



**HAL**  
open science

# Échec du traitement par anti-interleukine 5 dans l'asthme sévère : recherche d'un consensus national et caractérisation des patients

Laura Mattéi

► **To cite this version:**

Laura Mattéi. Échec du traitement par anti-interleukine 5 dans l'asthme sévère : recherche d'un consensus national et caractérisation des patients. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02978305

**HAL Id: dumas-02978305**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02978305v1>**

Submitted on 26 Oct 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Echec du traitement par anti-interleukine 5 dans l'asthme sévère :  
recherche d'un consensus national et caractérisation des patients.**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 2 Octobre 2020**

**Par Madame Laura MATTEI**

**Née le 5 décembre 1992 à Ajaccio (2A)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PNEUMOLOGIE

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur CHANEZ Pascal</b>	<b>Président</b>
<b>Madame le Docteur PAHUS Laurie</b>	<b>Directeur</b>
<b>Monsieur le Professeur GREILLIER Laurent</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur (MCU-PH) TOMASINI Pascale</b>	<b>Assesseur</b>



**Echec du traitement par anti-interleukine 5 dans l'asthme sévère :  
recherche d'un consensus national et caractérisation des patients.**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 2 Octobre 2020**

**Par Madame Laura MATTEI**

**Née le 5 décembre 1992 à Ajaccio (2A)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PNEUMOLOGIE

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur CHANEZ Pascal</b>	<b>Président</b>
<b>Madame le Docteur PAHUS Laurie</b>	<b>Directeur</b>
<b>Monsieur le Professeur GREILLIER Laurent</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur (MCU-PH) TOMASINI Pascale</b>	<b>Assesseur</b>

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

### **Asseseurs :**

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge  
ALDIGHIERI René  
ALESSANDRINI Pierre  
ALLIEZ Bernard  
AQUARON Robert  
ARGEME Maxime  
ASSADOURIAN Robert  
AUFFRAY Jean-Pierre  
AUTILLO-TOUATI Amapola  
AZORIN Jean-Michel  
BAILLE Yves  
BARDOT Jacques  
BARDOT André  
BERARD Pierre  
BERGOIN Maurice  
BERLAND Yvon  
BERNARD Dominique  
BERNARD Jean-Louis  
BERNARD Pierre-Marie  
BERTRAND Edmond  
BISSET Jean-Pierre  
BLANC Bernard  
BLANC Jean-Louis  
BOLLINI Gérard  
BONGRAND Pierre  
BONNEAU Henri  
BONNOIT Jean  
BORY Michel  
BOTTA Alain  
BOURGEADE Augustin  
BOUVENOT Gilles  
BOUYALA Jean-Marie  
BREMONT Georges  
BRICOT René  
BRUNET Christian  
BUREAU Henri  
CAMBOULIVES Jean  
CANNONI Maurice  
CARTOUZOU Guy  
CAU Pierre  
CHABOT Jean-Michel  
CHAMLIAN Albert  
CHARPIN Denis  
CHARREL Michel  
CHAUVEL Patrick  
CHOUX Maurice  
CIANFARANI François  
CLAVERIE Jean-Michel  
CLEMENT Robert  
COMBALBERT André  
CONTE-DEVOLX Bernard  
CORRIOL Jacques  
COULANGE Christian  
DALMAS Henri  
DE MICO Philippe  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain  
DEVIN Robert  
DEVRED Philippe  
DJIANE Pierre  
DONNET Vincent  
DUCASSOU Jacques

MM DUFOUR Michel  
DUMON Henri  
ENJALBERT Alain  
FAVRE Roger  
FIECHI Marius  
FARNARIER Georges  
FIGARELLA Jacques  
FONTES Michel  
FRANCES Yves  
FRANCOIS Georges  
FUENTES Pierre  
GABRIEL Bernard  
GALINIER Louis  
GALLAIS Hervé  
GAMERRE Marc  
GARCIN Michel  
GARNIER Jean-Marc  
GAUTHIER André  
GERARD Raymond  
GEROLAMI-SANTANDREA André  
GIUDICELLI Roger  
GIUDICELLI Sébastien  
GOUDARD Alain  
GOUIN François  
GRILLO Jean-Marie  
GRISOLI François  
GROULIER Pierre  
HADIDA/SAYAG Jacqueline  
HASSOUN Jacques  
HEIM Marc  
HOUEL Jean  
HUGUET Jean-François  
JAQUET Philippe  
JAMMES Yves  
JOUVE Paulette  
JUHAN Claude  
JUN Pierre  
KAPHAN Gérard  
KASBARIAN Michel  
KLEISBAUER Jean-Pierre  
LACHARD Jean  
LAFFARGUE Pierre  
LAUGIER René  
LE TREUT Yves  
LEVY Samuel  
LOUCHET Edmond  
LOUIS René  
LUCIANI Jean-Marie  
MAGALON Guy  
MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
METGE Paul  
MICHOTÉY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM MONTIES Jean-Raoul  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean



## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

## EMERITAT

### 2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

### 2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

### 2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

### 2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUYS Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	EBBO Mikaël	LECHEVALLIER Eric
BEROUD Christophe	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLAISE Didier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONELLO Laurent	FLECHER Xavier	MACE Loïc
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOUFI Mourad	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BOYER Laurent	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BREGEON Fabienne	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRETELLE Florence	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BROUQUI Philippe	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUDER Nicolas	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUE Thierry	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BRUNET Philippe	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
BURTEY Stéphane	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASANOVA Dominique	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CASTINETTI Frédéric	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAGNAUD Christophe	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMBOST Hervé	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHAMPSAUR Pierre	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHANEZ Pascal	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHARREL Rémi	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
CHINOT Olivier		OVAERT-REGGIO Caroline

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCH Antoine	TRIGLIA Jean-Michel
PANUEL Michel	ROCHWERGER Richard	TROPIANO Patrick
PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	TSIMARATOS Michel
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	TURRINI Olivier
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Pascal	VALERO René
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROUDIER Jean	VAROQUAUX Arthur Damien
PELLETIER Jean	SALAS Sébastien	VELLY Lionel
PERRIN Jeanne	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VEY Norbert
PETIT Philippe	SARLES/PHILIP Nicole	VIDAL Vincent
PHAM Thao	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PIQUET Philippe	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
PIRRO Nicolas	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
POINSO François	SEITZ Jean-François	VIEHWEGER Heide Elke
RACCAH Denis	SIELEZNEFF Igor	VIVIER Eric
RANQUE Stéphane	SIMON Nicolas	XERRI Luc
RAOULT Didier	STEIN Andréas	
REGIS Jean	TAIEB David	
REYNAUD/GAUBERT Martine	THIRION Xavier	
REYNAUD Rachel	THOMAS Pascal	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THUNY Franck	
ROCHE Pierre-Hugues	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	

---

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

### PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

### PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien  
GUIDA Pierre

### PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	FABRE Alexandre	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FAURE Alice	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	FOUILLOUX Virginie	PESENTI Sébastien
BELIARD Sophie	FRANKEL Diane	RADULESCO Thomas
BENYAMINE Audrey	FROMNOT Julien	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GASTALDI Marguerite	ROBERT Philippe
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique ( <i>disponibilité</i> )
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUBOURG Grégory	NGUYEN PHONG Karine	
DUCONSEIL Pauline		
DUFOUR Jean-Charles		

---

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
JANCZEWSKI Aurélie  
NUSSLI Nicolas  
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle  
THERY Didier (nomination au 1/10/2019)

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline  
EVANS-VIALLAT Catherine  
LUCAS Guillaume  
MATHIEU Marion  
MAYENS-RODRIGUES Sandrine  
MELLINAS Marie  
REVIS Joana  
ROMAN Christophe  
TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS  
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)  
DRH Campus Timone

MAJ 01.09.2019

GUEDJ Eric (PU-PH)  
 GUYE Maxime (PU-PH)  
 MUNDLER Olivier (PU-PH) *Surnombre*  
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
 ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
 GIORGI Roch (PU-PH)  
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 CURVALE Georges (PU-PH) *Surnombre*  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
 BONELLO Laurent (PU PH)  
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
 CUISSET Thomas (PU-PH)  
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
 HABIB Gilbert (PU-PH)  
 PAGANELLI Franck (PU-PH)  
 THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 DELPERO Jean-Robert (PU-PH) *Surnombre*  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
 SEBAG Frédéric (PU-PH)  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYE Jean-Michel (PU-PH) *Surnombre*  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)  
 FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)



**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,****RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)  
 LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
*BERNARD Jean-Paul (PU-PH) retraite au 25/11/2019*  
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
 SEITZ Jean-François (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
 TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
*BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre*  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;  
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
 SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre  
 THIRION Xavier (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

#### IMMUNOLOGIE 4703

#### MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

#### MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

#### MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

#### MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

#### MEDECINE D'URGENCE 4805

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) détachement

MICHELET Pierre (PU-PH)

#### MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

DRH Campus Timone

MAJ 01.09.2019

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

#### NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

#### ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

#### OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)

HOFFART Louis (PU-PH) Disponibilité

MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

#### OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanie (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

#### NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

#### NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

#### PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

#### PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803

BLIN Olivier (PU-PH)

FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402****PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

FABRE Alexandre (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903****PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302****RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802****UROLOGIE 5204**

GAINNIER Marc (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

HRAIECH Samir (MCU-PH)

MAJ 01.09.2019

## REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

- Monsieur le Professeur Pascal Chanez,  
A qui je tiens à adresser mes plus sincères remerciements. Je vous remercie pour votre soutien constant, pour la confiance que vous m'accordez, pour l'apprentissage et la vision de la médecine que vous nous transmettez. Vous êtes une réelle source de motivation et de dépassement. Merci de nous avoir toujours encouragés à donner le meilleur de nous-même. Soyez assuré de mon profond respect. Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse.
  
- Au professeur Laurent Greillier,  
Merci de m'avoir accueillie lors de mes premiers pas à Marseille. J'ai toujours apprécié travailler avec toi. J'admire ta bienveillance, ta patience et ton parcours médical. Parce que c'est bien vrai que l'on ne se croise pas assez dans ce grand hôpital, mais il faudra y remédier. Je te remercie infiniment de m'avoir fait l'honneur d'être membre de mon jury de thèse.
  
- Au docteur Pascale Tomasini,  
Toi aussi qui m'as connue jeune interne, c'était un vrai plaisir de re-travailler avec toi dernièrement. Je regrette de n'avoir pas pu travailler plus à tes côtés, j'espère qu'on aura l'occasion de se rattraper. Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury.
  
- Au docteur Laurie Pahun,  
Je te remercie pour tout ce que tu m'as apporté depuis notre rencontre, mais aussi parce que tu es la meilleure directrice de thèse. Merci pour tout ce que tu as pu m'apprendre au cours de ce travail, tu es la reine du traitement de texte comme des statistiques. Merci pour ton soutien sans faille. Merci pour ta disponibilité. Merci pour tes idées lumineuses et tes beaux schémas. Merci pour ta bonne humeur, nos moqueries et fous-rires partagés. Merci pour la confiance que tu mets en moi depuis notre rencontre. C'est un vrai bonheur de travailler à tes côtés et je suis ravie de pouvoir continuer à le faire. A nos futures publications !

A ma famille,

- A mes parents.

Vous êtes le soutien, l'aide et l'encouragement de la première à la dernière minute, sans faille. Ils ont toujours été là et le seront toujours. Merci d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui (même si je sais que je peux être un peu dure parfois). Je ne leur dis jamais alors je profite de ce moment particulier de ma vie pour leur dire que je les aime.

- A ma sœur Virginia, pour m'avoir supportée pendant toutes ces années, merci pour ton soutien et de toujours croire en moi.

- A mes cousins et cousines, Victoria et Jean-Emmanuel, Nunzia et Ghjuvanni, Flora, Elise et Cécile.

- A ma cousine Emmanuelle. Je te remercie pour ta présence, pour tous ces rires et moments inoubliables passés ensemble.

- A ma cousine Romane, future grande chirurgienne,

- A tous mes oncles, tantes, parrain, marraine, cousin, cousines qui forment l'extraordinaire grande famille que j'ai la chance d'avoir,

- A mes grand-parents.

A toutes ces belles personnes que j'ai rencontrées pendant mon internat. Ces personnes qui m'ont beaucoup apporté que ce soit par leur apprentissage, leur soutien, leurs conseils, leur écoute, la confiance qu'elles m'ont donnée. Elles ont fait de moi le médecin que je suis devenue.

A l'équipe gapençaise, vous qui m'avez beaucoup appris de ce beau métier lors de mes premiers pas. Au Docteur Pascal Thomas merci pour ton immense gentillesse et ta rigueur. Aux Docteurs Jean-Louis Fico, Eric Nussbaum et Marc Di Francia. Merci de m'avoir fait débiter dans de si bonnes conditions, on ne pouvait pas rêver mieux, et ce malgré l'absence de neige.

A toute l'équipe de réanimation de Toulon pour leur gentillesse et leur bienveillance. Et particulièrement un grand merci au Docteur Jean-Michel Arnal pour la façon que tu as de transmettre ta passion. J'espère que nous pourrions continuer à collaborer à l'avenir.

A toute l'équipe du service de médecine du sommeil à Lyon. Ce genre de service où il règne une telle bienveillance avec une soif de transmettre (dans n'importe quelles conditions !). Merci de m'avoir accueillie comme si j'étais une des vôtres. A Thierry, pour ta bienveillance légendaire et tes anecdotes si parfaites. A Laure, pour ta rigueur. A Pierre, entre l'ours et le dictateur merci pour tes blagues sur Marseille. Emeric, parce que grâce à toi les anomalies respiratoires n'ont plus de secret pour moi. François, pour avoir fait progresser ma connaissance en vélo. Yvette, merci chef ! J'espère tous vous revoir très vite.

Évidemment, à tous les services de pneumologie de l'hôpital Nord, qui est un peu devenu comme ma deuxième maison. Au Professeur Fabrice Barlesi pour votre incarnation de la droiture et de l'excellence. A Hervé, le roi du rigide et de la bonne humeur. A Nadine et Bérangère pour leur implication et leur bienveillance.

Et plus particulièrement à l'équipe du 4<sup>ème</sup>. Marion, toi qui m'as toujours dit qu'on était faites pour travailler ensemble. Merci pour ton amitié, ton humanité et ton enseignement bien au-delà de la médecine. Merci pour tous ces bons moments passés à tes côtés et tout ce que tu m'as apporté de ton soutien, à tes conseils en passant par nos rires et séances de yoga et méditation. Vivement nos vacances en Ardèche ! Alain, qui m'a beaucoup appris en si peu de temps. Céline pour tes anecdotes. Faiza et Safa pour leur gentillesse.

Un mot également à l'ensemble des équipes paramédicales et à toutes les secrétaires de chaque service que j'ai rencontrées, parce que ce sont elles qui font l'excellente ambiance de chaque service. Et plus particulièrement aux secrétaires du 4<sup>ème</sup>, vous êtes les meilleures.

A mes co-internes avec qui j'ai passé de grands moments en stage et en cours de DES. Ce sont eux qui vous comprennent et qui rendent ces études plus belles.

A la pneumologie marseillaise Julien, Inès, Victor, Youssef, Mathieu, Solène, Thibaut, Bertrand, Eloi, Arnaud, Valerian, Nico, Julie, Jess, Éléonore, François, JB, Romain, Marie et tous les autres.

A mes autres co-internes : Vincent, Ludovic, Anna, Eve, Jean-Edouard, Alessandro, Romain et Beila.

A Alice, mon binôme. Parce qu'il y a des gens qui sont faits pour se comprendre. J'aurai tellement de choses à écrire tant on a vécu de choses ensemble pendant ces années. Des moments durs comme des beaux moments. Des larmes, des fous rires, des moqueries, des potins. Tu es un peu comme ma grande sœur, toujours là quand il le faut, toujours avec les bons mots. Je ne doute pas de la continuité de notre amitié.

Ma petite Kim ou Madame Kim, pour ta douceur et ta sensibilité. J'espère que tu ne partiras pas trop loin de nous.

Mon Farid, pour ces 6 mois à faire la paire et ces moments excellents de co-pilotage pendant tous ces trajets retour.

A Alix, ma future collaboratrice. Pour les histoires improbables qui ne peuvent arriver qu'à toi. Pour ces moments de rire. Pour ta sensibilité. Merci pour ton soutien pendant la rédaction de ma thèse. Tu es un vrai rayon de soleil.

A Mathilda, la meilleure des infirmières. Le genre de personnes sur qui on peut compter. Parce que tu es toujours partante pour boire un verre et qu'on se comprend si bien. Pour tous ces bons moments passés ensemble, pour ce voyage à Cuba et tous ces prochains !



A Amandine, pour ces moments de soutien à la fin de ce travail de thèse, les meilleures tentatives d'esquive, les essayages de robes et la découverte des meilleurs restaurants lyonnais. A nos futurs congrès à Rio.

Aux meilleurs lyonnais : Florent, pour ta faculté à cerner la moindre de mes humeurs, pour ton réconfort dans les moments de doute, pour tous ces cafés que toi seul sais faire et surtout parce que tu es la meilleure râleuse professionnelle. Juliette, la psychiatre cycliste, bassiste et presque pneumologue, tu es multifonction. Parce qu'il n'y a que toi pour faire autant progresser ma connaissance du vélo.

Océane, toi qui me connais depuis toujours, toujours fidèle au poste. Parce que nos moments de retrouvailles sont toujours épiques et pleins de fou-rires.

A ma team parisienne, Mathilde, Camille, Emmanuelle et Pierre-Yves.

Enfin évidemment à ma team corse, toujours là depuis des années, toujours prête à débarquer. Ces amis sur qui on sait toujours pouvoir compter. Amandine, Loïc, Valentin et Thomas.

A toutes les personnes que j'ai oubliées de citer, merci encore à tous de faire partie de ma vie.

