



**HAL**  
open science

# Efficacité et tolérance d'une association de traitements cibles indiqués pour l'asthme et pour les rhumatismes inflammatoires chroniques

Léo Etronnier

► **To cite this version:**

Léo Etronnier. Efficacité et tolérance d'une association de traitements cibles indiqués pour l'asthme et pour les rhumatismes inflammatoires chroniques. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04459171

**HAL Id: dumas-04459171**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04459171v1>

Submitted on 5 Mar 2024

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER – NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Léo ETRONNIER**

Le 18/10/2023

**TITRE**

**EFFICACITE ET TOLERANCE D'UNE ASSOCIATION DE  
TRAITEMENTS CIBLES INDIQUES POUR L'ASTHME ET POUR LES  
RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES**

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jacques MOREL

**JURY**

Président : Monsieur le Professeur Jacques MOREL

1<sup>er</sup> assesseur : Monsieur le Professeur Cédric LUKAS

2<sup>ème</sup> assesseur : Madame le Docteur Claire REMPENAUULT

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2022-2023**  
**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Professeurs Honoraires**

ALBAT Bernard	BRUNEL Michel	HERTAULT Jean	NAVARRO Maurice
ALLIEU Yves	CAMU William	HUMEAU Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JAFFIOL Claude	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	JANBON Charles	PAGES Michel
ASENCIO Gérard	CIURANA Albert-Jean	JANBON François	PEGURET Claude
ASTRUC Jacques	CLOT Jacques	JARRY Daniel	PELISSIER Jacques
AUSSILLOUX Charles	COSTA Pierre	JOURDAN Jacques	PETIT Pierre
AVEROUS Michel	COTTALORDA Jérôme	KLEIN Bernard	POUGET Régis
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LAFFARGUE François	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DEMAILLE Jacques	LALLEMANT Jean Gabriel	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAMARQUE Jean-Louis	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LAPEYRIE Henri	REBOUL Jean
BALMES Jean-Louis	DUBOIS Jean Bernard	LEROUX Jean-Louis	RIEU Daniel
BANSARD Nicole	DUJOLS Pierre	LESBROS Daniel	ROCHEFORT Henri
BILLIARD Michel	DUMAZER Romain	LOPEZ François Michel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BLARD Jean-Marie	ECHENNE Bernard	LORiot Jean	SAINT-AUBERT Bernard
BLAYAC Jean Pierre	FABRE Serge	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER Hélène
BLOTMAN Francis	FREREBEAU Philippe	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BONNEL François	GALIFER René Benoît	MARTY ANE Charles	SEGNARBIEUX François
BOURGEOIS Jean-Marie	GODLEWSKI Guilhem	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BOUSQUET Jean	GRASSET Daniel	MEYNADIER Jean	SERRE Arlette
BRUEL Jean Michel	GUILHOU Jean-Jacques	MICHEL François-Bernard	TOUITOU Isabelle
BUREAU Jean-Paul	GUITER Pierre	MION Charles	VIDAL Jacques
	HEDON berbard	MIRO Luis	VISIÉ Jean Pierre



**Professeurs Emérites**

**Docteurs Emerites**

ARTUS Jean-Claude	JONQUET Olivier	VOISIN Michel	PRAT Dominique
BASTIEN Patrick	LANDAIS Paul	ZANCA Michel	PUJOL Joseph
BLANC François	LARREY Dominique		
BONAFE Alain	LE QUELLEC Alain		
BOULENGER Jean-Philippe	MARES Pierre		
BOURREL Gérard	MAUDELONDE Thierry		
BRINGER Jacques	MAURY Michèle		
CLAUSTRES Mireille	MESSNER Patrick		
COMBE Bernard	MILLAT Bertrand		
DAURES Jean-Pierre	MONNIER Louis		
DAUZAT Michel	MOURAD Georges		
DAVY Jean-Marc	PREFAUT Christian		
DEDET Jean-Pierre	PUJOL Rémy		
DE LA COUSSAYE Jean-Emmanuel	RIBSTEIN Jean		
GROLLEAU RAOUX Robert	SCHVED Jean-François		
GUERRIER Bernard	SULTAN Charles		
GUILLOT Bernard	TOUCHON Jacques		
HERISSON Christian	UZIEL Alain		

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

**PU-PH de classe exceptionnelle**

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et Imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine Interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CANOVAS François	Anatomie
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et Imagerie médicale
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE WAZIERES Benoit	Médecine Interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies Infectieuses ; maladies tropicales
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive

HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine Interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOENIG Michel	Génétique
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies Infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et Imagerie médicale
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
VERNHET Hélène	Radiologie et Imagerie médicale
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

**PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BAGHDADLI Amalia	Pédopsychiatrie ; addictologie
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOURDIN Arnaud	Pneumologie ; addictologie
BOURGIER Céline	Cancérologie; radiothérapie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérard	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUILPAIN Philippe	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et Imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique

LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies Infectieuses ; maladies tropicales
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
MATECKI Stéfan	Physiologie
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, Informatique médicale et technologies de la communication
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
PERNEY Pascal	Médecine Interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROUBILLE François	Cardiologie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
SULTAN Artane	Nutrition
VINCENT Thierry	Immunologie
<b><u>PU-PH de 2ème classe</u></b>	
AYRIGNAC Xavier	Neurologie
BELZEAUX Raoul	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
BERTRAND Martin	Anatomie
BOBBIA Xavier	Médecine d'urgence
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie





COSTALAT Vincent

Radiologie et imagerie médicale



DAIEN Vincent	Ophtalmologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DONNADIEU Hélène	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FRANDON Julien	Radiologie et Imagerie médicale
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GANDET Thomas	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GELUS Anthony	Médecine physique et de réadaptation
GOOREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JEZORSKI Eric	Pédiatrie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LATTUCA Benoît	Cardiologie
LE QUINTREC DONNETTE Morgane	Néphrologie
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MAKINSON Alain	Maladies Infectieuses, Maladies tropicales
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et Imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et Imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, Informatique médicale et technologies de la communication
OUE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Claire	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
STOEBNER Pierre	Dermato-vénérologie
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophthalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

**1<sup>re</sup> classe :**

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

**2<sup>ème</sup> classe :**

CHAZAL Nathalie (Biologie cellulaire)

MOREAUX Jérôme (Sciences biologiques fondamentales et cliniques)

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale**

**1<sup>re</sup> classe :**

AMOUYAL Michel

**PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale**

CLARY Bernard

GARCIA Marc

MILLION Elodie

REBOUL Marie-Catherine

**PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine**

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

DEBIEN Blaise (Médecine d'urgence)

MEUNIER Isabelle (Ophthalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

#### Maitres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

##### MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel

MARTRILLE Laurent Médecine légale et droit de la santé

RICHARD Bruno Médecine palliative

##### MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie Biochimie et biologie moléculaire

BOUDOUSQ Vincent Biophysique et médecine nucléaire

BOULLE Nathalie Biologie cellulaire

CACHEUX-RATABOUL Valère Génétique

CARRIERE Christian Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale Epiémiologie, économie de la santé et prévention

GIANSILY-BLAIZOT Muriel Hématologie ; transfusion

##### MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe

BRET Caroline Hématologie biologique

BROUILLET Sophie Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

CHIRIAC Anca Immunologie

COSSEE Mireille Génétique

FITENI Frédéric Cancérologie ; radiothérapie

GIRARDET-BESSIS Anne Biochimie et biologie moléculaire

HERRERO Astrid Chirurgie viscérale et digestive

LAVIGNE Géraldine Hématologie ; transfusion

LESAGE François-Xavier Médecine et Santé au Travail

MATHIEU Olivier Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
PANTEL Aïx	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
ROUBILLE Camille	Médecine Interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques
THEVENIN-RENECéline	Immunologie

**MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**

BARATEAU Lude	Physiologie
BERGOUGNOUX Anne	Génétique
BOETTO Julien	Neurochirurgie
DESHAYES Emmanuel	Biochimie et médecine nucléaire
DUFLOS Claire	Biostatistiques, Informatique médicale et technologies de la communication
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
ENGELMANN Iika	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOUZI Farès	Physiologie
HERBAUX Charles	Hématologie, transfusion
HUBERLANT Stéphanie	Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale
LEVEQUE Maude	Parasitologie et mycologie
MARIA Alexandre	Médecine Interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
RANISAVELJEVIC Noémie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction; Gynécologie médicale
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

**Maîtres de Conférences des Universités**

**Maîtres de Conférences hors classe**

BECAMEL Carine	Neurosciences
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et Ingénierie appliquée à la santé

**Maîtres de Conférences de classe normale**

CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
HERVE ANDRE Emilie	
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINÉ Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

**Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale**

**MCU-MG de 1<sup>ère</sup> classe**

COSTA David  
OUDE ENGBERINK Agnès

**MCU-MG de 2<sup>ème</sup> classe**

FOLCO-LOGNOS Béatrice  
CARBONNEL François

**Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale**

BADIN Mélanie  
CAMPAGNAC Jérôme  
LOPEZ Antonio  
MINET Mathilde  
PAVAGEAU Sylvain  
SERAYET Philippe

**Praticiens Hospitaliers Universitaires**

CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
GAVOTTO Arthur	Pédiatrie
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
POULEN Gaetan	Neurochirurgie
ROCH Benoit	Pneumologie, addictologie
URSIC BEDOYA José	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

**PH chargés d'enseignements**

ABOUKRAT Patrick	BRISOT Dominique	FAURE Elsa	MARTIN Lucile	SEGURET Fabienne
AGUILHON Sylvain	BRONER Jonathan	FILLERON Anne	MATTATIA Laurent	SENESSE Pierre
AKKARI Mohamed	CAIMMI Davide Paolo	FILLOLS Mélanie	MEROUËH Fadl	SERRE Jean-Emmanuel
ALRIC Jérôme	CARR Julie	FOURNIER Philippe	MEYER Pierre	SKALLI El Medhi
AMEDRO Pascal	CARTIER César	GAILLARD Nicolas	MICHEL Moïse	SOLA Christèle
AMOUROUX Cyril	CASPER Thierry	GALMICHE Sophie	MILESI Christophe	SOULLIER Camille
ANTOINE Valéry	CASSINOTTO Christophe	GENY Christian	MORAU Estelle	SOUKSI MEDIONI Isabelle
ARQUIZAN Caroline	CATHALA Philippe	GERONIMI Laetitia	MORQUIN David	STOEBNER DELBARRE Anne
ATTALIN Vincent	CAZABAN Michel	GINIES Patrick	MOSEY Camille	TEOT Luc
BADR Malha	CHARBIT Jonathan	GREGO Frédéric	MOUSTY Eve	THIRION Marina
BAIS Céline	CHEVALLIER Thierry	GROSSIN Delphine	MOUTERDE Gaël	TUNEZ Virginie
BARBAR Saber Davide	CHEVALLIER-MICHAUD Jos	GUEDJ Anne Marie	FERNIN Vincent	VACHIERY-LAHAYE Florence
BASSET Didier	COLIN Olivier	GUYON Gaël	FERRIGAUULT Pierre François	VERNES Eric
BATIFOL Dominique	CONEJERO Ismael	HEDON Christophe	PEYRON Pierre-Antoine	VIALA Maurice
BATTISTELLA Pascal	CONSEIL Mathieu	HENRY Vincent	PICARD Eric	VINCENT Laure
BAUCHET Luc	CORBEAU Catherine	JAMMET Patrick	PICOT Marie Christine	WAGNER Laurent
BELL Ariane	CORCIAN Flavia-Cana	JEDRYKA François	POQUET Hélène	WALTHER LOUVIER Ulrike
BENEZECH Jean-Pierre	COUDRAY Sarah	JREIGE Riad	PUJOL Sarah-Lise	ZERKOWSKI Laetitia
BENNYYS Karim	CUNTZ Daniele	KINNE Mélanie	PUPIER Florence	
BERNARD Nathalie	DARDALHON Brigitte	LABARIAS Coralie	QUANTIN Xavier	
BERTCHANSKY Ivan	DAVID Aurore	LABORDE Caroline	RAFFARD Laurence	
BIBOULET Philippe	DE BOUTRAY Marie	LACAMBRE Mathieu	RAPIDO Francesca	
BIRON-ANDREANI Christine	DE LA TRIBONNIÈRE Xavie	LANG Philippe	RIBRAULT Alice	
BLANC Brigitte	DEBIEN Blaise	LAZERGES Cyril	RICHAUD-MOREL Brigitte	
BLANCHARD Sylvie	DELPONT Marion	LE GUILLOU Cédric	RIDOLFO Jérôme	
BLANCHET Catherine	DENIS Hélène	LEGLISE Marie Suzanne	RIPART Sylvie	
BLATIERE Véronique	DEVILLE de PERIERE Gilles	LE MOINE DONY Marie-Christine	RONGIERES Michel	
BOGE Gudrun	DI CASTRI Alberto	LETERTRE Simon	ROULET Agnès	
BOURRAIN Jean Luc	DJANIKIAN Flora	LOPEZ Régis	RUBENOVITCH Josh	
BOUYABRINE Hassan	FAIDHERBE Jacques	LUQUIENS Amandine	SANTONI Fannie	
BRINGER-DEUTSCH Sophie	FATTON Brigitte	MANZANERA Cyril	SASSO Milène	
BRINGUIER BRANCHEREAU	FAUCHERRE Vincent	MARGUERITTE Emmanuel	SCHULDINER Sophie	



# TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>17</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b> .....	<b>21</b>
<b>ABBREVIATIONS</b> .....	<b>22</b>
<b>PREAMBULE</b> .....	<b>23</b>
I- RHUMATISME INFLAMMATOIRE CHRONIQUE (RIC) .....	23
1. Généralités.....	23
2. Polyarthrite rhumatoïde .....	24
3. Spondyloarthrites .....	26
II- ASTHME DE L'ADULTE .....	30
1. Définition .....	30
2. Diagnostic .....	30
3. Physiopathologie .....	32
4. Traitements .....	33
III- CONTEXTE DE CETTE ETUDE.....	35
1. Immunologie et implication dans les RIC et l'asthme allergique .....	35
2. Efficacité et tolérance des biomédicaments dans les RIC.....	37
3. Efficacité et tolérance des biothérapies dans l'asthme allergique sévère .....	40
4. Etat actuel des connaissances sur une « combo-thérapie ».....	43
<b>ARTICLE</b> .....	<b>47</b>
Introduction .....	47
Méthode .....	48
1. Population .....	48
2. Collecte des données .....	49
3. Mesures des résultats .....	49
4. Analyses statistiques .....	50
Résultats.....	50
1. Caractéristiques initiales des patients et des associations.....	50
2. Maintien de la bithérapie .....	52
3. Tolérance .....	55
Discussion.....	57
<b>FORMULAIRE DE RECUEIL</b> .....	<b>62</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>74</b>

# REMERCIEMENTS

A **M. Le professeur Morel**, merci de votre encadrement dans ce projet et dans mon cursus, de vos temps d'écoute, et de votre réactivité quand j'en ai eu besoin.

