

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2019

N° 2019-221

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Pneumologie

par

Dorian HASSOUN

né le 26 octobre 1991 à Le Mans

Présentée et soutenue publiquement le 25 octobre 2019

Mepolizumab dans l'asthme sévère éosinophilique en pratique clinique courante

Président : Monsieur le Professeur François-Xavier BLANC

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Antoine MAGNAN

Remerciements

Je souhaite avant tout remercier mon directeur de thèse, le Pr Antoine MAGNAN, pour le temps consacré à l'encadrement de ce travail ainsi que pour son soutien et ses conseils prodigués depuis près de 10 ans.

Je remercie vivement le Pr François-Xavier BLANC, qui me fait l'honneur de présider mon jury de thèse, pour la confiance qu'il m'a accordée dans la réalisation des différents travaux réalisés au sein du service.

J'adresse mes sincères remerciements au Pr Patricia LEMARCHAND pour m'avoir encouragé à m'engager dans la voie de la formation précoce à la recherche (Ecole de l'Inserm Liliane Bettencourt) en pneumologie.

Je tiens à remercier le Dr Stéphanie DIROU et le Dr Arnaud CHAMBELLAN pour leurs enseignements ainsi que pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Un grand merci à l'ensemble de l'équipe médicale du service de pneumologie et des explorations fonctionnelles pour leurs enseignements tant théoriques que pratiques. C'est un plaisir d'avoir été à vos côtés et de faire partie de cette grande famille pneumologique.

Celle-ci ne serait pas tout à fait complète sans mentionner et remercier nos interlocuteurs (et amis) privilégiés que sont nos confrères radiologues thoraciques et nos consoeurs anatomopathologistes.

Je suis également reconnaissant envers l'ensemble des équipes paramédicales, les secrétaires ainsi que les membres de l'équipe du centre d'investigation clinique avec qui j'ai eu le plaisir de travailler.

J'exprime toute ma gratitude aux équipes de médecine interne à Nantes, de réanimation polyvalente à la Roche sur Yon et d'unité de transplantation thoracique de m'avoir permis de découvrir et d'apprécier leurs spécialités respectives.

Je tiens particulièrement à remercier mes parents et mon frère pour leurs encouragements et leur soutien indéfectible durant toutes ses années. Je les remercie tout spécialement pour le cadre idéal qu'ils m'ont fourni pour la rédaction de ce manuscrit ainsi que pour l'aide apportée pour la relecture.

Je remercie mes compères Luc COLAS et Antoine MOUI, membres de notre noyau dur « Asthme sévère » pour leur aide dans les différents projets qui nous ont été confiés par nos aînés. Je n'oublie pas mes camarades de formation, mes co-internes, pour leur appui et l'ensemble des grands moments tant hospitaliers qu'extrahospitaliers que nous avons pu passer ensemble.

Je remercie aussi tous mes amis (Ben, Sandie, Nico, Stan, Brice, Géraud, Karim, Nathalie, François, Charles etc.) pour les longues soirées que nous avons passées ensemble, devant des écrans, mais aussi autour d'une table, épaulés de nos dés, cartes et fidèles figurines.

HASSOUN Dorian

Né le 26 octobre 1991

Adresse courriel : dorian.hassoun@univ-nantes.fr

Nationalité française

POSITION ACTUELLE

Interne de spécialité médicale en pneumologie au sein du CHU de Nantes (7^{ème} semestre)

DIPLOMES ET CERTIFICATIONS

- 2015 Deuxième Cycle des Etudes Médicales (DCEM)
Examen classant national, 624^{ème}
- 2012 Mastère 2 recherche, Université de Nantes
Biologie Santé Spécialité Biologie, Biotechnologie et Recherche Thérapeutique
Formation à l'expérimentation animale de niveau 2
- 2011 Mastère 1, Université de Nantes
Biologie Santé : UE Immunologie approfondie, Biostatistiques
- 2010 Concours de l'Ecole de l'Inserm-Liliane Bettencourt, 2^{ème} ex-aequo
- 2009 Concours du Premier Cycle des Etudes Médicales (PCEM 1), 7^{ème}
- 2008 Baccalauréat Général Scientifique, option Sciences de la vie et de la Terre,
spécialité Mathématiques, Académie de Nantes, mention Très Bien

EXPERIENCE PROFESSIONNELLE

Activité clinique :

- 2019 Unité de transplantation thoracique, Pr J.-C. ROUSSEL
- 2019-2018 Service des explorations fonctionnelles, CHU de Nantes,
Pr Y. PEREON, Dr A. CHAMBELLAN
- 2015-2018 Service de pneumologie, CHU de Nantes, Pr F.-X. BLANC
Unités d'oncologie thoracique, d'hospitalisation conventionnelle, de soins intensifs et
d'hospitalisation de jour
- 2016-2017 Service de médecine interne, CHU de Nantes, Pr M. HAMIDOU
- 2017-2018 Service de réanimation polyvalente, CHD de La Roche-sur-Yon, Dr J-C. LACHERADE

Activité de recherche :

- 2018 - NARACAS : Evaluation de l'expression et de l'activité de la protéine Rac1 dans les
cellules musculaires lisses des bronches de patients asthmatiques

Participation à la rédaction du protocole

- 2011-2012 Inserm UMR 1087 CNRS UMR 6291, l'institut du thorax
Equipe AVENIR « Pathologies bronchiques et allergiques », Pr A. MAGNAN

Travaux de Mastère 1 et 2

PUBLICATIONS

Hassoun D, Moui A, Colas L, Blanc FX, Magnan A. [Update in severe asthma physiopathology and treatments]. *Rev Med Interne*. 2019 Aug;40(8):508-516.

Hassoun D, Dirou S, Arrigoni PP, Durant C, Hamidou M, Néel A, Agard C. Radiological pleuroparenchymal fibroelastosis associated to limited cutaneous systemic sclerosis: a case report. *BMC Pulm Med*. 2018 May 18;18(1):73.

Braza F, Dirou S, Forest V, Sauzeau V, **Hassoun D**, Chesné J, Cheminant-Muller MA, Sagan C, Magnan A, Lemarchand P. Mesenchymal Stem Cells Induce Suppressive Macrophages Through Phagocytosis in a Mouse Model of Asthma. *Stem Cells*. 2016 Jul;34(7):1836-45.

Bouchaud G, Braza F, Chesné J, Lair D, Chen KW, Rolland-Debord C, **Hassoun D**, Roussey-Bihouée T, Cheminant MA, Brouard S, Bodinier M, Vrtala S, Magnan A. Prevention of allergic asthma through Der p 2 peptide vaccination. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jul;136(1):197-200.e1.

Rolland-Debord C, Lair D, Roussey-Bihouée T, **Hassoun D**, Evrard J, Cheminant MA, Chesné J, Braza F, Mahay G, Portero V, Sagan C, Pitard B, Magnan A. Block copolymer/DNA vaccination induces a strong allergen-specific local response in a mouse model of house dust mite asthma. *PLoS One*. 2014 Jan 31;9(1):e85976.

Botturi K, Langelot M, Lair D, Pipet A, Pain M, Chesne J, **Hassoun D**, Lacoëuille Y, Cavallès A, Magnan A. Preventing asthma exacerbations: what are the targets? *Pharmacol Ther*. 2011 Jul;131(1):114-29.

ARTICLES SOUMIS POUR PUBLICATION

Colas L & **Hassoun D**, Magnan A. Needs for systems approaches to better treat asthmatics : predicting phenotypes and responses to treatments. Under review in *Frontier in Pulmonary Medicine*.

PUBLICATION DIDACTIQUE

Forest V, Hassoun D, Leblond A.-L, Lemarchand P, Thérapie génique et cellulaire des maladies respiratoires, *Traité de pneumologie, Encyclopédie Médico-Chirurgicale (EMC) 2013*, ISSN 1155-195X, [http://dx.doi.org/10.1016/S1155-195X\(13\)61155-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1155-195X(13)61155-X).

COMMUNICATIONS

14 au 15 mars 2019 :	7èmes Journées d'échanges sur l'asthme sévère, Nantes, France Communication orale
24 au 27 janvier 2019 :	23 ^{ème} Congrès de pneumologie de langue française, Marseille, France Poster scientifique
30 au 31 mars 2017 :	5èmes Journées d'échanges sur l'asthme sévère, Strasbourg, France Communication orale
1 ^{er} Juin 2013 :	Colloque Lungstorming, Abbaye de Royaumont, Senlis, France Communication orale
1 ^{er} au 5 septembre 2012 :	European Respiratory Society annual congress, Vienna, Austria Poster scientifique
8 mars 2012	Colloque IMBIO-DC, Nantes, France Communication orale

Sommaire

I. INTRODUCTION.....	1
II. PATIENTS ET METHODES.....	6
1) CONCEPTION DE L'ETUDE	6
2) RECRUTEMENT DES PATIENTS	6
3) DONNEES RECUEILLIES	7
4) EVALUATION DE LA REPONSE AU MEPOLIZUMAB	9
5) ANALYSES STATISTIQUES	10
III. RESULTATS.....	13
1) DIAGRAMME DE FLUX.....	13
2) POPULATION D'ASTHMATIQUES SEVERES CIBLE A L'ETAT BASAL.....	14
a) <i>Données démographiques.....</i>	<i>14</i>
b) <i>Données cliniques, paracliniques et thérapeutiques.....</i>	<i>16</i>
c) <i>Données prospectives pré-traitement</i>	<i>21</i>
d) <i>Phénotypes d'asthme sévère.....</i>	<i>26</i>
e) <i>Eligibilité aux protocoles de phase III.....</i>	<i>33</i>
3) EVALUATION DE L'EFFET DU MEPOLIZUMAB	34
a) <i>Objectifs du traitement par mepolizumab.....</i>	<i>34</i>
b) <i>Réponse objective (critères quantifiables).....</i>	<i>34</i>
c) <i>Réponse globale, effets secondaires.....</i>	<i>40</i>
d) <i>Réponse en fonction des phénotypes</i>	<i>42</i>
4) FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE AU MEPOLIZUMAB	43
IV. DISCUSSION	46
V. CONCLUSION	53
VI. BIBLIOGRAPHIE	54

Liste des figures :

FIGURE 1 DE L'HETEROGENEITE AU PHENOTYPE JUSQU'A L'ENDOTYPE	2
FIGURE 2 ENDOTYPE EOSINOPHILIQUE. TIRE DE [19]	3
FIGURE 3 RATIONNEL DE L'ETUDE : MEPOLIZUMAB EN PRATIQUE COURANTE	5
FIGURE 4 DIAGRAMME DE FLUX	13
FIGURE 5 ASSOCIATION ENTRE L'ATOPIE ET LE TRAITEMENT PAR OMALIZUMAB	21
FIGURE 6 EVOLUTION DU SCORE DE CONTROLE ACQ-7 AVANT MEPOLIZUMAB	22
FIGURE 7 EVOLUTION DU TAUX ANNUALISE D'EXACERBATION AVANT MEPOLIZUMAB	23
FIGURE 8 EVOLUTION DES PARAMETRES SPIROMETRIQUES AVANT MEPOLIZUMAB	24
FIGURE 9 EVOLUTION DE LA FeNO AVANT MEPOLIZUMAB	25
FIGURE 10 EVOLUTION DE LA CORTICOTHERAPIE ORALE AVANT MEPOLIZUMAB	25
FIGURE 11 DONNEES PHENOTYPIQUES	26
FIGURE 12 INERTIE EN FONCTION DES DIMENSIONS GENEREES PAR L'ACM	27
FIGURE 13 PLAN FACTORIEL BIDIMENSIONNEL (1:2) DES VARIABLES DE L'ACM	28
FIGURE 14 PLANS FACTORIELS DES VARIABLES ASSOCIEES A LA PREMIERE DIMENSION.....	30
FIGURE 15 PLANS FACTORIELS DES VARIABLES ASSOCIEES A LA DEUXIEME DIMENSION	31
FIGURE 16 REGROUPEMENT EN CLUSTERS A PARTIR DE L'ACM	31
FIGURE 17 ELIGIBILITE SIMPLIFIEE A L'ETUDE MENSA	34
FIGURE 18 PROPORTION DE REPONDEURS AU MEPOLIZUMAB.....	35
FIGURE 19 EFFETS DU MEPOLIZUMAB SUR LE TAUX ANNUALISE D'EXACERBATION	37
FIGURE 20 EFFET DU MEPOLIZUMAB SUR LE SCORE ACQ-7	38
FIGURE 21 EFFET DU MEPOLIZUMAB SUR LA CORTICOTHERAPIE ORALE QUOTIDIENNE.....	38
FIGURE 22 EFFETS DU MEPOLIZUMAB SUR LES PARAMETRES SPIROMETRIQUES ET LA FENO	39
FIGURE 23 COURBE ROC DU MODELE DE PREDICTION DE LA REPONSE AU MEPOLIZUMAB.....	45

Liste des tableaux :

TABEAU 1 DONNEES DEMOGRAPHIQUES.....	15
TABEAU 2 DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES.....	16
TABEAU 3 DONNEES FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES ET FENO	18
TABEAU 4 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	20
TABEAU 5 COEFFICIENTS DE DETERMINATION EN FONCTION DES DIMENSIONS DE L'ACM	29
TABEAU 6 PRINCIPALES VARIABLES CLINIQUES ET PARACLINIQUES DES CLUSTERS	32
TABEAU 7 EFFETS DU MEPOLIZUMAB	36
TABEAU 8 EFFETS SECONDAIRES RAPPORTES SOUS TRAITEMENT	41
TABEAU 9 REPONSE AU MEPOLIZUMAB EN FONCTION DES CLUSTERS	42
TABEAU 10 ANALYSE UNIVARIEE ET MULTIVARIEE (REGRESSION LOGISTIQUE)	44

Liste des abréviations :

ACM : Analyse des Correspondances Multiples
ACQ : Asthma Control Questionnaire
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANOVA : ANalysis Of VAriances
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
COBRA : Cohorte Obstruction BRonchique et Asthme
CV : Capacité Vitale
DEMM : Débit Expiratoire Maximal Médian
ERS : European Respiratory Society
FENO : Fraction exhalée de monoxyde d'azote
GEPA : Granulomatose Eosinophilique avec PolyAngéite
GINA : Global INitiative for Asthma
HAS : Haute Autorité de Santé
IC 95% : Intervalle de confiance à 95%
Ig : Immunoglobuline
Il : Interleukine
ILC2 : Innate Lymphoid Cell 2
IMC : Indice de masse corporelle
ORL : Oto-Rhino-Laryngologique
PA : Paquets-années
Ref : Référence (ou valeur prédite)
ROC : Receiver Operating Characteristic
RGO : Reflux Gastro-Oesophagien
SARP : Severe Asthma Research Program
SGRQ : St George's Respiratory Questionnaire
SHE : Syndrome HyperEosinophilique
Th : T helper
TSLP : Thymic Stromal LymphoPoietin
VEMS : Volume Expiré Maximal à 1 seconde

I. INTRODUCTION

L'asthme est une pathologie inflammatoire chronique des voies aériennes touchant entre 6% et 7% de la population adulte française, responsable chaque année de près de 250 000 morts prématurées dans le monde [1] et d'environ 800 à 1000 décès en France [2]. Il s'agit d'une pathologie hétérogène se manifestant par des épisodes de dyspnée sifflante, de blocage expiratoire, de toux ou d'oppression thoracique associés à une limitation variable des débits aériens dans un contexte d'inflammation bronchique chronique [3].

Le consensus international classe comme asthme sévère tout asthme confirmé et correctement traité (adhésion au traitement, observance thérapeutique et prise en charge des comorbidités) (a) qui nécessite de fortes doses de corticostéroïdes inhalés associées à une autre classe thérapeutique ou l'utilisation d'une corticothérapie systémique pour obtenir un contrôle satisfaisant ou (b) qui demeure non contrôlé malgré ces traitements ou (c) qui s'aggrave malgré un tel traitement [4].

Cette pathologie représente néanmoins une fraction peu importante de la population atteinte d'asthme. Une étude de grande envergure menée aux Pays-Bas estimait à 3.9% la proportion de patients asthmatiques sévères au sein de la population de patients asthmatiques [5]. En comparaison avec les autres patients, ces patients asthmatiques sévères présentent une symptomatologie plus importante associée à des exacerbations plus fréquentes et plus graves ainsi qu'à une altération plus sévère de leur fonction respiratoire [6]. Cela induit un coût financier plus important secondaire à la fréquence plus importante des exacerbations et du recours aux soins (médicaments, hospitalisations en soins intensifs ou réanimation etc.) [7]. On estime actuellement que 60% des dépenses de santé dans l'asthme sont liées à l'asthme sévère [8]. Ces considérations sont globalement confirmées au sein de la cohorte française COBRA (COhorte Obstruction Bronchique et Asthme) [9].

Sur les 30 dernières années, de nombreux travaux se sont attachés à constituer des groupes plus homogènes de patients en partant d'un ensemble globalement hétérogène (Figure 1) [10].

L'application de modèles mathématiques non biaisés sur les grandes cohortes observationnelles a permis de discerner plusieurs variables cliniques et paracliniques impactant le phénotype des patients asthmatiques, notamment sévères [11-13]. Outre ces considérations phénotypiques, des progrès ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques (endotypes) impliqués dans le développement de l'asthme. L'exploration des différentes voies cellulaires et moléculaires impliquées a ainsi permis la caractérisation de 2 principaux endotypes : éosinophilique (ou type 2) et non éosinophilique (non type 2) [14-16].

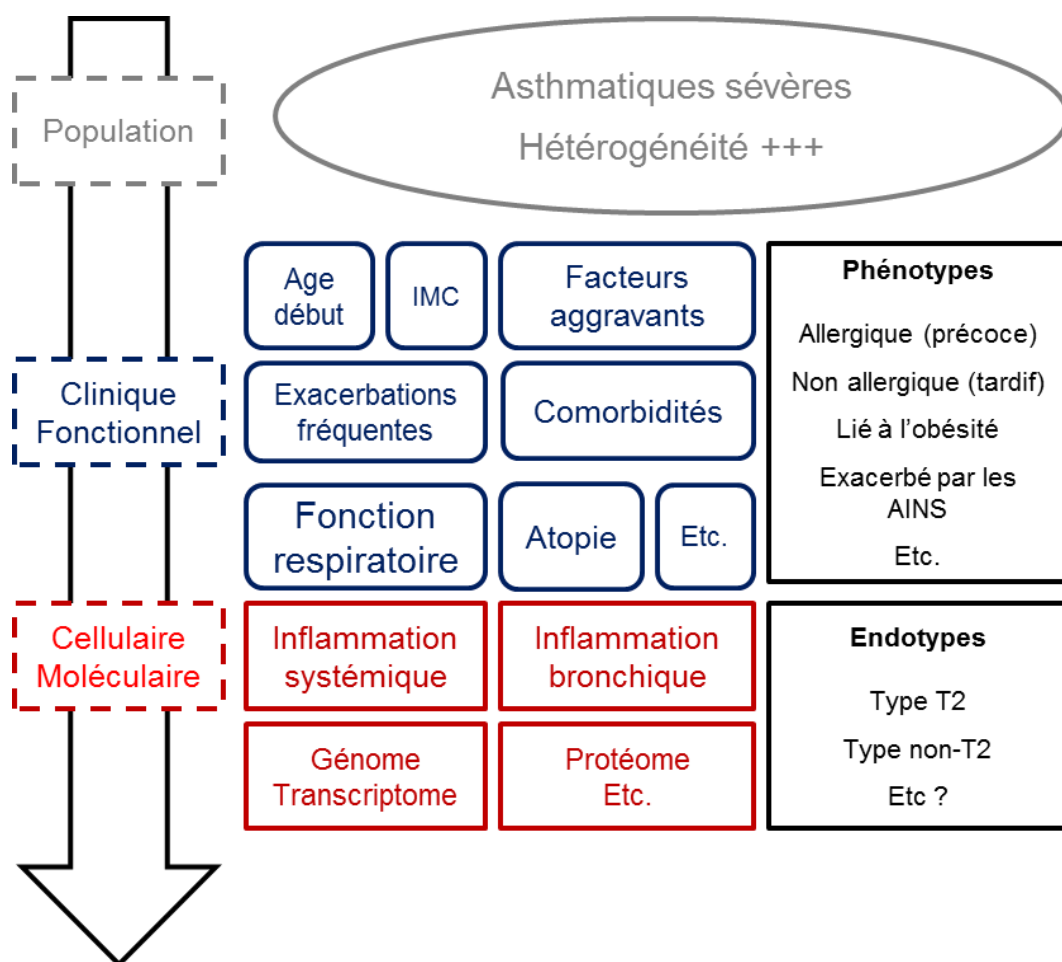


Figure 1 De l'hétérogénéité au phénotype jusqu'à l'endotype

Abréviations utilisées : AINS = Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens, IMC = Indice de Masse Corporelle.

