'on peut mener plusieurs fronts et qu'il n'y a rien qu'une femme ne puisse au moins faire aussi bien qu'un homme. Je pense que cela compte beaucoup par les temps qui courent et que tu inspires, et que tu continueras d'inspirer, les internes qui passeront par tes soins.

Aux membres du jury :

Monsieur le Docteur Samy EL FIL
Praticien Hospitalier
Pneumologie

Merci de l'honneur que tu me fais de juger ce travail.
Je te suis infiniment reconnaissante d'avoir accepté à la dernière minute d'être l'un de mes membres de jury de thèse. J'espère que cette expérience assouvira ta curiosité et que ton esprit critique, et toujours pertinent, sera indulgent à l'égard de mon travail.

A mon directeur de thèse :

Monsieur le professeur Laurent GUILLEMINAULT

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Pneumologie

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être mon directeur de thèse.

Je suis chanceuse d'avoir pu assister à ton arrivée sur Toulouse et au changement que tu as instauré tout au long de la deuxième moitié de mon internat. J'apprécie ton intelligence audacieuse qui m'a permis de travailler sur ce projet dont, je dois te l'avouer, j'ai mis beaucoup temps à comprendre tous les tenants et aboutissants.

Merci à Lara, pour ton expertise en statistique. Aucune p-value de cette thèse n'aurait pu être calculée sans ta patience et ta réassurance.

Merci à Martine ainsi qu'à toutes les infirmières de la consultation, qui m'ont apporté leur aide dans mon recueil de données avec une rapidité et une générosité qui m'ont beaucoup touchée. Je remercie également Marianne pour son aide pour le recueil de données à distance, quand je ne pouvais me rendre à Toulouse.

Merci à Marie Mittaine, qui m'a aidé à reformuler et clarifier ce qui me posait problème et m'empêchait d'avancer.

Merci à Thomas, pour ton aide de dernière minute malgré tout le travail que tu avais de ton côté. Tu es cette personne sur qui on peut toujours compter.

Merci à ma mère, à Laetitia et à Céline, pour leurs relectures attentives qui évitent à tout lecteur de cette thèse d'avoir les yeux piqués par les erreurs de syntaxe et d'orthographe. Special thanks to Mathilde for her English proofreading.

Comme ma bienséance n'a su l'emporter sur mon humour noir, merci à la pandémie actuelle, de m'avoir permis de me concentrer sur ce travail de thèse sans pouvoir me disperser, comme je sais si bien le faire. Nous avons commencé dans les mêmes périodes, j'espère que nous saurons également finir en même temps.

*Enfin, je dédie ce travail à mon grand-père maternel qui ne m'a jamais vu devenir interne.
C'est dans le souvenir de ta bienveillance et de ta fierté à notre égard que je puise l'énergie
qui me manque dans les heures où je doute*

TABLE DES MATIÈRES :

ABRÉVIATIONS	11
I. CONTEXTE SCIENTIFIQUE	12
II. MATÉRIEL ET MÉTHODES	14
III. RÉSULTATS	17
IV. DISCUSSION	23
CONCLUSION	29
BIBLIOGRAPHIE	29

ABRÉVIATIONS :

- GINA : global initiative for asthma
- CHU : centre hospitalo-universitaire
- CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés
- IMC : indice de masse corporelle
- VEMS : volume expiratoire maximum seconde
- CVF : capacité vitale forcée
- IgE : immunoglobuline de type E
- FDA : food and drug administration
- BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive
- DDB : dilatation des bronches
- DIPNECH : diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia
- EGPA : eosinophilic granulomatosis with polyangiitis
- Dyskinésie des CV : dyskinésie des cordes vocales
- ABPA : aspergillose broncho-pulmonaire allergique
- PNP organisée : pneumopathie organisée
- NO : monoxyde d'azote
- FENO : fraction exhalée du monoxyde d'azote
- ppb : part per billion (=part par milliard du volume)
- T2 : lymphocytes T helper (=régulateur) de type 2
- IL-5, IL-4, IL-13 : interleukine 5, 4 et 13
- IL-5R : récepteur de l'interleukine 5
- IL-4R : récepteur de l'interleukine 4
- DM : données manquantes
- ACT : asthma control test
- ACQ : asthma control questionnaire
- Covid-19 : coronavirus disease
- EFR : épreuves fonctionnelles respiratoires

I- CONTEXTE SCIENTIFIQUE

Lors de la dernière enquête épidémiologique réalisée en France en 2018, la prévalence de l'asthme était estimée à 6,4 % de la population adulte soit environ 4 millions de personnes.

(1) Malgré une amélioration de la morbi-mortalité depuis les années 2000, 851 décès ayant pour cause principale l'asthme étaient recensés en 2014 et 62 782 séjours hospitaliers pour l'asthme étaient enregistrés en 2015. (2,3) Certains de ces décès et certaines de ces hospitalisations sont évitables.

L'asthme impacte également la qualité de vie des patients. Selon un sondage réalisé en 2019 par un comité d'experts, 37 % des asthmatiques se sentent désavantagés dans leur quotidien à cause de leur maladie, chiffre qui s'élevait à 64% chez les asthmatiques sévères.

(4)

L'impact économique de l'asthme est également majeur. Une étude de 2013 estimait que les dépenses moyennes de santé d'un patient asthmatique en France, variaient de 90 euros par trimestre pour un asthme contrôlé à 540 euros par trimestre pour un asthme non contrôlé. (5) A l'échelle européenne, les coûts directs de l'asthme ont été estimés à environ 20 milliards d'euros et les coûts indirects à 52 milliards d'euros. (6)

La définition de la sévérité de l'asthme repose sur la pression thérapeutique minimale nécessaire à son contrôle. L'asthme sévère se définit ainsi par un asthme, contrôlé ou non, nécessitant un traitement par corticoïde inhalé à forte dose et bêta-2-mimétique de longue durée d'action, associé à un autre contrôleur, avec une observance optimale de ce traitement et une prise en charge des comorbidités. (7) Il est donc fondamental de s'assurer du diagnostic d'asthme sévère, en s'intéressant aux comorbidités et aux diagnostics différentiels de ces patients, comme le reflux gastro-œsophagien, le syndrome d'hyperventilation ou la dysfonction des cordes vocales, mais aussi en s'assurant de l'observance et de la technique de prise des traitements de fond. Ces mesures ne sont malheureusement pas toujours suffisantes et malgré une bonne observance au traitement, un tiers des 218 patients asthmatiques sévères non contrôlés d'une étude multicentrique de 2018, restaient non contrôlés. (8)

L'asthme sévère est un enjeu de santé publique. Selon les dernières études de prévalence de 2018 et 2020, l'asthme sévère concerne 3 à 6 % des asthmatiques, soit 120 000 personnes en France. (1,9) Un sondage, réalisé par un comité d'experts en 2019, montrait qu'un

asthmatique sévère sur deux s'était rendu aux urgences dans l'année. En plus des données sur la qualité de vie citées plus haut, 60% des répondants porteurs d'un asthme sévère reconnaissent que leur asthme avait un impact important sur leur activité sportive. Cette donnée a également été retrouvée dans une autre étude où 77% des asthmatiques sévères avaient arrêté leur activité physique. (4) Dans une étude canadienne de 2010, les asthmes sévères non contrôlés représentaient plus de 60% des coûts de santé de la population des asthmatiques. (10)

