

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Omalizumab chez les patients ayant un asthme allergique sévère  
associé à une bronchopathie chronique obstructive,  
étude multicentrique rétrospective.**

Présentée et soutenue publiquement le 12 mars 2021 à 18 heures  
au Pôle Recherche.  
par **Sophie PEREIRA**

---

**JURY**

**Présidente :**

**Madame la Professeure Cécile CHENIVESSE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Docteur Olivier Le ROUZIC**

**Monsieur le Docteur Farid BETRAOUI**

**Directrice de thèse :**

**Madame la Docteure Nathalie BAUTIN**

---

## **AVERTISSEMENTS**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs



## **TABLE DES MATIERES**

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	<b>7</b>
-------------------------------	----------

<b>INTRODUCTION</b>	<b>9</b>
---------------------	----------

1. Epidémiologie de l'asthme et de la BPCO	9
2. L'asthme	10
3. La BPCO	11
4. Reconnaissance des profils de patients	12
I. Asthme	12
II. BPCO	13
5. ACO : asthma COPD overlap	14
I. Généralités	14
II. Définition	15
III. Epidémiologie	16
IV. Sévérité clinique et pronostic	16
V. Physiopathologie	16
i. L'hôte	16
ii. L'environnement	18
VI. Les différents phénotypes d'ACO.	21
VII. Prise en charge	23
6. L'omalizumab	23
7. Objectif	24

<b>MATERIELS ET METHODES :</b>	<b>26</b>
--------------------------------	-----------

1. La population de l'étude	26
2. Le choix des centres	26
3. Période d'inclusion	27
4. Le recueil des données	27

5.	Critères d'inclusion	27
6.	Données recueillies	28
I.	Antécédents, expositions et allergies	28
II.	Données cliniques	29
III.	Données biologiques	30
IV.	Données fonctionnelles	30
V.	Traitements	30
VI.	Evaluation des effets de l'omalizumab	31
7.	Statistiques	31
8.	Aspect réglementaire	33
	<b>RESULTATS</b>	<b>34</b>
1.	Caractéristiques cliniques de la population	34
2.	Evaluation avant omalizumab	37
3.	Evaluation à 3 mois d'omalizumab : comparaison entre M0 et M3	38
I.	Les symptômes	38
II.	Les exacerbations	38
III.	Les paramètres fonctionnels	39
IV.	Le traitement de fond	39
4.	Réponse au traitement à M3	39
5.	Comparaison des patients entre ceux ayant poursuivi le traitement et ceux l'ayant arrêté pour inefficacité	42
6.	Évaluation à 12 mois de traitement : comparaison entre M0- M12	43
I.	Les symptômes	43
II.	Les exacerbations	44
III.	Les paramètres fonctionnels	46
IV.	Le traitement de fond	47

<b>DISCUSSION</b>	<b>48</b>
1. La prévalence des patients ACO	49
2. Caractéristiques démographiques	49
3. Evaluation sous traitement par omalizumab	51
I. La dyspnée	51
II. Les symptômes d'asthme	51
III. Exacerbations et hospitalisations	54
IV. Fonction respiratoire	55
V. Les modifications du traitement de fond.	56
4. La poursuite du traitement	56
5. Les limites de l'étude :	57
<b>CONCLUSION</b>	<b>59</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>60</b>
<b>ANNEXE</b>	<b>67</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

BPCO : Bronchopathie Chronique Obstructive

COPD : Chronic Obstructive Pulmonary Disease

ACO : Asthma COPD Overlap

FeNO : fraction exhalée du monoxyde d'azote

Ig-E : Immunoglobuline E

Il : Interleukine

VEMS : Volume Expiratoire Maximal en 1 seconde

CVF : Capacité Vitale Forcée

LIN : Limite Inférieure de la Normale

PA : Paquet- Année

mMRC : questionnaire modifié du Medical Research Council

ACT : Asthma Control Test

BDP : beclomethasone dipropionate

VNI : Ventilation Non Invasive

SPLF : Société de Pneumologie de Langue Française

CSI : corticostéroïdes inhalés

LABA : B2 agoniste de longue durée d'action

BDCA : bronchodilatateur courte durée d'action

ATS : American Thoracic Society

ERS : European Respiratory Society

GLI : Global Lung function Initiative

## **INTRODUCTION**

### **1. Epidémiologie de l'asthme et de la BPCO**

L'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sont les maladies bronchiques de l'adulte les plus courantes. Leur prévalence est élevée à travers le monde avec des disparités de répartition. A ce jour, ces deux maladies touchent respectivement 300 millions (1) et 384 millions (2) de personnes dans le monde.

1 à 18% de la population sont considérés asthmatiques selon les pays (3). De plus, d'après les registres ECHRS et l'étude ISSAC, l'incidence a tendance à croître de façon variable entre les régions et selon les classes d'âge.

Concernant la BPCO, la prévalence représente 11,7% (2) de la population mondiale. De la même manière, l'incidence s'accroît avec une exposition au tabac plus importante dans les pays en développement et l'augmentation de l'espérance de vie.

Le retentissement de ces pathologies à titre individuel est bien connu avec une diminution de la qualité de vie, entachée de nombreuses hospitalisations ainsi qu'une diminution de l'espérance de vie. Dans le monde, 250 000 asthmatiques (1) et 3 millions de BPCO (4) meurent des conséquences de leur maladie par an. La mortalité de la BPCO a tendance à augmenter, avec des prévisions attendues de 5,4 millions de décès par an dans le monde en 2060 (5).

De même sur le plan sociétal, l'impact de l'asthme et de la BPCO est important avec un coût non négligeable pour la société, d'autant plus si l'asthme est non contrôlé (6). La BPCO représente 56% des dépenses de santé relatives aux pathologies pulmonaires en Europe (7). Il est à noter également une répercussion sur l'absentéisme dans le milieu professionnel (8).

## 2. L'asthme

L'asthme est une inflammation chronique des voies aériennes associée à une hyperréactivité bronchique. L'inflammation chronique est responsable d'épisodes récurrents de dyspnée, d'oppression thoracique, de toux sèche, de sifflements expiratoires. Les symptômes sont variables dans le temps et réversibles spontanément ou sous traitement (3).

Classiquement, l'asthme débute dans l'enfance ou l'adolescence, chez des patients ayant un terrain atopique. Le contact avec un allergène (pneumallergène la plupart du temps) est responsable d'une recrudescence des symptômes. D'autres facteurs de risques sont identifiés comme responsables d'exacerbations comme l'effort, l'infection virale et l'exposition aux aérocontaminants (9).

L'inflammation chronique est souvent médiée par les polynucléaires éosinophiles, résultant d'une polarisation Th2 des lymphocytes (10). Elle est responsable d'un remodelage des parois bronchiques par augmentation de l'épaisseur du muscle lisse et de sa réactivité. Les modifications de la structure tissulaire peuvent aboutir à un rétrécissement irréversible des voies aériennes résultant d'un processus de réparation en réponse à l'inflammation chronique. Les modifications peuvent aussi survenir indépendamment de l'inflammation par anomalie épithéliale :

- Desquamation épithéliale
- Défaut de jonction intercellulaire
- Augmentation du nombre de cellules caliciformes (production du mucus)
- Hyperproduction de mucus

ou sous forme de "fibrose" sous épithéliale par augmentation de l'épaisseur de la membrane basale par accumulation de produit collagénique .

Sur le plan fonctionnel, l'obstruction bronchique se manifeste par un rapport de Tiffeneau inférieur à la limite de la normale pour l'âge, le poids et la taille du patient. L'obstruction bronchique est généralement non fixée chez les patients asthmatiques, avec une amélioration après utilisation de  $\beta_2$  mimétique de courte durée d'action, il est observé alors une réversibilité des épreuves fonctionnelles respiratoires de repos sur le VEMS avec un gain de 200mL voire 400mL et 12% de la valeur théorique, voire une normalisation du rapport de Tiffeneau.

Dans ce contexte, un meilleur contrôle de l'asthme et une diminution des exacerbations nécessitent l'utilisation de corticoïdes inhalés afin de limiter l'inflammation chronique (11).

### **3. La BPCO**

La BPCO est souvent mise en miroir par rapport à l'asthme. Elle se définit par la présence de symptômes respiratoires chroniques et une obstruction permanente et progressive des voies aériennes non complètement réversible. L'obstruction bronchique est secondaire à des anomalies bronchiques et/ou alvéolaires habituellement liées à une exposition significative à des particules ou gaz nocifs et influencée par les prédispositions de l'hôte (7).

Les symptômes débutent plus volontiers à l'âge adulte suite à une exposition à des toxiques inhalés (tabac et/ou combustion de biomasse). Les symptômes sont principalement la dyspnée et la toux grasse matinale associée à des expectorations. Des exacerbations de la symptomatologie (majoration de la toux et des expectorations retentissant sur les fonctions respiratoires) peuvent survenir à l'occasion d'une exposition à un irritant bronchique. Le principal facteur d'exacerbation est l'infection virale ou bactérienne (7).

Sur le plan physiopathologique, l'obstruction bronchique s'explique par un remodelage des petites bronches secondaires à une inflammation principalement médiée par les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes TCD8 (10). Le GOLD (global initiative for chronic obstructive lung disease) recommande l'arrêt de l'exposition aux toxiques et l'instauration d'un traitement par bronchodilatateur de longue durée d'action (béta-2mimétique et/ou anticholinergique) (7).

#### **4. Reconnaissance des profils de patients**

Cependant chacun des deux grands spectres des bronchopathies représente des groupes très hétérogènes de patients répondant à la définition de l'asthme ou de la BPCO et il n'est pas toujours aisé de poser un diagnostic d'asthme ou de BPCO chez certains patients.

En effet, au sein de chacune des populations d'asthmatiques ou de patients BPCO, différents phénotypes ont été mis en évidence.

La distinction des profils a abouti à de nouvelles voies thérapeutiques : les biothérapies.

##### *1. Asthme*

En ce qui concerne l'asthme, connaître le profil de l'asthme est intéressant notamment chez le patient asthmatique sévère. La classification repose sur le type d'inflammation responsable de l'hyperréactivité bronchique.

L'inflammation Th2 peut être mise en évidence par des mesures de FeNO élevées  $\geq 20$  ppb et/ou une éosinophilie  $\geq 150/\mu\text{L}$  et/ou la présence d'au moins 2% d'éosinophiles dans les expectorations. (12,13)

Parmi les asthmes ayant un profil inflammatoire Th2, il convient de distinguer :

- les patients ayant un profil allergique pour lesquels un traitement par anti-immunoglobuline (Ig) E comme l'omalizumab peut être proposé.
- les patients ayant un profil non allergique plus souvent associé à une polypose nasosinusienne où le taux d'Ig-E est rarement élevé. Dans ce contexte, les cibles thérapeutiques sont les interleukines 5 – 13 et 4 qui amplifient la réponse inflammatoire (mepolizumab : anti-immunoglobuline 5 – benralizumab anti-récepteur de l'Ig-5 et dupilumab anti-immunoglobuline 4 et 13).

Une inflammation neutrophilique est également présente chez certains patients asthmatiques sévères. L'inflammation est retrouvée dans un groupe de patients hétérogènes, avec un asthme diagnostiqué plus tardivement, souvent associé à une exposition toxique. Pour ce type d'inflammation, une réponse moins efficace de la corticothérapie inhalée est observée(14). D'autres phénotypes d'asthmes ont été mis en évidence : asthme lié à l'effort, asthme lié à l'obésité avec des profils inflammatoires spécifiques (15).

## *II. BPCO*

En ce qui concerne les patients BPCO, il est maintenant envisagé qu'une inflammation éosinophilique existe. Cette dernière a été mise en évidence par la présence d'éosinophilies dans les expectorations induites ou devant une éosinophilie circulante chez 15% des BPCO. La prévalence est difficile à estimer car les seuils sont variables selon les études, de plus l'éosinophilie sanguine est fluctuante chez un même patient au cours de la journée (16).

Toutefois il semblerait, que la BPCO éosinophilique présente plus d'exacerbations sévères (RR=1,22) dans les études de sous groupe réalisées sur les cohortes

longitudinales COPDgene et ECLIPSE (17,18). Cependant une meilleure réponse à la corticothérapie inhalée a été observée sur le nombre d'exacerbations (19). Depuis 2019, les recommandations GOLD préconisent le dosage sanguin des éosinophiles chez les patients exacerbateurs fréquents pour orienter vers l'utilisation d'un corticostéroïde inhalé.

L'hyperréactivité bronchique serait le second facteur de risque de développer un trouble ventilatoire obstructif type BPCO après l'exposition tabagique (20). La mortalité des patients BPCO avec une hyperréactivité bronchique est 3,5 fois plus importante que chez les patients BPCO sans hyperréactivité bronchique (21).

L'atopie est présente chez 30% des patients BPCO. Les patients BPCO atopiques ont un profil excacerbateur fréquent et présentent des symptômes plus marqués (22).

L'opposition caricaturale entre le patient asthmatique et le patient BPCO n'est plus aussi marquée. En effet, l'asthme est souvent cité comme facteur de risque de développer une BPCO secondaire (20). Il n'est pas rare, que les patients asthmatiques évoluent vers un trouble ventilatoire obstructif fixé (23). Les facteurs de risques de développer une pathologie bronchique sont souvent communs aux deux atteintes.

## **5. ACO : asthma COPD overlap**

### *1. Généralités*

Le terme ACO : asthma COPD overlap désigne le recouvrement de deux atteintes bronchiques historiquement bien distinctes. Ce débat n'est pas nouveau, en effet dès 1961 Orie et al. exposent la "Dutch hypothesis" selon laquelle la BPCO et l'asthme dérivent du même processus physiopathologique avec des expressions différentes

selon les facteurs environnementaux (allergènes, infections, tabac). Ils mettent déjà en évidence les difficultés à distinguer de façon claire les deux pathologies.