A **M. Le professeur Lukas**, merci d'avoir laissé votre porte ouverte en toute occasion, de votre implication au quotidien, et de vos cours de français, finalement toujours nécessaire.

A **Mme La professeure Daïen**, merci d'avoir été à l'écoute au quotidien, d'avoir su avoir les mots justes quand ils étaient nécessaires.

A **Mme La professeure Gaujoux-Viala**, merci de vos mots à la fin de mon passage dans votre service.

Au **Dr Mouterde**, merci de (« presque ») conclure mon apprentissage en consultation et de m'avoir donné le goût des gestes. Mes tee-shirt sont de moins en moins trempés en fin de programmation. Désolé pour mon écriture...

A **Soraya, Marie, Maud, Lilian**, merci pour nos échanges au quotidien, votre aide et surtout d'avoir su me supporter lors de nos désaccords.

A **Paulina**, qui m'a donné envie de me lancer dans les méandres de la pathologie osseuse. Merci de ta gentillesse au quotidien. Plus travailler avec toi serait un réel plaisir.

A **Guillaume Decarrière**, tu as fait partie de ces premiers qui m'a accueilli dans la famille des rhumatos. Je te remercie pour tous ces moments d'échange à des heures indécentes dans le service, qui m'ont permis d'avancer, de me former et d'être en partie ce que je suis aujourd'hui.

A **Claire Rempenault**, que j'ai choisi comme mentor. Tu m'as façonné dans la rigueur et je t'en remercie. J'apprécie pouvoir compter sur toi en toutes occasions. Un très grand merci des plus sincères.

A **Mme Desmarest**, la professeure que je retiendrais de toutes mes études. Merci pour votre engagement (et pour l'âne du Poitou) !

A l'équipe de Beau-Soleil, **Christophe, Sylvie et Sylvie, Sébastien, Aurore et Cédric**, simplement un grand merci pour votre gentillesse, patience, encadrement, soutien. Un passage chez vous n'a que conforté mon envie de me lancer dans la médecine polyvalente. Je vous remercie de m'avoir donné cet élan supplémentaire. En espérant vous revoir très vite !

A l'équipe de Gériatrie de Balmès, **Lorenza, Béatrice, Aurélie, Guillaume, Mylène, Manuela, Nadia, Priscille**, vous m'avez fait découvrir avec passion votre métier. Je ne serais jamais gériatre mais je conserverais toujours cette approche au quotidien grâce à vous.

A **Mehdi et Camille**, cette sacrée équipe de Nîmes, franchement pas facile de travailler avec vous les petits gars. Finalement, on s'est soutenu dans les mauvais moments, on a quand même bien rigolé. C'est toujours un plaisir de se retrouver en soirée !

A cette merveilleuse équipe de co-internes de Beau-Soleil, **Marijn, Zélie, Gwenoline, Clothilde et Mathieu**, quel semestre ! On a bien ri, on a fait des trucs insensés dont on se souviendra toujours. Merci de m'avoir supporté. Promis, un jour je me motiverais à vous suivre dans vos dingeries sportives.

A **Theresa, Elisa, Carmen, Denisa, Antoine**, merci de m'avoir supporté pendant ce semestre. Je vous souhaite à tous une bonne route. « Ohé du bateau ! »

A **Paola et Manon**, les tatas aux potins, c'est toujours rafraichissant de pouvoir papoter avec vous. Vous avez su trouver les mots et me motiver dans les coups de mou.

Aux rhumatos en herbe, **Camille, Alexis et Léopold**, on s'est finalement peu croisés, mais on s'est toujours soutenu. C'est un vrai plaisir de se dire que l'on sera bientôt collègues. Aux quelques soirées mémorables et à nos soirées doutes et échanges. Merci !

A **Prune**, une magnifique rencontre trop tardive, malgré cela tu es devenue une vraie amie; je retiendrais les soirées, le soutien à tout épreuve, les rigolades en gériatrie. Tu es partie loin, mais on se reverra, c'est promis ! Je te souhaite que du bonheur.

A **Valentin**, le petit poto gériatre, celui que je rate (trop) régulièrement. On passe de supers moments à chaque fois, on se tape des fous rires. Promis à partir de maintenant, je ferais tous les efforts possibles pour reprendre les virées vélos.

Aux lutins, **Victoria, Manon, Mégane, Raphaëlle, Gladys, JB, Victor, Thomas, Vivian, Brice, Julien**, à toutes ces années mémorables, ces débileries sans noms, ces moments de fous rires, ces moments d'engueulades qui passent et ne comptent plus. On s'est éloigné, mais les moments retrouvés sont indélébiles. On ne pouvait pas rêver meilleure équipe pour traverser l'externat. A jamais graver dans la roche. JB, « eau dans sucre » ne trouvera sa place qu'ici, impossible à caser dans les paragraphes suivants.

A **Camomille**, Miss Reporter, toujours la première couchée ; ce n'est pas grave, on t'aime quand même.

Aux Berquins, **Hélène et Etienne**, aux potos du Sud, ceux que l'on a aimé re-rencontrés. Aux soirées BPM, aux gouters Mario-kart, aux apéros plages, aux déménagements et j'en passe. Toujours là pour les meilleurs moments, toujours là où on ne les attend pas. Vous nous ouvrez la voie aux grands pas et on ne souhaite que vous suivre et vous ressembliez. Je vous aime les petits potes. Un gros bisou à **Anna**.

A **Arlen**, la rencontre de Montpellier ; alors toi, il aurait fallu t'inventer si je ne te connaissais pas. Toujours dans les bons coups et ça fait toujours plaisir ! Encore pleins d'aventure, je ne souhaite que ça. En revanche, je retire tout ce que j'ai dit si tu me laisses encore une fois prendre l'avion seul.

A **Charlotte**, le rayon de soleil de Montpellier, ce week-end à Berlin a été une vraie réussite, concrétisant la plus belle des amitiés. Vivement ton retour !

Au Momy, **Marc et Rémi**, j'espère qu'ils se souviendront de ce surnom donné un soir tard, les amis retrouvés par hasard dans le sud. A toutes nos soirées mémorables, toujours excessives, mais pleines de bons souvenirs. Je me suis absenté pendant quelques mois, mais je peux désormais revenir dans la ronde. Je souhaite que ça continue ! Merci pour ces bouffées d'air frais.

A **Soso**, je ne sais pas quoi dire. Non je rigole, je craindrais trop que tu fasses la tête. On a simplement passé les meilleurs souvenirs que l'on peut avoir en tête. Tu as été l'épaule quand c'était nécessaire, et je sais que je trouverais toujours une oreille attentive.

A **Alex**, le poto que l'on aime retrouver autour de la meilleure table, autour du meilleur verre (ou pas). La distance ne semble pas compter, se retrouver c'est un gage de toujours passer un bon moment !

A **Quentin**, le premier fou rire en P1 dans cette cafétéria miteuse signant notre amitié, cette fameuse fête de la musique qui a cimenté dont tu te souviens bien mieux que moi, les trajets que l'on a souhaités partager ensemble, l'ensemble des organisations les plus improbables, les voyages à travers la France, les voyages autour du globe, les soirées indélébiles, les soirées arrosées à l'or jaune marseillais ou au rouge qui tâche, les rencontres impromptus avec des découvertes improbables, les moments complices de commères. On a refait le monde plus d'une centaine de fois. Il nous reste quelques belles dizaines d'années pour parfaire tout ça.

A **Sarah**, merci de t'occuper de lui aussi bien que tu le fais. A ces aventures passées !

