

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

Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Éligibilité et exposition aux biothérapies : données d'une  
cohorte d'enfants et adolescents traités pour asthme  
sévère**

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 2023 à 16h00  
au Pôle Formation

**Par Victor Machado**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Cécile Chenivresse**

**Assesseurs :**

**Madame le Docteur Caroline Thumerelle**

**Monsieur le Docteur Benoît Catteau**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Professeur Antoine Deschildre**

---

# Avertissement

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

# Table des matières

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Avertissement</b>   | <b>1</b>  |
| <b>Table des matières</b>  | <b>2</b>  |
| <b>Abréviations</b>  | <b>4</b>  |
| <b>Introduction</b>  | <b>6</b>  |
| I. Préambule   | 6         |
| A. L'asthme de l'enfant  | 6         |
| 1. Épidémiologie   | 6         |
| 2. Définition  | 6         |
| 3. Mécanismes de l'asthme  | 7         |
| 4. Traitement et suivi   | 8         |
| B. L'asthme difficile à traiter et l'asthme sévère chez l'enfant | 9         |
| 1. Définition  | 9         |
| 2. Retentissement  | 10        |
| 3. Prise en charge   | 10        |
| C. Les biothérapies dans l'asthme sévère chez l'enfant           | 11        |
| 1. Omalizumab  | 11        |
| 2. Mepolizumab   | 12        |
| 3. Dupilumab   | 12        |
| 4. Critères de prescription                                      | 13        |
| II. Introduction des objectifs du travail                        | 14        |
| A. Problématiques rencontrées                                    | 14        |
| B. Objectifs de l'étude  | 14        |
| <b>Matériel et méthodes</b>                                      | <b>16</b> |
| I. Design de l'étude   | 16        |
| II. Patients et données  | 16        |
| A. Données recueillies à l'initiation                            | 17        |
| B. Données recueillies pour évaluer l'exposition                 | 21        |
| III. Analyse statistique   | 22        |
| A. Analyses  | 22        |
| B. Significativité   | 22        |
| IV. Cadre réglementaire  | 22        |
| <b>Résultats</b>   | <b>24</b> |
| I. Description de la population                                  | 24        |
| A. Données anthropométriques                                     | 24        |
| B. Comorbidités  | 24        |
| C. Caractéristiques de l'asthme                                  | 25        |

|   |           |
|---|-----------|
| D. Biomarqueurs   | 25        |
| E. Fonction respiratoire                                    | 26        |
| F. Traitement de fond                                       | 26        |
| G. Caractéristiques selon la classe d'âge                   | 26        |
| II. Éligibilité aux biothérapies                            | 29        |
| A. Population totale  | 29        |
| B. Éligibilité selon la classe d'âge                        | 30        |
| C. Éligibilité selon les comorbidités                       | 31        |
| III. Exposition aux biothérapies                            | 34        |
| A. Biothérapies initiées et en cours                        | 34        |
| B. Parcours des patients                                    | 36        |
| C. Durée de traitement                                      | 37        |
| D. Arrêt et changement de biothérapie                       | 37        |
| E. Exposition depuis 2019                                   | 38        |
| <b>Discussion</b>   | <b>40</b> |
| I. Population de l'étude                                    | 40        |
| A. Un asthme majoritairement T2 allergique                  | 40        |
| B. Un asthme sévère avec un impact possible sur la fonction | 41        |
| C. Observation concernant le surpoids                       | 42        |
| II. Éligibilité aux biothérapies                            | 43        |
| A. Une population avec beaucoup d'éligibilité               | 43        |
| B. Différences observées entre les sous-groupes             | 44        |
| C. Une couverture des besoins évolutive                     | 45        |
| D. Des critères de prescription peu adaptés à la pédiatrie  | 46        |
| E. Quelques patients encore exclus de la couverture         | 47        |
| III. Exposition aux biothérapies                            | 48        |
| A. Durée de traitement                                      | 48        |
| B. Arrêts de traitement                                     | 48        |
| C. Changements de traitement                                | 49        |
| IV. Forces et limites de l'étude                            | 50        |
| A. Forces   | 50        |
| B. Limites  | 50        |
| V. Perspectives et conclusion                               | 51        |
| <b>Références bibliographiques</b>                          | <b>53</b> |
| <b>Annexes</b>  | <b>62</b> |

# Abréviations

|                   |  |
|-------------------|--|
| <b>AAG</b>        | Asthme Aigu Grave  |
| <b>ACT</b>        | <i>Asthma Control Test</i>   |
| <b>AMM</b>        | Autorisation de Mise sur le Marché                                 |
| <b>BDCA</b>       | Bronchodilatateur de Courte durée d'Action                         |
| <b>BDLA</b>       | Bronchodilatateur de Longue durée d'Action                         |
| <b>CHU</b>        | Centre Hospitalier Universitaire                                   |
| <b>CO</b>         | Corticothérapie orale  |
| <b>CSI</b>        | Corticostéroïdes Inhalés   |
| <b>CVF</b>        | Capacité Vitale Fonctionnelle                                      |
| <b>DEMM 25-75</b> | Débit Expiratoire Maximal Médian pris entre 25 % et 75 % de la CVF |
| <b>FeNO</b>       | Fraction expirée de monoxyde d'azote                               |
| <b>GINA</b>       | <i>Global Initiative for Asthma</i>                                |
| <b>IgE</b>        | Immunoglobulines E   |
| <b>IL4</b>        | Interleukine-4   |
| <b>IL5</b>        | Interleukine-5   |
| <b>IL13</b>       | Interleukine-13  |

|              |  |
|--------------|--|
| <b>IMC</b>   | Indice de Masse Corporelle                             |
| <b>mg</b>    | milligrammes   |
| <b>ND</b>    | Non Disponible   |
| <b>ORL</b>   | Otorhinolaryngologie                                   |
| <b>PAQLQ</b> | <i>Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire</i> |
| <b>PNE</b>   | Polynucléaires Éosinophiles                            |
| <b>ppm</b>   | parties par milliard                                   |
| <b>RCP</b>   | Réunion de Concertation Pluridisciplinaire             |
| <b>VEMS</b>  | Volume Expiratoire Maximal par Seconde                 |
| <b>µg</b>    | microgrammes   |

# Introduction

## I. Préambule

### A. L'asthme de l'enfant

#### 1. Épidémiologie

L'asthme est la maladie chronique la plus fréquente chez l'enfant [1]. Les dernières enquêtes de santé réalisées en milieu scolaire en France mettent en évidence une prévalence cumulée de l'asthme de 11 % chez les enfants scolarisés en grande section de maternelle en 2012-2013 [2], de 14 % chez les enfants scolarisés en classe de CM2 en 2007-2008, et de 16 % chez les enfants scolarisés en classe de troisième en 2008-2009 [3]. Ces prévalences sont par ailleurs en augmentation en comparaison aux enquêtes réalisées précédemment [4].

#### 2. Définition

L'asthme est caractérisé par une inflammation chronique des voies respiratoires induisant une bronchoconstriction, un épaississement des parois bronchiques, et une production accrue de mucus. Ces modifications des voies aériennes peuvent se traduire par une respiration sifflante, un essoufflement, une oppression thoracique, ou une toux, associés à une limitation du débit d'air expiratoire. Ces symptômes et cette limitation du débit d'air varient dans le temps et en intensité avec des périodes asymptomatiques, en lien notamment avec l'exposition aux agents infectieux ou aux allergènes, la présence d'irritants respiratoires, l'exercice physique, ou les conditions météorologiques. L'intensification inhabituelle de ces symptômes définit la crise d'asthme. Ces crises peuvent

potentiellement être sévères et mettre en jeu le pronostic vital, définissant alors l'asthme aigu grave (AAG). Chez l'enfant, ces crises d'asthme sont exceptionnellement mortelles [1].

### **3. Mécanismes de l'asthme**

L'asthme est une maladie hétérogène, polygénique et multifactorielle. Afin de mieux caractériser l'atteinte de chaque enfant, des phénotypes et endotypes d'asthme ont été décrits. Le phénotype correspond aux caractéristiques observables sur le plan clinique, biologique ou fonctionnel, tandis que l'endotype correspond aux mécanismes physiopathologiques sous-jacents. La majorité des asthmes de l'enfant s'inscrivent dans un phénotype allergique, associé à une sensibilisation à un ou plusieurs pneumallergènes et/ou à des comorbidités allergiques (dermatite atopique, allergie alimentaire, rhinoconjonctivite allergique) [5]. D'autres phénotypes d'asthme impliquent les cellules éosinophiliques sans allergie associée, et plus rarement les cellules neutrophiliques. Ces derniers phénotypes ont cependant tendance à se chevaucher. Le principal endotype décrit dans l'asthme est celui de l'inflammation de type 2, qui comprend la réponse inflammatoire adaptative Th2 et la réponse inflammatoire innée ILC2 [5,6]. Les principaux médiateurs de la réponse inflammatoire de type 2 sont les immunoglobulines E (IgE), l'interleukine-4 (IL4), l'interleukine-5 (IL5), et l'interleukine-13 (IL13). Les mécanismes de l'inflammation de type 2 sont illustrés dans la figure 1 [6].

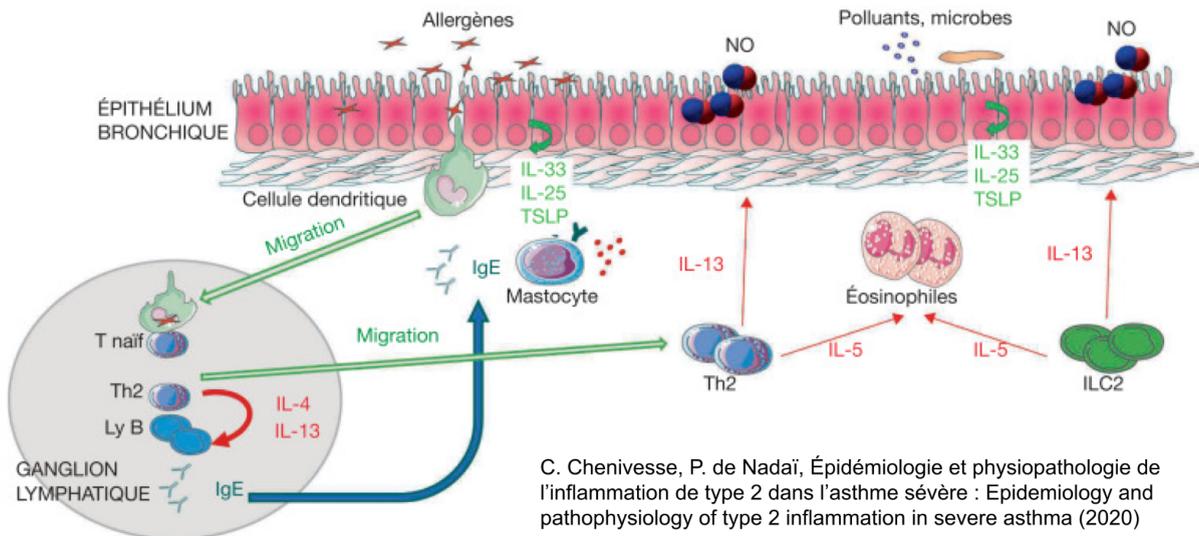


Figure 1. Mécanismes de l'inflammation de type 2 dans l'asthme (inflammation allergique à gauche, inflammation non allergique à droite)

#### 4. Traitement et suivi

Le traitement habituel de l'asthme repose sur l'utilisation des corticostéroïdes inhalés (CSI) en traitement de fond, parfois associée à l'utilisation de bronchodilatateurs de longue durée d'action (BDLA). Le traitement de fond sera toujours accompagné par la prescription de bronchodilatateurs de courte durée d'action (BDCA) pour soulager les symptômes aigus [7]. Le contrôle de l'asthme doit ensuite être régulièrement réévalué afin d'adapter le traitement si nécessaire, habituellement par paliers de 2 à 3 mois. Afin d'évaluer le contrôle de l'asthme, le *Global Initiative for Asthma* (GINA) propose plusieurs critères cliniques à rechercher à l'interrogatoire : la présence de symptômes diurnes, la présence de réveils nocturnes en lien avec les symptômes d'asthme, l'utilisation de BDCA, et la limitation des activités en lien avec les symptômes d'asthme. Le contrôle est alors catégorisé comme suit : bon contrôle, contrôle partiel, ou mauvais contrôle [Annexe 1] [8].

Une autre modalité d'évaluation est le recours aux questionnaires de contrôle. L'*Asthma Control Test* (ACT) est un questionnaire permettant d'évaluer le contrôle ressenti des symptômes d'asthme sur les 4 semaines précédentes. Ce test comporte 5 questions cotées de 1 à 5 points chacune, soit un score total compris entre 5 et 25 points. Un asthme est défini comme ressenti comme contrôlé à partir d'un score total de 20 points [Annexe 2] [9]. Une version de ce questionnaire dédiée à l'enfant de 4 à 11 ans, appelée p-ACT, a également été développée. Celle-ci comporte 4 questions cotées de 0 à 3 points et 3 questions cotées de 0 à 5 points, soit un score total compris entre 0 et 27. Un asthme est défini comme ressenti comme contrôlé à partir d'un score total de 20 points [Annexe 3] [10].

Enfin, le *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ) permet enfin d'évaluer le retentissement sur la qualité de vie et plus précisément sur les plans physique, émotionnel et social de l'asthme chez l'enfant. Ce questionnaire comporte 23 questions cotées de 1 (fort retentissement) à 7 points (absence de retentissement) chacune, et permet d'obtenir un score moyen de qualité de vie compris entre 1 et 7 [Annexe 4] [11].

## **B. L'asthme difficile à traiter et l'asthme sévère chez l'enfant**

### **1. Définition**

La grande majorité des enfants présentant un asthme répondent de manière satisfaisante au traitement par CSI à dose légère ou moyenne, parfois associé à une thérapeutique autre. Cependant, environ 5 % des enfants présentent un asthme dit "sévere", défini par la persistance de symptômes, et/ou de crises, et/ou d'anomalies fonctionnelles, en dépit d'une forte pression thérapeutique [12]. L'asthme sévère résistant au traitement habituel est à différencier de l'asthme difficile, dont le mauvais

contrôle est lié à des facteurs modifiables tels que la mauvaise observance du traitement, un environnement défavorable, ou la présence de comorbidités non contrôlées. Le diagnostic d'asthme sévère nécessite ainsi une évaluation globale et systématique du patient dans un centre expert, par une équipe spécialisée.

## **2. Retentissement**

Le non-contrôle de l'asthme implique une consommation de thérapeutiques plus importante, des consultations médicales et des hospitalisations plus fréquentes, ainsi qu'un retentissement sur la qualité de vie et sur la vie scolaire ou familiale significatif. Au niveau collectif, ce non-contrôle se traduit donc par un coût total important pour la société [13,14]. En regard de sa faible fréquence, l'asthme sévère engendre des dépenses de santé disproportionnées.

## **3. Prise en charge**

Le mauvais contrôle de l'asthme implique une escalade thérapeutique. Le diagnostic d'asthme sévère résistant au traitement indique le recours à une thérapie double associant CSI à dose élevée et très majoritairement BDLA. D'autres thérapeutiques peuvent être adjointes si nécessaire à visée bronchodilatatrice, comme le tiotropium, qui est une molécule anticholinergique administrée par voie inhalée, ou à visée anti-inflammatoire, comme l'azithromycine [7]. Une corticothérapie orale (CO) au long cours peut être initiée mais expose à de nombreux effets indésirables : impact sur la croissance, troubles métaboliques, troubles cutanéomuqueux, musculaires et osseux. Cette option thérapeutique n'est donc actuellement pas recommandée et devrait être évitée chez l'enfant [15].

Plus récemment, la compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'asthme a permis le développement de biothérapies agissant de manière ciblée sur

les acteurs de la cascade biologique de l'inflammation conduisant aux symptômes d'asthme. Ces nouvelles thérapies représentent un avenir prometteur dans la prise en charge de ces enfants.

## **C. Les biothérapies dans l'asthme sévère chez l'enfant**

Début 2023, trois biothérapies sont disponibles chez l'enfant : l'omalizumab, le mepolizumab et le dupilumab. Depuis, le tezepelumab a renforcé l'arsenal thérapeutique.

### **1. Omalizumab**

L'omalizumab est un anticorps monoclonal anti-IgE. Il se fixe de manière sélective aux IgE sanguines, empêchant leur fixation à la surface des polynucléaires basophiles et des mastocytes, et induisant un blocage de la sécrétion et du relargage des médiateurs de la cascade pro-inflammatoire. L'omalizumab est la biothérapie la plus étudiée dans l'asthme sévère chez l'enfant [16]. Elle dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France dans l'indication d'asthme sévère chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans depuis 2005. Cette AMM a été étendue aux enfants à partir de 6 ans en 2009. L'indication actuelle concerne les enfants âgés d'au moins 6 ans présentant un asthme sévère avec une sensibilisation cutanée ou biologique à un pneumallergène perannuel. Chez l'enfant âgé d'au moins 12 ans, une altération du Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS) à 80 % de la valeur théorique est également et théoriquement nécessaire à la prescription. La posologie n'a été déterminée que chez les sujets présentant un poids compris entre 20 et 150 kilogrammes et un taux d'IgE totales sanguines compris entre 30 et 1500 kUI/L [17]. L'omalizumab possède également une AMM en France dans les indications d'urticaire chronique spontanée à partir de l'âge de 12 ans. Il a aussi

montré son efficacité chez l'adulte dans la polypose. Des essais sont en cours dans l'allergie alimentaire [18].