En 2015, le GINA et le GOLD s'associent pour établir les premières recommandations officielles. Cependant il s'agit d'une description clinique sans critère objectif jusqu'en 2016 (24). Le terme ACO et son intérêt en clinique sont même débattus, c'est pourquoi il n'existe pas d'algorithme de prise en charge détaillé (25,26).

## *II. Définition*

Un groupe d'expert a proposé en 2016 une définition à partir de critères objectifs requérant trois critères majeurs et un critère mineur (27) :

Critères majeurs :

- Obstruction bronchique persistante après bronchodilatateur (VEMS/CVF < 70% ou LIN) chez un patient de plus de 40 ans
- Tabagisme de plus de 10 paquets années ou exposition environnementale (combustion de biomasse)
- Histoire documentée d'asthme avant l'âge de 40 ans ou amélioration du VEMS de plus de 400mL après bronchodilatateur

Critères mineurs :

- Histoire documentée d'atopie ou de rhinite allergique
- Amélioration du VEMS de plus de 200mL et de plus de 12% de la valeur de base après bronchodilatateur, évaluée lors de deux consultations ou plus.
- Éosinophilie sanguine de plus de 300 é/mm<sup>3</sup>

### *III. Épidémiologie*

Pour autant, la prévalence des patients concernés représente entre 15 et 40% parmi les patients ayant un trouble ventilatoire obstructif, cette prévalence augmente avec l'âge (28). Cette disparité s'explique par l'absence de consensus de critères objectifs d'identifications des patients ACO.

### *IV. Sévérité clinique et pronostic*

De plus, il semblerait que les ACO aient une fréquence et une sévérité d'exacerbations plus importante en comparaison aux patients uniquement BPCO ou uniquement asthmatiques. De la même manière, il a été rapporté une moins bonne qualité de vie, avec un déclin plus rapide de leur VEMS voire même un impact sur leur espérance de vie (29–31).

### *V. Physiopathologie*

La pathogénèse des maladies bronchiques et notamment de l'ACO doit se comprendre par l'interaction entre l'hôte et son environnement.

#### *i. L'hôte*

- *La susceptibilité génétique*

En effet, le terrain génétique joue un rôle dans le développement de ces pathologies en prédisposant l'hôte au développement d'une inflammation bronchique lors d'une exposition environnementale. Un argument fort pour justifier de l'importance de la susceptibilité génétique dans la pathogénèse, et que seuls 15% des patients tabagiques vont développer une BPCO.

Des études génétiques récentes ont mis en évidence des gènes de susceptibilité communs à l'asthme et à la BPCO. La fonction de ces différents gènes commence à être élucidée.

- ADAM33 sur le chromosome 20p13 a été mis en évidence en 2002 comme étant un gène de susceptibilité de développer une hyperréactivité bronchique et un asthme. Ce gène fait partie du complexe ADAM gène (A Disintegrin ant Metalloprotease Domain), son rôle est de détruire les liaisons intercellulaires ou des cellules à la matrice (32). Une association a également été mise en évidence entre le polymorphisme d'ADAM33 et la susceptibilité de développer une BPCO (33).
  - L'étude du génome des patients asthmatiques menée en 2007 retrouve un polymorphisme du gène Orosomucoid like 3 (ORMDL3) sur le chromosome 17q21, qui est à l'origine d'une protéine des membranes du réticulum cytoplasmique impliquée dans la réponse au stress (34). L'expression de ORMDL3 est augmentée par l'exposition au tabagisme, aux stimuli antigéniques ou à Il-4/13 (35). Une association est mise en évidence entre le polymorphisme de ORMDL3 et le développement d'asthme dans l'enfance, mais également dans la BPCO (36).
  - Et enfin, l'interleukine 17 (Il-17) joue un rôle important dans l'inflammation neutrophilique des bronches responsable d'asthme sévère corticorésistant. En effet, des polymorphismes du gène Il-17F entraînent une perte de fonction du gène et sont associés à des formes sévères d'asthme. L'Il-17 est également impliqué dans le remodelage bronchique observé dans la BPCO par augmentation des métalloprotéases MMP9. De plus les modèles murins exposés à la fumée de cigarette présentent une surexpression d'Il-17 (37).
- *L'hyperréactivité bronchique*

Au niveau macroscopique, l'hyperréactivité bronchique semble être un déterminant important pour comprendre la physiopathologie des ACO.

Les déterminants de l'hyperréactivité bronchique sont classés en réversibles et irréversibles. Les facteurs réversibles comprennent l'exposition à un irritant qui entraîne une inflammation et des modifications du système neurogène. Les facteurs irréversibles comprennent notamment le remodelage bronchique. (épaississement sous-endothélial, épaississement de la membrane basale, hypertrophie de la musculature lisse, dépôt de collagène, composantes vasculaires altérées) (38).

Chez les patients présentant un profil ACO, le type d'inflammation prédominant est neutrophilique (39), or il a été montré chez les patients BPCO une association plus importante entre l'hyperréactivité bronchique et une inflammation de type neutrophilique (20).

Le remodelage architectural bronchique est également plus important chez les patients ACO par rapport aux asthmatiques seuls (40). Or une corrélation entre la sévérité de l'hyperréactivité bronchique et le remodelage architectural des bronches a été démontrée (41).

Enfin, il a été montré une corrélation entre l'importance de l'hyperréactivité bronchique et un déclin accéléré de la fonction respiratoire (42). Un déclin physiologique apparaît dès l'âge de 25 ans à hauteur de 30 mL par an. Cependant chez les patients ayant une atteinte bronchique, ce déclin s'accélère de 40mL (43) par an pour un asthmatique et 70mL par an pour un patient BPCO (44).

## *ii. L'environnement*

- *Les infections*

L'infection bronchique est l'un des premiers facteurs environnementaux retenus comme étant responsable d'une inflammation bronchique ayant un impact sur le

développement pulmonaire mais également à l'âge adulte en accélérant le déclin de la fonction respiratoire chez des patients génétiquement prédisposés.

Une revue systématique de la littérature parue en 2016, trouve une association entre les infections materno-fœtales et le développement de l'asthme (45). Les infections respiratoires virales dans les 3 premières années de vie exposent à un risque deux fois plus important de développer un asthme après 10 ans (46). De la même manière, une étude sur le retentissement à plus long terme des infections bronchiques, a mis en évidence une association entre la présence d'une infection pulmonaire dans l'enfance et le développement d'un ACO sur une cohorte de 1500 enfants vivant en Tasmanie (47).

A l'âge adulte, les exacerbations qui sont le plus fréquemment liées aux infections virales sont responsables d'une diminution de la fonction respiratoire plus importante que chez les patients qui ne présentent pas d'exacerbation. Il est estimé qu'elles sont responsables d'une baisse supplémentaire de 30mL du VEMS (39).

Le lien entre les infections bronchiques et l'apparition d'une obstruction bronchique chronique peut être expliqué par la persistance d'une inflammation bronchique et de la sécrétion de mucus. En effet, l'étude de modèle murin a mis en évidence le rôle de l'immunité innée en réponse aux infections notamment virales : le contact du virus avec la cellule épithéliale bronchique est reconnu par le Toll Like Receptor 3 (TLR3) qui va entraîner la libération d'interférons et de cytokines pour aboutir à une inflammation de type Th2 à la phase aiguë de l'inflammation. Il a également été montré que les souris exposées au virus influenzae vont développer, plusieurs mois après l'infection, une surexpression Il-33 induite par les cellules de l'immunité innée (lymphocyte Natural Killer et les macrophage). La surexpression de l'Il-33 engendre la

production d'Il-13 responsable d'hypersécrétion de mucus et d'hyperréactivité bronchique. La production d'Il-33 a lieu dans les cellules de l'épithélium bronchique mais également dans les cellules épithéliales, considérées comme les cellules souches responsables du renouvellement de l'épithélium, ce qui pourrait expliquer la chronicisation de l'inflammation même à distance de l'infection. Il a été montré une surexpression d'Il-33 chez les patients BPCO sévère ainsi que chez les asthmatiques par rapport aux sujets sains (48–50).

- *Le développement pulmonaire*

La croissance pulmonaire in utero et dans les cinq premières années de vie est également déterminante. Les facteurs de risques auxquels le fœtus est exposé par voie maternelle ou le jeune enfant, peuvent participer au développement d'un asthme ou d'une BPCO à l'âge adulte. La présence de ces facteurs de risque (tabagisme maternel, asthme chez les parents, infection dans l'enfance, asthme dans l'enfance) induit une réduction accélérée du VEMS à l'âge adulte indépendamment du statut tabagique, asthmatique ou symptomatique du patient (51).

- *Le tabagisme et les polluants atmosphériques*

Le tabagisme et l'exposition à des aérocontaminants exposent à un risque de développer une pathologie bronchique, entraînant une inflammation bronchique chronique plus généralement neutrophilique chez les patients génétiquement prédisposés. Une cohorte multicentrique longitudinale (TENOR) rapporte que 32% des asthmatiques ont un antécédent de tabagisme, et que les asthmatiques non sevrés présentent un moins bon contrôle des symptômes, une décroissance plus rapide de leur fonction respiratoire et une moins bonne réponse aux corticoïdes inhalés (52). Cependant, il n'existe pas d'étude de la proportion de patients ACO parmi les

patients asthmatiques tabagiques. Depuis 2016, le tabagisme fait partie des critères diagnostiques d'ACO au seuil de 10 PA, car une différence sur la morbi-mortalité entre les patients ACO et les patients asthmatiques seuls a été observée au seuil de 10PA (53).

L'exposition importante à la pollution atmosphérique engendrerait 3 fois plus de risques de développer un phénotype ACO chez des patients asthmatiques (54,55).

#### *VI. Les différents phénotypes d'ACO.*

Finalement, le terme Asthma COPD overlap regroupe des patients ayant un trouble ventilatoire obstructif non réversible avec des caractéristiques appartenant à l'asthme et à la BPCO (11).

Cette hypothèse subodore un continuum physiopathologique entre l'asthme et la BPCO, qui selon les prédispositions génétiques et les expositions environnementales rencontrées par l'hôte vont orienter plutôt vers un profil asthmatique, ACO ou BPCO. Cependant, les ACO représentent un profil de patients très hétérogènes. Il faudrait distinguer différents phénotypes d'ACO selon l'importance de leurs caractéristiques cliniques, biologiques, fonctionnels ou scannographiques se rapprochant de la BPCO ou de l'asthme (56–58).

Avec d'un côté, les patients asthmatiques présentant des caractéristiques de la BPCO, qui sur le plan clinique, présentent des comorbidités (maladies cardio-vasculaires – diabète – dépression) habituellement plus fréquentes chez les patients BPCO que asthmatiques (59). Sur le plan fonctionnel, ils ont un trouble ventilatoire non complètement réversible (20% des patients asthmatiques) (23) voire complètement fixé, avec un déclin de la fonction ventilatoire proche de celui des patients BPCO indépendamment du statut tabagique (60). Sur le plan inflammatoire, les patients

asthmatiques peuvent avoir une inflammation bronchique neutrophilique prédominante. Et sur le plan scannographique, des anomalies du parenchyme pulmonaire similaires à celles rencontrées dans la BPCO peuvent être retrouvées.

Et de l'autre côté, les patients ACO avec un profil BPCO prédominant et présentant des caractéristiques d'asthmatique : une hyperréactivité bronchique, un terrain atopique, une inflammation bronchique éosinophilique. Ces patients auraient une meilleure qualité de vie que les patients ACO de profil asthmatique avec des traits de BPCO mais un taux d'hospitalisation plus important (61).

Face à l'hétérogénéité de cette population et à l'impossibilité de proposer une prise en charge unique à l'ensemble des patients ACO, Bateman et al. proposent en 2015, de réaliser une pondération de ces caractéristiques afin d'améliorer la validité du tableau GINA-GOLD pour l'identification des patients ACO. Ces pondérations devraient être fondées à partir d'études de phénotypage sur de vastes populations de maladie chronique des voies respiratoires, ces études seraient également utiles pour identifier les phénotypes d'ACO (62).

L'équipe du Pr Devouassoux a travaillé à l'élaboration de sous-groupes de patients dans la population ACO à l'aide de 9 variables (âge, sexe, IMC, âge de début des symptômes, dyspnée, nombre d'exacerbations annuelles, statut tabagique, nombre de comorbidités et VEMS post-bronchodilatateur). Elle a obtenu 4 phénotypes qui se différencient par leur sévérité et leur pronostic. La mise en évidence de ces phénotypes au sein d'une même population pourrait aboutir à la découverte de voies physiopathologiques différentes et proposer une prise en charge ciblée en fonction du phénotype (63).

## *VII. Prise en charge*

Il n'existe pas d'études thérapeutiques contrôlées contre placebo pour les patients ACO. En effet, la plupart des études thérapeutiques portant sur l'asthme exclue les patients tabagiques qui représentent tout de même 22% des asthmatiques dans les pays occidentaux (64). Et inversement, les études concernant la BPCO excluent les patients asthmatiques. Il n'y a donc pas eu jusqu'à maintenant d'étude thérapeutique prospective concernant les patients ACO. Pour le moment, les consensus d'experts recommandent l'utilisation de CSI(11) (65). Des études sont donc nécessaires pour mieux définir ces patients et leur prise en charge.

### **6. L'omalizumab**

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-immunoglobuline E (Ig-E) ; Il se fixe aux Ig-E et empêche leur fixation aux FcεRI (récepteur de haute affinité des Ig-E) situés sur les mastocytes et les basophiles. Ceci réduit la quantité d'Ig-E circulantes pouvant déclencher la chaîne de la réaction allergique (66).