A **Gui**, au beauf, au collègue, au soutien indéfectible, et surtout l'ami. C'est l'une des réussites de cette aventure. Je sais que l'on peut compter l'un sur l'autre que la terre tourne ou pas. A toutes nos virées nocturnes mémorables, rarement sérieuses, mais les souvenirs sont là (ou pas). Merci mon pote !

A la belle-famille, à **Sylvie, Jean et Jean-Marc**, cette famille qui m'a si bien accueilli. Tous ces moments de partage font partie des plus précieux. Je ne vous remercierais jamais assez de votre accueil et de votre aide au quotidien. A **Thibaut**, à probablement la plus belle soirée, je te remercie de m'avoir accepté et de m'avoir laissé rentrer dans ce cocon. Jamais tu ne seras oublié. A **Vivi**, je ne suis surement pas suffisamment là, mais je pense très souvent à toi ! Je ne te souhaite que le plus grand des bonheurs. Cette magnifique improvisation au bord de la piscine restera mon plus beau moment avec toi.

A **Sylvie**, marraine, que je vois finalement très peu, ce n'est pas une réussite ; mais passer des moments avec toi et **Jean-Marie** est toujours du plus grand plaisir !

Aux **grands-parents**, à toutes ces vacances, ces moments en votre présente, la pêche, les soirées crêpes, pizzas, les sucettes en allant chercher le journal, les bêtises derrière le comptoir du salon de coiffure, les après-midi endiablés jeux de société, les arbres qui brûlent (c'est effectivement moi, j'avoue mais il y a prescription), toutes les séances de cinéma que l'on a partagé. Certains sont partis depuis longtemps, mais les souvenirs resteront à jamais gravé. Vous avez tous apportés un petit quelque chose et vous êtes tous en partis responsables de mon accomplissement. **Mamie**, pour toi, je te souhaite de poursuivre ta vie à 100 à l'heure. Je t'aime fort.

Aux cousins, à tous ces moments de complicité, de retrouvailles, de bêtises assumées, on est loin mais si près du cœur. A **Agathe, Amélie, Benoit et Louis**, vous êtes les amis que l'on aime retrouver. Chacun une route différente, toujours des histoires à raconter !

A mon **frère** et ma **sœur**, nos chemins sont différents, chacun poursuit ses ambitions et ses envies, mais les retrouvailles sont toujours pleines de gaietés. Nos chamailleries et nos provocations sont toujours bienveillantes. Chacun de nos moments est un vrai bonheur. Nous avons bien grandi mais cela ne nous empêche pas de continuer (encore plus) nos bêtises. Je vous aime les jeunes !

A mes **parents**, entièrement responsable de cette journée, entièrement responsable de ce que je devenu, de mon épanouissement, de ma réussite, de mon bonheur de tous les jours. Je ne vous remercierais jamais assez de m'avoir donné tout cet amour, de m'avoir apporté votre éducation qui m'a permis d'être ce que je suis aujourd'hui. Je suis parti un peu loin, mais vous serez à jamais dans mon cœur et dans mes décisions du quotidien. Je n'ai pas d'autres mots que de vous dire que je vous aime. Chaque moment est des plus précieux et

j'en profite à chaque fois. Mon petit caractère de cochon cache (très profondément certes) une grande satisfaction et une grande joie de tous les moments de partage. Ne changez rien, profitez de votre vie, nous sommes tous les trois sur la bonne route que vous avez réussi à nous tracer. Merci.

A **Mathilde**, je ne connais personne qui a traversé la moitié de ce que l'on a vécu. Les jours sont parfois difficiles, mais le chemin est magnifique. 8 ans, tout est dit. Je n'ai qu'une promesse : nous deux, sur un banc face à la mer, dans 70 ans, pour te rappeler que l'on a été les plus heureux. Merci de m'accompagner dans tous les moments de la vie, merci d'accepter mes petits tocs, le caractère de cochon auquel tu dois t'accrocher. Je t'aime minou. Par contre, deux canoés à l'avenir.

Et enfin, **Pup**, merci de m'avoir aidé à rédiger cette thèse en t'allongeant sur le clavier de l'ordinateur, toujours aux pires moments.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

# ABBREVIATIONS

<b>ABA</b> : Abatacept	<b>IL</b> : Interleukine
<b>ACPA</b> : Anticorps Anti-Peptides Citrullinés	<b>IMC</b> : Indice de Masse Corporel
<b>ACR</b> : American College of Rheumatology	<b>INF</b> : Interféron
<b>AINS</b> : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien	<b>IRM</b> : Imagerie par Résonance Magnétique
<b>ANCA</b> : Anti Neutrophil Cytoplasmic Antigen	<b>IV</b> : Intra-Veineux (-se)
<b>ASAS</b> : Assessment of Spondyloarthritis	<b>JAKi</b> : JAK inhibiteur
<b>BAR</b> : Baricitinib	<b>LB</b> : lymphocyte B
<b>BASDAI</b> : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index	<b>MICI</b> : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
<b>BASFI</b> : Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index	<b>MPZ</b> : Mépolizumab
<b>BDLA</b> : Broncho-Dilatateur de Longue durée d'Action	<b>OMZ</b> : Omalizumab
<b>bDMARDs</b> : biological Disease Modifying Antirheumatic Drugs	<b>OR</b> : Odd-Ratio
<b>BPCO</b> : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive	<b>ORL</b> : Oto-Rhyno-Laryngologie
<b>BRZ</b> : Benralizumab	<b>PR</b> : Polyarthrite Rhumatoïde
<b>CD</b> : Cluster de Différenciation	<b>RCUH</b> : Rectocolite Ulcéro-Hémorragique
<b>CPA</b> : Cellule Présentatrice d'Antigènes	<b>RIC</b> : Rhumatisme Inflammatoire Chronique
<b>CRI</b> : Club des Rhumatismes Inflammatoires	<b>RP</b> : Rhumatisme Psoriasique
<b>CRP</b> : C-Reactive Proteine	<b>RR</b> : Risque Relatif
<b>CS</b> : Churg-Strauss	<b>RTX</b> : Rituximab
<b>csDMARDs</b> : conventionnal synthetics Disease Modifying Antirheumatic Drugs	<b>SC</b> : Sous-Cutanée
<b>CSI</b> : Corticoïde Systémique Inhalée	<b>SEC</b> : Secukinumab
<b>CSO</b> : Corticoïde Systémique Oraux	<b>SFR</b> : Société Française de Rhumatologie
<b>CTZ</b> : Certolizumab	<b>SpA</b> : Spondylarthrite Axiale
<b>CV</b> : Capacité Vitale	<b>SpAnRx</b> : Spondylarthrite Axiale non Radiographique
<b>CVF</b> : Capacité Vitale Forcée	<b>TDM</b> : Tomodensitométrie
<b>DAS28-CRP</b> : Disease Activity Score – CRP	<b>Th</b> : (lymphocyte) T helper
<b>DPB</b> : Dupilumab	<b>TNF</b> : Tumor Necrosis Factor
<b>DS</b> : Dérivation Standard	<b>TOCI</b> : Tocilizumab
<b>EFR</b> : Exploration Fonctionnelle Respiratoire	<b>tsDMARDs</b> : targeted synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drugs
<b>ETA</b> : Etanercept	<b>TVO</b> : Trouble Ventilatoire Obstructif
<b>EULAR</b> : European League Against Rheumatism	<b>UPA</b> : Upadacitinib
<b>EVA</b> : Echelle Visuelle Analogique	<b>VEMS</b> : Volume Expiratoire Maximal par Seconde
<b>FR</b> : Facteur Rhumatoïde	<b>VHC</b> : Virus de l'Hépatite C
<b>HLA</b> : Human Leukocyte Antigen	
<b>IC</b> : Intervalle de Confiance	
<b>IFX</b> : Infliximab	
<b>Ig</b> : Immunoglobuline	
<b>IKZ</b> : Ixekizumab	

# PREAMBULE

## I- RHUMATISME INFLAMMATOIRE CHRONIQUE (RIC)

### 1. Généralités

Les rhumatismes inflammatoires chroniques rassemblent un ensemble de pathologies ayant pour point commun des douleurs articulaires inflammatoires, c'est-à-dire caractérisées par des réveils nocturnes spontanés, un dérouillage matinal prolongé et une amélioration à l'activité physique, et, la plupart du temps, la présence d'un syndrome inflammatoire biologique.