Le phénotype éosinophilique se caractérise par une inflammation bronchique à éosinophiles (Figure 2). Elle est classiquement définie par une élévation significative de la proportion de polynucléaires éosinophiles sur les expectorations induites (> 3%).

La réalisation des expectorations induites étant généralement réservée aux centres experts, d'autres biomarqueurs ont été explorés avec une utilisation préférentielle de l'hyperéosinophilie sanguine (> 0.5 G/L) comme biomarqueur principal de cet endotype [17].

Un groupe d'experts de l'European Respiratory Society (ERS) a récemment proposé des critères diagnostiques pour considérer un asthme sévère comme éosinophilique [18]. Les critères majeurs proposés sont : le diagnostic d'asthme sévère [4], une éosinophilie sanguine ou sur une expectoration induite significative et persistante (au moins 2 fois), des exacerbations fréquentes (au moins 2 par an) et une cortico-dépendance (continue ou intermittente). Les critères mineurs regroupent : un âge tardif de survenue de la maladie, une atteinte des voies aériennes supérieures (rhinosinusite chronique etc.), une obstruction bronchique fixée, un trappage aérien et d'autres biomarqueurs éosinophiliques (Fraction Exhalée de monoxyde d'azote (FENO), périostine etc.).

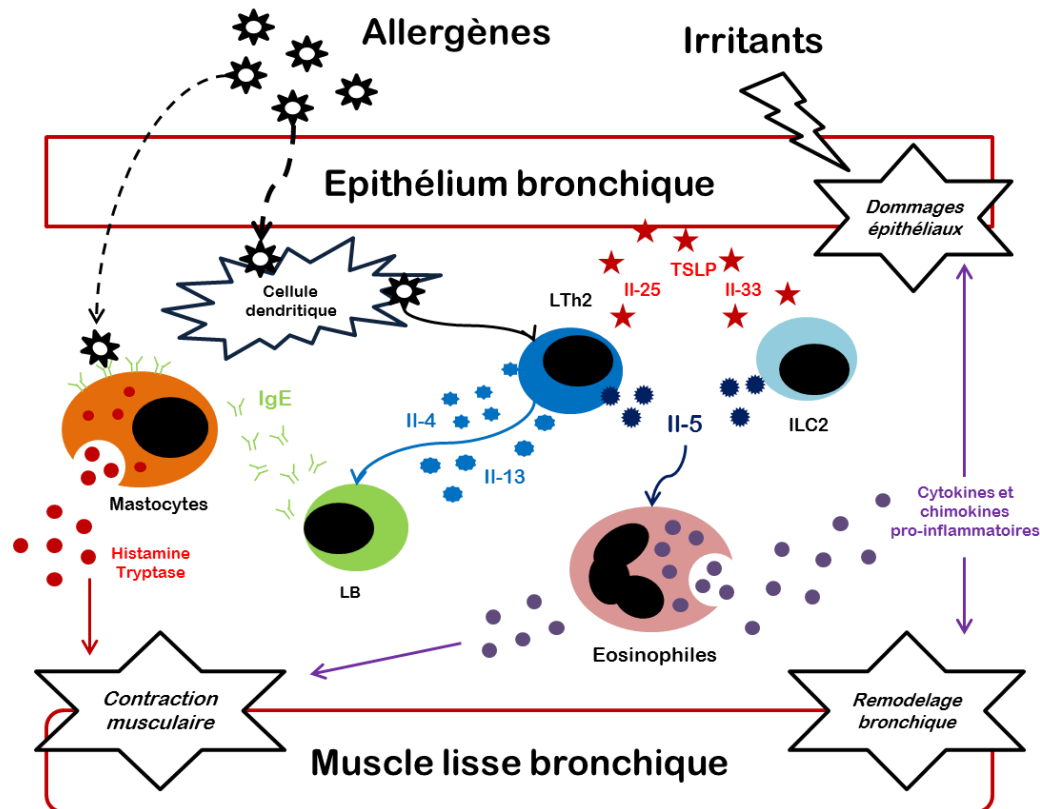


Figure 2 Endotype éosinophilique. Tiré de [19].

Abréviations : Ig = Immunoglobuline, IL = Interleukine, ILC2 = Innate Lymphoïd Cell 2, LB = Lymphocyte B, Th = T helper, TSLP = Thymic Stromal Lymphopoietin.

Parmi les patients présentant un endotype éosinophilique, plusieurs phénotypes cliniques peuvent être observés. La forme allergique s'observe principalement chez des sujets ayant développé un asthme précoce (enfance ou adolescence) sur un terrain atopique. Il est volontiers associé à d'autres pathologies de la marche atopique telles que la dermatite atopique ou la rhinoconjonctivite allergique. Les formes *non allergiques* regroupent des formes spécifiques telles que les asthmes de début tardif associés aux rhino-sinusites chroniques avec ou sans polypose [20], les formes d'asthme exacerbé par les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) [21], mais aussi celles associées aux vascularites (Granulomatose Eosinophilique avec PolyAngéite ou GEPA) [22]. Des données récentes suggèrent que les cytokines de type 2 pourrait être produites non pas seulement par les lymphocytes Th2 (immunité adaptative) mais aussi par certaines cellules de l'immunité innée telles que les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2) [23].

Les patients asthmatiques sévères éosinophiliques présentent des atteintes volontiers plus graves tant sur le plan clinique (altération de la qualité de vie, exacerbations multiples) que fonctionnel (altération plus sévère de la fonction respiratoire) [24]. On observe généralement une bonne réponse à la corticothérapie inhalée et systémique chez les patients asthmatiques de phénotype éosinophilique dans leur présentation initiale [16]. Néanmoins, ces patients sont à même de développer au fil du temps une corticodépendance voire une corticorésistance.

Ces patients asthmatiques sévères éosinophiliques peuvent désormais bénéficier de nouvelles biothérapies ciblant la voie de l'InterLeukine 5 (IL-5) comme le mepolizumab, le reslizumab et le benralizumab. Celles-ci ont fait la preuve de leur efficacité dans les essais de phase 3 tant sur le plan de la réduction du taux d'exacerbation que de l'épargne en corticoïdes systémiques en tant que traitement de fond [25-30].

En France, le mepolizumab a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) chez le patient asthmatique sévère avec un taux d'éosinophiles sanguins supérieur à $300/\text{mm}^3$ dans les 12 derniers mois associé à une corticothérapie orale plus de 6 mois sur la dernière année ou la survenue de 2 exacerbations d'asthme ayant requis une corticothérapie orale sur les 12 derniers mois [31].

Les études cliniques de phase 3 ont montré une efficacité du mepolizumab administré par voie sous-cutanée (100 mg toutes les 4 semaines) avec une diminution de 53% du taux annuel d'exacerbation ainsi qu'une réduction de la corticothérapie orale de fond (50% de médiane de réduction de dose) se confirmant sur une période d'un an [25, 26, 32]. Une étude parallèle de phase 3 montre par ailleurs, sous mepolizumab contre placebo, une amélioration statistiquement significative mais cliniquement non significative du score de qualité de vie SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire) et du score ACQ-5 [33]. Il est à noter néanmoins la recrudescence des exacerbations et de l'inflammation à polynucléaires éosinophiles à l'arrêt du mepolizumab posant la question de la durée de traitement par mepolizumab chez un patient répondeur [34]. Si les données issues des essais de phase 3 sont favorables sur le plan de la balance bénéfices/risques, peu de données sont disponibles sur l'efficacité du traitement en pratique clinique courante.

L'objectif de l'étude est de déterminer en pratique courante la réponse des patients asthmatiques sévères au traitement par mepolizumab et d'en quantifier les effets (Figure 3). Parallèlement, nous nous attacherons à décrire la population de patients traités par mepolizumab sur le plan clinique, paraclinique et thérapeutique. Enfin, nous étudierons les facteurs prédictifs de réponse au mepolizumab.

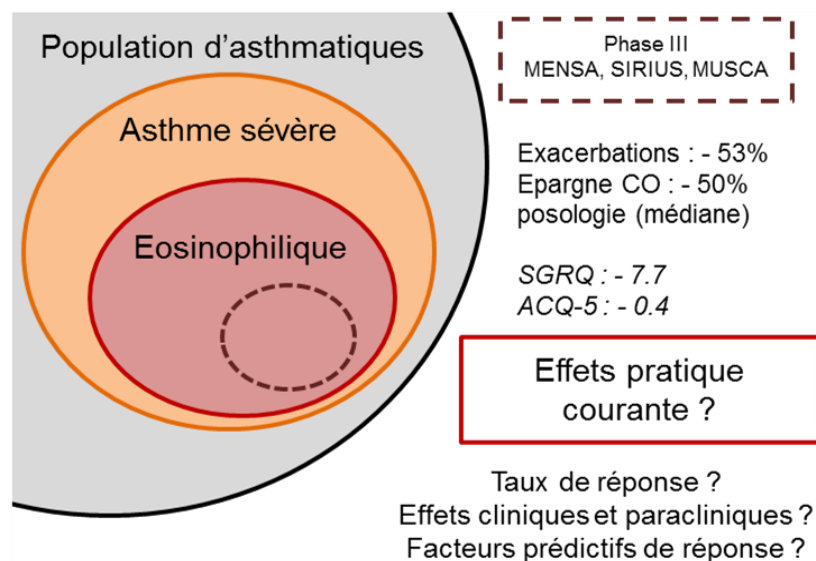


Figure 3 Rationnel de l'étude : mepolizumab en pratique courante

Abréviations utilisées : ACQ = Asthma Control Questionnaire, CO = Corticoïdes Oraux, SGRQ = St George's Respiratory Questionnaire. *Différences versus placebo.*

II. PATIENTS ET METHODES

1) Conception de l'étude

L'objectif principal de l'étude est de décrire le taux de réponse objective au mepolizumab dans une population de patients asthmatiques sévères traités en pratique clinique courante (100 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines).

Les objectifs secondaires sont (a) de décrire la population de patients asthmatiques sévères ayant été traités par mepolizumab en pratique clinique courante, (b) d'évaluer les effets thérapeutiques du mepolizumab sur le contrôle de l'asthme, le sevrage en corticostéroïdes et la fonction respiratoire et (c) de déterminer les facteurs prédictifs de réponse au traitement.

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients traités par mepolizumab et suivis au CHU de Nantes.

2) Recrutement des patients

Tous les patients asthmatiques sévères s'étant présentés à la consultation spécialisée d'asthme sévère du CHU de Nantes (environ 350 patients par an) et ayant reçu au moins une injection de mepolizumab ont été évalués pour inclusion.

Les patients asthmatiques étaient considérés comme sévères s'ils répondaient aux critères ATS de sévérité comme suit : tout asthme confirmé et correctement traité (adhésion au traitement, observance thérapeutique et prise en charge des comorbidités) (a) qui nécessite de fortes doses de corticostéroïdes inhalés associés à une autre classe thérapeutique ou l'utilisation d'une corticothérapie systémique pour obtenir un contrôle satisfaisant ou (b) qui demeure non contrôlé malgré ces traitements ou (c) qui s'aggrave malgré un tel traitement [4].

L'observance thérapeutique et l'adhésion aux traitements ont été jugées comme correctes sauf mention contraire dans le dossier médical (absence de réalisation systématique des questionnaires d'observance en pratique courante).

Les patients asthmatiques sévères retenus devaient avoir reçu leur première administration de mepolizumab après la sortie sur le marché du produit en France.

Ont donc été exclus tous les patients ayant antérieurement bénéficié du mepolizumab dans le cadre d'une étude interventionnelle et pour lesquels le statut répondeur ou non était déjà connu. Pour les mêmes raisons, tous les patients recevant depuis ces études protocolaires ou dans le cadre d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) du mepolizumab au long cours ont été exclus.

3) Données recueillies

Les données démographiques suivantes ont été recueillies :

- Age et sexe
- Poids, taille et Indice de Masse Corporelle (IMC)
- Antécédents Oto-Rhino-Laryngologiques (ORL)

Ont été considérés comme atteints de polypose naso-sinusienne tous les patients ayant été évalués par un médecin ORL, traités chirurgicalement ou non, ou pour lesquels de telles lésions ont été décrites sur une tomodensitométrie dédiée.

- Syndrome d'apnée obstructive du sommeil si mentionné comme recherché dans le dossier. Appareillage le cas échéant.
- Antécédents dermatologiques
- Reflux gastro-oesophagien, considéré comme présent si notion dans le dossier ou description d'un traitement par inhibiteur de la pompe à protons à visée curative.
- Atopie, définie par la notion dans le dossier d'une mise en évidence d'une sensibilisation par le biais de test cutané positif ou l'existence d'IgE spécifiques dirigés contre des allergènes de l'environnement.
- Statut tabagique (fumeur, ex-fumeur et non-fumeur) et intoxication tabagique totale évaluée en paquets-années (PA)

Les *données cliniques* suivantes ont été recueillies :

- Epoque de survenue des premiers symptômes : Enfance/Adolescence (< 20 ans) ou Adulte
- Durée d'évolution de la maladie, lorsque l'année de survenue des premiers symptômes était connue
- Questionnaire de contrôle ACQ-7 (Asthma Control Questionnaire) [35]
- Taux annualisé d'exacerbations
- Profil exacerbateur fréquent : plus de 2 exacerbations par an.

Les *données paracliniques* suivantes ont été recueillies :

- Epreuves fonctionnelles respiratoires : Volume Expiré Maximal en une Seconde (VEMS) avec valeurs absolues et relatives à la référence, rapport VEMS/Capacité Vitale (CV), dernière réversibilité aux bronchodilatateurs (BD) si disponible (significative si VEMS post-BD : +12% ET + 200mL vs VEMS pré-BD).
- Taux d'IgE totales (en kUI/L)
- Eosinophilie sanguine (en G/L)
- Fraction exhalée de monoxyde d'azote (FENO)

Les *données thérapeutiques* suivantes ont été recueillies :

- Corticothérapie orale/systémique continue curative, posologie quotidienne exprimée en équivalent prednisone.

A noter que l'hydrocortisone de substitution seule n'a pas été considérée comme une corticothérapie continue curative.

- Corticothérapie inhalée continue, posologie quotidienne (faible/moyenne/forte selon GINA) [36].

- Béta-2 mimétiques inhalés de longue durée d'action, molécule
- Anti-cholinergiques inhalés de longue durée d'action, molécule
- Théophylline
- Macrolides au long cours
- Antécédent de traitement par omalizumab, critères d'arrêt et délai entre l'arrêt de l'omalizumab et la mise en place du mepolizumab.
- Antécédent d'inscription en protocole de recherche interventionnelle à l'exception de ceux évaluant le mepolizumab (critère d'exclusion).
- Critères d'éligibilité simplifiés à l'étude MENSA
 - VEMS < 80% de la valeur prédite
 - Réversibilité significative aux bronchodilatateurs (cf. ci-dessus)
 - Taux annualisé d'exacerbation supérieur ou égal à 2/an
 - Eosinophilie sanguine supérieure ou égale à 0.3G/L
 - Non tabagique ou tabagisme sevré avec intoxication totale inférieure ou égale à 10 PA
 - Absence de vascularite ou de syndrome hyper-éosinophilique

4) Evaluation de la réponse au mepolizumab

Les principaux objectifs du traitement par mepolizumab ciblés par le prescripteur ont été répertoriés pour chaque patient.

Afin de s'appuyer sur des données objectives quantifiables pour déterminer la réponse au traitement par mepolizumab, les 3 variables décrites ci-après ont été choisies.

- Le contrôle de l'asthme évalué par le score ACQ-7

Une diminution du score ACQ-7 d'une valeur supérieure ou égale à 0.5 était considérée comme cliniquement significative [37].

- Le taux annualisé d'exacerbation

S'agissant d'une étude en pratique clinique courante, les délais de réévaluation des patients n'étaient pas contrôlés en lien avec une variabilité des délais de rendez-vous ou avec des consultations non programmées notamment en cas de non-réponse au traitement. Le taux d'exacerbation a ainsi été normalisé sur la durée d'observation (4 à 6 mois en moyenne) et rapporté à une durée d'un an.

- La corticothérapie orale continue

Une baisse d'au moins 5mg par jour d'équivalent prednisone en cas de traitement par corticostéroïdes systémiques au long cours a été considérée comme cliniquement significative. La majoration de la corticothérapie systémique au long cours ou sa mise en place sous mepolizumab ont été considérées comme des échecs.

Tout patient présentant au moins une modification cliniquement significative d'un de ces 3 critères lors de l'évaluation de la réponse au traitement par mepolizumab était considéré comme répondeur.

L'évaluation d'une réponse au traitement ne s'appuyant pas seulement sur ces considérations en pratique clinique, l'évaluation par le prescripteur a été recherchée et les éventuelles disparités précisées.

Les effets secondaires rapportés par les patients lors de la réévaluation ont été colligés.

5) Analyses statistiques

Les données ont été analysées, modélisées et représentées au moyen du logiciel open-source *R* associé aux programmes supplémentaires suivants : ggplot2, factoMineR, factoExtra, FinalFit, plotROC et cowplot [38-44].

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne. Un intervalle de confiance à 95% (IC95%) a été calculé au moyen d'un test t de student à une variable lorsque possible. A défaut, un écart-type et une étendue ($m \pm sd$ [min-max]) ont été précisés lorsque les effectifs étaient réduits ou pour préciser la distribution de la variable.

Les comparaisons de 2 moyennes ont été effectuées au moyen d'un test t de student lorsque les effectifs étaient supérieurs à 30. Pour les effectifs compris entre 20 et 30, un test t de student était utilisé si et seulement si la normalité de la distribution était prouvée (test de Shapiro-Wilk) et la variance identique (F-Test). Un test non paramétrique de Wilcoxon était réalisé dans le cas contraire. Les variantes appariées de ces tests ont été utilisées lorsque nécessaires (réponse au traitement notamment).

Les comparaisons de plus de 2 moyennes ont été réalisées au moyen d'une ANOVA (ANalysis Of Variances). Les conditions de validité suivantes ont été systématiquement testées : indépendance des résidus (test de Durbin-Watson), normalité des résidus (test de Shapiro-Wilk) et homogénéité des variances (test de Bartlett). En cas de significativité, les moyennes étaient comparées deux à deux avec un test de Tukey. Lorsque l'une des conditions de validité n'était pas validée, un test de Kruskal-Wallis était réalisé. En cas de significativité, des tests de Wilcoxon étaient réalisés avec ajustement des p-value de type Holm.

Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage ou en proportion. Les comparaisons de distribution (tableaux de contingence) ont été effectuées au moyen d'un test Chi-2 et sa variante Mac Nemar pour les échantillons appariés.

Une Analyse des Correspondances Multiples (ACM) a été réalisée au moyen du programme supplémentaire FactoMineR. Il s'agit d'une méthode de statistique descriptive multidimensionnelle s'appliquant à une population évaluée par un ensemble de variables qualitatives. L'objectif est d'étudier les liens pouvant exister entre ces différentes variables et leurs modalités. Le principe est de décomposer l'inertie globale (dispersion totale de la distribution) en un certain nombre de dimensions résumant une partie des variables.

En regroupant le maximum d'inertie dans un minimum de dimension, il est alors possible de représenter les différentes variables et individus selon un nombre limité de plans à 2 dimensions (coordonnées x et y).

L'ACM s'appuyant sur une généralisation des tableaux de contingence, celle-ci est sensible aux modalités représentées par des effectifs faibles. Afin de remédier à cet écueil, les modalités des variables choisies de faibles effectifs ont été regroupées. Les variables qualitatives utilisées étaient : le sexe (féminin, masculin), le statut tabagique (non-fumeur, ex-fumeur/fumeur), les groupes d'IMC (normal/maigre, surpoids, obésité), l'âge de survenue de l'asthme (enfance/adolescence, adulte), la polyposse nasosinusienne (oui, non), l'atopie (oui, non), l'antériorité d'un traitement par omalizumab (oui, non), le profil exagéré fréquent (oui, non), les groupes de VEMS ($< \text{ou} = 50\%$ ref, $(50,80]$ ref, $>80\%$ ref), la réversibilité significative (oui, non) et l'éosinophilie sanguine ($< 0.5\text{G/L}$, $\geq 0.5\text{G/L}$). La représentation graphique de l'ACM a été réalisée au moyen du programme Factoextra. Un regroupement en cluster a été réalisé au décours de l'ACM.