## **2. Mepolizumab**

Le mepolizumab est un anticorps monoclonal anti-IL5. L'IL5 est la principale cytokine responsable de la croissance, de la différenciation, du recrutement et de l'activation des PNE. Le mepolizumab se fixe de manière sélective à l'IL5, empêchant sa fixation à la surface des PNE, et induisant une diminution de la production et de la durée de vie des PNE [19]. Le mepolizumab dispose d'une AMM en France dans l'indication d'asthme sévère chez l'adulte depuis 2016. L'extension pédiatrique de l'indication a été obtenue en 2019 avec les critères suivants : âge d'au moins 6 ans et taux d'éosinophiles sanguins d'au moins 300 unités/ $\mu$ L dans les 12 derniers mois. Le taux d'éosinophiles sanguins minimal exigé a été abaissé à 150 unités/ $\mu$ L en 2022. L'indication actuelle concerne les enfants âgés d'au moins 6 ans présentant un asthme sévère avec un taux d'éosinophiles sanguins d'au moins 150 unités/ $\mu$ L dans les 12 derniers mois et ayant présenté au moins 2 crises sévères ayant nécessité un traitement par CO dans les 12 derniers mois [20]. Le mepolizumab possède également une AMM en France dans les indications de polypose nasosinusienne sévère chez l'adulte, de granulomatose éosinophilique avec polyangéite récidivante ou réfractaire à partir de l'âge de 6 ans, et de syndrome hyperéosinophilique insuffisamment contrôlé chez l'adulte.

## **3. Dupilumab**

Le dupilumab est un anticorps monoclonal anti-récepteur de l'IL4 et de l'IL13. Il se fixe de manière sélective à la sous-unité alpha des récepteurs de l'IL4 et de l'IL13 à la surface des lymphocytes, diminuant plusieurs médiateurs de la cascade

inflammatoire de type 2 [21]. Le dupilumab dispose d'une AMM en France dans l'indication d'asthme sévère chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans depuis 2019. Celle-ci a été étendue aux enfants à partir de 6 ans en 2021. L'indication actuelle concerne les enfants âgés d'au moins 6 ans présentant un asthme sévère avec un taux d'éosinophiles sanguins d'au moins 150 unités/ $\mu$ L dans les 12 derniers mois et/ou une fraction expirée de monoxyde d'azote (FeNO) supérieure ou égale à 20 parties par milliard (ppm) [22]. Le dupilumab possède également une AMM en France dans l'indication de dermatite atopique sévère chez l'enfant à partir de l'âge de 6 mois [23,24]. Des études ont montré un bénéfice dans l'œsophagite à éosinophiles, avec une autorisation européenne dans cette indication mais l'absence à ce jour d'autorisation en France [25].

#### 4. Critères de prescription

Les critères d'éligibilité aux différentes biothérapies disponibles dans l'asthme sévère de l'enfant en France sont résumés dans la table 1.

|   | Omalizumab  | Mepolizumab   | Dupilumab   |
|---|---|---|---|
| <b>Date de l'AMM en pédiatrie</b>                         | 2005 ( $\geq$ 12 ans)<br>2009 ( $\geq$ 6 ans)     | 2019 ( $\geq$ 6 ans)  | 2019 ( $\geq$ 12 ans)<br>2021 ( $\geq$ 6 ans)                 |
| <b>Âge</b>  | $\geq$ 6 ans                                      | $\geq$ 6 ans  | $\geq$ 6 ans  |
| <b>Poids</b>  | 20-150 kg   | -   | -   |
| <b>Sensibilisation allergénique</b>                       | Sensibilisation à un pneumallergène perannuel     | -   | -   |
| <b>Taux de PNE sanguins</b>                               | -   | $\geq$ 150 unités/ $\text{mm}^3$<br>dans les 12 derniers mois | $\geq$ 150 unités/ $\text{mm}^3$<br>dans les 12 derniers mois |
| <b>Taux d'IgE totales</b>                                 | 30-1500 kUI/L                                     | -   | -   |
| <b>FeNO</b>   | -   | -   | $\geq$ 20 ppb   |
| <b>VEMS</b>   | < 80 % de la valeur théorique<br>( $\geq$ 12 ans) | -   | -   |
| <b>Crises sévères avec CO <math>\geq</math> 3 jours</b>   | -   | $\geq$ 2 crises sévères<br>dans les 12 derniers mois          | -   |
| <b>Autres indications retenues en pédiatrie en France</b> | Urticaire chronique spontanée ( $\geq$ 12 ans)    | Granulomatose éosinophilique avec polyangéite ( $\geq$ 6 ans) | Dermatite atopique sévère ( $\geq$ 6 mois)                    |

Table 1. Critères d'éligibilité aux différentes biothérapies dans l'asthme sévère chez l'enfant en France

## **II. Introduction des objectifs du travail**

### **A. Problématiques rencontrées**

L'asthme sévère de l'enfant est donc une pathologie peu fréquente, au retentissement individuel et collectif important, observée chez des patients aux profils cliniques et biologiques multiples. Aujourd'hui, les recommandations insistent fortement sur l'importance d'une démarche diagnostique rigoureuse, aboutissant en cas de confirmation du diagnostic d'asthme sévère à une proposition thérapeutique intégrant potentiellement les biothérapies, idéalement discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

L'asthme sévère de l'enfant de 6 ans et plus est très majoritairement de type T2 [26], cible des biothérapies disponibles aujourd'hui. Nous manquons cependant de données sur l'éligibilité des enfants et adolescents ayant un asthme sévère aux différentes biothérapies et sur leur exposition à celles-ci, en particulier depuis leur multiplication.

### **B. Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de ce travail est de décrire, à partir de la cohorte d'enfants et adolescents traités par biothérapie pour un asthme sévère dans le service de Pneumologie et Allergologie Pédiatriques du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille, l'éligibilité potentielle aux 3 biothérapies disponibles au moment du recueil des données (omalizumab, mepolizumab, dupilumab) selon les critères définis par les AMM, indépendamment de la biothérapie prescrite.

Les objectifs secondaires sont :

- de décrire l'exposition des patients aux biothérapies prescrites, en particulier depuis 2019 et l'arrivée de nouvelles molécules (mepolizumab et dupilumab) en plus de l'omalizumab disponible depuis 2005 ;
- de préciser le motif d'arrêt le cas échéant, le choix d'une autre biothérapie en cas de changement, ou la biothérapie reprise après un arrêt prolongé.

# Matériel et méthodes

## I. Design de l'étude

Ce travail est une étude de cohorte, rétrospective, observationnelle, monocentrique menée au CHU de Lille entre mai 2022 et mai 2023.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- patient de moins de 18 ans ;
- ayant un diagnostic d'asthme sévère ;
- ayant reçu ou recevant un traitement par omalizumab, mepolizumab ou dupilumab pour ce diagnostic d'asthme sévère ;
- et bénéficiant d'un suivi médical au CHU de Lille.

Les critères de non-inclusion étaient la présence d'un traitement antérieur par biothérapie pour asthme sévère, et l'opposition exprimée du patient ou des détenteurs de l'autorité parentale au traitement des données médicales.

## II. Patients et données

Les données étaient recueillies par consultation des dossiers médicaux des patients recensés comme répondant aux critères d'inclusion. Les données étaient recueillies par les médecins prenant en charge l'enfant à l'aide d'un formulaire standardisé [Annexe 5]. Les patients étaient réévalués à 4 à 6 mois de l'initiation, à 12 mois de l'initiation, puis le traitement était réévalué au moins une fois par an

jusqu'à une éventuelle transition du patient vers la pneumologie adulte. Il n'y avait pas de limite à la date d'initiation du traitement par biothérapie.

## A. Données recueillies à l'initiation

Les données recueillies à l'initiation du traitement par biothérapie sont résumées dans la table 2.

|                              |  |
|------------------------------|--|
| <b>Patients</b>              | Sexe, âge  |
| <b>Biothérapie</b>           | Date d'initiation, biothérapie initiée, dose et nombre d'injections par 4 semaines   |
| <b>Comorbidités</b>          | Poids, taille, IMC, état nutritionnel (courbes IOTF)<br>Dermatite atopique guérie ou active<br>Allergie alimentaire guérie ou active<br>Rhinite active<br>Polypose nasosinusienne                                  |
| <b>Asthme</b>                | Nombre de crises sévères avec CO<br>Nombre d'hospitalisations pour asthme<br>Antécédent d'AAG<br>Score ACT ou p-ACT<br>Niveau de contrôle des symptômes (GINA)<br>Score PAQLQ                                      |
| <b>Biomarqueurs</b>          | Sensibilisation à un pneumallergène perannuel<br>Taux maximal de PNE dans l'année, dernier taux de PNE avant initiation de la biothérapie<br>Dernier taux d'IgE totales avant initiation de la biothérapie<br>FeNO |
| <b>Fonction respiratoire</b> | VEMS, réversibilité du VEMS aux BDCA, VEMS/CVF, DEMM 25-75   |
| <b>Traitement</b>            | Corticothérapie systémique, dose quotidienne de corticostéroïdes inhalés   |

Table 2. Données recueillies à l'initiation de la biothérapie

Concernant le patient, étaient recueillis :

- le sexe masculin ou féminin ;
- l'âge à l'initiation de la biothérapie (en années), avec l'utilisation des seuils de 6 ans et de 12 ans, correspondant aux âges utilisés actuellement et précédemment pour l'éligibilité aux biothérapies étudiées.

Concernant l'initiation de la biothérapie, étaient recueillies :

- la date d'initiation de la biothérapie ;
- la biothérapie initiée (omalizumab, mepolizumab, ou dupilumab) ;

- la dose de biothérapie reçue par 4 semaines (en milligrammes) et le nombre d'injections par 4 semaines.

Concernant les comorbidités du patient, étaient recueillies :

- les mensurations à l'initiation de la biothérapie avec le poids (en kilogrammes), la taille (en mètres), l'indice de masse corporelle (IMC, en kilogrammes par mètre carré), et l'état nutritionnel correspondant à l'IMC selon les courbes de l'*International Obesity Task Force* (IOTF) (maigre si l'IMC est inférieur à la courbe du 3e percentile, corpulence normale si l'IMC est compris entre les courbes du 3e et du 97e percentile, surpoids si l'IMC est compris entre les courbes IOTF 25 et IOTF 30, et obésité si l'IMC est supérieur à la courbe IOTF 30) [27] ;
- la présence d'un antécédent de dermatite atopique guérie ou d'une dermatite atopique active, définie par la présence d'une xérose significative ou de lésions cutanées inflammatoires à l'examen clinique ou par la présence d'un traitement par dermocorticoïdes ;
- la présence d'un antécédent d'allergie alimentaire guérie ou d'une allergie alimentaire active, définie par la poursuite d'une éviction alimentaire sur avis médical ;
- la présence d'une rhinite active, définie par la présence de manifestations cliniques et/ou d'un traitement par antihistaminiques ou par corticoïdes intranasaux ;
- la présence d'une polypose nasosinusienne, définie par la présence de lésions à l'examen endoscopique.

Concernant l'asthme du patient, étaient recueillis :

- le nombre de crises d'asthme sévères dans l'année précédant l'initiation de la biothérapie, définies par le recours à une CO pendant au moins 3 jours ;
- le nombre d'hospitalisations pour crise d'asthme dans l'année précédant l'initiation de la biothérapie ;
- la présence d'un antécédent d'AAG dans la vie ;
- le dernier score ACT ou p-ACT avant initiation de la biothérapie, avec l'utilisation du seuil précédemment décrit de 20 points pour définir un asthme ressenti comme contrôlé ou non ;
- le niveau de contrôle à l'initiation de la biothérapie selon les critères du GINA comme précédemment décrit avec la séparation des catégories en bon contrôle, contrôle partiel, et mauvais contrôle ;
- le dernier score de qualité de vie PAQLQ avant initiation du traitement.

Concernant les biomarqueurs du patient, étaient recueillis :

- la présence d'une sensibilisation allergénique à un pneumallergène perannuel (acariens, blatte, phanères d'animaux, moisissures) sur les tests cutanés, dont la positivité est définie par une mesure de réaction cutanée à l'allergène au moins supérieure à la moitié de la mesure de la réaction cutanée à l'histamine selon les pratiques locales, ou sur le dosage d'IgE spécifiques, dont la positivité est définie par la présence d'un taux détectable d'IgE spécifiques > 0.1 kUI/L selon la norme du laboratoire local ;
- le taux maximal de PNE sanguins dans l'année précédant l'initiation de la biothérapie (en unités par millimètre cube) et le dernier taux de PNE sanguins avant initiation de la biothérapie (en unités par millimètre cube), avec l'utilisation des seuils de 150 unités/mm<sup>3</sup>, correspondant au seuil actuel de

prescription du mepolizumab et du dupilumab, de 300 unités/mm<sup>3</sup>, correspondant au seuil précédent de prescription du mepolizumab, et de 500 unités/mm<sup>3</sup>, correspondant au seuil communément admis pour définir l'hyperéosinophilie sanguine ;

- le dernier taux d'IgE totales avant initiation de la biothérapie (en kilo-unités par litre), avec l'utilisation des seuils de 30 kUI/L et de 1500 kUI/L, correspondant aux bornes de prescription de l'omalizumab ;
- la FeNO (en ppm), avec l'utilisation des seuils de 20 ppm, correspondant au seuil de prescription du dupilumab, et de 50 ppm, correspondant au seuil retenu comme pouvant témoigner d'une inflammation éosinophilique significative des voies aériennes [28].

Concernant la fonction respiratoire du patient, étaient recueillis :

- le VEMS (en pourcentage de la valeur théorique) avant et après test de réversibilité aux BDCA, avec l'utilisation du seuil de 80 % de la valeur théorique, correspondant à la valeur retenue dans la prescription de l'omalizumab chez l'enfant d'au moins 12 ans ;
- la présence d'une réversibilité du VEMS après test de réversibilité aux BDCA, définie par une augmentation du VEMS de 12 % selon les pratiques locales, et le pourcentage de réversibilité ;
- le rapport entre le VEMS et la capacité vitale fonctionnelle (CVF) avant et après test de réversibilité aux BDCA ;
- le DEMM 25-75 (Débit Expiratoire Maximal Médian pris entre 25 % et 75 % de la CVF, en pourcentage de la valeur théorique) avant et après test de réversibilité aux BDCA.

Concernant le traitement de l'asthme, étaient recueillies :

- la présence d'une CO dans le traitement de fond de l'asthme au moment de l'initiation de la biothérapie et sa dose quotidienne en équivalent prednisolone (en milligrammes) ;
- la dose quotidienne de CSI en équivalent fluticasone (en microgrammes).

## **B. Données recueillies pour évaluer l'exposition**

Les dossiers médicaux étaient relus au dernier contact médical du patient afin d'évaluer la poursuite ou non du traitement par biothérapie. Les patients étaient ainsi répartis en plusieurs catégories :

- poursuite de la biothérapie si la biothérapie initiale était inchangée sans interruption de traitement ;
- arrêt de toute biothérapie si la biothérapie initiale était interrompue et que le patient n'avait pas initié d'autre ligne de biothérapie ;
- arrêt de la biothérapie puis reprise de la même molécule si la biothérapie initiale était interrompue puis reprise après une durée significative d'arrêt (au moins 3 mois) ;
- arrêt de la biothérapie puis initiation d'une autre biothérapie si la biothérapie initiale était interrompue et qu'une autre biothérapie avait été initiée, sans période d'arrêt ou après une période d'arrêt d'au moins 3 mois ;
- perte de vue si le suivi du patient était relayé dans un autre centre que le CHU de Lille dans les premiers mois de traitement, sans information sur le suivi.

En cas d'arrêt de la biothérapie initiale, la date d'arrêt, le motif d'arrêt, et le nom de la biothérapie éventuellement reprise étaient recueillis.

### **III. Analyse statistique**

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel de biostatistiques en ligne pvalue.io (<https://www.pvalue.io>), recommandé par le service SEED (Statistique, évaluation, économique, data-management) de la Maison Régionale de la Recherche Clinique du CHU de Lille.

#### **A. Analyses**

Les variables qualitatives sont exprimées en effectif et pourcentage. Les variables quantitatives de distribution normale sont exprimées en moyenne et écart type, et les variables quantitatives de distribution non normale sont exprimées en médiane et premier et troisième quartile (Q1 et Q3). Des analyses en sous-groupes ont été réalisées en fonction de la classe d'âge, des comorbidités, et de la date d'initiation de la biothérapie, avec l'utilisation des tests statistiques les plus appropriés selon le logiciel pvalue.io.

#### **B. Significativité**

Les p-valeurs sont considérées comme significatives au seuil de 5 %.

### **IV. Cadre réglementaire**

Toutes les mesures ont été prises pour mener cette étude conformément à la loi française aux dispositions de la Loi Informatique et Liberté applicables aux recherches n'impliquant pas la personne humaine (CNIL loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée) et européenne (Règlement européen ° 2016/679 relatif à la protection des

données - RGPD). L'étude était cadrée par la méthodologie de référence MR-004 encadrant les traitements de données à caractère personnel à des fins d'étude, évaluation ou recherche n'impliquant pas la personne humaine (Délibération n° 2018-155 du 3 mai 2018 portant homologation de la méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches n'impliquant pas la personne humaine, des études et évaluations dans le domaine de la santé). Les données étaient recueillies dans le cadre du suivi systématique des enfants traités par biothérapie pour un asthme sévère. Elles étaient ensuite pseudonymisées et intégrées à un fichier de traitement informatique protégé et déclaré au département des ressources numériques du CHU de Lille par la déclaration DEC22-296 [Annexe 6]. Une note d'information avec recueil de l'opposition au traitement des données individuelles a été envoyée à tous les sujets concernés par l'étude [Annexe 7].