Ce traitement est indiqué chez les patients ayant un asthme allergique persistant sévère non contrôlé malgré un traitement de palier 5 (traitement de fond comprenant corticoïdes inhalés à fortes doses associés à un β2 mimétique de longue durée d'action). Le caractère allergique de l'asthme doit être prouvé par un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un pneumallergène per annuel.

La première étude évaluant l'omalizumab contre placebo chez les asthmatiques sévères montrait une diminution significative du nombre d'exacerbations notamment sévères, une diminution des symptômes de l'asthme et une amélioration de la qualité de vie. Cependant il n'y avait pas d'amélioration cliniquement pertinente de la fonction

respiratoire à 28 semaines de traitement. A noter que les patients fumeurs ou ayant fumé plus de 10 PA étaient exclus de cette étude(67).

Une seconde étude en vie réelle confirme ces données et montre une diminution significative du taux d'exacerbations sévères sous omalizumab. Il existe également une diminution de la durée des hospitalisations et du taux de recours aux corticoïdes oraux en cure courte (68).

L'omalizumab a bénéficié de la mise sur le marché en France en 2005, mais c'est seulement en 2016 que les premières utilisations de l'omalizumab chez les patients ACO sont rapportées dans la littérature. Notamment, deux rapports en 2016, étudient 3 et 10 patients et montrent une diminution des marqueurs biologiques de l'inflammation et une amélioration de la symptomatologie respiratoire. Cependant ce sont des études de cas sur de petits effectifs (69,70). Depuis une analyse post-hoc de l'étude PROSPERO en 2019 (71) rapporte une amélioration de l'ACT, une diminution des exacerbations chez 50 patients ACO traités par omalizumab.

## **7. Objectif**

Devant l'absence de recommandations spécifiques, la sévérité des patients répondant aux critères ACO et l'espoir d'utilisation de biothérapies, il paraissait pertinent d'étudier l'effet de l'omalizumab chez ces patients.

Une étude princeps de recueil rétrospectif monocentrique menée en 2017 au CHU de Lille a permis de recenser 19 patients ACO parmi 159 patients traités par omalizumab pour asthme allergique sévère de 2005 à 2017. Les résultats montraient une amélioration de la dyspnée, une amélioration du contrôle de l'asthme et une diminution

du taux d'exacerbation à 12 mois de traitement. Il nous paraissait donc nécessaire de confirmer ces résultats avec une cohorte multicentrique.

## **MATERIELS ET METHODES :**

### **1. La population de l'étude**

La population sélectionnée représente l'ensemble des patients traités consécutivement par omalizumab pour un asthme allergique sévère dans les services de Pneumologie de Brest, Dijon Lille, Lyon, Strasbourg et Toulouse entre janvier 2010 et avril 2019.

### **2. Le choix des centres**

L'étude a été proposée aux centres du réseau national d'investigation clinique de l'asthme sévère (CRISALIS) qui disposent d'un registre exhaustif des patients traités par omalizumab. Les centres qui ont accepté de participer étaient :

- Service de Pneumologie, Hôpital Civil de Lyon, Hôpital de la Croix-Rousse
- Service de Pneumologie, Hôpital Universitaire de Strasbourg, Nouvel Hôpital Civil
- Service de Pneumologie, Hôpital Universitaire de Toulouse, Hôpital Larrey
- Service de Pneumologie, Centre Hospitalier Universitaire Dijon Bourgogne, Hôpital François Mitterrand
- Service de Pneumologie, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Brest, Hôpital la Cavale Blanche
- Service de Pneumologie et Immunologie Allergologie, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Hôpital Calmette

### **3. Période d'inclusion**

La date de début d'inclusion a été déterminée par la date de début des registres des patients traités, le plus récent débutant en 2010.

La date de fin d'inclusion tenait compte de la date de fin du recueil avec 12 mois de surveillance.

### **4. Le recueil des données**

Les données ont été recueillies de manière rétrospective.

L'inclusion des patients ayant les critères d'ACO a été réalisée par l'étude des dossiers médicaux papiers et informatiques des patients dans les différents centres de façon successive. Concernant les patients inclus au CHU de Lille, leurs dossiers médicaux ont été relus et la liste des patients traités par omalizumab a été actualisée, par rapport aux données de l'étude princeps pour étendre la période d'inclusion à avril 2019.

### **5. Critères d'inclusion**

Nous avons choisi d'utiliser la définition proposée par le groupe d'experts en 2016 qui nécessitait 3 critères majeurs et 1 critère mineur pour caractériser l'ACO. (27)

Critères majeurs :

- Obstruction bronchique persistante après bronchodilatateur (VEMS/CVF < 70% ou LIN) chez un patient de plus de 40 ans
- Tabagisme de plus de 10 PA ou exposition environnementale (combustion de biomasse)
- Histoire documentée d'asthme avant l'âge de 40 ans ou amélioration du VEMS de plus de 400mL après bronchodilatateur

Critères mineurs :

- Histoire documentée d'atopie ou de rhinite allergique
- Amélioration du VEMS de plus de 200mL et de plus de 12% de la valeur de base après bronchodilatateur, évaluée lors de deux consultations ou plus.
- Éosinophilie sanguine de plus de 300/mm<sup>3</sup>

## **6. Données recueillies**

### *1. Antécédents, expositions et allergies*

- Age, sexe, poids, taille, âge de début de l'asthme
- Nombre d'hospitalisations pour asthme, nombre d'hospitalisations en réanimation pour exacerbation d'asthme dans la vie du patient.
- Antécédents :
  - Pathologie cardiovasculaire : hypertension artérielle, cardiopathie ischémique, diabète, dyslipidémie, syndrome d'apnée du sommeil.
  - Pathologie ORL : rhinosinusite chronique, polypose nasale, rhinite allergique, antécédent de chirurgie ORL.
  - Syndrome d'hyperventilation
  - Reflux gastro-œsophagien
  - Ostéoporose
- Tabagisme actuel ou sevré avec estimation de la consommation moyenne et de la consommation cumulée.
- Exposition professionnelle et domestique
- Sensibilisation aux pneumallergènes prouvée par tests cutanées ou des Ig-E

spécifiques. Les prick-tests étaient considérés comme positifs, témoins d'une sensibilisation à l'allergène, s'il apparaît une papule érythémateuse supérieure à 3mm ou une papule mesurant plus de la moitié du témoin positif.

- Allergie alimentaire, médicamenteuse et dermatite atopique.
- Antécédents familiaux d'atopie

## *II. Données cliniques*

- Dyspnée : questionnaire modifié du Medical Research Council (mMRC)
  - Stade 0 : très légère : la dyspnée apparaît pour un effort intense
  - Stade 1 : légère : la dyspnée apparaît à la marche rapide en terrain plat ou en côte légère
  - Stade 2 : modérée : la dyspnée apparaît à la marche plus rapidement que pour quelqu'un de même âge sur terrain plat
  - Stade 3 : sévère : le périmètre de marche est inférieur à 100m obligeant le patient à s'arrêter après quelques minutes de marche
  - Stade 4 : très sévère : la dyspnée apparaît au repos ou au moindre effort.
- Symptômes d'asthme : score de contrôle de l'asthme (ACT) : auto-questionnaire de 5 questions cotées de 1 à 5, portant sur les symptômes des 4 dernières semaines. Le score est compris entre 5 (asthme pas du tout contrôlé) et 25 (asthme complètement contrôlé), le seuil de 20 étant retenu pour définir un contrôle des symptômes de l'asthme.
- Nombre d'exacerbations total dans l'année précédant l'introduction de l'omalizumab.

Les exacerbations d'asthme sont définies comme une augmentation progressive des symptômes pendant au moins deux jours sans retour à l'état habituel malgré un

traitement par bronchodilatateur utilisé de façon fréquente et en quantité importante. Elles nécessitent une modification du traitement de l'asthme.

Les exacerbations d'asthme sévères sont définies par une exacerbation nécessitant une hospitalisation ou une intensification/introduction d'une cure de corticothérapie systémique (72).

### *III. Données biologiques*

- Ig-E totales avant le début du traitement
- Éosinophilie sanguine
- Sérodiagnostic aspergillaire
- Ig-E spécifiques d'Aspergillus

### *IV. Données fonctionnelles*

Courbe débit volume forcée : leur réalisation suivait les recommandations ATS/ERS avec mesure du VEMS et de la CVF. Toutes les valeurs étaient exprimées en valeur absolue en millilitre et en pourcentage de la valeur théorique. Le rapport de Tiffeneau était calculé par le ratio VEMS/CVF. Pour obtenir la limite inférieure de la normale du rapport de Tiffeneau, nous avons utilisé l'équation GLI-2012 calculée en fonction du sexe, de l'âge, de la taille et de l'ethnie du patient.

### *V. Traitements*

- Omalizumab : rythme et posologie
- Corticoïdes inhalés : la dose était convertie en équivalent béclométasone dipropionate (BDP) selon le schéma suivant :

1000µg de béclométhasone dipropionate = 1000µg de budésonide = 500 µg de fluticasone = 500 µg de béclométasone dipropionate à fines particules.

- Corticoïdes oraux en équivalent prednisone selon le schéma suivant : 4mg de prednisone = 5mg de prednisolone
- Bronchodilatateurs de longue durée d'action
- Bronchodilatateurs de courte durée d'action en nébulisation
- Antileucotriènes
- Théophylline
- Macrolides au long cours

#### *VI. Evaluation des effets de l'omalizumab*

Les données suivantes ont été recueillies à 3 mois (M3) de l'initiation du traitement et à 12 mois (M12) pour les patients ayant poursuivi le traitement :

- Dyspnée selon l'échelle mMRC
- Symptômes de l'asthme avec le score ACT
- Nombre d'exacerbations, d'exacerbations sévères et nombre d'hospitalisations pour exacerbation.
- Fonction respiratoire : VEMS – CVF – rapport de Tiffeneau
- Dose de corticoïdes oraux et inhalés.

Pour les patients ayant interrompu le traitement au cours des 12 mois, il a été rapporté les raisons de l'arrêt.

### **7. Statistiques**

L'analyse statistique a été réalisée par le service de Biostatistiques du CHU de Lille.

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages.

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les changements des scores et des paramètres cliniques à 3 mois (M3) de la mesure initiale (M0), ont été évalués sur l'ensemble de la population de l'étude.

Les changements des scores et des paramètres cliniques à 12 mois (M12) de la mesure initiale (M0), ont été évalués uniquement sur la population ayant continué le traitement pendant 12 mois, en l'absence de données à 12 mois concernant les patients ayant arrêté le traitement.

Les changements des scores et des paramètres cliniques à 3 mois (M3) et 12 mois (M12) de la mesure initiale (M0), ont été estimés à l'aide d'un modèle linéaire mixte (covariance pattern). Ce modèle incluait le temps comme effet fixe et une matrice de covariance non structurée pour tenir compte de la corrélation entre les mesures répétées ; les changements à 3 mois et 12 mois ont été estimés à l'aide de contraste linéaire.

En cas de déviation à la normalité des résidus du modèle (même après l'application d'une transformation logarithmique), les différences entre M0 et M3, et les différences entre M0 et M12 ont été calculées et évaluées par le test des rangs signés de Wilcoxon.

Une comparaison a été réalisée entre les patients qui ont continué l'omalizumab jusque M12 (n = 73) et ceux qui l'ont arrêté après M3 car le traitement a été jugé inefficace (n = 21) par des tests de Mann Whitney pour les variables quantitatives et par des tests du Khi 2 pour les variables nominales.

Les patients étaient considérés comme répondeurs à M3 et M12 :

- Sur la dyspnée si les score mMRC diminuaient d'au moins 1 point par rapport à M0
- Sur les symptômes si les scores ACT augmentaient d'au moins 3 points par rapport à M0
- Sur les exacerbations si le taux annualisé à M3 (nombre d'exacerbations entre M0 et M3 multiplié par 4) et le taux à M12 diminuaient de moitié par rapport à l'année précédant le traitement
- Sur le VEMS s'il augmentait d'au moins 100 mL par rapport à M0

Aucune analyse comparative entre les centres n'a pu être réalisée en raison de trop faibles effectifs dans certains centres.

Le niveau de significativité a été fixé à 5% (test bilatéral). Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

## **8. Aspect réglementaire**

Les données médicales étaient anonymisées pour leur traitement.

Le recueil des données à caractère personnel a été déclaré et enregistré par l'Institut National des Données de Santé (INDS) et la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Les patients ont été informés des mentions légales d'utilisation de leurs données médicales à des fins de recherches, par des notes en bas de courrier ou dans le livret d'accueil ou par des lettres d'information et de non opposition, selon les centres.

## RESULTATS

### 1. Caractéristiques cliniques de la population

Parmi les 701 patients traités par omalizumab entre 2010 et 2019, 123 patients répondaient aux critères ACO, soit 17 % de la population.

Les données de 22 patients ACO n'ont pas été recueillies par manque de données à M0. La population de l'étude se composait de 101 patients.

	Lyon	Strasbourg	Toulouse	Dijon	Brest	Lille
Patients traités par omalizumab, n	124	171	141	54	21	190
ACO, n (%)	18 (14)	49 (29)	15 (11)	15 (28)	4 (19)	22 (12)
Patients inclus, n	16	29	15	15	4	22

**Tableau 1** : Effectifs des patients traités par omalizumab dans les différents centres. Les résultats sont exprimés en effectif (pourcentage).

La population ACO était composée de 59% d'hommes et 41% de femmes. L'âge médian était de 58 ans [52;65].