La modélisation par régression logistique a été réalisée au moyen du logiciel R. La variable à expliquer était la réponse au traitement et les variables explicatives étaient le sexe (féminin, masculin), le statut tabagique (non-fumeur, ex-fumeur/fumeur), l'âge de survenue de l'asthme (enfance/adolescence, adulte), la polyposse nasosinusienne (oui, non), l'atopie (oui, non), l'antériorité d'un traitement par omalizumab (oui, non), le profil exagéré fréquent (oui, non), les groupes de VEMS ($< \text{ou} = 50\%$ ref, $(50,80]$ ref, $>80\%$ ref), la réversibilité significative (oui, non) et l'éosinophilie sanguine ($< 0.5\text{G/L}$, $\geq 0.5\text{G/L}$). Une analyse univariée et multivariée sur le modèle a été réalisée au moyen des odds ratio obtenus. Un test Chi-2 a été réalisé sur chacune des variables du modèle afin de déterminer leur impact statistique sur le modèle. Une matrice de confusion a été calculée en appliquant le modèle afin de générer une courbe ROC (Receiver Operating Characteristic).

Afin de tenir compte des données manquantes dans l'interprétation des résultats, les effectifs disponibles pour chacune des variables décrites ont été précisés sauf cas de figure où aucune donnée ne manquait.

Le risque alpha de première espèce a été fixé à 0,05.

III. RESULTATS

1) Diagramme de flux

Sur environ 350 patients s'étant présentés à la consultation de pneumologie d'asthme sévère du CHU de Nantes durant l'année 2018, 90 ont reçu au moins une injection de mepolizumab (Figure 4).

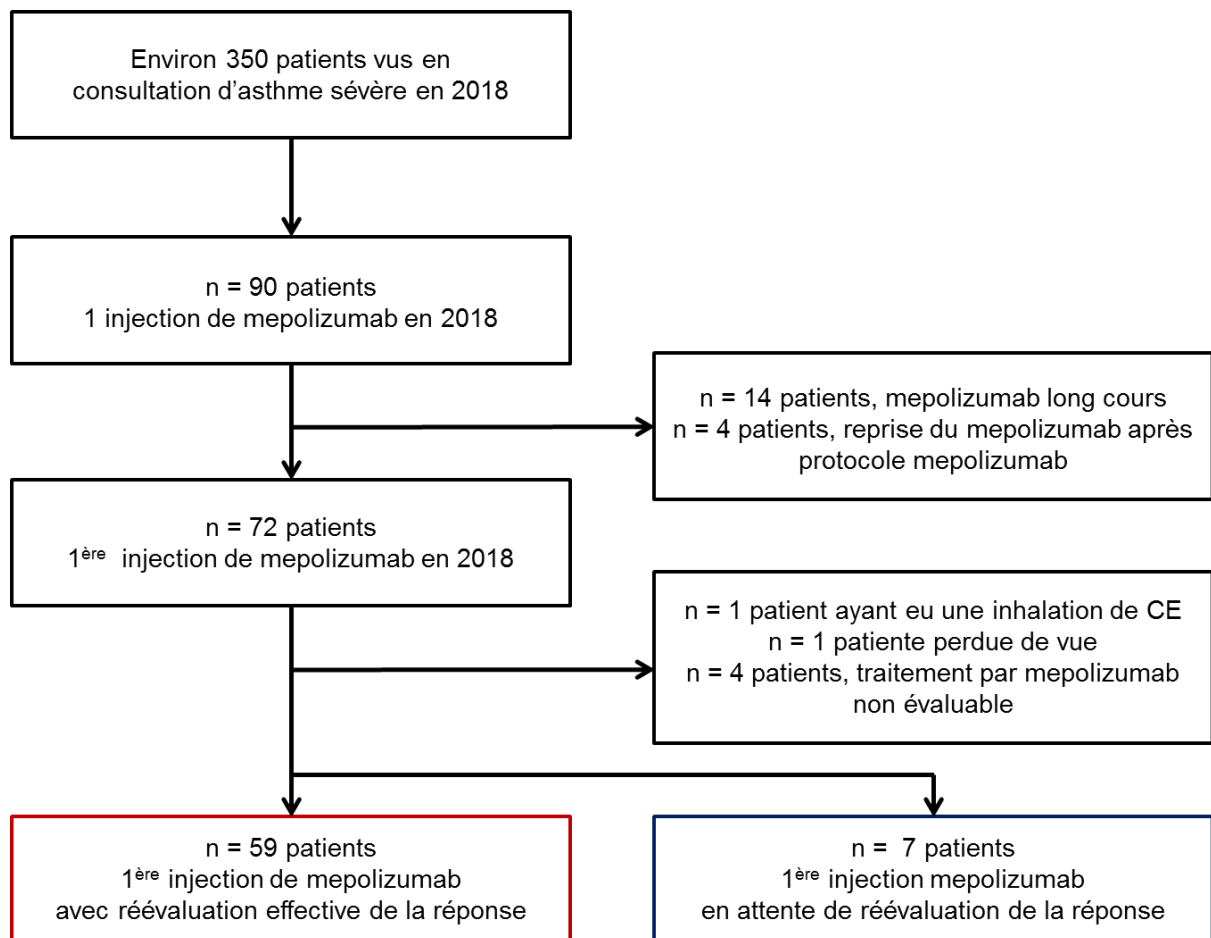


Figure 4 Diagramme de flux

Abréviation : CE = Corps étranger

Parmi les 90 patients sélectionnés, 14 patients recevant du mepolizumab au long cours soit depuis les protocoles d'essais cliniques de phase 3 ouverts (5 patients) soit dans le cadre d'ATU (9 patients) ainsi que 4 patients reprenant du mepolizumab après avoir d'ores et déjà participé aux protocoles de phase 3 ont été exclus.

Sur les 72 patients restants, 6 patients ont été exclus devant une impossibilité de conclure quant à la réponse au mepolizumab : inhalation de corps étranger durant la période de traitement, perdu de vue, événements intercurrents indépendants graves, erreurs de prescription (absence de renouvellement) et absence de données d'évaluation préalable (adressé pour second avis).

Parmi les 66 patients restants, 59 ont pu être réévalués à la date de fin d'étude.

2) Population d'asthmatiques sévères cible à l'état basal

a) Données démographiques

Les principales caractéristiques démographiques de la population d'asthmatiques sévères avant traitement par mepolizumab sont détaillées dans le Tableau 1.

La population de patients asthmatiques sévères traités par mepolizumab dans notre service est principalement constituée de patients âgés d'une cinquantaine d'année (IC95% à 53.4-59.8 ans) avec un sex ratio légèrement en faveur des femmes (57.6%). Près de 34% des patients présentent un tabagisme ancien sevré et 3.4% conservent un tabagisme actif avec une intoxication tabagique totale estimée respectivement à 15.96 et 18 PA.

Sur le plan des morphotypes, l'IMC moyen est estimé à 26.4kg/m² (IC 95% 25.1-27.7). On observe un IMC dans la norme dans 39% des cas avec néanmoins une prévalence non négligeable de patients en surpoids (39%) voire obèse (18.6%).

Variables	Valeurs
Age (ans)	56.6 (IC 95% 53.4-59.8)
Sexe féminin (%)	57.6
Indice de masse corporelle (IMC) (kg/m²)	26.4 (IC 95% 25.1-27.7)
Maigreur (%)	3.4
IMC normal (%)	39
Surpoids (%)	39
Obésité stade 1 (%)	11.8
Obésité stade 2 (%)	6.8
Comorbidités ORL (%)	66.1
Polypose nasosinusienne (%)	76.9
dont intolérance aspirine (%)	31.8
Rhinite allergique (%)	5.1
Dysfonction des cordes vocales (%)	2.6
Sinusite chronique et récurrente (%)	12.8
Otite chronique (%)	2.6
Syndrome d'apnée du sommeil (%)	9.4
dont appareillé (%)	80
Comorbidités dermatologiques (%)	10.2
Maladie de système associée	
GEPA (%)	5.1
SHE (%)	1.7
Reflux gastro-oesophagien (%)	35.6
Statut tabagique	
Non fumeur (%)	62.7
Ex Fumeur (%)	33.9
PA (moyenne)	15.96
Fumeur (%)	3.4
PA (moyenne)	18
Sujets atopiques (%)	41.4

Tableau 1 Données démographiques

Abréviations : GEPA = Granulomatose Eosinophilique avec PolyAngéite, IC 95% = Intervalle de confiance à 95%, ORL = Oto-Rhino-Laryngologique, SHE = Syndrome HyperEosinophilique, PA = Paquets-Années.

Les comorbidités les plus fréquemment observées dans notre population sont celles de la sphère ORL (66.1%) majoritairement la polypose nasosinusienne (76,9% de celles-ci) dont 31.8% s'inscrivent dans le cadre d'une maladie de Fernand-Widal. L'atopie est quant à elle modérément fréquente, estimée à 41.4% de l'échantillon. Le reflux gastro-oesophagien présente une prévalence estimée à 35.6% et est systématiquement traité. Enfin, de manière anecdotique, on dénombre dans notre population étudiée, 3 patients atteints de GEPA et 1 patiente atteinte de SHE.

b) Données cliniques, paracliniques et thérapeutiques

Les principales données cliniques et biologiques sont représentées dans le Tableau 2. Les effectifs disponibles pour les estimations sont précisés.

Variables	Valeurs	Effectifs
Début des symptômes		
Adulte (%)	78.6	59
Durée d'évolution (ans)	17.6 (IC 95% 14-21)	44
Score de contrôle ACQ-7	2.8 (IC 95% 2.5-3.1)	48
Dont ACQ < 1.5	8.2%	
Taux annualisé d'exacerbation	3.1 (IC 95% 2.2-3.9)	57
Exacerbateurs fréquents (>2/an)	35.1%	
Eosinophilie sanguine (G/L)	0,7 (IC 95% 0.61-0.79)	56
Dont éosinophilie > 0.5G/L	71.4%	
<i>Délai vs Mepolizumab (mois)</i>	<i>18,8 +/- 28.3 [0-128]</i>	
Taux d'IgE totales (kUI/L)	505 (IC 95% 322-689)	52
Dont IgE > 200kUI/L	55.8%	
<i>Délai vs Mepolizumab (mois)</i>	<i>23.1 +/- 33.2 [0-123]</i>	

Tableau 2 Données cliniques et biologiques

Abréviations : ACQ = Asthma Control Questionnaire, IC 95% = Intervalle de confiance à 95%, IgE = Immunoglobulines E.

Les patients asthmatiques sévères ayant été traités par mepolizumab présentent en grande majorité (78.6%) un asthme développé à l'âge adulte. La durée d'évolution moyenne de la maladie est estimée à 17.6 ans avec une variabilité notamment en fonction de l'âge de début de la maladie.

Ces patients présentent un score ACQ-7 significativement élevé, estimé en moyenne à 2.8/6. Seuls 4 patients présentent un score satisfaisant inférieur à 1.5/6, tous sous couvert d'une corticothérapie orale continue. Le taux annualisé d'exacerbation est élevé à 3.1/an avec 35% de patients exacerbateurs fréquents (>2 exacerbations par an).

Sur le plan inflammatoire, l'éosinophilie sanguine est significativement élevée à 0.7G/L en moyenne avec 71% de l'effectif répondant aux critères d'hyperéosinophilie sanguine (>0.5G/L). La variabilité des valeurs d'éosinophilie est à corrélérer au traitement corticoïde oral concomitant éventuel. Parallèlement, on note une élévation modérée des IgE totales à 505 kUI/L avec environ 56% de l'effectif dépassant la limite supérieure de la normale. Il est à noter néanmoins que dans le cadre de la pratique clinique courante, le délai entre l'éosinophilie et les IgE totales et la mise en place du mepolizumab était extrêmement variable.

Les principales variables obtenues à partir des épreuves fonctionnelles respiratoires sont spécifiées dans le Tableau 3.

Variables	Valeurs	Effectifs
Spirométrie forcée		
VEMS % Ref	63.3 (IC 95% 56.9-69.7)	53
VEMS/CV	55.8 (IC 95% 51.9-59.8)	
CVF % Ref	86 (IC 95% 80.4-91.7)	
DEMM % Ref	28.9 (IC 95% 24-33.8)	
Délai vs Mepolizumab (mois)	0.5 +/- 0.94 [0-4]	
Réversibilité significative	21.1%	57
Délai vs mepolizumab (mois)	5.79 +/- 6.6 [0-25]	
Pléthysmographie		
CV max % Ref	91.5 (IC 95% 85.8-97.2)	52
CPT % Ref	109 (IC 95% 106-112)	
VR/CPT % Ref	132 (IC 95% 124-141)	
Délai vs mepolizumab (mois)	36.1 +/- 32.5 [0-108]	
FENO (ppb)	90.1 (IC 95% 66.2-114.1)	32
Dont FENO > 25ppb	93.4 %	
Délai vs mepolizumab (mois)	0.5 +/- 0.94 [0-4]	

Tableau 3 Données fonctionnelles respiratoires et FENO

Abréviations : CV = Capacité Vitale, CVF = Capacité Vitale Forcée, DEMM = Débit Expiratoire Maximal Médian, FENO = Fraction Exhalée de monoxyde de carbone, IC 95% = Intervalle de confiance à 95%, VEMS = Volume Expiré Maximal en une Seconde.

Sur le plan fonctionnel respiratoire, les patients asthmatiques sévères inclus présentent un trouble ventilatoire obstructif avec une altération modérée du VEMS estimé en moyenne à 63% de la valeur prédite. Alors que la CVF est relativement conservée (86% valeur prédite), on note une nette détérioration du DEMM à 28.9% de la valeur prédite, témoin d'une probable atteinte des petites voies aériennes. Enfin, seulement 21% des patients de l'échantillon conserve une réversibilité significative après bronchodilatation (délai variable).

Concernant la pléthysmographie, on note une tendance à la majoration de la CPT (109% valeur prédite) en lien avec une majoration des volumes non mobilisables (VR/CPT à 132% valeur prédite). Ces considérations étaient indépendantes du morphotype sous-jacent. On relève néanmoins une grande variabilité du délai entre la réalisation de la pléthysmographie et la mise en place du mepolizumab (36 mois en moyenne).

Enfin, concernant les 32 patients pour lesquels une évaluation de la FENO a été réalisée, on observe une élévation modérée de celle-ci à 90.1 ppb avec 94% des patients présentant une valeur supérieure à la normale (25 ppb).

Les principales données relatives au traitement à l'état basal sont colligées dans le Tableau 4.

Le recours à la corticothérapie orale continue est fréquent et représente environ 68% de la population étudiée avec une posologie quotidienne moyenne estimée à 14.9 mg/j. On relève une utilisation préférentielle de la prednisolone.

Concernant les traitements inhalés, l'utilisation des corticostéroïdes inhalés est systématique et à une forte posologie (selon GINA) dans 93% des cas. Le formotérol fumarate dihydrate est utilisé comme bronchodilatateur de longue durée d'action dans la grande majorité des cas (81.4%). Les associations fixes CSI et bêta-2 mimétique de longue durée d'action sont utilisés chez 86% des patients. Enfin, le recours à un anticholinergique inhalé de longue durée d'action est relativement fréquent, noté chez 28.8% des patients.

L'utilisation des macrolides au long cours est faible, estimé à 10.2% de l'effectif. Le traitement au long cours par théophylline est quant à lui anecdotique. Enfin, une inclusion antérieure dans un essai clinique est retrouvée chez près de 20% des patients inclus dans cette étude.

Variables	Valeurs
Corticothérapie orale continue (en %)	67.8
Posologie moyenne (en mg/j)	14.9 (IC 95% : 12-17.4)
DCI corticoïdes oraux (en %)	
Prednisolone	57.5
Prednisone	40
Methylprednisolone	2.5
Corticostéroïdes inhalés (en %)	
Béclométasone dipropionate	64.4
Fluticasone propionate	20.3
Budésonide	15.3
Doses CSI selon GINA (en %)	
Forte	93.2
Moyenne	5.1
Faible	1.7
Béta-2 mimétiques longue durée d'action (en%)	
Formotérol fumarate dihydrate	81.4
Salmeterol xinafoate	13.5
Indacatérol	3.4
Aucun	1.7
Anticholinergiques longue durée d'action (en %)	
Tiotropium	27.1
Glycopyrronium bromure	1.7
Aucun	71.2
Théophylline (en %)	3.4
Macrolides au long cours (en %)	10.2
Traitement antérieur par omalizumab (en %)	55.9
Critères d'arrêt	
Inefficacité	93.7
Effets secondaires	9.3
Délai vs mepolizumab (en mois)	42.75 +/- 28.6 [1-110]
Inscription antérieure dans un protocole (en %)	20.3

Tableau 4 Prise en charge thérapeutique

Abréviations : CSI = Corticostéroïdes inhalés, DCI = Dénomination Commune Internationale.

Un traitement antérieur par omalizumab est retrouvé chez près de 56% des patients. Ce traitement a majoritairement été stoppé devant une inefficacité de celui-ci (93.7%). Le délai entre la réalisation de la dernière injection d'omalizumab et la première injection de mepolizumab est très variable allant d'un mois jusqu'à près de 10 ans. De façon intéressante, on note une proportion significative de patients non atopiques ayant expérimenté un traitement par omalizumab dans le cadre de leur asthme sévère (Figure 5).

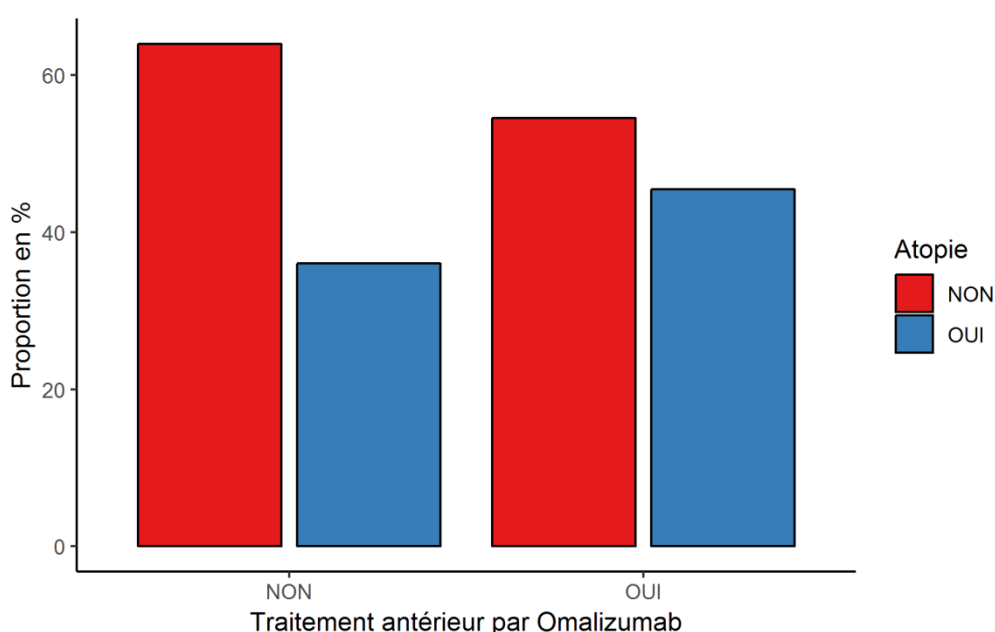


Figure 5 Association entre l'atopie et le traitement par omalizumab

c) Données prospectives pré-traitement

Dans le but d'estimer le plus finement possible l'effet du mepolizumab chez les patients asthmatiques sévères traités, les données cliniques, paracliniques et thérapeutiques ont été recueillies dans l'année précédant la mise en place du traitement. L'objectif était de pouvoir représenter la variabilité intrinsèque des variables. Parallèlement, les éventuelles modifications thérapeutiques réalisées durant cette année ont été répertoriées.

