



**HAL**  
open science

## Les événements cardiovasculaires des biothérapies ciblant l'IL-5 dans l'asthme sévère

Jean-Baptiste Quinta

► **To cite this version:**

Jean-Baptiste Quinta. Les événements cardiovasculaires des biothérapies ciblant l'IL-5 dans l'asthme sévère. Pneumologie et système respiratoire. 2020. dumas-03433278

**HAL Id: dumas-03433278**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03433278v1>**

Submitted on 17 Nov 2021

**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.

UNIVERSITE DES ANTILLES

2020

FACULTE DE MEDECINE

HYACINTHE BASTARAUD

N° 2021ANTI0514

LES EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES DES  
BIOTHERAPIES CIBLANT L'IL-5 DANS L'ASTHME SEVERE

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Toulouse

Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 28/09/2020

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Par

**Jean-Baptiste QUINTA**

Directeur de thèse : Docteur Laurent GUILLEMINAULT

Président du Jury : M le Professeur Alain DIDIER

Membres du Jury : M le Professeur Michel GALINIER

M le Docteur Laurent GUILLEMINAULT

M le Docteur François MONTASTRUC

Mme le Docteur Elise NOEL-SAVINA

# Liste des enseignants

---



**Le Président de l'Université des Antilles : Eustase JANKY**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO**

1 : Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers	
<b>Pascal BLANCHET</b>	<b>Chirurgie Urologique</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95
<b>André-Pierre UZEL</b>	<b>Chirurgie Orthopédique et Traumatologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66
<b>Pierre COUPPIE</b>	<b>Dermatologie</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39
<b>Thierry DAVID</b>	<b>Ophtalmologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 55
<b>Suzy DUFLO</b>	<b>ORL – Chirurgie Cervico-Faciale</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 93 46 16
<b>Eustase JANKY</b>	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 13 89
<b>François ROQUES</b>	<b>Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 71
<b>Jean ROUDIE</b>	<b>Chirurgie Digestive</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 01 - Tel : 05 96 55 22 71
<b>Jean-Louis ROUVILLAIN</b>	<b>Chirurgie Orthopédique</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 28
<b>André CABIE</b>	<b>Maladies Infectieuses</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 01
<b>Philippe CABRE</b>	<b>Neurologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE

	Tel : 05 96 55 22 61
<b>Raymond CESAIRE</b>	<b>Bactériologie-Virologie-Hygiène</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 11
<b>Maryvonne DUEYMES-BODENES</b>	<b>Immunologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 24
<b>Annie LANNUZEL</b>	<b>Neurologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13
<b>Louis JEHEL</b>	<b>Psychiatrie Adulte</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 44
<b>Mathieu NACHER</b>	<b>Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
<b>Michel CARLES</b>	<b>Anesthésie-Réanimation</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 17 74
<b>Magalie DEMAR - PIERRE</b>	<b>Parasitologie et Infectiologie</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
<b>Vincent MOLINIE</b>	<b>Anatomie Cytologie Pathologique</b> CHU de FORT DE FRANCE Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50
<b>Philippe KADHEL</b>	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 20
<b>Michel DEBANDT</b>	<b>Rhumatologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52
<b>Karim FARID</b>	<b>Médecine Nucléaire</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 67
<b>Mehdi MEJDOUBI</b>	<b>Radiodiagnostic et imagerie Médicale</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 84
<b>Rémi NEVIERE</b>	<b>Physiologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
<b>Sébastien BREUREC</b>	<b>Bactériologie &amp; Vénérologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 12 80
<b>Félix DJOSSOU</b>	<b>Maladies infectieuses et tropicales</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 50 50
<b>Nicolas VENISSAC</b>	<b>Chirurgie thoracique et cardiovasculaire</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00

<b>Moustapha DRAMÉ</b>	<b>Épidémiologie, Économie de la Santé</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
<b>Christophe DELIGNY</b>	<b>Médecine Interne</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 55
<b>Narcisse ELENGA</b>	<b>Pédiatrie</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 77 37
<b>Nadège CORDEL-WATTIER</b>	<b>Dermatologie &amp; Vénérologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<b>Harold MERLE</b>	<b>Ophtalmologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
<b>Pierre-Marie ROGER</b>	<b>Maladies infectieuses et tropicales</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<b>Maturin TABUE TEGUO</b>	<b>Médecine interne : Gériatrie et Biologie du vieillissement</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10

## 2 : Professeur de Médecine Générale

<b>Jeannie HELENE-PELAGE</b>	<b>Médecine Générale</b> CHU de Pointe-à-Pitre / Cabinet libéral Tel : 05 90 84 44 40
------------------------------	---

## 3 : Professeur Associé de Médecine Générale

<b>Franciane GANE-TROPLENT</b>	<b>Médecine Générale</b> Cabinet libéral les Abymes Tel : 05 90 20 39 37
--------------------------------	--

## 4: Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

<b>Jocelyn INAMO</b>	<b>Cardiologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38
<b>Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE</b>	<b>Endocrinologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 03
<b>Marie-Laure LALANNE-MISTRIH</b>	<b>Nutrition</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 00
<b>Moana GELU-SIMEON</b>	<b>Gastroentérologie hépatologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10

<b>Véronique BACCINI</b>	<b>Hématologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<b>Laurent BRUREAU</b>	<b>Urologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<b>Clarisse JOACHIM-CONTARET</b>	<b>Epidémiologie, économie de la santé et prévention</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00

5: Maître de Conférence des Université de Médecine Générale	
<b>Philippe CARRERE</b>	<b>Médecine générale</b>

6 : Maître de Conférence Associé de Médecine Générale	
<b>Franck MASSE</b>	<b>Médecine générale</b>
<b>KANGAMBEGA-CHATEAU-DEGAT Walé</b>	<b>Médecine générale</b>

7 : Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux	
<b>BROUZENG-LACOUSTILLE Charlotte</b>	<b>Endocrinologie</b> CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 1 010
<b>AOUN Tanous</b>	<b>Chirurgie Cardiaque et Thoracique</b> CHU de Martinique
<b>BUTORI Pauline</b>	<b>Ophthalmologie</b> CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 14 50 / 0690 00 93 95
<b>CHAUMONT Gilles</b>	<b>Neurologie</b> CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 10 10
<b>CHEVALLIER Ludivine</b>	<b>Chirurgie Digestive et Viscérale</b> CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00
<b>DUDOUIT Sylvain</b>	<b>Chirurgie Orthopédique</b> CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00
<b>DECAESTECKER Antoine</b>	<b>Anesthésiologie/Réanimation</b> CHU de Guadeloupe
<b>BAGOEE Cécile</b>	<b>Médecine Interne</b> CHU de Martinique

	Tél. : 0596 55 22 55
<b>LOUIS-SIDNEY Fabienne</b>	<b>Rhumatologie</b> CHU de Martinique
<b>HUYGHUES DES ETAGES Gunther</b>	<b>ORL/Chirurgie maxillo faciale</b> CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 14 60
<b>JEREMIE Jean-Marc</b>	<b>Psychiatrie</b> CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 44
<b>MONNIER Benjamin</b>	<b>Gynécologie Obstétrique</b> CHU de Guadeloupe
<b>PARSEMAIN Aurélie</b>	<b>ORL/Chirurgie maxillo faciale</b> CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 14 60
<b>PASQUIER Jérémie</b>	<b>Maladies infectieuses et tropicales</b> CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00
<b>PERROT Emmanuel</b>	<b>Urologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<b>ROLLE Amélie</b>	<b>Réanimation</b> CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 10 10
<b>SAINTE-ROSE Vincent</b>	<b>Parasitologie</b> CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00
<b>SYLVESTRE Emmanuelle</b>	<b>Maladies Infectieuses</b> CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00
<b>ZELLALI Kenza</b>	<b>Pédiatrie</b> CHU de Cayenne
<b>BLAIZOT Romain</b>	<b>Dermatologie</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39

9 : Chefs de Clinique des Universités – Médecine Générale	
<b>LARA Kève-Yann</b>	<b>Médecine Générale</b> Maison médicale de la Rotonde
<b>CARPIN Jamila</b>	<b>Médecine Générale</b> Cabinet du Dr GANE-TROPLENT Franciane
<b>OBERT-MARBY Camille</b>	<b>Médecine Générale</b> CH de l'Ouest Guyanais
<b>PLACIDE Axiane</b>	<b>Médecine Générale</b> CHU de Martinique, Cabinet Tél. : 05 90 72 12 04

## Remerciements

---

*Au président du jury,*

**Monsieur le Professeur Alain Didier.** Merci de me faire le très grand honneur de présider cette thèse. Merci de m'avoir accueilli dans vos services pour une essentielle partie de ma formation. A votre image, j'y ai trouvé une équipe incroyable aussi bien sur le plan professionnel qu'humain. Je vous remercie d'avoir partagé votre passion de la médecine. Soyez assuré de ma plus grande gratitude et de mon profond respect.

*A mon directeur de thèse,*

**Monsieur le Docteur Laurent Guilleminault.** Merci Laurent pour ton formidable accompagnement. Tout interne rêverait de faire sa thèse avec toi. Merci pour tout ce que tu m'as appris, pour ta sympathie et ta bienveillance. Merci de m'avoir enseigné la médecine et ses valeurs, je t'en suis très reconnaissant. Sois assuré de mon admiration et de mon profond respect.

*Aux membres du Jury,*

**Monsieur le Professeur Michel Galinier.** Merci de me faire l'honneur de siéger dans ce jury. Votre regard était essentiel à ce travail. Merci pour votre aide dans sa réalisation. Soyez assuré de ma gratitude.

**Madame le Docteur Elise Noël-Savina.** Merci Elise de me faire l'honneur de juger mon travail. Merci de m'avoir accompagné dans ma formation en enrichissant mes connaissances à chaque occasion. Sois assurée de ma profonde reconnaissance.

**Monsieur le Docteur François Montastruc.** Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury. Merci pour votre aide précieuse dans ce travail. Merci de m'avoir donné accès à votre spécialité et d'avoir su me montrer tout l'intérêt clinique de la pharmacovigilance. Je m'appliquerai à poursuivre ce chemin dans ma future pratique. Soyez assuré de ma respectueuse considération.

*Pour la bonne réalisation de ce projet,*

**Au Dr Vanessa Rousseau,** merci pour la partie statistique de l'étude et vos précieux conseils.

**A Camilla Westerberg,** merci de nous avoir permis l'accès aux données.

**A Ana Inés Darquier,** merci pour votre relecture des parties rédigées en Anglais.

**A Anthony Touafchia,** merci pour ton travail sur la classification des termes cardiovasculaires.

*A l'équipe de pneumologues du CHU de Larrey,*

Merci à tous, pour votre enseignement, votre gentillesse et votre exemplaire exercice de la médecine en équipe.

*A tous les médecins,* de différentes spécialités, de Toulouse et d'outre-mer qui m'ont tant appris et fait aimé la médecine.



*A ma famille et mes amis,*

**A mes parents**, les soutiens d'une vie, d'une vie d'enfant épanoui, d'une vie d'adolescent golfeur, d'une vie d'étudiant en médecine, et maintenant d'un nouveau chapitre. Je ne saurai en quelques mots suffisamment vous remercier et vous exprimer tout mon amour.

**A ma sœur**. Nous avons cherché Nessie après mon concours P1, nous avons gravi le toit de l'Afrique avant mon internat... Une marchounette avant que tu gravisses le toit des Amériques. Je suis fier d'être ton frère. Tu es ma principale source d'énergie anti flegme-flemme et nous ferons encore de grandes choses ensemble. Merci pour ton soutien sans faille.

**A la Ferret team** from Roubaix, attention les cannes à sucres devraient conquérir de plus en plus de terrain dans nos campagnes. Et...Crouck ! Pénurie de jaja. Merci de m'accompagner dans mon parcours de doc et dans la vie en général. Gros bizoux.

**A Mamie, Nadette, Marcelle, Carole et Paul**, mes incontournables racines catalanes.

**A Calé**, ma bonne étoile qui y est certainement pour beaucoup dans cette histoire. Merci au **Dr Peyrot** qui m'a donné la chance de te connaître.

**A Tonton**, notre plus grand scientifique. Merci pour toutes tes expériences, merci de nous avoir fait écouter les plantes et merci pour les cailloux (radioactifs).

**A Jacques, Hugues, Missette et Marie-Anne**, pour ces bons moments passés en famille.

**Au Dr Canguilhem**, garante de ma bonne santé d'enfant.

**A mes Salhersiens**, qui m'ont aidé à grandir bien entouré et m'ont toujours encouragé.

**A mes amis de Font-Romeu et du golf**, une grande partie de ma vie.

**A l'armée de Tazu**, fidèle à la lutte anti tout-sauf-dentifrice et anti gloussage des plaques tectoniques. Merci pour toutes ces années.

**A mes poteaux de P1**, par qui cette décennie commence. Merci d'avoir détruit de rires cette année de dur labeur.

**A ma promo de Ranguel P2 2012**, pour tout ce qu'on a vécu pendant 5 ans, à commencer par la première session de ski.

**A mes St Aubinois**, véritables drivers de ma vie entre quelque part dans le lot et quelque part outre Atlantique. Un très grand merci du fond du cœur. Merci pour votre re-lecture attentionnée.

**A mes White Massaï**, pour le voyage marquant d'une vie, les photos (x1000 de bébé) ne sauront refléter toute notre aventure. Et puis, pour tout, vous m'êtes indispensables.

**A la team Bailando** aux pays des Lamas, des sommets à 6000 et des road trips, pour ce périple post ECN dans un décor de cinéma et pour tous les autres bons moments, merci !

**A la team Voyage voyage**, mes repères essentiels aux quatre coins de la France, je serai perdu sans vous. Vite, le prochain !

**A la team On sort où**, pour un ré-atterrissage à Toulouse dans les meilleures conditions à vos côtés, me faisant oublier les cocotiers.

*A mes co-internes,*

**A ma première co-interne**, merci d'avoir été là pour cette rencontre pleine d'épreuves avec le monde de l'internat. Les Iles vierges nous attendent !

**A mes co-internes de réanimation**, une belle équipe de comique soudée indispensable.

**A mes co-internes du Salsa club sauce créole**, la base de la base d'une relation longue durée entre confrères. Merci pour ces merveilleux moments et aux prochains, les timals et la timale.

**A mes co-internes de pneumo toulousains**, aux jeudis bières, aux mercredis foot, aux pneumonées, aux fins de stages... et puis à tout le reste. Je suis honoré d'avoir eu la chance de vous rencontrer et à bientôt pour de nouvelles aventures.

**C'est aussi vrai pour tous mes autres collègues de Larrey**, du 0 au 3<sup>e</sup> étage en passant par les SI et les secrétariats, pour votre accueil familial, votre soutien pour les moments difficiles et surtout pour votre joie de fêter la vie.

**A mes co-internes de médecine interne et nos voisins rhumato** pour de nouvelles belles rencontres.

**Aux Umitiens**, pour cette traversée de l'océan Covid à vos côtés sous la pluie de thèse qui s'ajoutait au tableau. Mis à part le mélodrame, merci pour les bons moments et pour les prochains à venir.