L'arrivée des biothérapies dans l'asthme sévère ces dernières années a constitué une avancée majeure pour certains de ces patients. L'omalizumab anticorps humanisé dirigé contre les IgE (immunoglobulines de type E), approuvé par la FDA (food and drug administration) en 2003 et commercialisé en France depuis 2005, a été la première biothérapie à montrer une réduction des exacerbations et une diminution de la pression thérapeutique chez les asthmatiques sévères éligibles. (11–14) Depuis 2015, d'autres biothérapies ont été commercialisées comme le mepolizumab un anticorps humanisé ciblant l'interleukine 5 (IL-5), le benralizumab un anticorps humanisé ciblant le récepteur de l'interleukine 5 (IL-5R) et le dupilumab un anticorps humain ciblant le récepteur de l'interleukine 4 (IL4-R). Ces biothérapies ont également prouvé leur efficacité pour réduire les exacerbations et la corticothérapie orale au long cours chez les patients ayant un phénotype d'asthme à éosinophiles. Une amélioration de la fonction respiratoire est également retrouvée pour le dupilumab. (15–21) Ces biothérapies sont très efficaces sur l'inflammation bronchique de type 2 (T2) qui impliquent les lymphocytes Th2 ou les cellules lymphoïdes innées de type 2.

Les études récentes se sont beaucoup concentrées sur les patients asthmatiques sévères relevant d'une biothérapie. Cependant un certain nombre de patients asthmatiques sévères, ne sont pas éligibles à ces biothérapies. Or, il existe peu de données chez les patients asthmatiques sévères ne relevant pas d'une biothérapie.

Il est nécessaire de ne pas méconnaître ces patients non éligibles aux biothérapies car bon nombre d'entre eux pourraient être en impasse thérapeutique.

Le but de cette étude est de décrire le profil des patients asthmatiques sévères qui ne bénéficient pas en pratique d'une biothérapie.

II- MATÉRIEL ET MÉTHODES

1- Population de l'étude

a. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusions étaient l'âge supérieur à 15 ans, la présence d'un asthme selon les critères du GINA 2019 (Global Initiative for Asthma), un patient sous traitement de palier 5 selon le GINA (soit une corticothérapie inhalée à dose élevée et un bêta-2-mimétique inhalé de longue durée d'action associés à un autre contrôleur depuis plus de 3 mois, soit un traitement par biothérapie qui est en cours, soit une corticothérapie orale au long cours (> 6 mois au cours des 12 derniers mois)).

b. Période et lieu d'inclusion

Les inclusions dans l'étude ont eu lieu de janvier à juillet 2020 dans le service des consultations du CHU (centre hospitalo-universitaire) de Toulouse, lors d'une consultation spécialisée « asthme sévère ». Pour les patients placés sous biothérapie lors de la visite d'inclusion, des données supplémentaires ont également été recueillies entre 3 et 6 mois de traitement.

2- Objectifs

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la proportion de patients en palier thérapeutique 5 du GINA 2019 sans biothérapie.

Les objectifs secondaires étaient de définir les raisons de l'abstention ou de l'initiation d'une biothérapie dans l'asthme sévère, ainsi que la proportion des patients pour chacune de ces raisons ; et d'analyser la proportion de patients ayant un phénotype d'inflammation bronchique orientée « T2 », que nous avons défini par une éosinophilie > 0.15 G/l et/ou une FENO (fraction exhalée du monoxyde d'azote) mesurée à plus de 20 ppb (part per billion), dans le groupe avec biothérapie et dans le groupe sans biothérapie.

3- Données analysées

Le recueil de données a été effectué via le logiciel de recueil et de stockage des données médicales du CHU de Toulouse, sans implication thérapeutique.

Les données, recueillies de façon prospective dans le dossier des patients, concernaient : l'âge, le sexe, le tabagisme, la profession, l'IMC (indice de masse corporelle), le terrain atopique, les antécédents, l'histoire de l'asthme, le bilan allergologique, les symptômes respiratoires, le traitement de l'asthme et son observance, le VEMS (volume expiratoire maximum seconde), la CVF (capacité vitale forcée), le VEMS/CVF, la FENO, l'éosinophilie sanguine, les IgE totales, les IgE spécifiques de l'*Aspergillus fumigatus*, la sérologie aspergillaire, la mise sous biothérapie pour l'asthme passée ou actuelle, la réponse à la biothérapie et les raisons de l'initiation d'une biothérapie ou de l'abstention à son recours.

On considérait que les patients avaient un syndrome d'hyperventilation quand ils avaient un test d'hyperventilation positif et une symptomatologie évocatrice évaluée par le score de Nijmegen.

4- Analyses statistiques

Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel XLSTAT®.

Les variables quantitatives telles que les données démographiques (âge, etc.) seront présentées à l'aide des moyennes et écarts-types en cas de distribution normale, et à l'aide de médianes et d'intervalles interquartiles en l'absence de distribution normale. Les variables qualitatives (sexe, etc.) seront présentées en nombre de sujets et pourcentages.

Les comparaisons entre le groupe de patients sous biothérapie et le groupe de patients sans biothérapie pour les données démographiques ont été réalisées par un test de Student pour les variables quantitatives répondant à une loi normale, par un test de Mann Whitney pour les variables quantitatives ne répondant pas à une loi normale et par un test du chi2 pour les données qualitatives. Un test de la loi normale selon la loi de Shapiro-Wilk a été effectué pour toutes les données quantitatives. Le risque alpha a été fixé à 5%.

5- Cadre réglementaire et éthique

Selon la réglementation française sur l'éthique biomédicale, les patients ont été informés de l'utilisation de leurs données pour l'étude.

Conformément aux lois françaises sur l'éthique et la recherche contenues dans le Code de la santé publique, notre étude prospective basée sur l'exploitation de données recueillies dans le suivi habituel des patients, sans implication thérapeutique, n'avait pas obligation à être soumise à un comité d'éthique mais a été déclarée au centre hospitalo-universitaire de Toulouse et est couverte par la méthodologie de référence MR-004 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Après évaluation et validation par le délégué à la protection des données, et en accord avec la législation sur la protection des données, notre étude a été enregistrée dans le registre des études prospectives et rétrospectives du CHU de Toulouse (numéro d'enregistrement : RnIPH 2020-107) et est couverte par le MR-004 (numéro CNIL 2206723 v 0).

III- RÉSULTATS

1- Caractéristiques basales de la population

Nous avons inclus 124 patients (54 hommes, 70 femmes), d'âge moyen 47 ± 16 ans. Il y avait 69 (56%) patients en surpoids dont 38 (31%) obèses, 54 (44%) fumeurs dont 41 (76%) sévères. L'asthme apparaissait dans l'enfance et l'adolescence (<20 ans) pour 59 patients (48%), de façon tardive (>40 ans) pour 23 patients (19%) et entre 20 et 40 ans pour les 42 patients restants (33%). Les caractéristiques démographiques de la population sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population.