Ces maladies se caractérisent par une inflammation chronique des articulations, pouvant à terme entraîner un handicap fonctionnel plus ou moins sévère.

Il existe néanmoins une grande disparité entre toutes ces maladies aussi bien sur le plan génétique, biologique avec notamment un terrain immunologique spécifique à chacune, que pronostic. Les modalités thérapeutiques diffèrent également entre ces pathologies inflammatoires même si certaines molécules peuvent être communes.

Globalement, on peut classer ces pathologies en plusieurs catégories :

- Les rhumatismes inflammatoires chroniques avec notamment la polyarthrite rhumatoïde et le groupe des spondyloarthrites ;
- Les maladies de systèmes ou connectivites avec entre autres, le lupus systémique, le syndrome de Sjögren, les sclérodermies systémiques ou les myopathies inflammatoires ;
- Les vascularites avec notamment l'artérite à cellules géantes et les vascularites à ANCA ;
- Les pathologies associées à des affections diverses infectieuses ou non (VHC, hémopathies, sarcoïdose...).

Dans cette présentation, nous nous intéresserons majoritairement à la polyarthrite rhumatoïde et au groupe des spondyloarthrites.

---

**Les rhumatismes inflammatoires sont un groupe hétérogène de maladies caractérisés par une inflammation chronique articulaire. Les étiologies sont multiples ; la polyarthrite rhumatoïde et les spondyloarthrites représentent les causes plus fréquentes.**

---



## 2. Polyarthrite rhumatoïde

### a. Epidémiologie

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique auto-immun évoluant par poussées. L'origine de cette pathologie n'est pas connue précisément mais découle très probablement d'interactions gène-environnement.

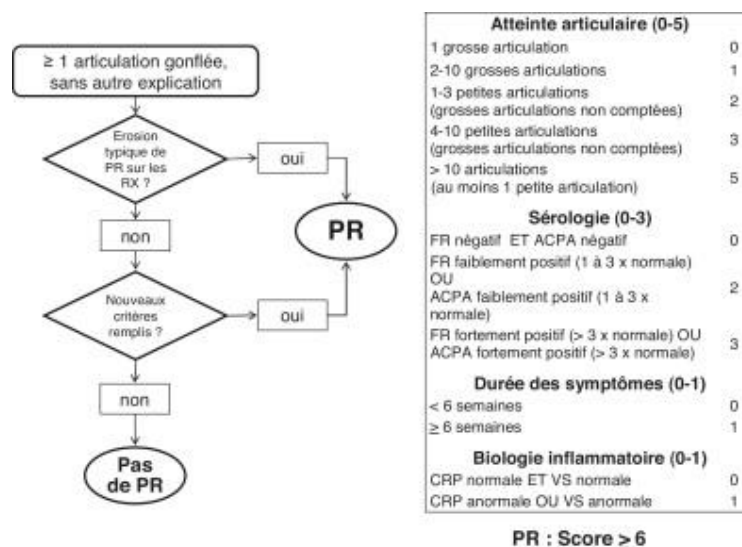
Elle peut survenir à tout âge avec un pic autour de 40-60 ans. En France, la prévalence est estimée à 0,31% avec une prévalence de 0,51% chez les femmes et 0,09% chez les hommes<sup>1</sup>. Il existe une grande disparité géographique.

### b. Diagnostic

Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde doit être évoqué devant une arthrite clinique, une raideur matinale de plus de 30 min, une douleur à la pression transverse des mains ou des avants-pieds. Dans ce contexte, une consultation précoce avec un rhumatologue doit être envisagé pour confirmer le diagnostic avec des examens biologiques et radiologiques et éliminer les diagnostics différentiels.

Actuellement, les critères utilisés en pratique quotidienne pour poser le diagnostic reposent sur les critères ACR/EULAR de 2010<sup>2</sup>. L'application de ces critères ne s'envisagent qu'en présence d'une arthrite clinique et après avoir éliminé les diagnostics différentiels. Par ailleurs, en présence de lésions érosives typiques sur les radiographies standards, un patient peut d'emblée être classé comme ayant ce rhumatisme, sans appliquer ces critères.

Les critères ACR/EULAR de 2010 reposent sur 1/ le nombre et le type d'articulations atteintes, 2/ la présence d'anticorps facteurs rhumatoïdes et/ou ACPA, 3/ la présence d'un syndrome inflammatoire biologique et 4/ la durée d'évolution<sup>3</sup>.



Selon l'évolution et le contrôle de la maladie, la polyarthrite rhumatoïde peut associer des atteintes pulmonaires, cutanées, cardiaques ou hématologiques. Par ailleurs, ce rhumatisme est actuellement considéré comme un facteur de risque vasculaire indépendant<sup>4</sup>.

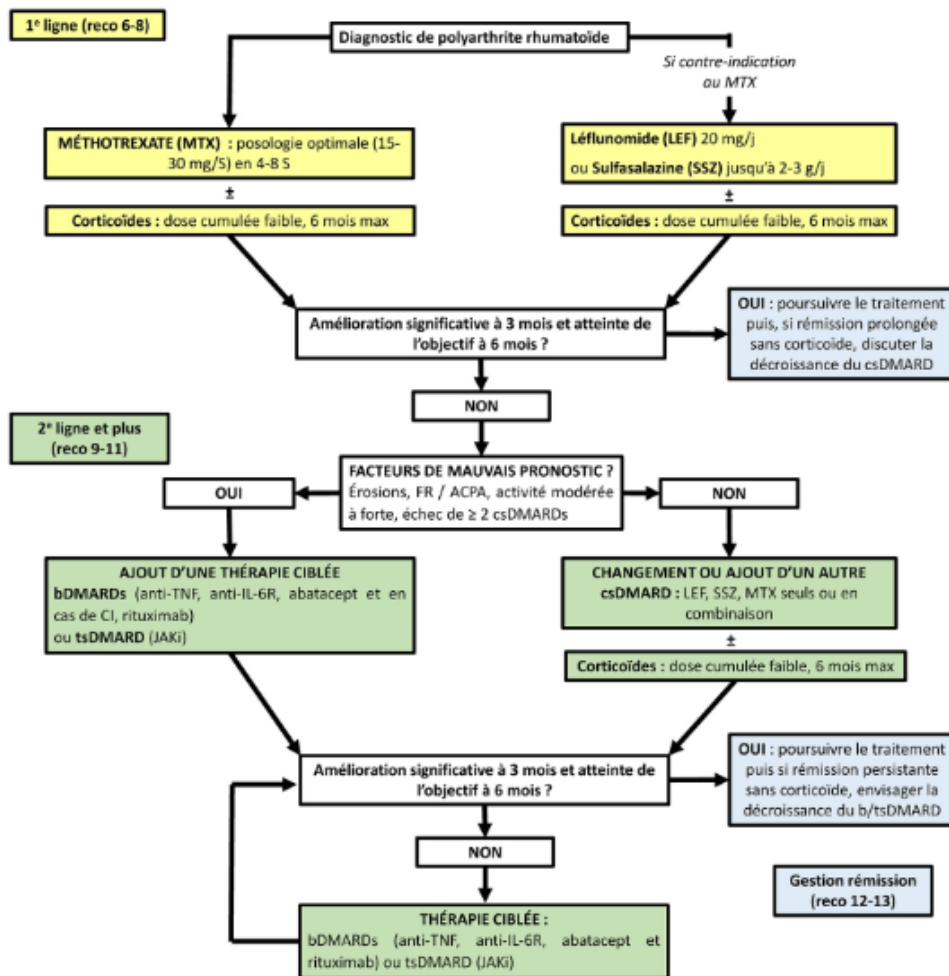
Dans ce contexte, il est donc primordial de prendre en charge précocement cette pathologie de manière à éviter les destructions articulaires et le handicap fonctionnel qui en découle, limiter les atteintes extra-articulaires pouvant mettre en jeu le pronostic vital et diminuer le risque cardio-vasculaire.