# Résultats

## I. Description de la population

Pour cette étude, 135 patients ont été inclus. Leurs caractéristiques sont présentées dans la figure 2 et la table 3.

### A. Données anthropométriques

Les patients étaient majoritairement de sexe masculin (63 %). L'âge médian à l'initiation de la biothérapie était de 11 ans [9 ; 13]. Soixante-cinq patients (48 %) étaient âgés de 6 à 12 ans, et 59 patients (44 %) étaient âgés de 12 ans et plus. Onze patients (8 %) étaient âgés de moins de 6 ans.

### B. Comorbidités

Les patients étaient majoritairement de corpulence normale (58 %). Une maigreur était observée chez 11 patients (8 %), un surpoids chez 29 patients (21 %), et une obésité chez 17 patients (13 %). Soixante-huit patients (50 %) avaient une dermatite atopique active ou un antécédent de dermatite atopique en rémission. Trente-huit patients (28 %) avaient une allergie alimentaire active ou un antécédent d'allergie alimentaire guérie, 110 patients (81 %) avaient une rhinite active, et 7 patients (5 %) avaient une polypose nasosinusienne diagnostiquée à l'initiation du traitement.

## C. Caractéristiques de l'asthme

Dans l'année précédant l'initiation de la biothérapie, le nombre médian de crises ayant nécessité une CO d'au moins 3 jours était de 4 [2 ; 6], et le nombre médian d'hospitalisations pour asthme était de 0 [0 ; 2]. Un antécédent d'AAG était retrouvé chez 17 patients (13 %). La valeur médiane du dernier score ACT était de 16 [12 ; 19]. Ce score était inférieur à 20 chez 93 patients (69 %). A l'initiation du traitement, selon les critères du GINA, le contrôle était mauvais chez 73 patients (54 %), partiel chez 46 (34 %), et bon chez 16 (12 %). Sur le plan de la qualité de vie, le score PAQLQ médian était de 5 [3.7 ; 5.8].

## D. Biomarqueurs

Les patients avaient un taux maximal médian de PNE sanguins de 700 unités/mm<sup>3</sup> [400, 1000] dans l'année précédant l'initiation de la biothérapie. Six patients (4 %) avaient un taux maximal de PNE sanguins dans l'année inférieur à 150 unités/mm<sup>3</sup>, alors que 89 patients (66 %) avaient un taux supérieur ou égal à 500 unités/mm<sup>3</sup>. Le taux médian d'IgE totales sanguines avant l'initiation de la biothérapie était de 606 kUI/L [237 ; 1584]. Trois patients (2%) avaient un taux d'IgE sanguines inférieur à 30 kUI/L alors que 35 patients (26 %) avaient un taux d'IgE sanguines supérieur à 1500 kUI/L. Une sensibilisation à un pneumallergène perannuel était retrouvée chez 119 patients (88 %). La FeNO était disponible chez 97 patients et sa valeur médiane était de 33.6 ppm [16.2 ; 60.2]. Trente-et-un patients (23 %) avaient une FeNO inférieure à 20 ppm, 66 patients (49 %) avaient une FeNO supérieure ou égale à 20 ppm, et 31 patients (23 %) avaient une FeNO supérieure ou égale à 50 ppm.

## **E. Fonction respiratoire**

Le VEMS médian avant test de réversibilité aux BDCA était à 93 % de la théorique [77 ; 104]. Quarante patients (30 %) avaient un VEMS inférieur à 80 % de la valeur théorique. Une réversibilité significative aux BDCA était observée chez 58 patients (43 %). Le rapport VEMS/CVF médian était de 0.78 [0.69 ; 0.85].

## **F. Traitement de fond**

Onze patients (8 %) avaient un traitement par CO prolongée à l'initiation de la biothérapie. La dose médiane quotidienne de CSI était de 800 µg [500 ; 1000] en équivalent fluticasone.

## **G. Caractéristiques selon la classe d'âge**

Soixante-cinq patients (48 %) étaient âgés de 6 à 12 ans, et 59 patients (44 %) étaient âgés de 12 ans et plus. La comparaison des deux groupes mettait en évidence des différences significatives concernant :

- la présence d'une dermatite atopique active chez 27 patients (41 %) du groupe âgé de 6 à 12 ans et chez 13 patients (22 %) du groupe âgé de 12 ans et plus ( $p = 0.02$ ) ;
- la présence d'une allergie alimentaire active chez 20 patients (31 %) du groupe âgé de 6 à 12 ans et chez 9 patients (15 %) du groupe âgé de 12 ans et plus ( $p = 0.042$ ) ;
- la FeNO médiane à 29.8 ppm [16.2 ; 51.3] dans le groupe âgé de 6 à 12 ans et à 34.5 ppm [17 ; 68] dans le groupe âgé de 12 ans et plus ( $p = 0.044$ ) ;

- la réversibilité significative du VEMS après BDCA chez 37 patients (59 %) du groupe âgé de 6 à 12 ans et chez 21 patients (39 %) du groupe âgé de 12 ans et plus ( $p = 0.022$ ).

Aucune différence significative n'était mise en évidence entre les deux groupes concernant les autres critères.



Figure 2. Principaux biomarqueurs dans la population de l'étude

| Variables  | Population totale<br>n = 135 | 6-12 ans<br>n = 65 (48 %) | ≥ 12 ans<br>n = 59 (44 %) |
|--|------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Sexe, n (%)</b>   |                              |                           |                           |
| Masculin   | 85 (63 %)                    | 44 (68 %)                 | 35 (59 %)                 |
| Féminin  | 50 (37 %)                    | 21 (32 %)                 | 24 (41 %)                 |
| <b>Âge à l'introduction en années, médiane [Q1 ; Q3]</b>                     | 11 [9 ; 13]                  | 9 [8 ; 11]                | 14 [12 ; 15]              |
| <b>Comorbidités</b>  |                              |                           |                           |
| Etat nutritionnel, n (%)   |                              |                           |                           |
| Maigre   | 11 (8 %)                     | 5 (8 %)                   | 5 (8 %)                   |
| Corpulence normale   | 78 (58 %)                    | 35 (54 %)                 | 36 (61 %)                 |
| Surpoids   | 29 (21 %)                    | 17 (26 %)                 | 11 (19 %)                 |
| Obésité  | 17 (13 %)                    | 8 (12 %)                  | 7 (12 %)                  |
| Dermatite atopique, n (%)  |                              |                           |                           |
| Dermatite atopique active  | 43 (32 %)                    | 27 (41 %)                 | 13 (22 %)                 |
| Dermatite atopique en rémission  | 25 (19 %)                    | 11 (17 %)                 | 13 (22 %)                 |
| Dermatite atopique active ou en rémission                                    | 68 (50 %)                    | 38 (58 %)                 | 26 (44 %)                 |
| Allergie alimentaire, n (%)  |                              |                           |                           |
| Allergie alimentaire active  | 31 (23 %)                    | 20 (31 %)                 | 9 (15 %)                  |
| Allergie alimentaire guérie  | 13 (10 %)                    | 5 (8 %)                   | 5 (8 %)                   |
| Allergie alimentaire active ou guérie  | 38 (28 %)                    | 21 (32 %)                 | 12 (20 %)                 |
| Rhinite, n (%)   | 110 (81 %)                   | 55 (85 %)                 | 47 (80 %)                 |
| Polypose nasosinusienne, n (%)   | 7 (5 %)                      | 2 (3 %)                   | 5 (8 %)                   |
| <b>Caractéristiques de l'asthme</b>  |                              |                           |                           |
| Crises sévères avec CO ≥ 3 jours dans l'année, médiane [Q1 ; Q3]             | 4 [2 ; 6]                    | 4 [2 ; 6]                 | 3 [2 ; 5]                 |
| Hospitalisations pour asthme dans l'année, médiane [Q1 ; Q3]                 | 0 [0 ; 2]                    | 0 [0 ; 1]                 | 0 [0 ; 2]                 |
| Antécédent d'AAG, n (%)  | 17 (13 %)                    | 7 (11 %)                  | 9 (15 %)                  |
| Score ACT  |                              |                           |                           |
| Dernier score ACT, médiane [Q1 ; Q3]   | 16 [12 ; 19]                 | 17 [13 ; 19.8]            | 15 [11 ; 20]              |
| Score ACT ≥ 20, n (%)*   | 30 (22 %)                    | 16 (26 %)                 | 14 (27 %)                 |
| Score ACT < 20, n (%)*   | 93 (69 %)                    | 46 (74 %)                 | 38 (73 %)                 |
| Contrôle de l'asthme selon les critères GINA, n (%)                          |                              |                           |                           |
| Bon contrôle   | 16 (12 %)                    | 6 (9 %)                   | 8 (13 %)                  |
| Contrôle partiel   | 46 (34 %)                    | 24 (37 %)                 | 21 (36 %)                 |
| Mauvais contrôle   | 73 (54 %)                    | 35 (54 %)                 | 30 (51 %)                 |
| Score PAQLQ, médiane [Q1 ; Q3]   | 5 [3.7 ; 5.8]                | 5.04 [3.77 ; 5.76]        | 5.13 [3.66 ; 6.43]        |
| <b>Biomarqueurs</b>  |                              |                           |                           |
| Sensibilisation à un pneumallergène perannuel, n (%)                         | 119 (88 %)                   | 60 (92 %)                 | 51 (86 %)                 |
| Taux maximal de PNE de l'année en unités/mm <sup>3</sup> , médiane [Q1 ; Q3] | 700 [400 ; 1000]             | 700 [500 ; 1250]          | 600 [400 ; 900]           |
| Taux maximal de PNE < 150 unités/mm <sup>3</sup> , n (%)*                    | 6 (4 %)                      | 3 (5 %)                   | 2 (3 %)                   |
| Taux maximal de PNE 150-300 unités/mm <sup>3</sup> , n (%)*                  | 11 (8 %)                     | 3 (5 %)                   | 8 (14 %)                  |
| Taux maximal de PNE 300-500 unités/mm <sup>3</sup> , n (%)*                  | 19 (14 %)                    | 8 (12 %)                  | 10 (17 %)                 |
| Taux maximal de PNE ≥ 500 unités/mm <sup>3</sup> , n (%)*                    | 89 (66 %)                    | 45 (69 %)                 | 36 (61 %)                 |
| Dernier taux d'IgE totales en kUI/L, médiane [Q1 ; Q3]                       | 606 [237 ; 1584]             | 649 [253 ; 1872]          | 416 [222 ; 1093]          |
| Dernier taux d'IgE totales < 30 kUI/L, n (%)*                                | 3 (2 %)                      | 1 (1 %)                   | 1 (2 %)                   |
| Dernier taux d'IgE totales 30-1500 kUI/L, n (%)*                             | 96 (71 %)                    | 42 (65 %)                 | 46 (78 %)                 |
| Dernier taux d'IgE totales > 1500 kUI/L, n (%)*                              | 35 (26 %)                    | 22 (34 %)                 | 11 (19 %)                 |
| FeNO en ppb, médiane [Q1 ; Q3]   | 33.6 [16.2 ; 60.2]           | 29.8 [16.2 ; 51.3]        | 34.5 [17 ; 68]            |
| FeNO < 20 ppm, n (%)*  | 31 (23 %)                    | 16 (25 %)                 | 15 (25 %)                 |
| FeNO 20-50 ppm, n (%)*   | 35 (26 %)                    | 19 (29 %)                 | 16 (27 %)                 |
| FeNO ≥ 50 ppm, n (%)*  | 31 (23 %)                    | 14 (22 %)                 | 17 (29 %)                 |
| <b>Fonction respiratoire</b>   |                              |                           |                           |
| VEMS en % de la théorique, médiane [Q1 ; Q3]                                 | 93 [77 ; 104]                | 93 [78 ; 104]             | 90 [68.2 ; 102]           |
| VEMS < 80 % de la théorique, n (%)*  | 40 (30 %)                    | 17 (26 %)                 | 22 (37 %)                 |
| Réversibilité significative du VEMS, n (%)*                                  | 58 (43 %)                    | 37 (59 %)                 | 21 (39 %)                 |
| VEMS/CVF, médiane [Q1 ; Q3]  | 0.78 [0.69 ; 0.85]           | 0.78 [0.7 ; 0.85]         | 0.76 [0.68 ; 0.85]        |
| <b>Traitement de fond</b>  |                              |                           |                           |
| Corticothérapie orale ≥ 1 mois, n (%)  | 11 (8 %)                     | 4 (5 %)                   | 7 (12 %)                  |
| Dose quotidienne de CSI en µg en équivalent fluticasone, médiane [Q1 ; Q3]   | 800 [500 ; 1000]             | 800 [500 ; 1000]          | 1000 [800 ; 1000]         |

\* = population non exhaustive (score ACT, n = 123 ; dosage de PNE, n = 125 ; dosage d'IgE totale, n = 134 ; FeNO, n = 97 ; VEMS, n = 127)

Table 3. Caractéristiques de la population de l'étude

## II. Éligibilité aux biothérapies

### A. Population totale

L'éligibilité des patients aux différentes biothérapies disponibles au moment du recueil des données selon les critères des AMM est décrite dans la figure 3. Ainsi 119 patients (88 %) étaient éligibles à au moins une biothérapie, 99 patients (73 %) étaient éligibles à au moins deux biothérapies, et 38 patients (28 %) étaient éligibles aux trois biothérapies. Soixante-et-un patients (45 %) n'étaient éligibles qu'à deux des trois biothérapies, dont 49 (36 %) n'étant éligibles qu'au mepolizumab et au dupilumab, 12 (9 %) n'étant éligibles qu'à l'omalizumab et au dupilumab, et aucun n'étant éligible qu'à l'omalizumab et au mepolizumab. Vingt patients (15 %) n'étaient éligibles qu'à une des trois biothérapies, dont 18 (13 %) qu'au dupilumab, 2 (1 %) qu'à l'omalizumab, et aucun qu'au mepolizumab. Seize patients (12 %) n'étaient éligibles à aucune biothérapie, dont 11 patients qui étaient âgés de moins de 6 ans.

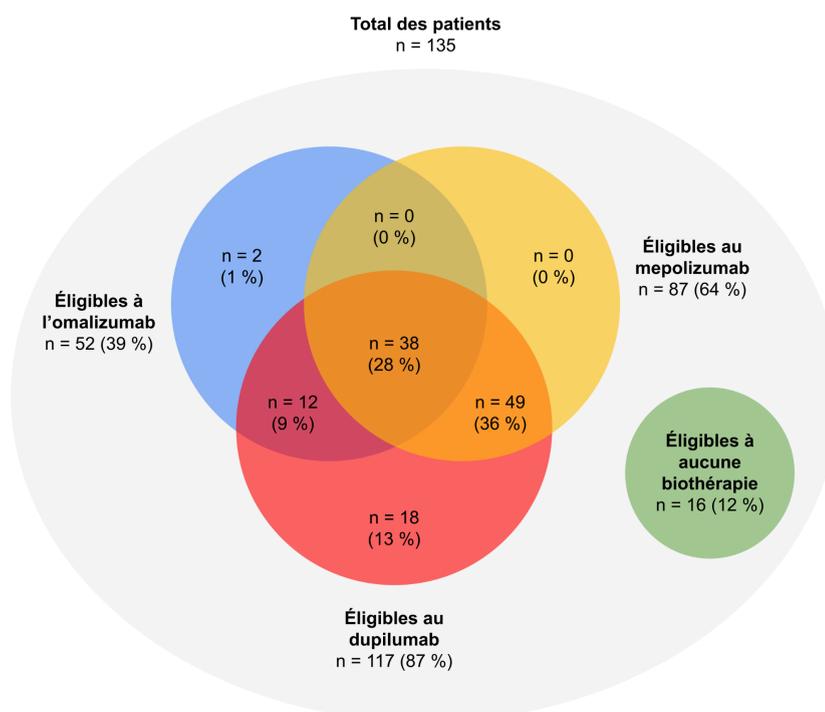
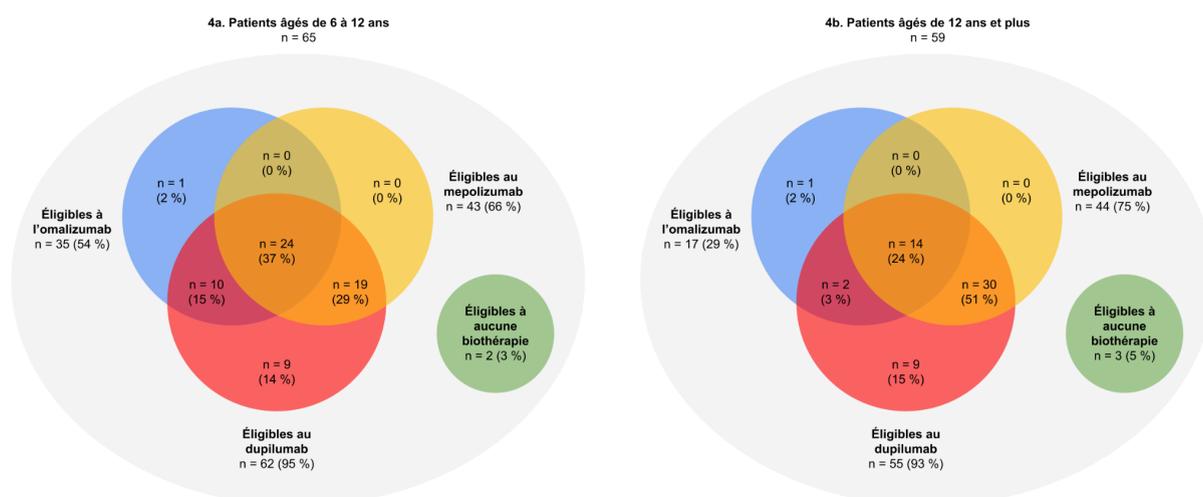


Figure 3. Éligibilité des patients de l'étude aux différentes biothérapies

## B. Éligibilité selon la classe d'âge

Les figures 4a et 4b comparent l'éligibilité des patients aux différentes biothérapies selon la classe d'âge à l'initiation de la biothérapie. Dans le groupe âgé de 6 à 12 ans (n = 65), 63 patients (97 %) étaient éligibles à au moins une biothérapie, 53 (82 %) étaient éligibles à au moins deux biothérapies, et 24 (37 %) étaient éligibles aux trois biothérapies. Trente-cinq patients (54 %) étaient éligibles à l'omalizumab, 43 (66 %) étaient éligibles au mepolizumab, et 62 (95 %) étaient éligibles au dupilumab. Dix patients (15 %) n'étaient éligibles qu'à une seule biothérapie. Deux patients (3 %) n'étaient éligibles à aucune biothérapie. Dans le groupe âgé de 12 ans et plus (n = 59), 56 patients (95 %) étaient éligibles à au moins une biothérapie, 46 (78 %) étaient éligibles à au moins deux biothérapies, et 14 (24 %) étaient éligibles aux trois biothérapies. Dix-sept patients (29 %) étaient éligibles à l'omalizumab, 44 (75 %) étaient éligibles au mepolizumab, et 55 (93 %) étaient éligibles au dupilumab. Dix patients (17 %) n'étaient éligibles qu'à une seule biothérapie. Trois patients (5 %) n'étaient éligibles à aucune biothérapie.