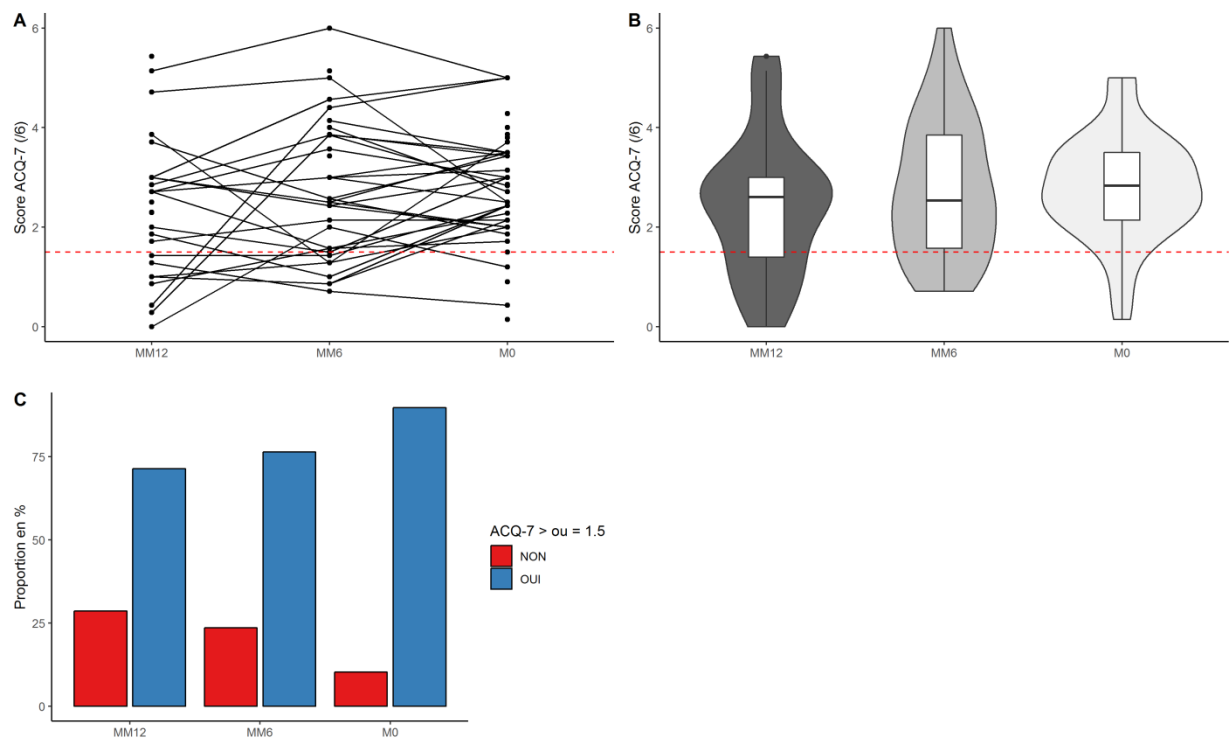


Figure 6 Evolution du score de contrôle ACQ-7 avant mepolizumab

A) Variabilité intra-individuelle, B) Distribution inter-période, C) Proportion de score ACQ-7 significativement élevé. MM12 = Mepolizumab Moins 12 mois (n=28), MM6, Mepolizumab Moins 6 mois (n=34), M0 = début Mepolizumab (n=49).

Abréviation utilisée : ACQ = Asthma Control Questionnaire

On note une relative variabilité du score ACQ-7 chez un même individu au cours du temps bien que celle-ci soit circonscrite au même ordre de grandeur (Figure 6A). Il en va de même avec la distribution globale de l'échantillon entre chaque période qui reste relativement stable au cours du temps (Figure 6B). En revanche, on note une disparité statistiquement non significative de la proportion de patients présentant un score ACQ-7 significativement élevé (Figure 6C). Ces considérations sont néanmoins à pondérer devant la différence d'effectifs pour lesquels l'information était disponible entre les différentes périodes.

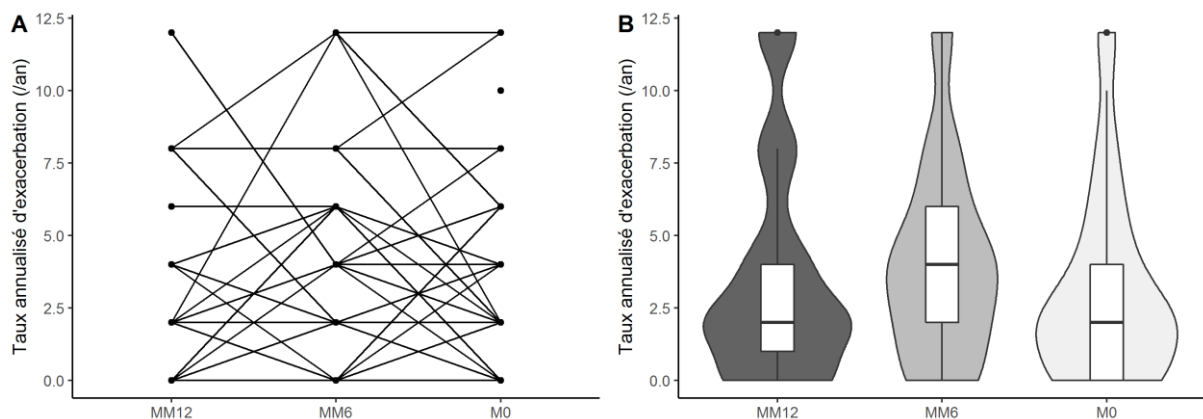


Figure 7 Evolution du taux annualisé d'exacerbation avant mepolizumab

A) Variabilité intra-individuelle, B) Distribution inter-période. MM12 = Mepolizumab Moins 12 mois (n=39), MM6, Mepolizumab Moins 6 mois (n=51), M0 = début Mepolizumab (n=57).

La variabilité du taux annualisé d'exacerbation par période est quant à elle nettement plus élevée notamment en intra-individuel (Figure 7). Il en va de même de la distribution totale de l'échantillon d'une période à une autre avec des moyennes pouvant varier du simple au double. L'interprétation d'une modification du taux annualisé d'exacerbation est à adapter à ces constatations.

On observe une variabilité intra-individuelle relativement restreinte des principales variables mesurées lors de la spirométrie forcée que sont le VEMS, la CVF et le DEMM rapportés à leurs valeurs prédites correspondantes (Figure 8 A-C-E). La distribution de l'échantillon reste quant à elle globalement stable au cours du suivi (Figure 8 B-D-F).

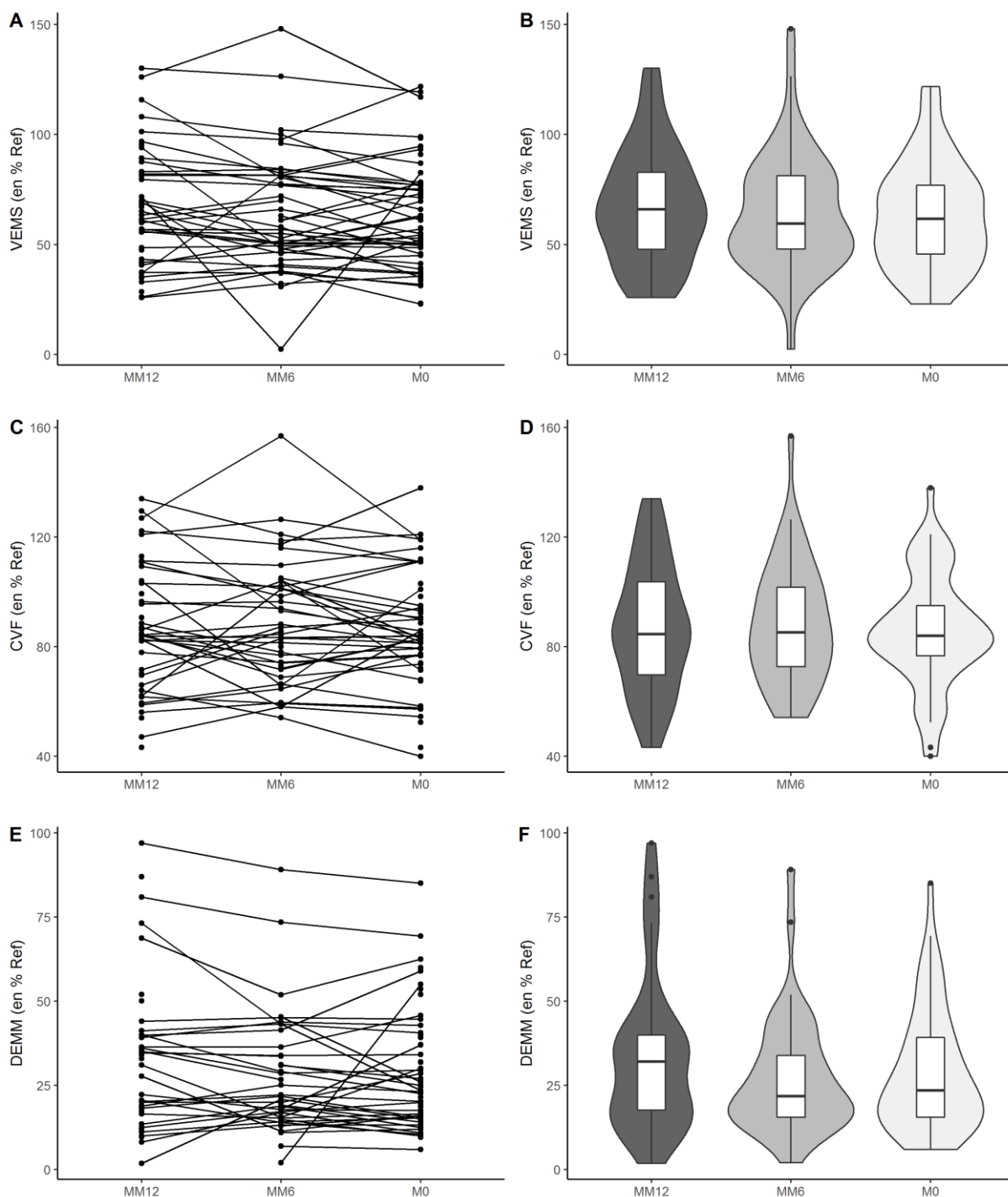


Figure 8 Evolution des paramètres spirométriques avant mepolizumab

A) et B) Variabilité intra-individuelle et distribution inter-période du VEMS rapporté à la valeur prédite, C) et D) Variabilité intra-individuelle et distribution inter-période de la CVF rapporté à la valeur prédite, E) et F) Variabilité intra-individuelle et distribution inter-période du DEMM rapporté à la valeur prédite. MM12 = Mepolizumab Moins 12 mois (n=46), MM6, Mepolizumab Moins 6 mois (n=46), M0 = début Mepolizumab (n=56).

Abréviations utilisées : CVF = Capacité Vitale Forcée, DEMM = Débit Expiratoire Maximal Médian, VEMS = Volume Expiré Maximal en une Seconde.

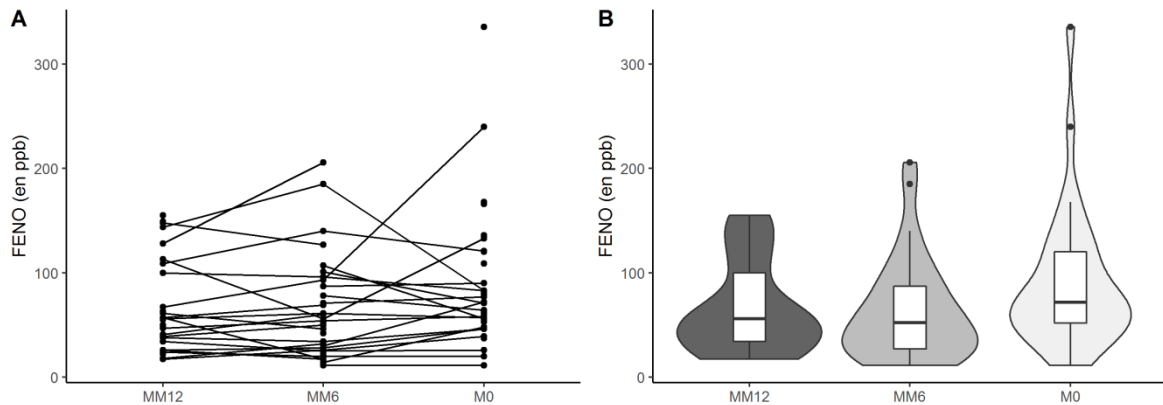


Figure 9 Evolution de la FeNO avant mepolizumab

A) Variabilité intra-individuelle, B) Distribution inter-période. MM12 = Mepolizumab Moins 12 mois (n=29), MM6, Mepolizumab Moins 6 mois (n=33), M0 = début Mepolizumab (n=32).
Abréviations utilisées : FENO = Fraction Exhalée en monoxyde d'azote.

Des constatations équivalentes sont notées au sujet de la FeNO avec une variabilité intra-individuelle de faible amplitude (Figure 9).

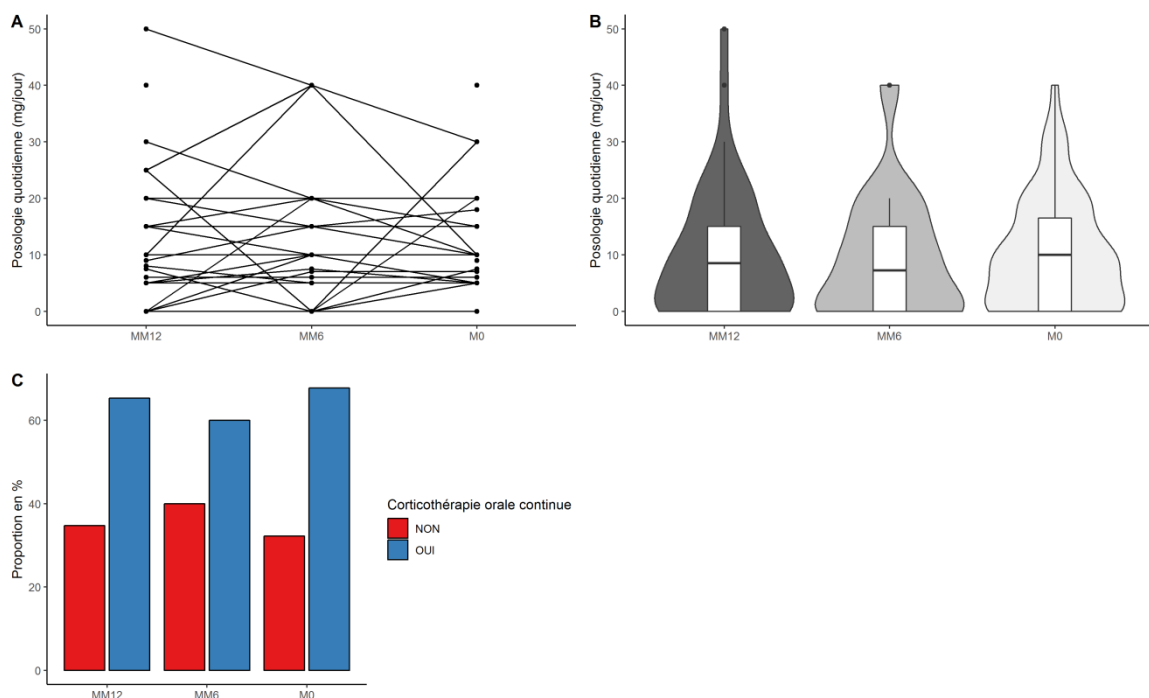


Figure 10 Evolution de la corticothérapie orale avant mepolizumab

A) Variabilité intra-individuelle et B) Distribution inter-période de la posologie quotidienne moyenne de corticoïdes oraux quotidiens, C) Proportion de patients traités par corticoïdes oraux quotidiens.
MM12 = Mepolizumab Moins 12 mois (n=49), MM6, Mepolizumab Moins 6 mois (n=50), M0 = début Mepolizumab (n=59).

Sur le plan thérapeutique, les patients traités par corticoïdes oraux présentent, dans leur ensemble, une posologie quotidienne globalement stable au cours du temps (Figure 10 A). On note néanmoins que certains patients ont été mis sous corticothérapie orale au long cours dans les 6 mois précédant la mise en place du traitement par mepolizumab. Au contraire, aucun n'a été sevré de corticoïdes oraux quotidiens dans le même intervalle. La distribution globale de l'effectif est quant à elle globalement stable au cours du temps (Figure 10 B). Il en va de même de la proportion de patients sous corticothérapie orale continue (Figure 10 C).

Durant cette année précédant la mise en place du mepolizumab, 52.5% des patients ont nécessité une intensification de traitement sous la forme d'une majoration du traitement inhalé, de la mise en place d'une corticothérapie orale continue ou d'une majoration de la posologie de celle-ci.

d) Phénotypes d'asthme sévère

Les principales caractéristiques cliniques phénotypiques sont représentées dans la Figure 11.

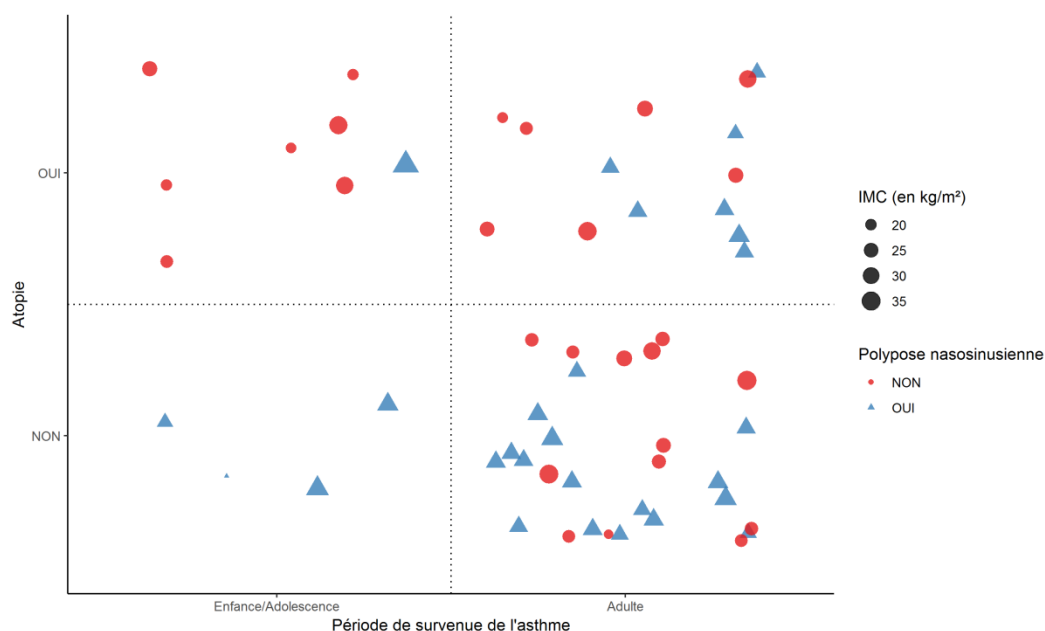


Figure 11 Données phénotypiques

Abréviation utilisée : IMC = Indice de Masse Corporelle

On note sur cette première représentation une association préférentielle entre certaines caractéristiques. La polyposse nasosinusienne (triangles bleus) est

majoritairement observée chez les patients ayant développé un asthme à l'âge adulte. Les patients ayant développé un asthme durant l'enfance ou l'adolescence ont principalement un terrain atopique. L'indice de masse corporelle semble quant à lui constituer une caractéristique phénotypique à part lorsqu'on le ramène aux autres caractéristiques choisies.

Afin d'étoffer la description des principaux phénotypes observés dans notre échantillon de patients asthmatiques sévères traités par mepolizumab, une Analyse des Correspondances Multiples (ACM) a été réalisée (cf. Analyses statistiques). Les 11 variables qualitatives choisies sont : le sexe, le statut tabagique, les groupes d'IMC, l'âge de survenue de l'asthme, la polypose nasosinusienne, l'atopie, l'antériorité d'un traitement par omalizumab, le profil exacerbateur fréquent, les groupes de VEMS, la réversibilité significativité et l'éosinophilie sanguine. Sur les 59 patients inclus, 49 disposaient de données complètes pour l'analyse.

La Figure 12 représente la part d'inertie expliquée par les différentes dimensions créées par l'ACM.