L'âge médian au diagnostic d'asthme était de 20 ans [15;34]. 71% des patients avaient déjà été hospitalisés au moins une fois dans leur vie pour leur asthme, avec un nombre d'hospitalisation de 2 [0;6] par patient. 24% des patients avaient également nécessité un séjour en réanimation pour la prise en charge d'une exacerbation d'asthme grave. 77% des patients avaient déjà été hospitalisés pour leur asthme à Lille contre 44% de patients à Lyon.

Age au diagnostic d'asthme, année [IQ]	20	[15;34]
Antécédent d'hospitalisation pour asthme, n (%)	71	(71%)
Nombre d'hospitalisations pour asthme, médiane [IQ]	2	[0;6]
Antécédent d'hospitalisation en réanimation pour Asthme, n (%)	24	(24%)
1 hospitalisation en réanimation, n (%)	11	(11%)
2 hospitalisations en réanimation, n (%)	5	(5%)
3 hospitalisations en réanimation, n (%)	4	(4%)
≥ 4 hospitalisations en réanimation, n (%)	4	(4%)

**Tableau 2** : Antécédents d'hospitalisation chez les patients ACO traités par omalizumab (n=101). Les résultats sont exprimés en médiane [interquartile] ou en effectif (pourcentage).

	Lyon	Strasbourg	Toulouse	Dijon	Brest	Lille
antécédent d'hospitalisation pour asthme, n (%)	7 (44)	23 (79)	12 (80)	10(67)	2(50)	17(77)
antécédent d'hospitalisation en réanimation pour asthme, n (%)	1 (6)	7 (24)	4 (27)	3(20)	1(25)	8(36)

**Tableau 3** : Nombre des patients ACO traités par omalizumab (Lyon n=16 ; Strasbourg n=29 ; Toulouse n=15 ; Dijon n=15 ; Best n=4 ; Lille n=22) hospitalisés pour exacerbation d'asthme selon les villes. Les résultats sont exprimés en effectif (pourcentage).

La sensibilisation aux pneumallergènes était prédominante aux acariens, aux pollens et aux phanères d'animaux.

Les patients avaient une histoire familiale atopique dans 61% des cas.

Le taux médian d'Ig-E totales était de 251 kUI/L [136;665] et le taux d'éosinophiles circulant était de 370 é/mm<sup>3</sup> [162;673]

Sensibilisation Acariens, n (%)	58	(59%)
Sensibilisation Blatte, n (%)	11	(11%)
Sensibilisation Moisissure, n (%)	18	(18%)
Sensibilisation Animaux, n (%)	44	(44%)
Sensibilisation Pollens, n (%)	32	(41%)
Dermatite Atopique, n (%)	8	(8%)
Allergie Alimentaire, n (%)	7	(7%)
Allergie Médicamenteuse, n (%)	22	(22%)
1 Antécédent Familial D'asthme, n (%)	35	(35%)
2 Antécédents Familiaux D'asthme n (%)	26	(26%)
Ig-E Totales, kUi/L [IQ]	251	[136;665]
Eosinophilie Sanguine, /mm <sup>3</sup> [IQ]	370	[162;673]

**Tableau 4** : Caractéristiques allergiques des patients ACO traités par omalizumab (n=101). Les résultats sont exprimés en médiane [interquartile] ou en effectif (pourcentage).

Le tabagisme était sévère dans 66 % des cas, avec une consommation médiane de 20 PA [15;30].

L'exposition à d'autres aérocontaminants était de 19% en milieu professionnel, et 29% en milieu domestique.

En ce qui concerne les comorbidités et les facteurs aggravants, les plus représentés étaient le surpoids avec IMC médian à 27 kg/m<sup>2</sup> [24;31] puis le reflux gastro-œsophagien, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, la rhinosinusite chronique et le diabète.

La présence d'une aspergillose broncho-pulmonaire n'était pas fréquente, le sérodiagnostic aspergillaire était positif dans 6 % des cas, et 16 patients (16%) avaient des immunoglobulines E spécifiques d'aspergillus.

Tabagisme sévère, n (%)	66	(66%)
cumul du tabagisme, PA [IQ]	20	[15;30]
poids, kg [IQ]	74	[67;91]
IMC, kg/m <sup>2</sup> [IQ]	27	[24;31]
RGO, n (%)	35	(35%)
HTA, n (%)	30	(30%)
dyslipidémie, n (%)	29	(29%)
diabète, n (%)	22	(22%)
SAS, n (%)	16	(16%)
cardiopathie ischémique, n(%)	9	(9%)
ostéoporose, n (%)	8	(8%)
SHV, n (%)	1	(1%)
rhinite chronique, n (%)	25	(25%)
rhinite allergique, n (%)	23	(23%)
chirurgie ORL, n (%)	19	(19%)
polypose nasosinusienne, n (%)	19	(19%)

**Tableau 5** : Facteurs aggravants et comorbidités des patients ACO traités par omalizumab (n=101). Les résultats sont exprimés en médiane [interquartile] ou en effectif (pourcentage).

Le traitement de fond des patients, comportait des corticoïdes inhalés pour l'ensemble des patients (100%) et une corticothérapie orale pour 30% d'entre eux. La plupart des patients (68%) avait des  $\beta_2$  de longue durée d'action et 56% des patients avaient une consommation quotidienne de bronchodilatateurs de courte durée d'action.

38 patients (38%) étaient traités par montelukast, 36 patients (36%) par tiotropium, 4 patients (4%) par macrolides, 7 patients (7%) étaient au stade l'insuffisance respiratoire chronique nécessitant une oxygénothérapie au long court.

L'omalizumab est initié à une posologie médiane de 450 mg [300;1200] par mois.

## **2. Evaluation avant omalizumab**

Avant l'introduction de l'omalizumab, la dyspnée sur l'échelle mMRC était cotée à 2,6  $\pm$  1 sur 4 en moyenne. L'ACT médian était à 12 [9;16], témoignant d'un asthme non contrôlé.

Dans l'année précédant l'instauration du traitement, le nombre médian d'exacerbations était de 6 [4;12] et 43% des patients avaient été hospitalisés au moins une fois pour exacerbation.

Sur le plan fonctionnel, le VEMS médian était mesuré à 1805 mL [1295;2305] soit 63% [46;76] de la valeur théorique, avec une CVF médiane mesurée à 2920 mL [2300;3790] soit 85% [71;101] de la valeur théorique. Le rapport de Tiffeneau était de 61 % [52;69].

La posologie médiane de corticoïdes inhalés était de 1600  $\mu$ g/j [800;2000] en équivalent béclométhasone.

La posologie médiane de corticoïdes systémiques était de 0 mg [0;8] sur l'ensemble de la population et 20 mg [20;40] pour les 30 patients corticodépendants.

### **3. Evaluation à 3 mois d'omalizumab : comparaison entre M0 et M3**

100 patients sur 101 ont bénéficié du traitement par omalizumab pendant au moins 3 mois. Un patient a interrompu son traitement après la première injection pour intolérance.

#### *I. Les symptômes*

Concernant la dyspnée, on observait une amélioration significative du score mMRC, de  $2,6 \pm 1$  à M0 à  $2,1 \pm 1$  à M3, soit une diminution de 0,5 points [- 0,7;- 0,3].

De même, le score ACT global s'améliorait significativement de 12 [9;16] à 15 [12;21] soit une différence de 3,6 points [2,6;4,5].

L'amélioration du score ACT concernait les questions portant sur la dyspnée, sur le retentissement des symptômes sur les activités et sur la perception du contrôle de l'asthme, avec une augmentation médiane de 1 point [0;2] à chacune de ces questions.

#### *II. Les exacerbations*

Sur les 3 premiers mois de traitement, le taux d'exacerbation était de  $0,9 \pm 1,4$  par patient.

Au cours des 3 premiers mois de traitement, 47 patients (47%) ont présenté au moins une exacerbation d'asthme, dont 32 patients (32%) une exacerbation sévère et 15 patients (15%) ont été hospitalisés pour leur asthme dont au moins 4 (4%) en réanimation.

<b>Exacerbations</b>		
exacerbations, n (%)	47	(47%)
exacerbations sévères, n (%)	32	(32%)
<b>Hospitalisations</b>		
Hospitalisation conventionnelle, n (%)	15	(15%)
Hospitalisation en réanimation, n (%)	4	(4%)

**Tableau 6** : Effectif des patients selon le nombre d'exacerbations et d'exacerbations sévères et d'hospitalisations en secteur conventionnel ou en réanimation entre M0-M3. Les résultats sont exprimés en effectif (pourcentage) (n=100)

### *III. Les paramètres fonctionnels*

L'analyse comparative ne retrouvait pas de différence significative sur les paramètres fonctionnels.

Le VEMS et la CVF ne s'amélioraient pas. Le rapport de Tiffeneau était calculé à 62% [53;71], sans différence par rapport à M0.

### *IV. Le traitement de fond*

23% des patients étaient corticodépendants à M3 avec une posologie médiane de 15mg [0;20]. Parmi les patients corticodépendants à l'initiation de l'omalizumab : 8 patients arrêtent ; 12 patients ont eu une diminution de leur posologie ; 5 sont restés à la même posologie ; 4 patients ont eu une augmentation de leur posologie. 1 patient a bénéficié de l'instauration de corticoïde.

Il n'y avait pas de modification de la dose de corticothérapie inhalée.

## **4. Réponse au traitement à M3**

73 patients (72%) ont poursuivi le traitement pendant 1 an, 27 patients ont interrompu le traitement entre le 3<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> mois de traitement :

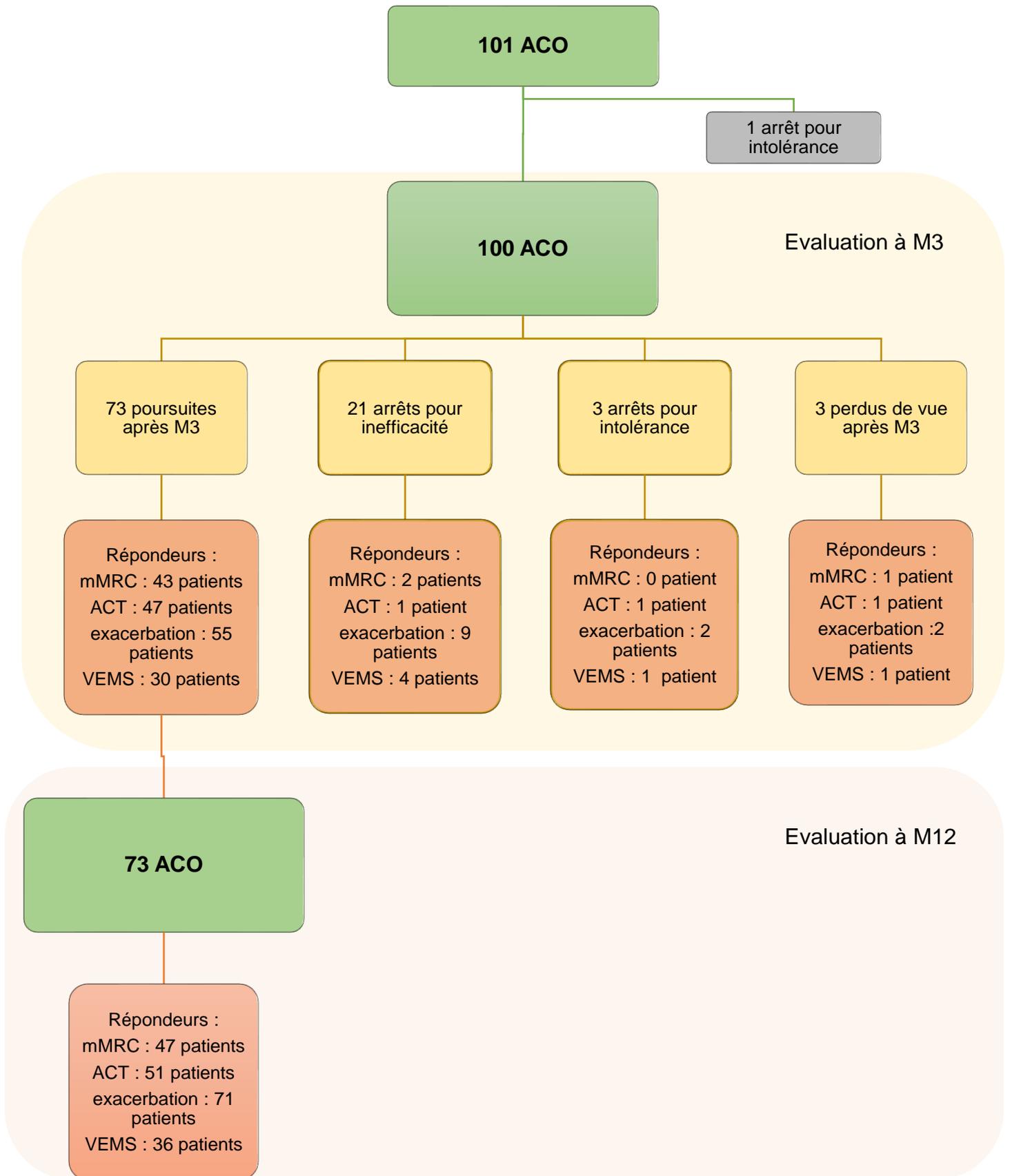
- 21 arrêts pour inefficacité (jugée sur la dyspnée ou le nombre d'exacerbations)
- 3 arrêts pour intolérance (céphalée – asthénie)
- 3 patients ont été perdus de vue.

Après 3 mois de traitement, 89 % des patients sont considérés comme répondeurs sur au moins un des critères que nous avons évalués : la dyspnée, le contrôle de l'asthme, le taux d'exacerbation ou la fonction respiratoire.