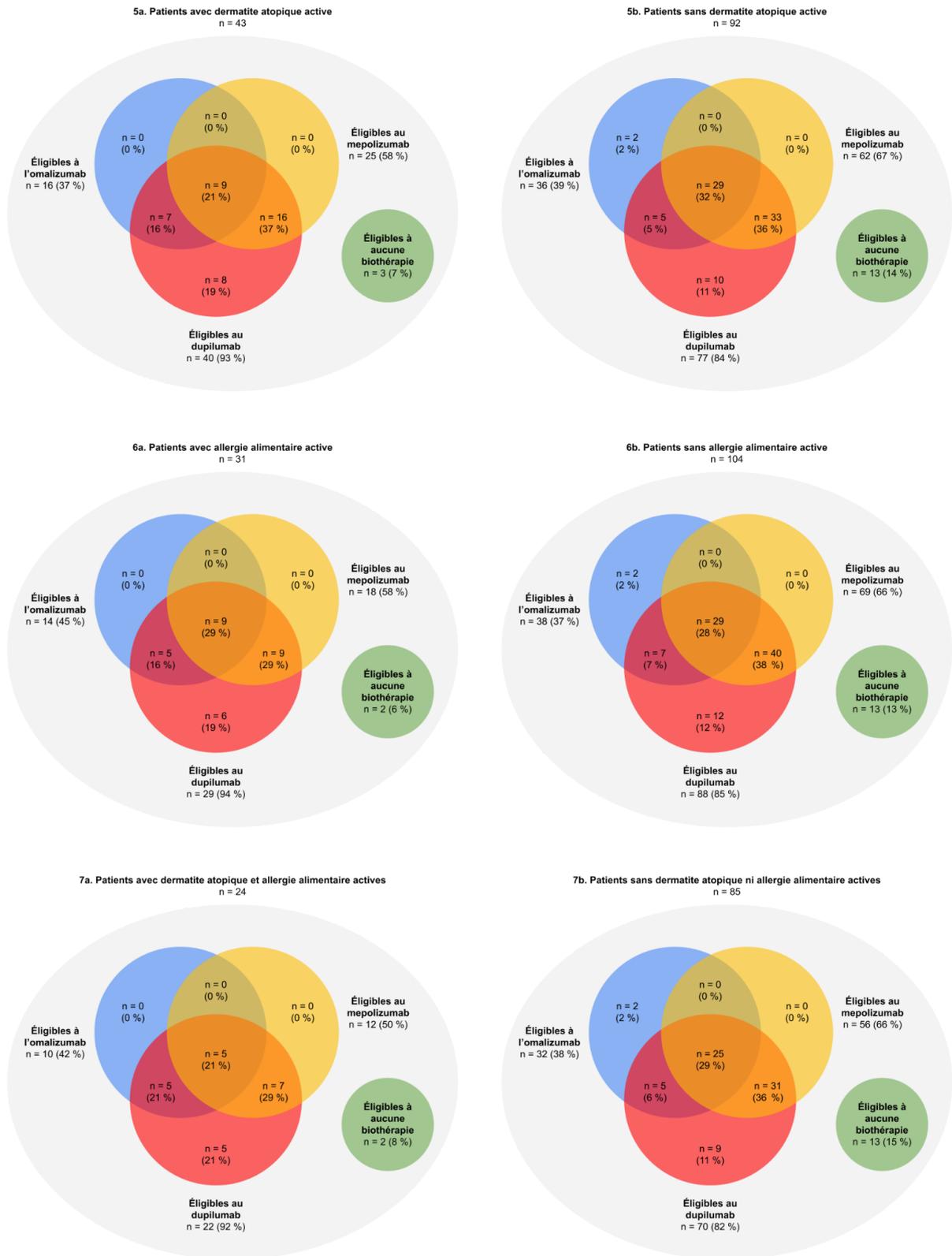


Figures 4a et 4b. Éligibilité des patients aux différentes biothérapies selon la classe d'âge à l'initiation de la biothérapie

### C. Éligibilité selon les comorbidités

Les figures 5a, 5b, 5c, 5d, 5e, et 5f comparent l'éligibilité des patients aux différentes biothérapies selon la présence ou non d'une dermatite atopique et/ou d'une allergie alimentaire actives à l'initiation de la biothérapie. Au total à l'initiation de la biothérapie, 43 patients (32 %) présentaient une dermatite atopique active, 31 (23 %) une allergie alimentaire active, et 24 (18 %) les deux comorbidités, alors que 85 patients (63 %) n'en présentaient aucune. Les patients présentant une ou deux de ces comorbidités allergiques étaient globalement plus éligibles aux biothérapies que les patients n'en présentant pas. En effet, 40 patients (93 %) du groupe dermatite atopique active étaient éligibles à au moins une biothérapie, contre 79 (86 %) dans l'autre groupe. Par ailleurs, 29 patients (94 %) du groupe allergie alimentaire active étaient éligibles à au moins une biothérapie, contre 91 (87 %) dans l'autre groupe. Enfin, 22 patients (92 %) du groupe présentant les deux comorbidités étaient éligibles à au moins une biothérapie, contre 72 (85 %) dans le groupe n'en présentant aucune. Les patients présentant une ou deux de ces comorbidités allergiques étaient plus éligibles à l'omalizumab et au dupilumab que les patients n'en présentant pas. Dans le groupe dermatite atopique active, 16 patients (37 %) étaient éligibles à l'omalizumab et 40 (93 %) étaient éligibles au dupilumab, contre respectivement 36 patients (39 %) et 77 (84 %) dans l'autre groupe. Dans le groupe allergie alimentaire active, 14 patients (45 %) étaient éligibles à l'omalizumab et 29 (94 %) étaient éligibles au dupilumab, contre respectivement 38 patients (37 %) et 88 (85 %) dans l'autre groupe. Enfin dans le groupe présentant les deux comorbidités, 10 patients (42 %) étaient éligibles à l'omalizumab et 22 (92 %) étaient éligibles au dupilumab, contre respectivement 32 patients (38 %) et 70 (82 %) dans le groupe n'en présentant aucune. Les patients présentant une dermatite atopique et/ou une

allergie alimentaire actives étaient moins éligibles au mepolizumab que les patients n'en présentant pas. En effet, 25 patients (58 %) du groupe dermatite atopique active étaient éligibles au mepolizumab, contre 62 (67 %) dans l'autre groupe. Par ailleurs, 18 patients (58 %) du groupe allergie alimentaire active étaient éligibles au mepolizumab, contre 69 (66 %) dans l'autre groupe. Enfin, 12 patients (50 %) du groupe présentant les deux comorbidités étaient éligibles au mepolizumab, contre 56 (66 %) dans le groupe n'en présentant aucune.



Figures 5a, 5b, 5c, 5d, 5e, 5f. Éligibilité des patients aux différentes biothérapies selon la présence ou non d'une dermatite atopique et d'une allergie alimentaire actives à l'initiation de la biothérapie

### III. Exposition aux biothérapies

#### A. Biothérapies initiées et en cours

La figure 6 représente le nombre de biothérapies initiées par année. La première initiation de biothérapie avait lieu en 2006. Le nombre minimal d'initiations annuelles était de une en 2006. Le nombre maximal d'initiations annuelles était de 15 en 2021. La première initiation d'omalizumab avait lieu en 2006, la première initiation de mepolizumab avait lieu en 2013 (dans le cadre d'un essai clinique), et la première initiation de dupilumab avait lieu en 2020. En 2022 (dernière année complète observée), 14 biothérapies étaient initiées avec 6 prescriptions d'omalizumab, 1 prescription de mepolizumab, et 7 prescriptions de dupilumab.

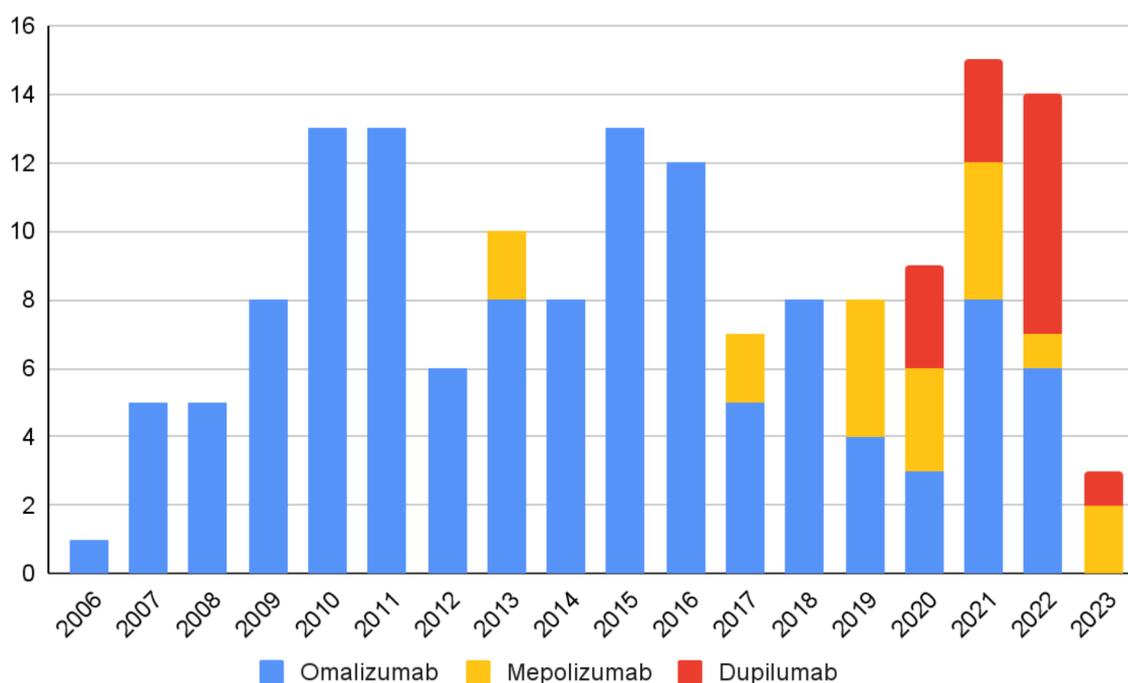


Figure 6. Nombre de biothérapies initiées par année

La figure 7 représente le nombre de biothérapies en cours par années de 2006 à 2023. Le nombre de biothérapies en cours était globalement en augmentation d'année en année. Le nombre de biothérapies par omalizumab était en augmentation de 2006 à 2018 avec un maximum de 48 biothérapies par omalizumab en cours, puis en décroissance jusque 2023 avec 38 traitements en cours. Le nombre de biothérapies par mepolizumab était en augmentation de 2013 à 2023, avec 14 traitements en cours. Le nombre de biothérapies par dupilumab était en augmentation de 2020 à 2023, avec 13 traitements en cours.

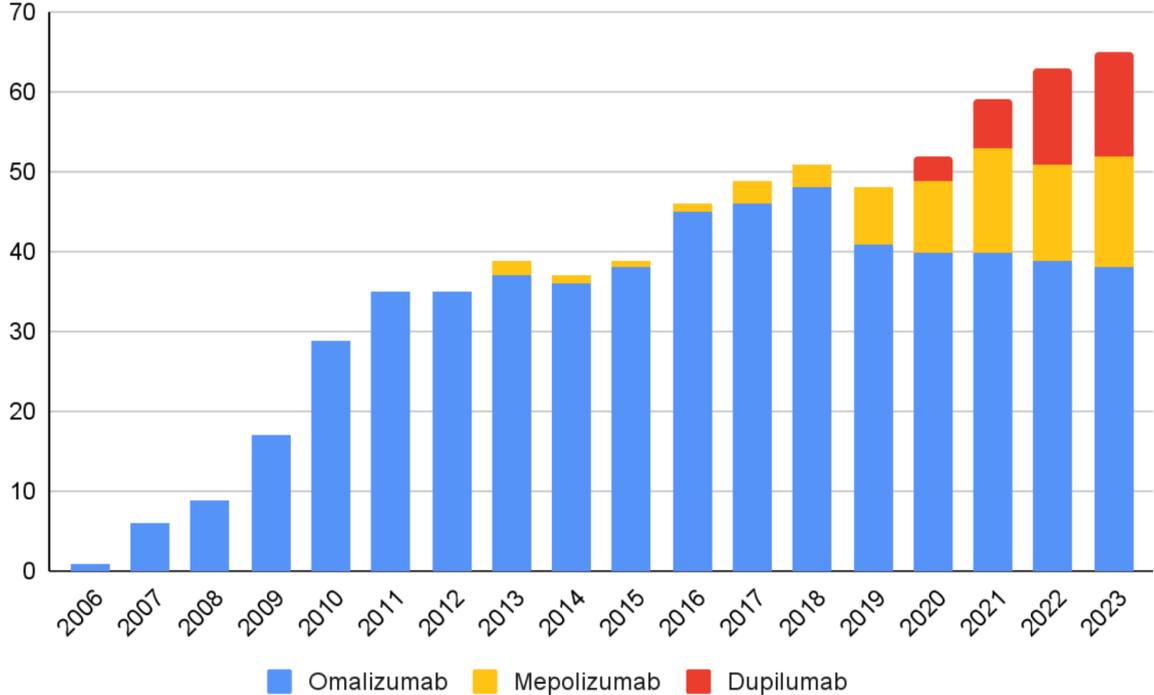


Figure 7. Nombre de biothérapies en cours par année

## B. Parcours des patients

L'exposition des 135 patients aux biothérapies de l'initiation de l'étude à la fin du recueil des données est présentée dans la figure 8. Cent-seize patients (86 %) étaient traités par omalizumab, 14 patients (10 %) étaient traités par mepolizumab, et cinq patients (4 %) étaient traités par dupilumab. Quarante-neuf patients (36 %) poursuivaient la biothérapie initiée, 73 patients (54 %) avaient interrompu la biothérapie initiée, et 13 patients (10 %) étaient perdus de vue. Parmi les patients ayant interrompu leur biothérapie, 8 patients (6 %) reprenaient la même biothérapie et 15 patients (11 %) changeaient de biothérapie. Cinquante patients (37 %) arrêtaient toute biothérapie. Au cours du suivi, 19 patients (14 %) recevaient deux lignes de biothérapie et 1 patient (1 %) recevait trois lignes de biothérapie. A la fin du recueil, 65 patients étaient toujours en cours de traitement par biothérapie : 38 patients (58 %) étaient traités par omalizumab, 14 patients (22 %) étaient traités par mepolizumab, et 13 patients (20 %) étaient traités par dupilumab.

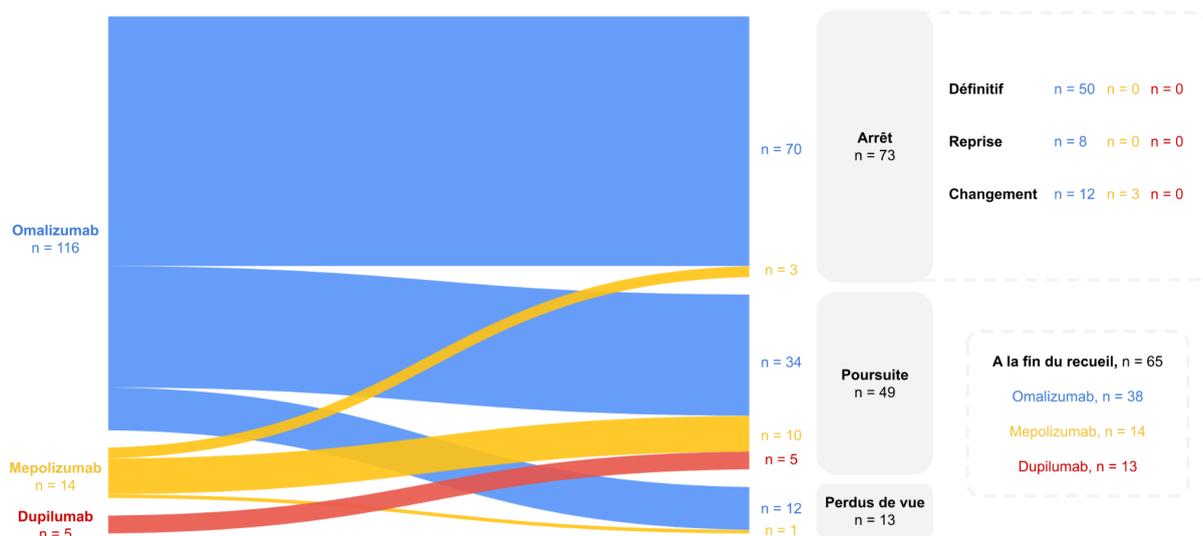


Figure 8. Exposition des patients aux différentes biothérapies, indépendamment de la durée de traitement

## C. Durée de traitement

La durée médiane de traitement pour la population totale de l'étude était de 35 mois [14 ; 52]. Cette durée médiane de traitement était de 39,5 mois [17,25 ; 58,75] dans le groupe omalizumab, contre 20,5 mois [12 ; 35,75] dans le groupe mepolizumab, et 9 mois [4 ; 24] dans le groupe dupilumab. En ne considérant que les biothérapies interrompues, la durée médiane de traitement était de 43 mois [25 ; 52].