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	<b>3</b>
<b>1 INTRODUCTION</b>	<b>4</b>
<b>1. GENERALITES SUR L'ASTHME</b>	<b>4</b>
1.1.1 DEFINITION ET PHYSIOPATHOLOGIE	4
1.1.2 ÉPIDEMIOLOGIE DE L'ASTHME	6
1.1.3 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'ASTHME	6
<b>2. DE LA NOTION D'ASTHME DIFFICILE A L'ASTHME SEVERE</b>	<b>7</b>
<b>3. ASTHME SEVERE</b>	<b>8</b>
1.3.1 DEFINITION DE L'ASTHME SEVERE	8
1.3.2 ÉPIDEMIOLOGIE DE L'ASTHME SEVERE	8
1.3.3 BIOTHERAPIES DANS L'ASTHME SEVERE	9
<b>2 CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE</b>	<b>11</b>
<b>3 RECHERCHE D'UN CONSENSUS NATIONAL</b>	<b>12</b>
<b>1. INTRODUCTION SUR LA METHODE DELPHI</b>	<b>12</b>
<b>2. MATERIEL ET METHODES DE NOTRE ENQUETE</b>	<b>16</b>
3.2.1 CRITERES D'ELIGIBILITE DES EXPERTS	16
3.2.2 MINIMISER L'ATTRITION DES PARTICIPANTS	16
3.2.3 COLLECTE DES DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET BRAINSTORMING	17
3.2.4 TOURS 1, 2 ET 3 : RANKING	18
3.2.5 DEFINITION DU CONSENSUS	18
<b>3. RESULTATS DU DELPHI</b>	<b>18</b>
3.3.1 CARACTERISTIQUES DES EXPERTS	18
3.3.2 RESULTATS DES TOURS DE RANKING	20
<b>4. CONCLUSION</b>	<b>24</b>

<b>4</b>	<b>CARACTERISATION DES PATIENTS EN ECHEC</b>	<b>25</b>
<b>1.</b>	<b>MATERIEL ET METHODES</b>	<b>25</b>
4.1.1	TYPE D'ETUDE	25
4.1.2	POPULATION DE L'ETUDE	25
4.1.3	DONNEES RECUEILLIES	26
4.1.4	ANALYSES STATISTIQUES	26
<b>2.</b>	<b>RESULTATS</b>	<b>27</b>
4.2.1	CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	27
4.2.2	FACTEURS DE RISQUE D'ECHEC AU TRAITEMENT PAR ANTI-INTERLEUKINE 5	29
<b>5</b>	<b>DISCUSSION</b>	<b>32</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSION</b>	<b>37</b>
<b>7</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>38</b>
<b>8</b>	<b>ANNEXES</b>	<b>42</b>
	AUTORISATION DE L'ETUDE	42
	QUESTIONNAIRE DU BRAINSTORMING 1	44
	QUESTIONNAIRE DU BRAINSTORMING 2	47
	QUESTIONNAIRE DU RANKING	52
	RESUME DU 1ER TOUR DE BRAINSTORMING ET REVUE DE LA LITTERATURE	57
	RESUME DU 2EME TOUR DE BRAINSTORMING	62
	EXEMPLE DE FICHE PERSONNALISEE POUR LES TOURS DE RANKING	66

## Liste des abréviations

ACQ	Asthma control questionnaire
ACT	Asthma control test
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BD	Bronchodilateur
CV	Capacité vitale
CVF	Capacité vitale forcée
CSI	Corticostéroïdes inhalés
CSO	Corticostéroïdes oraux
EFR	Exploration fonctionnelle respiratoire
FeNO	Fraction expirée de monoxyde d'azote
GINA	Global initiative for asthma
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
LABA	$\beta$ 2-agoniste de longue durée d'action
LAMA	Anticholinergique de longue durée d'action
PEC	Prise en charge
RGO	Reflux gastro-œsophagien
SABA	$\beta$ 2-agoniste de courte durée d'action
SAOS	Syndrome d'apnées obstructives du sommeil
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin
VEMS	Volume expiratoire maximal à la 1 <sup>ère</sup> seconde

# 1 INTRODUCTION

## 1. Généralités sur l'asthme

### 1.1.1 Définition et physiopathologie

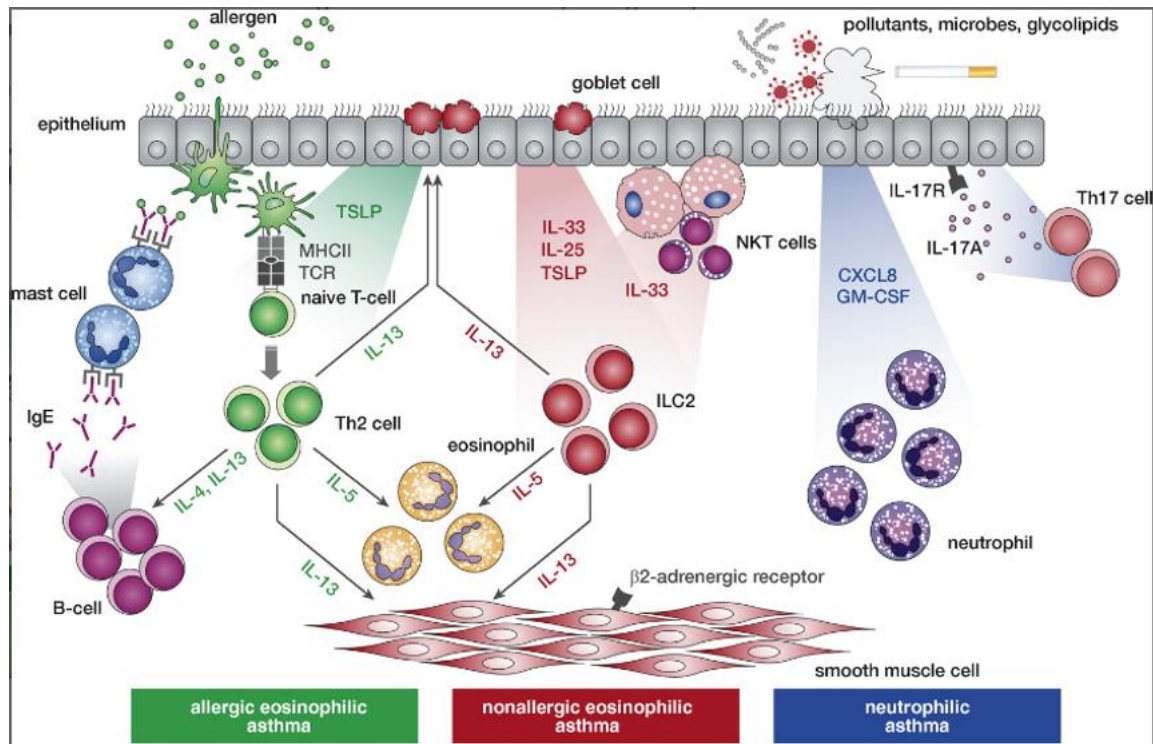
L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes qui se caractérise par des symptômes respiratoires (dyspnée, oppression thoracique, respiration sifflante et / ou toux) de brève durée, variables d'un patient à l'autre et spontanément réversibles ou sous l'effet d'un traitement. Ces symptômes sont associés à une variabilité du débit expiratoire en raison d'une bronchoconstriction, d'un épaissement de la paroi bronchique et d'une production accrue de mucus (1).

L'asthme est une maladie très hétérogène en termes de mécanismes physiopathologiques, de sévérité, de réponse aux traitements constituant ainsi différents phénotypes de patients (2). Le phénotype d'une pathologie est défini par l'ensemble des caractères observables chez un individu qu'ils soient cliniques, fonctionnels ou biologiques, et résultant de l'interaction entre son génotype et les effets de son environnement. Le phénotype permet de regrouper les patients selon leurs caractéristiques et de rechercher leur endotype, c'est à dire les mécanismes physiopathologiques sous-tendant l'inflammation bronchique.

Ainsi, il est décrit principalement deux voies inflammatoires en réponse à une agression de l'épithélium bronchique : une voie d'inflammation de type 2 (T2), caractérisée biologiquement par un taux élevé de cellules T auxiliaires de type 2 et des cytokines qu'elles sécrètent, notamment l'interleukine 4 (IL-4), l'IL-5 et l'IL-13. Par défaut, on parle d'inflammation de type non T2 lorsque ces biomarqueurs ne sont pas retrouvés.

Ces médiateurs pro-inflammatoires sécrétés par les cellules infiltrées dans la muqueuse bronchique provoquent des lésions de l'épithélium amorçant vasodilatation, contraction des muscles lisses et hypersécrétion de mucus, qui à leur tour sont associées à une hyperréactivité des voies aériennes, et un rétrécissement des voies respiratoires (3).

A ce jour, les principaux mécanismes physiopathologiques et de la même manière cibles thérapeutiques intéressantes sont celles de la voie T2 (figure 1).



**Figure 1. Physiopathologie de l'inflammation dans l'asthme, adapté de Brusselle (4).**

En effet, la réponse IgE médiée à une stimulation allergique connue et responsable de l'asthme allergique est la plus ancienne des cibles physiopathologiques identifiée (5).

L'IL-5 a été rapidement reconnue comme une cytokine d'intérêt contrôlant la prolifération, la maturation, le recrutement et la survie des éosinophiles ; le récepteur de l'IL-5 étant sélectivement exprimé sur les éosinophiles et les basophiles (6).

Une autre cible intéressante sont les IL-4 et 13, partageant un même récepteur (IL-4R alpha), ces cytokines joueraient un rôle dans la production d'IgE par les cellules B, dans l'expression des récepteurs de haute affinité pour les IgE (FcεRI) par les mastocytes et dans le recrutement des éosinophiles (5).

Enfin, les stratégies visant à interférer avec les alarmines (protéines sécrétées en réponse à une agression de l'épithélium bronchique), cytokines court-circuitant les cellules dendritiques, comme TLSP ou l'IL-33 sont en cours d'évaluation (5).

### 1.1.2 Épidémiologie de l'asthme

En France, la prévalence est estimée à 6.7% de la population soit 4.1 millions de personnes, 1000 décès sont attribuables à l'asthme chaque année et les hospitalisations pour asthme restent fréquentes et sont estimées à plus de 54 000 par an (7). L'asthme reste une des principales sources de dépense de santé en France car la morbidité associée est extrêmement lourde (8).

### 1.1.3 Prise en charge thérapeutique de l'asthme

La prise en charge de l'asthme vise à obtenir le contrôle optimal de la maladie, à savoir l'absence de symptômes respiratoires au quotidien, la diminution du nombre d'exacerbations et l'amélioration ou le maintien de la fonction respiratoire (VEMS). Le contrôle doit être évalué à chaque consultation sur des critères cliniques simples comme la présence d'une limitation de l'activité quotidienne, la présence de symptômes diurnes et de réveils nocturnes, l'utilisation de traitement de secours et le nombre d'exacerbations. Il est indispensable d'utiliser des scores validés tels que l'ACT ou l'ACQ.

D'après les recommandations GINA, la prise en charge de l'asthme doit comprendre :

- Un traitement de fond qui vise à contrôler l'inflammation bronchique. Il repose principalement sur la corticothérapie inhalée. L'adaptation du traitement de fond se fait par paliers jusqu'à l'obtention d'un asthme contrôlé, ce qui nécessite un suivi régulier des patients. Les paliers sont déterminés en fonction de la pression thérapeutique nécessaire pour contrôler les symptômes, selon le GINA (Global Initiative for Asthma) et présentés dans la Figure 2.
- Un traitement de secours en cas de symptômes paroxystiques : il est basé sur une corticothérapie inhalée (CSI) à faible dose associée au formotérol (un bronchodilatateur de longue durée d'action (LABA) mais d'action rapide), ou sur un bronchodilatateur de courte durée d'action (SABA) ;
- Une prise en charge des facteurs favorisants et des comorbidités ;
- Une éducation thérapeutique accompagnée d'un plan d'action médicamenteux écrit.

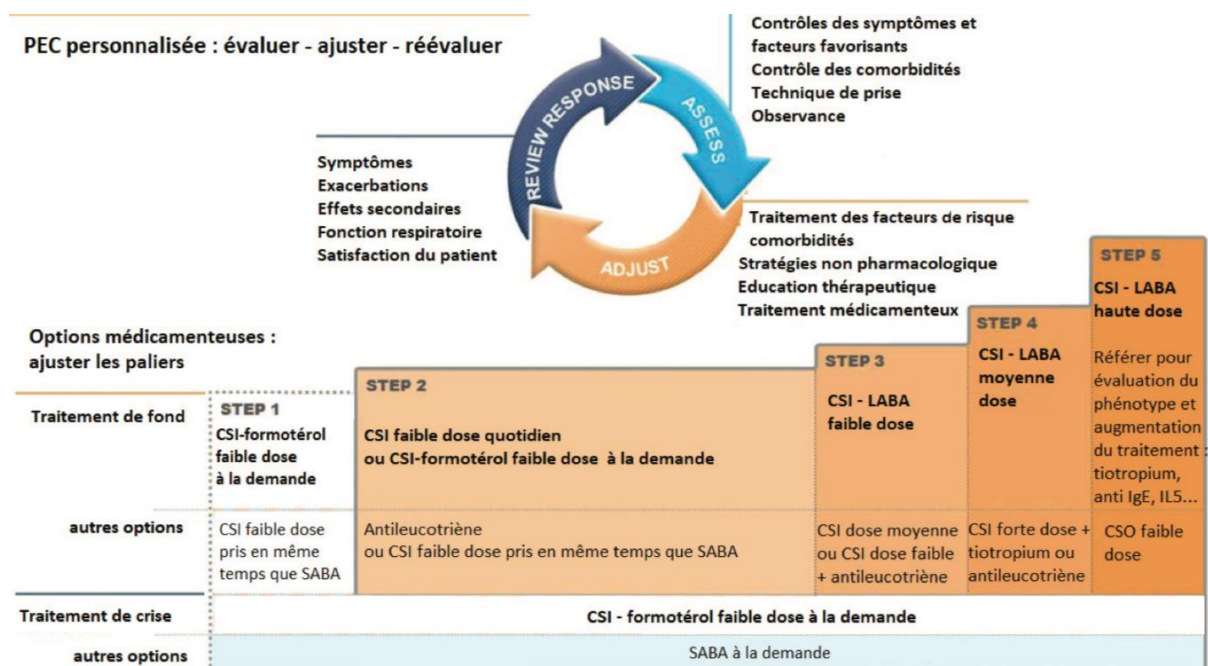


Figure 2. Stratégie thérapeutique dans l'asthme de l'adulte, GINA 2020.

Cependant, certains patients n'atteignent pas le contrôle malgré un traitement maximal prescrit.

## 2. De la notion d'asthme difficile à l'asthme sévère

Il n'existe pas de définition univoque de l'asthme difficile d'autant qu'il ne correspond pas à une entité particulière, mais à une étape dans le diagnostic de l'asthme qui requiert la mise en œuvre d'une démarche systématique et standardisée. Il s'agit d'un asthme qui reste mal contrôlé malgré un traitement jugé à priori optimal compte tenu des symptômes persistants sous traitement (9). La démarche consiste à éliminer un diagnostic différentiel, qui peut toujours compliquer un asthme pré-existant, à prendre en compte les facteurs déclenchants tels que les allergènes, les polluants, au premier rang desquels le tabac, ou les facteurs psychogènes. Les diagnostics des formes rares de l'asthme doivent être évoqués et les comorbidités (rhinite, polypose nasale, reflux gastro-œsophagien, obésité, SAOS) prises en compte et traitées. Enfin, l'observance thérapeutique doit être évaluée. Il ne s'agit pas tant de déceler une interruption du traitement que de mettre en évidence une utilisation inadéquate des inhalateurs proposés. C'est ici que l'éducation thérapeutique est essentielle.



C'est seulement à ce stade et à l'issue de cette longue démarche qu'il est possible de constater que l'asthme est plus sévère qu'initialement considéré et qu'un traitement de fond plus important doit être envisagé (8).

### **3. Asthme sévère**

#### **1.3.1 Définition de l'asthme sévère**

L'asthme sévère est défini comme un asthme non contrôlé malgré un traitement par corticoïdes inhalés à doses fortes, en association au minimum avec un bronchodilatateur de longue durée d'action (correspondant aux paliers 4 ou 5 du GINA) ou nécessitant ce traitement pour parvenir au contrôle des symptômes et réduire le risque d'exacerbations (1). Il ne peut donc être diagnostiqué qu'au terme d'une évaluation rigoureuse de 6 à 12 mois, incluant la vérification du diagnostic et du traitement, par un pneumologue, afin de distinguer les asthmes difficiles à traiter (mal contrôlés en raison d'un problème d'observance, d'une mauvaise technique d'inhalation ou de comorbidités associées par exemple) des asthmes sévères (10).

#### **1.3.2 Épidémiologie de l'asthme sévère**

L'asthme sévère représente 3,5% de l'ensemble des patients asthmatiques (11), une population estimée à 150 000 patients en France. Cette pathologie est responsable d'un handicap important pour le patient, d'un retentissement majeur sur la qualité de vie, de complications parfois sévères de la corticothérapie, et a des répercussions sociales et professionnelles lourdes ainsi qu'un coût important en termes de consommation de soins. A l'échelle mondiale, 20% des individus les plus sévèrement atteints sont responsables de 80% des dépenses de santé liées à l'asthme (12), en raison des traitements, des visites médicales, des hospitalisations et des coûts des effets secondaires des CSO. Les effets indésirables des CSO à long terme chez les asthmatiques sévères comprennent l'obésité, le diabète, l'ostéoporose, la cataracte liée au diabète, l'insuffisance surrénalienne, les effets secondaires psychologiques tels que la dépression et l'anxiété (13), ils sont particulièrement préoccupants pour les patients. Les stratégies visant à réduire au minimum le besoin de corticothérapie orale sont donc devenues une priorité absolue.

### 1.3.3 Biothérapies dans l'asthme sévère

Ainsi, les avancées dans la connaissance de la physiopathologie de l'asthme ont permis d'identifier les cibles thérapeutiques que nous avons décrites plus haut et de développer des thérapies ciblées. Ces traitements constituent le palier 5 des recommandations de traitement émises par le GINA. Cependant, elles ne sont pas efficaces sur tous les phénotypes d'asthme sévère. Le choix d'une biothérapie implique de prendre en compte l'endotype sous-jacent supposé de l'asthme en recherchant les biomarqueurs qui s'y rattachent, reflets imparfaits du profil inflammatoire du patient.

La plus ancienne des thérapies ciblées apparue dans l'asthme sévère allergique est l'Omalizumab, commercialisé en 2009 en France. L'anti-immunoglobuline E (anti-IgE; Omalizumab) agit en se liant aux IgE avec une forte affinité, empêchant ainsi la liaison IgE-récepteur (FcεRI) sur les mastocytes et les basophiles. Il réduit ainsi la concentration sérique des IgE et diminue le nombre de récepteurs à haute affinité sur les mastocytes et basophiles, ce qui les rend moins réactifs aux allergènes.

L'Omalizumab est indiqué en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant une sensibilisation à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta 2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS < 80% de la valeur théorique), des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme (14).

Deux biothérapies ciblant l'interleukine-5 (IL-5) sont disponibles en France dans la prise en charge des patients asthmatiques sévères : le Mépolizumab, inhibiteur direct de l'IL-5, prescrit et remboursé en France depuis Février 2018 et le Benralizumab depuis Janvier 2019 et dirigé contre le récepteur de l'IL-5. L'objectif principal de ces traitements est de priver les éosinophiles de la cytokine jouant un rôle important dans leur développement (6). Ils sont indiqués chez les patients présentant un asthme sévère à éosinophiles chez les adultes répondant aux critères suivants :

- un taux d'éosinophiles sanguins  $\geq 300/\mu\text{L}$  dans les douze derniers mois ;

- et au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral ( $\geq 3$  jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA) ;
- ou un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois (15)(16).

Un antagoniste IL-13 et IL-4 via le récepteur IL-4 $\alpha$  a été développé initialement dans la dermatite atopique sévère et a récemment obtenu l'AMM en décembre 2019 pour l'asthme sévère : le Dupilumab. Son remboursement est toujours en attente. Il s'agit d'un anticorps monoclonal inhibant la signalisation de l'IL-4 et l'IL-13, deux cytokines impliquées dans la cascade inflammatoire. Il est indiqué dans le traitement de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés  $\geq 150$  cellules/ $\mu$ l et/ou une fraction du monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée  $\geq 20$  ppb (17).

L'évaluation pharmaco-économique de la prise en charge de l'asthme sévère est un autre élément important car il s'agit de traitements coûteux de l'ordre de 1012.58€ l'injection mensuelle de Mépolizumab, à 1993.29€ l'injection de Benralizumab tous les deux mois après 3 mois de dose de charge mensuelle. Le prix du Dupilumab est toujours en discussion. Le coût élevé de ces thérapies peut être compensé par une diminution potentielle des coûts de santé en relation avec une réduction des effets secondaires des CSO et de la diminution des hospitalisations et arrêts maladies.

La prescription de ces biothérapies doit donc être bien pesée, elle est d'ailleurs initiée en centre expert avec une prescription initiale hospitalière. Cependant, nous n'avons que très peu de recul sur les 2 dernières classes évoquées en dehors des essais cliniques. Confronter les résultats des essais cliniques à la vraie vie est indispensable pour une évaluation adaptée du bénéfice/risque (18)(19) et une évaluation de leur efficacité en conditions réelles. En effet, leur utilisation en dehors des essais cliniques soulève un certain nombre de questions telles que la durée optimale du traitement, le maintien de l'efficacité sur des périodes prolongées, le risque et le délai de rechute à l'arrêt du traitement, la possibilité de passer d'une biothérapie à une autre, la conduite à tenir chez

les patients non-répondeurs et les modalités d'arrêt. Nous nous sommes intéressés à cette dernière problématique.

## **2 CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE**

Les pratiques d'évaluation de réponse des patients asthmatiques sévères aux biothérapies et notamment aux anti-IL5/R, devenus une option pharmacologique majeure, sont hétérogènes. Il n'existe pas à ce jour de recommandations sur les critères d'arrêt du traitement ni sur le délai d'évaluation de ces derniers.