*A mes colocs, et mes amis rencontrés pendant l'internat Antillais*, tous aussi géniaux les uns que les autres :

**A la coloc de Roches Carrées (et assimilés)** pour un commencement on ne peut plus paradisiaque, impossible à résumer. Deux saisons mémorables certifiées inoubliables.

**A la coloc de Bas du fort** pour une divine deuxième entrée en matière avec toujours plus de fun, dans notre guinguette en front de mer avec les cabots.

**A la Dolphin Coloc** pour la grosse ambiance House-Gigi et Electro-Béa après un trail, avant un confinement sans eau, quelques semaines après l'arrivée, le départ et le retour de Jésus, entre deux Shaun T, une session surf de sable... et j'en passe !

**A la coloc d'Attila Cabassou**, chez la Dide, dans une enclave Brésilienne, pour des parties d'hockey cafards au son de Jerusalema, avant l'exploration de l'Amazonie à l'Or boisé de Guyane, entre deux couvre-feux. Merci de m'avoir supporté pendant cette période de rédaction.

**A tous ceux qui m'ont accompagné jusqu'ici, un grand merci très sincère.**

# Table des matières

---

<b>Liste des enseignants</b> .....	<b>1</b>
<b>Remerciements</b> .....	<b>6</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>9</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>10</b>
Définitions.....	10
Mécanismes physiopathologiques.....	10
Effets de la corticothérapie orale au long cours .....	11
Omalizumab .....	12
Mepolizumab .....	13
Benralizumab .....	15
Reslizumab.....	16
Objectif du projet .....	16
<b>Matériel et méthodes</b> .....	<b>18</b>
Base de données .....	18
Population d'étude .....	18
Définition des cas et non cas.....	18
Définition de l'exposition .....	19
Analyses de données .....	19
<b>Résultats</b> .....	<b>21</b>
Répartition de la population d'étude .....	21
Description de la population (tableau 1) .....	22
Résultat du critère de jugement principal.....	24
Analyses de sensibilité .....	26
<b>Discussion</b> .....	<b>27</b>
Résultats clés.....	27
Forces de l'étude .....	29
Population, limites et biais .....	29
Corrélations physiopathologiques .....	31
Application des résultats .....	32
<b>Conclusion</b> .....	<b>34</b>
<b>Références</b> .....	<b>35</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>39</b>
<b>Serment d'Hippocrate</b> .....	<b>49</b>

# Introduction

---

## Définitions

L'asthme est une maladie hétérogène caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes. Elle est définie par des symptômes respiratoires recueillis à l'anamnèse tels qu'un sifflement, une dyspnée, une oppression thoracique, une toux. Ces symptômes sont variables en intensité et dans le temps et sont associés à une obstruction bronchique réversible. L'asthme survient préférentiellement dans l'enfance, mais les premières manifestations peuvent aussi apparaître à l'âge adulte. Cette maladie atteint approximativement 339 millions de personnes dans le monde et sa prévalence est en augmentation [1]. En France, il s'agit d'une affection fréquente qui touche environ 4 millions de personnes pour une prévalence estimée à 6,7% chez les adultes. La morbi-mortalité représente par an en France environ 60 000 hospitalisations et 900 décès [2], en diminution depuis les années 1980 [3].

L'asthme sévère dont la prévalence est estimée à un peu moins de 5% des asthme de l'adulte [4] est maintenant clairement défini par les sociétés de l'American Thoracic Society (ATS) et de l'European Respiratory Society (ERS). En pratique, après avoir pris en charge les comorbidités de l'asthme et vérifié l'observance des traitements inhalés, il s'agit d'un asthme nécessitant pendant l'année précédente un traitement de fond de palier 5 du GINA (Global Initiative for Asthma) [5], c'est-à-dire de fortes doses de corticostéroïdes inhalés et un deuxième contrôleur (un beta agoniste à longue durée d'action majoritairement ou un anti-leucotriène ou de la theophylline) et/ou un traitement par corticostéroïdes systémiques pendant plus de la moitié de l'année. L'asthme est contrôlé ou reste non contrôlé malgré ce niveau de pression thérapeutique. Pour ces patients l'interférence de leurs symptômes avec leur vie quotidienne, familiale, sociale et professionnelle est source de handicap [6].

## Mécanismes physiopathologiques

Il est évident que l'asthme sévère est une entité complexe qui regroupe des présentations cliniques variées et différents mécanismes physiopathologiques. Ainsi, pour mieux comprendre cette diversité, prévoir l'évolution de la maladie et améliorer les thérapies devenues plus ciblées, le concept de phénotypage de l'asthme est né et a évolué au gré des nouvelles recommandations de l'ATS et de l'ERS [7], [8]. Le phénotype intègre l'ensemble des

caractéristiques cliniques, morphologiques, fonctionnelles et biologiques du patient en interaction avec l'environnement.

En ce qui concerne les mécanismes physiopathologiques, une grande attention est portée à l'inflammation « T2 » [9]. La voie de l'immunité T2 regroupe les interactions entre les lymphocytes T CD4 helper de type 2 (T2), les cytokines qu'ils sécrètent (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) et les processus qu'ils induisent à l'origine de l'inflammation bronchique. La production d'IgE par les cellules B est stimulée par les interleukines IL-4 et IL-13. L'IgE se lie notamment aux récepteurs à la surface des mastocytes et des basophiles ce qui provoque leur dégranulation avec libération de prostaglandines, de leucotriènes, d'histamine et de cytokines qui causent les symptômes de l'asthme. L'IL 5 est une protéine homodimérique, impliquée dans la croissance, la différenciation, la survie et l'activation des éosinophiles qui jouent un rôle majeur dans la genèse de la pathologie asthmatique. Les mécanismes inflammatoires non T2 conduisent à l'activation de lymphocytes Th1 et Th17 vers une inflammation neutrophilique. Ces mécanismes sont moins bien connus que les mécanismes T2.

Actuellement on distingue deux grands profils d'asthme sévère : le profil T2 (ou « T2 high ») et le profil non T2 (ou « T2 low ») [10]. Les marqueurs clinico-biologiques en faveur d'un profil inflammatoire T2 sont l'atopie, l'hyperéosinophilie sanguine et une fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO) élevée. [11]. A noter que les patients nécessitant la maintenance d'une corticothérapie systémique ont souvent un profil T2 mais les biomarqueurs sus mentionnés peuvent être absents.

### **Effets de la corticothérapie orale au long cours**

Une problématique majeure pour les patients atteints d'asthme sévère figure dans le recours fréquent à la corticothérapie systémique dans des contextes d'exacerbation, ce qui participe à la morbi-mortalité de la pathologie. Les effets secondaires d'une imprégnation au long cours sont multiples incluant notamment des risques d'obésité, de diabète, d'hypertension, de cataracte, d'infections, d'ostéoporose et de pathologies psychiatriques telles que l'anxiété et la dépression [12]. Le principe d'épargne cortisonique est donc devenu un objectif principal de la stratégie thérapeutique dans l'asthme sévère. Parmi tous ces effets, l'augmentation du risque cardiovasculaire est un enjeu majeur pour ces patients. L'asthme sévère lui-même pourrait concourir à ce risque par une inflammation systémique chronique [13].

La meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques et la nécessité d'obtenir une épargne cortisonique ont conduit au développement de thérapies ayant un mécanisme d'action plus ciblé. Ainsi, les biothérapies connaissent un véritable essor dans la stratégie thérapeutique de l'asthme sévère. Il s'agit ici d'anticorps monoclonaux produits à partir d'un clone cellulaire dirigés de façon spécifique vers une cible unique de la cascade inflammatoire à l'origine de la maladie asthmatique [14].

### **Omalizumab**

La première biothérapie à avoir vu le jour est un anticorps anti-IgE, l'omalizumab. Connu aux USA depuis 2003, il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en Janvier 2006. Il s'agit d'un anticorps humanisé qui se lie à la portion Fc de l'IgE libre et en réduit son taux. L'IgE étant aussi responsable de sa propre régulation, en diminuant le taux d'IgE libre cela a pour effet de diminuer le taux d'expression de son récepteur notamment sur les basophiles [15]. Il est indiqué chez les patients de plus de 6 ans ayant un asthme non contrôlé par la corticothérapie inhalée avec deux exacerbations dans les 12 derniers mois, un volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS) < à 80% et associé à une allergie documentée par un test cutané positif ou des IgE spécifiques élevées pour un allergène cliniquement pertinent. La posologie dépend du poids corporel et de la concentration sanguine des IgE totales du patient. Il s'administre par voie sous-cutanée toutes les 2 à 4 semaines [16], [17].

Dans les essais cliniques randomisés contrôlés, il a été montré une réduction relative de 25% des exacerbations avec l'omalizumab comparativement au placebo [18], [19]. L'omalizumab permet également une réduction des hospitalisations [20], une amélioration de la qualité de vie [21] et une diminution de 40-50% de la dose de corticothérapie orale [11].

Les effets indésirables les plus courants sont une rhinopharyngite, une sinusite, une infection respiratoire haute, des céphalées et une réaction au site d'injection [22], [23]. Les réactions anaphylactiques sont exceptionnelles (environ 0,2%) [24].

Une attention particulière s'est portée sur les effets cardiovasculaires depuis une étude de pharmacovigilance aux Etats Unis<sup>1</sup>. Cette étude effectuée d'après la base de données de la *Food and Drug Administration* sur la période de 2004 à 2011 retrouvait un risque augmenté de

---

<sup>1</sup> Désigné plus tard sous l'acronyme anglais USA (United States of America)

rapporter des événements cardiovasculaires lors d'une exposition à l'omalizumab par rapport aux autres médicaments de l'asthme (ROR 2.75, 95% IC 2.39–3.16)<sup>2</sup> [25]. Par ordre décroissant de force du signal on retrouvait des décès liés à des événements cardiovasculaires, des accidents vasculaires cérébraux, des événements ischémiques cardiaques et des myocardites. A noter que dans cette même étude l'exposition à la corticothérapie inhalée retrouvait un risque de déclaration d'événements cardiovasculaires plus élevé que pour l'omalizumab [25]. Par ailleurs, la question d'une augmentation du taux de cancer sous omalizumab a émergé et conduit à l'étude de cohorte prospective observationnelle EXCELS aux USA, qui n'a pas retrouvé d'augmentation de risque de malignité [26]. Bien que cette étude n'ait pas été conçue pour étudier les événements cardiovasculaires, elle retrouvait un taux plus élevé d'effets indésirables graves cardiovasculaires chez les patients traités par omalizumab comparativement aux patients non traités par omalizumab (13,4 pour 1000 personne-année (PA) versus 8,1 pour 1000 PA) [13]. Cependant, le résultat pouvait être biaisé par le fait que la proportion d'asthme sévère dans le groupe omalizumab était plus importante. Une analyse complémentaire utilisant les données de plus de 6200 participants dans 25 essais cliniques contrôlés randomisés n'a pas montré de différence du taux d'événements thrombo-embolique artériel entre les groupes omalizumab et placebo, sous réserve d'un nombre de cas peu élevé et de larges intervalles de confiance [27]. Au total, après plus de 15 ans de mise sur le marché, le profil de sécurité de l'omalizumab est globalement rassurant [28].

Trois autres biothérapies ont vu le jour depuis la commercialisation de l'omalizumab et ont toutes pour caractéristique de cibler la voie de l'IL-5.

### **Mepolizumab**

Le mepolizumab est arrivé sur le marché européen en novembre 2015. Il s'agit d'une IgG1 kappa humanisée spécifiquement dirigée contre la sous unité alpha de l'IL-5 soluble avec une haute affinité ce qui bloque son interaction avec les récepteurs de l'IL-5 présents sur les éosinophiles et leurs précurseurs [29]. L'AMM en France concerne les patients de plus de 12 ans atteints d'asthme sévère réfractaire à éosinophilie, défini par un taux d'éosinophilie sanguine > 300/ $\mu$ L dans les douze derniers mois, avec soit plus de deux exacerbations dans

---

<sup>2</sup> ROR : Reporting odds ratio. IC 95%: Intervalle de confiance à 95%

l'année ayant nécessité une corticothérapie orale de plus de 3 jours malgré un traitement de fond de stade 5 du GINA soit un recours à la corticothérapie orale > 6 mois sur les douze mois précédents [30]. Il s'administre par une injection sous-cutanée de 100 mg par mois.

L'évaluation de l'efficacité clinique du mepolizumab repose principalement sur quatre études randomisées contre placebo : l'étude de recherche de dose DREAM [31], les études de phase III MENSA [32], MUSCA [33], et l'étude sur l'épargne cortisonique SIRIUS [34]. Celles-ci ont montré une réduction de 50% de toutes les exacerbations et une réduction de 64% des exacerbations nécessitant une consultation aux urgences ou une hospitalisation par rapport au placebo [8]. De plus, dans l'étude SIRIUS la dose médiane de corticoïdes oraux a pu être diminuée de moitié avec le mepolizumab comparé au placebo. Une amélioration significative de la qualité de vie a aussi été retrouvée dans l'étude MUSCA.

Ces études ont montré un bon profil de sécurité. Dans COSMOS [35], une extension de MENSA et SIRIUS, en ouvert sur 52 semaines, il n'a pas été retrouvé d'augmentation du taux d'effets indésirables, sur la période étudiée comparé aux précédents essais contrôlés contre placebo. L'étude complémentaire COSMEX [36], s'intéressant aux patients de l'étude COSMOS ayant le profil d'asthme le plus sévère, n'a pas mis en évidence de nouveau signal de sécurité. Les effets indésirables les plus couramment rapportés sont des céphalées, une réaction au point d'injection et des dorsalgies. Les événements cardiaques n'étaient pas fréquents, survenant chez 3% des patients recevant le placebo et chez 2% des patients recevant le mepolizumab. Des événements cardiaques graves sont survenus chez moins de 1% des sujets des deux groupes [28]. Le profil de sécurité à plus long terme a été étudié dans l'étude COLUMBA [37] chez 347 patients de l'étude initiale DREAM suivis sur une durée moyenne de 3,5 ans (maximum 4,5 ans). Les événements les plus retrouvés ont été des infections des voies respiratoires (67%), des céphalées (29%), une aggravation de l'asthme (27%) et des dorsalgies (18%). Les infections des voies respiratoires étaient plus fréquentes chez les patients qui avaient une rhinosinusite chronique au début de l'étude. Selon les investigateurs les effets indésirables liés au traitement étaient une réaction au site d'injection (103 événements pour 1000 PA) et des céphalées (30 événements pour 1000 PA). L'étude déplore 6 décès identifiés non reliés au traitement [37].