## D. Arrêt et changement de biothérapie

Les motifs des 73 arrêts de traitement sont décrits dans la table 4 : contrôle obtenu pour 49 patients (67 %), inefficacité pour 12 patients (17 %), échappement au traitement pour 4 patients (5 %), effets indésirables pour 8 patients (11 %). Les interruptions pour effets indésirables avaient toutes lieu dans le groupe omalizumab et les évènements rapportés étaient les suivants : réaction d'hypersensibilité immédiate (n = 3), prise pondérale (n = 2), douleurs au point d'injection (n = 1), asthénie (n = 1), arthralgies (n = 1).

|                                    | <b>Total</b><br>n = 73 | <b>Omalizumab</b><br>n = 70 | <b>Mepolizumab</b><br>n = 3 | <b>Dupilumab</b><br>n = 0 |
|------------------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| <b>Contrôle obtenu</b> , n (%)     | 49 (67%)               | 49 (70 %)                   | 0 (0 %)                     | 0 (0 %)                   |
| <b>Inefficacité</b> , n (%)        | 12 (17 %)              | 10 (14 %)                   | 2 (67 %)                    | 0 (0 %)                   |
| <b>Echappement</b> , n (%)         | 4 (5 %)                | 3 (4 %)                     | 1 (33 %)                    | 0 (0 %)                   |
| <b>Effets indésirables</b> , n (%) | 8 (11 %)               | 8 (12 %)                    | 0 (0 %)                     | 0 (0 %)                   |

Table 4. Motifs d'arrêt des biothérapies

Au total, 15 patients (11 %) ont interrompu leur biothérapie initiale pour changer de traitement, sans période d'arrêt de biothérapie pour 10 d'entre eux et

après une période d'arrêt de biothérapie significative pour 5 d'entre eux. Parmi ces patients ayant changé de traitement, 12 étaient traités par omalizumab et 3 étaient traités par mepolizumab. Parmi les patients initialement traités par omalizumab, 4 ont changé pour un traitement par mepolizumab et 8 ont changé pour un traitement par dupilumab. Parmi les patients initialement traités par mepolizumab, 2 ont changé pour un traitement par omalizumab et 1 a changé pour un traitement par dupilumab.

## **E. Exposition depuis 2019**

Au total, 43 patients (32 %) avaient un traitement par biothérapie initié à partir de 2019. Leur exposition de l'initiation de la biothérapie à la fin du recueil des données est présentée dans la figure 9. Vingt patients (47 %) étaient traités par omalizumab, 13 patients (30 %) étaient traités par mepolizumab, et 10 patients (23 %) étaient traités par dupilumab. Trente-deux patients (74 %) poursuivaient la biothérapie initiée, 8 patients (19 %) avaient interrompu la biothérapie initiée, et 3 patients (7 %) étaient perdus de vue. Parmi les patients ayant interrompu leur traitement, 6 (14 %) changeaient de biothérapie et 2 autres (5 %) arrêtaient toute biothérapie. Aucun patient ne reprenait la même biothérapie. Les motifs des 8 interruptions de traitement étaient les suivants : contrôle obtenu pour 1 patient, inefficacité pour 5 patients, échappement au traitement pour 1 patient, effets indésirables pour 1 patient. Au cours du suivi, 6 patients (14 %) recevaient deux lignes de biothérapie. A la fin du recueil, 37 de ces patients étaient en cours de traitement par biothérapie : 13 (35 %) patients étaient traités par omalizumab, 11 (30 %) par mepolizumab, et 13 (35 %) par dupilumab.

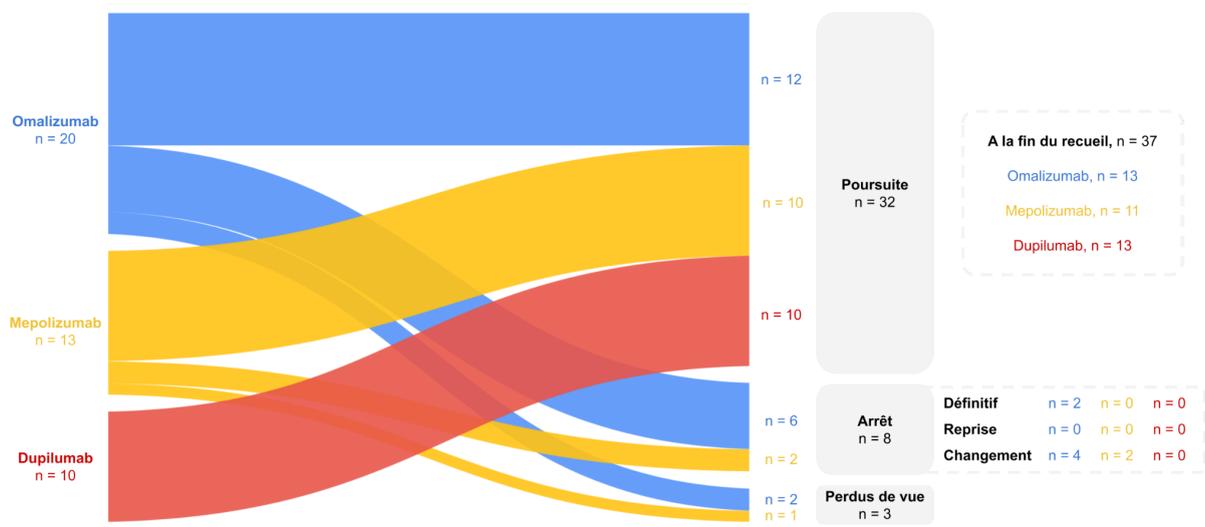


Figure 9. Exposition aux biothérapies à partir de 2019, indépendamment de la durée de traitement

# Discussion

Dans cette étude, nous avons pu décrire une large cohorte d'enfants et adolescents suivis pour asthme sévère et traités par biothérapie dans un centre expert en pneumologie pédiatrique, étudier l'éligibilité de ces patients aux biothérapies disponibles au moment du recueil des données, et observer leur exposition à ces nouveaux traitements.

## I. Population de l'étude

### A. Un asthme majoritairement T2 allergique

Notre cohorte était exclusivement constituée d'enfants et adolescents traités par biothérapie, toutes celles étant disponibles au moment du recueil des données ciblant l'asthme dit T2. Presque toute la population de notre étude présentait donc un asthme T2, très majoritairement allergique. En effet, concernant le profil inflammatoire T2, 88 % des patients présentaient un taux maximal de PNE sanguins dans l'année supérieur ou égal à 150 unités/mm<sup>3</sup>, et 49 % avaient une FeNO supérieure ou égale à 20 ppm. La mesure de FeNO n'était cependant pas présente chez tous les patients car celle-ci, bien que disponible dans notre centre à partir de 2008, n'a été que secondairement réalisée en routine dans le bilan d'asthme sévère. En ne considérant que les 97 patients chez qui une mesure était disponible à l'initiation de la biothérapie, 68 % des patients avaient une FeNO supérieure ou égale à 20 ppm. Les patients qui avaient une mesure de FeNO inférieure à 20 ppm avaient tous une éosinophilie sanguine significative dans l'année, signifiant la

présence d'un profil inflammatoire T2 sous-jacent. La FeNO est un marqueur non invasif d'inflammation bronchique, corrélé à l'éosinophilie des voies aériennes. Son élévation peut être liée à une exposition allergénique, ou être le reflet d'une éosinophilie persistante des voies aériennes, témoin d'une inflammation, sans nécessairement de lien avec la sévérité à moins que celle-ci persiste en dépit d'un traitement par corticoïdes bien conduit, a fortiori au décours d'un test aux corticoïdes généraux [5,28]. Concernant le profil allergique, 88 % des patients présentaient au moins une sensibilisation à un pneumallergène perannuel et le taux médian d'IgE totales sanguines était de 606 kUI/L. De plus, la moitié des patients avait une dermatite atopique active ou un antécédent de dermatite atopique en rémission, un quart avait une allergie alimentaire active ou un antécédent d'allergie alimentaire guérie, et un patient sur six présentait les deux. Enfin, quatre sur cinq avaient une rhinite active. Ce terrain atopique était plus marqué chez les enfants de 6 à 12 ans que chez les adolescents. Les observations réalisées dans notre étude concernant l'éosinophilie et l'atopie sont en accord avec les autres études de cohorte réalisées chez l'enfant qui soutiennent la forte prédominance d'un profil T2 majoritairement allergique dans l'asthme sévère de l'enfant [5], à la différence de l'asthme sévère chez le patient adulte.

## **B. Un asthme sévère avec un impact possible sur la fonction**

La majorité de nos patients (88 %) avait un asthme non contrôlé à l'initiation de la biothérapie selon les critères du GINA et avait présenté plusieurs crises sévères dans l'année nécessitant une CO. Par ailleurs, 13 % des patients avaient présenté un AAG dans leur histoire. La pression thérapeutique en CSI était forte avec une dose quotidienne médiane de 800 µg d'équivalent fluticasone,

correspondant à une dose élevée de traitement [8]. Au moment de l'initiation de la biothérapie, 8 % des patients de notre cohorte recevaient une CO prolongée, soulignant la sévérité de leur asthme et l'indication urgente à une stratégie d'épargne de ce traitement associé à de nombreux effets secondaires, comme le précisent les recommandations. Si la fonction respiratoire des patients de notre cohorte paraît globalement préservée, un quart des enfants et un tiers des adolescents avaient toutefois un VEMS inférieur à 80% de la valeur théorique à l'initiation de la biothérapie. Ces données concordent avec les observations réalisées dans d'autres cohortes d'enfants suivis pour asthme sévère [29–32], traduisant son impact possible sur la fonction dès l'enfance, situation encore plus fréquente dans les cohortes de patients adultes [33,34].

### **C. Observation concernant le surpoids**

Nous rapportons qu'un tiers des patients de notre cohorte étaient en surpoids ou en obésité. Cette prévalence est plus importante que celle rencontrée en population générale, qui est de 21 % chez les enfants en fin d'école primaire dans le nord de la France d'après les enquêtes de santé de 2014-2015 [35]. Ce constat permet de rappeler l'association entre obésité et développement d'un asthme chez l'enfant, déjà étudiée auparavant [36–38], mais aussi le lien entre obésité et sévérité de l'asthme, avec un nombre plus important de crises sévères et d'hospitalisations pour asthme chez les patients en surpoids [39–42]. Certaines études évoquent même, y compris chez l'enfant, la présence d'un phénotype spécifique d'asthme en lien avec l'obésité [43].

## **II. Éligibilité aux biothérapies**

L'omalizumab, utilisé depuis 2005 dans le traitement de l'asthme sévère chez l'enfant, a été rejoint par le mepolizumab et le dupilumab en 2019. La multiplication des biothérapies a introduit la nécessité d'une réflexion sur la thérapeutique la plus adaptée à administrer à chaque enfant dans le cadre d'une personnalisation du traitement. Leur prescription est actuellement guidée par des critères cliniques, biologiques et fonctionnels. Nous nous sommes intéressés à l'éligibilité des patients de notre cohorte aux trois biothérapies disponibles au moment du recueil des données, indépendamment du choix retenu.

### **A. Une population avec beaucoup d'éligibilité**

Dans notre étude, l'éligibilité des patients selon les critères de l'AMM à l'omalizumab, au mepolizumab et au dupilumab était respectivement de 39 %, 64 %, et 87 %. Cette éligibilité large des patients avec asthme sévère aux biothérapies a déjà pu être décrite dans d'autres cohortes [44]. Par ailleurs, 73 % des patients étaient éligibles à deux biothérapies et 28 % étaient éligibles aux trois biothérapies. Ce chevauchement des indications de biothérapie dans l'asthme sévère a également pu être observé dans plusieurs études, chez l'enfant [44,45] comme chez l'adolescent et l'adulte [46,47]. Le dupilumab possédant les critères de prescription les moins restrictifs des trois biothérapies, il s'agissait de la biothérapie à laquelle le plus de patients étaient éligibles.

## B. Différences observées entre les sous-groupes

Dans notre étude, l'éligibilité aux biothérapies différait peu entre les enfants et les adolescents. La principale différence entre les deux populations était l'éligibilité moindre à l'omalizumab dans le groupe des adolescents (29 %) en comparaison au groupe des enfants (54 %). Cela était probablement dû au critère de VEMS à moins de 80 % de la valeur théorique chez les adolescents et les adultes, situation inconstante et souvent contournée en pédiatrie dans cette tranche d'âge. Les comorbidités allergiques influençaient l'éligibilité aux biothérapies. Ainsi, la présence d'une dermatite atopique active ou d'une allergie alimentaire active augmentait l'éligibilité globale aux biothérapies. Plus précisément, il semblait que l'éligibilité à l'omalizumab et au dupilumab augmentait avec la présence de comorbidités allergiques, amplifiant le phénotype T2. Ces deux biothérapies ont également des indications avérées ou potentielles en dehors de l'asthme sévère. Ainsi, l'omalizumab est en cours d'étude dans l'allergie alimentaire [18], et le dupilumab a obtenu une indication dans la dermatite atopique sévère dès l'âge de 6 mois en 2023 [23,24] et devrait prochainement obtenir une indication dans l'œsophagite à éosinophiles [25]. Ainsi dans la population de nos patients présentant un asthme sévère et une allergie alimentaire active, près de la moitié étaient éligibles à l'omalizumab, tandis que dans la population de nos patients présentant un asthme sévère et une dermatite atopique active, la quasi-totalité (93 %) était éligible au dupilumab. L'éligibilité au mepolizumab était quant à elle moindre avec la présence de comorbidités allergiques, logiquement selon les recommandations actuelles selon lesquelles le mepolizumab est indiqué préférentiellement dans l'asthme éosinophilique non allergique [7]. Dans ce contexte, il paraît aujourd'hui souhaitable

d'intégrer les comorbidités dans la stratégie du choix de la biothérapie afin de cibler une voie endotypique susceptible de traiter à la fois l'asthme sévère mais aussi la/les comorbidité(s). Nous entrevoyons ici les bases d'une prescription personnalisée des biothérapies. En cas de coexistence de plusieurs affections pouvant bénéficier de biothérapie, nous pouvons donc imaginer la possibilité d'une discussion et d'une décision thérapeutique partagées avec le patient et sa famille.

### **C. Une couverture des besoins évolutive**

Avant 2019, la seule biothérapie disponible en pédiatrie en France était l'omalizumab. Dans notre population, 61 % des patients ne remplissaient cependant pas les critères de prescription de l'omalizumab, principalement du fait de taux d'IgE totales au delà de la valeur seuil de 1500 kUI/L et de valeurs de VEMS supérieures au seuil de 80 % chez l'adolescent. Pour ces patients, les prescriptions d'omalizumab se faisaient alors en partie en dehors des critères de l'AMM. Dans le respect des critères de prescription, il persistait donc des besoins non couverts dans l'asthme sévère chez l'enfant et l'adolescent, auxquels il fallait ajouter les asthmes sévères sans allergie. En 2019, les AMM du mepolizumab chez l'enfant à partir de 6 ans et du dupilumab chez l'adolescent à partir de 12 ans en France ont permis d'élargir la proportion d'enfants éligibles à un traitement par biothérapie. Dans notre population, nous avons ainsi pu observer la part de plus en plus importante prise par le mepolizumab et le dupilumab dans les biothérapies initiées. Depuis le recueil des données, le tezepelumab est venu enrichir l'arsenal thérapeutique à partir de l'âge de 12 ans, avec une indication très large sans nécessité de biomarqueur T2, pouvant répondre à des besoins non encore couverts.