Et parmi les 73 patients qui ont poursuivi le traitement 99% sont répondeurs sur au moins 1 critère et 26% sur les 4 critères.

	<b>M3</b>	<b>M12</b>
Patients répondeurs		
0 critère, n (%)	11 (11%)	1 (1%)
1 critère, n (%)	24 (24%)	6 (8%)
2 critères, n (%)	29 (29%)	19 (26%)
3 critères, n (%)	26 (26%)	28 (39%)
4 critères, n (%)	10 (10%)	19 (26%)

**Tableau 7** : Effectif de patients répondeurs selon le nombre de critères à M3 (n=100) et à M12 (n=73) Les résultats sont exprimés en effectif (pourcentage).



**Figure 1** : Flow chart de la population de patients

## 5. Comparaison des patients entre ceux ayant poursuivi le traitement et ceux l'ayant arrêté pour inefficacité

Ceux qui ont poursuivi le traitement au delà de 3 mois sont plus jeunes et plus minces que ceux qui ont arrêté.

Il n'y a pas de différence de genre, dans leurs caractéristiques d'asthme, dans la prévalence de leurs comorbidités et l'intensité de leur tabagisme.

A M3, chez les patients qui ont continué l'omalizumab, le score mMRC est inférieur, le score ACT supérieur et le nombre d'exacerbations inférieur aux patients qui ont arrêté l'omalizumab.

	<b>poursuite jusque M12 (n = 73)</b>	<b>arrêt pour inefficacité après M3 (n = 21)</b>	<b>p</b>
Age, an [IQ]	57 [51; 65]	62 [60; 67]	0,003
Hommes, %	56%	71%	ns
IMC, kg/m <sup>2</sup> [IQ]	26 [24; 30]	30 [25;31]	0,02
mMRC à M0, [IQ]	3 [2;3]	3 [2;3]	ns
mMRC à M3, [IQ]	2 [1;3]	3 [2; 3,5]	<0,001
Delta mMRC M0-M3, [IQ]	-1 [-1;0]	0 [0;0]	0,03
ACT à M0, [IQ]	12 [9;16,3]	12 [7,5; 16]	ns
ACT à M3, [IQ]	16,5 [14;22]	10,5 [7;14]	0,004
Delta ACT M0-M3, [IQ]	5 [0;8]	0 [-2;0]	<0,001
Exacerbations dans l'année précédente, [IQ]	6 [4;12]	10 [4;12]	ns
Exacerbations de M0 à M3, [IQ]	0 [0;1]	2 [2;3]	0,001
Exacerbations sévères de M0 à M3, [IQ]	0 [0;1]	2 [2;3]	0,003
Patients avec exacerbations de M0 à M3, %	41%	67%	0,038
VEMS à M0 (%théo), [IQ]	65 [47;75,5]	54 [45;75]	ns
VEMS à M3 (% théo), [IQ]	65,5 [53; 80]	57 [48;74]	ns
Delta VEMS M0-M3, mL [IQ]	-40 [-330; 300]	-60 [-340;30]	ns
Dose de prednisone à M0	0 [0;5]	0[0;20]	ns
Dose de prednisone à M3	0 [0;0]	0 [0;17,5]	ns
Dose CSI à M0	1600 [800;2000]	1600 [1600;4000]	ns
Dose CSI à M3	1600 [800;2000]	2000 [800;2000]	ns

**Tableau 8** : Comparaison des caractéristiques à M0 et M3 des patients ayant poursuivi ou arrêté pour inefficacité. Les résultats sont exprimés en médiane [interquartile] ou pourcentage

## 6. Évaluation à 12 mois de traitement : comparaison entre M0- M12

73 patients sur 101 ont poursuivi le traitement par omalizumab pour une durée de 12 mois.

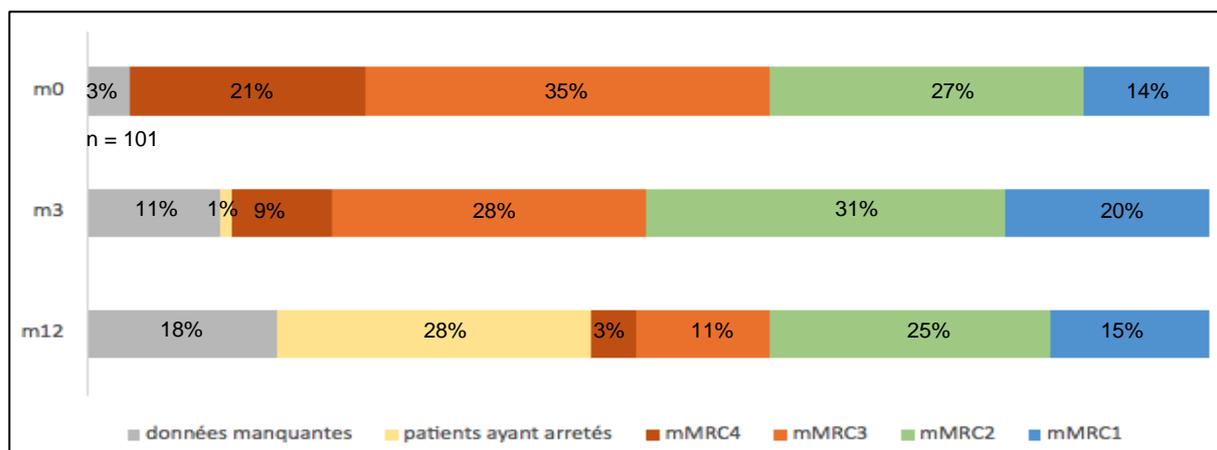
### I. Les symptômes

Chez les patients qui ont continué le traitement, le score mMRC s'améliorait de 0,9 point [-1,1;-0,7] ; il passait de  $2,6 \pm 1$  à M0 à  $1,7 \pm 1,1$  à M12.

Le score ACT s'améliorait de 12 [9;16] à M0 à 18 [14;23] à M12 soit une différence de 5,6 points [4,5;6,6], 37% des patients avaient un ACT supérieur ou égal à 20.

	mMRC M0	mMRC M12	p
Global	$2,6 \pm 1$	$1,7 \pm 1,1$	<0,001
Lyon	$2,1 \pm 0,9$	$1,3 \pm 1,1$	
Strasbourg	$3,0 \pm 0,8$	$1,9 \pm 1$	
Toulouse	$2,8 \pm 0,6$	$1,7 \pm 0,9$	
Dijon	$2,6 \pm 1,2$	$1,5 \pm 1,2$	
Brest	$2,3 \pm 1$	$1,8 \pm 0,5$	
Lille	$2,5 \pm 1,3$	$1,8 \pm 1,6$	

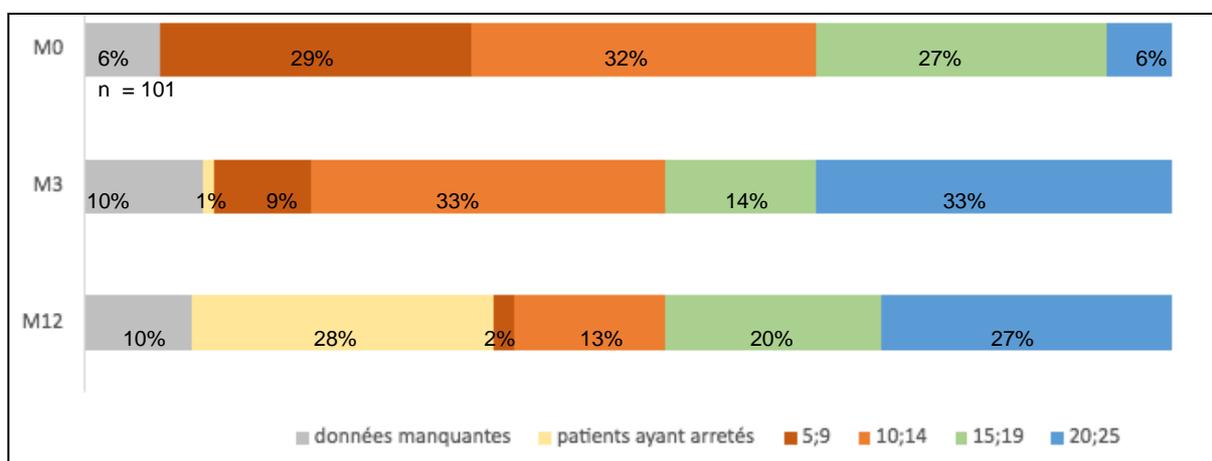
**Tableau 9** : Comparaison du score de dyspnée mMRC à M0 et M12 de façon globale et étude descriptive ville par ville. Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart-type.



**Figure 2** : Effectifs des patients selon leur score mMRC à M0, M3 et M12, exprimés en pourcentage de la population globale (n= 101)

	M0	M12	P
ACT global	<b>12 [9;16]</b>	18 [14;23]	<0,001
Retentissement sur les activités quotidiennes	2 [2;3]	3 [3;5]	
Dyspnée	2 [1;3]	4 [3;4]	
Symptômes nocturnes	3 [2;4]	4,5 [3;5]	
Consommation de BDCA	2 [1;4]	4 [2;5]	
Perception du contrôle de l'asthme	3 [2;3]	4 [3;5]	

**Tableau 10** : Comparaison du score ACT entre M0 et M12 (n = 73). Les résultats sont exprimés en médiane [interquartile]. BDCA : bronchodilatateur de courte durée d'action



**Figure 3** : Effectifs des patients selon leur score ACT à M0, M3 et M12, exprimés en pourcentage de la population globale (n=101)

## II. Les exacerbations

Entre le 3<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> mois de traitement, parmi les 73 patients qui ont poursuivi le traitement, 41 patients (56%) ont présenté au moins une exacerbation, dont 34 patients (47%) ont présenté au moins une exacerbation sévère, 15 patients (21%) ont été hospitalisés dont 4 patients (5%) en réanimation.

Le nombre médian d'exacerbations annuelles avant traitement était de 6 [4;10] contre 1 [0;2] exacerbation au cours de l'année de traitement par omalizumab, soit une

diminution significative de 5 [-8;-3] exacerbations par an sous traitement par omalizumab. 49% des patients n'ont présenté aucune exacerbation sévère pendant l'année de traitement. Le nombre d'hospitalisations pour exacerbation d'asthme au cours de l'année semble diminuer mais le nombre d'hospitalisations par an par patient dans l'année précédente est trop faible pour étudier une différence statistique.

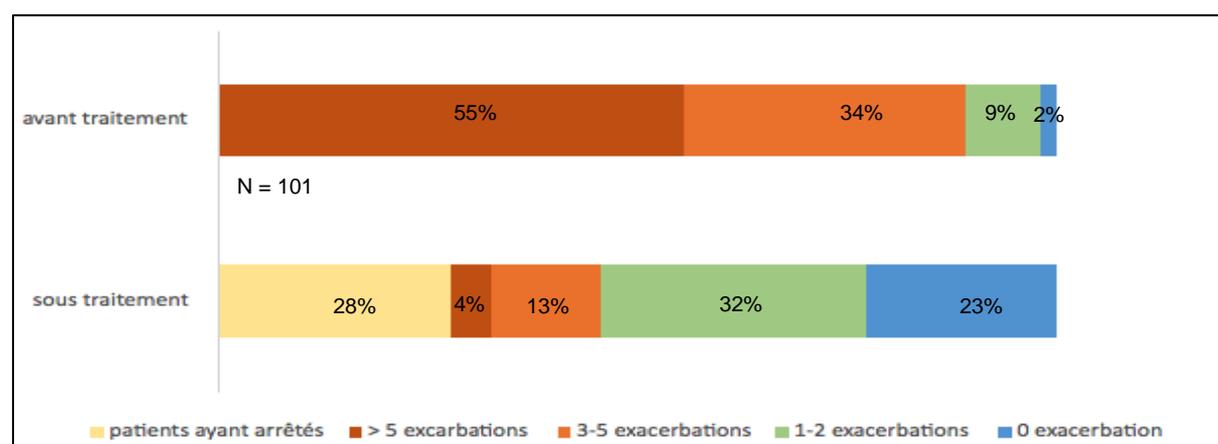
<b>Exacerbations</b>		
Nombre total exacerbations, n (%)	41	(56%)
Nombre d'exacerbations sévères, n (%)	34	(47%)
<b>Hospitalisations</b>		
Hospitalisations conventionnelles, n (%)	15	(21%)
Hospitalisations en réanimation , n (%)	4	(5%)

**Tableau 11** : Fréquence des patients selon le nombre total d'exacerbations et d'exacerbations sévères ou d'hospitalisations en secteur conventionnel ou en réanimation entre M3-M12 chez les patients ACO ayant poursuivi l'omalizumab jusqu' M12 Les résultats sont exprimés en effectif (pourcentage) (n=73).

	<b>Année précédant omalizumab</b>	<b>Après 1 an d'omalizumab</b>	<b>p</b>
exacerbations / an [IC]	<b>6 [4;10]</b>	1 [0;2]	<0,001
nombres patients hospitalisés, n (%)	29 (39%)	18 (25%)	

**Tableau 12** : Nombre d'exacerbations par an par patient l'année précédant l'instauration du traitement et après 1 an de traitement par omalizumab. Les résultats sont exprimés en médiane [interquartile] (n=73).

Fréquence des patients hospitalisés l'année précédant l'instauration du traitement et après 1 an de traitement par omalizumab. Les résultats sont exprimés en effectif (pourcentage) (n=73).