## **Benralizumab**

Le benralizumab commercialisé en Europe depuis novembre 2017 est une autre IgG1 kappa humanisée. Celle-ci se lie spécifiquement à la sous-unité alpha du récepteur de l'IL-5 exprimé à la surface des éosinophiles et basophiles. De plus, l'absence de fucose dans le domaine Fc du benralizumab lui confère la particularité d'une plus haute affinité pour se lier au récepteur de l'IL-5 exprimé par les cellules NK (natural killers). Cette interaction conduit à l'apoptose des éosinophiles et basophiles par cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (en anglais, antibody-dependant cell-mediated cytotoxicity (ADCC)) [38]. Ainsi, le benralizumab réduit l'inflammation éosinophilique via une réduction des sites de liaison de l'IL-5 soluble et par ADCC avec une déplétion quasi complète des éosinophiles sanguins [39]. En France, l'indication se fait sur les mêmes critères que pour le mepolizumab à la petite différence du taux d'éosinophiles sanguins  $> 300/\mu\text{L}$  qui doit être présent à l'instauration du traitement [40]. La dose recommandée de benralizumab est de 30 mg par injection sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis une fois toutes les 8 semaines par la suite.

Les trois essais cliniques randomisés contre placebo qui ont permis initialement d'évaluer le benralizumab se nomment SIROCCO [41], CALIMA [42] et ZONDA [43]. Le traitement par benralizumab versus placebo était associé à une réduction de 54% de toutes les exacerbations et une réduction de 33% des exacerbations nécessitant une consultation aux urgences ou une hospitalisation par rapport au placebo [8]. L'étude ZONDA a aussi retrouvé une réduction de 75% des doses de corticoïdes oraux par rapport à une diminution de 25% dans le groupe placebo. Dans ces études, la fréquence des effets indésirables était similaire dans les deux groupes benralizumab et placebo [28].

L'étude BORA, l'extension de SIROCCO et CALIMA, a été menée en double aveugle, randomisée en groupe parallèle (les groupes différant par la fréquence d'injection du benralizumab), pour étudier l'efficacité et la sécurité à plus long terme [44]. Les effets indésirables les plus communs quel que soit le groupe ont été les infections virales respiratoires hautes (14-16%) et une aggravation de l'asthme (7-10%). Les effets indésirables graves les plus retrouvés ont été une aggravation de l'asthme (3-4%) et des pneumopathies bactériennes (<1%). Un suivi prolongé sur deux ans n'a pas montré d'apparition d'effets indésirables nouveaux ou inattendus [45].

## **Reslizumab**

Le reslizumab est un anticorps monoclonal ciblant l'IL-5. Il s'agit d'une IgG4 kappa humanisée qui comme le mepolizumab est dirigée contre l'IL-5 soluble. A la différence des deux précédents, le reslizumab s'administre en perfusion intraveineuse. La dose recommandée est de 3 mg/kg de poids corporel toutes les 4 semaines. L'obtention de l'AMM date d'août 2016 [46]. L'indication en France dans l'asthme sévère à éosinophiles est superposable à celle du mepolizumab et du benralizumab. Cependant, un taux sanguin d'éosinophiles  $> 400/\mu\text{L}$  est nécessaire à l'instauration du traitement. De plus, il est réservé aux patients adultes de plus de 18 ans. Le reslizumab est peu utilisé en pratique faute de remboursement.

Le programme de développement BREATH regroupe quatre essais de phase III contre placebo chez les asthmatiques modérés à sévères non contrôlés [47], [48], [49]. Trois de ces essais ont été conduits chez des patients avec un taux élevé d'éosinophiles et le quatrième chez des patients non sélectionnés selon ce critère [49]. En terme d'efficacité, le reslizumab a montré une diminution de 50% des exacerbations d'asthme chez cette population [48]. Sur les critères de jugement secondaires on retrouvait une amélioration de la qualité de vie et de la fonction pulmonaire [48].

Les effets indésirables les plus couramment retrouvés étaient similaires entre le groupe reslizumab et le groupe placebo et incluaient une aggravation de l'asthme (6-50% selon l'étude), des céphalées (8-14%), une rhinopharyngite (4-24%) et des infections respiratoires hautes (jusqu' à 16% selon l'étude) [50]. Dans un des essais cliniques, deux patients du groupe reslizumab ont présenté des réactions anaphylactiques [48]. Dans l'étude d'extension en ouvert il n'a pas été mis en évidence d'augmentation d'incidence des effets indésirables chez des patients exposés jusqu'à 36 mois de traitement [51].

## **Objectif du projet**

A ce jour, il n'y a pas d'études cliniques de comparaison entre ces différentes biothérapies concernant l'efficacité ou la tolérance. Bien que le profil de sécurité de ces biothérapies ciblant l'IL-5 (désignées plus tard par anti-IL-5/IL-5R) se veuille rassurant et que très peu d'événements cardiovasculaires aient été retrouvés dans les études pivots, les effets indésirables peuvent être mis à jour dans les phases post commercialisation.

En effet, la relative courte durée de traitement, le faible nombre de patients et les critères de sélection de ces études ne reflètent pas complètement les conditions de vie réelle d'une exposition à long terme.

Les effets cardiovasculaires des anti-IL-5/IL-5R, comme suggérés dans certaines études avec l'omalizumab, restent inconnus actuellement. Nous avons donc réalisé une étude de pharmacovigilance afin d'apporter des informations à jour sur les événements cardiovasculaires en lien avec les anti-IL-5/IL-5R.

# Matériel et méthodes

---

## Base de données

Une étude observationnelle cas/non-cas a été réalisée en utilisant VigiBase®, la base de données de pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Créé en 1968 par dix états, cette base a désormais enregistré plus de 21 millions de notifications dans plus de 130 pays, pour une couverture de 90% de la population mondiale [52]. Ce système international de pharmacovigilance est géré par le centre de surveillance d'Uppsala en Suède pour l'OMS. Les notifications, dénommées en anglais Individual Case Safety Reports (ICSRs), désignent un événement indésirable survenu lors d'une exposition à un médicament donné suspecté en cause et peuvent être rapportées par des professionnels de santé, des consommateurs ou des laboratoires pharmaceutiques. Les données qui ont été recueillies dans la base de données de VigiBase® sont anonymisées. Le protocole d'étude a été approuvé par le comité d'éthique indépendant de la *Société de pneumologie de langue Française* (CEPRO 2019-041).

## Population d'étude

Nous avons inclus tous les ICSRs enregistrés entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2000 et le 1<sup>er</sup> Décembre 2019 pour des patients âgés de plus de 12 ans lors de la déclaration de l'événement avec au moins une prescription d'anti-IL-5/IL-5R (mepolizumab, benralizumab, reslizumab) ou d'omalizumab définie comme suspecte.

## Définition des cas et non cas

Les cas ont été tous les ICSR désignant des événements cardiovasculaires, étudiés selon la terminologie internationale « Preferred Term » (PT) et « System Organ Class » (SOC) du dictionnaire médical pour la recherche « Medical Dictionary for Regulatory Activities » (MedDRA) ou Standardised MedDRA Queries (SMQs). Pour les analyses statistiques, 14 catégories d'événements cardiovasculaires ont été définies selon la Classification Internationale

des Maladies (10<sup>ème</sup> révision)<sup>3</sup>. Les non cas ont été tous les autres ICSRs retrouvés dans VigiBase® pour cette population au cours de la même période.

### **Définition de l'exposition**

Pour tous les cas et non cas nous avons identifié deux groupes de patients en utilisant le système de classification pharmaceutique Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) : d'une part les patients exposés à un anti-IL-5/IL-5R, et d'autre part les patients exposés à l'omalizumab. Les notifications contenant des médicaments des deux groupes ont été exclues. Le groupe omalizumab a été désigné comme la catégorie de référence car le profil de sécurité cardiovasculaire de cette biothérapie a été longuement étudié dans cette même population d'asthmatiques sévères.

### **Analyses de données**

Deux analyses descriptives ont été réalisées pour comparer les caractéristiques des notifications entre le groupe anti-IL-5/IL-5R et le groupe omalizumab, d'une part sur la population totale incluse et d'autre part sur les cas d'hypertension. La qualité et l'exhaustivité d'un ICSR ont été mesurées par le score de complétude VigiGrade®[53]. Un test de Wilcoxon a servi à comparer le score de complétude entre les notifications émises par les professionnels de santé et les autres.

Pour les analyses du risque de rapporter un événement cardiovasculaire lors d'une exposition à un anti-IL-5/IL-5R, nous avons calculé une estimation des « reporting odds ratio » (ROR) avec leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%) en utilisant un modèle de régression logistique multivarié. Le ROR est la probabilité de déclarer un événement avec le médicament à l'étude comparé à la probabilité de déclarer le même événement avec le médicament de la catégorie de référence. Un minimum de 10 cas pour chaque catégorie d'événement cardiovasculaire était nécessaire pour l'analyse statistique.

---

<sup>3</sup> Les événements artériels thrombo-emboliques, les troubles de la conduction cardiaque (désignés plus tard par les troubles de la conduction), les décès ou chocs cardiogéniques, les arythmies supra ventriculaires, les pathologies valvulaires cardiaques, les arythmies ventriculaires, les événements hémorragiques du système nerveux central (SNC), les événements ischémiques du SNC, les cas d'insuffisance cardiaque, l'hypertension et ses complications viscérales (désignées plus tard par hypertension), les infarctus du myocarde, les péricardites, les allongements du QT/torsades de pointes et les événements thrombo-emboliques veineux.

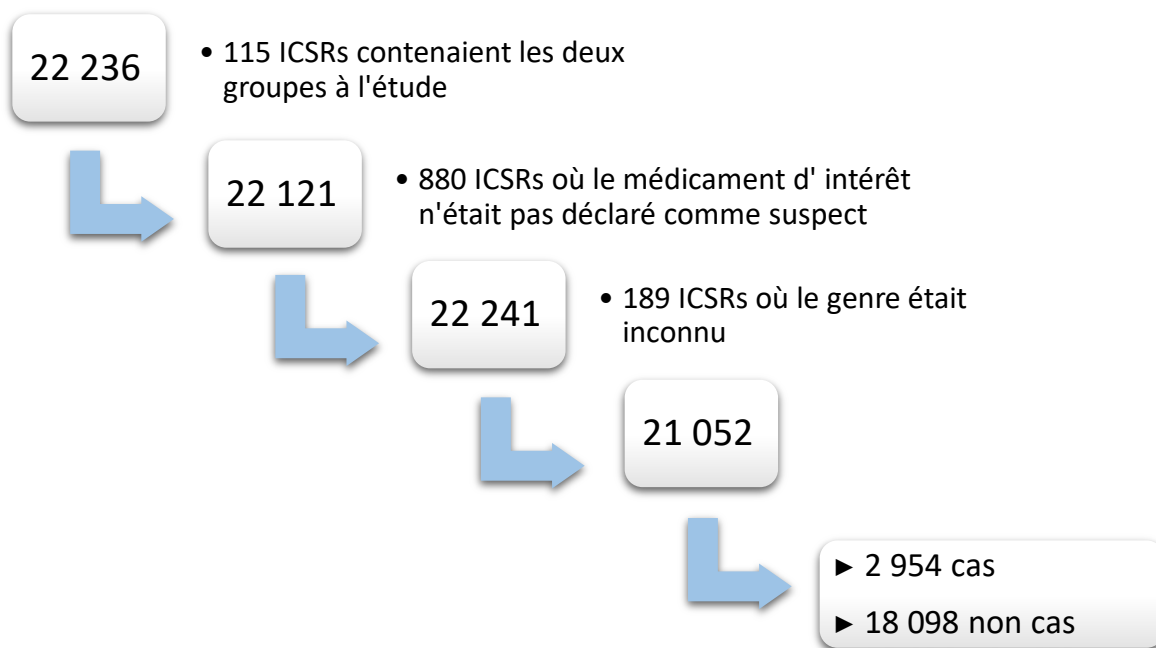
Le critère de jugement principal a été défini par les RORs des événements cardiovasculaires des 3 anti-IL-5/IL-5R versus l'omalizumab. Pour contrôler les potentiels facteurs de confusion, l'analyse a été ajustée sur les variables suivantes : le genre, l'âge, le notificateur « profession de santé », le pays de notification USA, et le nombre d'autres médicaments. Plusieurs analyses secondaires de sensibilité ont été effectuées pour évaluer la force de notre étude : une analyse sur chaque anti-IL-5/IL-5R pris séparément, une analyse sur les notifications enregistrées à partir de 2016, une analyse sur les notifications rapportées lors des 4 premières années de commercialisation (i.e de 2005 à 2008 inclus pour l'omalizumab versus de 2016 à 2019 inclus pour les anti-IL-5/IL-5R), une analyse sur les notifications rapportées par les professionnels de santé, et une analyse sur les notifications ne comprenant pas de corticothérapie orale. Les analyses statistiques ont été menées en utilisant le logiciel SAS®, version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

## Résultats

---

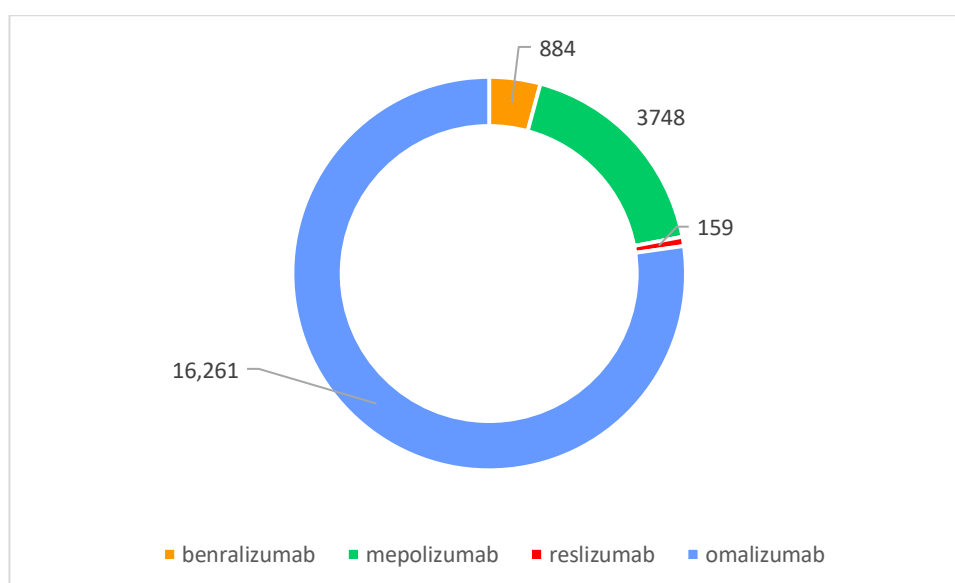
### Répartition de la population d'étude

Nous avons recueilli une totalité de 22 236 ICSRs correspondant à notre population d'étude. Parmi celles-ci, 115 notifications ont été exclues car elles comprenaient à la fois un anti-IL-5/IL-5R et le médicament du groupe de référence l'omalizumab. Nous avons également exclu 880 notifications car le médicament du groupe à l'étude ou du groupe de référence n'était pas déclaré comme le médicament suspect de l'événement rapporté. Enfin, 189 notifications n'ont pas été analysées car le genre n'était pas renseigné sur l'ICSR. Dans les 21 052 ICSRs retenus pour les analyses statistiques, le nombre de cas avec au moins un événement cardiovasculaire était de 2 954 et le nombre de non cas de 18 098. Le diagramme de flux correspondant a été représenté dans la figure 1.