Histogramme des valeurs propres

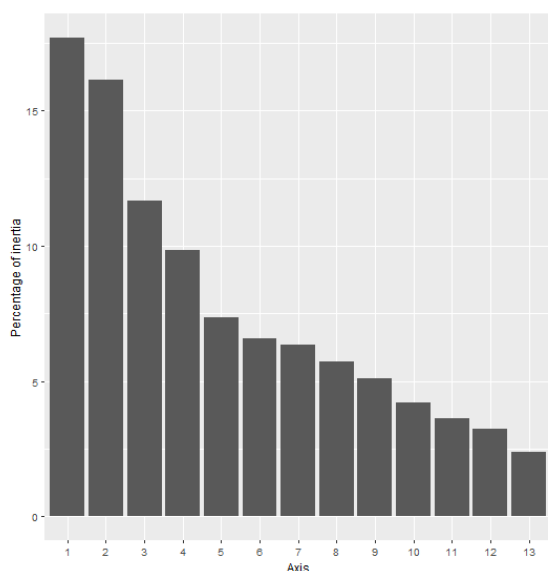


Tableau des valeurs propres

Axis	%	Cum. %
1	17.7	17.7
2	16.1	33.8
3	11.7	45.5
4	9.9	55.4
5	7.4	62.7
6	6.6	69.3
7	6.3	75.7
8	5.7	81.4
9	5.1	86.5
10	4.2	90.7
11	3.6	94.4
12	3.3	97.6
13	2.4	100.0

Figure 12 Inertie en fonction des dimensions générées par l'ACM

A titre indicatif, les 2 premières dimensions créées représentent respectivement 17.7 et 16.1% de l'inertie totale. Le plan factoriel représentant la première dimension (Dim1) et la deuxième dimension (Dim2) rend donc compte

d'environ 33.8% de l'inertie. Ces considérations sont néanmoins sous-estimées par la méthode de calcul inhérente à l'ACM.

La Figure 13 représente dans le plan factoriel (Dim1:Dim2) les différentes variables qualitatives implémentées dans le modèle.

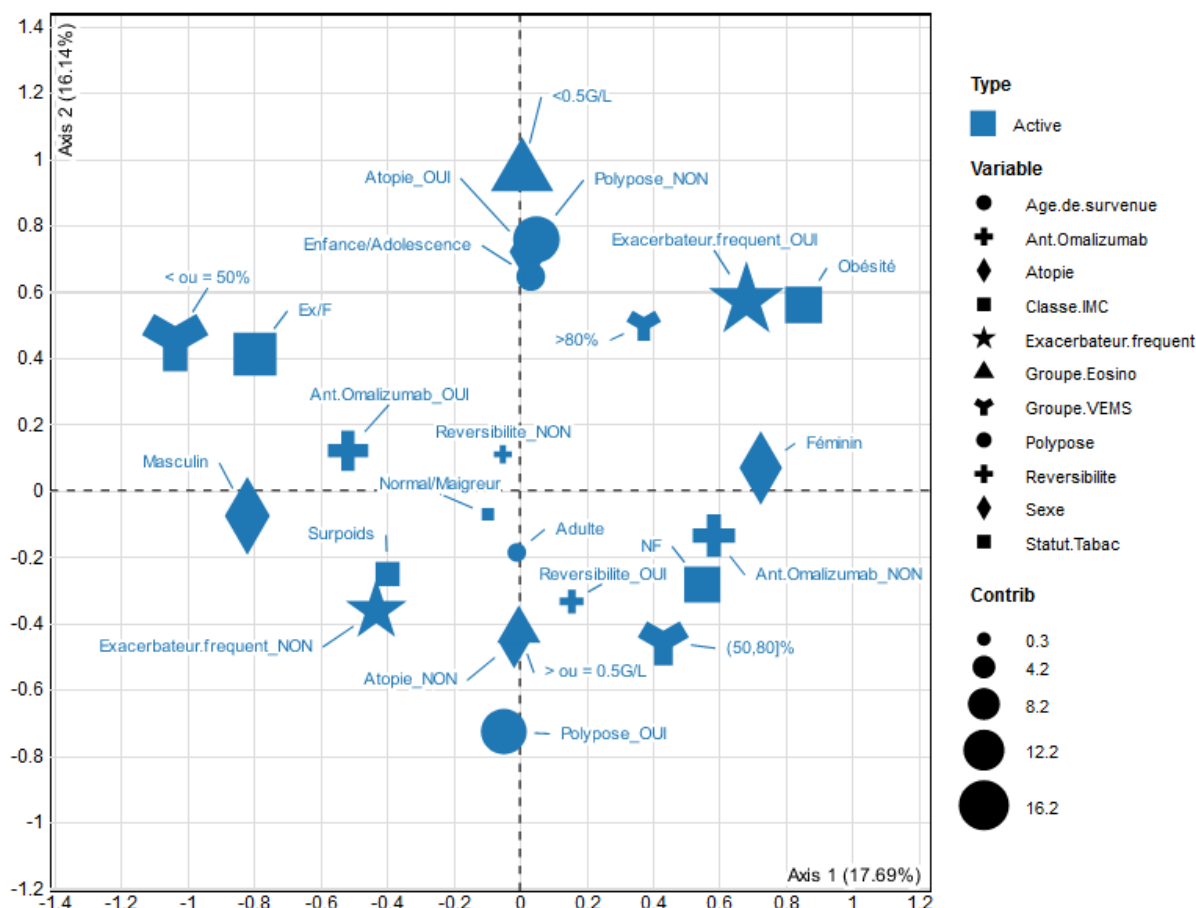


Figure 13 Plan factoriel bidimensionnel (1:2) des variables de l'ACM

La taille des points est corrélée à leur contribution à la génération de chacune des 2 dimensions représentées.

Les coefficients de détermination (R^2) entre chacune des variables et les coordonnées des individus sur chaque dimension sont rapportées ci-dessous (Tableau 5).

Variables	R ² Dim 1	p-value	R ² Dim 2	p-value
Sexe	0.59	8.9×10^{-11}	0.01	NS
Classe d'IMC	0.23	2.6×10^{-3}	0.10	NS
Statut tabagique	0.44	2.3×10^{-7}	0.12	1.6×10^{-2}
Age de survenue	0.00	NS	0.12	1.4×10^{-2}
Polypose nasosinusienne	0.00	NS	0.55	1.1×10^{-9}
Atopie	0.00	NS	0.33	1.7×10^{-5}
Omalizumab antérieur	0.30	4.3×10^{-5}	0.02	NS
Exacerbateur fréquent	0.29	5.7×10^{-5}	0.21	1.0×10^{-3}
Groupe de VEMS	0.43	2.3×10^{-6}	0.22	3.7×10^{-3}
Réversibilité	0.01	NS	0.04	NS
Groupe d'éosinophilie	0.00	NS	0.40	9.4×10^{-7}

Tableau 5 Coefficients de détermination en fonction des dimensions de l'ACM

Abréviations utilisées : R² = Coefficient de détermination, IMC = Indice de Masse Corporelle, VEMS = Volume Expiré Maximal en une Seconde. NS = Non significatif.

Les variables contribuant le plus à la constitution de la première dimension sont par ordre d'importance : le sexe, le statut tabagique, le statut exacerbateur fréquent, l'antériorité de traitement par omalizumab, le groupe de VEMS et l'IMC. Celles contribuant significativement à la deuxième dimension sont : la polypose nasosinusienne, le groupe d'éosinophilie, l'atopie, le groupe de VEMS, le statut exacerbateur fréquent, le statut tabagique et l'âge de survenue de l'asthme. Il est à noter que la réversibilité n'a pas joué de rôle significatif dans la constitution des dimensions. On note visuellement une association préférentielle entre certaines modalités de ces variables.

Sur la première dimension, on note d'une part (1) une association entre le sexe féminin, l'absence de tabagisme, l'absence de recours à l'omalizumab et un VEMS modérément altéré et d'autre part (2) une association entre le sexe masculin, un tabagisme sévère ou actif, le recours à l'omalizumab et un VEMS altéré (Figure 14).

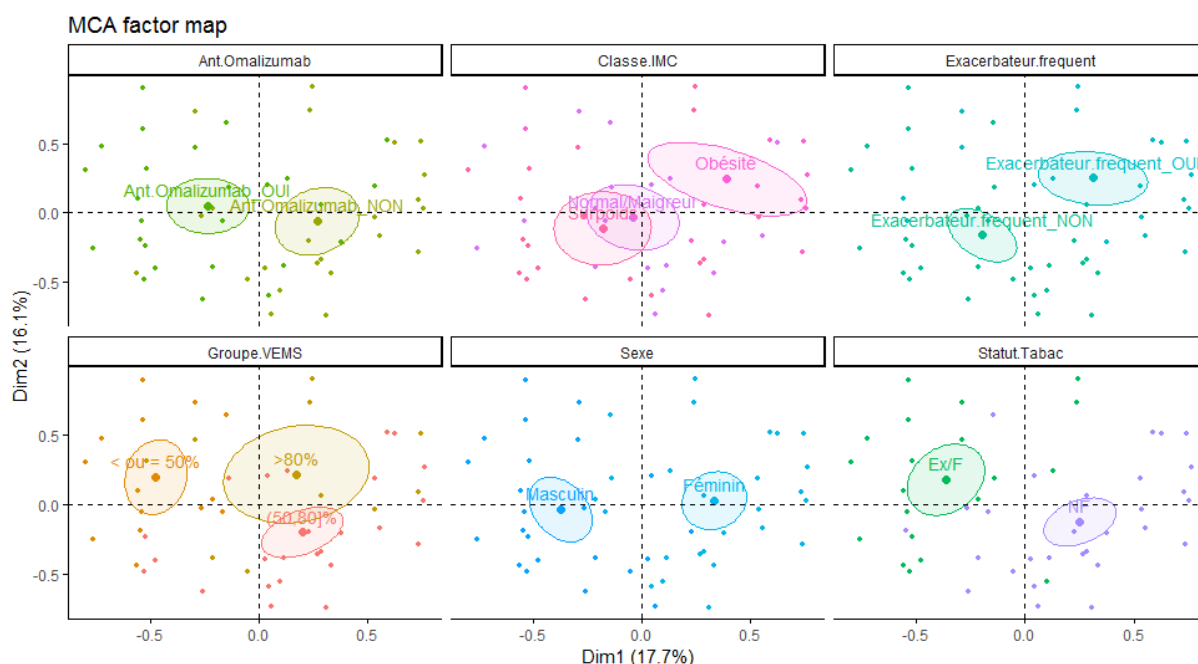


Figure 14 Plans factoriels des variables associées à la première dimension

Abréviations utilisées : Dim = Dimension, IMC = Indice de masse corporelle, MCA = Multiple Correspondance Analysis, VEMS = Volume Maximal Expiré en une Seconde.

Sur la deuxième dimension, on note d'une part (1) une association entre l'atopie, un début précoce de l'asthme, l'absence d'hyper-éosinophilie et l'absence de polypose et d'autre part (2) une association entre la polypose nasosinusienne, l'hyper-éosinophilie et l'absence d'atopie (Figure 15).

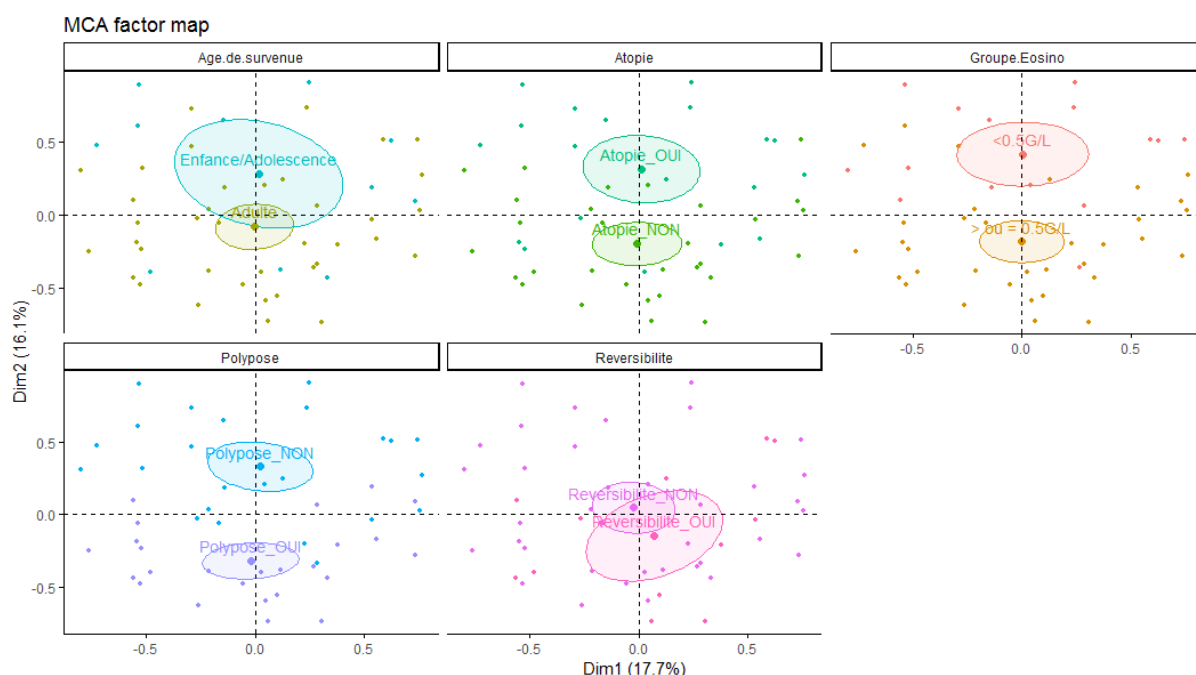


Figure 15 Plans factoriels des variables associées à la deuxième dimension

Abréviations utilisées : Eosino = Eosinophilie sanguine, MCA = Multiple Correspondance Analysis.

A partir de l'ACM réalisée, un regroupement des individus en clusters a été réalisé par une classification ascendante hiérarchique par méthode de Ward.

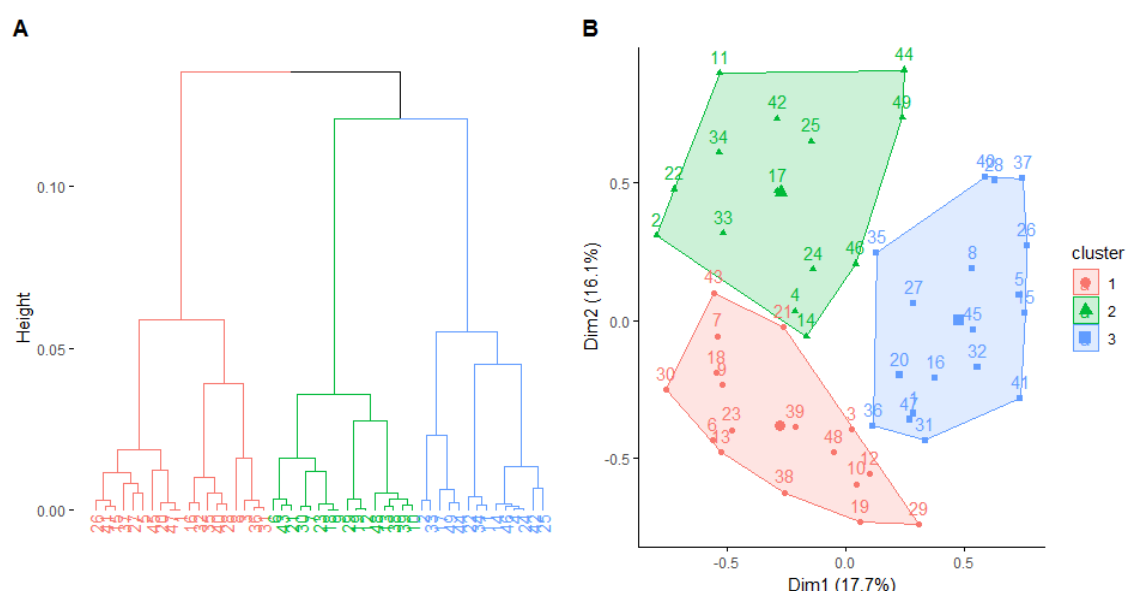


Figure 16 Regroupement en clusters à partir de l'ACM

A) Dendrogramme de l'échantillon, B) Plan factoriel des individus.

Abréviation utilisée : Dim = Dimension

Les principales caractéristiques cliniques, paracliniques et thérapeutiques des différents clusters créés sont détaillées dans le Tableau 6 ci-dessous.

Variables	Cluster 1 N=17	Cluster 2 N=14	Cluster 3 N=18	P value
Début Age Adulte	16/17	9/14	13/18	0.10
Sexe féminin (%)	3/17	6/14	17/18	6.3×10^{-6}
IMC				
Normal/Maigre	6/17	7/14	6/18	2.4×10^{-3}
Surpoids	11/17	5/14	3/18	
Obésité	0/17	2/14	9/18	
Statut tabagique				
Non fumeur	9/17	3/14	17/18	4.9×10^{-5}
Ex-fumeur/fumeur	8/17	11/14	1/18	
Polypose nasosinusienne	16/17	0/14	9/18	1.3×10^{-7}
Atopie	4/17	8/14	7/18	0.17
Score ACQ-7 (/6)	2.8 +/- 1.1	2.7 +/- 1.3	2.9 +/- 0.8	0.86 [#]
Dont ACQ ≥ 1.5	16/17	12/14	17/18	0.66
Taux annualisé d'exacerbation	1.7 +/- 1.6 *	3.4 +/- 3.9	4.4 +/- 3 *	0.01 [£]
Exacerbateur fréquent	2/17	5/14	12/18	3.3×10^{-3}
Eosinophilie sanguine (G/L)	0.9 +/- 0.4 ^{&}	0.5 +/- 0.2 ^{&}	0.7 +/- 0.4	0.003 [£]
Spirométrie forcée				
VEMS (%ref)	58.2 +/- 19.5 *	56.8 +/- 29.9	74.6 +/- 16.6 *	0.03 [£]
CVF (%ref)	86 +/- 13.8	78.2 +/- 27.2	91.7 +/- 11.6	0.15 [£]
DEMM (%ref)	25.3 +/- 15.1	27.1 +/- 20.7	36 +/- 15.2	0.045 [£]
Réversibilité significative	7/17	0/14	5/18	0.016
Corticothérapie orale continue	13/17	12/14	8/18	0.033
Posologie quotidienne (mg/j)	14.2 +/- 8.11	14.2 +/- 9.9	15.9 +/- 8.2	0.75 [£]
Omalizumab antérieur	10/17	10/14	6/18	0.1

Tableau 6 Principales variables cliniques et paracliniques des clusters

Abréviations utilisées : ACQ = Asthma Control Questionnaire, CVF = Capacité Vitale Forcée, DEMM = Débit Expiratoire Maximal Médian, VEMS = Volume Expiré Maximal en une Seconde.

Comparaison de proportion : Test de Fisher.

Comparaison de moyennes : ANOVA = #, Kruskal-Wallis = £.

p < 0.05 : * Cluster 1 vs 3, & Cluster 1 vs 2

Dans le cadre de la classification ascendante hiérarchique, les données manquantes se voient automatiquement affilier la moyenne de la variable sur l'échantillon entier.

Le premier cluster est constitué principalement de sujets de sexe masculin atteints de polypose naso-sinusienne associée à une plus faible prévalence de l'atopie. Le deuxième cluster comporte des sujets ex-fumeurs ou fumeurs actifs avec une prévalence moyenne de sujets atopiques. Le troisième cluster est quant à lui majoritairement représenté par des individus de sexe féminin, non fumeurs, avec une plus forte prévalence de l'obésité.

Les sujets du 1^{er} cluster présentent un taux d'exacerbation relativement plus faible avec peu de sujets exacerbateurs fréquents. Cela contraste avec une plus importante éosinophilie sanguine et une atteinte plus marquée sur le plan fonctionnel respiratoire, notamment au niveau des petites voies aériennes. A l'inverse, les patients du 3^{ème} cluster présentent une fonction respiratoire plus favorable mais un taux annualisé d'exacerbation plus important. Enfin, les sujets du 2^{ème} cluster présentent une fonction respiratoire et un taux d'exacerbation intermédiaire avec une plus faible éosinophilie. On ne note pas de différence significative concernant le score ACQ-7 et le recours antérieur à l'omalizumab. Il existe un moindre recours aux corticoïdes systémiques quotidiens dans le groupe 3 mais avec une posologie sensiblement proche des autres clusters.

e) Eligibilité aux protocoles de phase III

Dans le but de déterminer la représentativité des données des essais cliniques de phase 3 sur notre population de patients, l'éligibilité à l'étude MENSA a été évaluée selon des critères simplifiés.

Une infime minorité de l'échantillon (10,2%) aurait été éligible à l'étude de phase 3 MENSA (Figure 17). L'absence de réversibilité significative est la principale cause d'exclusion retrouvée (21% éligible), suivie dans un second temps par le taux d'exacerbations, l'intoxication tabagique et le VEMS.