**Figure 4** : Effectifs des patients selon leur nombre d'exacerbations dans l'année précédant le traitement et après 1 an de traitement par omalizumab, exprimés en pourcentage de la population globale (n=101)

### III. Les paramètres fonctionnels

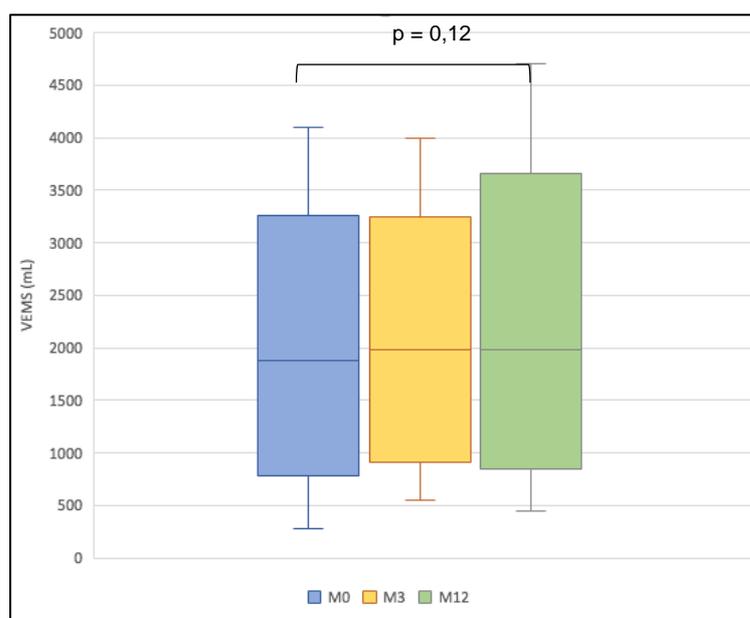
De la même manière qu'au 3<sup>ème</sup> mois de traitement, il n'était pas mis en évidence de retentissement significatif sur les paramètres fonctionnels à 12 mois de traitement.

Le VEMS ne s'améliorait pas, avec une différence de 100 mL [-8;208], soit de 3% [-0,1;6,9] de la valeur de base.

La CVF ne s'améliorait pas : - 8 mL [-158;141] soit de 0 % de la valeur de base [-3 ; 4]. Le rapport de Tiffeneau était calculé à 62 % [52;70], sans différence par rapport à M0 : 1% [-1 ; 4].

	M0	M12	Différence	p
VEMS, mL	<b>1855 [1290;2405 ]</b>	1840[1240;2610]	+100 [-8;208]	0,12
VEMS, %	<b>65 [45;75 ]</b>	68 [62;80]	+3 [0;7]	0,04
CVF, mL	<b>3110 [2280;3790]</b>	3230 [2170;3950]	- 8 mL [-159;141]	0,76
CVF, %	<b>88 [71;102]</b>	91 [73;97]	0 [-3;4]	0,93
VEMS/CVF, %	<b>61 [52;67]</b>	62 [52;70]	+1 [-1;4]	0,18

**Tableau 13** : Comparaison du VEMS, de la CVF et du rapport de Tiffeneau à M0 et M12 (n=73) les résultats sont exprimés par la différence médiane [interquartile] avec M0 comme valeur de référence



**Figure 5** : VEMS (mL) à M0, M3 et M12 de l'introduction d'un traitement par omalizumab chez les patients ACO ayant poursuivi les traitements jusque M12 (n= 73)

#### IV. Le traitement de fond

19% des patients restaient corticodépendants après 1 an de traitement avec une posologie médiane de 5mg [0;15].

Il n'y avait pas de modification de la dose de corticoïdes inhalés.

**Tableau 14** : Evaluation de la corticothérapie systémique en équivalent prednisone à M0 et M12 (n=73) les résultats sont exprimés en effectif (pourcentage) et en médiane [interquartile].

	<b>M0</b>	<b>M12</b>
Patients corticodépendants , n(%)	20 (27%)	14 (19%)
Dose de prednisone, mg [IQ]	20 [5;23]	5 [0;15]
<b>Variation de la posologie</b>		
Arrêt, n (%)		8 (11%)
Diminution, n (%)		8 (11%)
Stable, n (%)		3 (4%)
Augmentation n (%)		1 (2%)
Instauration n (%)		2 (3%)

## DISCUSSION

Notre étude a permis d'évaluer 101 patients ACO parmi 701 asthmatiques sévères ayant bénéficié d'omalizumab dans différents centres (Lyon, Strasbourg, Toulouse, Dijon, Brest et Lille) entre 2010 et 2019, ce qui représente le plus grand effectif de patients ACO sous omalizumab.

Après 3 mois de traitement, nous observons une amélioration de la dyspnée et du contrôle des symptômes de l'asthme.

28 patients ont arrêté le traitement avant 1 an de traitement, principalement en raison d'une inefficacité.

Pour les 73 patients (72%) qui ont continué l'omalizumab pendant au moins un an nous observons :

- Une amélioration de la dyspnée avec un score mMRC qui passe de  $2,6 \pm 1,0$  à  $1,7 \pm 1,1$  ( $p < 0,001$ ) soit une amélioration de  $0,9$   $[-1,1;-0,7]$  mais non cliniquement pertinente (MCID mMRC : 1 point)
- Une amélioration du contrôle de l'asthme avec un score ACT qui passe de  $12$   $[9;16]$  à  $18$   $[14;23]$  sur  $25$  ( $p < 0,001$ ) soit une différence de  $5,6$  points  $[4,5;6,6]$ . Cette amélioration est cliniquement pertinente (MCID de l'ACT : 3 points.
- Une diminution du taux d'exacerbation qui passe de  $6$   $[4;10]$  dans l'année précédant la mise en place du traitement à  $1$   $[0;2]$  pendant l'année sous omalizumab ( $p < 0,001$ ) soit une diminution de  $5$  exacerbations  $[-8;-3]$ .

En revanche nous n'observons pas de modification de la fonction respiratoire, de la dose de corticoïdes inhalés et de corticothérapie systémique de ces patients.

## **1. La prévalence des patients ACO**

Dans notre population d'asthmatiques sévères traités par omalizumab, les ACO représentent 17% des patients. Dans la littérature, les ACO semblent également nombreux parmi les patients asthmatiques. Une analyse poolée de 19 études estime la prévalence d'ACO à 26,5% parmi les patients asthmatiques. Cependant, les prévalences varient de 5,2 à 51,5 % selon les études, ce qui reflète des populations et des critères d'ACO très hétérogènes(73) .

Lee et al. ont étudié une population de 114 patients ACO (antécédent de tabagisme ou d'un trouble ventilatoire obstructif fixé) à partir d'un registre multicentrique d'asthmatiques sévères (KoSAR) entre 2010 et 2016, ils retrouvent une prévalence proche de la nôtre (23,7%) (74).

## **2. Caractéristiques démographiques**

Dans notre population d'ACO, issue d'une population d'asthmatiques sévères, la proportion d'hommes (59%) est plus importante que celle des femmes ce qui est comparable aux populations d'ACO issues d'asthmatiques sévères décrites dans la littérature (74). Globalement les patients ACO sont plus souvent des hommes (entre 50 et 80 % d'hommes selon les études) que les patients asthmatiques seuls (environ 30% d'hommes) (67,74,75) et moins souvent que les patients BPCO seuls (environs 60 à 80%) (76,77). On note, de même, que la représentation masculine est plus importante chez les patients ACO étudiés à partir de registres de patients BPCO, que chez les patients ACO étudiés à partir de registres de patients asthmatiques.

Nos patients sont plus âgés à l'initiation du traitement (58 ans [52;65]) que les asthmatiques sévère seuls (44±13 ans) (67,71).

Ils présentent des caractéristiques allergiques en moins grande proportion que les patients asthmatiques sévères sous omalizumab (78) : chez nos patients ACO, 23% ont une rhinite allergique, 59 % des patients ont une sensibilisation aux acariens, 30 % ont une allergie médicamenteuse ou alimentaire associée et 61% des patients ont un terrain atopique familial. Cependant, le taux d'IgE total (251 kUi/L [136;665]) et l'éosinophilie sanguine ( $370 /\text{mm}^3$  [162;673]) mesurés dans notre population sont semblables à ce qui est observé chez les patients sous omalizumab (67,78).

Le tabagisme est estimé à une consommation cumulée moyenne de 20PA [15;30].

En ce qui concerne les comorbidités et les facteurs aggravants, les plus représentés sont le surpoids ( $27 \text{ kg/m}^2$ [24;31]), puis le reflux gastro-œsophagien (35%) et l'hypertension artérielle (30%). Ces comorbidités sont significativement plus fréquentes chez les patients asthmatiques sévères ACO que chez les asthmatiques sévères non ACO dans l'étude de Lee et al. (74,75). Les patients ACO présentent un terrain cardiovasculaire plus proche des patients BPCO (77).

L'ensemble de nos patients est traité par corticothérapie inhalée à forte dose ( $1600\mu\text{g/j}$  [800;2000] d'équivalent béclométhasone), 30% ont une corticothérapie orale, 68% ont une association à un  $\beta_2$  longue durée d'action, 38% sont sous antileucotriènes. Les traitements à visée respiratoire des patients ACO de l'étude sont globalement comparables à ceux des asthmatiques sévères traités par omalizumab (67). Lee and al. n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les traitements de fond des patients asthmatiques sévères et ceux des patients ACO (74).

### 3. Evaluation sous traitement par omalizumab

Sous traitement par omalizumab, nous avons recueilli l'évolution de la dyspnée, du contrôle de l'asthme, du taux d'exacerbations et de la fonction respiratoire. Nous avons également suivi la posologie des traitements par corticoïdes oraux et inhalés.

#### *I. La dyspnée*

Les patients de cette étude rapportent une dyspnée en moyenne sévère, survenant lors de la marche en terrain plat (mMRC  $2,6 \pm 1$ ). En population générale, 40 % des patients ACO déclarent une dyspnée mMRC  $\geq 3$  (28).

La dyspnée d'effort fait rarement partie des critères de jugement des différentes études évaluant l'efficacité de l'omalizumab. La fréquence de survenue de la dyspnée est intégrée dans le score ACT (question 2).

A 3 mois de traitement, la dyspnée s'améliore avec un score mMRC qui passe de  $2,6 \pm 1$  à  $2,1 \pm 1$ , soit une diminution de 0,5 points [-0,7;-0,3]. A 12 mois de traitement, chez les 73 patients ayant poursuivi l'omalizumab, nous observons une amélioration du mMRC de  $2,6 \pm 1,0$  à  $1,7 \pm 1,1$  soit une diminution de 0,9 point [-1,0;-0,6] et 64 % des patients ont une amélioration du score mMRC d'au moins 1 point. L'amélioration médiane de moins de 1 point n'est pas cliniquement pertinente mais on sait que la classification mMRC n'est pas une échelle très sensible de la dyspnée et que le seuil de modification de 1 point est rarement observé.

#### *II. Les symptômes d'asthme*

Les patients ACO issus de cette population d'asthmatiques sévères présentent un mauvais contrôle des symptômes d'asthme avec un ACT très bas (12 [9;16]).

Le contrôle de l'asthme est plus bas que chez les patients asthmatiques habituellement traités par omalizumab. Une étude rétrospective de vie réelle menée en 2006 en Espagne rapporte un ACT à  $14,3 \pm 4,7$  avant l'initiation du traitement (79).

Ce moindre contrôle des symptômes de l'asthme est possiblement lié à la BPCO associée. Une analyse post-hoc a recherché des patients ACO parmi les patients asthmatiques sévères traités par omalizumab inclus dans une étude observationnelle en vie réelle (PROSPERO). Parmi les 713 patients avec des données suffisantes, 50 patients répondent aux critères d'ACO (VEMS/CVF  $< 0,7$  et tabagisme  $> 10$  PA). Chez ces patients ACO, le score ACT est de  $11,6 \pm 4,6$  avant instauration de l'omalizumab, ce qui est plus bas que chez les patients non ACO de cette étude ( $13,9 \pm 4,9$ ) (71).

Chez nos patients, le score ACT s'améliore à 3 mois de traitement par omalizumab, de 12 [9;16] à 15 [12;21] soit une différence de 3,6 points [2,6;4,5], reflétant un meilleur contrôle des symptômes de l'asthme. A 12 mois de traitement, pour les patients qui continuent le traitement, le score ACT passe à 18 [14;23], soit une amélioration de 47%. 70% de ces patients augmentent leur score ACT d'au moins 3 points et 37 % ont un asthme contrôlé (ACT  $\geq 20$ ).

L'amélioration du contrôle de l'asthme est comparable à ce qui est observée dans les populations d'asthmatiques sévères seuls. En 2015, une revue systématique de la littérature sur l'efficacité de l'omalizumab chez 4117 patients asthmatiques sévères à modérés observe que seulement 10 études sur 24 analysent un score de contrôle des symptômes d'asthme (7 utilisant le score ACT et 3 le score ACQ). Le score ACT s'améliore jusqu'à 47 % sur 1 an selon les études (80).

Dans l'analyse post hoc de PROSPERO, 62,5% des patients ACO [48,8;76,2] améliorent leur score ACT d'au moins 3 points à 48 semaines de traitement, sans différence par rapport aux patients non ACO (71).

Seulement 27 de nos patients ont des symptômes complètement contrôlés ( $ACT \geq 20$ ) à 12 mois de traitement, alors que l'étude espagnole en vie réelle chez les patients asthmatiques observe que 41.3% des patients ont un asthme complètement contrôlé à 1 an (79).

La difficulté à obtenir un contrôle des symptômes chez nos patients est potentiellement liée au tabagisme qui est actif chez 34 % de nos patients. En effet, le tabac est un facteur majeur de la perte de contrôle de l'asthme (52).