### **c. Traitements**

Un traitement de fond doit être instauré dès que le diagnostic de polyarthrite est posé. Selon les recommandations ACR/EULAR de 2019, il existe une « fenêtre d'opportunité thérapeutique » dans les 3 premiers mois d'évolution de la maladie, période durant laquelle le traitement de fond devrait être introduit. Cette période permet en effet un meilleur pronostic clinique et radiographique (limitation de la progression structurale)<sup>5</sup>. L'objectif est d'atteindre une rémission clinique ou au moins une faible activité. La rémission est définie par l'absence significative de signes et symptômes inflammatoire. En pratique quotidienne, le DAS28 CRP ou VS est le plus utilisé : il repose sur le nombre d'articulations douloureuses, le nombre d'articulation gonflée, la présence d'un syndrome inflammatoire biologique et l'évaluation de la maladie par le patient. Un DAS28 < 2.6 correspond à une rémission de la polyarthrite rhumatoïde, un score entre 2.6 et 3.2 signe une faible activité de la maladie.

Le METHOTREXATE est le traitement de première intention dans la polyarthrite rhumatoïde. En cas de mauvaise tolérance ou de contre-indication, un traitement par LEFLUNOMIDE ou SULFASALAZINE peut-être proposé (csDMARD).

En cas de non-amélioration à 3 mois ou l'absence d'atteinte de l'objectif thérapeutique à 6 mois, le traitement doit être ajusté. En présence de facteurs de mauvais pronostic (érosions précoces, FR et/ou ACPA  $\geq$  3N, échec de  $\geq$  2 csDMARD, syndrome inflammatoire biologique persistant), l'addition d'un traitement ciblé biologique ou synthétique (bDMARD ou tsDMARD) peut être proposé : anti-TNF $\alpha$ , inhibiteurs de la voie de l'IL-6, ABATACEPT, RITUXIMAB ou JAKi.



La polyarthrite rhumatoïde est l'un des rhumatismes inflammatoires les plus fréquents. Le diagnostic, reposant sur des critères de classification ACR/EULAR 2010, doit être posé le plus précocement afin de limiter les complications structurales et systémiques. Le traitement de fond repose sur le METHOTREXATE ; en cas d'évolution défavorable et/ou de facteurs de mauvais pronostic, l'intensification thérapeutique passe par des traitements ciblés biologiques ou synthétiques. La prise en charge non-pharmacologique a également une place centrale pour aboutir aux objectifs thérapeutiques.

### 3. Spondyloarthrites

#### a. Définition et épidémiologie

Le groupe des spondyloarthrites correspond à un rhumatisme inflammatoire chronique atteignant le squelette axial, les articulations périphériques et les enthèses, plus ou moins associé à des atteintes extra-articulaires (psoriasis, uvéite, maladie inflammatoire chronique

de l'intestin). Il regroupe un ensemble de présentations hétérogènes avec des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et génétiques communes. On retrouve dans ce groupe la spondylarthrite axiale, le rhumatisme psoriasique, l'arthrite réactionnelle, l'arthrite associée aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et la spondylarthrite indifférenciée.

L'évolution est marquée par des phases de poussées inflammatoires avec des phases de rémissions plus ou moins longues. Le risque, à terme, réside dans les déformations et l'ankylose du rachis et des sacro-iliaques et dans la destruction des articulations périphériques, à l'origine d'un handicap fonctionnel important.

Les spondyloarthrites atteignent environ 0,43% de la population française<sup>6</sup>. Elles atteignent plus fréquemment les hommes que les femmes, avec un sex-ratio de 1 femme pour 3 hommes.

Il s'agit d'une maladie multifactorielle avec une forte composante héréditaire, via notamment le gène HLA-B27, contribuant à lui seul à environ la moitié du risque génétique de développer la maladie. Néanmoins, 20% des patients ne sont pas porteurs du gène, et seulement 5% des porteurs du gène développent le rhumatisme. Dans le cas des arthrites réactionnels, certaines bactéries sont à l'origine de la genèse de cette sous-classe.

## **b. Diagnostic**

Le diagnostic repose sur un ensemble d'arguments clinique, biologique, radiologique voire génétique.

Sur le plan clinique, en fonction de la présentation, on peut retrouver un syndrome pelvi-rachidien avec des dorsolombalgies ou fessalgies inflammatoires (signe de l'inflammation des enthèses du rachis ou des sacro-iliaques), des arthrites périphériques ou des atteintes des enthèses périphériques sur enthésites ou dactylite. Il est important de rechercher, à l'interrogatoire ou à l'examen clinique, des signes extra-articulaires pouvant conforter le diagnostic.

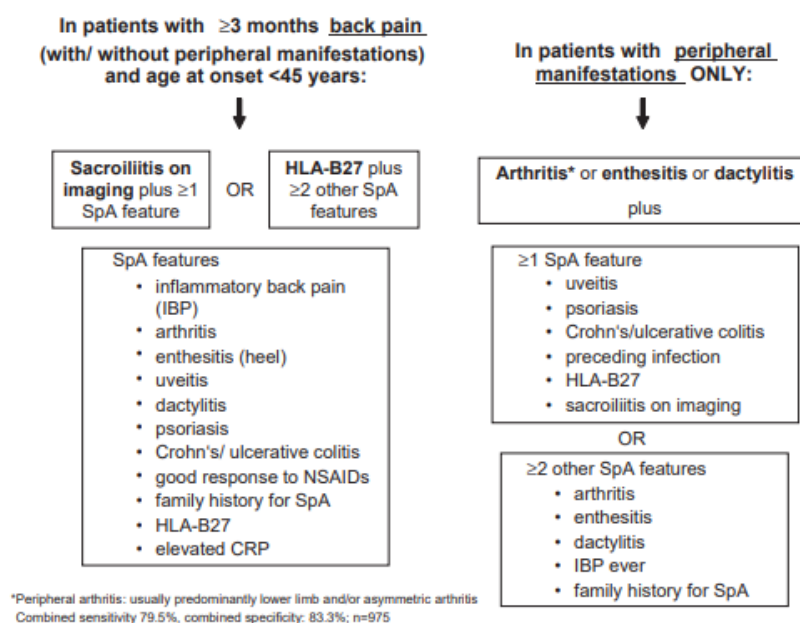
Sur le plan biologique, on peut retrouver de manière inconstante une inflammation chronique. Il peut exister des signes indirects d'inflammation avec anémie et thrombocytose, par exemple.