Nombre de patients	124
<i>Hommes, n (%)</i>	54 (44%)
<i>Femmes, n (%)</i>	70 (56%)
<i>Age (ans)</i>	47±16
<i>IMC (kg/m²)</i>	27±5
<i>Surpoids, n (%)</i>	69 (56%)
<i>Obésité, n (%)</i>	38 (31%)
<i>Tabagisme, n (%)</i>	54 (44%)
<i>Tabagisme sévère, n (%)</i>	41 (76%)
<i>Asthme depuis l'enfance (< 20 ans)</i>	59 (48%)
<i>Apparition de l'asthme entre 20 et 40 ans</i>	42 (33%)
<i>Asthme d'apparition tardive (>40 ans)</i>	23 (19%)

Parmi ces 124 patients, 72 (58%) patients étaient éligibles à une biothérapie et 52 (42%) ne l'étaient pas. Dans les 72 patients éligibles à une biothérapie, 14 (19%) patients ont reçu la biothérapie dans les jours qui ont suivi l'inclusion et 58 (81%) étaient déjà sous biothérapie (durée moyenne de mise sous omalizumab 24 ± 26 mois, durée moyenne de mise sous une autre biothérapie 11 ± 18 mois).

Chez les 72 patients éligibles à une biothérapie au moment de l'étude, les objectifs principaux de la mise sous biothérapie étaient de réduire les exacerbations pour 54 patients (69%), réduire la corticothérapie pour 14 patients (18 %), améliorer les symptômes pour 5 patients (6%). Cinq patients (7%) étaient sous biothérapie pour une comorbidité autre que l'asthme (3 dermatites atopiques, 1 polyallergie alimentaire et 1 urticaire chronique).

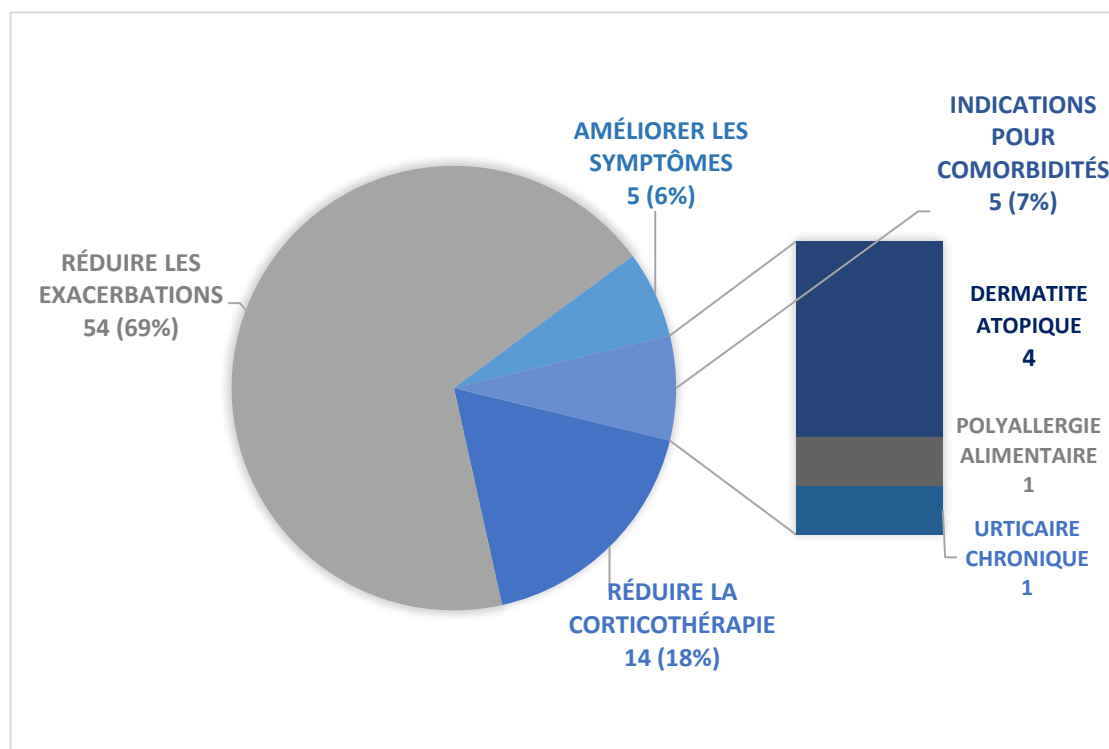


Figure 1 : Les objectifs de mise en route d'une biothérapie.

L'ensemble des données démographiques comparées entre le groupe de patients sous biothérapie et le groupe de patients non éligibles est présenté dans le tableau 2.

Il y avait significativement moins de patients avec une polypose naso-sinusienne (23% contre 42%, p-value 0,031), moins de patients avec des dilatations des bronches (6% contre 19%, p-value 0,029), moins de patients avec une corticothérapie orale au long cours (8% contre 26%, p-value 0,008), une moins bonne observance (35% de mauvaise observance contre 12%, p-value 0,01) et plus de syndrome d'hyperventilation (6% contre 28%, p-value 0,01) dans le groupe sans biothérapie comparativement au groupe de patients éligibles à la biothérapie. Les patients du groupe sans biothérapie avaient, de façon attendue, une éosinophilie sanguine moins élevée (0,2 G/L contre 0,5 G/L, p-value < 0,0001) et une

concentration sérique d'IgE totales plus faible (167 kUI/L contre 315 kUI/L, p-value 0,004). Les patients du groupe avec biothérapie avaient une tendance non statistiquement significative à avoir plus de comorbidités cardiovasculaires (22% contre 10%, p-value 0,065).

Tableau 2 : Données démographiques comparées entre le groupe de patients sous une biothérapie et le groupe de patients non éligibles à une biothérapie.