## **D. Des critères de prescription peu adaptés à la pédiatrie**

Certains patients traités par omalizumab avant 2019 ont changé de biothérapie pour le mepolizumab ou le dupilumab à leur arrivée sur le marché, en raison du contrôle jugé insuffisant de l'asthme ou d'une comorbidité active, dermatite atopique notamment. La multiplication des biothérapies dans la stratégie thérapeutique de l'asthme sévère a introduit la nécessité d'une réflexion concernant l'endotype de chaque asthme. Ainsi, si la majorité des asthmes de l'enfant s'inscrivent dans un phénotype d'asthme allergique, il semble que chaque patient ne réponde pas de la même manière à chaque biothérapie, confirmant la complexité des voies inflammatoires sous-jacentes mais aussi la difficulté à identifier la voie la plus impliquée ou le poids des interactions [30,48]. Le chevauchement des éligibilités aux biothérapies pourrait cependant suggérer que les endotypes d'asthme chez l'enfant ne sont finalement pas aussi cloisonnés que pressenti. Le choix de la biothérapie à administrer à chaque enfant est actuellement guidé par les critères de prescription des AMM, notamment les biomarqueurs, mais ceux-ci sont assez larges et concernent les patients pédiatriques comme les patients adultes, sans tenir compte de leurs spécificités. Il semble cependant que le profil des patients pédiatriques présentant un asthme sévère soit différent de celui des patients adultes [49,50]. Des critères de prescription spécifiques à l'enfant devraient alors être étudiés [51]. L'approche transcriptomique, consistant à analyser l'expression des gènes dans le sang ou dans les tissus respiratoires, est une des voies en cours d'étude, illustrée par l'essai MUPPITS évaluant le mepolizumab dans une population pédiatrique majoritairement afro-américaine et mettant en évidence la modulation des gènes associés à l'inflammation et les conséquences en terme de réponse, favorable ou

non [52]. Cette approche transcriptomique permettrait de déterminer le mécanisme inflammatoire en cause dans l'atteinte individuelle de chaque patient, et de déterminer le traitement le plus adapté en conséquence [53].

## **E. Quelques patients encore exclus de la couverture**

Bien que traités, 12% des patients n'étaient stricto sensu éligibles à aucune des trois biothérapies. Il s'agissait majoritairement d'enfants âgés de moins de 6 ans, actuellement en dehors des indications de biothérapie dans l'asthme sévère. L'extension de l'utilisation du dupilumab chez les enfants à partir de l'âge de 6 mois dans l'indication de dermatite atopique sévère depuis 2023 pourrait cependant ouvrir de nouvelles portes dans le traitement de l'asthme sévère chez l'enfant d'âge préscolaire dans cette situation. Enfin, de nouvelles biothérapies sont toujours en développement. Le tezepelumab, disponible en France depuis novembre 2022, est un anticorps monoclonal anti-TSLP. La cytokine TSLP, ou lymphopoïétine stromale thymique, est exprimée par les cellules épithéliales en réponse à divers stimuli. Sa sécrétion induit la polarisation de cellules T naïves en lymphocytes T de type 2, responsables de la production d'agents majeurs de l'inflammation T2 de l'asthme (IL4, IL5, IL13). Plusieurs études suggèrent par ailleurs que l'expression de la cytokine TSLP serait plus élevée chez les patients asthmatiques et que celle-ci serait corrélée à la sévérité de la maladie [54]. Le tezepelumab pourrait donc être une option thérapeutique supplémentaire dans le traitement de l'asthme sévère [55]. Son indication actuelle concerne l'asthme sévère chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus, sans nécessité de biomarqueur T2 [56].

### **III. Exposition aux biothérapies**

Afin d'observer le retentissement des biothérapies dans l'asthme sévère chez l'enfant, il est intéressant d'évaluer l'exposition globale des patients aux biothérapies et leurs parcours individuels. De grandes cohortes ont permis d'étudier l'exposition à l'omalizumab [50], mais la multiplication récente de ces thérapies ciblées a modifié le paradigme de l'asthme sévère et peu de données sont encore disponibles sur le parcours des patients traités par mepolizumab ou par dupilumab. Nous nous sommes intéressés au parcours des patients de notre cohorte, de l'initiation de leur biothérapie à la fin du recueil des données.

#### **A. Durée de traitement**

Dans notre étude, la durée médiane de traitement était de 43 mois pour les patients (la moitié de la cohorte) qui avaient interrompu la biothérapie prescrite à la fin du recueil, principalement pour un contrôle prolongé de l'asthme. Ce constat est concordant avec les recommandations de prise en charge des patients asthmatiques adolescents de 2021 qui proposent l'arrêt du traitement par omalizumab après trois ans, en cas de bon contrôle prolongé sous traitement et en l'absence de facteur de risque [7].

#### **B. Arrêts de traitement**

Dans notre cohorte, deux tiers des arrêts de biothérapie étaient motivés par l'obtention d'un contrôle de l'asthme sous traitement. Menzies-Gow et al. a proposé une définition de la rémission clinique sous traitement sur les critères de contrôle persistant, de l'absence de crise sur les 12 derniers mois, et d'une fonction

respiratoire normale [57]. Seuls un tiers des patients ayant arrêté leur traitement finissaient par reprendre la biothérapie interrompue ou une autre. Cette observation souligne l'absence de « fixation » de la sévérité de l'asthme : un asthme sévère résistant au traitement peut ainsi évoluer vers un asthme non sévère. Nos données sont en accord avec de précédentes cohortes ayant étudié l'évolution d'enfants après un traitement prolongé par omalizumab [58]. Il semble par ailleurs qu'en comparaison aux adultes, les patients pédiatriques présentent moins de rechutes après arrêt du traitement [50]. Cette évolution dans la sévérité de l'asthme a également été observée hors biothérapie [59]. Il est donc impossible d'affirmer que cette évolution soit en lien avec la biothérapie, et qu'il ne s'agisse pas simplement de l'évolution naturelle de la maladie asthmatique.

### **C. Changements de traitement**

Au cours du suivi, 15 patients (11 %) changeaient de biothérapie. La majorité d'entre eux (12 patients) étaient initialement traités par omalizumab, traitement souvent débuté avant 2019. Les biothérapies initiées en deuxième ligne étaient représentées par l'omalizumab pour 2 patients (initialement traités par mepolizumab avec une réponse insuffisante), le mepolizumab pour 4 patients (initialement traités par omalizumab avec une réponse insuffisante), et le dupilumab pour 9 patients (initialement traités par omalizumab pour huit d'entre eux ou par mepolizumab pour un d'entre eux, avec une réponse insuffisante ou une mauvaise tolérance de la biothérapie initiale). Des études chez l'adolescent et l'adulte ont pu mettre en évidence l'amélioration de l'asthme chez certains patients traités par omalizumab suite à un changement de traitement pour le mepolizumab [48]. Il semble donc que

les patients éligibles à plusieurs biothérapies puissent tirer un bénéfice d'un changement de traitement si le contrôle de l'asthme n'est pas obtenu avec la première ligne de biothérapie.

## **IV. Forces et limites de l'étude**

### **A. Forces**

Cette étude a permis d'observer une large population d'enfants et adolescents traités par biothérapie suite à une évaluation dans un centre expert en pneumologie pédiatrique selon les recommandations ayant confirmé le diagnostic d'asthme sévère. Peu d'études ont pu étudier une cohorte aussi large de patients pédiatriques présentant un asthme sévère. Les données étaient recueillies dans un seul centre et par un questionnaire standardisé rempli à chaque visite, révisé avec l'arrivée des nouvelles biothérapies, permettant un recueil de données homogène et exhaustif pour de nombreux critères.

### **B. Limites**

La sélection des patients sur le critère du traitement de l'asthme sévère par biothérapie a exclu de facto les patients hors de cette indication et notamment les asthmes sévères non T2. Si l'étude de l'éligibilité n'a pas tenu compte de la disponibilité des différentes biothérapies, celle de l'exposition est nécessairement déséquilibrée, seul l'omalizumab étant disponible avant 2019. Les effectifs des trois populations de patients étaient donc inégaux, avec une prédominance de patients traités par omalizumab et des populations réduites traitées par mepolizumab ou par dupilumab. L'analyse du sous-groupe de patients traités depuis 2019 apporte

cependant des informations complémentaires. Notre étude n'inclut pas de patient traité par tezepelumab, molécule récente et non encore utilisée dans notre centre à la fin du recueil, date à laquelle -stricto-sensu- tous les patients de notre cohorte de 12 ans et plus seraient éligibles. Au total, 10 % des patients étaient perdus de vue à la fin du recueil, réduisant l'effectif de patients pouvant être étudié. Cette réduction de l'effectif était expliquée par le relais du suivi par un pneumopédiatre extérieur au CHU de Lille ou par l'arrêt du suivi sans notification du patient. Enfin, bien que les données soient recueillies à chaque visite et colligées dans le dossier du patient, notre étude reste rétrospective avec quelques données manquantes. L'exhaustivité imparfaite des données peut cependant parfois être expliquée, notamment en ce qui concerne les mesures de VEMS et de FeNO, non réalisables chez les enfants les plus jeunes, notamment avant l'âge de 6 ans, et chez certains patients ne pouvant coopérer à la réalisation des mesures.

## **V. Perspectives et conclusion**

Nous avons montré que les biothérapies disponibles au moment du recueil des données de notre étude (omalizumab, mepolizumab, dupilumab) couvrent globalement les indications dans l'asthme sévère T2 en pédiatrie, à l'exception notable des enfants de moins de 6 ans. L'arrivée récente du tezepelumab ouvre cette stratégie de traitement aux asthmes non T2, plus rares chez l'enfant, réduisant les besoins non couverts actuellement. Dans ce contexte, il paraît aujourd'hui important d'élargir la réflexion à d'autres problématiques : le traitement des enfants dès l'âge préscolaire, le repérage précoce des enfants résistant aux traitements conventionnels et éligibles à une biothérapie, la recherche de biomarqueurs uniques

ou composites permettant le choix optimal et intégrant les nouvelles technologies « omics », la définition standardisée du niveau de réponse au traitement, l'impact sur l'histoire naturelle de l'asthme. L'asthme sévère de l'enfant étant une situation rare (5 % des enfants asthmatiques), il est essentiel de mettre en place des travaux ou des initiatives collaboratives intégrant les différents axes de recherche et prenant en compte les spécificités de l'enfant au fil de sa croissance.

# Références bibliographiques

- [1] Asher I, Pearce N. Global burden of asthma among children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:1269–78. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0170>.
- [2] Delmas M, Leynaert B, Marguet C, Fuhrman C. Augmentation de la prévalence de l'asthme chez l'enfant. *Rev Mal Respir* 2016;33:A29–30. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2015.10.635>.
- [3] Delmas M, Guignon N, Leynaert B, Com Ruelle L, Annesi Maesano I, Chardon O, et al. Évolution de la prévalence de l'asthme chez l'enfant en France : enquêtes nationales de santé en milieu scolaire 2003-2008. *Bull Epidémiologique Hebd* 2014:360–5.
- [4] Delmas M-C, Guignon N, Leynaert B, Com-Ruelle L, Annesi-Maesano I, Herbet J-B, et al. Prévalence de l'asthme chez l'enfant en France. *Arch Pédiatrie* 2009;16:1261–9. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2009.06.009>.
- [5] Foppiano F, Schaub B. Childhood asthma phenotypes and endotypes: a glance into the mosaic. *Mol Cell Pediatr* 2023;10:9. <https://doi.org/10.1186/s40348-023-00159-1>.
- [6] Chenivesse C, De Nadaï P. Épidémiologie et physiopathologie de l'inflammation de type 2 dans l'asthme sévère. *Rev Mal Respir Actual* 2020;12:2S385–91. [https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(20\)30727-8](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(20)30727-8).
- [7] Deschildre A, Abou-Taam R, Drummond D, Giovannini-Chami L, Labouret G, Lejeune S, et al. Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en

charge et le suivi des patients asthmatiques adolescents (de 12 ans et plus) sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A). Version longue. Rev Mal Respir 2022;39:e1–31. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2021.08.003>.

[8] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2023 update) 2023.

[9] Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test : A survey for assessing asthma control. J Allergy Clin Immunol 2004;113:59–65. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.008>.

[10] Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, Mahr T, Ostrom N, Burgess S, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. J Allergy Clin Immunol 2007;119:817–25. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.12.662>.

[11] Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE, Townsend M. Measuring quality of life in children with asthma. Qual Life Res 1996;5:35–46. <https://doi.org/10.1007/BF00435967>.

[12] Lang A, Carlsen KH, Haaland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Mowinckel P, et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10year olds in a birth cohort study. Allergy 2008;63:1054–60. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01672.x>.

[13] Pamuk G, Aboutaam R, Le Bourgeois M, De Blic J, Delacourt C, Lezmi G. Coût de santé de l'asthme sévère de l'enfant : évaluation individuelle du coût total. Rev Fr Allergol 2019;59:293. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2019.02.155>.

- [14] Doz M, Chouaid C, Com-Ruelle L, Calvo E, Brosa M, Robert J, et al. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. *BMC Pulm Med* 2013;13:15. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-15>.
- [15] Bourdin A, Adcock I, Berger P, Bonniaud P, Chanson P, Chenivesse C, et al. How can we minimise the use of regular oral corticosteroids in asthma? *Eur Respir Rev* 2020;29:190085. <https://doi.org/10.1183/16000617.0085-2019>.
- [16] Chipps BE, Lanier B, Milgrom H, Deschildre A, Hedlin G, Szeffler SJ, et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: Review of clinical trial and real-world experience. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1431–44. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.002>.
- [17] Haute Autorité de Santé. XOLAIR (omalizumab) 2020. [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2983547/fr/xolair-omalizumab](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983547/fr/xolair-omalizumab).
- [18] Zuberbier T, Wood RA, Bindslev-Jensen C, Fiocchi A, Chinthrajah RS, Worm M, et al. Omalizumab in IgE-Mediated Food Allergy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;11:1134–46. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.11.036>.
- [19] Gupta A, Ikeda M, Geng B, Azmi J, Price RG, Bradford ES, et al. Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:1336-1342.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.08.005>.
- [20] Haute Autorité de Santé. NUCALA (mepolizumab) 2022. [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2984067/fr/nucala-mepolizumab](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984067/fr/nucala-mepolizumab).

- [21] Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, Fiocchi AG, Gagnon R, De Mir I, et al. Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med* 2021;385:2230–40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2106567>.
- [22] Haute Autorité de Santé. DUPIXENT (dupilumab) 2023. [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2983161/fr/dupixent-dupilumab](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983161/fr/dupixent-dupilumab).
- [23] Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2022;400:908–19. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01539-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01539-2).
- [24] Commission de la transparence, Haute Autorité de Santé. Dupilumab, extension d'indication 2023.
- [25] Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, Hirano I, Chehade M, Bredenoord AJ, et al. Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med* 2022;387:2317–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2205982>.
- [26] Lezmi G, Lejeune S, Pin I, Blanchon S, Bouazza N, Jolaine V, et al. Factors Associated with Asthma Severity in Children: Data from the French COBRAPed Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:1969–79. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.027>.
- [27] Cole TJ. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320:1240–1240. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7244.1240>.
- [28] Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An

Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels ( $F_{E\ NO}$ ) for Clinical Applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:602–15. <https://doi.org/10.1164/rccm.9120-11ST>.

[29] Chipps BE, Szeffler SJ, Simons FER, Haselkorn T, Mink DR, Deniz Y, et al. Demographic and clinical characteristics of children and adolescents with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1156–63. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.12.668>.

[30] Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, Peters SP, Li X, Li H, et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: Confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:382-389.e13. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.015>.

[31] Zoratti EM, Krouse RZ, Babineau DC, Pongracic JA, O'Connor GT, Wood RA, et al. Asthma phenotypes in inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1016–29. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.061>.

[32] Fitzpatrick A, Gaston B, Erzurum S, Teague W. Features of severe asthma in school-age children: Atopy and increased exhaled nitric oxide. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1218–25. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.08.019>.

[33] Wang E, Wechsler ME, Tran TN, Heaney LG, Jones RC, Menzies-Gow AN, et al. Characterization of Severe Asthma Worldwide. *Chest* 2020;157:790–804. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.10.053>.

[34] Rönnebjerg L, Axelsson M, Kankaanranta H, Backman H, Rådinger M, Lundbäck B, et al. Severe Asthma in a General Population Study: Prevalence

and Clinical Characteristics. *J Asthma Allergy* 2021;Volume 14:1105–15.  
<https://doi.org/10.2147/JAA.S327659>.

[35] Fourcade N, von Lennep F, Grémy I, Bourdillon F. L'état de santé de la population en France - Rapport 2017. 2017.

[36] Sonnenschein-van Der Voort AMM, Arends LR, De Jongste JC, Annesi-Maesano I, Arshad SH, Barros H, et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: A meta-analysis of 147,000 European children. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1317–29.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1082>.

[37] Popovic M, Pizzi C, Rusconi F, Galassi C, Gagliardi L, De Marco L, et al. Infant weight trajectories and early childhood wheezing: the NINFEA birth cohort study. *Thorax* 2016;71:1091–6. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-208208>.

[38] Casas M, Den Dekker HT, Kruithof CJ, Reiss IK, Vrijheid M, De Jongste JC, et al. Early childhood growth patterns and school-age respiratory resistance, fractional exhaled nitric oxide and asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:854–60. <https://doi.org/10.1111/pai.12645>.

[39] Tashiro H, Shore SA. Obesity and severe asthma. *Allergol Int* 2019;68:135–42.  
<https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.10.004>.

[40] Okubo Y, Michihata N, Yoshida K, Morisaki N, Matsui H, Fushimi K, et al. Impact of pediatric obesity on acute asthma exacerbation in Japan. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:763–7. <https://doi.org/10.1111/pai.12801>.

[41] Ahmadizar F, Vijverberg SJH, Arets HGM, De Boer A, Lang JE, Kattan M, et al. Childhood obesity in relation to poor asthma control and exacerbation: a

meta-analysis. Eur Respir J 2016;48:1063–73.  
<https://doi.org/10.1183/13993003.00766-2016>.

[42] Carroll CL, Stoltz P, Raykov N, Smith SR, Zucker AR. Childhood Overweight Increases Hospital Admission Rates for Asthma. *Pediatrics* 2007;120:734–40.  
<https://doi.org/10.1542/peds.2007-0409>.