**Figure 1. Diagramme de flux de la population d'étude en nombre d'ICSRs**

Parmi les 21 052 ICSRs analysés, nous avons dénombré 16 261 (77,24%) notifications déclarant l'omalizumab comme médicament suspect de l'événement rapporté. Dans le second groupe, 3 726 (17,7%) notifications concernaient le mepolizumab, 884 (4,2%) le benralizumab et 159 (0,76%) le reslizumab. Un petit nombre de notifications intéressait le mepolizumab et un autre anti-IL-5/IL-5R (20 avec le benralizumab et 2 avec le reslizumab). Celles-ci ont été analysées dans le groupe mepolizumab pour l'analyse de sensibilité correspondante. Au total, le nombre d'ICSR du groupe anti IL-5/IL-5R était de 4 791 (22,76%). La répartition des ICSRs par médicament a été schématisée par la figure 2.



**Figure 2. Distribution des ICSRs selon le médicament déclaré suspect de l'événement**

#### **Description de la population<sup>4</sup> (tableau 1)**

La proportion de femme était majoritaire avec 14 525 femmes (69%) dans la population totale, dont 3 208 (67%) dans le groupe anti-IL-5/IL-5R et 11 317 (69,6%) dans le groupe omalizumab. L'âge moyen global était de 49,7 ans, de 55,6 ans chez les patients traités par anti-IL-5/IL-5R et de 47,9 ans chez les patients traités par l'anti-IgE.

Si l'on considère la distribution géographique, la grande majorité des ICSRs était rapportée depuis le continent Américain avec un total de 15 647 (74,3%) notifications dans la

<sup>4</sup> Les valeurs exprimées en pourcentage dans ce paragraphe se rapportent au nombre total du groupe concerné.



population totale, et des proportions similaires dans chaque groupe. Parmi celles-ci, la proportion représentée par les USA correspondait à 53,9% au total, à 50,4% pour le groupe des anti-IL-5/IL-5R et à 54,9% pour le groupe omalizumab. En deuxième position, on retrouvait les notifications émises par les Européens avec 3 948 (18,8%) notifications dont 998 (20,8%) pour le groupe anti-IL-5/IL-5R et 2 950 (18,1%) pour le groupe omalizumab.

En s'intéressant à la répartition géographique des cas d'hypertension (tableau 2 en annexes), on retrouvait que la quasi-totalité des cas ont été signalés aux Amériques (94,9%) mais avec une plus faible proportion représentée par les USA (10,8%).

Selon une distribution chronologique, 15 919 (75,6%) notifications étaient enregistrées dans les 4 dernières années de notre période d'étude, correspondant à 68,6% des ICSRs du groupe omalizumab et la quasi-totalité du groupe anti-IL-5/IL-5R (99,6%). Concernant la période de 2005 à 2008 inclus, recouvrant les premières années de la commercialisation de l'omalizumab, notre étude recensait dans ce groupe 1 268 ICSRs (7,8%).

Les notifications rédigées par un professionnel de santé représentaient 68,8% des ICSRs dans la population totale, 57,6% dans le groupe anti-IL-5/IL-5R et 72% dans le groupe omalizumab.

Le nombre médian de médicaments supplémentaires pris par les patients traités par anti-IL-5/IL-5R était de 0 (intervalle interquartile [0-3]) et de 1 (intervalle interquartile [0-5]) dans le groupe de la catégorie de référence.

Le score de complétude médian des ICSRs était de 0,36 dans le groupe des anti-IL-5/IL-5R et de 0,45 dans le groupe omalizumab. Le score de complétude était significativement différent entre les notifications émises par les professionnels de santé (médiane égale à 0,45) et les autres (médiane égale à 0,38) avec un Wilcoxon Test :  $p < 0.0001$ .

La proportion d'événements graves était de 60,1% dans le groupe des anti-IL-5/IL-5R et de 58,6% dans le groupe de référence.

	Anti-IL5/IL-5R (N= 4 791)	Omalizumab (N= 16 261)	Population totale (N= 21 052)
Genre			
Homme (%)	1 583 (33)	4 944 (30,4)	6 527 (31)
Femme (%)	3208 (67)	11 317 (69,6)	14 525 (69)
Age moyen (déviati on standard) en années	56 (15,1)	47,9 (17,1)	49,7 (17)
Distribution géographique			
Afrique (%)	0	94 (0,6)	94 (0,5)
Amériques (%)	3 548 (74,1)	12 099 (74,4)	15 647 (74,3)
dont Etats-Unis d'Amérique (%)	1 789 (50,4)	6 647 (54,9)	8 436 (53,9)
Asie (%)	131 (2,7)	981 (6,0)	1 112 (5,3)
Europe (%)	998 (20,8)	2 950 (18,1)	3 948 (18,8)
Océanie (%)	114 (2,4)	137 (0,8)	251 (1,2)
Distribution chronologique			
De 2000 à 2004 (%)	0	10 (0)	10 (0)
De 2005 à 2008 (%)	4 (0,1)	1 268 (7,8)	1 272 (6)
De 2009 à 2011 (%)	2 (0)	909 (5,6)	911 (4,3)
De 2012 à 2015 (%)	14 (0,3)	2 926 (18)	2 940 (14)
De 2016 à 2019 (%)	4 771 (99,6)	11 148 (68,6)	15 919 (75,6)
Professionnel de santé (%)	2 759 (57,6)	11 715 (72)	14 474 (68,8)
Nombre médian d'autres médicaments (Q1-Q3)	0 (0-3)	1 (0-5)	1 (0-4)
Score de complétude médian (Q1-Q3)	0,36 (0,31-0,51)	0,45 (0,32-0,6)	0,42 (0,32-0,58)
Événements graves	2 879 (60,1)	9 530 (58,6)	12 409 (58,9)

(Q1-Q3) : Intervalle interquartile

**Tableau 1. Description de la population**

### Résultat du critère de jugement principal

Parmi les 2 954 cas, 434 notifications se rapportaient aux anti-IL-5/IL-5R et 2 520 à l'omalizumab. L'ensemble des données obtenues ont été ajoutées au tableau 3 (en annexes).

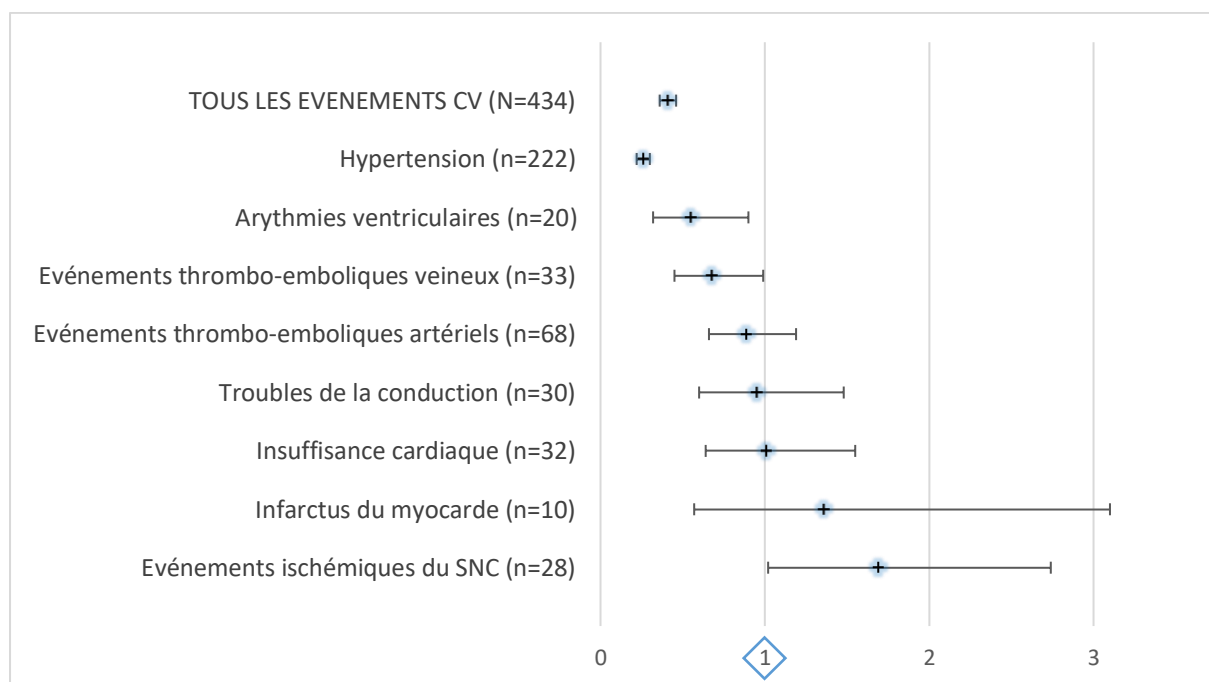
Le risque de déclarer des événements cardiovasculaires lors d'une exposition aux anti-IL-5/IL-5R était significativement inférieur par rapport à l'omalizumab (ROR 0,41 ; IC 95% 0,36-0,46).

Les cas d'hypertension (ROR 0,26 ; IC 95% 0,22-0,3), d'arythmies ventriculaires (ROR 0,55 ; IC 95% 0,32-0,9) et d'événements thrombo-emboliques veineux (ROR 0,68 ; IC 95% 0,45-0,99) étaient significativement moins rapportés dans le groupe anti-IL-5/IL-5R comparé au groupe de référence.

En revanche, le risque de déclarer des événements ischémiques du SNC était significativement plus élevé pour les anti-IL-5/IL-5R versus omalizumab (ROR 1,69 ; IC 95% 1,02-2,74).

Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes dans le risque de notifier des événements thrombo-emboliques artériels, des troubles de la conduction, des cas d'insuffisance cardiaque, et des infarctus du myocarde. Ces résultats ont été représentés dans la Figure 3.

Enfin, le nombre de cas dans le groupe anti-IL-5/IL-5R était insuffisant pour effectuer les analyses statistiques pour le reste des catégories cardiovasculaires.



CV : Cardiovasculaire. N : nombre de cas dans le groupe anti-IL-5/IL-5R.

**Figure 3. Graphique en forêt montrant les reporting odds ratios avec leur intervalle de confiance à 95% des événements cardiovasculaires des anti-IL-5/IL-5R comparés à l'omalizumab**

## **Analyses de sensibilité**

Pour les événements cardiovasculaires et l'hypertension, les résultats étaient identiques dans les analyses de sensibilité concernant le mepolizumab seul (tableau 4 et figure 4 en annexes), le benralizumab seul (tableau 5 et figure 5 en annexes), avec les déclarations prises à partir de 2016 (tableau 6 et figure 6 en annexes), les notifications émises uniquement par les professionnels de santé (tableau 7 et figure 7 en annexes) et chez les patients sans corticothérapie orale au long cours (tableau 8 et figure 8 en annexes).

Les arythmies ventriculaires et les événements thrombo-emboliques veineux étaient aussi moins rapportés lors d'une exposition aux anti-IL-5/IL-5R comparativement à l'omalizumab dans l'analyse des déclarations émises par des professionnels de santé. Pour les événements thrombo-emboliques veineux, ce résultat était également confirmé dans l'analyse des patients sans corticothérapie orale.

L'augmentation du risque de déclarer des événements ischémiques du SNC sous anti-IL-5/IL-5R comparativement à l'omalizumab était retrouvé dans les analyses du mepolizumab seul et des notifications à partir de 2016, mais pas dans les analyses concernant les cas émis par les professionnels de santé (ROR 1,27 ; IC 95% 0,68-2,29) ni chez les patients sans corticothérapie orale (ROR 1,40 ; IC 95% 0,74-2,58).

Concernant l'analyse de comparaison entre les 4 premières années de commercialisation du médicament de chaque groupe, le nombre de cas total était de 72 dans le groupe de référence et de 429 dans le groupe anti-IL-5/IL-5R. Dans cette analyse, aucune différence n'a été mise en évidence dans le risque de rapporter des événements cardiovasculaires (tableau 9 et figure 9 en annexes).

Le nombre de cas n'était pas suffisant pour une analyse séparée concernant le reslizumab (9 cas).

## Discussion

---

### Résultats clés

Dans notre étude, le risque de déclarer un effet indésirable cardiovasculaire avec les anti-IL-5/IL-5R était significativement réduit de 59% comparativement à l'omalizumab (IC 95% 0,36-0,46). L'intensité de cette disproportionnalité était principalement liée aux notifications des cas d'hypertension qui représentaient plus de la moitié de la totalité des cas. Ce résultat était appuyé par toutes les analyses de sensibilité effectuées sauf par l'analyse de comparaison entre les 4 premières années de commercialisation où la faible quantité d'ICSRs dans le groupe omalizumab exprimait un manque de puissance.

Si l'on considère tous les effets indésirables sans catégorisation, la dernière revue de la littérature réalisée dans le cadre des recommandations de l'EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) rassemblant les données depuis les bases de PubMed, Embase et de la bibliothèque Cochrane, retrouvait un risque relatif (RR) de survenue d'effets indésirables tout venant liés au traitement significativement supérieur pour le mepolizumab versus placebo avec un degré élevé de certitude. Les valeurs des RRs n'étaient pas significatives pour le benralizumab et le reslizumab [54]. En revanche, sur la base des données de la bibliothèque Cochrane, il n'y avait pas de différence dans le nombre d'effets indésirables graves entre anti-IL-5/IL-5R et placebo, voire même une diminution de ce nombre en faveur du mepolizumab, peut être en rapport avec une diminution des événements liés à l'asthme sévère [55]. Dans cette revue, aucune analyse du risque cardiovasculaire n'a été réalisée

Pour le mepolizumab, le risque cardiovasculaire a été ajouté par la HAS aux risques potentiels suivis dans le plan de gestion des risques européens suite à un déséquilibre observé dans le nombre de patients avec au moins un événement cardiaque grave dans l'étude DREAM [30]. On y retrouvait 8 événements dans le groupe mepolizumab, pour la plupart de nature ischémique cardiaque, versus 1 dans le groupe placebo<sup>5</sup>. Un seul patient, faisant partie du groupe mepolizumab 750 mg IV, n'avait pas de facteurs de risque cardiovasculaire. Dans notre

---

<sup>5</sup> Dans le groupe mepolizumab 75mg : 1 cas d'ischémie du myocarde, 1 cas d'infarctus du myocarde aigu et 1 cas de thrombose des artères coronaires. Dans le groupe mepolizumab 250mg : 1 cas d'insuffisance artérielle coronaire. Dans le groupe mepolizumab 750 mg : 1 cas d'ischémie du myocarde, 1 cas de fibrillation atriale, 1 cas d'infarctus du myocarde et 1 cas de tachycardie supraventriculaire. Dans le groupe placebo : 1 cas de flutter auriculaire.