Si de nombreux travaux s'intéressent aux facteurs prédictifs de réponses aux anti-IL5/R indiqués dans l'asthme sévère (20)(21)(22), à notre connaissance il n'y a pas de données relatives aux facteurs prédictifs d'être non-répondeur à cette thérapeutique. Ceux-ci représentent un enjeu tout aussi important que l'identification des répondeurs afin de guider les praticiens sur quand arrêter cette thérapeutique. Nous nous sommes donc intéressés à rechercher les facteurs prédictifs d'échec à ces biothérapies.

Pour cela, un prérequis indispensable était de définir les critères d'échec au traitement par anti-IL5/R, car aucun consensus validé n'était disponible à ce jour. Se basant sur les critères de ce consensus pour identifier les patients en échec, nous avons alors pu rechercher les facteurs prédictifs et déterminer un taux d'échec thérapeutique.

Ainsi, le travail s'articule en deux étapes : nous avons d'abord mené une enquête visant à établir un consensus national afin de définir l'échec du traitement par anti-IL5/R chez les asthmatiques sévères. Dans un deuxième temps, nous avons appliqué ces critères à notre population afin de caractériser ces patients non-répondeurs.

### 3 RECHERCHE D'UN CONSENSUS NATIONAL

#### 1. Introduction sur la méthode Delphi

Afin d'établir le consensus national sur la définition de l'échec thérapeutique des anti-IL5/R dans l'asthme sévère, nous avons choisi d'utiliser la méthode Delphi.

La méthode Delphi a été créée durant la guerre froide, en 1962, par Olaf Helmer et Norman Dalkey, deux mathématiciens, dans le cadre d'un projet sponsorisé par les Forces aériennes des États-Unis et conduit par la Rand Corporation (23). L'objectif initial était de solliciter des experts pour répondre à une question relative à la défense nationale et notamment à la prévision du nombre d'attaques potentielles provenant de la Russie. C'est d'ailleurs pourquoi, le nom choisi de cette méthode est associé à l'oracle de Delphes, personnage de l'Antiquité grecque célèbre pour ses prévisions.



Figure 3. L'oracle de Delphes

Elle a été utilisée par la suite dans le domaine du marketing comme technique prospective d'études de marché interrogeant des individus considérés comme des experts du marché étudié. Mais les champs d'exploitation de cette méthode se sont progressivement élargis aux disciplines scientifiques et, en particulier, à la médecine en tant qu'outil validé dans les études qualitatives pour la recherche d'un consensus dans le cadre de l'élaboration de recommandations de bonnes pratiques (24).

La méthode Delphi permet d'organiser la consultation d'experts sur un sujet complexe pour faire émerger un consensus collectif. Il s'agit d'une procédure itérative utilisant une série de questionnaires confidentiels entre l'organisateur de l'étude et les experts (les experts ne communiquent jamais directement entre eux).

Souvent le premier questionnaire (brainstorming) est formé de questions ouvertes. Il permet d'identifier un large panel d'idées issues des experts sur le sujet étudié. Les questionnaires suivants cherchent à établir un consensus à partir des items formulés au cours du brainstorming. Après chaque questionnaire, un rapport est envoyé à chaque participant. Celui-ci comprend un résumé des réponses des experts ainsi que la position des réponses du participant au sein des réponses du panel d'experts. Chaque expert, en fonction des informations du rapport, peut soit maintenir son jugement, soit le modifier à chaque tour du Delphi et ainsi de suite.

Cette approche permet l'émergence de nouveaux points de vue ainsi qu'une meilleure compréhension du sujet. Ce processus se répète autant de fois que nécessaire. La procédure est habituellement interrompue lorsqu'une convergence d'opinions est atteinte (consensus ou dissensus), les autres motifs d'arrêt sont la stabilité des réponses, ou la diminution de la participation des experts.

Concrètement, la méthode Delphi se déroule donc en trois étapes (Figure 4) :

- Formulation du problème et élaboration du questionnaire
- Choix des experts
- Interrogation des experts qui comprend :
  - Le brainstorming : il s'agit du(des) premier(s) questionnaire(s) ouvert(s) permettant aux experts d'exprimer une large série d'idées à propos d'un sujet donné. Une revue de la littérature concernant le sujet peut également, à ce moment, être adressée aux experts afin de leur faire prendre connaissance du contexte du sujet.
  - Le ranking : il s'agit du(des) questionnaires fermé(s) d'évaluation, il comporte plusieurs tours :
    - 1<sup>er</sup> tour : un questionnaire initial fermé est élaboré à partir d'une revue de la littérature et des réponses du brainstorming. Les experts répondent aux questions posées en donnant leur degré d'accord avec la proposition à l'aide d'une échelle de Likert.

- 2<sup>e</sup> tour : les experts ont la possibilité de modifier leurs réponses après avoir vu une synthèse des réponses des autres experts et leur positionnement au sein du panel.
- 3<sup>e</sup> tour : les experts ont à nouveau la possibilité de modifier leurs réponses, après avoir vu un nouveau résumé des réponses des autres experts et leur positionnement.

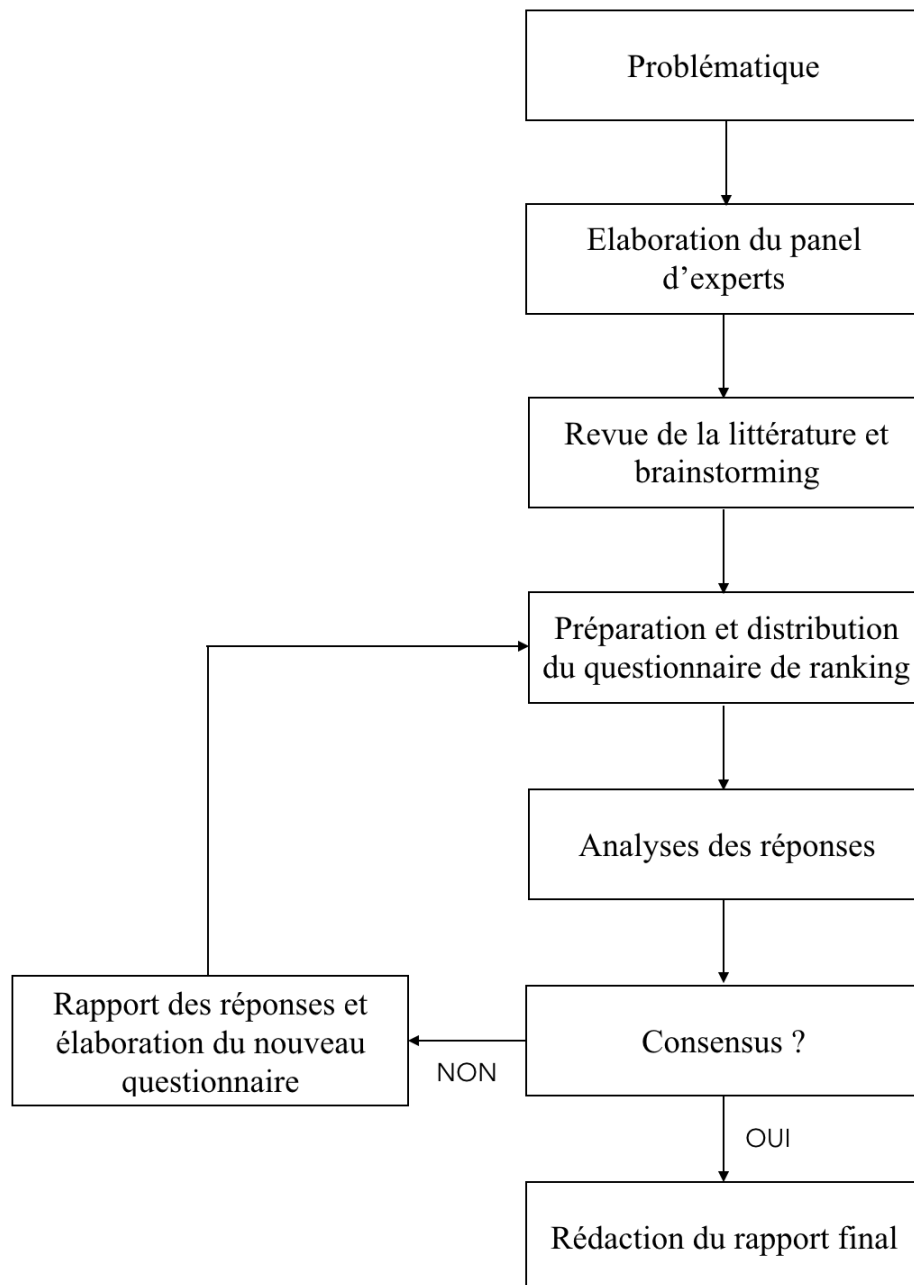


Figure 4 : Schématisation de la méthode Delphi

La méthode Delphi a donc pour but de définir le degré de l'accord sur un sujet donné au sein d'un groupe d'individus sélectionnés. Elle part du principe que l'intelligence du groupe est supérieure à la somme des intelligences individuelles et que les décisions prises par un groupe d'experts structuré sont généralement plus fiables que celles faites par des groupes non structurés ou d'individus isolés. Ainsi se bâtit soit un consensus, soit l'évidence d'une diversité d'avis dont on pourra tenir compte.

La validité de cette méthode repose sur trois principes de base :

- L'anonymat des experts : ces derniers ne doivent pas s'influencer mutuellement dans leurs réponses.
- La rétroaction de l'information : il s'agit de présenter aux experts après chacune des étapes du Delphi, les résultats du panel afin de leur permettre de se situer par rapport à l'opinion générale. Sur la base des traitements statistiques, les experts révisent ou non leur première évaluation. Ce principe est celui qui permet l'identification des convergences d'opinions des différents experts.
- L'appréciation quantitative des réponses: la mise en place d'une échelle est nécessaire pour permettre des réponses statistiques des experts. C'est sur cette base que les experts peuvent réviser leurs opinions (échelle Likert sur 5 ou 7 points).

Ainsi cette technique permet de pallier à certains inconvénients liés au travail de groupe comme :

- Une personnalité dominatrice ou une individualité forte qui s'approprie le processus : effet « leader opinion ».
- Le fait que les personnes ne soient pas disposées à prendre position sur un sujet tant que tous les faits ne sont pas connus ou tant qu'elles ignorent la direction que prendra la majorité.
- La difficulté à contredire publiquement des individus qui occupent des postes plus élevés.

Les limites éventuelles de cette technique sont un possible biais de sélection lié au processus de recrutement (choix des experts) ou à une participation insuffisante de certains membres du groupe. Le choix des participants doit permettre de constituer un groupe d'experts représentatifs des connaissances et des perceptions actuelles, relativement impartiaux mais intéressés et impliqués dans la problématique abordée.



## **2. Matériel et méthodes de notre enquête**

La première partie du travail a donc consisté en l'identification d'un panel d'experts nationaux pour la réalisation d'un Delphi en 5 tours (2 tours de brainstorming et 3 tours de ranking) afin d'établir un consensus sur la définition de l'échec thérapeutique du traitement par anti-IL5 et anti-IL5R.

Le protocole de l'étude, le recueil rétrospectif et le traitement des données ont été approuvés par le Délégué à la protection des données de l'AP-HM sous la référence : 2020-115 (annexe 1). Le protocole est disponible sur la plateforme Open Science Framework (OSF) à l'adresse <https://osf.io/j83sf/>.

Les questionnaires ont été envoyés aux experts en utilisant le logiciel en ligne SurveyMonkey ([www.surveymonkey.co.uk](http://www.surveymonkey.co.uk)), sans que les experts ne puissent identifier les autres participants.

### **3.2.1 Critères d'éligibilité des experts**

Nous avons invité tous les pneumologues français exerçant dans un des 12 centres experts nationaux d'asthme sévère membre du réseau CRISALIS (Clinical Research Initiative for Severe Asthma)(25). Par ailleurs, les experts devaient avoir une expérience de la gestion des patients asthmatiques sévères ( $\geq 30$  patients asthmatiques sévères suivis).

### **3.2.2 Minimiser l'attrition des participants**

La méthode de Delphi est un processus long. Au fil des tours, les participants peuvent se décourager et ont tendance à abandonner le processus. Pour éviter cela, les participants ont été sensibilisés à l'importance de fournir des réponses complètes à tous les tours et des rappels ont été délivrés par mail tout au long du processus. La signature en tant qu'auteur d'une éventuelle publication des résultats n'est proposée qu'aux participants ayant rempli le questionnaire final. Les experts qui n'ont pas répondu à un questionnaire de ranking malgré les rappels n'ont pas été sollicités pour les suivants.

### 3.2.3 Collecte des données démographiques et brainstorming

Les participants ont rempli un premier questionnaire envoyé par voie électronique pour fournir des informations démographiques comme le nombre d'années de pratique et le genre. Les données concernant l'expérience dans l'asthme sévère ont également été collectées, à savoir le nombre de patients asthmatiques sévères suivis, traités par biothérapie, traités par anti-IL5/R, traités par anti-IL5/R dont le traitement a été arrêté pour manque d'efficacité ou effets secondaires.

Pour lancer le processus de brainstorming, le questionnaire comprenait des questions ouvertes pour générer une liste initiale de déclarations spontanées se rapportant à 6 catégories : le contrat d'objectif à l'instauration du traitement par anti-IL5 ou IL5R, le délai d'évaluation, les critères d'échec thérapeutique, la notion de réponse partielle ainsi que la conduite à tenir en cas d'échec et d'effets indésirables. Un deuxième tour de brainstorming a ensuite été effectué pour permettre de dégager de nouvelles idées en se basant sur les réponses issues du premier tour et une revue de la littérature. Devant l'absence de données sur les critères d'échec à ce traitement, nous avons réalisé une revue de la littérature sur les critères de réponse aux anti-IL5/R utilisés dans les essais thérapeutiques. Une recherche sur ClinicalTrial.gov avec pour mots-clés : Severe Asthma, Mepolizumab, Benralizumab, Reslizumab a identifié 30 essais thérapeutiques évaluant les anti-IL5 ayant pour critère de jugement principal un critère d'efficacité.

Les déclarations ont été catégorisées, filtrées pour éviter les répétitions et modifiées pour plus de clarté (si nécessaire) afin de générer la liste finale des déclarations pour le ranking. Les réponses du deuxième brainstorming ont été éditées de la même manière que pour le premier, puis fournies à tous les participants.

Les questionnaires démographiques / brainstorming et de ranking sont disponibles en annexes 2, 3 et 4. Le résumé des brainstormings distribués aux participants sont disponibles en annexes 5 et 6.

### 3.2.4 Tours 1, 2 et 3 : ranking

Une fois le brainstorming terminé, la liste finale des déclarations a été présentée aux experts pour les tours de ranking. Les experts ont donné leur niveau d'accord sur chaque proposition sur une échelle de Likert prédéfinie allant de « pas du tout d'accord » (-2 points) à « tout à fait d'accord » (+2 points). À la fin de chaque tour, les résultats ont été distribués aux participants (annexe 7).

### 3.2.5 Définition du consensus

Le consensus est défini pour une déclaration donnée lorsque  $\geq 80\%$  des experts sont d'accord dont  $> 50\%$  de tout à fait d'accord avec  $< 15\%$  de désaccords (consensus positif), ou lorsque  $\geq 50\%$  ont indiqué un désaccord (consensus négatif) lors d'un tour.

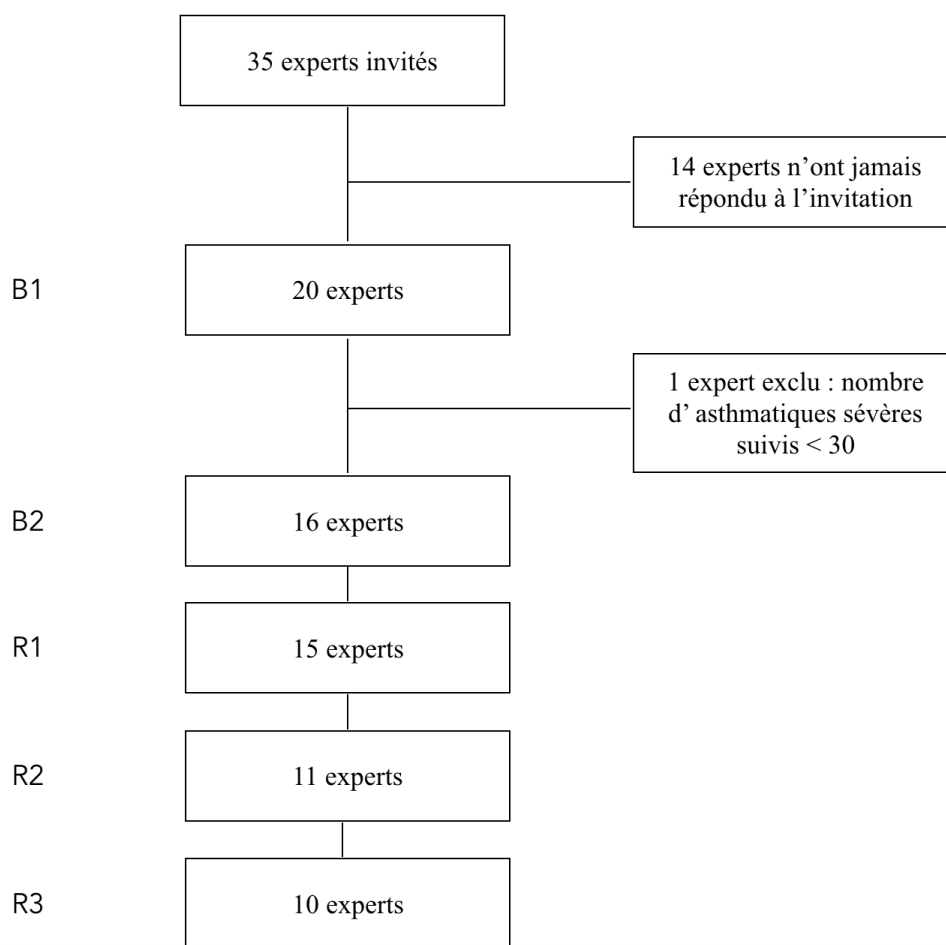
Toutes les autres combinaisons sont considérées comme « controversées ».

Les éléments qui ont atteint un consensus n'ont pas été présentés à nouveau lors des cycles de ranking ultérieurs.

## 3. Résultats du Delphi

### 3.3.1 Caractéristiques des experts

Sur les 35 experts invités à participer à cette étude Delphi, 20 experts ont complété au moins l'un des cinq cycles d'enquête. Des 15 experts qui ont participé au premier tour de ranking, 10 experts ont terminé les trois tours. Ces données sont résumées dans le Flowchart (Figure 5).



**Figure 5 : Flowchart de la participation à l'étude.**

B1/B2: Brainstoming 1/2 - R1/R2/R3: Ranking 1/2/3

Les données démographiques et les mesures d'expertise du panel sont fournies dans le tableau 1.

Genre, femme (%)	40%
Nombre moyen d'années d'expérience [min-max]	19 [4-40]
Nombre moyen de patients asthmatiques sévères suivis [min-max]	185 [30-500]
Nombre moyen de patients asthmatiques sévères suivis sous biothérapie [min-max]	105 [15-360]
Nombre moyen de patients asthmatiques sévères suivis et traités ou ayant été traités par anti-IL5/R [min-max]	64 [13-300]
Pourcentage déclaré de patients pour lesquels le traitement anti-IL5/R a été arrêté pour inefficacité [min-max]	19% [3-38%]
Pourcentage déclaré de patients pour lesquels le traitement anti-IL5/R a été arrêté pour intolérance [min-max]	4% [0-13%]

**Tableau 1 : Données démographiques et caractérisation de l'expérience du panel d'experts.**

### 3.3.2 Résultats des tours de ranking

#### Le contrat d'objectifs à l'instauration du traitement

A propos du contrat d'objectifs, les experts se sont accordés pour dire qu'il faut toujours établir un contrat d'objectifs à l'instauration d'un traitement par anti-IL5/R, que celui-ci doit être personnalisé à chaque patient, qu'il doit préciser le délai d'évaluation initiale et être adressé à l'ensemble des médecins référents du patient.