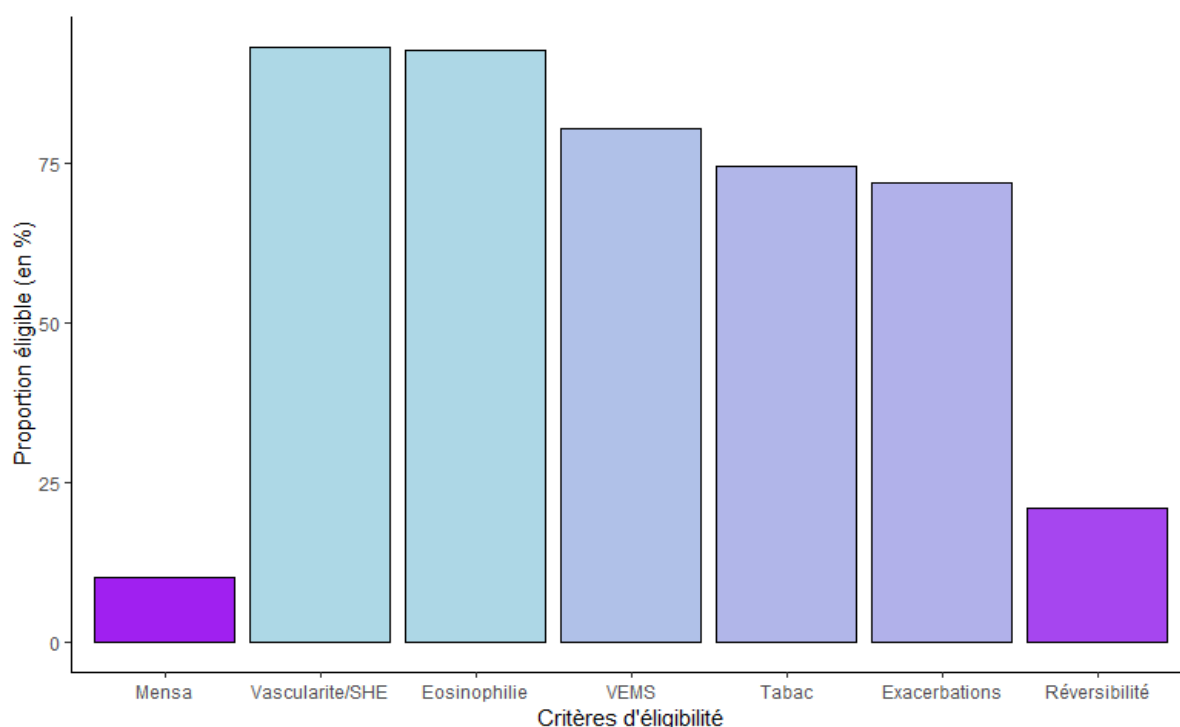


Figure 17 Eligibilité simplifiée à l'étude MENSAS

Abréviations utilisées : SHE = Syndrome hyperéosinophilique, VEMS = Volume Expiré Maximal en une Seconde.

3) Evaluation de l'effet du mepolizumab

a) Objectifs du traitement par mepolizumab

Les 2 principaux objectifs de traitement par mepolizumab identifiés par les prescripteurs étaient l'obtention d'un contrôle satisfaisant de la maladie d'une part et l'épargne en corticoïdes d'autre part.

Sur la population étudiée, 27 patients ont un objectif de contrôle, 9 un objectif d'épargne en corticoïdes et 23 une conjonction des deux. Parmi les 32 patients pour lesquels un objectif d'épargne en corticoïdes avait été fixé, 11 patients disposaient d'un protocole de décroissance prescrit par écrit.

b) Réponse objective (critères quantifiables)

Dans le contexte de pratique clinique courante, l'évaluation de la réponse au mepolizumab a été effectuée à des délais variables en fonction des patients. Il a été en moyenne de 5.3 +/- 1.8 mois.

La réponse objective au mepolizumab est présentée dans la Figure 18.

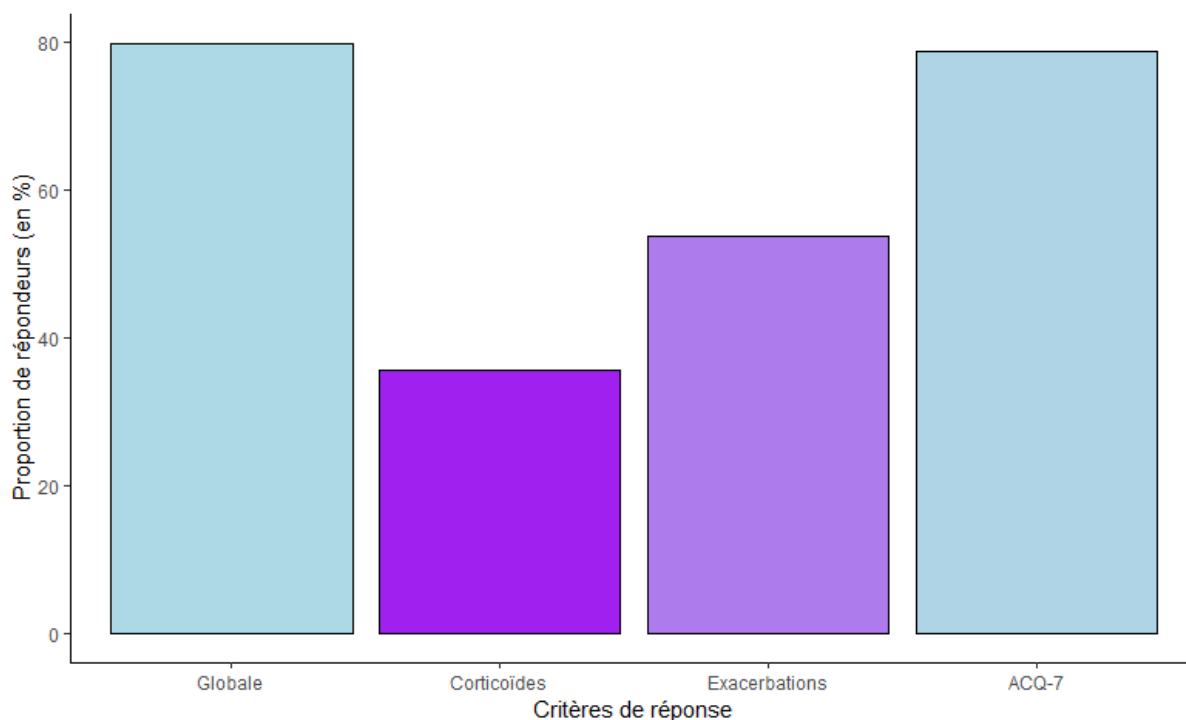


Figure 18 Proportion de répondeurs au mepolizumab

Abréviation utilisée : ACQ = Asthma Control Questionnaire.

Réponse : Corticoïdes si $\geq 5\text{mg/j}$ au moins, Exacerbations si $< 50\%$ base, ACQ-7 si $\geq 0,5/6$ au moins.

Réponse globale si au moins une catégorie de réponse remplie.

Le taux de réponse global au mepolizumab est estimé à 79.7%. On note un taux de réponse maximal en ce qui concerne le score ACQ-7 (78.6%). Les taux de réponse en termes d'exacerbations (53.6%) et d'épargne en corticoïdes oraux (35.6%) sont plus mitigés lorsque l'on considère la population entière.

Les modifications après traitement par mepolizumab des principales caractéristiques cliniques et paracliniques sont détaillées dans le Tableau 7.

Variables	Effets	p-value	Effectifs
Taux annualisé d'exacerbation (/an)	- 1.6 IC 95% [-2.4 ; -0.7]	6.6 x10⁻⁴	56
ACQ-7 (/6)	- 1.3 IC 95% [-1.6 ; -0.9]	5.7 x10⁻⁹	
ACQ-7 ≥ 1.5		1.3 x10⁻⁵	42
Avant	40/42		
Après	19/42		
CO quotidien		7.6 x10⁻³	
Proportion			59
Avant	40/59		
Après	31/59		
Posologie (mg/j)	- 4.4 IC 95% [- 6.5 ; -2.4]	5.6 x10⁻⁵	
Spirométrie forcée			
VEMS (% Ref)	+ 6.9 IC 95% [+ 3.5 ; + 10.3]	1.8x10⁻⁴	
CVF (% Ref)	+ 5.4 IC 95% [+ 1.9 ; + 9]	0.04	54
DEMM (% Ref)	+ 3.9 IC 95% [+ 0.4 ; + 7.4]	0.03	
FENO (en ppb)	- 0,19 IC 95% [- 29 ; + 28]	0.9	26

Tableau 7 Effets du mepolizumab

Abréviations utilisées : ACQ = Asthma Control Questionnaire, CO = Corticoïde Oral, CVF = Capacité Vitale Forcée, DEMM = Débit Expiratoire Maximal Médian, FENO = Fraction exhalée en monoxyde d'azote, VEMS = Volume Expiré Maximal en une Seconde
Comparaisons de moyenne : t-test apparié. Comparaisons de proportion : Chi-2 Mac Nemar.

Les effets sur le taux annualisé d'exacerbation sont indiqués sur la Figure 19.

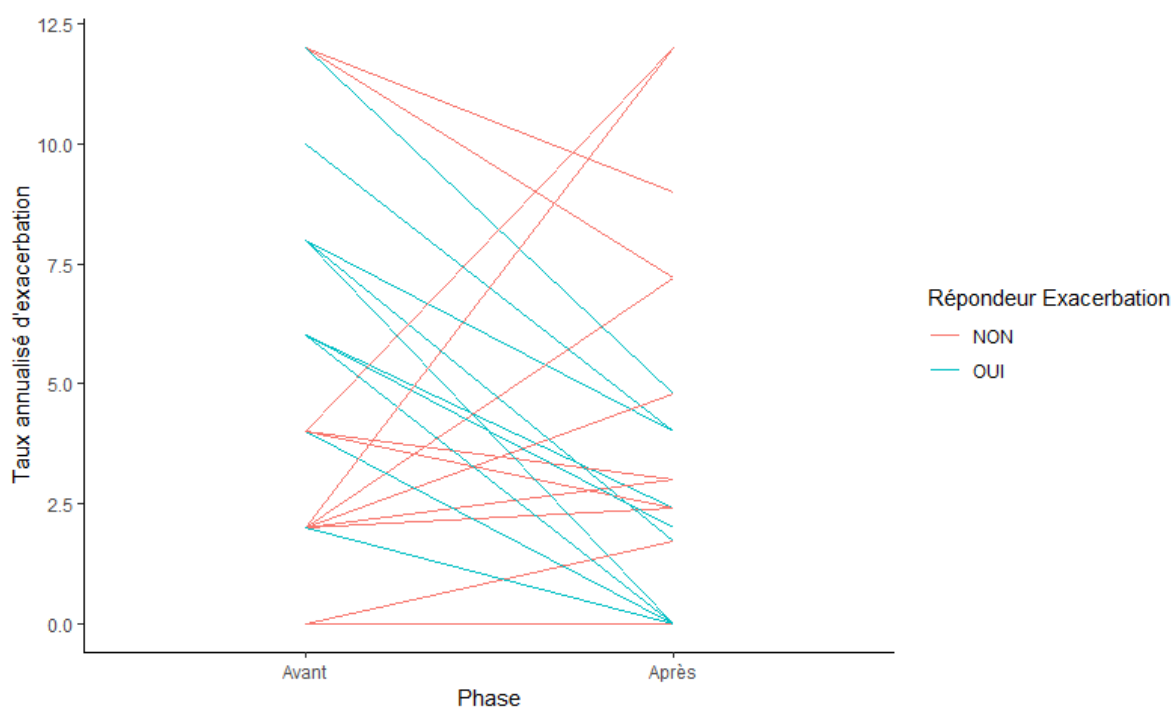


Figure 19 Effets du mepolizumab sur le taux annualisé d'exacerbation

Répondeur si et seulement si diminution d'au moins 50% du taux annualisé d'exacerbation.

On note une diminution moyenne de 1.6 exacerbations/an (taux annualisé), statistiquement significative ($p = 6.6 \times 10^{-4}$). Si dans l'ensemble l'effet est positif, il est à noter que seulement 54% de l'effectif présente une diminution d'au moins 50% de leur taux d'exacerbation.

Il existe une nette diminution du score ACQ-7 sous mepolizumab dans notre population, estimée à -1.3/6 en moyenne ($p = 5.7 \times 10^{-9}$) (Figure 20). Près de 74% de l'effectif ont bénéficié d'une diminution cliniquement significative de 0.5/6 de ce score. Par ailleurs, une proportion statistiquement significative de patients a présenté une normalisation du score lors de la réévaluation.

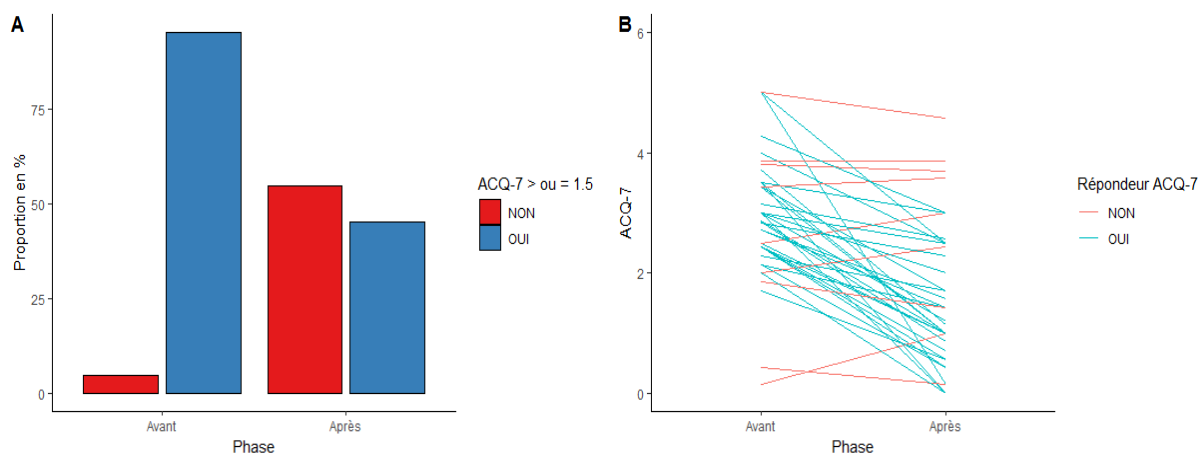


Figure 20 Effet du mepolizumab sur le score ACQ-7

A) Proportion de patients ayant un score supérieur ou égal à 1.5, B) Evolution du score. Abréviation utilisée : ACQ = Asthma Control Questionnaire Répondeur si baisse d'au moins 0.5 du score ACQ-7.

L'efficacité du mepolizumab sur l'objectif d'épargne cortisonnée est représentée sur la Figure 21.

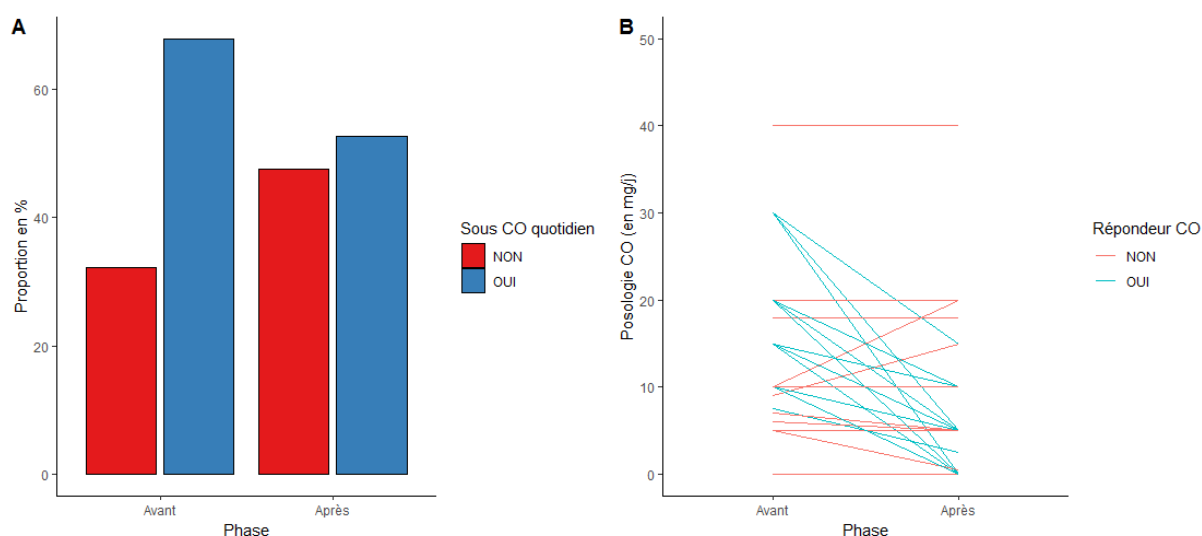


Figure 21 Effet du mepolizumab sur la corticothérapie orale quotidienne

A) Proportion de patient sous corticoïde oral quotidien, B) Posologie quotidienne Abréviation utilisée : CO = Corticoïde Oral Répondeur si baisse d'au moins 5mg/jour de corticoïde oral (équivalent prednisone)

S'agissant de la corticothérapie orale au long cours, il existe une diminution en moyenne de 4.4mg/jour d'équivalent prednisone ($p=5.6 \times 10^{-5}$). Neuf patients ont notamment été sevrés de corticoïdes oraux (supplémentation par hydrocortisone).

Les patients recevant toujours des corticoïdes oraux quotidiens lors de la réévaluation (n=31), ont une posologie moyenne de 10.5 +/- 8.12 mg/jour contre 14.6 +/- 8.9 avant traitement. Six patients sur les 31 ont stoppé leur corticothérapie au décours de la consultation de réévaluation avec mise en place d'une substitution par hydrocortisone. Aucun des patients exempts de corticoïdes oraux continus avant le traitement par mepolizumab n'en avait pris au long cours lors de la réévaluation.

La Figure 22 rapporte les effets du mepolizumab sur les principaux paramètres spirométriques et la FENO.

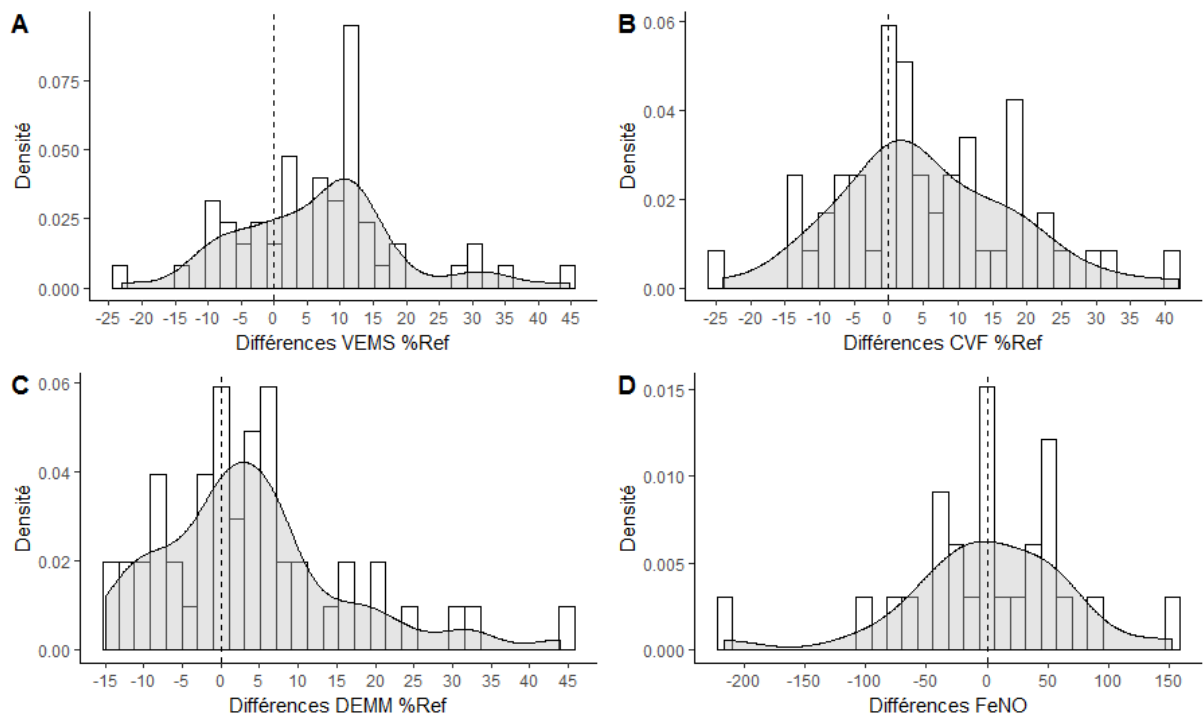


Figure 22 Effets du mepolizumab sur les paramètres spirométriques et la FENO

A) Effets sur le VEMS, B) Effets sur la CVF, C) Effets sur le DEMM, D) Effets sur la FENO

Abréviations utilisées : CVF = Capacité Vitale Forcée, DEMM = Débit Expiratoire Maximal Médian, FENO = Fraction Exhalée en monoxyde d'azote, VEMS = Volume Expiré Maximal en une Seconde.