étude, nous n'avons pas trouvé de différence dans le risque de notifier des événements ischémiques cardiaques entre le groupe anti-IL-5/IL-5R et le groupe omalizumab mais la faible proportion de cas dans cette catégorie (n=10) ne peut pas l'exclure formellement. Pour l'analyse concernant le mepolizumab seul, le nombre de notifications était insuffisant pour l'analyse statistique de cet événement.

Pour les événements cardiovasculaires dans leur ensemble, et pour les cas d'hypertension, les valeurs des RORs de notre étude étaient très inférieures à 1, en faveur d'une franche diminution du risque de rapporter ces événements lors d'une exposition aux anti-IL-5/IL-5R comparativement à l'omalizumab. A l'inverse, celles-ci ne peuvent pas être interprétées comme des signaux pour l'omalizumab. En effet, une étude de disproportionnalité centrée sur l'omalizumab ferait rediscuter le choix de la catégorie de référence qui ne serait probablement pas des anti-IL-5/IL-5R, trop récents et moins connus. La même question se pose à un degré moindre pour les cas d'arythmies ventriculaires et d'événements thrombo-emboliques veineux. Dans la méta-analyse sur le profil de sécurité cardiovasculaire de l'omalizumab *d'Iribarren et al.*, il n'était pas retrouvé d'augmentation du risque cardiovasculaire versus placebo mais la faible quantité de cas ne pouvait pas exclure une différence avec le groupe contrôle [27]. Dans l'étude de pharmacovigilance de *Sousa et al.*, 10 cas d'hypertension et 2 cas de thromboses veineuses étaient retrouvés sur 134 notifications pour l'omalizumab entre 2006 et 2018 [56]. De plus, quelques cas cliniques thrombo-embolique veineux sous omalizumab ont été rapportés dans la littérature et des études complémentaires sont nécessaires [57] [58].

Les événements ischémiques du SNC représentaient la seule catégorie d'événements cardiovasculaire où les cas étaient plus notifiés avec les anti-IL-5/IL-5R qu'avec l'omalizumab. Plusieurs points pondèrent ce résultat. Ce signal était faible avec un intervalle de confiance très proche de 1 (ROR 1,69 ; IC 95% 1,02-2,74). De plus, les analyses de sensibilité étaient discordantes pour cet événement, montrant l'absence de différence entre les deux groupes, dans l'analyse des notifications émises par les professionnels de santé et dans l'analyse sans corticothérapie orale. Un meilleur score de complétude dans les ICSRs émises par les professionnels de santé et le risque cardiovasculaire inhérent à la corticothérapie soulignent l'importance de prendre en compte cette divergence de résultat.

## **Forces de l'étude**

A ce jour, il s'agit de la première étude en condition de vie réelle s'intéressant aux effets cardiovasculaires des anti-IL-5/IL-5R d'après un registre mondial. La force du schéma de cette étude de pharmacovigilance est de pouvoir générer le plus précocement possible une alerte concernant des effets rares, inconnus ou sous-estimés des essais cliniques. De plus, l'analyse des effets secondaires dans les essais cliniques est discutable car elle n'est pas définie comme le critère de jugement principal.

Les études cas/non cas sont utilisées pour mettre en évidence une augmentation de la notification de cas pour le médicament d'intérêt par rapport à d'autres médicaments, ainsi dénommé « signal de disproportionnalité ». Plus la valeur du ROR est supérieure à 1, plus le signal est fort [59].

Pour limiter le biais d'indication où un signal refléterait un risque associé à l'asthme sévère et non aux médicaments étudiés, nous avons choisi l'omalizumab comme catégorie de référence qui dans ses indications était la molécule la plus proche des anti-IL-5/IL-5R.

## **Population, limites et biais**

Dans cette étude de disproportionnalité, notre population était essentiellement féminine et d'une cinquantaine d'années, ce qui correspond aux données épidémiologiques sur l'asthme sévère [4],[60].

Les cas de la population totale étaient majoritairement rapportés depuis le continent américain (74,3%), avec une prédominance de la population états-unienne (53,9%). Cette prépondérance américaine était encore plus marquée dans les ICSRs des cas d'hypertension (94,9%) mais avec une franche diminution de la proportion représentée par les USA (10,8%). Cela nous amène à nous interroger sur l'existence d'une population américaine hors USA qui présenterait un risque indépendant non identifié d'hypertension, à l'origine d'un biais de confusion. De plus cette population aurait reçu préférentiellement l'omalizumab, peut être plus accessible que les dernières biothérapies, d'où une valeur du ROR sous anti-IL-5/IL-5R comparé à l'omalizumab très inférieure à 1.

La majorité des notifications étaient enregistrées dans la période à partir de 2016, même pour l'omalizumab. Un effet de notoriété pour cette molécule pourrait en parti être responsable

du déséquilibre de cette répartition, avec une sur-déclaration suite aux publications concernant le profil de sécurité cardiovasculaire de ce médicament commercialisé depuis le début des années 2000 [13], [25].

Comme il est courant dans les études de pharmacovigilance, les ICSRs concernant des effets indésirables graves étaient le plus rapportés dans notre étude [59]. Cette distribution s'accorde au contexte de notre étude recherchant des événements cardiovasculaires.

Notre étude repose sur une base de données déclarative. Le score de complétude VigiGrade® a été élaboré pour juger de l'exhaustivité d'un ICSR dans VigiBase®. Il s'agit d'un score calculé en attribuant des pénalités selon la disponibilité des informations et leur pertinence clinique avec un score maximum de 1. On considère qu'une notification est bien documentée lorsque ce score est supérieur à 0,8, ce qui représentait en 2014 seulement 13% de l'ensemble des notifications de la base de donnée, avec une valeur médiane de 0,41 [53]. Dans notre étude, le score de complétude du groupe anti-IL-5/IL-5R avait une médiane inférieure (0,36) à la médiane du groupe omalizumab (0,45) ce qui est à l'origine d'un biais d'information. Toutefois, les données manquantes ne concernent généralement pas les informations principales et n'empêchent pas la réalisation de l'analyse de disproportionnalité en elle-même mais peuvent interférer sur les analyses complémentaires et l'ajustement des facteurs de confusion [59].

Par exemple, le nombre d'autres médicaments rapporté dans les ICSRs était bas, avec une médiane égale à 0 dans le groupe anti-IL-5/IL-5R et un premier quartile égal à 0 dans le groupe omalizumab. Notre population d'étude étant une population d'asthmatiques sévères, elle devait très probablement bénéficier au minimum d'un traitement inhalé de corticoïdes avec un deuxième contrôleur, pouvant être associé dans une même spécialité. Il est vraisemblable que cette information manquait dans les notifications.

Par ailleurs, le manque d'information dans les ICSRs n'a pas permis à notre étude de prendre en compte les facteurs de risques cardiovasculaires principaux tels que par le tabagisme, le diabète, l'obésité et la dyslipidémie dans les variables d'ajustement, à l'origine d'un potentiel biais de confusion non évaluable.

La proportion élevée d'ICSRs déclarés par les professionnels de santé renforce la qualité de cette étude avec une solidité de la catégorie de référence choisie (72% des notifications enregistrées pour l'omalizumab étaient émises par les professionnels).



Dans ce type d'étude, la sous notification des effets indésirables médicamenteux est une limite à l'interprétation des résultats. Cette limite est intrinsèque au système de pharmacovigilance qui a pour objectif d'alerter sur la présence d'un risque sans atteindre l'exhaustivité des effets indésirables [61].

### **Corrélations physiopathologiques**

L'usage de corticostéroïdes, bien connu comme responsables d'une augmentation du risque cardiovasculaire, était le principal facteur de confusion identifié a priori de notre étude. Nous avons donc effectué une analyse de sensibilité en l'absence de cette thérapie. Celle-ci a appuyé le résultat principal d'une diminution du risque de notifier des événements cardiovasculaires, notamment d'hypertension, lors d'une exposition aux anti-IL-5/IL-5R par rapport à l'omalizumab. Dans les études cliniques pré commercialisation, ces deux classes thérapeutiques réduisaient d'environ 50% le recours à la corticothérapie, donc il y avait probablement peu de différence sur ce paramètre entre les deux groupes [11] [34] [43]. En revanche, cette analyse se basait sur l'ordonnance déclarée au moment de la notification mais ne permet pas d'exclure que les patients du groupe omalizumab aient été plus exposés à une corticothérapie orale au long cours.

Un lien plus direct entre l'asthme persistant et les maladies cardiovasculaires a également été suggéré. Les cellules immunes de l'inflammation, notamment les mastocytes, participent aux mécanismes d'artériosclérose et de thromboses veineuses [62]. De plus, un taux élevé d'IgE circulantes présent dans l'asthme allergique est associé à un état pro-coagulant en activant la voie extrinsèque de la coagulation. En revanche, l'anti IgE omalizumab qui diminue biologiquement les taux de D-Dimères, ce qui est le reflet d'une réduction de l'inflammation, n'entraîne pas de diminution du risque thromboembolique veineux [57].

Les éosinophiles participent à la thrombogénèse et la stabilisation des caillots via une interaction avec les plaquettes [63]. Le syndrome d'hyperéosinophilie se complique fréquemment d'événements thrombotiques artériels ou veineux [64]. En revanche, on retrouve un faible taux d'éosinophiles sanguins chez des patients atteints d'infarctus aigu du myocarde avec une corrélation inverse entre le pourcentage d'éosinophiles sanguins et l'étendue des lésions myocardiques selon le taux de troponine [65]. Cette observation a également été décrite avec les accidents vasculaires cérébraux ischémiques [66]. L'éosinopénie serait une conséquence d'un déclenchement d'apoptose et de dégranulation lors d'un stress aigu. Une

autre explication serait une migration de ces cellules du sang vers les tissus. Ainsi l'éosinopénie ne serait pas en cause dans l'événement ischémique mais pourrait être utilisé comme un biomarqueur prédictif de la sévérité de l'événement [66]. Par ailleurs, les protéines relarguées par les éosinophiles<sup>6</sup> sont impliquées dans la formation des caillots [67]. L'IL-5 participant à la survie des éosinophiles, les anti-IL-5/IL-5R et particulièrement le benralizumab via le mécanisme ADCC pourraient engendrer ce relargage de protéines prothrombotiques. Au total, un lien entre un traitement par anti-IL-5/IL-5R et des événements ischémiques n'est donc pas exclu.

Concernant l'hypertension, on retrouve une participation immunologique avec des taux plus élevés de certaines interleukines pro inflammatoires<sup>7</sup>, cependant différentes de celles principalement impliquées dans l'inflammation bronchique [68], [69]. Par exemple, dans l'étude de *Mirhafez et al.* il n'y avait pas de différence des concentrations sériques d'IL-4 entre les patients hypertendus et les patients du groupe contrôle [68]. Par ailleurs, certains médicaments anti-inflammatoires, comme le mycophénolate mofetil, ont montré une diminution de la tension artérielle chez les patients hypertendus et la question du développement d'anticorps monoclonaux anti cytokines pro-inflammatoire se pose comme nouvelle piste thérapeutique de l'hypertension [69]. En s'intéressant aux immunoglobulines, on retrouve des associations entre une prévalence accrue d'hypertension et une augmentation des taux sanguins d'IgG et d'IgA ou une diminution des taux d'IgM, mais pas d'association avec les taux d'IgE [70].

### **Application des résultats**

Notre étude réalisée d'après VigiBase®, en vie réelle, s'approche au maximum de la pratique médicale courante, en s'affranchissant des biais de sélection habituels des études cliniques tel que l'exclusion des patients présentant un âge avancé et des comorbidités.

Notre étude a permis de dresser un bilan à jour de la surveillance du risque cardiovasculaire des anti-IL-5/IL-5R sur une population mondiale et sur une longue durée d'étude depuis leur commercialisation.

---

<sup>6</sup> notamment « major basic protein » (MBP), « eosinophil peroxidase » (EPOX), « eosinophil cationic protein » (ECP), et « eosinophil-derived neurotoxin » (EDN)

<sup>7</sup> IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17, IL-23, TGF $\beta$  et TNF $\alpha$

La stratégie thérapeutique proposée aux asthmatiques sévères impliquant des biothérapies fait l'objet de concertations collégiales où le choix entre l'omalizumab ou un anti-IL-5/IL-5R n'est pas simple [71]. Pour aider à cette décision, notre étude a montré une fréquence moins élevée de rapporter des événements cardiovasculaires avec les anti-IL-5/IL-5R comparativement à l'omalizumab, notamment pour l'hypertension. Un doute est suggéré concernant les événements ischémiques du SNC plus rapportés lors d'une exposition aux anti-IL-5/IL-5R et appelle à des études confirmatoires.

## Conclusion

---

Cette étude de disproportionnalité, d'après la base de données de pharmacovigilance mondiale de l'OMS, n'a pas trouvé de signal évident en faveur d'un risque de notifier plus d'évènements cardiovasculaires lors d'une exposition aux anti-IL-5/IL-5R comparé au médicament de référence l'omalizumab. La balance bénéfice-risque de la mise en place de ces nouvelles biothérapies chez un patient asthmatique sévère présentant des facteurs de risques cardiovasculaires apparaît donc favorable à ce jour. Des études confirmatoires doivent être effectuées pour les évènements ischémiques du SNC dont le signal n'était pas confirmé par les analyses de sensibilités principales. Enfin, il est nécessaire d'approfondir la recherche d'une potentielle augmentation du risque d'hypertension, d'arythmie ventriculaire et d'évènements thrombo-emboliques veineux lors d'un traitement par omalizumab.