L'ensemble de ces propositions a obtenu un consensus dès le premier tour.

#### Le délai d'évaluation

Le délai d'évaluation initiale de la réponse à un traitement par anti-IL5/R a été fixé à 6 mois par les experts.

#### Les critères du contrat définissant l'échec thérapeutique

Les critères d'échec définis comme majeurs par les experts dès le premier tour sont : la diminution du taux d'exacerbations inférieure à 25%, la diminution de la corticothérapie orale inférieure à 25%. Les autres critères majeurs définissant l'échec sont : l'absence de diminution des passages aux urgences, des hospitalisations conventionnelles ou en réanimation. Aucun consensus n'a été atteint concernant un seuil pour ces derniers critères.

L'absence d'amélioration du contrôle de l'asthme et l'absence d'amélioration de la qualité de vie ne sont pas définies comme des critères majeurs à l'issue du processus de ranking.

#### La notion de réponse partielle

Les experts ont établi un consensus sur le fait que la réponse sur les critères mineurs sert à ajuster la prise de décision en cas de réponse partielle sur les critères majeurs. De plus en cas de réponse partielle sur les critères majeurs, la décision d'arrêter le traitement dépend des alternatives disponibles, et l'arrêt du traitement n'est recommandé que si une alternative d'une autre classe thérapeutique existe et doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire.

### Conduite à tenir en cas d'échec thérapeutique

En cas d'échec, le traitement doit être arrêté (consensus positif). De même pour la proposition que le traitement peut être arrêté par un pneumologue quel que soit son lieu d'exercice, après avis du prescripteur.

En revanche, aucun consensus n'établit que la satisfaction du patient est un prérequis indispensable à la poursuite du traitement.

### Conduite à tenir en cas d'effets indésirables

En cas d'évènement indésirable grave lié au traitement, le traitement peut être arrêté par n'importe quel médecin. En revanche il n'y a pas de consensus en cas d'évènement indésirable léger ou modéré pour que l'arrêt du traitement soit discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire après évaluation du bénéfice/risque.

Le résumé de l'ensemble des résultats se trouve dans le tableau 2.

Proposition	Tour	Nombre d'experts	% Tout à fait d'accord	% Accord	% Neutre	% Pas d'accord	% Pas du tout d'accord	Consensus
<b>Il faut toujours définir un contrat d'objectif à l'instauration d'un traitement par anti-IL5.</b>	1	15	93	7	0	0	0	Positif
<b>Le contrat d'objectif est personnalisé à chaque patient.</b>	1	15	80	20	0	0	0	Positif
<b>Le contrat d'objectif précise le délai d'évaluation initiale.</b>	1	15	87	13	0	0	0	Positif
<b>Le contrat d'objectif doit être précisé dans un compte-rendu adressé aux médecins référents du patient.</b>	1	15	73	13	13	0	0	Positif
<b>La diminution du taux annuel d'exacerbations est un critère majeur.</b>	1	15	93	7	0	0	0	Positif
<b>On peut parler d'échec si la diminution du taux d'exacerbations est inférieure à :</b>								
- 25%	1	15	73	20	0	7	0	Positif
- 50%	1	15	27	40	7	27	0	Controversé
- 75%	1	15	7	7	13	40	35	Négatif
- 100%	1	14	0	7	0	14	79	Négatif
- Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	1	10	0	0	0	40	60	Négatif
<b>La diminution de la dose journalière de corticoïdes oraux est un critère majeur.</b>	1	15	93	7	0	0	0	Positif
<b>On peut parler d'échec si la diminution de la posologie des corticoïdes oraux est inférieure à :</b>								
- 25%	1	15	53	40	7	0	0	Positif
- 50%	1	15	20	47	13	20	0	Controversé
- 75%	1	15	7	7	20	53	13	Négatif
- 100%	1	15	7	0	7	13	73	Négatif
- Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	1	10	0	0	0	40	60	Négatif
<b>La diminution du passage aux urgences est un critère majeur.</b>	1 2	15 11	40 55	40 27	13 18	7 0	0 0	Controversé Positif
<b>On peut parler d'échec si la diminution du passage aux urgences est inférieure à :</b>								
- 25%	1	13	62	15	15	8	0	Controversé
- 50%	1	13	15	46	23	15	0	Controversé
- 75%	1	13	15	8	23	31	15	Controversé
- 100%	1	13	23	0	15	0	46	Controversé
- Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	1	11	9	18	9	27	27	Négatif
- 25%	2	9	56	0	11	0	22	Controversé
- 50%	2	11	9	36	27	9	9	Controversé
- 75%	2	9	22	0	0	22	44	Négatif
- 100%	2	9	22	0	0	11	56	Négatif
- Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	2	-	-	-	-	-	-	NA (négatif)
- 25%	3	9	22	0	11	11	33	Controversé
- 50%	3	10	10	30	20	0	20	Controversé
- 75%	3	-	-	-	-	-	-	NA (négatif)
- 100%	3	-	-	-	-	-	-	NA (négatif)
- Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	3	-	-	-	-	-	-	NA (négatif)
<b>La diminution des hospitalisations conventionnelles est un critère majeur.</b>	1	15	67	20	13	0	0	Positif
<b>On peut parler d'échec si la diminution des hospitalisations conventionnelles est inférieure à :</b>								
- 25%	1	14	43	29	14	7	7	Controversé
- 50%	1	14	14	43	14	21	7	Controversé
- 75%	1	14	14	14	7	43	21	Négatif
- 100%	1	14	21	7	14	0	57	Négatif
- Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	1	11	0	18	9	27	45	Négatif
- 25%	2	9	44	11	11	11	22	Controversé
- 50%	2	11	9	46	9	18	18	Controversé
- 75%	2	-	-	-	-	-	-	NA (négatif)
- 100%	2	-	-	-	-	-	-	NA (négatif)
- Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	2	-	-	-	-	-	-	NA (négatif)
- 25%	3	9	33	11	0	33	22	Controversé

- 50%	3	10	20	10	40	20	10	Controversé
- 75%	3	-	-	-	-	-	-	NA (négatif)
- 100%	3	-	-	-	-	-	-	NA (négatif)
- Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	3	-	-	-	-	-	-	NA (négatif)
<b>La diminution des hospitalisations en réanimation est un critère majeur.</b>	1	15	80	13	7	0	0	Positif
<b>On peut parler d'échec si la diminution des hospitalisations en réanimation est inférieure à :</b>								
- 25%	1	14	43	36	0	14	7	Controversé
- 50%	1	14	36	14	7	36	7	Controversé
- 75%	1	14	21	21	0	29	29	Négatif
- 100%	1	14	29	7	0	0	64	Négatif
- Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	1	8	0	13	25	25	38	Négatif
- 25%	2	10	50	20	0	0	30	Controversé
- 50%	2	10	40	20	0	20	20	Controversé
- 75%	2	-	-	-	-	-	-	NA (négatif)
- 100%	2	-	-	-	-	-	-	NA (négatif)
- Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	2	-	-	-	-	-	-	NA (négatif)
- 25%	3	9	22	11	0	33	33	Négatif
- 50%	3	10	30	10	20	10	30	Controversé
- 75%	3	-	-	-	-	-	-	NA (négatif)
- 100%	3	-	-	-	-	-	-	NA (négatif)
- Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	3	-	-	-	-	-	-	NA (négatif)
<b>L'amélioration du contrôle de l'asthme est un critère majeur.</b>	1	15	47	53	0	0	0	Controversé
	2	11	63	9	9	18	0	Controversé
	3	10	50	20	0	30	0	Controversé
<b>On peut parler d'échec si l'asthme :</b>								
- Est non contrôlé	1	15	60	20	20	0	0	Controversé
- Est partiellement contrôlé	1	15	13	27	27	27	7	Controversé
- Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	1	10	0	10	20	30	40	Négatif
- Est non contrôlé	2	9	56	44	0	0	0	Controversé
- Est partiellement contrôlé	2	9	22	11	56	0	11	Controversé
- Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	2	-	-	-	-	-	-	NA (négatif)
- Est non contrôlé	3	9	56	11	11	11	11	Controversé
- Est partiellement contrôlé	3	9	11	44	11	22	11	Controversé
- Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	3	-	-	-	-	-	-	NA (négatif)
<b>L'amélioration de la qualité de vie est un critère majeur.</b>	1	15	13	53	20	13	0	Controversé
	2	11	18	45	18	18	0	Controversé
	3	10	30	50	0	10	10	Controversé
<b>On peut parler d'échec si la qualité de vie :</b>								
- Est insuffisante d'après le patient	1	15	13	33	20	27	7	Controversé
- Est insuffisante d'après un questionnaire de qualité de vie validé	1	15	0	53	20	27	0	Controversé
- Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	1	11	0	27	9	27	36	Négatif
- Est insuffisante d'après le patient	2	11	22	44	11	0	22	Controversé
- Est insuffisante d'après un questionnaire de qualité de vie validé	2	11	20	40	20	0	20	Controversé
- Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	2	-	-	-	-	-	-	NA (négatif)
- Est insuffisante d'après le patient	3	10	20	50	10	10	10	Controversé
- Est insuffisante d'après un questionnaire de qualité de vie validé	3	10	10	50	10	10	20	Controversé
- Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	3	-	-	-	-	-	-	NA (négatif)
<b>Le délai d'évaluation initiale est de 6 mois.</b>	1	15	53	33	13	0	0	Positif
<b>En cas d'échec, le traitement doit être arrêté.</b>	1	15	40	40	13	7	0	Controversé
	2	11	72	27	0	0	0	Positif
<b>En cas d'échec, le traitement peut être arrêté par un pneumologue quel que soit son lieu d'exercice, après avis du prescripteur.</b>	1	15	20	33	0	40	7	Controversé
	2	11	55	27	0	0	9	Positif
<b>En cas de réponse partielle sur les critères majeurs, l'arrêt du traitement doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire.</b>	1	15	27	40	13	20	0	Controversé
	2	11	18	63	0	9	9	Controversé
	3	10	50	30	10	10	0	Positif
<b>En cas de réponse partielle sur les critères majeurs, la décision d'arrêter le traitement dépend des alternatives disponibles.</b>	1	15	53	47	0	0	0	Positif



En cas de réponse partielle sur les critères majeurs, l'arrêt du traitement n'est recommandé que si une alternative d'une autre classe thérapeutique existe.	1	15	27	60	0	13	0	Controversé
	2	11	36	45	0	9	9	Controversé
	3	10	50	40	0	10	0	Positif
La réponse sur les critères mineurs sert à ajuster la prise de décision en cas de réponse partielle.	1	15	20	73	0	7	0	Controversé
	2	11	45	55	0	0	0	Controversé
	3	10	60	40	0	0	0	Positif
La satisfaction du patient est un prérequis indispensable à la poursuite du traitement.	1	15	20	53	27	0	0	Controversé
	2	11	45	36	18	0	0	Controversé
	3	10	40	40	10	0	10	Controversé
En cas d'évènement indésirable léger ou modéré, l'arrêt du traitement doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire après évaluation du bénéfice/risque.	1	15	20	47	7	20	7	Controversé
	2	11	36	27	9	18	9	Controversé
	3	10	30	40	10	10	10	Controversé
En cas d'évènement indésirable grave lié au traitement, le traitement peut être arrêté par n'importe quel médecin.	1	15	73	13	0	7	7	Positif

Tableau 2. Résultats des 3 tours de ranking.

#### 4. Conclusion

Le processus de Delphi mis en place a permis d'établir un consensus quant au délai d'évaluation, aux critères d'échec thérapeutique, à la notion de réponse partielle ainsi qu'à la conduite à tenir en cas d'échec et d'effets indésirables, chez les patients asthmatiques sévères sous anti-IL5/R.

L'échec thérapeutique est défini comme l'impossibilité de diminuer la corticothérapie orale ou les exacerbations d'au moins 25%, ou la persistance de passages aux urgences, d'hospitalisations conventionnelles ou en réanimation.

A partir de ces critères, la deuxième étape de ce travail est d'évaluer le taux d'échec thérapeutique des anti-IL5/R et d'identifier de potentiels facteurs prédictifs de non-efficacité.

## **4 CARACTERISATION DES PATIENTS EN ECHEC**

### **1. Matériel et méthodes**

#### 4.1.1 Type d'étude

La deuxième partie du travail consiste en une étude observationnelle rétrospective monocentrique (AP-HM) sur la population de patients asthmatiques sévères suivis dans le service Clinique des Bronches, de l'allergie et du sommeil. Les critères précédemment définis, nous permettent de distinguer les patients en échec de ceux qui ne le sont pas, de caractériser ces patients et rechercher des facteurs qui leurs sont propres, facteurs que nous considérerons comme potentiellement prédictifs de non-efficacité.

D'un point de vue réglementaire, l'étude est qualifiée d'étude interne à l'AP-HM n'impliquant pas la personne humaine car menée à partir des données recueillies dans le cadre du suivi thérapeutique. Le protocole de l'étude, le recueil rétrospectif et le traitement des données ont été approuvés par le Délégué à la protection des données de l'AP-HM sous la référence : 2020-116. L'autorisation est fournie en annexe 1.

#### 4.1.2 Population de l'étude

Nous avons recueilli les données de patients asthmatiques sévères suivis dans notre centre (AP-HM) et traités par Mépolizumab ou Benralizumab entre janvier 2016 et juillet 2020. Conformément aux autorisations de mise sur le marché, le Mépolizumab était administré par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines à raison de 100 mg par dose. Le Benralizumab était administré à raison de 30 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines pendant les trois premières doses en phase d'induction, puis toutes les 8 semaines en entretien.

Pour être inclus dans notre analyse, les patients devaient :

- avoir plus de 18 ans,
- présenter un asthme sévère justifiant d'un traitement par Mépolizumab ou Benralizumab,
- ne pas avoir instauré le traitement dans le cadre d'un essai clinique.

#### 4.1.3 Données recueillies

Les données ont été recueillies à plusieurs temps, certaines avant l'instauration du traitement pour définir les caractéristiques initiales des patients et de leur asthme, d'autres à 6 mois de traitement pour évaluer les critères d'échec tels que définis par le Delphi précédemment décrit.

Avant l'instauration du traitement, les données épidémiologiques (âge, genre), les caractéristiques de la maladie (âge de début de la maladie, durée de suivi, traitement en cours en dehors des biothérapies, observance, le nombre d'exacerbations, d'hospitalisations ou passages aux urgences avant instauration), les comorbidités associées, les données biologiques (éosinophilie sanguine et IgE totales avant instauration), les données fonctionnelles (VEMS pré et post-dose, le rapport de Tiffeneau, CVF, FeNO) ont été collectées.

Après 6 mois de traitement, les données de réponse (nombre d'exacerbations, nombre de passages aux urgences, d'hospitalisations conventionnelles ou en réanimation, contrôle de l'asthme, VEMS pré-dose, posologie de la corticothérapie orale), et de tolérance ont été recueillies dans le dossier informatique des patients.

#### 4.1.4 Analyses statistiques

Pour décrire la population, les caractéristiques des patients ont été présentées pour chaque groupe en fréquences et pourcentages pour les variables qualitatives et en médianes et moyennes pour les variables continues. Un test du Chi2 a été utilisé pour comparer les variables binaires et un test de Mann-Whitney pour les variables continues. Pour déterminer les facteurs prédictifs d'échec, nous avons réalisé des régressions logistiques multiples avec co-variables (les variables sélectionnées étaient celles avec un  $p < 0.15$  en analyse univariée et une méthode descendante était utilisée pour sélectionner le modèle final). Toutes les analyses ont été réalisées avec SPSS, version 20.0.0.

Comme établi par le consensus national, l'échec au traitement est évalué à 6 mois sur l'impossibilité de diminuer la posologie de corticothérapie orale ou les exacerbations d'au moins 25%, le passage aux urgences, les hospitalisations conventionnelles ou en réanimation.

Une exacerbation est définie par une aggravation des symptômes nécessitant le recours à la corticothérapie systémique pendant au moins 3 jours. Chez les patients traités au long court par corticothérapie orale, l'exacerbation est caractérisée par le doublement de la posologie pendant au moins 3 jours.

## **2. Résultats**

### 4.2.1 Caractéristiques de la population

Au total, 133 patients asthmatiques sévères répondant aux critères d'éligibilité ont été inclus et analysés. 91 patients traités par Mépolizumab et 42 patients traités par Benralizumab. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 3.

Age +/- écart-type (années) [min-max]	59.1 +/- 13.0 [19-12]
Genre, n (%)	
Homme	62 (46.6%)
Femme	71 (53.4%)
Statut tabagique, n (%)	
Fumeurs actifs/Anciens fumeurs	3 (2.3%) / 27 (20.5%)
Non-fumeurs	102 (77.2%)
Consommation cumulée moyenne +/- écart-type	4.4 +/- 10.7
Comorbidités, n (%)	
Obésité	32 (24.1%)
Rhinosinusite	108 (81.8%)
Polypose naso-sinusienne	54 (40.9%)
Allergies (tests cutanés positifs)	63 (48.8%)
Reflux gastro-œsophagien	58 (43.6%)
HTA	28 (38.5%)
Dyslipidémie	12 (9%)
SAOS	32 (24.1%)
Maladies auto-immunes	7 (5.3%)
Pathologies psychiatriques	7 (5.3%)
Diabète	18 (13.5%)
Durée de l'asthme (années) +/- écart-type [min-max]	22.0 +/- 15.8 [1-60]
Nombre de patients sous biothérapie :	
Mépolizumab	91 (68.4%)
Benralizumab	42 (31.6%)
Traitement par CSI/LABA, n (%)	133 (100%)
Dose moyenne de corticothérapie inhalée +/- écart-type (équivalent de Beclométhasone) [min-max]	2316.15 +/- 720.7 [500-4500]
Traitement par LAMA, n (%)	65 (55.6%)
Traitement par Azithromycine, n (%)	45 (38.5%)
Traitement par anti-leucotriènes, n (%)	12 (10.3%)
Traitement par CSO, n (%)	97 (73.5%)
Posologie moyenne de CSO avant traitement +/- écart-type (en mg) [min-max]	16.26 +/- [13.3 0-60]
Traitement précédent par Omalizumab n (%)	47 (35.9%)
Patients observants n (%)	121 (92.4%)
VEMS à l'instauration +/- écart-type (% des valeurs théoriques) [min-max]	65.0 +/- 21.7 [20-116]
Tiffeneau à l'instauration +/- écart-type (% des valeurs théoriques) [min-max]	62.6 +/- 12.9 [30-92]
Éosinophilie sanguine moyenne +/- écart-type (G/L) [min-max]	0.5 +/- 0.4 [0-2]
FeNO à l'instauration +/- écart-type (ppb) [min-max]	42.7 +/- 39.4 [0-130]
IgE totales à l'instauration +/- écart-type (kUI/L) [min-max]	353.2 +/- 431 [0-2391]
IMC +/- écart-type [min-max]	27.0 +/- 6.3 [18-61]
Nombre moyen d'exacerbations sur l'année avant traitement +/- écart-type [min-max]	5.2 +/- 3.4 [0-15]
Nombre moyen d'hospitalisations sur l'année avant traitement +/- écart-type [min-max]	0.52 +/- 1.1 [0-8]
Nombre moyen de passages en réanimation sur l'année avant traitement +/- écart-type [min-max]	0.08 +/- 0.24 [0-1]

**Tableau 3. Caractéristiques de la population**

#### 4.2.2 Facteurs de risque d'échec au traitement par anti-interleukine 5

##### Facteurs prédictifs d'échec toutes causes

Dans notre population, le taux d'échec toutes causes du traitement par anti-IL5/R est de 23%. En analyse multivariée, le risque d'échec augmente quand la posologie de corticothérapie orale diminue [OR=0.96 (0.93-0.99), p=0.01], et en cas d'antécédent de traitement par Omalizumab [OR=2.83 (1.20-6.66), p=0.02].

	cOR [95%CI]	p	aOR [95%CI]	p
Genre	0.89[0.40-1.97]	0.76		
Age	1.01[0.98-1.04]	0.70		
Age au diagnostic	1.00 [0.98-1.02]	0.95		
Tabagisme	0.98 [0.94-1.02]	0.26		
Obésité	2.04 [0.85-4.92]	0.11		
Rhinosinusite	0.76 [0.28-2.04]	0.58		
PNS	0.47 [0.20-1.12]	0.09		
Allergies	1.85 [0.80-4.26]	0.15		
RGO	0.88 [0.39-1.97]	0.75		
HTA	1.39 [0.54-3.56]	0.50		
Dyslipidémie	2.84 [0.80-10.03]	0.11		
SAOS	1.44 [0.58-3.56]	0.44		
Diabète	0.86 [0.26-2.82]	0.80		
Biothérapie	0.94 [0.39-2.21]	0.88		
CSI	1.00 [0.99-1.00]	0.98		
Anticholinergique	0.54 [0.23-1.29]	0.16		
Azithromycine	1.64 [0.67-4.03]	0.28		
Antileucotriènes	1.38 [0.34-5.64]	0.65		
Omalizumab	2.62 [1.15-5.94]	0.02	2.83 [1.20-6.66]	0.02
CSO	0.96 [0.93-0.99]	0.01	0.96 [0.93-0.99]	0.01
Observance	1.36 [0.27-6.78]	0.71		
Nb d'exacerbations l'année précédente	1.07 [0.95-1.22]	0.27		
Nb d'hospitalisations l'année précédente	0.94 [0.67-1.31]	0.70		
Nb d'hospitalisations en réanimation l'année précédente	1.35 [0.27-6.70]	0.71		
Éosinophilie sanguine	0.89 [0.33-2.36]	0.81		
FeNO	0.99 [0.98-1.02]	0.61		
IgE	0.999 [0.998-1.00]	0.22		
IMC	1.97 [0.92-1.04]	0.41		
VEMS	1.01 [0.99-1.03]	0.34		
Tiffeneau	1.003 [0.971-1.037]	0.85		

**Tableau 4. Analyse statistique des facteurs prédictifs d'échec toutes causes**

Facteurs prédictifs d'échec sur le critère de diminution des exacerbations de moins de 25%.