	Non éligible à une biothérapie	Sous une biothérapie	p-value
Nombre de patients	52	72	
Âge (années)	45 ± 17	49 ± 16	0,247
Femme	32 (62%)	38 (53%)	0,332
Fumeurs actifs ou anciens	23/51 (45%)	31/72 (43%)	0,822
Fumeurs actifs uniquement	7/51 (14%)	6/72 (8%)	0,206
IMC (kg/m ²)	26,7 ± 8,8	26,2 ± 7,6	0,734
Sensibilisation atopique	28/52 (54%)	41/72 (57%)	0,732
Polypose naso-sinusienne	12/52 (23%)	30/72 (42%)	0,031
BPCO	4/52 (8%)	5/72 (7%)	0,874
Syndrome d'hyperventilation	14/50 (28%)	4/70 (6%)	0,001
Dilatation des bronches	3/52 (6%)	14/72 (19%)	0,029
Comorbidités cardio-vasculaires	5/52 (10%)	16/72 (22%)	0,065
VEMS pré-bronchodilatateur (% de la théorique)	2,5 ± 0,9 (85 ± 24)	2,5 ± 0,9 (79 ± 30)	0,864
VEMS/CVF (%)	74 ± 12	71 ± 11	0,245
Eosinophilie sanguine (G/l)	0,2 ± 0,3	0,5 ± 0,7	< 0,0001
IgE totales(kUI/l)	167 ± 305	315 ± 856	0,004
Score ACT	18 ± 5	19 ± 7	0,66
Données manquantes sur le score ACT	18/52 (35%)	26/72 (36%)	0,625
Taux d'exacerbations annuel	1 ± 3	1 ± 2	0,522
Dose de corticothérapie inhalée (en équivalent fluticasone) (µg/d)	1000 ± 0	1000 ± 0	0,827
Corticothérapie orale au long cours	4/52 (8%)	16/71 (23%)	0,028
Dose journalière de corticothérapie (mg/d)	10 ± 0	5 ± 6,9	0,521
Mauvaise observance (score ACT<15)	13/37 (35%)	6/50 (12%)	0,01
Données manquantes sur l'observance	15/52 (29%)	22/72 (31%)	0,837
Patients traités par omalizumab (actuel ou passé)	6/52 (12%)	43/71 (61%)	< 0,0001
Efficacité thérapeutique	0/6 (0%)	26/39 (67%)	< 0,0001
Patients traités par mepolizumab	0/52 (0%)	23/72 (32%)	< 0,0001
Efficacité thérapeutique	NA	17/23 (74%)	
Patients traités par benralizumab	0/52 (0%)	32/72 (44%)	< 0,0001
Efficacité thérapeutique	NA	19/22 (86%)	
Patients traités par dupilumab	0/52 (0%)	5/72 (7%)	0,052
Efficacité thérapeutique	NA	1/2 (50%)	

Le tableau 3 présente la comparaison des données du contrôle de l'asthme entre les patients à l'initiation de la biothérapie et l'ensemble des patients sous biothérapie depuis plus de 3 mois. Il y avait plus de patients avec un ACT (asthma control test) inférieur à 15 à l'initiation de la biothérapie que chez les patients sous biothérapie depuis 3 mois (67% contre 20%, p-value 0,012). Les patients à l'initiation de la biothérapie avaient une tendance non statistiquement significative à avoir un ACT plus bas (10,5 contre 19, p-value 0,052), à avoir un taux d'exacerbation plus élevé (3 contre 1, p-value 0,050). En cas de corticothérapie orale au long cours, la dose journalière avait une tendance non statistiquement significative à être plus haute (20mg contre 5mg, p-value 0,082).

Tableau 3 : Données de contrôle de l'asthme comparées à l'initiation de la biothérapie et sous biothérapies depuis plus de 3 mois.

	A l'initiation de la biothérapie	Sous biothérapie depuis plus de 3 mois	p-value
<i>Patients</i>	14 (19%)	72 (63%)	
<i>VEMS pré-bronchodilatateur (% de la théorique)</i>	2,4 ± 1,1 (82 ± 24)	2,5 ± 0,9 (79 ± 30)	0,729
<i>Score ACT</i>	10,5 ± 9	19 ± 7	0,052
<i>ACT score >19</i>	1/6 (17%)	22/46 (48%)	0,148
<i>ACT score 15-19</i>	1/6 (17%)	15/46 (33%)	0,426
<i>ACT score <15</i>	4/6 (67%)	9/46 (20%)	0,012
<i>Données manquantes du score ACT</i>	8/14 (57%)	26/72 (36%)	0,141
<i>Taux d'exacerbations annuels</i>	3 ± 3	1 ± 2	0,050
<i>Corticothérapie orale au long cours</i>	5/14 (36%)	16/71 (23%)	0,296
<i>Dose journalière de corticothérapie (mg/d)</i>	20 ± 5	5 ± 6,9	0,082

2- Causes de non mise sous biothérapie

Les raisons de la non initiation de la biothérapie sont présentées dans la figure 2. On retrouve le bon contrôle pour 16 patients (29%), l'absence d'exacerbation malgré la présence de symptômes pour 9 patients (16%), l'indication clinique mais sans critère de prescription biologique pour 12 patients (22%), la présence de comorbidités pour 12 patients (23%). Les comorbidités à l'origine de la non mise sous biothérapie étaient un syndrome d'hyperventilation pour 5 patients, une granulomatose éosinophile avec polyangéite (traitée par Rituximab), une dyskinésie des cordes vocales, une DIPNECH (Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia), une pneumopathie organisée, une aspergillose broncho-pulmonaire allergique, une BPCO (Bronchopneumopathie Chronique Obstructive) pour un patient chacune.

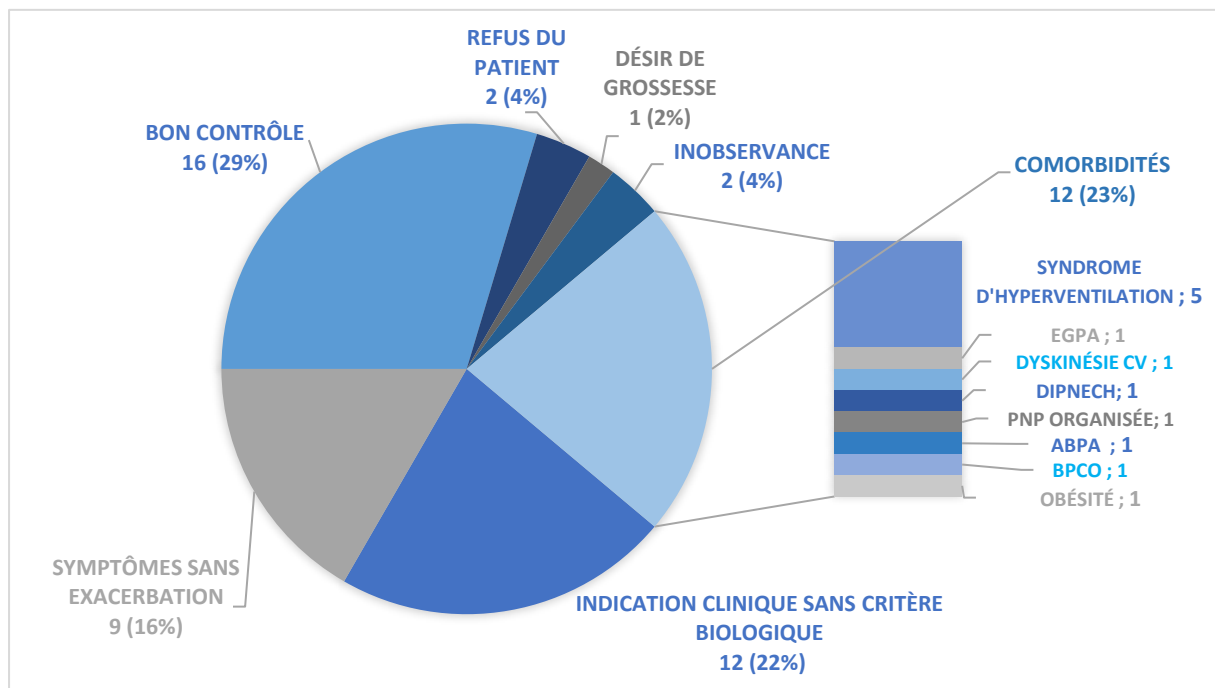


Figure 2 : Les causes de non mise en route d'une biothérapie.