## Références

---

- [1] « Asthme », *World Health Organization*. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.
- [2] « Asthme », *Inserm - La science pour la santé*. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/asthme>.
- [3] M.-C. Delmas, C. Fuhrman et pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF, « L'asthme en France : synthèse des données épidémiologiques descriptives ». <https://www.em-consulte.com/rmr/article/244926>.
- [4] P.-P. W. Hekking, R. R. Wener, M. Amelink, A. H. Zwinderman, M. L. Bouvy, et E. H. Bel, « The prevalence of severe refractory asthma », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 135, n° 4, p. 896-902, avr. 2015, doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
- [5] E.D. Bateman, S.S. Hurd, P.J. Barnes, J. Bousquet, J.M. Drazen, J.M. FitzGerald, P. Gibson, K. Ohta, P. O'Byrne, S.E. Pedersen, E. Pizzichini, S.D. Sullivan, S.E. Wenzel and ..., « Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. », *European Respiratory Society*. <https://erj.ersjournals.com/content/51/2/0751387.long>.
- [6] J. M. Foster, V. M. McDonald, M. Guo, et H. K. Reddel, « "I have lost in every facet of my life": the hidden burden of severe asthma », *European Respiratory Journal*, vol. 50, n° 3, sept. 2017, doi: 10.1183/13993003.00765-2017.
- [7] K. F. Chung *et al.*, « International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma », *European Respiratory Journal*, vol. 43, n° 2, p. 343-373, févr. 2014, doi: 10.1183/09031936.00202013.
- [8] F. Holguin *et al.*, « Management of Severe Asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline », *Eur. Respir. J.*, sept. 2019, doi: 10.1183/13993003.00588-2019.
- [9] P. S. Foster *et al.*, « Modeling TH 2 responses and airway inflammation to understand fundamental mechanisms regulating the pathogenesis of asthma », *Immunol. Rev.*, vol. 278, n° 1, p. 20-40, 2017, doi: 10.1111/imr.12549.
- [10] E. Zervas, K. Samitas, A. I. Papaioannou, P. Bakakos, S. Loukides, et M. Gaga, « An algorithmic approach for the treatment of severe uncontrolled asthma », *ERJ Open Res*, vol. 4, n° 1, janv. 2018, doi: 10.1183/23120541.00125-2017.
- [11] « GINA Severe asthma Pocket Guide v2, <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf> ». .
- [12] T. Volmer, T. Effenberger, C. Trautner, et R. Buhl, « Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side-effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature », *Eur. Respir. J.*, vol. 52, n° 4, 2018, doi: 10.1183/13993003.00703-2018.
- [13] C. Iribarren *et al.*, « Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: Results from EXCELS, a prospective cohort study in moderate to severe asthma », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 139, n° 5, p. 1489-1495.e5, mai 2017, doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.038.
- [14] L. Guilleminault et A. Didier, « L'asthme sévère à l'ère des biothérapies / Severe asthma revisited by biologic therapies emergencies », *La Presse Médicale*, vol. 2019 Mar;48(3 Pt 1):310-321, mars 2019, doi: 10.1016/j.lpm.2019.03.001.
- [15] L. A. Beck, G. V. Marcotte, D. MacGlashan, A. Togias, et S. Saini, « Omalizumab-induced reductions in mast cell FcεR1 expression and function », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 114, n° 3, p. 527-530, sept. 2004, doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.032.
- [16] « Avis de la commission de la transparence de la HAS du 13/01/2010 pour XOLAIR, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-02/xolair\\_-\\_ct-7237.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-02/xolair_-_ct-7237.pdf) ». .
- [17] « Avis de la commission de la transparence de la HAS du 04/01/2006 pour XOLAIR, <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct032416.pdf> ». .
- [18] N. A. Hanania *et al.*, « Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial », *Ann. Intern. Med.*, vol. 154, n° 9, p. 573-582, 03 2011, doi: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002.

- [19] M. Humbert *et al.*, « Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE », *Allergy*, vol. 60, n° 3, p. 309-316, mars 2005, doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x.
- [20] R. Normansell, S. Walker, S. J. Milan, E. H. Walters, et P. Nair, « Omalizumab for asthma in adults and children », *Cochrane Database Syst Rev*, n° 1, p. CD003559, janv. 2014, doi: 10.1002/14651858.CD003559.pub4.
- [21] G. Brusselle *et al.*, « "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study », *Respir Med*, vol. 103, n° 11, p. 1633-1642, nov. 2009, doi: 10.1016/j.rmed.2009.06.014.
- [22] G. J. Rodrigo, H. Neffen, et J. A. Castro-Rodriguez, « Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review », *Chest*, vol. 139, n° 1, p. 28-35, janv. 2011, doi: 10.1378/chest.10-1194.
- [23] T. Lai *et al.*, « Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis », *Sci Rep*, vol. 5, p. 8191, févr. 2015, doi: 10.1038/srep08191.
- [24] D. L. Baker, G. R. Nakamura, H. B. Lowman, et S. K. Fischer, « Evaluation of IgE Antibodies to Omalizumab (Xolair®) and Their Potential Correlation to Anaphylaxis », *AAPS J*, vol. 18, n° 1, p. 115-123, janv. 2016, doi: 10.1208/s12248-015-9821-x.
- [25] Ayad K Ali, Abraham G Hartzema, « Assessing the association between omalizumab and arteriothrombotic events through spontaneous adverse event reporting. », *J Asthma Allergy*, vol. 2012;5:1-9, doi: 10.2147/JAA.S29811.
- [26] A. Long *et al.*, « Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 134, n° 3, p. 560-567.e4, sept. 2014, doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.007.
- [27] Carlos Iribarren, Kenneth J Rothman, Mary S Bradley, Gillis Carrigan, Mark D Eisner, Hubert Chen, « Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: Pooled analysis of patient-level data from 25 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials », *J Allergy Clin Immunol*, vol. 2017 May;139(5):1678-1680, doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.953.
- [28] P. Mitchell et R. Leigh, « A drug safety review of treating eosinophilic asthma with monoclonal antibodies », *Expert Opinion on Drug Safety*, vol. 0, n° 0, p. 1-10, oct. 2019, doi: 10.1080/14740338.2019.1675634.
- [29] « Mepolizumab: 240563, anti-IL-5 monoclonal antibody - GlaxoSmithKline, anti-interleukin-5 monoclonal antibody - GlaxoSmithKline, SB 240563 », *Drugs R D*, vol. 9, n° 2, p. 125-130, 2008, doi: 10.2165/00126839-200809020-00006.
- [30] « Avis de la commission de la transparence de la HAS du 21/09/2016 pour NUCALA ». [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).
- [31] I. D. Pavord *et al.*, « Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial », *Lancet*, vol. 380, n° 9842, p. 651-659, août 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
- [32] H. G. Ortega *et al.*, « Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 371, n° 13, p. 1198-1207, sept. 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1403290.
- [33] G. L. Chupp *et al.*, « Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial », *Lancet Respir Med*, vol. 5, n° 5, p. 390-400, 2017, doi: 10.1016/S2213-2600(17)30125-X.
- [34] E. H. Bel *et al.*, « Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 371, n° 13, p. 1189-1197, sept. 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1403291.
- [35] N. Lugogo *et al.*, « Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study », *Clin Ther*, vol. 38, n° 9, p. 2058-2070.e1, sept. 2016, doi: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010.
- [36] S. Khurana *et al.*, « Long-term Safety and Clinical Benefit of Mepolizumab in Patients With the Most Severe Eosinophilic Asthma: The COSMEX Study », *Clin Ther*, vol. 41, n° 10, p. 2041-2056.e5, 2019, doi: 10.1016/j.clinthera.2019.07.007.

- [37] S. Khatri *et al.*, « Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 143, n° 5, p. 1742-1751.e7, 2019, doi: 10.1016/j.jaci.2018.09.033.
- [38] A. Ghazi, A. Trikha, et W. J. Calhoun, « Benralizumab--a humanized mAb to IL-5R $\alpha$  with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity--a novel approach for the treatment of asthma », *Expert Opin Biol Ther*, vol. 12, n° 1, p. 113-118, janv. 2012, doi: 10.1517/14712598.2012.642359.
- [39] M. G. Matera, L. Calzetta, B. Rinaldi, et M. Cazzola, « Pharmacokinetic/pharmacodynamic drug evaluation of benralizumab for the treatment of asthma », *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, vol. 13, n° 9, p. 1007-1013, sept. 2017, doi: 10.1080/17425255.2017.1359253.
- [40] « Avis de la commission de la transparence de la HAS du 05/09/2018 pour FASENRA ». [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).
- [41] E. R. Bleeker *et al.*, « Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$ 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial », *Lancet*, vol. 388, n° 10056, p. 2115-2127, 29 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
- [42] J. M. FitzGerald *et al.*, « Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial », *Lancet*, vol. 388, n° 10056, p. 2128-2141, 29 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
- [43] P. Nair *et al.*, « Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 376, n° 25, p. 2448-2458, 22 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1703501.
- [44] W. W. Busse *et al.*, « Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial », *Lancet Respir Med*, vol. 7, n° 1, p. 46-59, 2019, doi: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5.
- [45] J. M. FitzGerald *et al.*, « Two-Year Integrated Efficacy And Safety Analysis Of Benralizumab In Severe Asthma », *J Asthma Allergy*, vol. 12, p. 401-413, 2019, doi: 10.2147/JAA.S227170.
- [46] « Avis de la commission de la transparence de la HAS du 19/07/2017 pour CINQAERO ». [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15839\\_CINQAERO\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT15839.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15839_CINQAERO_PIC_INS_Avis2_CT15839.pdf).
- [47] L. Bjerner, C. Lemiere, J. Maspero, S. Weiss, J. Zangrilli, et M. Germinaro, « Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study », *Chest*, vol. 150, n° 4, p. 789-798, oct. 2016, doi: 10.1016/j.chest.2016.03.032.
- [48] M. Castro *et al.*, « Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials », *Lancet Respir Med*, vol. 3, n° 5, p. 355-366, mai 2015, doi: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
- [49] J. Corren, S. Weinstein, L. Janka, J. Zangrilli, et M. Garin, « Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts », *Chest*, vol. 150, n° 4, p. 799-810, oct. 2016, doi: 10.1016/j.chest.2016.03.018.
- [50] J. Máspero, « Reslizumab in the treatment of inadequately controlled asthma in adults and adolescents with elevated blood eosinophils: clinical trial evidence and future prospects », *Ther Adv Respir Dis*, vol. 11, n° 8, p. 311-325, août 2017, doi: 10.1177/1753465817717134.
- [51] K. Murphy *et al.*, « Long-term Safety and Efficacy of Reslizumab in Patients with Eosinophilic Asthma », *J Allergy Clin Immunol Pract*, vol. 5, n° 6, p. 1572-1581.e3, déc. 2017, doi: 10.1016/j.jaip.2017.08.024.
- [52] « UMC | VigiBase ». <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>.
- [53] T. Bergvall, G. N. Norén, et M. Lindquist, « vigiGrade: a tool to identify well-documented individual case reports and highlight systematic data quality issues », *Drug Saf*, vol. 37, n° 1, p. 65-77, janv. 2014, doi: 10.1007/s40264-013-0131-x.
- [54] I. Agache *et al.*, « Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma », *Allergy*, vol. 75, n° 5, p. 1023-1042, 2020, doi: 10.1111/all.14221.
- [55] H. A. Farne, A. Wilson, C. Powell, L. Bax, et S. J. Milan, « Anti-IL5 therapies for asthma », *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 9, p. CD010834, 21 2017, doi: 10.1002/14651858.CD010834.pub3.

- [56] J. Sousa, L. Taborda-Barata, et C. Monteiro, « Biological therapy-associated adverse reactions in asthma: analysis of reporting to the Portuguese pharmacovigilance system », *Expert Opin Drug Saf*, vol. 19, n° 1, p. 99-106, janv. 2020, doi: 10.1080/14740338.2020.1686481.
- [57] C.-M. Oblitas, F. Galeano-Valle, L. Vela-De La Cruz, J. Del Toro-Cervera, et P. Demelo-Rodríguez, « Omalizumab as a Provoking Factor for Venous Thromboembolism », *Drug Target Insights*, vol. 13, 2019, doi: 10.1177/1177392819861987.
- [58] S. Narukonda, N. R. Vinod, et M. Joshi, « A Case of Pulmonary Vein Thrombosis Associated With Treatment of Omalizumab », *J Investig Med High Impact Case Rep*, vol. 5, n° 3, sept. 2017, doi: 10.1177/2324709617724176.
- [59] J.-L. Faillie, « Les études cas–non cas : principe, méthodes, biais et interprétations », *Therapies*, vol. 73, n° 3, p. 247-255, mai 2018, doi: 10.1016/j.therap.2017.08.006.
- [60] Janson C, Lisspers K, Ställberg B, et al, « Prevalence, characteristics and management of frequently exacerbating asthma patients: an observational study in Sweden (PACEHR). », *Eur Respir J.*, août 2018, doi: 10.1183/13993003.01927-2017.
- [61] Y. M. Alatawi et R. A. Hansen, « Empirical estimation of under-reporting in the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) », *Expert Opin Drug Saf*, vol. 16, n° 7, p. 761-767, juill. 2017, doi: 10.1080/14740338.2017.1323867.
- [62] E. Spinass *et al.*, « Role of mast cells in atherosclerosis: a classical inflammatory disease », *Int J Immunopathol Pharmacol*, vol. 27, n° 4, p. 517-521, déc. 2014, doi: 10.1177/039463201402700407.
- [63] C. Marx *et al.*, « Eosinophil-platelet interactions promote atherosclerosis and stabilize thrombosis with eosinophil extracellular traps », *Blood*, vol. 134, n° 21, p. 1859-1872, 21 2019, doi: 10.1182/blood.2019000518.
- [64] A. Maino, R. Rossio, M. Cugno, A. V. Marzano, et A. Tedeschi, « Hypereosinophilic syndrome, Churg-Strauss syndrome and parasitic diseases: possible links between eosinophilia and thrombosis », *Curr Vasc Pharmacol*, vol. 10, n° 5, p. 670-675, sept. 2012, doi: 10.2174/157016112801784594.
- [65] P. Jiang, D. Wang, Y. Ren, J. Cai, et B. Chen, « Significance of eosinophil accumulation in the thrombus and decrease in peripheral blood in patients with acute coronary syndrome », *Coron. Artery Dis.*, vol. 26, n° 2, p. 101-106, mars 2015, doi: 10.1097/MCA.000000000000186.
- [66] H.-M. Zhao, W.-Q. Qin, P.-J. Wang, et Z.-M. Wen, « Eosinopenia is a predictive factor for the severity of acute ischemic stroke », *Neural Regen Res*, vol. 14, n° 10, p. 1772-1779, oct. 2019, doi: 10.4103/1673-5374.258411.
- [67] J. Wang, L. Ma, T. Lin, S.-J. Li, L.-L. Chen, et D.-Z. Wang, « The significance of eosinophils in predicting the severity of acute ischemic stroke », *Oncotarget*, vol. 8, n° 61, p. 104238-104246, nov. 2017, doi: 10.18632/oncotarget.22199.
- [68] S. R. Mirhafez *et al.*, « An imbalance in serum concentrations of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in hypertension », *J Am Soc Hypertens*, vol. 8, n° 9, p. 614-623, sept. 2014, doi: 10.1016/j.jash.2014.05.007.
- [69] D. M. Tanase *et al.*, « Arterial Hypertension and Interleukins: Potential Therapeutic Target or Future Diagnostic Marker? », *Int J Hypertens*, vol. 2019, p. 3159283, 2019, doi: 10.1155/2019/3159283.
- [70] X. Wang *et al.*, « Relationship of serum immunoglobulin levels to blood pressure and hypertension in an adult population », *J Hum Hypertens*, vol. 32, n° 3, p. 212-218, 2018, doi: 10.1038/s41371-018-0029-2.
- [71] E. Israel et R. A. Panettieri, « Anti-IgE or Anti-IL5: That Is the Question », *J Allergy Clin Immunol Pract*, vol. 6, n° 3, p. 782-784, juin 2018, doi: 10.1016/j.jaip.2017.10.025.