Dans notre population, le taux d'échec sur ce critère est de 13.1%. En analyse multivariée, le risque d'échec est plus élevé en cas de dyslipidémie [OR=14.79 (2.12-103.05), p=0.01], d'obésité [OR=7.33 (1.66-32.40), p=0.01], d'antécédent de traitement par Omalizumab [OR=3.80 (1.01-14.17), p=0.05], lorsque le nombre d'exacerbations avant initiation augmente [OR=1.36 (1.02-1.81) p=0.04] et lorsque le VEMS augmente [OR=1.04 (1.01-1.07) p=0.02].

	cOR [95%CI]	p	aOR [95%CI]	p
Genre	0.79 [0.28-2.18]	0.64		
Age	1.02 [0.98-1.06]	0.27		
Age au diagnostic	1.01 [0.98-1.05]	0.39		
Tabagisme	0.53 [0.21-1.30]	0.17		
Obésité	2.60 [0.89-7.54]	0.08	7.33 [1.66-32.40]	0.01
Rhinosinusite	0.71 [0.21-2.39]	0.58		
PNS	0.40 [0.12-1.29]	0.12		
Allergies	1.93 [0.66-5.67]	0.23		
RGO	1.58 [0.57-4.40]	0.38		
HTA	2.39 [0.79-7.19]	0.12		
Dyslipidémie	4.66 [1.20-18.10]	0.03	14.79 [2.12-103.05]	0.01
SAOS	2.74 [0.94-7.98]	0.07		
Diabète	0.81 [0.17-3.88]	0.79		
Biothérapie	0.61 [0.19-1.99]	0.41		
CSI	1.00 [0.99-1.00]	0.82		
Anticholinergique	0.75 [0.25-2.31]	0.62		
Azithromycine	0.99 [0.30-3.26]	0.99		
Antileucotriènes	0.76 [0.09-6.46]	0.80		
Omalizumab	2.98 [1.05-8.46]	0.04	3.80 [1.02-14.17]	0.05
CSO	0.97 [0.93-1.00]	0.07		
Observance	0.58 [0.11-3.01]	0.52		
Nb d'exacerbations l'année précédente	1.15 [0.96-1.39]	0.13	1.36 [1.02-1.81]	0.04
Nb d'hospitalisations l'année précédente	0.77 [0.54-1.10]	0.15		
Nb d'hospitalisations en réanimation l'année précédente	0.58 [0.11-2.98]	0.51		
Éosinophilie sanguine	0.92 [0.27-3.18]	0.90		
FeNO	0.99 [0.97-1.02]	0.44		
IgE	1.00 [0.99-1.00]	0.74		
IMC	0.95 [0.89-1.02]	0.19		
VEMS	1.02 [0.99-1.05]	0.07	1.04 [1.01-1.07]	0.02
Tiffeneau	1.02 [0.98-1.06]	0.44		

**Tableau 5. Analyse statistique des facteurs prédictifs d'échec sur le critère de diminution des exacerbations de moins de 25%.**

Facteurs prédictifs d'échec sur le critère de diminution de la corticothérapie orale de moins de 25%.

Dans notre population, le taux d'échec sur ce critère est de 18.6%.

En analyse multivariée, le risque d'échec sur ce critère est diminué en présence de pathologie rhino-sinusienne associée [OR=0.044 (0.004-0.475), p=0.01] mais est majoré en cas d'IgE totales augmentées [OR=1.00 (0.99-1.00), p=0.03].

	cOR [95%CI]	p	aOR [95%CI]	p
Genre	1.32 [0.54-3.24]	0.54		
Age	1.02 [0.99-1.05]	0.29		
Age au diagnostic	1.01 [0.98-1.03]	0.53		
Tabagisme	0.58 [0.26-1.33]	0.20		
Obésité	2.40 [0.92-6.24]	0.07		
Rhinosinusite	0.47 [0.17-1.32]	0.15		
PNS	0.16 [0.05-0.57]	0.005	0.044 [0.004-0.480]	0.01
Allergies	2.03 [0.81-5.06]	0.13		
RGO	0.74 [0.30-1.84]	0.52		
HTA	1.33 [0.47-3.77]	0.59		
Dyslipidémie	0.97 [0.20-4.81]	0.97		
SAOS	2.40 [0.92-6.24]	0.07		
Diabète	0.86 [0.23-3.23]	0.82		
Biothérapie	0.82 [0.31-2.17]	0.70		
CSI	1.00 [0.99-1.00]	0.66		
Anticholinergique	0.59 [0.22-1.57]	0.29		
Azithromycine	1.37 [0.50-3.80]	0.54		
Antileucotriènes	1.19 [0.24-6.05]	0.83		
Omalizumab	2.51[1.02-6.19]	0.05		
CSO	0.94 [0.91-0.98]	0.001		
Observance	0.93 [0.18-4.67]	0.93		
Nb d'exacerbations l'année précédente	1.00 [0.88-1.14]	0.99		
Nb d'hospitalisations l'année précédente	0.82 [0.59-1.15]	0.24		
Nb d'hospitalisations en réanimation l'année précédente	0.92 [0.18-4.62]	0.92		
Éosinophilie sanguine	0.52 [0.19-1.43]	0.20		
FeNO	0.99 [0.97-1.01]	0.30		
IgE	1.00 [0.99-1.00]	0.70	1.00 [0.99-1.00]	0.03
IMC	0.97 [0.91-1.04]	0.40		
VEMS	1.01 [0.99-1.04]	0.20		
Tiffeneau	1.01 [0.98-1.05]	0.56		

**Tableau 6. Analyse statistique des facteurs prédictifs d'échec sur le critère de diminution de la corticothérapie orale de moins de 25%.**



## Facteurs prédictifs d'échec sur le critère de la persistance de passages aux urgences ou d'hospitalisations.

Dans notre population, le taux d'échec sur ce critère est de 5.8%.

Malheureusement devant le faible niveau d'évènements, nous n'avons pas pu faire des analyses sur ce critère.

## **5 DISCUSSION**

Notre étude a été motivée par le besoin de directives pour guider la prescription des anti-IL5/R chez les patients asthmatiques sévères en cas d'échec thérapeutique. Il n'existe pas à ce jour de recommandations sur les critères d'arrêt du traitement et les pratiques d'évaluation de réponse aux anti-IL5/R sont hétérogènes. La description et la caractérisation des patients non-répondeurs à ce traitement représentent pourtant un enjeu important pour les prescripteurs. En effet, il est nécessaire de les guider en établissant un cadre précis permettant de déterminer quand arrêter cette thérapeutique pour éviter d'exposer les patients à un traitement non-efficace et rechercher des alternatives au plus tôt. Il s'agit de la première étude permettant de caractériser l'échec au traitement par anti-IL5/R dans l'asthme sévère.

L'objectif de notre étude est d'abord de définir les critères d'échec au traitement par anti-IL5/R, car aucun consensus validé n'est disponible à ce jour.

La force de notre étude est d'avoir basé la notion de l'échec thérapeutique sur une définition robuste, établie par un consensus national. D'autant que notre panel d'experts constitués des membres du réseau CRISALIS assure une connaissance et une expérience appropriée de la problématique.

Ce consensus établi par la méthode Delphi a permis de générer des recommandations d'experts concernant des déclarations se rapportant au contrat d'objectif à l'instauration du traitement, au délai d'évaluation, aux critères d'échec thérapeutique, à la notion de réponse partielle ainsi que la conduite à tenir en cas d'échec et d'évènements indésirables. Nous recommandons donc qu'avant un traitement par anti-IL5/R un contrat d'objectifs personnalisé soit établi et que l'évaluation initiale de l'efficacité du traitement soit faite à 6 mois. Le traitement doit être arrêté en cas d'échec, défini par l'impossibilité de diminuer la corticothérapie orale de 25% de la posologie initiale ou les exacerbations d'au moins

25%, ou par la persistance de passages aux urgences, d'hospitalisations conventionnelles ou en réanimation à 6 mois de traitement.

Cette première étude n'échappe pas aux limites habituelles des études qualitatives menées avec la méthodologie Delphi. La durée du processus a découragé certains experts, malgré les relances et autres procédures mises en place pour limiter l'attrition. Néanmoins, l'expertise et la représentativité du panel nous laissent penser qu'il s'agit de la meilleure méthode pour obtenir un tel consensus à l'échelle nationale.

Se basant sur les critères de ce consensus pour caractériser les patients en échec, nous avons pu alors déterminer un taux d'échec du traitement par anti-IL5/R.

Nous avons évalué un taux d'échec toutes causes confondues de 23%. Il concorde avec le pourcentage moyen déclaré par les experts dans le premier questionnaire qui est de 19%. Ces résultats en vraie vie sont intéressants car complémentaires des données issues des essais cliniques. En effet, les stratégies de rétention des patients associées à l'effet prise en charge induit par la participation à un essai clinique rendent l'évaluation de l'échec à un traitement expérimental difficile. La méthodologie de la recherche clinique vise à démontrer l'efficacité et ne s'intéresse peu ou pas à l'échec. Notre étude apporte des premiers éléments de réponse dans ce contexte.

Puisqu'ils représentent près d'un quart des patients traités, il semble crucial de déterminer quels patients ne tirent pas bénéfice d'un traitement par anti-IL5/R et de les caractériser. Nous nous sommes donc intéressés dans un 2<sup>ème</sup> temps à rechercher les facteurs prédictifs d'échec à ces biothérapies. Nous avons identifié plusieurs sous-groupes de patients non-répondeurs en fonction du critère d'échec étudié. Nous considérons comme pertinent les critères doublant le risque d'échec ( $OR > 2$  ou  $< 0.5$ ).

Concernant le taux d'échec toutes causes, seule l'antériorité de traitement par Omalizumab est un critère pertinent : le fait d'avoir été précédemment traité par Omalizumab apparaît comme un facteur prédictif d'échec.

Ce résultat fait écho à une problématique d'actualité. Quel traitement choisir lorsqu'un patient est éligible à plusieurs biothérapies disponibles ciblant la voie T2 ? Et ici plus particulièrement : quel traitement choisir en deuxième ligne ?

Comme nous l'avons évoqué, les phénotypes éligibles se recourent. 27% des patients recrutés dans les études de phase III du Mépolizumab (MENSA et MUSCA) étaient également éligibles à l'Omalizumab (26). Une analyse post hoc de ces études retrouve d'ailleurs une efficacité similaire du Mépolizumab sur la réduction du taux d'exacerbations chez les patients éligibles ou non à l'Omalizumab (57% vs 55).

Une analyse post hoc française des essais MENSA et SIRIUS conclut que les patients souffrant d'asthme éosinophile répondent positivement sur la baisse de la corticothérapie orale, le taux d'exacerbations, le contrôle de l'asthme et la qualité de vie au Mépolizumab indépendamment de l'utilisation antérieure d'Omalizumab (27).

Dans cette étude comme dans la nôtre, nous ne connaissons pas les conditions de prescription et critères d'arrêt de l'Omalizumab. Il est peu probable que les critères d'échec considérés par les prescripteurs soient homogènes au sein et entre les cohortes. Par ailleurs, plusieurs études se sont intéressées à l'intérêt du Mépolizumab en deuxième ligne chez les patients en « échec » d'Omalizumab. L'étude OSMO a montré qu'après le passage direct de l'Omalizumab au Mépolizumab, les patients souffrant d'asthme éosinophilique sévère non contrôlé ont connu des améliorations significatives du contrôle de l'asthme, de la qualité de vie et du taux d'exacerbations (28). Une étude italienne a montré que chez les patients présentant un asthme allergique éosinophile sévère, non contrôlé auparavant par l'Omalizumab, le passage au Mépolizumab améliorait le nombre d'exacerbations, le contrôle de la maladie et le VEMS de manière significative (29).

Si l'on confronte les critères d'inclusion dans ces études aux critères d'échec obtenus dans notre étude par la méthode Delphi, il semble que les patients inclus dans ces essais présentent une réponse « insuffisante » ou « partielle » à l'Omalizumab plutôt qu'un échec au sens où nous l'abordons dans ce travail. Ainsi, la difficulté à replacer notre étude au sein de la littérature tient à l'hétérogénéité des définitions de l'échec thérapeutique utilisées par les promoteurs et les cliniciens. Seule une étude prospective, standardisée sur les critères d'échec, permettrait de statuer sur l'intérêt des anti-IL5/R en deuxième ligne dans la stratégie thérapeutique.

Nous retrouvons ce même facteur prédictif d'échec lorsque l'on s'intéresse à l'échec sur le critère de la persistance d'exacerbations, ce sous-groupe représentant 13.1% des patients traités. Nous avons montré que l'échec sur la persistance d'exacerbations est également corrélé à l'IMC et lié à la présence d'une dyslipidémie. Plusieurs études évaluant les facteurs prédictifs de réponse sont également allées dans ce sens. Une étude évaluant les facteurs d'efficacité du Mépolizumab sur le contrôle de l'asthme retrouvait une moins bonne réponse chez les patients dont l'IMC était supérieur à 30 (22). Récemment, une étude à grande échelle en donnée de vraie vie a rapporté que la réponse au Mépolizumab sur le contrôle de l'asthme chez les patients à faible IMC était meilleure que celle chez les patients à IMC élevé ( $\geq 30$ ) (20). De plus, une analyse en sous-groupe d'une étude évaluant le Benralizumab n'a montré aucune différence significative entre le traitement et le placebo quant à l'efficacité clinique dans le groupe obèse ( $IMC > 35$ ) (30). Ce résultat chez les patients à IMC élevé ainsi que l'augmentation du taux d'échec sur la persistance d'exacerbations en cas de dyslipidémie pourraient être expliqués par une publication récente montrant que les cellules adipeuses produisent des agents biologiquement actifs, appelés adipokines dont la leptine. Celle-ci induit la production de cytokines inflammatoires par les éosinophiles car ils expriment le récepteur de la leptine Ob-Rb (18).

L'étude DREAM a d'ailleurs rapporté une réduction dose-dépendante des éosinophiles dans l'expectoration après injection de Mépolizumab, la dose IV la plus élevée de 750 mg atteignant la plus grande réduction (31). Cela soulève la possibilité que chez certains patients ayant un IMC élevé, la dose sous-cutanée de 100 mg autorisée pour l'asthme pourrait être insuffisante pour réduire efficacement l'éosinophilie des voies respiratoires. Cette hypothèse est soutenue par une analyse ayant montré que le traitement par Reslizumab ajusté en fonction du poids était plus efficace que le traitement par Mépolizumab à dose fixe chez les patients asthmatiques sévères cortico-dépendants, suggérant que la raison de cette découverte était la différence de pharmacocinétique et de biodisponibilité entre ces deux traitements (32).

Concernant l'échec défini par l'impossibilité de sevrage de la corticothérapie orale soit 18.6% des patients traités, nous avons montré qu'il pouvait être prédit par l'absence de polypose rhino-sinusienne. L'importance de la polypose nasale en tant que marqueur phénotypique de réponse est conforme à une analyse post hoc des études d'efficacité de

phase III du Benralizumab qui a rapporté que la polypose nasale était le prédicteur le plus cohérent de la réponse au Benralizumab, quel que soit le nombre initial d'éosinophiles sanguins (33). Une des hypothèses est que la polypose nasale est fortement associée à une inflammation éosinophile des voies aériennes supérieures, qui tend à être corrélée à une inflammation des voies respiratoires inférieures. Par la suite, plusieurs autres études ont confirmé que la polypose est un facteur prédictif de réponse au traitement. En effet, une analyse a retrouvé que la présence d'une polypose naso-sinusienne est associée à une amélioration significative de l'épargne des corticostéroïdes systémiques lors du traitement par Mépolizumab (21). Une autre étude retrouve que les super-répondeurs au Mépolizumab sur le contrôle de l'asthme mesuré par l'ACQ sont plus susceptibles d'avoir un diagnostic de polypose naso-sinusienne (20).

A propos de l'échec défini par la persistance de passages aux urgences ou d'hospitalisations, nous n'avons pas pu faire des analyses sur ce critère devant le faible taux d'évènements. La rareté de ces évènements n'est pas spécifique de notre cohorte, le même constat est fait dans les essais cliniques évaluant l'efficacité des anti-IL5/R (6% des patients ont présenté un évènement dans l'étude MENSA) (34). De la même manière, les patients exposés au Mépolizumab dans le cadre de son ATU ont présenté 0.1 passage aux urgences et 0.1 hospitalisation par patient et par an (35).

Ainsi notre étude met en évidence plusieurs facteurs prédictifs d'échec et sous-groupes de patients selon le critère étudié. De ce fait, la caractérisation détaillée des phénotypes d'asthme apparaît comme essentielle pour l'identification des populations afin de permettre une intervention médicale personnalisée.

Inévitablement cette étude comporte certaines limites à prendre en compte dans l'interprétation des résultats. La première limitation de notre étude réside dans son caractère rétrospectif. D'autre part, il existe un déséquilibre de la population traitée majoritairement par Mépolizumab (lié à la date de commercialisation antérieure). Le fait que leur mécanisme d'action diffère légèrement, le Mépolizumab ciblant directement l'IL-5 et le Benralizumab son récepteur, aurait pu induire un taux d'échec différent. Cependant l'analyse multivariée n'objective pas de lien entre le facteur « traitement » et le taux d'échec. Elle semble indiquer qu'il n'y a pas de risque d'échec plus important à prescrire l'une ou l'autre des biothérapies et que ce déséquilibre n'influence donc pas nos résultats.

Alors que la plupart des études cliniques s'intéressent à la réponse au traitement par anti-IL-5/R dans l'asthme sévère, notre étude est consacrée aux patients en échec de ces biothérapies. Il est important de garder à l'esprit qu'il existe toute une palette de réponses considérées comme partielles en dehors du champ de notre étude.