De plus, la présence d'un trouble ventilatoire obstructif fixé à l'initiation de l'omalizumab est considérée comme un facteur de moins bonne réponse à l'omalizumab. Une étude menée en France entre 2011 et 2014 sur 263 asthmatiques sévères observe que les patients non répondeurs à l'omalizumab, présentent un VEMS en base plus bas que les patients répondeurs ( $59 \pm 20$  % vs  $67 \pm 20$  %) (81).

Finalement, les comorbidités plus importantes chez nos patients ACO par rapport aux asthmatiques seuls pourraient expliquer une moins bonne amélioration de l'ACT. En effet, Novelli et al. rapportent un moins bon contrôle de l'asthme sous omalizumab chez les patients asthmatiques sévères ayant des comorbidités à la différence de ceux qui n'en n'ont pas. Ces comorbidités ont un rôle de facteurs aggravants et génèrent des symptômes d'asthme si elles ne sont pas prises en charge (78).

### *III. Exacerbations et hospitalisations*

Dans notre population, les exacerbations sont très fréquentes avant traitement : 6 [4;12] par an par patient. Ce taux élevé est à nuancer car nous avons recueilli l'ensemble des exacerbations, sans pouvoir distinguer les exacerbations sévères. Néanmoins, 43% des patients ont été hospitalisés dans l'année précédant le traitement.

Dans l'étude INNOVATE, évaluant l'efficacité de l'omalizumab chez des asthmatiques non fumeurs, le taux annuel d'exacerbations sévères avant la mise en place du traitement est de  $2,6 \pm 1,5$  par an dans le groupe traitement (67). L'étude en vie réelle de Vennera et al. estime un taux annuel d'exacerbations sévères avant traitement de  $3,6 \pm 3,6$  exacerbations par an chez les asthmatiques sévères (79).

Lee et al. observent une proportion plus importante de patients présentant des exacerbations sévères dans le groupe ACO par rapport aux asthmatiques sévères seuls (74) ce qui peut s'expliquer par la présence des facteurs de risque d'exacerbation plus fréquents chez les patients ACO : tabagisme, comorbidités, moins bon contrôle de l'asthme et une altération de la fonction respiratoire (59).

Le nombre d'exacerbations diminue nettement chez les 73 patients ACO qui ont bénéficié du traitement par omalizumab pour une durée d'au moins 12 mois. Ce nombre passe de 6 [4;10] à 1 [0;2] par an et par patient pendant l'année de traitement. 36 patients n'ont aucune exacerbation sévère pendant l'année de traitement. Le nombre de patients hospitalisés pour leur asthme diminue : 39% des 73 patients ont été hospitalisés avant le traitement contre 25% dont 8% en réanimation pendant l'année de traitement.

Dans l'asthme sévère allergique, l'omalizumab diminue environ les exacerbations sévères par 2 (67); environ 50% des patients ne présentent plus d'exacerbation sévère sous traitement et le nombre de patients hospitalisés par an diminue de 45,7% à 6,5% (78).

Des résultats similaires sont retrouvés dans l'étude rétrospective sur les patients ACO traités par omalizumab avec une diminution des exacerbations sévères de  $3,5 \pm 3,4$  à  $1,0 \pm 1,3$  sans différence par rapport à la diminution observée chez les patients asthmatiques non ACO (71).

#### *IV. Fonction respiratoire*

Le VEMS médian est mesuré à 63% de la valeur théorique, ce qui est plus bas que chez les patients asthmatiques sévères traités par omalizumab ( $74,6\% \pm 20,5$  de la valeur théorique) (79).

Le VEMS se modifie de 100 mL [-8;208] sans différence significative par rapport à la valeur de base, il passe de 65 % [45;75] de la valeur théorique à 68 % [62;80] de la valeur théorique, les autres paramètres fonctionnels ne s'améliorent pas sous traitement par omalizumab.

Dans les études évaluant l'omalizumab dans l'asthme sévère, en critère secondaire, une amélioration significative mais non cliniquement pertinente du VEMS est retrouvée : amélioration de 190 mL sous omalizumab contre 96mL sous placebo dans l'étude INNOVATE en 2005. Des études observationnelles menées sur le plus long terme, de 3 à 9 ans de suivi sur des petits effectifs, mettent en évidence des améliorations de la fonction respiratoire. Mezzalla and al. observent une amélioration significative du VEMS de 58% à 85,5% sur 8 patients en 9 ans de traitement (82).

L'absence d'amélioration du VEMS chez nos patients ACO est peut être liée à une période de suivi insuffisante.

Il est aussi possible que les patients ACO n'améliorent pas leur fonction respiratoire en raison des caractéristiques de la BPCO puisque le remodelage bronchique conduit à un déclin irréversible de la fonction respiratoire (40).

#### *V. Les modifications du traitement de fond.*

Dans notre étude, nous n'avons pas observé de modification du traitement de fond par corticoïdes inhalés et par corticothérapie systémique. Dans une revue systématique de la littérature sur les essais thérapeutiques randomisés et observationnels sur l'omalizumab, Abraham et al. retrouvent une globale diminution de la posologie de la corticothérapie inhalée mais qui survient au delà de 1 an de traitement. Cependant, elles rapportent une diminution de la corticothérapie systémique que nous ne retrouvons pas chez les patients ACO certainement en lien avec un manque de puissance (80).

Dans les données de l'omalizumab chez les patients ACO de PROSPERO, l'épargne cortisonique n'est pas étudiée.

#### **4. La poursuite du traitement**

Dans notre étude, 72% des patients ont poursuivi le traitement pendant au moins 1 an, 99 % d'entre eux sont considérés comme répondeurs sur au moins un des critères que nous avons évalués : la dyspnée, le contrôle de l'asthme, le taux d'exacerbation ou la fonction respiratoire. 26% des patients ayant continué à M12 sont répondeurs sur les 4 critères.

28% des patients arrêtent l'omalizumab à M3, 21% pour inefficacité, 3% sont perdus de vue et 3% ont une intolérance.

Lorsque nous comparons les caractéristiques des patients ayant poursuivi ou arrêté le traitement pour inefficacité, les patients qui interrompent le traitement sont plus âgés (62 ans [60;67] vs 57 ans [51;65]) avec un indice de masse corporelle plus haut (30 kg/m<sup>2</sup> [25;31] vs 26 kg/m<sup>2</sup> [24;30]), il n'y a pas de différence entre les deux groupes sur les autres comorbidités ni sur les caractéristiques asthmatiques. L'obésité est reconnue comme un facteur aggravant du contrôle de l'asthme (83).

Dans la littérature, le taux de patients non répondeurs à l'omalizumab chez les asthmatiques sévères est d'environ 20% ce qui est comparable à ce que nous avons observé (78,81). Il n'a pas été mis en évidence de caractéristiques démographiques ou de différence de comorbidités entre les patients répondeurs ou non répondeurs à l'omalizumab parmi les asthmatiques sévères.

#### **5. Les limites de l'étude :**

Les limites de l'étude sont liées à la méthode rétrospective et non contrôlée. Les données manquantes ont limité le nombre d'inclusion en raison de critères diagnostiques insuffisants (test de réversibilité, par exemple). Après inclusion, nous notons également des données cliniques manquantes, notamment le score de dyspnée mMRC.

La force de l'étude est d'être multicentrique, avec une augmentation de la puissance statistique des résultats et de s'amender de l'effet centre. Cependant, nous avons été confrontées aux différences de suivi en terme de fréquence et de modalités

d'évaluation (score de dyspnée et évaluation du contrôle de l'asthme) utilisées par les praticiens.

Nous n'avons pas d'évaluation de la qualité de vie par un questionnaire objectif qui est souvent retrouvé comme critère de jugement dans les études évaluant l'efficacité de l'omalizumab chez les patients asthmatiques, montrant une amélioration de celle-ci. En outre, nous n'avons pas étudié l'efficacité du traitement sur les exacerbations sévères non hospitalisées. De plus, la durée de suivi de 12 mois n'est peut-être pas suffisante pour mettre en évidence une amélioration de la fonction respiratoire sous omalizumab.

Il aurait été intéressant de réaliser une évaluation à 12 mois de traitement des patients ACO intégrant les patients ayant arrêté le traitement et également de réaliser une comparaison des patients ACO sous omalizumab aux patients asthmatiques sévères de façon appariée.

## **CONCLUSION**

L'omalizumab est utilisé en pratique chez les patients ayant une BPCO associée à l'asthme allergique sévère. Malgré la BPCO associée, 72% des patients traités continuent le traitement car il est jugé efficace par le clinicien. On observe effectivement chez ces patients des améliorations de la dyspnée, du contrôle des symptômes et du taux d'exacerbations.

## BIBLIOGRAPHIE

1. M M, D F, S H, R B. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report [Internet]. Vol. 59, Allergy. Allergy; 2004 [cité 29 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15080825/>
2. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. J Glob Health [Internet]. [cité 8 déc 2020];5(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4693508/>
3. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. European Respiratory Journal. 1 janv 2008;31(1):143-78.
4. Lopez AD. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. European Respiratory Journal. 1 févr 2006;27(2):397-412.
5. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. Samet J, éditeur. PLoS Med. 28 nov 2006;3(11):e442.
6. Briggs AH, Bousquet J, Wallace MV, Busse WW, Clark TJH, Pedersen SE, et al. Cost-effectiveness of asthma control: an economic appraisal of the GOAL study. Allergy. mai 2006;61(5):531-6.
7. GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf [Internet]. [cité 8 déc 2020]. Disponible sur: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>
8. Sin DD, Stafinski T, Ng YC, Bell NR, Jacobs P. The Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Work Loss in the United States. Am J Respir Crit Care Med. mars 2002;165(5):704-7.
9. Jones TL, Neville DM, Chauhan AJ. Diagnosis and treatment of severe asthma: a phenotype-based approach. Clin Med (Lond). 1 avr 2018;18(Suppl 2):s36-40.
10. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Nat Rev Immunol. mars 2008;8(3):183-92.
11. Reddel HK. GINA 2019: a fundamental change in asthma management. 2019;7.
12. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. Lancet. 30 nov 2002;360(9347):1715-21.
13. GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf [Internet]. [cité 27 janv 2021]. Disponible sur: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>
14. Green R, Brightling C, Woltmann G, Parker D, Wardlaw A, Pavord I. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated

- sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax*. oct 2002;57(10):875-9.
15. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. mai 2012;18(5):716-25.
  16. Barnes PJ. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy*. 31 mars 2019;all.13760.
  17. Yun JH, Lamb A, Chase R, Singh D, Parker MM, Saferali A, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. juin 2018;141(6):2037-2047.e10.
  18. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med*. mai 2016;193(9):965-74.
  19. Bafadhel M, Saha S, Siva R, McCormick M, Monteiro W, Rugman P, et al. Sputum IL-5 Concentration Is Associated with a Sputum Eosinophilia and Attenuated by Corticosteroid Therapy in COPD. *Respiration*. 2009;78(3):256-62.
  20. de Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, et al. Risk Factors for Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a European Cohort of Young Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. avr 2011;183(7):891-7.
  21. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *The Lancet*. oct 2000;356(9238):1313-7.
  22. Jamieson DB, Matsui EC, Belli A, McCormack MC, Peng E, Pierre-Louis S, et al. Effects of Allergic Phenotype on Respiratory Symptoms and Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juill 2013;188(2):187-92.
  23. Vonk JM. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax*. 1 avr 2003;58(4):322-7.
  24. GINA\_Report\_2015\_Aug11-1.pdf.
  25. Cazzola M, Rogliani P. Do we really need asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. oct 2016;138(4):977-83.
  26. Desai M, Oppenheimer J, Tashkin DP. Asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. mars 2017;118(3):241-5.

27. Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, Soriano JB, Price D, Celli BR, et al. What is asthma–COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *European Respiratory Journal*. 1 sept 2016;48(3):664-73.
28. de Marco R, Pesce G, Marcon A, Accordini S, Antonicelli L, Bugiani M, et al. The Coexistence of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Prevalence and Risk Factors in Young, Middle-aged and Elderly People from the General Population. Bayer A, éditeur. *PLoS ONE*. 10 mai 2013;8(5):e62985.
29. Lange P, Çolak Y, Ingebrigtsen TS, Vestbo J, Marott JL. Long-term prognosis of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap in the Copenhagen City Heart study: a prospective population-based analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. juin 2016;4(6):454-62.
30. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, Tammilehto L, Kilpeläinen M, Kinnula VL, et al. Overlap Syndrome of Asthma and COPD Predicts Low Quality of Life. *Journal of Asthma*. avr 2011;48(3):279-85.
31. Menezes AMB, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, Lopez-Varela MV, et al. Increased Risk of Exacerbation and Hospitalization in Subjects With an Overlap Phenotype. *Chest*. févr 2014;145(2):297-304.
32. Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, Del Mastro RG, Falls K, Simon J, et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature*. juill 2002;418(6896):426-30.
33. Feng H, Mao L, Pan K, Zhang L, Rui D. Association between F+1 polymorphism in a disintegrin and metalloprotease 33 (ADAM33) gene and chronic obstructive pulmonary disease susceptibility: An evidence-based meta-analysis. *Gene*. nov 2019;719:144009.
34. Ober C, Yao T-C. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective: Genetics of asthma and allergy. *Immunological Reviews*. juill 2011;242(1):10-30.
35. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, Dixon AL, Strachan D, Heath S, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature*. juill 2007;448(7152):470-3.
36. Balanti M, Rijavec M, Fležar M, Camlek T, Hudoklin I, Košnik M, et al. A Polymorphism in ORMDL3 Is Associated Not Only With Asthma Without Rhinitis but Also With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23:6.
37. Alcorn JF, Crowe CR, Kolls JK. T<sub>H</sub> 17 Cells in Asthma and COPD. *Annu Rev Physiol*. 17 mars 2010;72(1):495-516.
38. Hikichi M, Hashimoto S, Gon Y. Asthma and COPD overlap pathophysiology of ACO. *Allergology International*. avr 2018;67(2):179-86.

39. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*. 1 août 2009;64(8):728-35.
40. Bumbacea D, Campbell D, Nguyen L, Carr D, Barnes PJ, Robinson D, et al. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *European Respiratory Journal*. 1 juill 2004;24(1):122-8.
41. Tkacova R, Dai DLY, Vonk JM, Leung JM, Hiemstra PS, van den Berge M, et al. Airway hyperresponsiveness in chronic obstructive pulmonary disease: A marker of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. déc 2016;138(6):1571-1579.e10.
42. Xuan W, Peat JK, Toelle BG, Marks GB, Berry G, Woolcock AJ. Lung Function Growth and Its Relation to Airway Hyperresponsiveness and Recent Wheeze: Results from a Longitudinal Population Study. *Am J Respir Crit Care Med*. juin 2000;161(6):1820-4.
43. James AL, Palmer LJ, Kicic E, Maxwell PS, Lagan SE, Ryan GF, et al. Decline in Lung Function in the Busselton Health Study: The Effects of Asthma and Cigarette Smoking. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 janv 2005;171(2):109-14.
44. Tashkin DP. Variations in FEV1 decline over time in chronic obstructive pulmonary disease and its implications: Current Opinion in Pulmonary Medicine. mars 2013;19(2):116-24.
45. Zhu T, Zhang L, Qu Y, Mu D. Meta-analysis of antenatal infection and risk of asthma and eczema: *Medicine*. août 2016;95(35):e4671.
46. Wark P, Ramsahai J, Pathinayake P, Malik B, Bartlett N. Respiratory Viruses and Asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. févr 2018;39(01):045-55.
47. Bui DS, Burgess JA, Lowe AJ, Perret JL, Lodge CJ, Bui M, et al. Childhood Lung Function Predicts Adult Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juill 2017;196(1):39-46.
48. Holtzman MJ, Byers DE, Alexander-Brett J, Wang X. The role of airway epithelial cells and innate immune cells in chronic respiratory disease. *Nat Rev Immunol*. oct 2014;14(10):686-98.
49. Byers DE, Alexander-Brett J, Patel AC, Agapov E, Dang-Vu G, Jin X, et al. Long-term IL-33-producing epithelial progenitor cells in chronic obstructive lung disease. *J Clin Invest*. 3 sept 2013;123(9):3967-82.
50. Jackson DJ, Makrinioti H, Rana BMJ, Shamji BWH, Trujillo-Torralbo M-B, Footitt J, et al. IL-33-Dependent Type 2 Inflammation during Rhinovirus-induced Asthma Exacerbations *In Vivo*. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 déc 2014;190(12):1373-82.
51. Svanes C, Sunyer J, Plana E, Dharmage S, Heinrich J, Jarvis D, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1 janv 2010;65(1):14-20.

52. Chipps BE, Zeiger RS, Borish L, Wenzel SE, Yegin A, Hayden ML, et al. Key findings and clinical implications from The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. août 2012;130(2):332-342.e10.
53. Kurashima K, Takaku Y, Ohta C, Takayanagi N, Yanagisawa T, Kanauchi T, et al. Smoking history and emphysema in asthma&ndash;COPD overlap. *COPD*. déc 2017;Volume 12:3523-32.
54. To T, Zhu J, Larsen K, Simatovic J, Feldman L, Ryckman K, et al. Progression from Asthma to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is Air Pollution a Risk Factor? *Am J Respir Crit Care Med*. 15 août 2016;194(4):429-38.
55. Haghighi A, Cone JE, Li J, de la Hoz RE. Asthma-COPD overlap in World Trade Center Health Registry enrollees, 2015–2016. *Journal of Asthma*. 15 sept 2020;1-9.
56. Venkata AN. Asthma–COPD overlap: review of diagnosis and management. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. mars 2020;26(2):155-61.
57. Milne S, Mannino D, Sin DD. Asthma-COPD Overlap and Chronic Airflow Obstruction: Definitions, Management, and Unanswered Questions. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. févr 2020;8(2):483-95.
58. Woodruff PG, van den Berge M, Boucher RC, Brightling C, Burchard EG, Christenson SA, et al. American Thoracic Society/National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma–Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Workshop Report. *Am J Respir Crit Care Med*. août 2017;196(3):375-81.
59. Kumbhare S, Pleasants R, Ohar JA, Strange C. Characteristics and Prevalence of Asthma/Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap in the United States. *Annals ATS*. juin 2016;13(6):803-10.
60. Contoli M, Baraldo S, Marku B, Casolari P, Marwick JA, Turato G, et al. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. avr 2010;125(4):830-7.
61. Kim M-H, Rhee CK, Kim K, Kim SH, Lee JY, Kim YH, et al. Heterogeneity of asthma and COPD overlap. *COPD*. avr 2018;Volume 13:1251-60.
62. Bateman ED, Reddel HK, van Zyl-Smit RN, Agusti A. The asthma–COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases? *The Lancet Respiratory Medicine*. sept 2015;3(9):719-28.
63. Lainez S, Court-Fortune I, Vercherin P, Falchero L, Didi T, Beynel P, et al. Clinical ACO phenotypes: Description of a heterogeneous entity. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2019;28:100929.
64. Thomson NC, Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities: *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. janv 2009;15(1):39-45.

65. Postma DS, Rabe KF. The Asthma–COPD Overlap Syndrome. Drazen JM, éditeur. *N Engl J Med.* 24 sept 2015;373(13):1241-9.
66. Kawakami T, Blank U. From IgE to Omalizumab. :7.
67. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* mars 2005;60(3):309-16.
68. Grimaldi-Bensouda L, Zureik M, Aubier M, Humbert M, Levy J, Benichou J, et al. Does Omalizumab Make a Difference to the Real-life Treatment of Asthma Exacerbations? *Chest.* févr 2013;143(2):398-405.
69. Tat TS, Cilli A. Omalizumab treatment in asthma-COPD overlap syndrome. *Journal of Asthma.* 25 nov 2016;53(10):1048-50.
70. Yalcin AD, Celik B, Yalcin AN. Omalizumab (anti-IgE) therapy in the asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) and its effects on circulating cytokine levels. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* juin 2016;38(3):253-6.
71. Hanania NA, Chipps BE, Griffin NM, Yoo B, Iqbal A, Casale TB. Omalizumab effectiveness in asthma-COPD overlap: Post hoc analysis of PROSPERO. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* avr 2019;143(4):1629-1633.e2.
72. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet L-P, Boushey HA, Busse WW, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma Control and Exacerbations: Standardizing Endpoints for Clinical Asthma Trials and Clinical Practice. *Am J Respir Crit Care Med.* juill 2009;180(1):59-99.
73. Hosseini M, Almasi-Hashiani A, Sepidarkish M, Maroufizadeh S. Global prevalence of asthma-COPD overlap (ACO) in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* déc 2019;20(1):229.
74. Lee H, Kim S, Kim B, Lee Y, Lee HY, Ban G, et al. Characteristics of Specialist-Diagnosed Asthma-COPD Overlap in Severe Asthma: Observations from the Korean Severe Asthma Registry (KoSAR). *Allergy.* janv 2021;76(1):223-32.
75. Kumbhare S, Pleasants R, Ohar JA, Strange C. Characteristics and Prevalence of Asthma/Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap in the United States. *Annals ATS.* juin 2016;13(6):803-10.
76. the COPDGene Investigators, Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res.* déc 2011;12(1):127.
77. van Boven JFM, Román-Rodríguez M, Palmer JF, Toledo-Pons N, Cosío BG, Soriano JB. Comorbidity, Pattern, and Impact of Asthma-COPD Overlap Syndrome in Real Life. *Chest.* avr 2016;149(4):1011-20.

78. Novelli F, Latorre M, Vergura L, Caiaffa MF, Camiciottoli G, Guarnieri G, et al. Asthma control in severe asthmatics under treatment with omalizumab: A cross-sectional observational study in Italy. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. avr 2015;31:123-9.
79. Vennera MDC, Pérez De Llano L, Bardagí S, Ausin P, Sanjuas C, González H, et al. Omalizumab Therapy in Severe Asthma: Experience from the Spanish Registry—Some New Approaches. *Journal of Asthma*. mai 2012;49(4):416-22.
80. Abraham I, Alhossan A, Lee CS, Kutbi H, MacDonald K. 'Real-life' effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. *Allergy*. mai 2016;71(5):593-610.
81. Paganin F, Mangiapan G, Proust A, Prudhomme A, Attia J, Marchand-Adam S, et al. Lung function parameters in omalizumab responder patients: An interesting tool? *Allergy*. déc 2017;72(12):1953-61.
82. Menzella F, Galeone C, Formisano D, Castagnetti C, Ruggiero P, Simonazzi A, et al. Real-life Efficacy of Omalizumab After 9 Years of Follow-up. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(4):368.
83. Tashiro H, Shore SA. Obesity and severe asthma. *Allergol Int*. avr 2019;68(2):135-42.

## ANNEXE

### Mon test de contrôle de l'asthme\*

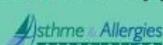
#### Déterminez votre score de contrôle de l'asthme

**Étape 1** : entourez votre score pour chaque question et reportez le chiffre dans la case à droite. Veuillez répondre aussi sincèrement que possible. Ceci vous aidera, votre médecin et vous-même, à mieux comprendre votre asthme.

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

**Étape 2** : additionnez vos points pour obtenir votre score total.

**Bien vivre avec son asthme c'est avoir un asthme contrôlé.**  
**Si votre score est à moins de 20, votre asthme n'est peut-être pas contrôlé.**  
**Consultez votre médecin et apportez lui les résultats de ce test pour en discuter avec lui.**



\* ACT™, © 2002, by QualityMetric Incorporated. Asthma France / French. Control Test™ is a trademark of QualityMetric Incorporated.

**AUTEUR : Nom : PEREIRA**

**Prénom : Sophie**

**Date de soutenance : 12 mars 2021**

**Titre de la thèse : Omalizumab chez les patients ayant un asthme allergique sévère associé à une bronchopathie chronique obstructive, étude multicentrique et rétrospective.**

**Thèse - Médecine - Lille 2021**

**Cadre de classement : Doctorat de médecine**

**DES de Pneumologie**

**Mots-clés : omalizumab – asthme – BPCO – asthma COPD overlap - ACO**

**Introduction :** L'omalizumab est un traitement de l'asthme allergique sévère non contrôlé. Son efficacité dans l'asthme sévère allergique associé à une bronchopneumopathie chronique obstructive (ACO) n'est pas connue. L'objectif de cette étude était de décrire les caractéristiques et l'évolution des patients ACO traités par omalizumab.

**Méthode :** Etude multicentrique rétrospective de cohortes d'asthmatiques sévères allergiques traités par omalizumab dans les CHU de Lille, Brest, Dijon, Lyon, Strasbourg et Toulouse entre 2010 et 2019. Les critères d'ACO étaient : obstruction bronchique (VEMS/CVF < LIN), âge > 40 ans, tabagisme > 10 paquets-années (PA), histoire documentée d'asthme avant l'âge de 40 ans ou amélioration du VEMS > 400mL après bronchodilatateurs et atopie documentée. Nous avons recueilli : la dyspnée (mMRC), le score de contrôle des symptômes de l'asthme (ACT), le nombre d'exacerbations et d'hospitalisations pour asthme et le VEMS à l'initiation puis à 3 mois et 12 mois de traitement. Les résultats sont exprimés en médiane [25<sup>ème</sup>-75<sup>ème</sup> percentile].

**Résultats :** Parmi les 701 asthmatiques sévères traités par omalizumab, 123 patients avaient des critères d'ACO (prévalence = 17%). Ils avaient les caractéristiques suivantes : 59% d'hommes, âgés de 58 ans [52;65], tabagisme à 20 PA [15;30] dont 34% d'actifs, mMRC à 2,6 ±1, ACT à 12 [9;16], 6 exacerbations dans l'année précédente [4;12] et VEMS de 63 % [46;76].

A 3 mois de traitement, nous avons observé une amélioration de la dyspnée mMRC de 2,6 ±1 à 2,1 ±1 (p<0,001) et de l'ACT de 12 [9;16] à 15 [12;21](p<0,001) sans amélioration du VEMS. Par la suite, 28 patients ont arrêté le traitement (21 pour inefficacité, 3 pour mauvaise tolérance) et 3 patients ont été perdus de vue.

A 12 mois, nous avons observé chez les 73 patients ayant poursuivi le traitement : une amélioration du mMRC de 2,6 ±1 à 1,7 ±1,1 (p<0,001), une amélioration de l'ACT de 12 [9;16] à 18 [14;23] (p<0,001), et du taux d'exacerbations de 6 [4;10] dans l'année précédente à 1 [0;1] pendant l'année sous omalizumab (p<0,001), mais pas d'amélioration du VEMS.

**Conclusion :** Le traitement par omalizumab a été arrêté chez 28% des patients. Chez les patients qui ont continué, nous observons une amélioration de la dyspnée d'effort, une amélioration du contrôle des symptômes d'asthme, une diminution de la fréquence des exacerbations sans modification du VEMS.

**Composition du Jury :**

**Président : Madame la Professeure Cécile CHENIVESSE**

**Assesseurs : Monsieur le Docteur Olivier LE ROUZIC ;**

**Monsieur le Docteur Farid BETRAOUI**

**Directrice de thèse : Madame la Docteure Nathalie BAUTIN**