## Annexes

---

	Cas d'hypertension (N= 2 041)	Population totale (N= 21 052)
<b>Genre</b>		
Homme (%)	854 (41,8)	6 527 (31)
Femme (%)	1 187 (58,2)	14 525 (69)
Age moyen (déviation standard) en années	54,7 (14)	49,7 (17)
<b>Distribution géographique</b>		
Afrique (%)	11 (0,5)	94 (0,5)
Amériques (%)	1 936 (94,9)	15 647 (74,3)
dont Etats-Unis d'Amérique (%)	209 (10,8)	8 436 (53,9)
Asie (%)	14 (0,7)	1 112 (5,3)
Europe (%)	73 (3,6)	3 948 (18,8)
Océanie (%)	7 (0,3)	251 (1,2)
<b>Distribution chronologique</b>		
De 2000 à 2004 (%)	0	10 (0)
De 2005 à 2008 (%)	29 (1,4)	1 272 (6)
De 2009 à 2011 (%)	98 (4,8)	911 (4,3)
De 2012 à 2015 (%)	202 (9,9)	2 940 (14)
De 2016 à 2019 (%)	1 712 (83,9)	15 919 (75,6)
Professionnel de santé (%)	1 362 (66,7)	14 474 (68,8)
Nombre médian d'autres médicaments (Q1-Q3)	4 (1-6)	1 (0-4)
Score de complétude médian (Q1-Q3)	0,43 (0,32-0,52)	0,42 (0,32-0,58)
Evénements graves	1 746 (85,6)	12 409 (58,9)

(Q1-Q3): Intervalle interquartile

**Tableau 2. Description de la population des cas d'hypertension**

	Nombre de cas total	Nombre de cas anti-IL5/IL-5R	Nombre de cas omalizumab	ROR	IC (95%)	p value
<b>TOUS LES EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES</b>	<b>2 954</b>	<b>434</b>	<b>2 520</b>	<b>0,41</b>	<b>0,36-0,46</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Allongements du QT/torsades de pointes	3	1	2	-	-	-
Arythmies supra ventriculaires	11	1	10	-	-	-
<b>Arythmies ventriculaires</b>	<b>126</b>	<b>20</b>	<b>106</b>	<b>0,55</b>	<b>0,32-0,9</b>	<b>0,02</b>
Décès ou chocs cardiogéniques	27	6	21	-	-	-
Evénements hémorragiques du SNC	21	4	17	-	-	-
<b>Evénements ischémiques du SNC</b>	<b>104</b>	<b>28</b>	<b>76</b>	<b>1,69</b>	<b>1,02-2,74</b>	<b>0,04</b>
<b>Evénements thrombo-emboliques veineux</b>	<b>216</b>	<b>33</b>	<b>183</b>	<b>0,68</b>	<b>0,45-0,99</b>	<b>0,05</b>
Evénements thrombo-emboliques artériels	324	68	256	0,89	0,66-1,19	0,44
<b>Hypertension</b>	<b>2 041</b>	<b>222</b>	<b>1 819</b>	<b>0,26</b>	<b>0,22-0,3</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Infarctus du myocarde	32	10	22	1,36	0,57-3,1	0,47
Insuffisance cardiaque	143	32	111	1,01	0,64-1,55	0,98
Pathologies valvulaires cardiaques	28	7	21	-	-	-
Péricardites	30	8	22	-	-	-
Troubles de la conduction	124	30	94	0,95	0,6-1,48	0,82

SNC : Système nerveux central. ROR : Reporting odds ratio. IC : Intervalle de confiance

**Tableau 3. Reporting odds ratios des événements cardiovasculaires lors d'une exposition aux anti-IL-5/IL-5R comparé à l'omalizumab**

	Nombre de cas total	Nombre de cas mepolizumab	Nombre de cas omalizumab	ROR	IC (95%)	p value
<b>TOUS LES EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES</b>	<b>2 898</b>	<b>378</b>	<b>2 520</b>	<b>0,43</b>	<b>0,38-0,49</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Arythmies ventriculaires	124	18	106	0,64	0,37-1,07	0,10
<b>Evénements ischémiques du SNC</b>	<b>99</b>	<b>23</b>	<b>76</b>	<b>1,75</b>	<b>1,03-2,92</b>	<b>0,03</b>
Evénements thrombo-emboliques artériels	310	54	256	0,89	0,64-1,22	0,49
Evénements thrombo-emboliques veineux	210	27	183	0,73	0,47-1,11	0,16
<b>Hypertension</b>	<b>2 021</b>	<b>202</b>	<b>1 819</b>	<b>0,28</b>	<b>0,24-0,33</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Insuffisance cardiaque	140	29	111	1,13	0,71-1,75	0,61
Troubles de la conduction	119	25	94	0,99	0,6-1,59	0,98

SNC : Système nerveux central. ROR : Reporting odds ratio. IC : Intervalle de confiance. Nombre de cas insuffisant pour le calcul du reporting odds ratio des autres catégories cardiovasculaires.

**Tableau 4. Reporting odds ratios des événements cardiovasculaires lors d'une exposition au mepolizumab comparé à l'omalizumab**

	Nombre de cas total	Nombre de cas benralizumab	Nombre de cas omalizumab	ROR	IC (95%)	p value
<b>TOUS LES EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES</b>	<b>2 568</b>	<b>48</b>	<b>2 520</b>	<b>0,28</b>	<b>0,2-0,37</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Hypertension</b>	<b>1 835</b>	<b>16</b>	<b>1 819</b>	<b>0,13</b>	<b>0,07-0,21</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Evénements thrombo-emboliques artériels	269	13	256	0,89	0,47-1,52	0,69

ROR : Reporting odds ratio. IC : Intervalle de confiance. Nombre de cas insuffisant pour le calcul du reporting odds ratio des autres catégories cardiovasculaires.

**Tableau 5. Reporting odds ratios des événements cardiovasculaires lors d'une exposition au benralizumab comparé à l'omalizumab**

	Nombre de cas total	Nombre de cas anti-IL-5/IL-5R	Nombre de cas omalizumab	ROR	IC (95%)	p value
<b>TOUS LES EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES</b>	<b>2 298</b>	<b>429</b>	<b>1 869</b>	<b>0,41</b>	<b>0,36-0,46</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Arythmies ventriculaires	87	20	67	0,60	0,33-1,02	0,06
Evénements ischémiques du SNC	64	28	36	2,19	1,23-3,91	0,008
Evénements thrombo-emboliques artériels	205	67	138	1,15	0,81-1,61	0,43
Evénements thrombo-emboliques veineux	134	32	102	0,75	0,47-1,16	0,20
<b>Hypertension</b>	<b>1 712</b>	<b>222</b>	<b>1 490</b>	<b>0,26</b>	<b>0,22-0,30</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Infarctus du myocarde	25	10	15	1,31	0,52-3,28	0,56
Insuffisance cardiaque	93	29	64	0,95	0,57-1,57	0,83
Troubles de la conduction	90	30	60	0,99	0,60-1,63	0,97

SNC : Système nerveux central. ROR : Reporting odds ratio. IC : Intervalle de confiance. Nombre de cas insuffisant pour le calcul du reporting odds ratio des autres catégories cardiovasculaires.

**Tableau 6. Reporting odds ratios des événements cardiovasculaires lors d'une exposition aux anti-IL-5/IL-5R comparé à l'omalizumab déclarés à partir de 2016**

	Nombre de cas total	Nombre de cas anti-IL-5/IL-5R	Nombre de cas omalizumab	ROR	IC (95%)	p value
<b>TOUS LES EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES</b>	<b>2 090</b>	<b>310</b>	<b>1 780</b>	<b>0,47</b>	<b>0,41-0,54</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Arythmies ventriculaires</b>	<b>101</b>	<b>12</b>	<b>89</b>	<b>0,45</b>	<b>0,23-0,81</b>	<b>0,01</b>
Evénements ischémiques du SNC	82	16	66	1,27	0,68-2,29	0,43
Evénements thrombo-emboliques artériels	257	44	213	0,76	0,53-1,07	0,12
<b>Evénements thrombo-emboliques veineux</b>	<b>180</b>	<b>23</b>	<b>157</b>	<b>0,61</b>	<b>0,37-0,95</b>	<b>0,03</b>
<b>Hypertension</b>	<b>1 362</b>	<b>176</b>	<b>1 186</b>	<b>0,35</b>	<b>0,30-0,42</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Infarctus du myocarde	28	6	22	0,82	0,28-2,08	0,69
Insuffisance cardiaque	119	26	93	1,04	0,63-1,66	0,89
Troubles de la conduction	94	16	78	0,65	0,35-1,13	0,14

SNC : Système nerveux central. ROR : Reporting odds ratio. IC : Intervalle de confiance. Nombre de cas insuffisant pour le calcul du reporting odds ratio des autres catégories cardiovasculaires.

**Tableau 7. Reporting odds ratios des événements cardiovasculaires lors d'une exposition aux anti-IL-5/IL-5R comparé à l'omalizumab déclarés par les professionnels de santé**

	Nombre de cas total	Nombre de cas anti-IL-5/IL-5R	Nombre de cas omalizumab	ROR	IC (95%)	p value
<b>TOUS LES EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES</b>	<b>1 657</b>	<b>301</b>	<b>1 356</b>	<b>0,53</b>	<b>0,45-0,61</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Arythmies ventriculaires	84	16	68	0,66	0,36-1,17	0,17
Evénements ischémiques du SNC	66	17	49	1,4	0,74-2,58	0,29
Evénements thrombo-emboliques artériels	210	49	161	0,96	0,67-1,37	0,84
<b>Evénements thrombo-emboliques veineux</b>	<b>129</b>	<b>21</b>	<b>108</b>	<b>0,59</b>	<b>0,35-0,95</b>	<b>0,04</b>
<b>Hypertension</b>	<b>1 051</b>	<b>160</b>	<b>891</b>	<b>0,39</b>	<b>0,32-0,47</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Insuffisance cardiaque	84	19	65	1,0	0,55-1,75	0,99
Troubles de la conduction	67	16	51	0,78	0,42-1,37	0,46

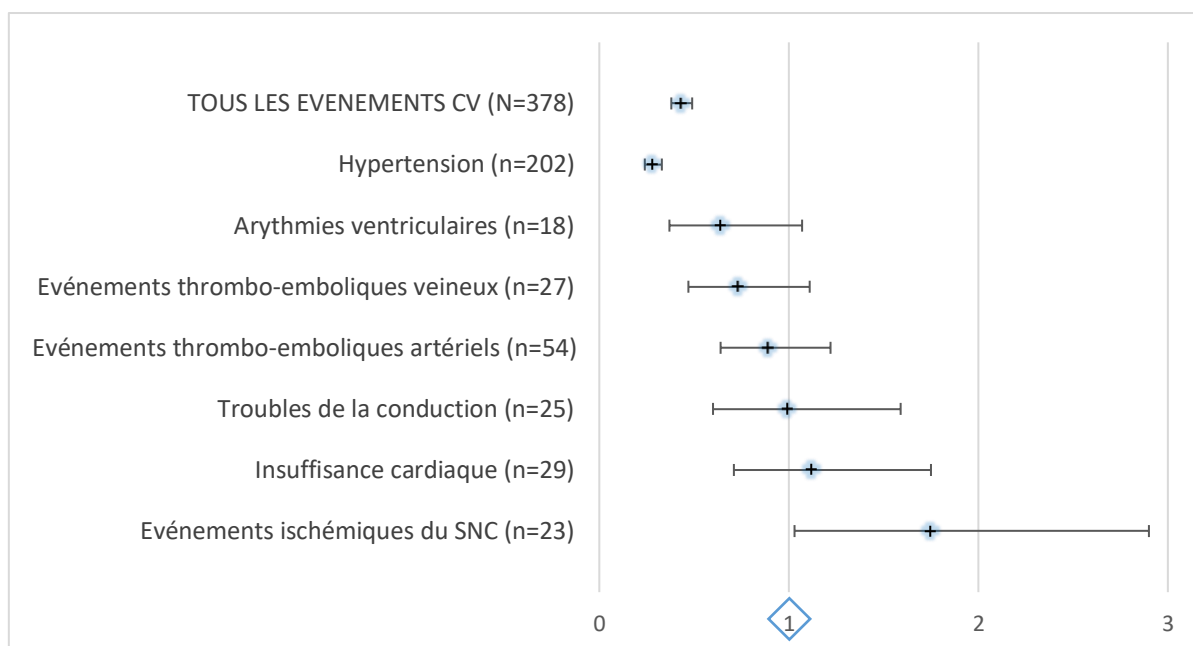
SNC : Système nerveux central. ROR : Reporting odds ratio. IC : Intervalle de confiance. Nombre de cas insuffisant pour le calcul du reporting odds ratio des autres catégories cardiovasculaires.

**Tableau 8. Reporting odds ratios des événements cardiovasculaires lors d'une exposition aux anti-IL-5/IL-5R comparé à l'omalizumab en l'absence de corticothérapie orale**

	Nombre de cas total	Nombre de cas anti-IL-5/IL-5R (2016-2019)	Nombre de cas omalizumab (2005-2008)	ROR	IC (95%)	p value
<b>TOUS LES EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES</b>	501	429	72	0,96	0,71-1,31	0,79
Arythmies ventriculaires	26	20	6	0,37	0,13-1,21	0,08
Evénements ischémiques du SNC	35	28	7	1,02	0,39-2,97	0,97
Evénements thrombo-emboliques artériels	78	67	11	1,06	0,52-2,33	0,87
Evénements thrombo-emboliques veineux	44	32	12	0,53	0,23-1,25	0,13
Hypertension	251	222	29	1,24	0,8-1,98	0,36
Insuffisance cardiaque	35	29	6	0,37	0,13-1,21	0,09
Troubles de la conduction	35	30	5	0,59	0,22-1,95	0,35

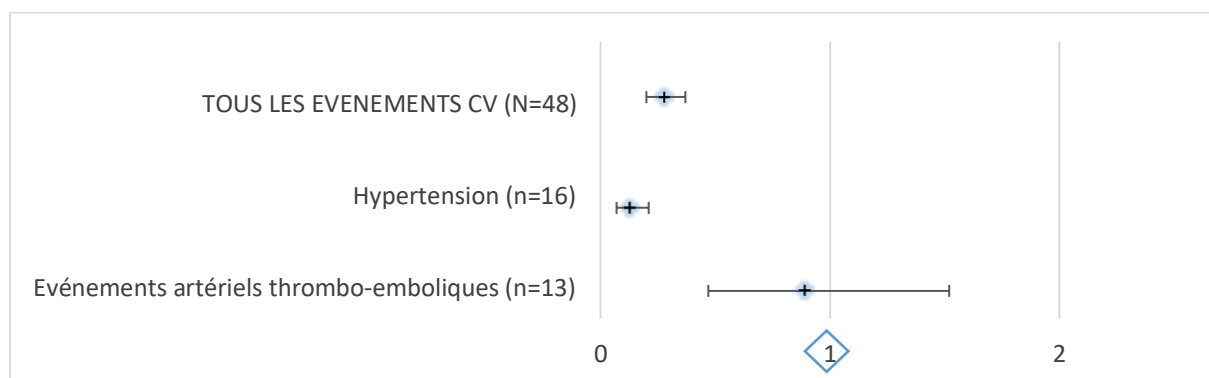
SNC : Système nerveux central. ROR : Reporting odds ratio. IC : Intervalle de confiance. Nombre de cas insuffisant pour le calcul du reporting odds ratio des autres catégories cardiovasculaires.