Sur le plan radiologique, il est recommandé de réaliser au diagnostic des radiographies du rachis, des sacro-iliaques et des zones douloureuses. Ces explorations initiales sont le plus souvent normales, et nécessite de les réitérer pour retrouver des anomalies. En pratique quotidienne, l'IRM en première intention ou le scanner, peuvent être réalisés, plus sensible

pour mettre en évidence des anomalies. Il s'agit précocement d'un œdème osseux sous-chondral (hypersignal T2 ou STIR et hyposignal T1), qui doit être objectivé « sur au moins 2 coupes consécutives si une seule zone topographique est anormale, ou sur au moins 2 sites péri-articulaires différents »<sup>7</sup>. Il est possible de mettre en évidence, à distance, des lésions structurales sur le scanner (érosions des berges).

La présence du gène HLA-B27 peut être un argument supplémentaire, mais non systématique en cas de présentation typique et sa négativité n'exclut pas le diagnostic.

Des critères de classification ont été élaborés par l'ASAS, pouvant aider les praticiens dans la pratique quotidienne<sup>8</sup>.



### c. Prise en charge

L'objectif de la prise en charge est « d'améliorer la qualité de vie, de contrôler les symptômes et l'inflammation, de prévenir les dommages structuraux, de préserver ou restaurer les capacités fonctionnelles, l'autonomie et l'insertion socioprofessionnelles des patients »<sup>9</sup>.

L'évaluation de l'activité de la maladie est assez complexe ; certains scores ont été proposés pour évaluer son activité (BASDAI et ASDAS) ou son retentissement fonctionnel (BASFI). Le BASDAI permet une évaluation de l'activité de la maladie dans les formes axiales. Il correspond à une auto-évaluation subjective de 6 échelles visuelles analogiques évaluant notamment la fatigue, les manifestations axiales et périphériques (douleurs, raideur), donnant un score final entre 0 et 10 : la maladie est considérée comme active en cas de score  $\geq 4/10$ . L'ASDAS est un score clinico-biologique qui prend en compte la CRP et des

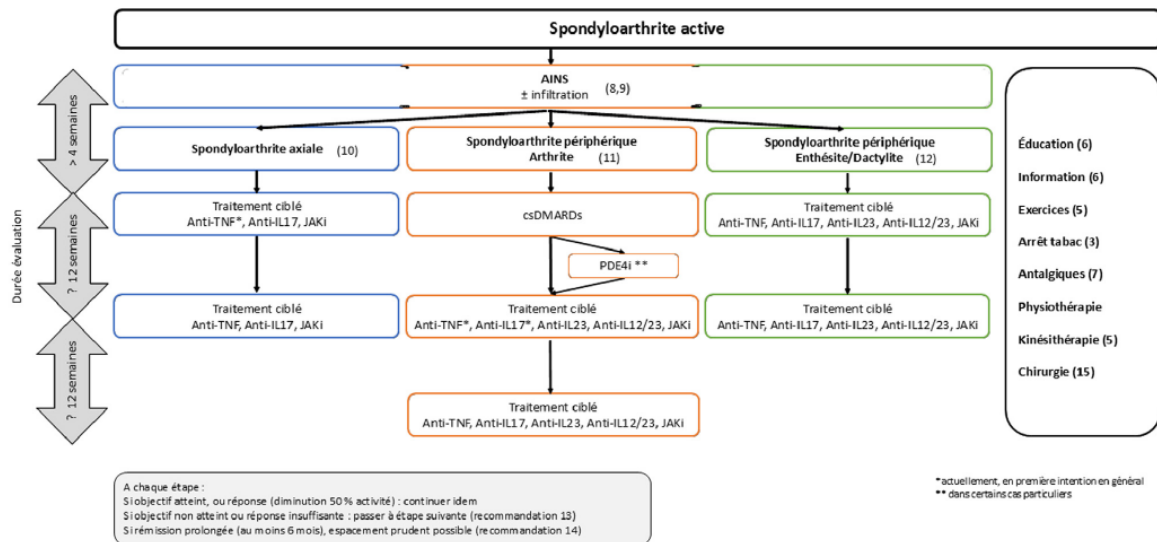
paramètres subjectifs évalués selon une échelle visuelle par le patient (douleurs rachidiennes globales, durée de la raideur matinale, douleurs articulaires périphériques, évaluation globale de l'activité de la maladie). Un score < 1.3 correspond à une maladie inactive, alors qu'un score > 3.5 signe une maladie très active. L'évaluation des capacités fonctionnelles et des aptitudes physiques du malade est permise par le BASFI. Cet auto-questionnaire comporte 10 domaines sous forme d'une échelle visuelle analogique, évaluant la capacité d'un patient à effectuer des activités quotidiennes (de l'accomplissement sans difficulté à l'incapacité complète). Le calcul s'effectue en moyennant les valeurs obtenues aux 10 questions (valeurs entre 0 et 10).

La prise en charge est médicamenteuse, rééducative et hygiéno-diététique. La prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire, comme pour la polyarthrite rhumatoïde, est un élément essentiel<sup>10</sup>.

Le patient doit être informé de l'importance de l'activité physique, du maintien des amplitudes articulaires et de la kinésithérapie doit être proposé dans les formes invalidantes. Les mesures hygiéno-diététiques, avec en premier lieu l'arrêt du tabac, ont une place centrale.

Sur le plan médicamenteux, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tiennent la place centrale ; ils permettent dans la plupart des cas le contrôle des symptômes. Leur prise doit être ponctuelle, lors des poussées, et il est important de limiter leurs effets secondaires cardiaques, rénaux et gastro-intestinaux. En cas d'efficacité insuffisante malgré un traitement bien conduit, une atteinte structurale sous traitement, d'effets secondaires ou de contre-indications rendant impossible leurs utilisations, il est nécessaire d'initier un traitement de fond. Dans le cas de manifestation axiale prédominante, les traitements ciblés biologiques (anti-TNF, anti-IL17 ou JAKi) doivent être envisagés. En cas d'arthrites(s) périphérique(s) prédominante(s), un traitement de fond conventionnel synthétique doit être envisagé, avec en première intention un csDMARD (METHOTREXATE ou SULFASALAZINE). Dans le cas où il existe une maladie résistante à ces traitements, ou d'atteinte structurale ou d'atteintes extra-articulaires, un traitement ciblé biologique doit être envisagé (anti-TNF, anti-IL17, anti-IL12/23, anti-IL23 ou JAK).

La figure ci-dessous, d'après les recommandations de la société française de rhumatologie pour la prise en charge des malades atteints de spondylarthrite de 2022, résume cette prise en charge.



Les spondyloarthrites correspondent au deuxième rhumatisme inflammatoire les plus fréquents. Plusieurs phénotypes existent avec néanmoins des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et génétiques communes. Le diagnostic est clinique, biologique et radiologique. La prise en charge repose en premier lieu sur les AINS ; les traitements ciblés sont devenus, depuis une vingtaine d'années, une véritable arme thérapeutique.

## II- ASTHME DE L'ADULTE

### 1. Définition

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes, caractérisée par des symptômes respiratoires (dyspnée, toux, oppression thoracique...) brefs, spontanément réversibles ou sous l'effet d'un traitement, et des exacerbations potentiellement graves.

La prévalence de l'asthme est estimée autour de 6%, avec une augmentation liée à la pollution, les modifications des habitudes de vie, notamment via l'alimentation, l'obésité ou le tabagisme actif et passif<sup>11</sup>. On estime le nombre de décès lié à cette pathologie à environ 1000 cas par an en 2006<sup>12</sup>.

### 2. Diagnostic

L'association de symptômes évocateurs est un élément essentiel du diagnostic. Néanmoins, ces données cliniques doivent être associées à un élément objectif, soit la présence d'une obstruction variable ou d'une inflammation bronchique évocatrice d'asthme<sup>13</sup>.