Au-delà de la présente étude, les applications des résultats de ce travail sont multiples. Un outil de scoring permettant de grader la réponse en fonction des critères mineurs et majeurs identifiés dans notre étude pourrait être utile aux cliniciens pour guider la prise en charge en cas de réponse partielle.

De la même manière, notre travail a permis d'identifier les facteurs qui pourront servir de base à l'élaboration d'un score prédictif de non-réponse au traitement par anti-IL5/R. Ce score prédictif utilisé en pratique courante permettra d'éviter d'exposer le patient à une thérapie à laquelle il risque de ne pas répondre et d'envisager la meilleure option thérapeutique en première ligne d'autant qu'il arrive sur le marché de nouvelles alternatives.

## **6 CONCLUSION**

Notre travail a permis d'établir un consensus national définissant l'échec thérapeutique aux anti-IL5/R dans l'asthme sévère comme l'impossibilité de diminuer la posologie initiale de corticothérapie orale ou les exacerbations d'au moins 25%, ou la persistance de passages aux urgences, d'hospitalisations conventionnelles ou en réanimation à 6 mois de traitement.

Se basant sur cette définition, nous avons distingué plusieurs sous-groupes de patients présentant un facteur de risque d'échec aux anti-IL5/R. Ces sous-groupes varient en fonction du critère considéré, il s'agit des patients ayant bénéficié d'un traitement antérieur par Omalizumab, les patients obèses et présentant une dyslipidémie, et des patients ne présentant pas de polypose naso-sinusienne. Ces résultats soulignent l'importance du phénotypage de l'asthme et de la recherche précise des comorbidités associées pour offrir aux patients les traitements les plus adaptés.

La création de cohortes de patients asthmatiques sévères décrivant cette population associée aux données des biomarqueurs permettra, dans le futur, d'affiner ces différents sous-groupes et de personnaliser la prise en charge de l'asthme sévère.

## 7 BIBLIOGRAPHIE

1. GINA 2020 Global strategy and for asthma management and prevention [Internet]. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report\\_20\\_06\\_04-1-wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf)
2. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 4 mai 2012;18(5):716-25.
3. Chung KF. Targeting the interleukin pathway in the treatment of asthma. *Lancet Lond Engl.* 12 sept 2015;386(9998):1086-96.
4. Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the Spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med.* août 2013;19(8):977-9.
5. Charriot J, Gamez A-S, Humbert M, Chanez P, Bourdin A. Thérapies ciblées dans l'asthme sévère : À la découverte de nouvelles molécules. *Rev Mal Respir.* oct 2013;30(8):613-26.
6. McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Role of Biologics in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 févr 2019;199(4):433-45.
7. Delmas M-C, Fuhrman C. L'asthme en France : synthèse des données épidémiologiques descriptives. *Rev Mal Respir.* févr 2010;27(2):151-9.
8. Raheison C, Bourdin A, Bonniaud P, Deslée G, Garcia G, Leroyer C, et al. Updated guidelines (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and older) of the Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) (Full length text). *Rev Mal Respir.* avr 2016;33(4):279-325.
9. GINA 2019 DIFFICULT-TO-TREAT & SEVERE ASTHMA in adolescent and adult patients [Internet]. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>
10. Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, Anto JM, Bel EH, Boulet L-P, et al. Severe asthma in adults: What are the important questions? *J Allergy Clin Immunol.* juin 2007;119(6):1337-48.
11. Hekking P-PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2015;135(4):896-902.
12. Stirling RG, Chung KF. Severe asthma: definition and mechanisms. *Allergy.* sept 2001;56(9):825-40.

13. Bloechliger M, Reinau D, Spoendlin J, Chang S-C, Kuhlbusch K, Heaney LG, et al. Adverse events profile of oral corticosteroids among asthma patients in the UK: cohort study with a nested case-control analysis. *Respir Res.* 27 2018;19(1):75.
14. xolair\_06062012\_avis\_ct10947\_130712.pdf [Internet]. [cité 11 août 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/xolair\\_06062012\\_avis\\_ct10947\\_130712.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/xolair_06062012_avis_ct10947_130712.pdf)
15. CT-14895\_NUCALA\_PIC\_INS\_Avis3\_CT14895.pdf [Internet]. [cité 11 août 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14895\\_NUCALA\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT14895.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14895_NUCALA_PIC_INS_Avis3_CT14895.pdf)
16. CT-16927\_FASENRA\_INS\_PIC\_Avis2\_CT16927.pdf [Internet]. [cité 11 août 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16927\\_FASENRA\\_INS\\_PIC\\_Avis2\\_CT16927.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16927_FASENRA_INS_PIC_Avis2_CT16927.pdf)
17. CT-17909\_DUPIXENT\_PIC\_EI\_Avis3\_CT17909&17925\_EPI654.pdf [Internet]. [cité 11 août 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17909\\_DUPIXENT\\_PIC\\_EI\\_Avis3\\_CT17909&17925\\_EPI654.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17909_DUPIXENT_PIC_EI_Avis3_CT17909&17925_EPI654.pdf)
18. Pahun L, Alagha K, Sofalvi T, Vachier I, Bourdin A, Molinari N, et al. External Validity of Randomized Controlled Trials in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juill 2015;192(2):259-61.
19. Pahun L, Jaffuel D, Vachier I, Bourdin A, Suehs CM, Molinari N, et al. Randomised controlled trials in severe asthma: selection by phenotype or stereotype. *Eur Respir J.* févr 2019;53(2):1802187.
20. Harvey ES, Langton D, Katelaris C, Stevens S, Farah CS, Gillman A, et al. Mepolizumab effectiveness and identification of super-responders in severe asthma. *Eur Respir J.* mai 2020;55(5):1902420.
21. Numata T, Nakayama K, Utsumi H, Kobayashi K, Yanagisawa H, Hashimoto M, et al. Efficacy of mepolizumab for patients with severe asthma and eosinophilic chronic rhinosinusitis. *BMC Pulm Med.* 12 oct 2019;19(1):176.
22. Numata T, Miyagawa H, Kawamoto H, Yoshida M, Utsumi H, Hashimoto M, et al. Predictors of the enhanced response to mepolizumab treatment for severe eosinophilic asthma: A retrospective, long-term study. *Schumacher U, éditeur. Cogent Med.* 1 janv 2020;7(1):1776468.
23. Dalkey N. An experimental study of group opinion. *Futures.* sept 1969;1(5):408-26.



24. Élaboration de recommandations de bonne pratique Méthode « Recommandations par consensus formalisé » [Internet]. [cité 19 août 2020]. Disponible sur: [https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide\\_methodologique\\_cf\\_40\\_pages\\_2011-11-03\\_15-40-2\\_278.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodologique_cf_40_pages_2011-11-03_15-40-2_278.pdf)
25. CRISALIS (Clinical Research Initiative in Severe Asthma [Internet]. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://www.fcrin.org/crisalis-clinical-research-initiative-severe-asthma-lever-innovation-science-reseau-dedie-recherche>
26. Humbert M, Albers FC, Bratton DJ, Yancey SW, Liu MC, Hozawa S, et al. Effect of mepolizumab in severe eosinophilic asthma according to omalizumab eligibility. *Respir Med.* août 2019;154:69-75.
27. Magnan A, Bourdin A, Prazma CM, Albers FC, Price RG, Yancey SW, et al. Treatment response with mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients with previous omalizumab treatment. *Allergy.* 2016;71(9):1335-44.
28. 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(9):1716-26.
29. Carpagnano GE, Pelaia C, D'Amato M, Crimi N, Scichilone N, Scioscia G, et al. Switching from omalizumab to mepolizumab: real-life experience from Southern Italy. *Ther Adv Respir Dis.* janv 2020;14:175346662092923.
30. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med.* janv 2018;6(1):51-64.
31. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* août 2012;380(9842):651-9.
32. Mukherjee M, Aleman Paramo F, Kjarsgaard M, Salter B, Nair G, LaVigne N, et al. Weight-adjusted Intravenous Reslizumab in Severe Asthma with Inadequate Response to Fixed-Dose Subcutaneous Mepolizumab. *Am J Respir Crit Care Med.* janv 2018;197(1):38-46.
33. Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, Menzies-Gow A, Wu Y, Hirsch I, et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J.* oct 2018;52(4):1800936.

34. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 25 sept 2014;371(13):1198-207.
35. Taillé C, Chanez P, Devouassoux G, Didier A, Pison C, Garcia G, et al. Mepolizumab in a population with severe eosinophilic asthma and corticosteroid dependence: results from a French early access programme. *Eur Respir J.* juin 2020;55(6):1902345.

## Annexe 1

Autorisation de l'étude  
par le Délégué à la protection des données de l'AP-HM  
sous la référence : 2020-116.

## Délégué à la Protection des Données de l'AP-HM



**Pr. Xavier THIRION**

Délégué à la Protection des Données de l'AP-HM

04 91 38 19 28

[cpo@ap-hm.fr](mailto:cpo@ap-hm.fr)

Le mardi 11 août 2020

**Philippe TOURRON**

Délégué à la Protection des Données adjoint

04 91 38 16 20

[rsi@ap-hm.fr](mailto:rsi@ap-hm.fr)

Mme Laurie PAHUS ,

La fiche de déclaration du Traitement :

**«Echec du traitement par anti-interleukine dans l'asthme sévère : caractérisation des patients selon un consensus national»**

dont vous avez la responsabilité de mise en œuvre, est inscrite au registre RGPD/Ap-Hm sous le numéro :

**2020-115**

Vous pouvez considérer l'utilisation de ce traitement comme en règle de déclaration vis-à-vis du Règlement Général sur la Protection des Données.

Toute modification du traitement dans ses modalités, aspects techniques ou finalité rendrait cette déclaration obsolète et doit être signalée. Elle devra alors faire l'objet d'une nouvelle déclaration avant toute mise en œuvre. Le manquement à cette obligation mettrait en cause votre responsabilité à titre personnel.

Nous sommes à votre disposition pour tout renseignement complémentaire et vous adressons nos sincères salutations.

**Pr. Xavier THIRION**

Délégué à la Protection des Données de l'AP-HM

**Philippe TOURRON**

Délégué à la Protection des Données adjoint

## Annexe 2

### Questionnaire du Brainstorming 1

## Critères d'échec aux anti IL5 – Recherche d'un consensus national par la méthode DELPHI

### Caractéristiques et expérience du panel d'experts

\* 1. Vous êtes

Un homme

Une femme

\* 2. Depuis combien d'années exercez-vous?

\* 3. Combien de patients asthmatiques sévères suivez-vous approximativement?

\* 4. Parmi eux, à combien avez vous déjà prescrit une biothérapie?

\* 5. Parmi eux, combien sont traités ou ont été traités par anti IL5/ IL5R?

\* 6. Approximativement, pour combien de ces patients avez-vous arrêté l'anti IL5/ IL5R pour inefficacité?

\* 7. Approximativement, pour combien de ces patients avez-vous arrêté l'anti IL5/ IL5R pour un problème de tolérance?

\* 8. A l'instauration du traitement, définissez-vous systématiquement un contrat d'objectifs?

Oui

Non

\* 9. Est-il pertinent d'établir une durée minimale de traitement pour l'évaluation de l'efficacité des anti IL5/IL5R? Si oui, quelle durée est adéquate?

\* 10. Quelle(s) situation(s) définiriez-vous comme un échec justifiant l'arrêt du traitement?

\* 11. L'échec du traitement se définit par:

- Des critères d'efficacité uniquement
- Des critères de tolérance uniquement
- Des critères d'efficacité et de tolérance

\* 12. Quels sont vos critères d'échec au traitement par anti IL5/IL5R (cliniques, biologiques, paracliniques...). Précisez si une association de critères est nécessaire ou si certains critères uniques sont suffisants.

13. Avez-vous des remarques, précisions à apporter?

## Annexe 3

### Questionnaire du Brainstorming 2



## Critères d'échec aux anti IL5 – Recherche d'un consensus national par la méthode DELPHI 2

\* 1. Avez-vous répondu au 1er tour du DELPHI?

Oui

Non

### Echec du traitement

Avant de poursuivre le questionnaire, veuillez consulter les résultats du 1er brainstorming ainsi qu'une revue des critères utilisés dans les essais cliniques pour évaluer la réponse des anti-IL5 en cliquant [ici](#).

\* 2. Les évènements et résultats de l'année précédente pour un patient (nombre d'exacerbations, VEMS etc...) conditionnent les critères du contrat d'objectif

Vrai, le contrat d'objectif est propre à chaque patient

Faux, les critères du contrat d'objectifs sont identiques pour tous les patients

\* 3. Qui est habilité à arrêter un traitement par biothérapie pour manque d'efficacité?

Médecin généraliste

Pneumologue libéral

Pneumologue hospitalier

Pneumologue hospitalier de centre expert

Autre (veuillez préciser)

\* 4. Qui est habilité à arrêter un traitement par biothérapie pour un problème de tolérance?

Médecin généraliste

Pneumologue libéral

Pneumologue hospitalier

Pneumologue hospitalier de centre expert

Autre (veuillez préciser)

\* 5. Qu'est ce qu'une réponse partielle selon vous?

\* 6. Dans quel(s) cas poursuivez-vous le traitement malgré une réponse partielle?

\* 7. Dans quelle(s) situation(s) doit-on arrêter une biothérapie?

- Echec selon les critères du contrat d'objectif
- Réponse partielle et le patient est éligible à une autre biothérapie de la même classe thérapeutique
- Réponse partielle et le patient est éligible à une autre biothérapie d'une autre classe thérapeutique
- Réponse partielle et le patient est éligible à un traitement par thermoplastie bronchique
- Réponse partielle et le patient n'est éligible à aucun autre traitement

\* 8. Dans un score de réponse à un traitement anti IL5, quelle importance doit être donnée à chacun des critères suivants ?

	Critère majeur	Critère mineur	Critère non relevant
Diminution des exacerbations	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Aucune exacerbation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diminution de la corticothérapie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sevrage de la corticothérapie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Amélioration du contrôle de l'asthme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Amélioration des symptômes rhino-sinusiens	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diminution du passage aux urgences	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Baisse de la corticothérapie inhalée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diminution des cures d'antibiothérapie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Amélioration de la qualité de vie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Reprise de l'activité physique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Amélioration du VEMS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diminution du FeNO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diminution des éosinophiles	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tolérance	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Observance	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Satisfaction du malade vis-à-vis du traitement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Délai jusqu'à la prochaine exacerbation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Délai jusqu'à la prochaine hospitalisation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diminution des hospitalisations pour exacerbation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Diminution des hospitalisations en réanimation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diminution de l'éosinophilie dans les expectorations	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Amélioration du peak flow	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Amélioration de la CV	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Amélioration de l'obstruction	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Amélioration des résistances	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Oscillométrie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Autres (veuillez préciser les critères et s'il s'agit de critères majeurs ou mineurs)			

\* 9. Avez-vous des remarques à apporter?

## Annexe 4

### Questionnaire du Ranking

## Critères d'échec aux anti IL5 – Recherche d'un consensus national par la méthode DELPHI Ranking 1

### Contrat d'objectif

Avant de poursuivre le questionnaire, veuillez consulter les résultats des précédents brainstormings en cliquant [ici](#).

\* 2. Merci de renseigner votre adresse mail.

C'est important car conformément à la méthodologie du Delphi, vous recevrez après chaque tour un résumé des réponses avec votre position au sein du panel. Vos réponses resteront anonymes aux yeux des autres experts.

\* 3. Il faut toujours définir un contrat d'objectif à l'instauration d'un traitement par anti-IL5.

	Tout à fait d'accord	Accord	Neutre	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
Niveau d'accord	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

\* 4. Le contrat d'objectif est personnalisé à chaque patient.

	Tout à fait d'accord	Accord	Neutre	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
Niveau d'accord	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

\* 5. Le contrat d'objectif précise le délai d'évaluation initiale.

	Tout à fait d'accord	D'accord	Neutre	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
Niveau d'accord	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

\* 6. Le contrat d'objectif doit être précisé dans un compte-rendu adressé aux médecins référents du patient.

	Tout à fait d'accord	Accord	Neutre	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
Niveau d'accord	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

\* 7. La diminution du taux annuel d'exacerbations est un critère majeur.

	Tout à fait d'accord	Accord	Neutre	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
Niveau d'accord	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

\* 8. On peut parler d'échec si la diminution du taux d'exacerbation est inférieure à

	Tout à fait d'accord	D'accord	Neutre	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
25%	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
50%	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
75%	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
100% - Aucune exacerbation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Autre (veuillez préciser)

\* 9. La diminution de la dose journalière de corticoïdes oraux est un critère majeur.

	Tout à fait d'accord	Accord	Neutre	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
Niveau d'accord	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

\* 10. On peut parler d'échec si la diminution de la posologie des corticoïdes oraux est inférieure à

	Tout à fait d'accord	D'accord	Neutre	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
25%	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
50%	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
75%	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
100% - Sevrage	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Autre (veuillez préciser)

\* 11. La diminution du passage aux urgences est un critère majeur.

	Tout à fait d'accord	Accord	Neutre	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
Niveau d'accord	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

\* 12. On peut parler d'échec si la diminution du passage aux urgences est inférieure à :

	Tout à fait d'accord	D'accord	Neutre	Pas d'accord	Pas du tout d'accord	Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.
25%	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
50%	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
75%	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
100%	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Autre (veuillez préciser)

\* 13. La diminution des hospitalisations conventionnelles est un critère majeur.

	Tout à fait d'accord	Accord	Neutre	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
Niveau d'accord	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

\* 14. On peut parler d'échec si la diminution des hospitalisations conventionnelles est inférieure à :

	Tout à fait d'accord	D'accord	Neutre	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
25%	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
50%	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
75%	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
100%	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Autre (veuillez préciser)

\* 15. La diminution des hospitalisations en réanimation est un critère majeur.

	Tout à fait d'accord	Accord	Neutre	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
Niveau d'accord	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

16. On peut parler d'échec si la diminution des hospitalisations en réanimation est inférieure à :

	Tout à fait d'accord	D'accord	Neutre	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
25%	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
50%	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
75%	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
100%	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



\* 17. L'amélioration du contrôle de l'asthme est un critère majeur.

	Tout à fait d'accord	Accord	Neutre	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
Niveau d'accord	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

\* 18. On peut parler d'échec si l'asthme

	Tout à fait d'accord	D'accord	Neutre	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
Est non contrôlé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Est partiellement contrôlé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Autre (veuillez préciser)

\* 19. L'amélioration de la qualité de vie est un critère majeur.