[43] Reyes-Angel J, Kaviany P, Rastogi D, Forno E. Obesity-related asthma in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health* 2022;6:713–24.  
[https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00185-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00185-7).

[44] Akenroye A, McCormack M, Keet C. Severe asthma in the US population and eligibility for mAb therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:1295-1297.e6.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.009>.

[45] Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, Colice G, Newbold P, Goldman M, et al. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116:37–42.  
<https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.10.027>.

[46] Albers FC, Müllerová H, Gunsoy NB, Shin J-Y, Nelsen LM, Bradford ES, et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study. *J Asthma* 2018;55:152–60.  
<https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1322611>.

[47] Ito A, Miyoshi S, Toyota H, Suzuki Y, Uehara Y, Hattori S. The overlapping eligibility for biologics in patients with severe asthma and phenotypes. *Alerugi* 2022.

[48] Chapman KR, Albers FC, Chipps B, Muñoz X, Devouassoux G, Bergna M, et al.

The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy* 2019;74:1716–26. <https://doi.org/10.1111/all.13850>.

[49] Gaberino CL, Bacharier LB, Jackson DJ. Controversies in Allergy: Are Biologic Treatment Responses in Severe Asthma the Same in Adults and Children? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023:S2213219823008012. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.07.028>.

[50] Humbert M, Bourdin A, Taillé C, Kamar D, Thonnelier C, Lajoinie A, et al. Real-life omalizumab exposure and discontinuation in a large nationwide population-based study of paediatric and adult asthma patients. *Eur Respir J* 2022;60:2103130. <https://doi.org/10.1183/13993003.03130-2021>.

[51] Davies B, Chinthala D, Frost S, Brookes I, Kenia P, Rao S, et al. Mepolizumab eligibility in children with severe asthma – do we need paediatric specific criteria? *Paediatr. Asthma Allergy, European Respiratory Society*; 2019, p. PA950. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.PA950>.

[52] Jackson DJ, Bacharier LB, Gergen PJ, Gagalis L, Calatroni A, Wellford S, et al. Mepolizumab for urban children with exacerbation-prone eosinophilic asthma in the USA (MUPPITS-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *The Lancet* 2022;400:502–11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01198-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01198-9).

[53] Kuruvilla ME, Lee FE-H, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;56:219–33. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8712-1>.

- [54] Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Mallett K, Cousins D, et al. Thymic Stromal Lymphopoietin Expression Is Increased in Asthmatic Airways and Correlates with Expression of Th2-Attracting Chemokines and Disease Severity. *J Immunol* 2005;174:8183–90. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.12.8183>.
- [55] Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2021;384:1800–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034975>.
- [56] Haute Autorité de Santé. TEZSPIRE (tezepelumab) 2022. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3398494/fr/tezspire-tezepelumab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3398494/fr/tezspire-tezepelumab).
- [57] Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, Casale TB, Kocks JWH, Pavord ID, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:757–65. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.006>.
- [58] Deschildre A, Roussel J, Drumez E, Abou-Taam R, Rames C, Le Roux P, et al. Omalizumab discontinuation in children with severe allergic asthma: An observational real-life study. *Allergy* 2019;74:999–1003. <https://doi.org/10.1111/all.13678>.
- [59] Ross KR, Gupta R, DeBoer MD, Zein J, Phillips BR, Mauger DT, et al. Severe asthma during childhood and adolescence: A longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:140-146.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.09.030>.

# Annexes

| <b>A. Evaluation du contrôle des symptômes</b>                                 | <b>Niveau de contrôle des symptômes d'asthme</b> |                            |                              |
|--|--|----------------------------|------------------------------|
| <b>Au cours des 4 dernières semaines, le patient a-t-il :</b>                  | <b>Contrôle optimal</b>                          | <b>Contrôle acceptable</b> | <b>Contrôle inacceptable</b> |
| Présenté des symptômes diurnes plus de deux fois/semaine ?                     |  |                            |                              |
| Été réveillé la nuit à cause de son asthme ?                                   | Aucune   | 1 à 2                      | 3 à 4                        |
| Dû recourir à son traitement de secours (SABA) plus de deux fois par semaine ? | de ces options                                   | de ces options             | de ces options               |
| Limité ses activités en raison de son asthme ?                                 |  |                            |                              |

Annexe 1. Evaluation du contrôle des symptômes d'asthme selon le GINA

# Test de contrôle de l'asthme\*

Ce test a pour objectif d'évaluer le contrôle de votre asthme. Il repose sur un questionnaire simple de 5 questions qui reflète le retentissement de la maladie sur votre vie quotidienne. Il vous suffit de calculer votre score total pour savoir si votre asthme est contrôlé...

**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 <u>asthme</u> 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      |
| <b>1</b>  | <b>2</b>                | <b>3</b>                | <b>4</b>                 | <b>5</b>            |             |
| 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      |
| <b>1</b>  | <b>2</b>                | <b>3</b>                | <b>4</b>                 | <b>5</b>            |             |
| Au cours des 4 dernières semaines, les symptômes de l' <u>asthme</u> (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      |
| <b>1</b>  | <b>2</b>                | <b>3</b>                | <b>4</b>                 | <b>5</b>            |             |
| 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      |
| <b>1</b>  | <b>2</b>                | <b>3</b>                | <b>4</b>                 | <b>5</b>            |             |
| Comment évalueriez-vous votre <u>asthme</u> au cours des 4 dernières semaines ?   |                         |                         |                          |                     |             |
| Pas contrôlé du tout  | Très peu contrôlé       | Un peu contrôlé         | Bien contrôlé            | Totalement contrôlé | Points      |
| <b>1</b>  | <b>2</b>                | <b>3</b>                | <b>4</b>                 | <b>5</b>            |             |
|   |                         |                         |                          |                     | Score total |
|   |                         |                         |                          |                     |             |

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

\*ACT™, © 2002, by QualityMetric Incorporated Asthma France / French. Control Test™ is a trademark of QualityMetric Incorporated. Test réservé aux patients asthmatiques de plus de 12 ans.

# Test de Contrôle de l'Asthme\*

Test réservé aux enfants asthmatiques de 4 à 11 ans.

FAITES CE TEST AVEC VOTRE ENFANT PUIS  
DISCUTEZ DES RÉSULTATS AVEC VOTRE MÉDECIN

Date : .....

Nom du patient : .....

Demandez à **votre enfant** de répondre aux 4 questions suivantes (en l'aidant si besoin mais sans l'influencer). Inscrivez le chiffre correspondant à chaque réponse dans la case prévue à cet effet.

|   |  |  |   |   | Score                |
|---|--|--|---|---|----------------------|
| Comment va ton asthme aujourd'hui ?   | 0  Très mal   | 1  Mal                                    | 2  Bien                                 | 3  Très bien                 | <input type="text"/> |
| Est-ce que ton asthme est un problème quand tu cours, quand tu fais de la gymnastique ou quand tu fais du sport ? | 0  C'est un gros problème, je ne peux pas faire ce que je veux. | 1  C'est un problème et je n'aime pas ça. | 2  C'est un petit problème, mais ça va. | 3  Ce n'est pas un problème. | <input type="text"/> |
| Est-ce que tu tousses à cause de ton asthme ?   | 0  Oui, tout le temps.   | 1  Oui, la plupart du temps.             | 2  Oui, parfois.                       | 3  Non, jamais.             | <input type="text"/> |
| Est-ce que tu te réveilles pendant la nuit à cause de ton asthme ?  | 0  Oui, tout le temps.  | 1  Oui, la plupart du temps.            | 2  Oui, parfois.                      | 3  Non, jamais.            | <input type="text"/> |

Veuillez répondre **seul(e)** aux 3 questions suivantes (sans vous laisser influencer par les réponses de votre enfant aux questions précédentes).

|  |         |                      |                       |                        |                        |                  |                      |
|--|---------|----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------|----------------------|
| Au cours des 4 dernières semaines, combien de jours votre enfant a-t-il eu des symptômes d'asthme dans la journée ?                          | 5 Aucun | 4 Entre 1 et 3 jours | 3 Entre 4 et 10 jours | 2 Entre 11 et 18 jours | 1 Entre 19 et 24 jours | 0 Tous les jours | <input type="text"/> |
| Au cours des 4 dernières semaines, combien de jours votre enfant a-t-il eu une respiration sifflante dans la journée à cause de son asthme ? | 5 Aucun | 4 Entre 1 et 3 jours | 3 Entre 4 et 10 jours | 2 Entre 11 et 18 jours | 1 Entre 19 et 24 jours | 0 Tous les jours | <input type="text"/> |
| Au cours des 4 dernières semaines, combien de jours votre enfant s'est-il réveillé pendant la nuit à cause de son asthme ?                   | 5 Aucun | 4 Entre 1 et 3 jours | 3 Entre 4 et 10 jours | 2 Entre 11 et 18 jours | 1 Entre 19 et 24 jours | 0 Tous les jours | <input type="text"/> |

Additionnez les points pour obtenir le score total.

**Score total**

Si le score de votre enfant est inférieur à 20, son asthme n'est peut-être pas aussi bien contrôlé qu'il pourrait l'être. Prenez rendez-vous avec votre médecin pour discuter des résultats du Test de Contrôle de l'Asthme de votre enfant.

\* Childhood Asthma Control Test.

Nom : Prénom :

Date de naissance :

Date du jour :

---

---

# QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE DES ENFANTS ASTHMATIQUES

---

---

## QUESTIONNAIRE AUTO-ADMINISTRE (SELF-ADMINISTERED) FRENCH VERSION

1995  
QOL TECHNOLOGIES INC.

Pour tout renseignement, contacter :

Elizabeth Juniper, MCSP, MSc  
Associate Professor  
Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics  
McMaster University Medical Centre, Room 2C10  
1200 Main street West  
Hamilton, Ontario, Canada L8N 3Z5  
Telephone : (905) 525-9140 x 22153  
Fax : (905) 577-0017  
E-mail : [juniper@fhs.csu.mcmaster.ca](mailto:juniper@fhs.csu.mcmaster.ca)  
WWW : <http://www-fhs.mcmaster.ca/hrqol/qolintro.htm>

This translation has been made possible  
through a grant from  
SMITH KLINE BEECHAM  
PHARMACEUTICALS  
Translated by MAPI RESEARCH INSTITUTE  
Senior Translator : Isabelle Mear

**MAY 1997**

Nom :

Prénom :

**ACTIVITES**

A cause de ton asthme, tu as peut-être trouvé certaines choses que tu aimes faire difficiles ou pas très amusantes.

Nous voudrions que tu penses à toutes les choses pour lesquelles tu as été gêné(e) par ton asthme.

Certaines personnes sont gênées par leur asthme quand elles font certaines des choses de la liste ci-dessous. Nous te demandons de bien lire toute cette liste et de penser à quel point tu as été gêné(e) par ton asthme, au cours des 7 derniers jours.

Sur la page suivante, inscris les **trois** (3) choses pour lesquelles tu as été le plus gêné(e) par ton asthme, au cours des 7 derniers jours. Il doit s'agir de choses que tu feras régulièrement au cours de cette étude. Tu peux choisir ces trois choses dans la liste ci-dessous ou en choisir d'autres à condition de les faire régulièrement.

|  |  |
|--|--|
| 1. JOUER AU TENNIS                       | 19. MONTER UN ESCALIER                                   |
| 2. JOUER AU HAND-BALL                    | 20. RIRE   |
| 3. JOUER AU BASKET                       | 21. FAIRE LES DEVOIRS / ETUDIER                          |
| 4. FAIRE DE LA DANSE (CLASSIQUE OU JAZZ) | 22. FAIRE LE MENAGE                                      |
| 5. JOUER AU RUGBY                        | 23. CHANTER  |
| 6. JOUER PENDANT LA RECREATION           | 24. FAIRE DES TRAVAUX MANUELS/DU BRICOLAGE               |
| 7. JOUER AVEC DES ANIMAUX FAMILIERS      | 25. CRIER  |
| 8. JOUER AVEC DES COPAINS (COPINES)      | 26. FAIRE DE LA GYMNASTIQUE                              |
| 9. FAIRE DU VELO/DU V.T.T.               | 27. FAIRE DU PATIN A ROULETTES / DU ROLLER               |
| 10. COURIR                               | 28. FAIRE DU SKATEBOARD                                  |
| 11. SAUTER A LA CORDE                    | 29. FAIRE DE L'ATHLETISME                                |
| 12. FAIRE LES COURSES DANS LES MAGASINS  | 30. FAIRE DU TOBOGGAN / DE LA BALANCOIRE                 |
| 13. DORMIR                               | 31. FAIRE DU SKI / DE LA LUGE                            |
| 14. JOUER AU FOOTBALL                    | 32. FAIRE DU PATIN A GLACE                               |
| 15. NAGER                                | 33. GRIMPER QUELQUE PART (ARBRE, MUR D'ESCALADE, etc...) |
| 16. JOUER AU VOLLEY                      | 34. SE LEVER LE MATIN                                    |
| 17. MARCHER                              | 35. PARLER   |
| 18. MONTER UNE COTE                      |  |

Nom :

Prénom :

Sur les lignes ci-dessous, inscris les 3 choses pour lesquelles tu as été **le plus gêné(e)** par ton asthme. Ensuite, tu nous diras à quel point tu as été gêné(e) **par ton asthme** pour faire ces choses, **au cours des 7 derniers jours**.

Fais une croix (X) dans la case qui indique le mieux à quel point tu as été gêné(e).

**AU COURS DES 7 DERNIERS JOURS, A QUEL POINT AS-TU ETE GENE(E) POUR LES CHOSES SUIVANTES :**

|            | Enormément<br>géné(e)    | Très<br>géné(e)          | Plutôt<br>géné(e)        | Moyennement<br>géné(e)   | Un peu<br>géné(e)        | Presque pas<br>géné(e)   | Pas du<br>tout<br>géné(e) | N'ai pas<br>fait<br>cette<br>chose |
|------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|------------------------------------|
|            | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 5                        | 6                        | 7                         | 8                                  |
| 1. _____   | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>           |
| 2. _____   | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>           |
| 3. _____   | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>           |
| 4. TOUSSER | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>           |

**EN GENERAL, AU COURS DES 7 DERNIERS JOURS, EST-CE QUE :**

|   | Tout le<br>Temps         | Presque<br>tout le<br>temps | Assez<br>souvent         | Parfois                  | Rarement                 | Très<br>rarement/<br>presque<br>jamais | Jamais                   |
|---|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--|--------------------------|
|   | 1                        | 2                           | 3                        | 4                        | 5                        | 6                                      | 7                        |
| 5. Tu as été FACHE(E)<br>PARCE QUE TU NE<br>POUVAIS PAS FAIRE<br>CE QUE TU VOULAIS<br>à cause de ton asthme ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>               | <input type="checkbox"/> |
| 6. Tu t'es senti(e)<br>FATIGUE(E) à cause<br>de ton asthme ?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>               | <input type="checkbox"/> |

Nom :

Prénom :

**EN GENERAL, AU COURS DES 7 DERNIERS JOURS, EST-CE QUE :**

|   | Tout le temps            | Presque tout le temps    | Assez souvent            | Parfois                  | Rarement                 | Très rarement/<br>presque jamais | Jamais                   |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------------|
|   | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 5                        | 6                                | 7                        |
| 7. Tu t'es senti(e)<br>INQUIET(E), PAS<br>RASSURE(E) ou<br>ANXIEUX(SE) à cause<br>de ton asthme ? | <input type="checkbox"/>         | <input type="checkbox"/> |

**AU COURS DES 7 DERNIERS JOURS, A QUEL POINT AS-TU ETE GENE(E) PAR :**

|                             | Enormément<br>géné(e)    | Très<br>géné(e)          | Plutôt<br>géné(e)        | Moyennement<br>géné(e)   | Un peu<br>géné(e)        | Presque pas<br>géné(e)   | Pas du<br>tout<br>géné(e) |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
|                             | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 5                        | 6                        | 7                         |
| 8. DES CRISES<br>D'ASTHME ? | <input type="checkbox"/>  |

**EN GENERAL, AU COURS DES 7 DERNIERS JOURS, EST-CE QUE :**

|   | Tout le temps            | Presque tout le temps    | Assez souvent            | Parfois                  | Rarement                 | Très rarement/<br>presque jamais | Jamais                   |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------------|
|   | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 5                        | 6                                | 7                        |
| 9. Tu t'es mis(e)<br>EN COLERE à cause<br>de ton asthme ? | <input type="checkbox"/>         | <input type="checkbox"/> |

**AU COURS DES 7 DERNIERS JOURS, A QUEL POINT AS-TU ETE GENE(E) PAR :**

|                     | Enormément<br>géné(e)    | Très<br>géné(e)          | Plutôt<br>géné(e)        | Moyennement<br>géné(e)   | Un peu<br>géné(e)        | Presque pas<br>géné(e)   | Pas du<br>tout<br>géné(e) |
|---------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
|                     | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 5                        | 6                        | 7                         |
| 10. DES SIFFLEMENTS | <input type="checkbox"/>  |

Nom :

Prénom :

**EN GENERAL, AU COURS DES 7 DERNIERS JOURS, AS-TU ETE :**

|  | Tout le temps            | Presque tout le temps    | Assez souvent            | Parfois                  | Rarement                 | Très rarement/ presque jamais | Jamais                   |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|
|  | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 5                        | 6                             | 7                        |
| 11. DE MAUVAISE HUMEUR à cause de ton asthme ? | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/> |