En ce qui concerne les variables spirométriques, les améliorations observées, bien que statistiquement significatives, sont de faibles intensités. Il n'y a pas eu de réel effet du mepolizumab sur la FENO, l'évolution étant relativement aléatoire, au contraire de l'évolutivité observée avant la mise en place du traitement.

c) Réponse globale, effets secondaires

La réponse au traitement s'appuie en partie sur les variables décrites ci-dessus, découlant des objectifs de contrôle et d'épargne en corticoïdes. Néanmoins, la balance bénéfices-risques sur laquelle le prescripteur s'appuie pour guider sa prescription dépend aussi de critères d'efficacité non quantifiables ou non quantifiés (exemple : bien-être, reprise d'activité etc.) et sur la survenue éventuels d'effet(s) secondaire(s).

Dans notre population, le taux de réponse satisfaisante évaluée par le prescripteur sur l'ensemble de ces éléments est estimé à 85%.

Les principales causes d'arrêt du traitement (8 patients) sont liées à l'inefficacité de celui-ci (7/8), les effets secondaires étant minoritairement impliqués (2/8). Sur les 8 patients ayant arrêté le mepolizumab, 2 ont reçu du benralizumab en relai (un réévalué efficace, l'autre en attente), 3 sont en discussion d'introduction de benralizumab à distance, 1 patient a été inclus dans un protocole de phase 3, 1 autre est en cours de discussion pour entrer en protocole et le dernier patient a poursuivi son traitement avec une corticothérapie quotidienne majorée.

Lorsque l'on compare les distributions de réponse sur critères quantifiables (Partie III.3.b)) et dans sa globalité (prescripteur), on relève 11 jugements discordants (statistiquement non significatif, $p=0.55$ test de Mc Nemar).

Parmi les 4 patients jugés répondeurs sur les critères quantifiables et non-répondeurs par le prescripteur, 2 patients ont stoppé le traitement du fait d'effet secondaire, 1 autre avait dû majorer sa corticothérapie et le dernier conservait un contrôle amélioré mais restant non satisfaisant. Concernant les 7 patients jugés non répondeurs sur les critères purement quantifiables mais répondeurs par le prescripteur, 4 patients ont présenté une amélioration de leur qualité de vie et de leur dyspnée d'effort, 2 autres ont diminué leurs recours aux nébulisations de bronchodilatateurs et en corticoïdes oraux et le dernier patient n'avait pas suffisamment diminué sa corticothérapie orale pour répondre aux critères (sevrage effectif 6 mois plus tard par ailleurs).

Les effets secondaires rapportés sont présentés dans le Tableau 8.

Effets secondaires	Effectifs
Aucun	45
Céphalées	7
Symptômes respiratoires « fin de dose »	5
Douleurs articulaires	1
Spasmophilie	1
Lésions cutanées desquamatives	1
Accident vasculaire cérébral ischémique	1
Insuffisance surrénalienne	1
Sensations vertigineuses	1

Tableau 8 Effets secondaires rapportés sous traitement

La majorité des patients traités a correctement toléré le traitement (45/59). Les effets secondaires les plus fréquemment observés sont la survenue de céphalées dans les premiers jours post injection ainsi que la réapparition de symptômes respiratoires dans les derniers jours précédents l'injection suivante de mepolizumab. Certains patients ont à ce sujet bénéficié d'un rapprochement de leurs injections à 3 semaines dont les effets seront connus dans les prochains mois. Parmi les effets secondaires listés ci-dessus, il est à noter que l'accident vasculaire cérébral décrit a finalement été imputé à une cause cardioembolique avec poursuite du mepolizumab.

Les lésions cutanées desquamatives ont quant à elles été observées uniquement durant les toutes premières administrations et ne sont pas réapparues au décours. Enfin, la survenue de l'insuffisance surrénalienne était concomitante à un palier de décroissance de la corticothérapie.

d) Réponse en fonction des phénotypes

Le Tableau 9 rapporte la réponse au mepolizumab en fonction des différents clusters créés et décrits ci-dessus.

Variables	Cluster 1 N= 17	Cluster 2 N=14	Cluster 3 N=18	p-value
δ taux annualisé d'exacerbation (/an)	-0.1 +/- 3.5 *	-1.9 +/- 3.0	- 2.8 +/- 3.4 *	0.03
δ ACQ-7 (/6)	-1.0 +/- 1.02	-0.9 +/- 1.1	-1.5 +/- 1.2	0.23 [#]
CO quotidien				
δ Posologie (mg/j)	-4.5 +/- 7.8	-3 +/- 7	-3.6 +/- 7.4	0.58 [£]
Spirométrie forcée				
δ VEMS (% Ref)	+ 8.1 +/- 12.2	+ 3.6 +/- 13.5	8 +/- 13.7	0.57 [#]
δ CVF (% Ref)	+ 3.9 +/- 13.3	+ 2.9 +/- 16.8	+ 8.8 +/- 11.8	0.43 [#]
δ DEMM (% Ref)	+ 5.5 +/- 12.3	+ 0.7 +/- 9.2	+ 5.6 +/- 16.2	0.51 [#]
Réponse				
Critères Quantifiables	14/17	8/14	16//18	0.12
Prescripteur	14/17	11/14	17/18	0.35

Tableau 9 Réponse au mepolizumab en fonction des clusters

Comparaison de proportion : *Test de Fisher*.

Comparaison de moyennes : ANOVA = #, Kruskal-Wallis = £. p< 0.05 : * Cluster 1 vs 3

La réponse au mepolizumab évaluée en fonction des critères quantifiables ainsi que par le prescripteur (données globales), ne diffère pas en fonction des différents clusters créés. On note une différence statistiquement significative concernant l'amplitude de variation du taux annualisé d'exacerbation entre les clusters 1 et 3. Celle-ci est à pondérer par la différence de taux annualisé d'exacerbation déjà présente à l'état basal.

4) Facteurs prédictifs de réponse au mepolizumab

Pour rechercher d'éventuels facteurs prédictifs de réponse au traitement par mepolizumab telle qu'évaluée par le prescripteur, une modélisation par régression logistique a été réalisée. Le principe est de déterminer la probabilité d'obtenir une certaine valeur d'une variable à expliquer, la réponse au traitement, en fonction des valeurs prises par un ensemble de propriétés cliniques et paracliniques pré-thérapeutiques (variables explicatives).

$$\text{Ln}(p(1|X_i) / (1 - p(1|X_i))) = \beta X_i = \beta_0 + \beta_1 X_{i,1} + \beta_2 X_{i,2} + \dots + \beta_j X_{i,j} + \varepsilon_i$$

$$P(1|X_i) = (e^{\beta X_i}) / (1 + e^{\beta X_i})$$

X_i = Ensemble des j variables explicatives observés chez l'individu i .

β = Ensemble des j coefficients associés à chaque variable explicatives et de l'ordonnée à l'origine du modèle

ε_i = Erreur liée à l'individu i .

Les 10 variables explicatives choisies pour créer le modèle sont le sexe, le statut tabagique, l'âge de survenue de l'asthme, la polypose nasosinusienne, l'atopie, l'antériorité d'un traitement par omalizumab, le profil exacerbateur fréquent, le VEMS, la réversibilité significative et l'éosinophilie sanguine. Sur les 59 patients inclus dans l'étude, 49 patients présentaient des données complètes concernant ces variables explicatives et ont été inclus dans le modèle.

Les analyses univariées et multivariées réalisées sur le modèle sont décrites dans le Tableau 10.

En analyses univariées, aucune des variables choisies n'est significativement associée à la réponse au traitement par mepolizumab. En analyses multivariées, on note une tendance à l'association à une réponse favorable au mepolizumab plus probable en cas d'hyperéosinophilie ($> 0.5\text{G/L}$) ou d'un statut d'ex-fumeur ou de fumeur actif.

Réponse au Mepolizumab		OR (univarié)	OR (multivarié)
Sexe	Féminin	-	-
	Masculin	0.62 (0.11-3.14, p=0.561)	0.23 (0.01-2.41, p=0.252)
Statut tabagique	NF	-	-
	Ex/F	1.87 (0.36-14.15, p=0.481)	14.32 (1.02-692.29, p=0.093)
Age de survenue	Adulte	-	-
	Enfance/Adolescence	0.68 (0.12-5.31, p=0.676)	0.28 (0.01-4.61, p=0.357)
Polypose	NON	-	-
	OUI	1.47 (0.29-8.22, p=0.642)	1.14 (0.11-11.20, p=0.907)
Atopie	NON	-	-
	OUI	1.70 (0.32-12.84, p=0.553)	5.79 (0.44-202.11, p=0.241)
Omalizumab	NON	-	-
	OUI	0.40 (0.05-2.09, p=0.304)	0.64 (0.06-6.26, p=0.693)
Exacerbateur fréquent	NON	-	-
	OUI	1.70 (0.32-12.84, p=0.553)	1.18 (0.11-17.18, p=0.891)
VEMS	>80%	-	-
	(50,80]%	0.81 (0.04-7.39, p=0.867)	0.50 (0.02-6.45, p=0.618)
	≤ 50%	0.41 (0.02-3.83, p=0.469)	0.13 (0.00-3.05, p=0.245)
Réversibilité	NON	-	-
	OUI	2.13 (0.31-42.58, p=0.506)	1.55 (0.11-43.81, p=0.753)
Eosinophilie	<0.5G/L	-	-
	≥0.5G/L	3.76 (0.72-21.76, p=0.12)	8.28 (0.88-110.54, p=0.075)

Tableau 10 Analyse univariée et multivariée (régression logistique)

Abréviations utilisées : Ex/F = Ex-fumeur ou Fumeur, NF = Non-Fumeur, OR = Odds Ratio, VEMS = Volume Expiré Maximal en une Seconde.

Afin de déterminer la puissance prédictive du modèle, les probabilités de réponse au mepolizumab ont été évaluées sur ces mêmes 49 patients et confrontées à leur réponse réelle. La Figure 23 représente la courbe ROC réalisée à partir de ces prédictions ainsi que les différents seuils décisionnels testés pour conclure à une réponse probable.

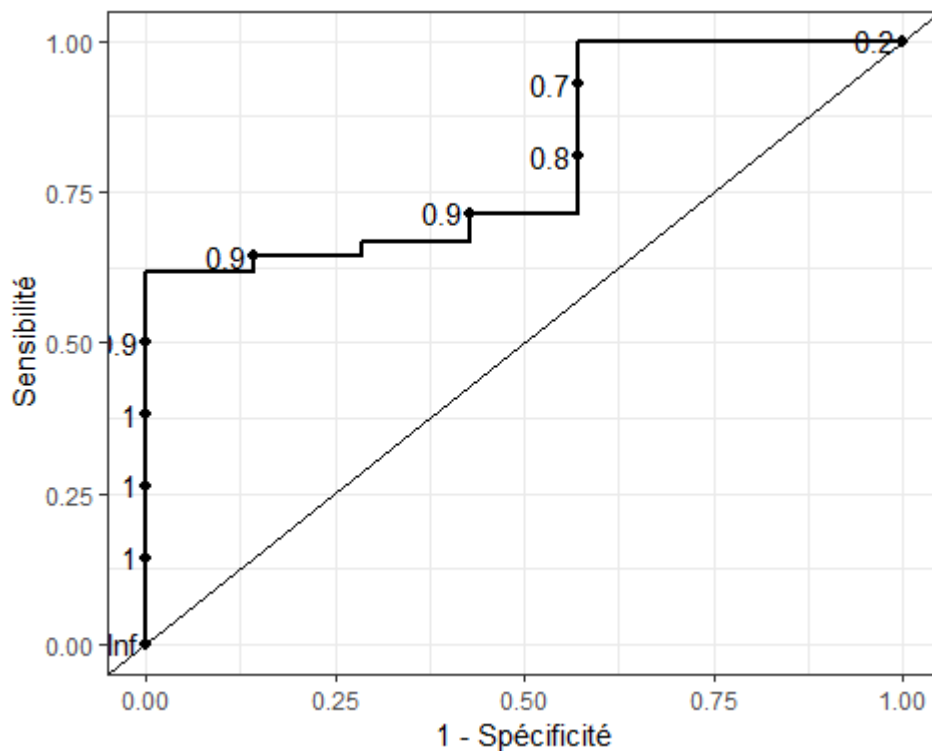


Figure 23 Courbe ROC du modèle de prédiction de la réponse au mepolizumab.

Abréviation utilisée : ROC = Receiver Operating Characteristic

Les performances prédictives du modèle sont faibles compte-tenu de seuils décisionnels ne permettant pas d'obtenir un équilibre satisfaisant entre sensibilité et spécificité. Ces considérations sont d'autant plus vraies que les performances en termes de courbes ROC sont généralement plus optimistes lorsque les prédictions sont réalisées sur le même échantillon que la génération du modèle. La simplification du modèle en n'utilisant que le statut tabagique et l'éosinophilie sanguine n'améliore pas les performances prédictives.

Des constatations proches ont été observées lors de la réalisation d'une régression logistique de la réponse au mepolizumab évaluée sur critères quantifiables en fonction des mêmes variables explicatives. On notait une tendance à une association préférentielle en analyse multivariée de la présence d'une polypose nasosinusienne ($p=0.09$) avec une réponse positive au mepolizumab mais la courbe ROC du modèle était quant à elle décevante.

IV. DISCUSSION

L'asthme sévère constitue un sous-groupe hétérogène de patients pour lesquels de nombreuses avancées thérapeutiques ont été obtenues durant les 30 dernières années. Les patients sévères éosinophiliques constituent un sous-groupe de patients caractérisés par un endotype inflammatoire de type éosinophilique (Type 2) [18]. Ces formes peuvent désormais bénéficier de nouvelles biothérapies ciblant la voie de l'IL-5 dont le mepolizumab. Les études de phase 3 ont montré l'efficacité du mepolizumab tant sur le plan de la réduction des exacerbations que sur l'épargne en corticostéroïdes systémiques [25, 26]. L'objectif de cette étude a été de déterminer en conditions de pratique clinique courante et en mono-centrique l'efficacité clinique ainsi que la tolérance du traitement par mepolizumab.

Notre cohorte de patients traités par mepolizumab est principalement constituée de patients âgés d'une cinquantaine d'années avec un sex ratio équilibré. Les principales comorbidités observées dans notre population correspondent aux atteintes ORL notamment la polypose nasosinusienne, l'atopie, le reflux gastro-oesophagien et l'obésité. Il s'agit de caractéristiques cliniques d'ores et déjà décrites dans les cohortes de grande envergure comme variables phénotypiques d'importance [11, 12, 45]. Outre leur importance en tant que variables phénotypiques, il est important de rappeler qu'elles constituent par ailleurs des cibles thérapeutiques privilégiées (« treatable traits ») afin de prendre en charge le patient asthmatique dans son ensemble [46].

Une des caractéristiques cliniques intéressante dans le cadre de l'asthme sévère est l'âge de survenue de l'asthme. Si la forme précoce développée durant l'enfance et l'adolescence est majoritairement associée à l'atopie sous une forme allergique, la forme tardive développée à l'âge adulte semble plus complexe.

Notre cohorte est principalement constituée de patients ayant développé leur asthme à l'âge adulte (80% de l'effectif). Il a été montré que les patients asthmatiques sévères de début tardif ayant une inflammation éosinophilique ($\geq 0.3\text{G/L}$ d'éosinophiles sanguins) présentent un phénotype clinique particulier (sexe masculin, association préférentielle avec la rhinosinusite chronique) associée à un taux d'exacerbation plus élevé [20].

Cette population est particulièrement bien représentée par le 2^{ème} cluster généré par l'ACM, exception faite du taux annualisé d'exacerbation moins important.

Plus récemment, dans le cadre de la cohorte européenne U-Biopred, il a été montré que ces patients asthmatiques de début tardif présentent une signature transcriptomique différentielle au niveau nasal et bronchique associée notamment aux polynucléaires éosinophiles [47]. Il s'agit ainsi d'une population candidate idéale pour le mepolizumab expliquant en partie leur forte proportion dans notre cohorte.

Les patients inclus présentent des formes d'asthme complexes à contrôler (seulement 8% des patients avec un score ACQ < 1.5) avec un taux d'exacerbation élevé (3.1 en moyenne). La proportion de patients exacerbateurs fréquents (> 2 exacerbations par an) est importante représentant plus du tiers de l'effectif. Ces constatations sont cohérentes avec les principales données cliniques issue de l'essai de phase 3 MENSA [26]. Concernant les données spirométriques, l'altération du VEMS était globalement proche entre notre étude et l'étude MENSA.

Sur le plan thérapeutique, près de 70% des patients sont sous corticothérapie systémique au long cours avec des posologies moyennes relativement élevées aux alentours de 15mg/j. Il s'agit d'une proportion nettement supérieure à celle observée sur la cohorte MENSA ainsi que sur les cohortes d'asthmatiques sévères notamment éosinophiliques [6, 20, 26]. Néanmoins, les posologies des corticoïdes oraux au long cours observées dans notre cohorte sont globalement superposables à celles rapportées dans l'étude SIRIUS dont l'objectif était de démontrer l'efficacité du mepolizumab pour l'épargne en corticostéroïdes systémiques [25].

Une explication potentielle est l'objectif courant d'éviter les traitements corticoïdes systémiques au long cours. En effet, chez les patients asthmatiques sévères, l'utilisation au long cours de la corticothérapie systémique est responsable d'effets secondaires mêmes à des posologies *a priori* mineures (5mg/jour) [48]. Une étude menée sur la cohorte SARP s'est intéressée aux facteurs associés à l'utilisation de la corticothérapie orale chez le patient asthmatique sévère [49]. Outre l'obésité, probable conséquence de l'exposition cortisonée prolongée, il était montré en analyses multivariées l'association préférentielle de la FeNO et de la bronchite récurrente avec l'utilisation de corticostéroïdes systémiques au long cours.

L'utilisation de l'éosinophilie sanguine n'avait pas pu être utilisée dans ce modèle de régression logistique du fait d'une interaction avec le traitement corticoïde continu. En revanche, il avait été montré sur cette même cohorte que la FeNO était associée de manière significative avec l'inflammation éosinophilique bronchique explorée par expectoration induite chez le patient asthmatique sévère ainsi qu'à une forme plus sévère sur le plan clinique [50]. L'élévation significative de la FeNO est d'ailleurs une donnée retrouvée chez la quasi-totalité des patients inclus dans notre cohorte.

Bien que les caractéristiques globales des patients soient assez proches, on note une proportion faible de patients respectant les critères d'éligibilité simplifiés à MENSA. Des données similaires avaient été décrites au sein d'une étude britannique qui montrait qu'environ 16% des patients asthmatiques sévères respectaient les critères complets alors que 70% présentaient les critères biologiques [51]. Les données de notre cohorte sont toutefois à replacer dans le contexte de pratique clinique courante. En effet, une des causes les plus importantes de rejet de l'éligibilité est la notion de réversibilité significative. Il était néanmoins prévu dans le protocole MENSA de substituer cette notion soit par la preuve d'une variabilité de plus de 20% de VEMS sur les 12 derniers mois soit par une hyperréactivité significative prouvée lors d'un test à la méthacholine sur les 12 derniers mois. Si une variabilité de plus de 20% n'était pas retrouvée, il est néanmoins vraisemblable que si un test à la méthacholine avait été réalisé, celui-ci aurait probablement été positif. Or, ce test n'est pas systématiquement reproduit durant le suivi du fait de son caractère potentiellement dangereux chez ces patients. Conjointement, la proportion de patients traitée par mepolizumab sur notre population globale (90 sur environ 350) est légèrement plus élevée que celle qui avait été estimée comme éligible sur la cohorte IDEAL (20%) qui utilisaient les critères des études de phase 3 et non les recommandations d'utilisation créées par les autorités sanitaires [52].

A propos des effets du mepolizumab sur le contrôle de la maladie, principal objectif thérapeutique formulé pour nos patients, on notait une amélioration notoire du score ACQ-7 (- 1.3 en moyenne) avec près de 80% des patients présentant une amélioration cliniquement significative du score. L'amélioration du taux annualisé d'exacerbation était dans son ensemble satisfaisant (- 1.6/an) mais seuls 54% des patients présentaient une baisse d'au moins 50% de celles-ci.