	Tout à fait d'accord	Accord	Neutre	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
Niveau d'accord	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

\* 20. On peut parler d'échec si la qualité de vie

	Tout à fait d'accord	D'accord	Neutre	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
Est insuffisante d'après le patient	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Est insuffisante d'après un questionnaire de qualité de vie validé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

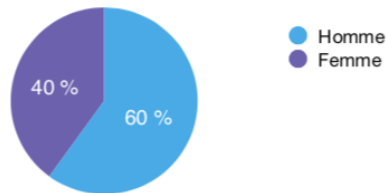
Autre (veuillez préciser)

## Annexe 5 :

Résumé du 1er tour de Brainstorming et revue de la littérature

VOS REPONSES DU 1er TOUR DE BRAINSTORMING DU DELPHI  
Détermination des critères d'échec du traitement par anti-interleukine 5 dans l'asthme sévère

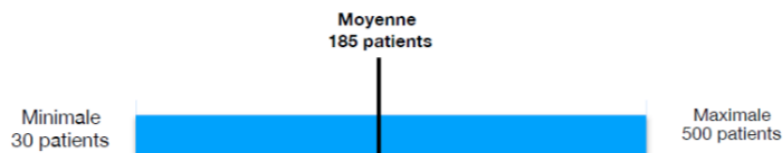
**Question 1 - Vous êtes un homme/ une femme?**



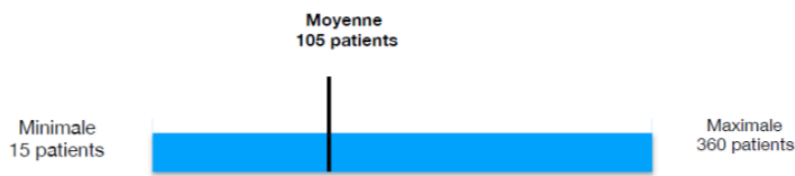
**Question 2 - Votre nombre d'années d'expérience :**



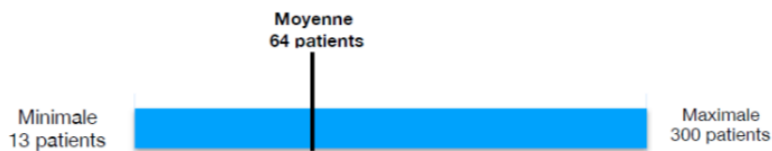
**Question 3 - Combien de patients asthmatiques sévères suivez-vous approximativement?**



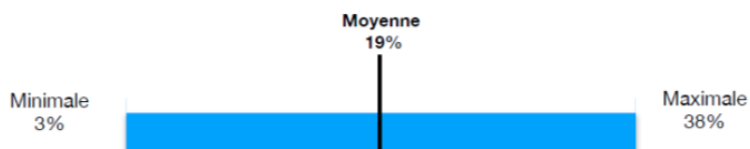
**Question 4 - Parmi eux, à combien avez vous déjà prescrit une biothérapie?**



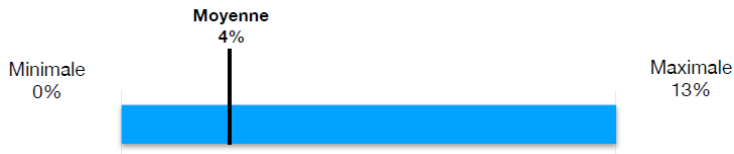
**Question 5 - Parmi eux, combien sont traités ou ont été traités par anti-IL5/ IL5R?**



**Question 6 - Approximativement, pour combien de ces patients avez-vous arrêté l'anti IL5/ IL5R pour inefficacité?**



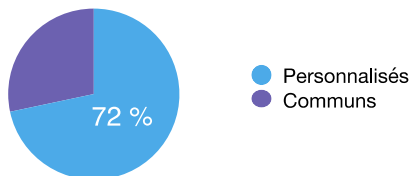
**Question 7 - Approximativement, pour combien de ces patients avez-vous arrêté l'anti IL5/ IL5R pour un problème de tolérance?**



**Question 8 - A l'instauration du traitement, définissez-vous systématiquement un contrat d'objectifs?**

OUI : 100%

**Question 10 - Les critères de ce contrat sont-ils communs pour tous les patients ou personnalisés?**

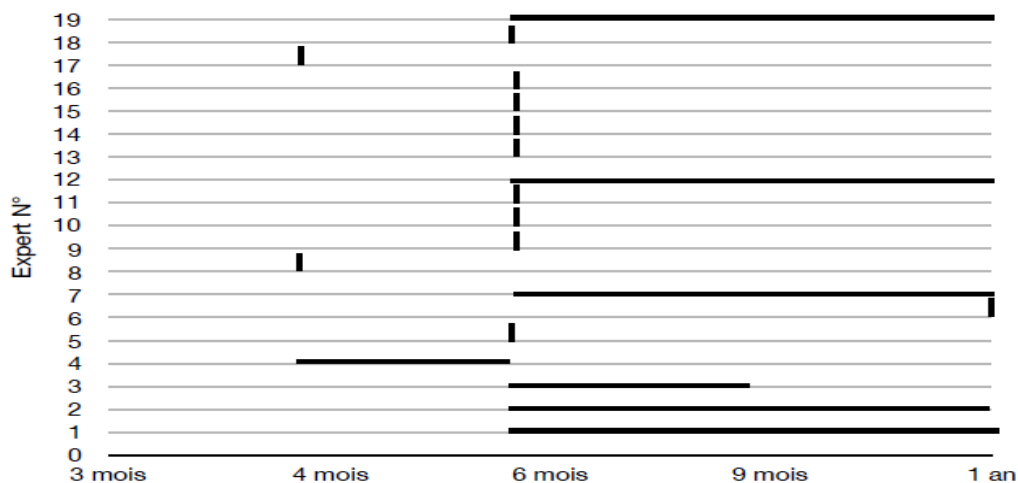


**Question 11 - Le délai d'évaluation est-il mentionné dans votre contrat d'objectif?**

OUI : 90%

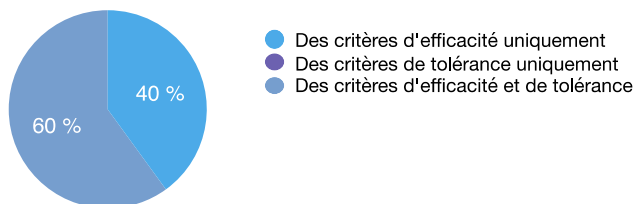
**Question 12 - Est-il pertinent d'établir une durée minimale de traitement pour l'évaluation de l'efficacité des anti IL5/IL5R? Si oui, quelle durée est adéquate?**

OUI : 100%

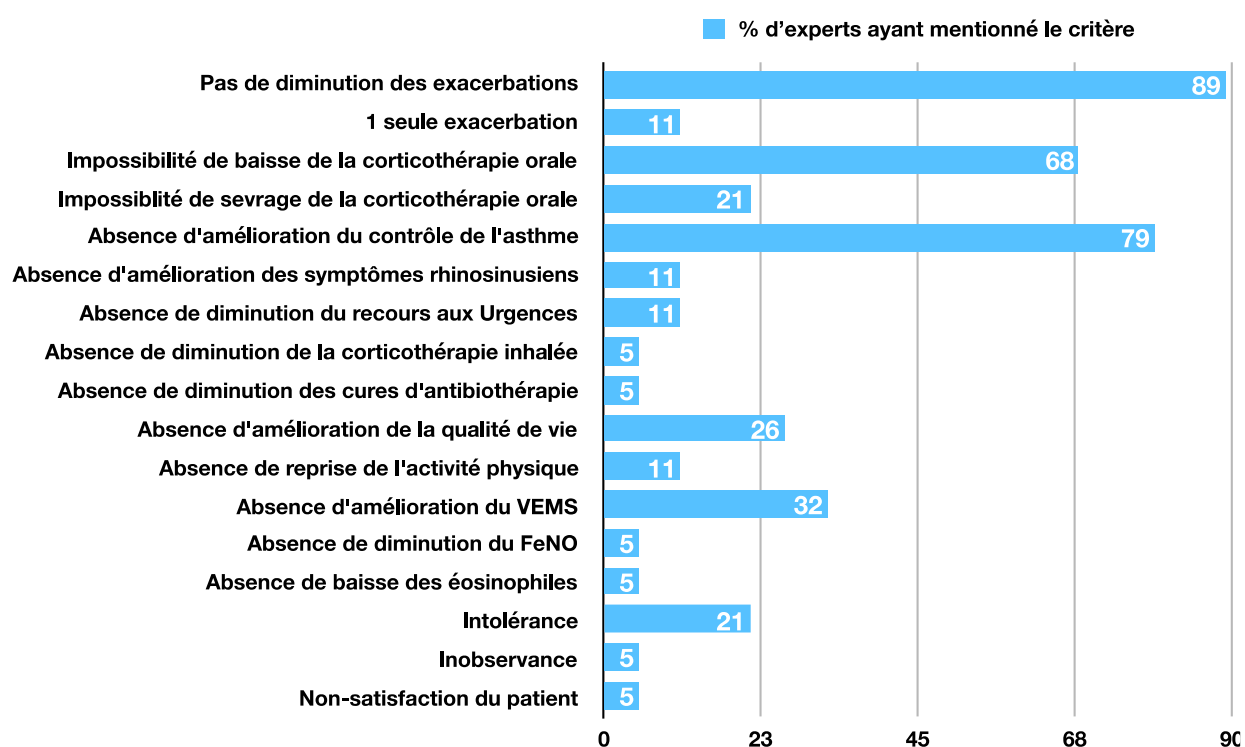


Plage proposée par chaque expert pour le délai d'évaluation

**Question 14- L'échec au traitement se définit par : des critères d'efficacité uniquement/de tolérance uniquement ou des critères d'efficacité ET de tolérance?**



**Questions 9, 13 & 15 : Quelle(s) situation(s) définiriez-vous comme un échec justifiant l'arrêt du traitement par anti-IL5/IL5R?**

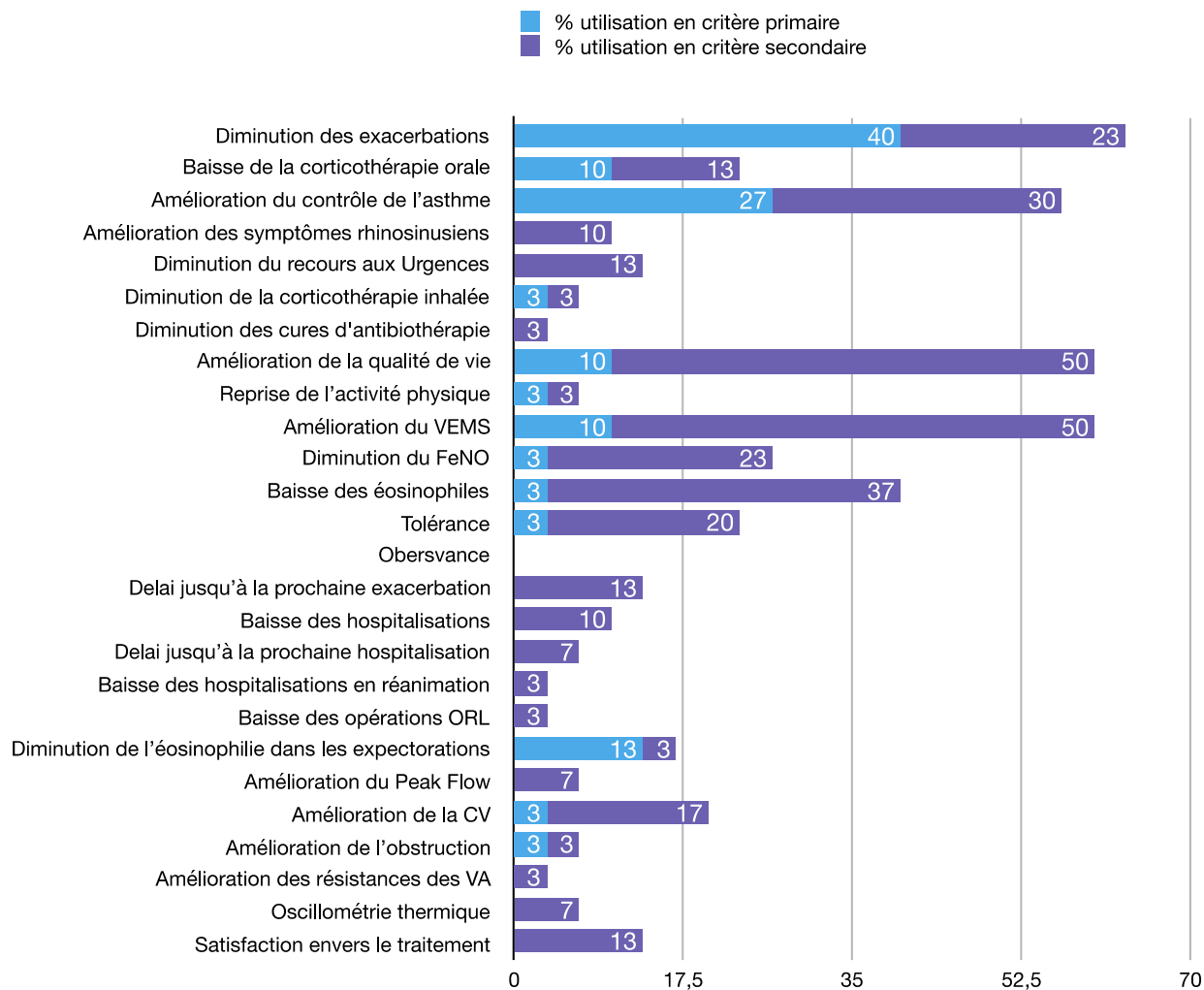


## REVUE DE LA LITTERATURE

### **Il n'existe pas à ce jour de critères d'échec des biothérapies.**

Nous avons réalisé une revue de la littérature des critères de réponse aux anti-IL5 utilisés dans les essais thérapeutiques.

Une recherche sur ClinicalTrial.gov avec pour mots-clés : Severe Asthma, Mepolizumab, Benralizumab, Reslizumab a identifié 30 essais thérapeutiques évaluant les anti-IL5 ayant pour critère de jugement principal un critère d'efficacité.



## Annexe 6

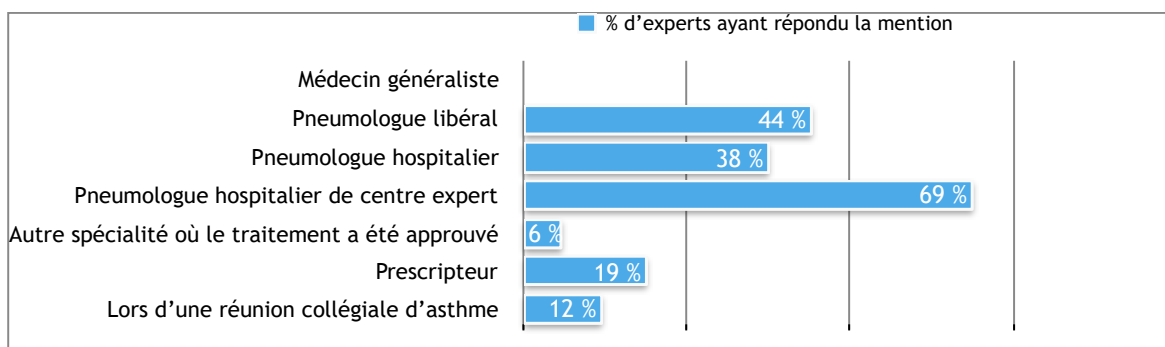
### Résumé du 2ème tour de Brainstorming

VOS REPONSES DU 2ème TOUR DE BRAINSTORMING DU DELPHI  
Détermination des critères d'échec du traitement par anti-interleukine 5 dans l'asthme sévère

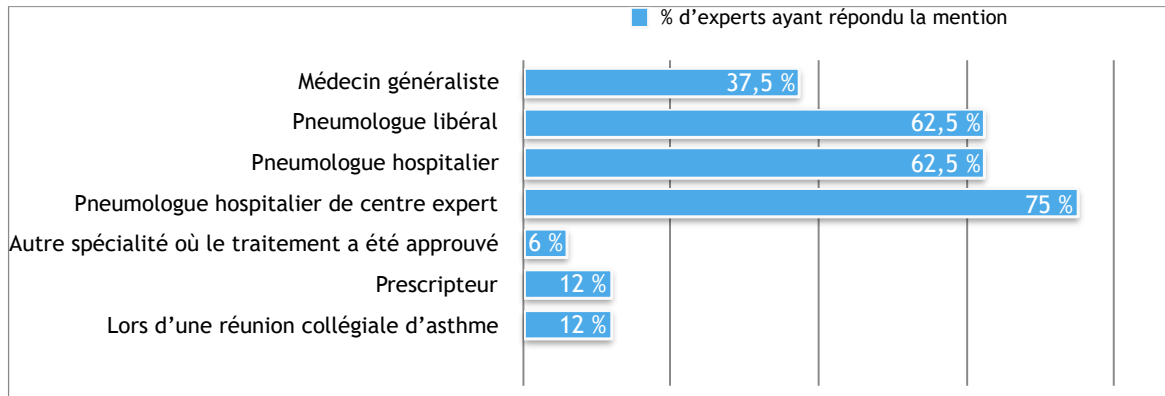
**Les évènements et résultats de l'année précédente pour un patient conditionnent-ils les critères du contrat d'objectif?**

Vrai, le contrat d'objectif est propre à chaque patient. 100%

**Qui est habilité à arrêter un traitement par biothérapie pour manque d'efficacité?**

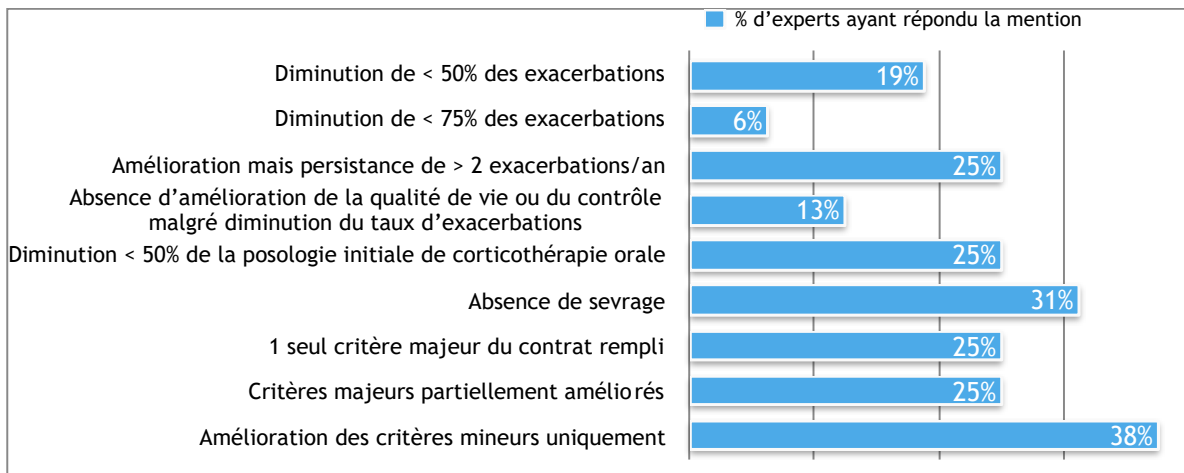


**Qui est habilité à arrêter un traitement par biothérapie pour un problème de tolérance?**

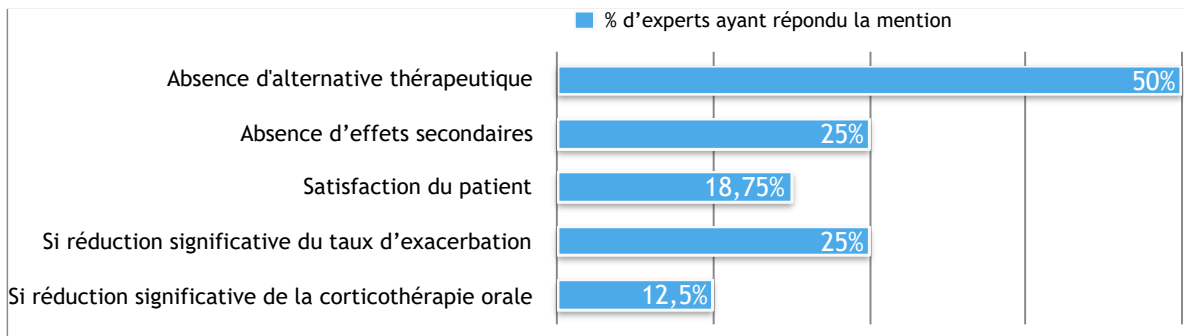




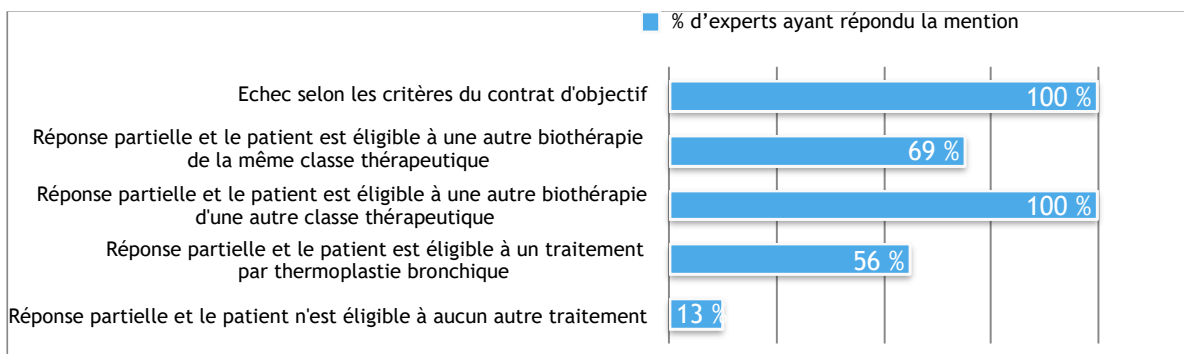
**Qu'est ce qu'une réponse partielle selon vous?**