**AU COURS DES 7 DERNIERS JOURS, A QUEL POINT AS-TU ETE GENE(E) PARCE QUE :**

|                                  | Enormément gêné(e)       | Très gêné(e)             | Plutôt gêné(e)           | Moyennement gêné(e)      | Un peu gêné(e)           | Presque pas gêné(e)      | Pas du tout gêné(e)      |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                  | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 5                        | 6                        | 7                        |
| 12. TU AVAIS DU MAL A RESPIRER ? | <input type="checkbox"/> |

**EN GENERAL, AU COURS DES 7 DERNIERS JOURS, EST-CE QUE :**

|  | Tout le temps            | Presque tout le temps    | Assez souvent            | Parfois                  | Rarement                 | Très rarement/ presque jamais | Jamais                   |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|
|  | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 5                        | 6                             | 7                        |
| 13. Tu t'es senti(e) DIFFERENT(E) DES AUTRES OU MIS(E) A L'ECART à cause de ton asthme ? | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/> |

**AU COURS DES 7 DERNIERS JOURS, A QUEL POINT AS-TU ETE GENE(E) PARCE QUE :**

|  | Enormément gêné(e)       | Très gêné(e)             | Plutôt gêné(e)           | Moyennement gêné(e)      | Un peu gêné(e)           | Presque pas gêné(e)      | Pas du tout gêné(e)      |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|  | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 5                        | 6                        | 7                        |
| 14. Tu avais l'IMPRESSION DE MANQUER D'AIR ? | <input type="checkbox"/> |

Nom :

Prénom :

**EN GENERAL, AU COURS DES 7 DERNIERS JOURS, EST-CE QUE TU AS ETE :**

|   | Tout le temps            | Presque tout le temps    | Assez souvent            | Parfois                  | Rarement                 | Très rarement/<br>presque jamais | Jamais                   |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------------|
|   | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 5                        | 6                                | 7                        |
| 15. FACHE(E) PARCE QUE TU NE POUVAIS PAS FAIRE COMME LES AUTRES ? | <input type="checkbox"/>         | <input type="checkbox"/> |

**EN GENERAL, AU COURS DES 7 DERNIERS JOURS, EST-CE QUE :**

|  | Tout le temps            | Presque tout le temps    | Assez souvent            | Parfois                  | Rarement                 | Très rarement/<br>presque jamais | Jamais                   |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------------|
|  | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 5                        | 6                                | 7                        |
| 16. Tu t'es REVEILLE(E) LA NUIT à cause de ton asthme                                | <input type="checkbox"/>         | <input type="checkbox"/> |
| 17. Tu t'es senti(e) MAL A L'AISE à cause de ton asthme ?                            | <input type="checkbox"/>         | <input type="checkbox"/> |
| 18. Tu t'es senti(e) ESSOUFLE(E) à cause de ton asthme ?                             | <input type="checkbox"/>         | <input type="checkbox"/> |
| 19. Tu as pensé que TU NE POUVAIS PAS FAIRE COMME LES AUTRES à cause de ton asthme ? | <input type="checkbox"/>         | <input type="checkbox"/> |
| 20. Tu as eu du mal à DORMIR LA NUIT à cause de ton asthme ?                         | <input type="checkbox"/>         | <input type="checkbox"/> |
| 21. Tu as eu peur à CAUSE D'UNE CRISE D'ASTHME ?                                     | <input type="checkbox"/>         | <input type="checkbox"/> |

Nom :

Prénom :

**PENSE A TOUTES LES CHOSES QUE TU AS FAITES AU COURS DES 7 DERNIERS JOURS :**

|   | Enormément<br>géné(e)    | Très<br>géné(e)          | Plutôt<br>géné(e)        | Moyennement<br>géné(e)   | Un peu<br>géné(e)        | Presque pas<br>géné(e)   | Pas du<br>tout<br>géné(e) |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
|   | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 5                        | 6                        | 7                         |
| 22. A quel point as-tu été<br>géné(e) par ton<br>asthme pour faire<br>TOUTES CES CHOSES ? | <input type="checkbox"/>  |

**EN GENERAL, AU COURS DES 7 DERNIERS JOURS, EST-CE QUE :**

|   | Tout le<br>temps         | Presque<br>tout le<br>temps | Assez<br>souvent         | Parfois                  | Rarement                 | Très<br>rarement/<br>presque<br>jamais | Jamais                   |
|---|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--|--------------------------|
|   | 1                        | 2                           | 3                        | 4                        | 5                        | 6                                      | 7                        |
| 23. Tu as eu du mal à<br>RESPIRER A<br>FOND ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>               | <input type="checkbox"/> |

Annexe 4 - Questionnaire standardisé *Paediatric Asthma Quality of Life*

Questionnaire (PAQLQ)

Date :

Numéro de patient :

### FICHE DE RECUEIL

#### **I-CARACTERISTIQUES GENERALES**

Nom : Prénom :

Date de naissance : ...../...../.....

Age au moment du recueil : .....

Sexe : Masculin <sub>0</sub> Féminin <sub>1</sub>

#### **II-BIOTHÉRAPIE**

Omalizumab <sub>0</sub> Mepolizumab <sub>1</sub> Dupilumab <sub>2</sub>

Dose par 4 semaines : ..... mg

Nombre d'injection par 4 semaines : Une <sub>0</sub> Deux <sub>1</sub>

Primo-biothérapie : Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub>

Sinon quelle autre biothérapie : Omalizumab <sub>0</sub> Mepolizumab <sub>1</sub> Dupilumab <sub>2</sub>

Date d'initiation : ...../...../.....

Date d'arrêt : ...../...../.....

Motif d'arrêt : Echappement <sub>0</sub> Inefficacité <sub>1</sub> Effets indésirables <sub>2</sub> Contrôle <sub>3</sub>

#### **III-BIOLOGIE**

Taux de PNE le plus élevé de l'année : ..... /mm<sup>3</sup>

Dernier taux de PNE : ..... /mm<sup>3</sup>

Taux d'IgE totales (référentiel calcul de dose) : ..... kUI/L

#### **IV-EFR avec test de réversibilité et FeNO**

VEMS pré : ..... VEMS post : .....

VEMS/CVF pré : ..... VEMS/CVF post : .....

DEMM25-75 pré : ..... DEMM25-75 post : .....

Réversibilité VEMS : Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub> +..... %

FeNO : ..... ppb

### V-COMORBIDITÉS

Dermatite atopique active : Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub>

Dermatite atopique guérie : Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub>

Allergie alimentaire active : Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub>

Allergie alimentaire guérie : Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub>

Sensibilisation allergique perannuelle (tests cutanés ou IgE) : Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub>

Rhinite allergique: Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub>

Polypose nasosinusienne : Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub>

Poids : ..... kg Taille : ..... m IMC : ..... kg/m<sup>2</sup>

Etat nutritionnel selon IOTF : Maigreux <sub>0</sub> Corpulence normale <sub>1</sub> Surpoids <sub>2</sub> Obésité <sub>3</sub>

### VI-ASTHME

Nombre de crises sur l'année qui précède avec corticothérapie orale  $\geq$  3 jours : .....

Nombre d'hospitalisations pour crise d'asthme : .....

ATCD d'AAG : Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub>

Score ACT : .....

Contrôle avec critères GINA : Contrôlé <sub>0</sub> Partiellement <sub>1</sub> Non contrôlé <sub>2</sub>

Corticothérapie générale > 1 mois : Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub>

Dose corticothérapie orale : ..... mg/jour

Dose CSI (équivalent fluticasone) : ..... µg/jour

PAQLQ : ..... /7

Palier : IV <sub>0</sub> V <sub>1</sub>



DIRECTION GENERALE

DEPARTEMENT DES RESSOURCES NUMERIQUES

**N/Réf : DEC22-296**

### Attestation de déclaration d'un traitement informatique

*BOUZIDI Anthony  
Délégué à la protection des  
données*

*CALMELET Louise  
Adjointe au Délégué à la  
protection des données*

*Secrétariat Direction des  
Ressources Numérique  
Tél. 03.20.44.44.26  
Fax : 03.20.44.58.59*

Je soussigné, Monsieur BOUZIDI Anthony, en qualité de Délégué à la Protection des Données du GHT Lille Métropole Flandre intérieure atteste que le fichier de traitement ayant pour finalité : **Évaluation des biothérapies chez l'enfant présentant un asthme sévère** mis en œuvre en **2021**, a bien été déclaré par Victor MARCHADO.

La déclaration est intégrée dans le registre de déclaration normale du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

Attestation réalisée pour valoir ce que de droit.

Fait à LILLE, le **26/10/2022**

**BOUZIDI Anthony**

*Toute correspondance devra être adressée à :*  
CHRU de Lille  
Département Ressources Numériques  
ex Clinique Fontan - 2<sup>ème</sup> étage – rue du Professeur Laguesse  
59037 LILLE Cedex



## NOTE D'INFORMATION D'UNE RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

« EVALUATION DE LA REPONSE AUX BIOTHERAPIES CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT AYANT UN ASTHME SEVERE »

Promoteur de l'étude : CHU de LILLE

Investigateur coordonnateur : Pr Antoine DESCHILDRE

*Cette note d'information a pour objectif de vous expliquer le but de cette étude afin que vous puissiez décider d'y participer ou non. Votre participation à cette étude doit être entièrement volontaire. Prenez le temps de lire cette note d'information et n'hésitez pas à contacter votre médecin ou l'investigateur coordonnateur (Pr Antoine DESCHILDRE : [antoine.deschildre@chu-lille.fr](mailto:antoine.deschildre@chu-lille.fr) ou par voie postale : pédiatrie, hôpital Jeanne de Flandre, CHU 59037 LILLE cedex) pour avoir des renseignements complémentaires.*

### **I. Le but de la recherche**

Dans le cadre du traitement de votre asthme, vous avez reçu un traitement par injection appelé biothérapie. Ces traitements sont disponibles depuis 2009 pour le XOLAIR, plus récemment pour le NUCALA et le DUPIXENT. Ce traitement a été initié à l'hôpital Jeanne de Flandre dans le service de pneumologie pédiatrique. L'évolution de votre asthme après la mise en place de ce traitement a été régulièrement analysée par votre médecin. Nous vous avons notamment interrogé sur vos symptômes (score de contrôle ACT ou ACT pédiatrique que vous avez rempli à chaque consultation), les crises, et votre ressenti en terme de qualité de vie (questionnaire PAQLQ que vous avez aussi régulièrement rempli). Nous avons enfin évalué l'évolution de votre fonction respiratoire (étude du souffle par l'EFR). L'évolution sous traitement a été diverse chez les patients traités, avec pour beaucoup une amélioration significative. C'est cette évolution que nous voudrions analyser dans le détail.

Plus de 100 enfants et adolescents, dont vous, ont été traités dans le service par biothérapie. Nous voudrions donc reprendre les données concernant l'évolution du contrôle, des crises, de la fonction respiratoire et de la qualité de vie et l'évaluer en fonction des critères de réponse proposés par les experts.

Cette recherche porte donc sur l'analyse des données que nous avons consignées dans les dossiers au fil des années de traitement, dont les vôtres. Il n'y a aucune nouvelle visite, aucun prélèvement. Toutes les données seront anonymes.



## **II. Quelles données sont recueillies, pourquoi et comment ?**

Vous êtes sollicité en raison de votre suivi à partir de 2009 dans le service de pneumopédiatrie en raison de votre asthme et de l'indication d'une biothérapie pour le soigner. Cette recherche portera sur l'analyse de données recueillies sur une période de 24 mois à partir de la date à laquelle vous avez reçu le premier traitement, également les dernières dont nous disposons en pédiatrie (dernière consultation), certains d'entre vous étant maintenant suivis par un pneumologue. Le recueil des données se fera à partir des informations présentes dans votre dossier médical informatique ou papier du CHU de Lille.

Les données nécessaires pour la conduite de la recherche comprennent notamment : *âge, sexe, caractéristiques de l'asthme, son traitement, type de biothérapie (dose, durée du traitement), et de l'évolution (score de contrôle, nombre de crise, fonction respiratoire, score de qualité de vie).*

## **III. Confidentialité des données**

Les données médicales recueillies dans le cadre de cette étude seront réunies sur un fichier informatique permettant leur traitement par le CHU de Lille, représenté par son représentant légal en exercice, sur le fondement de l'intérêt public. Les données vous concernant seront pseudonymisées, c'est-à-dire identifiées par un numéro de code et par vos initiales. Elles seront ensuite transmises aux investigateurs de la recherche et aux coordinateurs.

La base de données ainsi créée sera conservée pendant la durée de réalisation de l'étude et jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de l'étude. Puis, la base de données sera archivée pendant la durée légale autorisée. Passé ce délai, la base de données ainsi que tous les documents relatifs à la recherche seront définitivement détruits.

Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 et au règlement (UE) 2016/679 du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, vous disposez à leur égard d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement, de limitation du traitement et du droit de vous opposer au traitement. Il est possible que vous ne puissiez exercer certains droits prévus par le RGPD (limitation, effacement, opposition) si cela devait compromettre la réalisation des objectifs de l'étude.

Si vous souhaitez exercer vos droits et obtenir communication des informations vous concernant, veuillez vous adresser au délégué à la protection des données du CHU de Lille à l'adresse suivante : [dpo@chru-lille.fr](mailto:dpo@chru-lille.fr).

Si vous considérez que vos droits n'ont pas été respectés, vous avez également la possibilité de saisir la Commission Nationale de l'Informatique des Libertés (CNIL) directement via son site internet : [www.cnil.fr](http://www.cnil.fr).

Vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé



Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

#### **IV. Acceptation et interruption de votre participation**

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche à tout moment. Dans le cas où vous répondez par la positive, vous disposez de la possibilité d'interrompre votre participation à tout moment sans aucun préjudice et sans engager votre responsabilité. Cela n'affectera évidemment pas votre prise en charge.

En l'absence d'opposition / refus de votre part sous un délai d'un mois après envoi de la présente note d'information nous considérerons que vous ne vous opposez pas et intégrerons vos données dans la recherche conformément aux préconisations de la CNIL. Cependant, comme précisé ci-dessus, vous disposez toujours du droit de vous opposer à tout moment.

#### **V. Comment cette recherche est-elle encadrée ?**

Le responsable de la recherche, a pris toutes les mesures pour mener cette recherche conformément à la loi française aux dispositions de la Loi Informatique et Liberté applicables aux recherches n'impliquant pas la personne humaine (CNIL loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée) et européenne (Règlement européen n° 2016/679 relatif à la protection des données - RGPD).

Fait à : ..... Le : .....

**Signature du responsable de la recherche:**

#### **CADRE RESERVE AU RECUEIL DE L'OPPOSITION**

**NOM/Prénom du patient :** .....

**Je m'oppose à l'utilisation de mes données dans le cadre de cette recherche : « EVALUATION DE LA REPONSE AUX BIOTHERAPIES CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT AYANT UN ASTHME SEVERE », dont le promoteur est le CHU de Lille, et l'investigateur coordonnateur, le Pr Antoine DESCHILDRE**

**Oui**

**Non**

**Signature** (Précédée de la mention : Lu, compris et approuvé) :

NOTE D'INFORMATION – Recherche RNPIH 17022020

**Auteur** : Victor Machado

**Date de soutenance** : 19/10/2023

**Titre de la thèse** : Éligibilité et exposition aux biothérapies : données d'une cohorte d'enfants et adolescents traités pour asthme sévère

**Thèse - Médecine - Lille 2023**

**Cadre de classement** : Pédiatrie

**DES + FST ou option** : Pédiatrie, option pneumopédiatrie

**Mots-clés** : Asthme sévère, biothérapies, pédiatrie, éligibilité, exposition

**Résumé :**

**Contexte** : Les biothérapies ont modifié le traitement de l'asthme sévère. Leurs critères de prescription intègrent des biomarqueurs multiples (PNE, IgE, FeNO, VEMS). L'objectif était d'évaluer a posteriori l'éligibilité d'une population d'enfants et adolescents traités par biothérapie pour asthme sévère aux 3 molécules disponibles au moment de l'étude (omalizumab, mepolizumab, dupilumab) puis de décrire l'exposition de cette population aux biothérapies prescrites.

**Matériel et Méthodes** : Etude rétrospective monocentrique (CHU de Lille) chez 135 enfants (< 12 ans, n = 76) et adolescents (12-18 ans, n = 59) traités par biothérapie pour asthme sévère. Recueil des caractéristiques à l'initiation. Évaluation de l'éligibilité selon les critères de prescription. Observation de l'exposition aux biothérapies au moment du recueil (poursuite, arrêt définitif ou temporaire, changement de biothérapie).

**Résultats** : L'asthme était majoritairement T2 allergique (88 %). Globalement, 73 % des patients étaient éligibles à au moins 2 biothérapies et 28 % aux 3 biothérapies. Seuls 12 % des patients n'étaient pas éligibles, principalement en raison de l'âge. Au total, 116 patients (86 %) étaient traités par omalizumab, 14 (10 %) par mepolizumab, 5 (4 %) par dupilumab. A la fin du recueil, 65 patients (48 %) étaient toujours traités, avec un changement de biothérapie chez 15 (11 %). Le traitement avait été arrêté chez 73 patients (54 %) et repris chez 8 (6 %).

**Conclusion** : Les biothérapies disponibles couvrent donc globalement les indications en pédiatrie, à l'exception notable des enfants < 6 ans. Des études sont nécessaires pour mieux orienter leur prescription et sur l'évaluation de la réponse.

**Composition du Jury :**

**Président** : Madame le Professeur Cécile Chenivresse

**Assesseurs** : Madame le Docteur Caroline Thumerelle, Monsieur le Docteur Benoît Catteau

**Directeur** : Monsieur le Professeur Antoine Deschildre