3- Phénotypes des patients asthmatiques

Concernant les phénotypes des asthmes présentés par les patients, 74 patients avaient un profil d'inflammation bronchique orientée « T2 » (52 dans le groupe biothérapie et 22 dans le groupe sans biothérapie) et 11 patients avaient un profil d'inflammation bronchique non orientée « T2 ». Les 3 patients dans le groupe biothérapie qui avaient un profil non « T2 », étaient tous sous Omalizumab, dont un patient chez qui la biothérapie était indiquée pour de l'urticaire chronique. Pour 37 patients (soit 30% des patients) le profil ne pouvait être établi à cause de données manquantes sur la FENO.

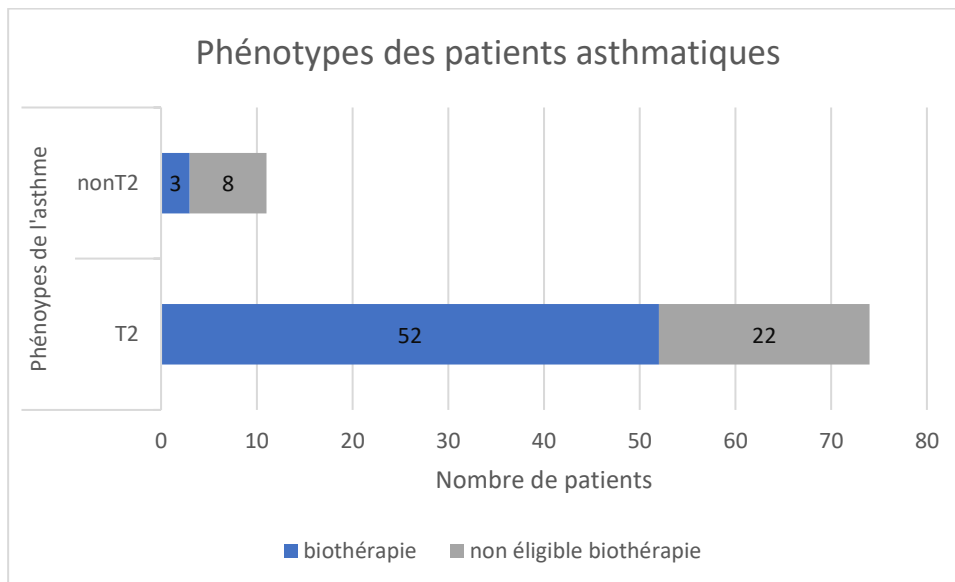


Figure 3 : *Phénotypes des patients asthmatiques avec et sans biothérapie.*

IV- DISCUSSION

Dans notre étude, 42% des patients asthmatiques sévères n'étaient pas éligibles à une biothérapie. Les principales causes de non mise sous biothérapie étaient la présence de symptômes sans exacerbation, l'indication clinique sans critère biologique, la présence de comorbidités et le bon contrôle dans un tiers des cas.

Chez ces patients non éligibles à une biothérapie, 16% présentaient des symptômes d'asthme altérant le contrôle mais l'absence d'exacerbation ne leur permettait pas d'accéder à une biothérapie. Cependant même en l'absence d'exacerbation, ces symptômes peuvent être à l'origine d'une sédentarité et altérer la qualité de vie. Une étude de clusters récente publiée en 2021, portant sur les asthmes modérés à sévères, montrait une association entre la sédentarité, l'obésité et les troubles anxiodépressifs d'une part et le mauvais contrôle de l'asthme d'autre part, avec des clusters de patients de moins en moins contrôlés si ces caractéristiques étaient présentes. (22) Selon la commission de transparence, l'indication des biothérapies ciblant les profils inflammatoires bronchiques T2 allergiques et non allergiques est restreinte aux patients présentant des exacerbations ou une corticothérapie orale au long cours malgré un traitement GINA palier 5. Il n'y a pas de données de la littérature, à notre connaissance, sur l'initiation de ces biothérapies chez des patients non exacerbateurs mais restant insuffisamment contrôlés. On note également dans notre étude que pour 6% des patients éligibles à une biothérapie, l'un des objectifs principaux de ce traitement était la réduction des symptômes. La question d'étendre l'indication clinique des biothérapies aux patients symptomatiques sans exacerbation se pose d'autant plus que la corticothérapie orale n'est pas une alternative satisfaisante. En effet de nombreuses études, dont une revue de la littérature récente, ont montré que la corticothérapie orale au long cours, même à faible dose, augmentait le risque de complications infectieuses, cardiovasculaires, psychiatriques ou encore ostéoarticulaires. (23)

Dans la dernière grande étude épidémiologique française sur l'asthme menée en 2018 sur 15587 répondants dont 993 patients asthmatiques, 23% des 33 patients GINA 5 présentaient un bon contrôle sur le score ACQ (asthma control questionnaire) et 40% n'étaient pas contrôlés. (1) Dans notre étude, 42% des patients avaient un bon contrôle de l'asthme. Cette différence peut s'expliquer en partie par le suivi pneumologique lors d'une consultation

dédiée en centre de référence. En effet, plusieurs études ont montré qu'un suivi par un spécialiste de l'asthme sévère améliorerait le contrôle de ces patients, notamment en diminuant les exacerbations. (24) Il est par contre plus étonnant de ne pas retrouver d'écart de contrôle entre nos patients éligibles à une biothérapie et ceux qui ne le sont pas. En effet une autre étude de vraie vie française de 2021, a montré l'amélioration significative du contrôle de l'asthme via le score ACQ sous Mépolizumab dès les 3 premiers mois de traitement et le contrôle perdurait jusqu'à 12 mois. (25) Dans notre étude les patients éligibles à une biothérapie comprenaient à la fois les patients dont la biothérapie avait été initiée à l'issue de la consultation et ceux qui étaient déjà sous biothérapie depuis plus de 3 mois. Après distinction entre ces 2 groupes, 20% des patients sous biothérapie depuis plus de 3 mois avaient un mauvais contrôle de leur asthme selon le score ACT contre 67% chez les patients à l'initiation de la biothérapie.

Parmi les patients non éligibles à la biothérapie, 22% avaient l'indication clinique à la mise sous biothérapie mais sans les critères biologiques témoignant de l'absence de profil inflammatoire « T2 ». Plusieurs marqueurs biologiques ont été étudiés pour identifier ce profil d'inflammation. Les critères biologiques retenus en indication de prescription pour les nouvelles biothérapies, en France et selon les recommandations du GINA, sont l'éosinophilie sanguine, avec un seuil variable en fonction de la molécule, et la FENO. (7) Lors de la période d'inclusion de notre étude, le dupilumab n'avait pas encore obtenu de remboursement dans l'asthme sévère à éosinophile. Cela explique qu'il n'y avait que 5 patients sous cette biothérapie. Chez les patients non éligibles à une biothérapie au moment de notre étude, 11 auraient été éligibles au dupilumab et 22 remplissaient les critères biologiques mais avaient une autre cause de non mise sous biothérapie (bon contrôle, inobservance, refus de traitement, projet de grossesse, comorbidités, ...). Il y a à l'heure actuelle peu de thérapeutiques à proposer aux patients asthmatiques sévères exacerbateurs ou sous corticothérapie, qui n'ont pas un profil d'inflammation « T2 ». Les dernières données sur la thermoplastie confirment l'efficacité de cette technique dans l'asthme sévère mais cette technique n'est accessible que dans certains centres de référence et le profil phénotypique des patients répondeurs reste à définir. (26,27)