Si l'on compare ces résultats avec ceux de l'étude MENSA, on note une diminution légèrement plus importante du score ACQ-7 chez nos patients et une réduction probablement moins importante du taux d'exacerbations [26]. Cependant, plusieurs éléments sont à prendre en considération. En premier lieu, le délai de réévaluation de l'efficacité du mepolizumab était variable dans notre cohorte au contraire des données issues des essais de phase 3. Notre évaluation du taux annualisé d'exacerbation est de fait moins précise que leur compte exact sur une durée standardisée avec un biais de mémoire important. Deuxièmement, le cadre de traitement est complètement différent entre ces 2 études. Les patients inclus dans l'étude MENSA bénéficiaient d'une prise en charge plus régulière (visite mensuelle) et une vérification minutieuse de l'observance thérapeutique globale ce qui n'est pas le cas en pratique courante. Par ailleurs, l'effet placebo n'est pas contrôlé et on ne peut pas éliminer un impact important de cet effet dans notre cohorte.

A propos de l'effet d'épargne en corticoïdes, celui-ci, bien que statistiquement significatif, reste relativement modeste dans son ensemble (- 4.4mg/j). Par ailleurs, seulement le tiers des patients parvenait à baisser leur corticothérapie quotidienne d'au moins 5mg. Dans l'étude SIRIUS, la médiane de diminution de la corticothérapie était de 50% avec 54% de patients recevant une dose inférieure ou égale à 5mg/j [25]. Outre le délai variable de réévaluation déjà formulé, une explication possible à ces différences observée est le recours systématique à un protocole de décroissance standardisée ce qui n'était pas le cas dans notre étude.

L'effet positif sur la fonction respiratoire tel qu'évalué ici (spirométrie forcée), bien que statistiquement significatif, reste relativement faible. Son impact réel sur l'amélioration clinique rapportée par les patients pose question. Des observations similaires avaient été constatées dans les essais de phase III avec une hausse de 180mL de VEMS en moyenne à 24 semaines [26, 33]. Des observations menées sur des études de petits effectifs (n= 14-20) montrent que le mepolizumab pourrait améliorer aussi l'état des petites voies aériennes évalué par technique « Multiple-breath nitrogen washout-test » et par oscillométrie par impulsion dès les premiers mois de traitement [53, 54]. Il a été retrouvé par ailleurs une corrélation incomplète ($r = 0.4$) des paramètres évalués par méthode de wash-out avec le score ACQ-5 [54].

Ces constatations devront néanmoins être confirmées sur des effectifs de plus grande envergure. On pourrait alors émettre l'hypothèse d'une éventuelle amélioration symptomatique secondaire à l'amélioration de la distension dynamique liée au trappage aérique dû à l'obstruction bronchique distale. Cela pourrait par ailleurs expliquer pourquoi certains des patients présentant une amélioration de leur dyspnée d'effort étaient caractérisés à tort comme non-répondeurs sur les critères quantifiables.

A notre connaissance, seules 3 études menées en condition de pratique clinique courante globale ont été publiées jusqu'à présent. La première étude menée en Espagne sur un effectif de 23 patients évalués à 4 mois retrouvait un taux de réponse d'environ 87% [55]. Une réduction de 87% du taux d'exacerbation est rapportée associée à une réduction relative de 32% de la posologie des corticoïdes oraux (15 patients). Une étude monocentrique italienne de 14 patients asthmatiques sévères éosinophiliques corticodépendants fait état d'une amélioration significative du nombre d'exacerbations observé sur 6 mois après 24 semaines de traitement (de 3.64 ± 1.86 à 1 ± 0.78) [56]. Par ailleurs, 11 des 14 patients décrits ont stoppé leur traitement par corticoïdes oraux quotidiens. Aucun des 14 patients décrits n'a stoppé son traitement durant la période de suivi. Enfin, une étude menée au Japon sur une durée de 48 semaines avec un effectif de 32 patients asthmatiques sévères éosinophiliques rapporte un taux de succès de 100% [57]. Une absence totale de survenue d'exacerbation et un arrêt complet de la corticothérapie orale chez les 9 patients corticodépendants à l'inclusion sont décrits. Sur le plan de la fonction respiratoire, l'amélioration du VEMS était modeste comme c'est le cas dans les études de phase 3 [56, 57].

Bien que les taux de succès varient d'une étude à une autre, ils sont globalement du même ordre de grandeur (80-100%) et équivalents à notre étude. L'efficacité sur le taux d'exacerbation ainsi que sur le sevrage des corticoïdes est néanmoins plus variable d'une étude à une autre. Cela tient probablement de la méthode de recueil des exacerbations (mensuel sur les études espagnole et japonaise) ainsi que des protocoles différents de décroissance en corticoïdes et du temps d'observation.

Sur le plan des effets secondaires, ceux-ci rentrent dans le cadre des effets déjà connus que sont les céphalées ainsi que les infections des voies aériennes supérieures. A notre connaissance, aucune publication concernant les effets rebonds de fin de doses que nous avons rapportés n'existe. Enfin, aucun effet indésirable grave imputé au mepolizumab n'a été rapporté par ces études en condition de pratique clinique courante [55-57].

Une modélisation par régression logistique a été menée afin de tenter d'expliquer la réponse positive ou non au traitement par mepolizumab. Aucune des variables testées n'est significativement associée à une réponse ou non au mepolizumab. On note néanmoins une tendance intéressante en ce qui concerne l'éosinophilie pré-traitement. Ceci est relativement cohérent avec les données issues des essais cliniques qui montraient une corrélation positive entre les effets thérapeutiques du mepolizumab et l'éosinophilie tout au long du processus d'évaluation de ce traitement [58, 59].

Le manque de puissance statistique inhérent au faible effectif interprétable (n=49) en comparaison avec le taux de réponse important observé (près de 85%) constitue une première raison à l'absence de significativité retrouvée. Par ailleurs, les variables implémentées sont principalement des données cliniques et paracliniques basiques. On peut émettre l'hypothèse que l'absence de réponse puisse être secondaire à des mécanismes n'ayant pas de traduction clinique et paraclinique préalable au traitement. Il pourrait être intéressant de considérer la recherche de biomarqueurs de réponse moléculaire (protéomique, génomique, transcriptomique etc.). Enfin, si une nouvelle modélisation devait être réalisée, il conviendrait à la fois d'augmenter les effectifs mais aussi de prévoir un échantillon d'apprentissage pour constituer le modèle et un autre de test afin d'améliorer la validité de celui-ci.

Un élément clinique important dans l'évaluation des patients à nos yeux était l'antériorité de traitement par omalizumab. En effet, les patients asthmatiques sévères éosinophiliques et atopiques présentent souvent les critères d'éligibilité pour les 2 biothérapies [52]. La proportion de patients ayant été traitée par omalizumab antérieurement est élevée dans notre cohorte (56%). Ceci peut s'expliquer tout d'abord par la proportion relativement importante de patients atopiques.

Par ailleurs, de nombreux patients ont bénéficié de l'inclusion dans les études ayant explorées l'effet de l'omalizumab chez les patients non atopiques. Enfin la prescription hors AMM de l'omalizumab était aussi observée chez ces patients asthmatiques sévères lorsqu'il s'agissait de la seule biothérapie disponible. Notre analyse par régression logistique ne retrouvait pas l'antériorité de traitement par omalizumab comme facteur prédictif significatif de la réponse au mepolizumab. Il avait été montré sur des études post-hoc de MENSA et SIRIUS que le traitement par mepolizumab était tout aussi efficace sur le taux d'exacerbation chez les patients ayant eu un traitement antérieur omalizumab ou ayant des critères d'éligibilité à l'omalizumab [60, 61]. Plus récemment, une étude ouverte (étude OSMO, n=145) rapporte une amélioration significative du taux d'exacerbation (-64%) et du score ACQ-5 (- 1.45, 77% réponse significative) après 3 semaines de traitement par mepolizumab suite à un échec de l'omalizumab (absence d'intervalle minimal requis) [62]. Des données concordantes en conditions de vie réelle ont été apportées par une équipe italienne sur un petit effectif de patients (n=27) après un an de traitement avec un intervalle libre minimum d'un mois entre l'omalizumab et le mepolizumab [63].

Bien que les résultats de notre cohorte soient encourageants et globalement en accord avec la littérature disponible, il convient de rappeler que nos effectifs sont relativement réduits et que la période de suivi est restreinte (6 mois en moyenne). A ce sujet, bien que des données soient disponibles sur la persistance d'une balance bénéfices/risques favorable à l'utilisation du mepolizumab au long cours sur les études ouvertes, des données en pratique clinique courante manquent toujours [32, 64]. Il serait ainsi intéressant de poursuivre le recueil de ces données de pratique courante afin de constituer une cohorte de plus grande envergure et de suivi de cette nouvelle biothérapie.

V. CONCLUSION

Cette étude de cohorte mono-centrique, bien que d'effectif modeste, confirme les effets thérapeutiques favorables du mepolizumab en pratique clinique courante chez le patient asthmatique sévère éosinophilique. Néanmoins, ces considérations devront être confirmées au long cours. La poursuite de la constitution de cette cohorte permettra de recueillir des données importantes pour la prise en charge de ces patients (délai d'obtention d'un bénéfice maximal, perte de réponse au long cours etc.).

Par ailleurs, si le taux de réponse est excellent (près de 80%), il existe néanmoins un certain nombre de patients échappant au traitement, effets secondaires mis à part. De par l'effectif réduit, nous n'avons pas été en mesure de mettre en évidence de réel facteur prédictif préalable de réponse. Il serait particulièrement intéressant de colliger à plus grande échelle l'ensemble de ces cas afin d'optimiser cette recherche de biomarqueur. Les nouvelles technologies dont nous disposons, telles que les études génomiques, transcriptomiques et protéomiques, peuvent apporter de nouvelles voies de recherche.

Outre les facteurs prédictifs *a priori*, la recherche de marqueurs au cours du suivi thérapeutique est tout aussi importante. On ne dispose pas encore à l'heure actuelle d'un délai optimal (celui de 4 à 6 mois a été proposé) ni de marqueurs pour juger des effets bénéfiques supplémentaires à attendre du traitement par mepolizumab. La possibilité de repérer les patients répondeurs partiels pourrait amener à proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques potentiellement opérantes sans perdre de temps.

Enfin, l'existence désormais de plusieurs biothérapies actives dans l'asthme sévère éosinophilique pose la question de la place de chacune dans la stratégie thérapeutique. Quelle molécule prescrire pour quel patient ? Quelle molécule privilégier en cas d'échec d'une première ? Autant de questions dont il s'agira de trouver des réponses dans les prochaines années.

VI. BIBLIOGRAPHIE

- [1]. D'Amato G, Vitale C, Molino A, Stanziola A, Sanduzzi A, Vatrella A, *et al.* Asthma-related deaths. *Multidiscip Respir Med.* 2016;11:37.
- [2]. Delmas MC, Fuhrman C. Asthma in France: a review of descriptive epidemiological data. *Rev Mal Respir.* 2009;27(2):151-9.
- [3]. Reddel HK, Bateman ED, Becker A, Boulet LP, Cruz AA, Drazen JM, *et al.* A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J.* 2015;46(3):622-39.
- [4]. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, *et al.* International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343-73.
- [5]. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):896-902.
- [6]. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, *et al.* Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(2):405-13.
- [7]. Lane S, Molina J, Plusa T. An international observational prospective study to determine the cost of asthma exacerbations (COAX). *Respir Med.* 2006;100(3):434-50.
- [8]. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med.* 2017;377(10):965-76.
- [9]. Nordon C, Grimaldi-Bensouda L, Pribil C, Nachbaur G, Amzal B, Thabut G, *et al.* Clinical and economic burden of severe asthma: A French cohort study. *Respir Med.* 2018;144:42-9.
- [10]. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet.* 2006;368(9537):804-13.

- [11]. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, *et al.* Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(3):218-24.
- [12]. Loza MJ, Djukanovic R, Chung KF, Horowitz D, Ma K, Branigan P, *et al.* Validated and longitudinally stable asthma phenotypes based on cluster analysis of the ADEPT study. *Respir Res.* 2016;17(1):165.
- [13]. Lefaudeux D, De Meulder B, Loza MJ, Pfeffer N, Rowe A, Baribaud F, *et al.* U-BIOPRED clinical adult asthma clusters linked to a subset of sputum omics. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(6):1797-807.
- [14]. Carr TF, Zeki AA, Kraft M. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(1):22-37.
- [15]. 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.* 1999;160(3):1001-8.
- [16]. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, *et al.* T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(5):388-95.
- [17]. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, *et al.* After asthma: redefining airways diseases. *Lancet.* 2018;391(10118):350-400.
- [18]. Buhl R, Humbert M, Bjermer L, Chanez P, Heaney LG, Pavord I, *et al.* Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Respir J.* 2017;49(5).
- [19]. Hassoun D, Moui A, Colas L, Blanc FX, Magnan A. Update in severe asthma physiopathology and treatments. *Rev Med Interne.* 2019;40(8):508-16.
- [20]. De Groot JC, Storm H, Amelink M, De Nijs SB, Eichhorn E, Reitsma BH, *et al.* Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma. *ERJ Open Res.* 2016;2(2).
- [21]. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(3):676-81 e1.

- [22]. Wu EY, Hernandez ML, Jennette JC, Falk RJ. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: Clinical Pathology Conference and Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1496-504.
- [23]. Smith SG, Chen R, Kjarsgaard M, Huang C, Oliveria JP, O'Byrne PM, *et al.* Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(1):75-86 e8.
- [24]. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, Thomas M, *et al.* Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(11):849-58.
- [25]. 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.* 2014;371(13):1189-97.
- [26]. 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.* 2014;371(13):1198-207.
- [27]. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, *et al.* Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3(5):355-66.
- [28]. 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 beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2115-27.
- [29]. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, *et al.* Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2128-41.

- [30]. 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.* 2017;376(25):2448-58.
- [31]. HAS - Direction de l'Evaluation Médicale EedSP. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 21 septembre 2016. Mepolizumab. Avis 3 modifié le 19/10/2016. . HAS; 2016.
- [32]. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, *et al.* Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. *Clin Ther.* 2016;38(9):2058-70 e1.
- [33]. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, *et al.* Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(5):390-400.
- [34]. Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, *et al.* Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):921-3.
- [35]. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J.* 1999;14(4):902-7.
- [36]. Members of the Global INitiative for Asthma Committees. Pocket Guide For Asthma Management and Prevention (for Adults and Children Older than 5 years). GINA; 2019.
- [37]. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med.* 2005;99(5):553-8.
- [38]. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. 2018.
- [39]. Wickham H. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. Springer-Verlag New York. 2016.

- [40]. Wilke C. cowplot: Streamlined Plot Theme and Plot Annotations for 'ggplot2'. 2019.
- [41]. Le S, Josse J, Husson F. FactoMineR: An R Package for Multivariate Analysis. *Journal of Statistical Software*. 2008;25(1):1-18.
- [42]. Mundt F, Kassambara A. factoextra: Extract and Visualize the Results of Multivariate Data Analyses. 2017.
- [43]. Harrison E, Drake T, Ots R. finalfit: Quickly Create Elegant Regression Results Tables and Plots when Modelling. 2019.
- [44]. Sachs MC. {plotROC}: A Tool for Plotting ROC Curves. *Journal of Statistical Software, Code Snippets*. 2017;79(2):1-19.
- [45]. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, *et al.* Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J*. 2015;46(5):1308-21.
- [46]. Tay TR, Hew M. Comorbid "treatable traits" in difficult asthma: Current evidence and clinical evaluation. *Allergy*. 2018;73(7):1369-82.
- [47]. Hekking PP, Loza MJ, Pavlidis S, De Meulder B, Lefaudeux D, Baribaud F, *et al.* Pathway discovery using transcriptomic profiles in adult-onset severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1280-90.
- [48]. 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*. 2018;52(4).
- [49]. Wysocki K, Park SY, Bleecker E, Busse W, Castro M, Chung KF, *et al.* Characterization of factors associated with systemic corticosteroid use in severe asthma: data from the Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):915-8.
- [50]. Dweik RA, Sorkness RL, Wenzel S, Hammel J, Curran-Everett D, Comhair SA, *et al.* Use of exhaled nitric oxide measurement to identify a reactive, at-risk phenotype among patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(10):1033-41.

- [51]. Brown T, Jones T, Gove K, Barber C, Elliott S, Chauhan A, *et al.* Randomised controlled trials in severe asthma: selection by phenotype or stereotype. *Eur Respir J.* 2018;52(6).
- [52]. Albers FC, Mullerova H, Gunsoy NB, Shin JY, Nelsen LM, Bradford ES, *et al.* Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study. *J Asthma.* 2018;55(2):152-60.
- [53]. Antonicelli L, Tontini C, Marchionni A, Lucchetti B, Garritani MS, Bilo MB. Forced oscillation technique as method to document and monitor the efficacy of mepolizumab in treating severe eosinophilic asthma. *Allergy.* 2019.
- [54]. Farah CS, Badal T, Reed N, Rogers PG, King GG, Thamrin C, *et al.* Mepolizumab improves small airway function in severe eosinophilic asthma. *Respir Med.* 2019;148:49-53.
- [55]. Montero-Perez O, Contreras-Rey MB, Sanchez-Gomez E. Effectiveness and safety of mepolizumab in severe refractory eosinophilic asthma: results in clinical practice. *Drugs Context.* 2019;8:212584.
- [56]. Pelaia C, Busceti MT, Solinas S, Terracciano R, Pelaia G. Real-life evaluation of the clinical, functional, and hematological effects of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: Results of a single-centre observational study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018;53:1-5.
- [57]. Kurosawa M, Sutoh E. Prospective Open-Label Study of 48-Week Subcutaneous Administration of Mepolizumab in Japanese Patients With Severe Eosinophilic Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29(1):40-5.
- [58]. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, *et al.* Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med.* 2016;4(7):549-56.
- [59]. Yancey SW, Keene ON, Albers FC, Ortega H, Bates S, Bleecker ER, *et al.* Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(6):1509-18.

- [60]. Humbert M, Albers FC, Bratton DJ, Yancey SW, Liu MC, Hozawa S, *et al.* Effect of mepolizumab in severe eosinophilic asthma according to omalizumab eligibility. *Respir Med.* 2019;154:69-75.
- [61]. Magnan A, Bourdin A, Prazma CM, Albers FC, Price RG, Yancey SW, *et al.* Treatment response with mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients with previous omalizumab treatment. *Allergy.* 2016;71(9):1335-44.
- [62]. Chapman KR, Albers FC, Chipps B, Munoz X, Devouassoux G, Bergna M, *et al.* The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy.* 2019.
- [63]. Bagnasco D, Menzella F, Caminati M, Caruso C, Guida G, Bonavia M, *et al.* Efficacy of mepolizumab in patients with previous omalizumab treatment failure: Real-life observation. *Allergy.* 2019.
- [64]. Khatri S, Moore W, Gibson PG, Leigh R, Bourdin A, Maspero J, *et al.* Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(5):1742-51 e7.

Vu, le Président du Jury,



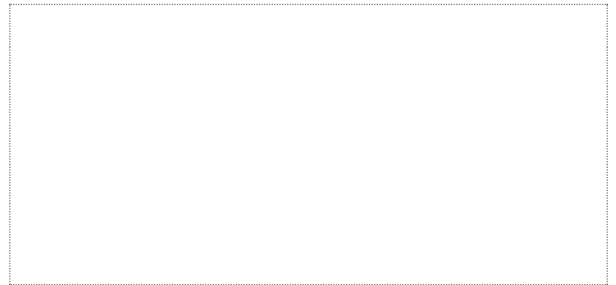
Professeur François-Xavier BLANC

Vu, le Directeur de Thèse,



Professeur Antoine MAGNAN

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : HASSOUN

PRENOM : Dorian

Titre de Thèse : Mepolizumab dans l'asthme sévère éosinophilique en pratique clinique courante

RESUME (10 lignes)

Introduction Les patients atteints d'asthme sévère éosinophiliques peuvent bénéficier d'un traitement par mepolizumab (anti-IL5) ayant fait ses preuves dans les essais de phase 3. L'objectif est de décrire ses effets en pratique clinique courante.

Méthodes Tous les patients asthmatiques sévères suivis dans le service et nouvellement traités par mepolizumab ont été inclus sans restriction.

Résultats Cinquante-neuf patients ont été inclus et réévalués en moyenne à 6 mois de traitement. Le taux de réponse est de 85% avec une amélioration significative du contrôle de la maladie permettant une diminution de la pression thérapeutique.

Conclusion La balance bénéfice/risque est jugée favorable dans notre étude. Les effets au long cours du mepolizumab devront être explorés à l'avenir.

MOTS-CLES

Asthme sévère, Phénotypes, Biothérapie, Mepolizumab