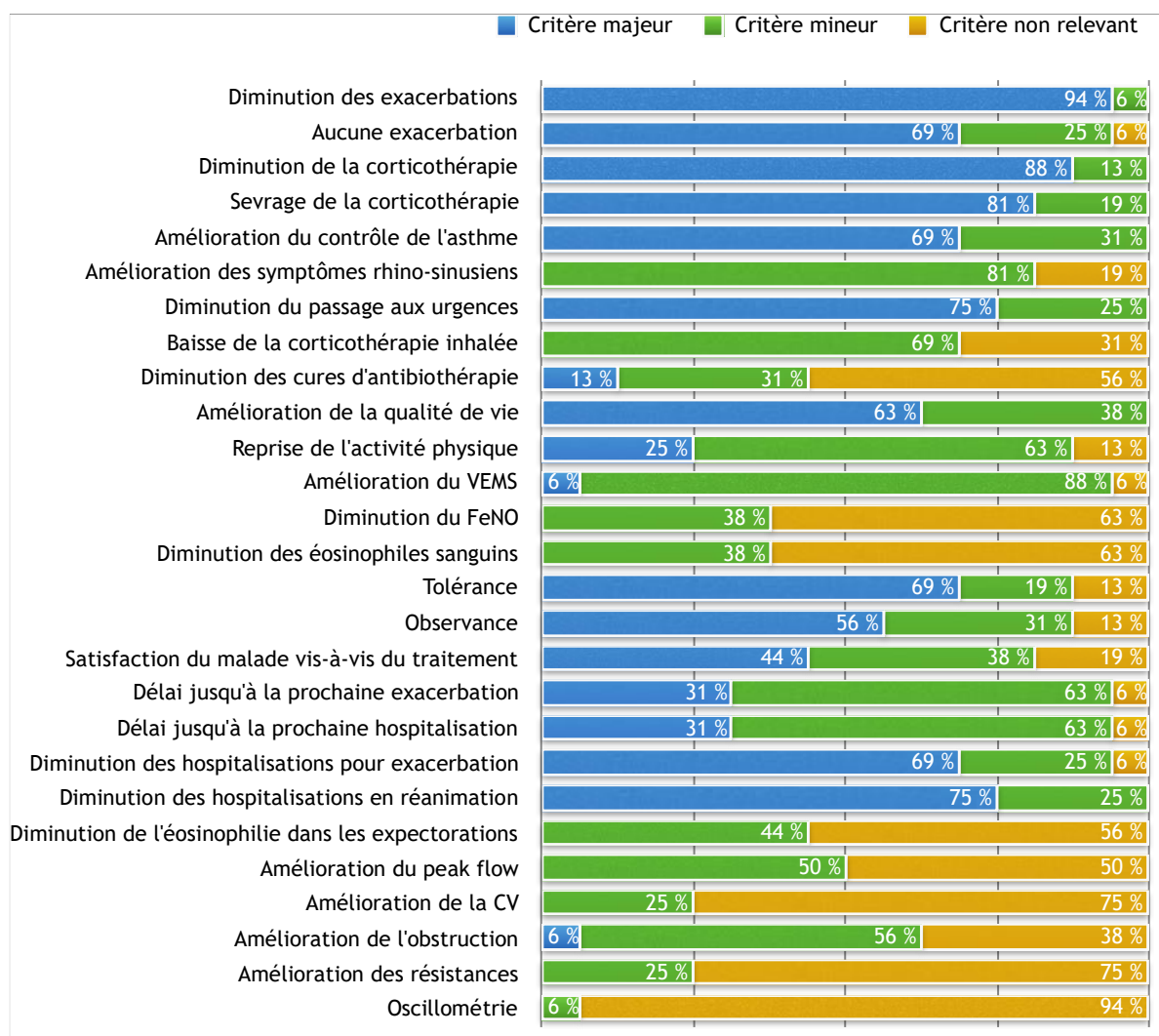
**Dans quel(s) cas poursuivez-vous le traitement malgré une réponse partielle?**



**Dans quelle(s) situation(s) doit-on arrêter une biothérapie?**



**Dans un score de réponse à un traitement anti IL5, quelle importance doit être donnée à chacun des critères suivants ?**



## Annexe 7

Exemple de fiche personnalisée pour les tours de ranking

## VOS REPONSES DU 1er TOUR DE RANKING DU DELPHI

Détermination des critères d'échec du traitement par anti-interleukine 5 dans l'asthme sévère

Un consensus est atteint si > 80% d'accords dont > 50% de tout à fait d'accord et < 15% de désaccords.

Vos réponses sont celles entourées.

### 1. Il faut toujours définir un contrat d'objectif à l'instauration d'un traitement par anti-IL5.

	TOUT À FAIT D'ACCORD	ACCORD	NEUTRE	PAS D'ACCORD	PAS DU TOUT D'ACCORD	TOTAL
Niveau d'accord	93% 14	7% 1	0% 0	0% 0	0% 0	15

Consensus atteint

### 2. Le contrat d'objectif est personnalisé à chaque patient.

	TOUT À FAIT D'ACCORD	ACCORD	NEUTRE	PAS D'ACCORD	PAS DU TOUT D'ACCORD	TOTAL
Niveau d'accord	80% 12	20% 3	0% 0	0% 0	0% 0	15

Consensus atteint

### 3. Le contrat d'objectif précise le délai d'évaluation initiale.

	TOUT À FAIT D'ACCORD	D'ACCORD	NEUTRE	PAS D'ACCORD	PAS DU TOUT D'ACCORD	TOTAL
Niveau d'accord	87% 13	13% 2	0% 0	0% 0	0% 0	15

Consensus atteint

### 4. Le contrat d'objectif doit être précisé dans un compte-rendu adressé aux médecins référents du patient.

	TOUT À FAIT D'ACCORD	ACCORD	NEUTRE	PAS D'ACCORD	PAS DU TOUT D'ACCORD	TOTAL
Niveau d'accord	73% 11	13% 2	13% 2	0% 0	0% 0	15

Consensus atteint

### 5. La diminution du taux annuel d'exacerbations est un critère majeur.

	TOUT À FAIT D'ACCORD	ACCORD	NEUTRE	PAS D'ACCORD	PAS DU TOUT D'ACCORD	TOTAL
Niveau d'accord	93% 14	7% 1	0% 0	0% 0	0% 0	15

Consensus atteint

6. On peut parler d'échec si la diminution du taux d'exacerbation est inférieure à :

	TOUT À FAIT D'ACCORD	D'ACCORD	NEUTRE	PAS D'ACCORD	PAS DU TOUT D'ACCORD	TOTAL
25%	73% 11	20% 3	0% 0	7% 1	0% 0	15
50%	27% 4	40% 6	7% 1	27% 4	0% 0	15
75%	7% 1	7% 1	13% 2	40% 6	33% 5	15
100% - Aucune exacerbation	0% 0	7% 1	0% 0	14% 2	79% 11	14
Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	0% 0	0% 0	0% 0	40% 4	60% 6	10

Consensus atteint pour < 25%

7. La diminution de la dose journalière de corticoïdes oraux est un critère majeur.

	TOUT À FAIT D'ACCORD	ACCORD	NEUTRE	PAS D'ACCORD	PAS DU TOUT D'ACCORD	TOTAL
Niveau d'accord	93% 14	7% 1	0% 0	0% 0	0% 0	15

Consensus atteint

8. On peut parler d'échec si la diminution de la posologie des corticoïdes oraux est inférieure à :

	TOUT À FAIT D'ACCORD	D'ACCORD	NEUTRE	PAS D'ACCORD	PAS DU TOUT D'ACCORD	TOTAL
25%	53% 8	40% 6	7% 1	0% 0	0% 0	15
50%	20% 3	47% 7	13% 2	20% 3	0% 0	15
75%	7% 1	7% 1	20% 3	53% 8	13% 2	15
100% - Sevrage	7% 1	0% 0	7% 1	13% 2	73% 11	15
Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	0% 0	0% 0	0% 0	40% 4	60% 6	10

Consensus atteint pour < 25%

9. La diminution du passage aux urgences est un critère majeur.

	TOUT À FAIT D'ACCORD	ACCORD	NEUTRE	PAS D'ACCORD	PAS DU TOUT D'ACCORD	TOTAL
Niveau d'accord	40% 6	40% 6	13% 2	7% 1	0% 0	15

Pas de consensus

10. On peut parler d'échec si la diminution du passage aux urgences est inférieure à :

	TOUT À FAIT D'ACCORD	D'ACCORD	NEUTRE	PAS D'ACCORD	PAS DU TOUT D'ACCORD	NON APPLICABLE, L'ÉCHEC NE SE MESURE PAS SUR CE CRITÈRE.	TOTAL
25%	62% 8	15% 2	15% 2	8% 1	0% 0	0% 0	13
50%	15% 2	46% 6	23% 3	15% 2	0% 0	0% 0	13
75%	15% 2	8% 1	23% 3	31% 4	15% 2	8% 1	13
100%	23% 3	0% 0	15% 2	0% 0	46% 6	15% 2	13
Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	9% 1	18% 2	9% 1	27% 3	27% 3	9% 1	11

Non applicable

11. La diminution des hospitalisations conventionnelles est un critère majeur.

	TOUT À FAIT D'ACCORD	ACCORD	NEUTRE	PAS D'ACCORD	PAS DU TOUT D'ACCORD	TOTAL
Niveau d'accord	67% 10	20% 3	13% 2	0% 0	0% 0	15

Consensus atteint

12. On peut parler d'échec si la diminution des hospitalisations conventionnelles est inférieure à :

	TOUT À FAIT D'ACCORD	D'ACCORD	NEUTRE	PAS D'ACCORD	PAS DU TOUT D'ACCORD	TOTAL
25%	43% 6	29% 4	14% 2	7% 1	7% 1	14
50%	14% 2	43% 6	14% 2	21% 3	7% 1	14
75%	14% 2	14% 2	7% 1	43% 6	21% 3	14
100%	21% 3	7% 1	14% 2	0% 0	57% 8	14
Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	0% 0	18% 2	9% 1	27% 3	45% 5	11

Pas de consensus

13. La diminution des hospitalisations en réanimation est un critère majeur.

	TOUT À FAIT D'ACCORD	ACCORD	NEUTRE	PAS D'ACCORD	PAS DU TOUT D'ACCORD	TOTAL
Niveau d'accord	80% 12	13% 2	7% 1	0% 0	0% 0	15

Consensus atteint

14. On peut parler d'échec si la diminution des hospitalisations en réanimation est inférieure à :

	TOUT À FAIT D'ACCORD	D'ACCORD	NEUTRE	PAS D'ACCORD	PAS DU TOUT D'ACCORD	TOTAL
25%	43% 6	36% 5	0% 0	14% 2	7% 1	14
50%	36% 5	14% 2	7% 1	36% 5	7% 1	14
75%	21% 3	21% 3	0% 0	29% 4	29% 4	14
100%	29% 4	7% 1	0% 0	0% 0	64% 9	14
Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	0% 0	13% 1	25% 2	25% 2	38% 3	8

Pas de consensus

15. L'amélioration du contrôle de l'asthme est un critère majeur.

	TOUT À FAIT D'ACCORD	ACCORD	NEUTRE	PAS D'ACCORD	PAS DU TOUT D'ACCORD	TOTAL
Niveau d'accord	47% 7	53% 8	0% 0	0% 0	0% 0	15

Pas de consensus

16. On peut parler d'échec si l'asthme :

	TOUT À FAIT D'ACCORD	D'ACCORD	NEUTRE	PAS D'ACCORD	PAS DU TOUT D'ACCORD	TOTAL
Est non contrôlé	60% 9	20% 3	20% 3	0% 0	0% 0	15
Est partiellement contrôlé	13% 2	27% 4	27% 4	27% 4	7% 1	15
Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	0% 0	10% 1	20% 2	30% 3	40% 4	10

Non applicable

17. L'amélioration de la qualité de vie est un critère majeur.

	TOUT À FAIT D'ACCORD	ACCORD	NEUTRE	PAS D'ACCORD	PAS DU TOUT D'ACCORD	TOTAL
Niveau d'accord	13% 2	53% 8	20% 3	13% 2	0% 0	15

Pas de consensus

18. On peut parler d'échec si la qualité de vie :

	TOUT À FAIT D'ACCORD	D'ACCORD	NEUTRE	PAS D'ACCORD	PAS DU TOUT D'ACCORD	TOTAL
Est insuffisante d'après le patient	13% 2	33% 5	20% 3	27% 4	7% 1	15
Est insuffisante d'après un questionnaire de qualité de vie validé	0% 0	53% 8	20% 3	27% 4	0% 0	15
Non applicable, l'échec ne se mesure pas sur ce critère.	0% 0	27% 3	9% 1	27% 3	36% 4	11

Non applicable

19. Le délai d'évaluation initiale est de 6 mois.

	TOUT À FAIT D'ACCORD	ACCORD	NEUTRE	PAS D'ACCORD	PAS DU TOUT D'ACCORD	TOTAL
Niveau d'accord	53% 8	33% 5	13% 2	0% 0	0% 0	15

Consensus atteint

20. En cas d'échec, le traitement doit être arrêté.

	TOUT À FAIT D'ACCORD	ACCORD	NEUTRE	PAS D'ACCORD	PAS DU TOUT D'ACCORD	TOTAL
Niveau d'accord	40% 6	40% 6	13% 2	7% 1	0% 0	15

Pas de consensus

21. En cas d'échec, le traitement peut être arrêté par un pneumologue quel que soit son lieu d'exercice, après avis du prescripteur.

	TOUT À FAIT D'ACCORD	ACCORD	NEUTRE	PAS D'ACCORD	PAS DU TOUT D'ACCORD	TOTAL
Niveau d'accord	20% 3	33% 5	0% 0	40% 6	7% 1	15

Pas de consensus



22. En cas de réponse partielle sur les critères majeurs, l'arrêt du traitement doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire.

	TOUT À FAIT D'ACCORD	ACCORD	NEUTRE	PAS D'ACCORD	PAS DU TOUT D'ACCORD	TOTAL
Niveau d'accord	27% 4	40% 6	13% 2	20% 3	0% 0	15

Pas de consensus

23. En cas de réponse partielle sur les critères majeurs, la décision d'arrêter le traitement dépend des alternatives disponibles.

	TOUT À FAIT D'ACCORD	ACCORD	NEUTRE	PAS D'ACCORD	PAS DU TOUT D'ACCORD	TOTAL
Niveau d'accord	53% 8	47% 7	0% 0	0% 0	0% 0	15

Consensus atteint

24. En cas de réponse partielle sur les critères majeurs, l'arrêt du traitement n'est recommandé que si une alternative d'une autre classe thérapeutique existe.

	TOUT À FAIT D'ACCORD	ACCORD	NEUTRE	PAS D'ACCORD	PAS DU TOUT D'ACCORD	TOTAL
Niveau d'accord	27% 4	60% 9	0% 0	13% 2	0% 0	15

Pas de consensus

25. La réponse sur les critères mineurs sert à ajuster la prise de décision en cas de réponse partielle.

	TOUT À FAIT D'ACCORD	ACCORD	NEUTRE	PAS D'ACCORD	PAS DU TOUT D'ACCORD	TOTAL
Niveau d'accord	20% 3	73% 11	0% 0	7% 1	0% 0	15

Pas de consensus

26. La satisfaction du patient est un prérequis indispensable à la poursuite du traitement.

	TOUT À FAIT D'ACCORD	ACCORD	NEUTRE	PAS D'ACCORD	PAS DU TOUT D'ACCORD	TOTAL
Niveau d'accord	20% 3	53% 8	27% 4	0% 0	0% 0	15

Pas de consensus

27. En cas d'évènement indésirable léger ou modéré, l'arrêt du traitement doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire après évaluation du bénéfice/risque

	TOUT À FAIT D'ACCORD	ACCORD	NEUTRE	PAS D'ACCORD	PAS DU TOUT D'ACCORD	TOTAL
Niveau d'accord	20% 3	47% 7	7% 1	20% 3	7% 1	15

Pas de consensus

28. En cas d'évènement indésirable grave lié au traitement, le traitement peut être arrêté par n'importe quel médecin.

	TOUT À FAIT D'ACCORD	ACCORD	NEUTRE	PAS D'ACCORD	PAS DU TOUT D'ACCORD	TOTAL
Niveau d'accord	73% 11	13% 2	0% 0	7% 1	7% 1	15

Consensus atteint

## SERMENT D'HIPPOCRATE

**Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

**J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.**

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera**. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

**Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés**. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

**Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission**. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

**J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.**

**Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.**



## RÉSUMÉ

**Introduction :** Chez les patients présentant un asthme sévère à éosinophiles traités par anti-IL5 ou IL5R, les pratiques d'évaluation de la réponse au traitement sont hétérogènes. L'objectif de ce travail est double. Dans un premier temps, il vise à établir par un consensus national la définition de l'échec thérapeutique aux anti-IL5/R. Dans un deuxième temps, il se base sur les critères établis pour déterminer des facteurs prédictifs d'échec, aide précieuse pour guider les praticiens dans leurs prescriptions et proposer une prise en charge adaptée au patient.

**Méthode :** La méthode Delphi en 3 tours de ranking a été utilisée pour établir le consensus auprès d'experts français de l'asthme sévère. Le consensus est défini par l'accord des participants tel que  $\geq 80\%$  des experts sont d'accord dont  $> 50\%$  sont tout à fait d'accord avec  $< 15\%$  de désaccords. Dans un deuxième temps une étude observationnelle rétrospective monocentrique a été conduite chez des patients asthmatiques sévères ayant été traités par Mépolizumab ou Benralizumab entre 2016 et 2020. Les caractéristiques épidémiologiques, de la maladie, les comorbidités associées, les données biologiques et fonctionnelles ont été recueillies avant traitement. Les données de réponse au traitement ont été évaluées selon les modalités définies par le consensus. Une analyse multivariée par régressions logistiques multiples a permis de déterminer les facteurs prédictifs d'échec dans cette population.

**Résultats :** 20 experts français ont participé à l'étude Delphi. Ce processus a permis de définir l'échec thérapeutique comme l'impossibilité de diminuer la posologie initiale de corticothérapie orale ou le taux d'exacerbations d'au moins 25%, ou la persistance de passages aux urgences, d'hospitalisations conventionnelles ou en réanimation à 6 mois de traitement. Selon ces critères, le taux d'échec toutes causes confondues est de 23%. En fonction du critère considéré, il oscille entre 5.8 et 18.6%. Les facteurs de risque d'échec aux anti-IL5/R sont le fait d'avoir été traité antérieurement par Omalizumab, l'obésité et la dyslipidémie, et l'absence de polypose naso-sinusienne.

**Conclusion :** Notre travail a permis d'établir un consensus national définissant l'échec thérapeutique aux anti-IL5/R et de générer des recommandations d'experts sur les modalités d'évaluation du traitement. Se basant sur le consensus obtenu, nous avons distingué plusieurs sous-groupes de patients présentant un facteur de risque d'échec aux anti-IL5/R. Ces résultats soulignent l'importance du phénotypage de l'asthme pour offrir aux patients une prise en charge médicale personnalisée et pourront servir de base à l'élaboration d'un score prédictif de non-réponse au traitement par anti-IL5/R.

**Mots clés :** asthme sévère, anti-interleukine 5, échec thérapeutique, facteurs prédictifs.