Chez 23% des patients non éligibles à une biothérapie la raison était la présence d'une comorbidité prédominante. La recherche de comorbidités est essentielle pour le diagnostic d'asthme sévère. On considérait en France en 2019, que 20% des diagnostics d'asthme sévère étaient erronés, d'où l'importance de recours à des réunions collégiales en centre de référence. (28) Chez certains de nos patients, l'asthme sévère s'intégrait dans une pathologie plus large telle que l'EGPA, la DIPNECH, la pneumopathie organisée ou l'ABPA, qui requiert alors une prise en charge spécifique et qui n'indique pas toujours le recours à une biothérapie. Dans d'autres cas, l'asthme sévère coexiste avec une autre pathologie, telle que le syndrome d'hyperventilation, la dyskinésie des cordes vocales, l'obésité ou la BPCO. Ces situations sont plus complexes car ces pathologies peuvent mimer ou aggraver les symptômes de l'asthme. Dans notre étude, le syndrome d'hyperventilation était significativement plus représenté chez les patients non éligibles à une biothérapie par rapport au groupe sous biothérapie dont le taux se rapprochait de celui de la population générale (soit entre 5 et 10%). (29) A notre connaissance, il n'y a pas d'étude sur le syndrome d'hyperventilation dans l'asthme qui ait comparé les profils de patients avec une inflammation « T2 » et non « T2 ». Une étude espagnole de 2011 a montré que les patients asthmatiques avec un syndrome d'hyperventilation avaient un risque plus élevé d'avoir un mauvais contrôle de leur asthme et faisaient plus d'exacerbations. (29) Une autre étude sur une population d'asthmatiques sévères, a montré une association entre la baisse de la qualité de vie et la présence d'un syndrome d'hyperventilation, indépendamment du contrôle de l'asthme, de la présence de troubles anxieux et d'alexithymie. (30) La prise en charge du syndrome d'hyperventilation, bien qu'essentielle, reste complexe à la fois sur le plan diagnostique et thérapeutique, entraînant de nombreux sous-diagnostic. (31) Dans notre population, les patients non éligibles à une biothérapie avaient également moins de polypose naso-sinusienne, moins de dilatation des bronches et moins de comorbidités cardiovasculaires. Les patients sous biothérapies dans notre étude, étant plus sous corticothérapie orale au long cours, la sur-représentation de certaines comorbidités comme les pathologies cardiovasculaires pourraient provenir des effets indésirables de la corticothérapie.

Dans les raisons minoritaires de non mise sous biothérapie, 2 patients ont refusé le traitement, 1 patiente avait un désir de grossesse et 1 patient avait une observance

thérapeutique non satisfaisante. L'asthme est la maladie chronique la plus fréquente durant la grossesse, avec une prévalence en augmentation qui concerne entre 3 et 14% des femmes enceintes. (32–34) La grossesse est également un facteur de risque d'exacerbation d'asthme. Une méta-analyse australienne de 2006 estimait l'incidence de ces exacerbations à 20% des cas avec nécessité d'hospitalisation dans 6% des cas. (35) Plus l'asthme est sévère, plus l'incidence des exacerbations sévères est élevée, avec une incidence qui montait à 65% chez les patientes asthmatiques sévères dans une autre étude australienne. (36) Un asthme mal contrôlé au cours de la grossesse augmente les risques de complications. Une méta-analyse portant sur 40 études de 1975 à 2012, a montré que l'asthme maternel était associé à une augmentation du risque maternel de diabète gestationnel, de césarienne, d'hémorragie pré-partum et post-partum, de décollement placentaire et de rupture prématurée des membranes. (37) Une autre méta-analyse sur 9 études de bonne qualité publiées entre 1975 et 2012 a montré que les exacerbations d'asthme étaient associées à un risque plus élevé de petit poids de naissance (<2,5kg) et de prématurité. (38) Les exacerbations au cours du 1^{er} trimestre de grossesse sont associées à une augmentation du risque de malformations congénitales, et ce d'autant plus qu'elles sont sévères. (39,40) Il est donc aussi important de prévenir la survenue des exacerbations durant la grossesse que durant le projet de grossesse. L'utilisation de l'omalizumab chez la femme enceinte, qui est la biothérapie pour laquelle nous avons le plus de recul, n'a pas montré de surrisque par rapport à une population de patientes asthmatiques non traitées par omalizumab dans une étude sur 169 patientes en 2012. (41) Il y a peu de données chez l'Homme sur les nouvelles biothérapies mais les données publiées dans la littérature de grossesses sous mépolizumab, benralizumab et dupilumab ne montrent pas d'alerte concernant les risques sur la fertilité ou les risques liés à la grossesse. (42,43) Pour le mépolizumab 2 cas de grossesse après initiation de la biothérapie ont été décrits chez des patientes suivies pour une infertilité, sans qu'un lien puisse toutefois être établi. (44) La question du recours aux biothérapies, en cas d'indication clinique et biologique, se pose autant durant la grossesse qu'au moment de son projet et doit être discutée en réunion de concertation.

L'observance thérapeutique dans l'asthme est primordiale. Dans notre étude, les patients non éligibles à une biothérapie avaient une moins bonne observance à leur traitement inhalé par rapport aux patients sous biothérapie. Ce défaut d'observance peut s'expliquer en partie

par une moins bonne réponse à la corticothérapie inhalée présentée par les phénotypes d'asthme non-T2, comme suggéré dans la littérature. (45) Pour les patients avec un phénotype d'asthme T2, la discussion d'initier une biothérapie coûteuse chez des patients non observants, pour aider au contrôle de leur asthme et éviter les recours à la corticothérapie orale, n'est pas tranchée. Une étude récente sur une population de patients sous mepolizumab a montré une association entre la mauvaise observance du traitement inhalé et une moindre réduction de la corticothérapie orale et des exacerbations. (46) Dans notre étude la réduction de la corticothérapie orale et la réduction des exacerbations faisaient partie des raisons d'initiation d'une biothérapie chez 87% des patients. Toutefois ces résultats n'ont pas été confirmés pour le benralizumab avec un design d'étude similaire. (47) En l'absence de données unicistes, il reste essentiel de discuter au cas par cas des avantages et des risques à l'initiation d'une biothérapie chez ces patients.