**Tableau 9. Reporting odds ratios des événements cardiovasculaires lors d'une exposition aux anti-IL-5/IL-5R déclarés entre 2016 et 2019 inclus comparé à l'omalizumab entre 2005 et 2008 inclus**



CV : Cardiovasculaire. N : nombre de cas dans le groupe mepolizumab.

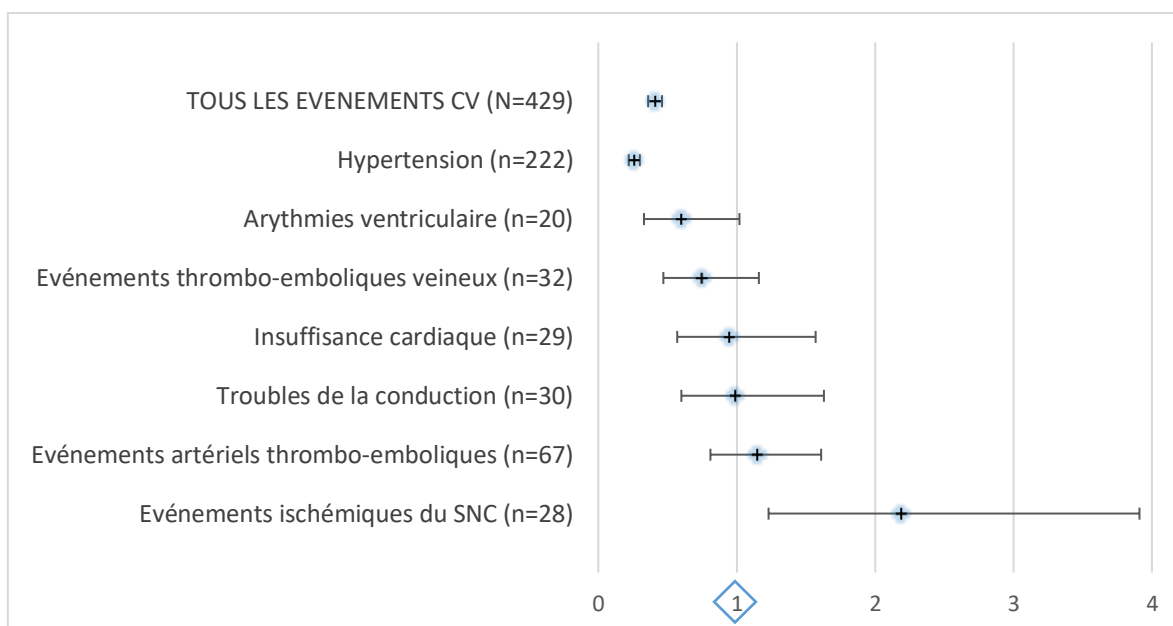
**Figure 4. Graphique en forêt montrant les reporting odds ratios avec leur intervalle de confiance à 95% des événements cardiovasculaires du mepolizumab comparés à l'omalizumab**



CV : Cardiovasculaire. N : nombre de cas dans le groupe mepolizumab.

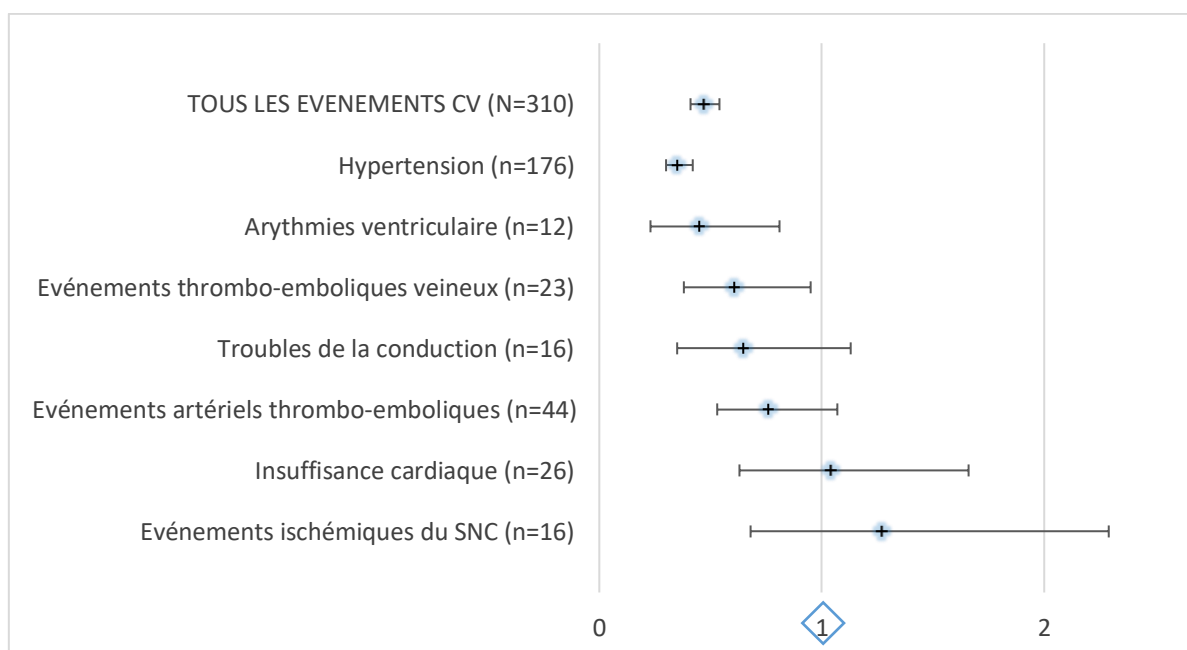
**Figure 5. Graphique en forêt montrant les reporting odds ratios avec leur intervalle de confiance à 95% des événements cardiovasculaires du benralizumab comparés à l'omalizumab**





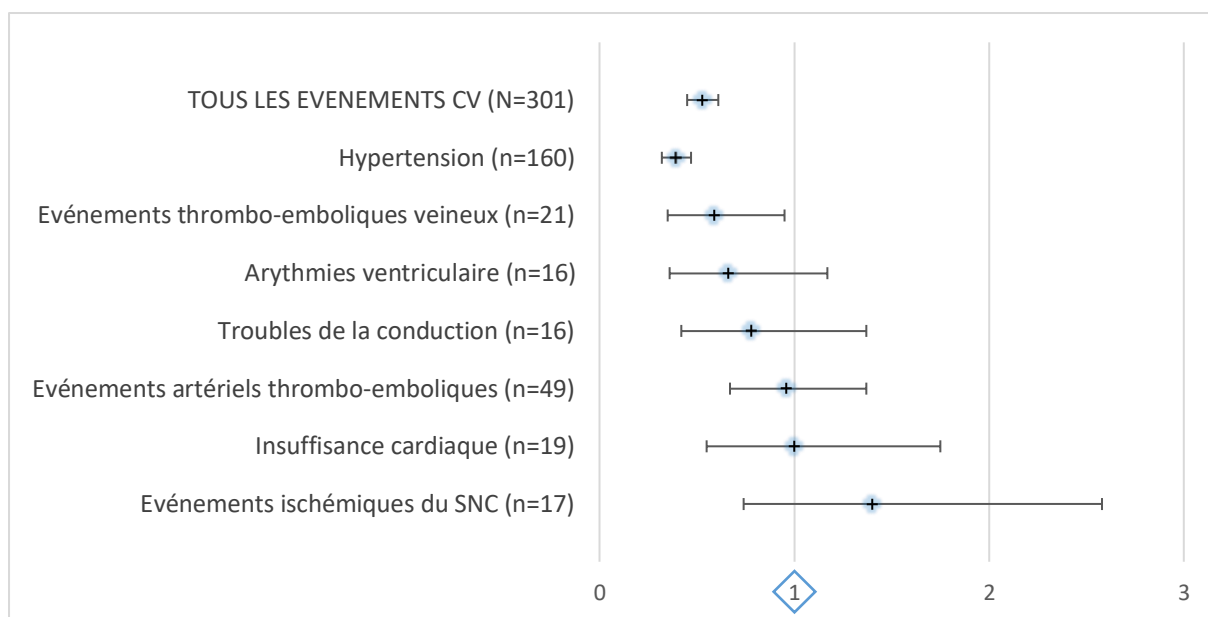
CV : Cardiovasculaire. N : nombre de cas dans le groupe anti-IL-5/IL-5R.

**Figure 6. Graphique en forêt montrant les reporting odds ratios avec leur intervalle de confiance à 95% des événements cardiovasculaires des anti-IL-5/IL-5R comparés à l'omalizumab déclarés à partir de 2016**



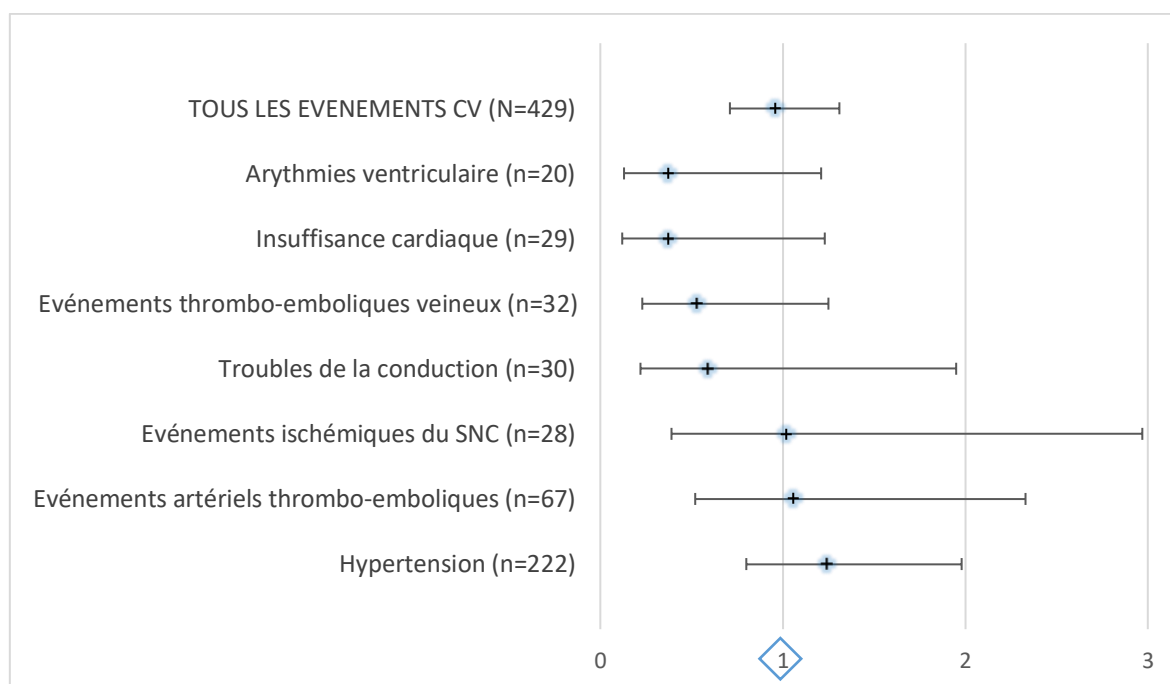
CV : Cardiovasculaire. N : nombre de cas dans le groupe anti-IL-5/IL-5R.

**Figure 7. Graphique en forêt montrant les reporting odds ratios avec leur intervalle de confiance à 95% des événements cardiovasculaires des anti-IL-5/IL-5R comparés à l'omalizumab déclarés par les professionnels de santé**



CV : Cardiovasculaire. N : nombre de cas dans le groupe anti-IL-5/IL-5R.

**Figure 8. Graphique en forêt montrant les reporting odds ratios avec leur intervalle de confiance à 95% des événements cardiovasculaires des anti-IL-5/IL-5R comparés à l'omalizumab en l'absence de corticothérapie orale**



CV : Cardiovasculaire. N : nombre de cas dans le groupe anti-IL-5/IL-5R.

**Figure 9. Graphique en forêt montrant les reporting odds ratios avec leur intervalle de confiance à 95% des événements cardiovasculaires des anti-IL-5/IL-5R déclarés entre 2016 et 2019 inclus comparés à l'omalizumab entre 2005 et 2008 inclus**

## Serment d'Hippocrate

---

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs 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 dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de 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 leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu 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, sans acharnement. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne 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 et méprisé si j'y manque.

**UNIVERSITE DES ANTILLES**  
**FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD**  
**DEMANDE D'IMPRIMATUR**

.

-

**NOM ET PRENOM : QUINTA Jean-Baptiste**

**SUJET DE LA THESE : Les événements cardiovasculaires des biothérapies ciblant l'IL-5 dans l'asthme sévère**

**THESE : MEDECINE Qualification : Médecine Spécialisée (Pneumologie) ANNEE : 2020**

**MOTS CLEFS : Asthme sévère ; Biothérapies ; Mepolizumab ; Benralizumab ; Reslizumab ; Effets indésirables ; Événements cardiovasculaires ; Pharmacovigilance**

---

**ABSTRACT**

**Background:** Over the past few years, drugs targeting IL-5 (DT IL-5) have revolutionized the management of severe eosinophilic asthma. However, little is known about their safety.

**Objectives:** We investigated cardiovascular adverse effects on post marketing safety data of DT IL-5 (mepolizumab, reslizumab, or benralizumab) compared to omalizumab.

**Methods:** We performed a pharmacovigilance study within VigiBase, the World Health Organization's global database, from 2000 to 2019 in patients older than 12 years. We conducted disproportionality analyses (case non-case method) allowing the estimation of reporting odds ratios (RORs) with 95% Confidence Intervals (95% CI) which calculate the odds of cardiovascular events occurring with DT IL-5 compared to omalizumab.

**Results:** We identified 4,791 reports of cardiovascular effects with DT IL-5 and 16,261 with omalizumab. Compared to omalizumab, cardiovascular events including hypertension were less likely to be reported with DT IL-5 (ROR 0.41 95% CI 0.36-0.46 and ROR 0.26; 95% CI 0.22-0.30 respectively). Consistent results were observed when the analysis was restricted to reports generated from health professionals, occurring from 2016 to 2019 or without oral corticosteroids. We have also found a significant increased risk of reporting Central Nervous System (CNS) ischemic events with DT IL-5 compared to omalizumab (ROR 1.69; 95% CI 1.02-2.74) but results were not consistent using sensitivity analysis.

**Conclusion:** Apart from CNS ischemic events for which a long-term study is needed, this real world study found no higher risk of cardiovascular events with DT IL-5 compared to omalizumab.

---

**JURY: Président : M le Professeur Alain DIDIER**

**Directeur : M le Docteur Laurent GUILLEMINAULT**

**Juges : M le Professeur Michel GALINIER**

**M le Docteur François MONTASTRUC**

**Mme le Docteur Elise NOEL-SAVINA**

---