Notre étude présente quelques limites qui peuvent interférer dans l'extrapolation de nos résultats en pratique courante. Tout d'abord notre étude était monocentrique et une partie de notre recueil de données a été effectué durant le début de la pandémie à l'infection Covid-19 (coronavirus disease). En France, un confinement strict a été effectué du 17 mars au 11 mai 2020, durant lequel les consultations présentiellees pour motifs non urgents ont été reportées ou annulées. Les consultations réalisées durant cette période n'avaient donc pas de NO exhalées ni d'EFR du jour-même et ne pouvaient s'appuyer que sur les données antérieures concernant ces paramètres. La proportion de phénotype inflammatoire T2 et non T2 chez nos patients était difficile à définir, du fait de données manquantes pour le NO exhalé pour 30% des patients. On note toutefois qu'au moins 60% des patients présentaient une inflammation de type T2. Dans une revue de la littérature européenne publié en 2020, 59 à 71% des patients porteurs d'un asthme sévère avaient des éosinophiles $\geq 0,3$ G/L et 48 à 59% avaient un NO exhalé ≥ 25 ppb. (48) L'analyse de la composition bronchique par lavage broncho-alvéolaire, suggère que près de 2/3 des patients asthmatiques sévères ont une inflammation bronchique persistante à éosinophile. (49–51) Malgré nos données manquantes, les données de la littérature sur les phénotypes bronchiques des asthmes sévères semblent cohérentes avec celles de notre étude. On regrette également l'absence d'évaluation par le score ACT pour un tiers des patients de notre étude. En 2017, une étude

française a montré une sous-estimation du contrôle de l'asthme perçu par le patient par rapport à celui évalué selon le questionnaire standardisé proposé par le GINA, ce qui renforce la nécessité de l'utilisation d'un score de contrôle de l'asthme validé dans le suivi des patients.

(52)

CONCLUSION :

Notre étude objective que 42% des patients asthmatiques sévères ne sont pas éligibles à une biothérapie avec, parmi ces patients, un tiers seulement de bon contrôle de l'asthme. Parmi les asthmes non contrôlés et non éligibles à une biothérapie, la question de l'extension des indications des biothérapies peut se poser, notamment chez les patients qui n'ont pas d'exacerbation mais pour lesquels persistent des symptômes respiratoires liés à l'asthme. Le projet de grossesse, la grossesse et l'inobservance sont aussi des situations qui posent problèmes au clinicien et qui doivent être discutées en réunions collégiales dédiées à l'asthme sévère. Des études complémentaires chez les patients asthmatiques sévères non éligibles à une biothérapie sont une nécessité.

Vu et permis d'imprimer le :

12 Apr 2021


E. SERRANO,
Doyen de la Faculté de Médecine
Toulouse Rangueil



Vu le Président de Thèse

Professeur Alain Didier

Le 30/04/2021



Professeur Alain DIDIER
Chef de Service - RPPS : 10002658453
Pôle des Voies Respiratoires
CHU Toulouse - Hôpital Larrey
24, chemin de Pouvoirville
TSA 30030 - 31059 TOULOUSE Cedex 9

BIBLIOGRAPHIE :

1. Raheison-Semjen C, Izadifar A, Russier M, Rolland C, Aubert JP, Sellami R, et al. Prévalence et prise en charge de l'asthme de l'adulte en France en 2018 : enquête ASTHMAPOP. *Rev Mal Respir.* 1 janv 2019;36:A7.
2. Asthme [Internet]. Santé publique - France. 2020 [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/asthme>
3. Salmeron S, comité scientifique ASUR. [ASUR-ASUR2: an overview of the standardisation of treatment of acute asthma in intensive care]. *Rev Mal Respir.* avr 2005;22(2 Pt 3):4S30-31.
4. C. Rolland, L.Belenko Gentet, D. Valeyre, M. Larrousse, L. Portel, C. Nocent, et al. Livre blanc Asthme et inégalités, le pacte pour les patients [Internet]. Société de Pneumologie de Langue Française. 2020 [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: <https://splf.fr/asthme-inegalites/>
5. Doz M, Chouaid C, Com-Ruelle L, Calvo E, Brosa M, Robert J, et al. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. *BMC Pulm Med.* 22 mars 2013;13(1):15.
6. Selroos O, Kupczyk M, Kuna P, Łacwik P, Bousquet J, Brennan D, et al. National and regional asthma programmes in Europe. *Eur Respir Rev.* 1 sept 2015;24(137):474-83.
7. 2020 GINA Main Report [Internet]. Global Initiative for Asthma - GINA. 2020 [cité 6 févr 2021]. Disponible sur: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
8. Sulaiman I, Greene G, MacHale E, Seheult J, Mokoka M, D'Arcy S, et al. A randomised clinical trial of feedback on inhaler adherence and technique in patients with severe uncontrolled asthma. *Eur Respir J [Internet].* 1 janv 2018 [cité 31 déc 2020];51(1). Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/51/1/1701126>
9. Com-Ruelle L, Crestin B, Dumesnil S. L'asthme en France selon les stades de sévérité. *févr 2020*;191.
10. Sadatsafavi M, Lynd L, Marra C, Carleton B, Tan WC, Sullivan S, et al. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can Respir J J Can Thorac Soc.* 2010;17(2):74-80.
11. Schulman ES. Development of a Monoclonal Anti-Immunoglobulin E Antibody (Omalizumab) for the Treatment of Allergic Respiratory Disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 oct 2001;164(supplement_1):S6-11.
12. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1 août 2001;108(2):184-90.

13. Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*. 1 août 2001;18(2):254-61.
14. A. Hanania N, Alpan O, L. Hamilos D, J. Condemni J, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in Severe Allergic Asthma Inadequately Controlled With Standard Therapy. *Ann Intern Med* [Internet]. 3 mai 2011 [cité 31 déc 2020]; Disponible sur: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002>
15. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 25 sept 2014;371(13):1189-97.
16. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 25 sept 2014;371(13):1198-207.
17. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 29 oct 2016;388(10056):2115-27.
18. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 29 oct 2016;388(10056):2128-41.
19. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 22 juin 2017;376(25):2448-58.
20. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 28 juin 2018;378(26):2486-96.
21. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, Papi A, Wenzel SE, Ford LB, et al. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. *Adv Ther*. mai 2018;35(5):737-48.
22. Freitas PD, Xavier RF, McDonald VM, Gibson PG, Cordova-Rivera L, Furlanetto KC, et al. Identification of asthma phenotypes based on extrapulmonary treatable traits. *Eur Respir J* [Internet]. 1 janv 2021 [cité 14 mars 2021];57(1). Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/57/1/2000240>

23. Volmer T, Effenberger T, Trautner C, Buhl R. Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side-effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature. *Eur Respir J.* oct 2018;52(4):1800703.
24. Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, Wald J, Falkoff R, Schatz M. Facilitated referral to asthma specialist reduces relapses in asthma emergency room visits. *J Allergy Clin Immunol.* juin 1991;87(6):1160-8.
25. Rekha C, Canonica GW, Bals R, Loughheed D, Pilette C, Ramos-Barbón D, et al. Contrôle de l'asthme chez les patients présentant un asthme sévère à éosinophiles traités par mépolizumab en vraie vie : l'étude prospective REALITI-A. *Rev Mal Respir Actual.* 1 janv 2021;13(1):84-5.
26. Chupp G, Laviolette M, Cohn L, McEvoy C, Bansal S, Shifren A, et al. Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: a comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies. *Eur Respir J.* oct 2017;50(4).
27. Castro M, Chupp G. 2020 Updated Asthma Guidelines: Bronchial Thermoplasty in the Management of Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2021;S0091674921003481.
28. Chanez P, Pahus L, Volpato M, Bourdin A. Une réunion pluridisciplinaire autour de l'asthme sévère : pour... Lettre du pneumologue [Internet]. Edimark. 31 déc 2019 [cité 5 avr 2021]; Disponible sur: <https://www.edimark.fr/lettre-pneumologue/reunion-pluridisciplinaire-autour-asthme-severe-quoi-faire>
29. Martínez-Rivera C, Vennera M del C, Cañete C, Bardagí S, Picado C. Psychological profile of patients with bronchial asthma and functional dyspnea: a comparison with a non-asthmatic population and impact on the disease. *Arch Bronconeumol.* févr 2011;47(2):73-8.
30. Dafaue L, Romero D, Carpio C, Barga P, Quirce S, Villasante C, et al. Psychodemographic profile in severe asthma and effect of emotional mood disorders and hyperventilation syndrome on quality of life. *BMC Psychol* [Internet]. 6 janv 2021 [cité 5 avr 2021];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7788781/>
31. Ionescu MF, Mani-Babu S, Degani-Costa LH, Johnson M, Paramasivan C, Sylvester K, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in the Assessment of Dysfunctional Breathing. *Front Physiol.* 2020;11:620955.
32. Charlton RA, Hutchison A, Davis KJ, de Vries CS. Asthma management in pregnancy. *PloS One.* 2013;8(4):e60247.
33. Louik C, Gardiner P, Kelley K, Mitchell AA. Use of herbal treatments in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* mai 2010;202(5):439.e1-439.e10.
34. Kwon HL, Belanger K, Bracken MB. Effect of pregnancy and stage of pregnancy on asthma severity: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* mai 2004;190(5):1201-10.

35. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax*. févr 2006;61(2):169-76.
36. Murphy VE, Gibson P, Talbot PI, Clifton VL. Severe asthma exacerbations during pregnancy. *Obstet Gynecol*. nov 2005;106(5 Pt 1):1046-54.
37. Wang G, Murphy VE, Namazy J, Powell H, Schatz M, Chambers C, et al. The risk of maternal and placental complications in pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. juin 2014;27(9):934-42.
38. Namazy JA, Murphy VE, Powell H, Gibson PG, Chambers C, Schatz M. Effects of asthma severity, exacerbations and oral corticosteroids on perinatal outcomes. *Eur Respir J*. mai 2013;41(5):1082-90.
39. Blais L, Forget A. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women. *J Allergy Clin Immunol*. juin 2008;121(6):1379-84, 1384.e1.
40. Blais L, Kettani F-Z, Forget A, Beauchesne M-F, Lemièrre C. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and congenital malformations: revisiting the association in a large representative cohort. *Thorax*. juill 2015;70(7):647-52.
41. Namazy JA, Schatz M. Pharmacotherapy options to treat asthma during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(12):1783-91.
42. Napolitano M, Ruggiero A, Fontanella G, Fabbrocini G, Patrino C. New emergent therapies for atopic dermatitis: A review of safety profile with respect to female fertility, pregnancy, and breastfeeding. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14475.
43. Manetz S, Maric I, Brown T, Kuang FL, Wetzler L, Battisto E, et al. Successful pregnancy in the setting of eosinophil depletion by benralizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 1 mars 2021;9(3):1405-1407.e3.
44. Ozden G, Pinar Deniz P. May mepolizumab used in asthma correct subfertility? *Ann Med*. 53(1):456-8.
45. Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet Lond Engl*. 26 juin 1999;353(9171):2213-4.
46. D'Ancona G, Kavanagh J, Roxas C, Green L, Fernandes M, Thomson L, et al. Adherence to corticosteroids and clinical outcomes in mepolizumab therapy for severe asthma. *Eur Respir J*. mai 2020;55(5).
47. D'Ancona G, Kavanagh JE, Dhariwal J, Hearn AP, Roxas C, Fernandes M, et al. Adherence to inhaled corticosteroids and clinical outcomes following a year of benralizumab therapy for severe eosinophilic asthma. *Allergy*. 12 janv 2021;

48. Quinton A, Callan L, Dube J, Singh S, Bourdin A. Targeted literature review: epidemiology of severe and uncontrolled asthma and associated biomarkers in France, Germany, Italy, Spain and the UK. *Eur Respir J* [Internet]. 7 sept 2020 [cité 7 mars 2021];56(suppl 64). Disponible sur: https://erj.ersjournals.com/content/56/suppl_64/2233
49. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, et al. Evidence That Severe Asthma Can Be Divided Pathologically into Two Inflammatory Subtypes with Distinct Physiologic and Clinical Characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 sept 1999;160(3):1001-8.
50. Ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors Associated with Persistent Airflow Limitation in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 sept 2001;164(5):744-8.
51. Wenzel S. Severe Asthma in Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juill 2005;172(2):149-60.
52. Raheison C, Mayran P, Jeziorski A, Deccache A, Didier A. [Patients with asthma: Disease control, patients' perceptions and observance. Results of the French REALISE™ survey]. *Rev Mal Respir*. janv 2017;34(1):19-28.

BIOTHÉRAPIES DANS L'ASTHME SÉVÈRE : ÉTUDE DE VIE RÉELLE SUR LES RAISONS DE L'ABSTENTION OU DE L'INITIATION D'UNE BIOTHÉRAPIE

RÉSUMÉ :

Les biothérapies ont révolutionné la prise en charge de l'asthme sévère. Cependant il est nécessaire de ne pas méconnaître le profil des patients non éligibles à une biothérapie. Les données de patients asthmatiques sous traitement de palier 5 selon GINA 2019 ont été colligées de janvier à juillet 2020 au CHU de Toulouse. L'objectif principal était d'évaluer la proportion de ces patients non éligibles à une biothérapie. Au total, 124 patients ont été inclus et 42% n'étaient pas éligibles à une biothérapie. Les principales raisons de la non mise sous biothérapie étaient le bon contrôle, la présence de symptômes sans exacerbation, l'indication clinique mais sans les critères biologiques de prescription, et la présence de comorbidités prédominantes. Parmi les patients asthmatiques avec un haut niveau de traitement inhalé qui ne reçoivent pas de biothérapie, un tiers seulement ont un bon contrôle de leur asthme.

BIOLOGICAL THERAPY IN SEVERE ASTHMA : A REAL LIFE STUDY ABOUT THE REASONS OF BIOLOGIC ABSTENTION OR INITIATION

ABSTRACT :

New biologics drastically changed the management of severe asthma. However, we shouldn't forget patients who can't benefit to these treatments. Data of asthma patients receiving step 5 treatment according to GINA 2019 have been collected between January to July 2020 at the Toulouse University Hospital Centre. The aim of the study was to estimate the proportion of patients who were non-eligible for biologics. The main reasons not to initiate a biologic were well-controlled asthma, presence of symptoms without exacerbation, clinical indication without biological criterion for prescription, and presence of comorbidities. In severe asthma patients without biologic, only one third are well-controlled.

MOTS-CLÉS : asthme, biothérapie, exacerbation

Discipline administrative : PNEUMOLOGIE

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Laurent GUILLEMINAULT
Soutenue à Toulouse le 21/05/2021