Sur le plan clinique, l'association de symptômes renforce la probabilité clinique. La présence de plus d'un symptôme (sifflement, dyspnée, toux, oppression thoracique) est évocatrice d'asthme, en particulier si les symptômes augmentent la nuit ou au réveil, varient en intensité et dans le temps, et sont déclenchés par différents facteurs (infections virales, allergènes, exercice...). Des antécédents personnels ou familiaux de maladies atopiques augmentent la probabilité d'asthme. L'élimination de diagnostics différentiels est évidemment, quoique parfois délicate, une étape majeure du diagnostic (broncho-pneumopathie chronique obstructive [BPCO] au premier plan).

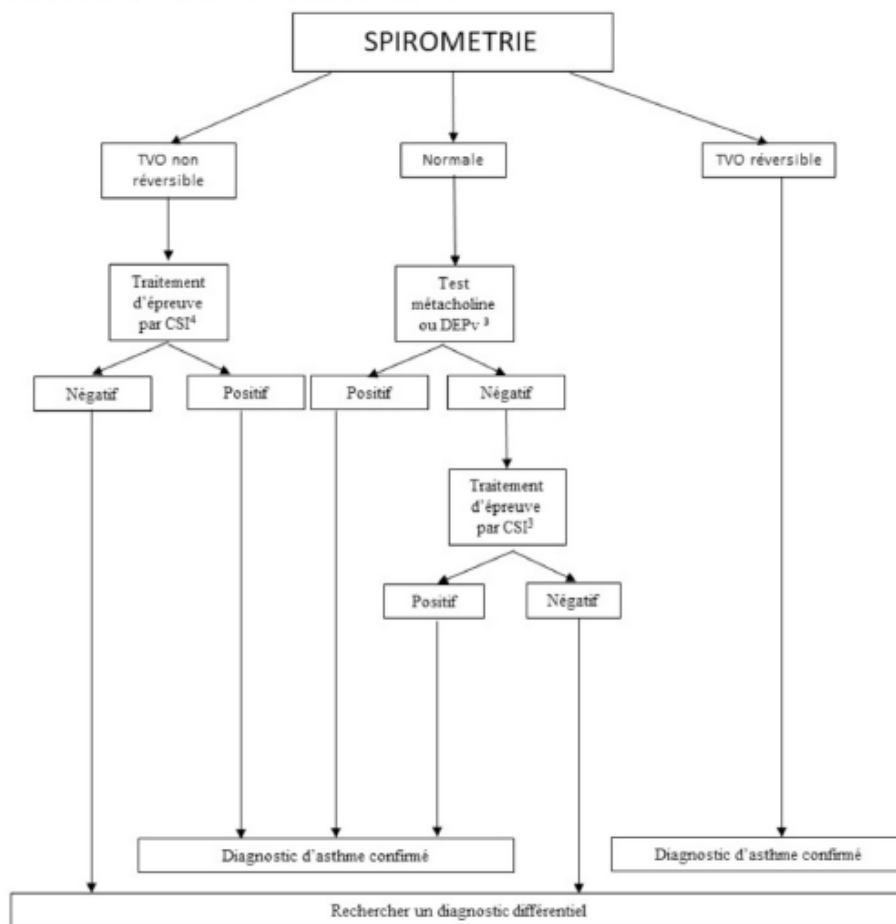
La confirmation du diagnostic par des arguments objectifs est une étape essentielle du raisonnement.

Sur le plan fonctionnel, cette pathologie est caractérisée par une obstruction bronchique variable au cours du temps. Le trouble ventilatoire obstructif (TVO) est défini en spirométrie par une *limitation des débits expiratoires par rapports aux volumes*, soit en pratique par une diminution du rapport VEMS/CV (avec une valeur retenue en pratique < 70%). Attention, une spirométrie normale n'élimine pas le diagnostic (asthme inactif par exemple).

Dans un second temps, une variabilité du TVO est également un argument majeur pour le diagnostic, comme expliqué plus haut. Un test de bronchodilatation doit donc être effectué lors de la spirométrie initiale en cas de suspicion diagnostic, même en l'absence de TVO<sup>14</sup>. La réversibilité spirométrique significative est définie par l'augmentation du VEMS et/ou de la CVF d'au moins 12% par rapport à la valeur de base ET au moins de 200 ml. Cette réversibilité peut néanmoins être retrouvée chez un patient BPCO ; de manière générale, plus la réversibilité ou la variabilité de la fonction respiratoire est importante, plus la probabilité d'asthme est élevée. Un gain supérieur à 400 ml sur le VEMS est considéré comme très évocateur d'asthme.

Dans le cas de forte suspicion clinique mais d'absence de TVO, un test d'hyperréactivité bronchique peut être proposé, en gardant à l'esprit que d'autres pathologies sont associées à une hyperréactivité bronchique (BPCO, mucoviscidose...)<sup>15</sup>.





### 3. Physiopathologie

Les progrès dans la compréhension des mécanismes cellulaires, immunologiques et moléculaires mis en jeu dans cette pathologie ont permis de mettre en évidence 2 phénotypes de patients.

Le premier phénotype éosinophilique est caractérisé par une inflammation bronchique prédominante à éosinophile, associé à une élévation significative des polynucléaires éosinophiles > 3% sur expectoration induite. Dans la pratique clinique, l'élévation des éosinophiles sanguins > 0,5 G/l est utilisée comme biomarqueur principal<sup>16</sup>. L'archétype du phénotype éosinophilique est l'asthme allergique marqué par le développement d'une réponse adaptative lymphocytaire Th2 lors de la rencontre d'antigènes aériens<sup>17</sup>. Il en résulte, via la sécrétion de certains interleukines (IL-4, IL-5 et IL-13), une inflammation chronique des voies aériennes via les éosinophiles. Cet asthme est caractéristique de l'enfance et l'adolescence, souvent associé à un cortège d'autres pathologies allergiques (dermatite atopique, allergie alimentaire, conjonctivite...). Parmi les asthmes éosinophiliques non allergiques, nous pouvons citer l'asthme associé à la polypose naso-sinusienne.

Le deuxième phénotype est donc non éosinophilique, impliquant une inflammation à polynucléaires neutrophiles. Ces formes sont généralement plus sévères<sup>18</sup> et associées à une mauvaise réponse à la corticothérapie (inhalisée ou systémique)<sup>19</sup>. Il a été montré dans ce phénotype l'importance de l'activation lymphocytaire Th17 et la sécrétion d'IL-17<sup>20</sup>.

Dans la pratique, il est parfois difficile de catégoriser ces différents sous-types, notamment du fait de l'intrication à l'exposition environnementale pouvant modifier la présentation clinique et la sévérité.

Finalement, ces modifications entraînent une modification de l'épithélium bronchique, un épaississement de la membrane basale avec prolifération de fibres de collagènes, un œdème bronchique par hyperperméabilité vasculaire et hyperplasie et hypertrophie des cellules musculaires lisses.

Au vu de cela, il est clair que le traitement devra être adapté à chaque phénotype et patient.

## 4. Traitements

Le traitement de première intention correspond à la corticothérapie inhalée (CSI), permettant un contrôle de la maladie dans la majorité des cas<sup>21</sup>. En cas de non-contrôle, il est recommandé d'introduire un traitement par bêta-2-mimétique de longue durée d'action (BDLA)<sup>22</sup>. Dans le cas d'une insuffisance thérapeutique, il est proposé en deuxième intention, de majorer les doses de CSI. Au dernier stade, en cas d'asthme sévère non contrôlée, chez des patients sous CSI à forte dose avec un traitement additionnel, il est possible d'optimiser le traitement par IPRATROPIUM, voire par corticothérapie per os à faible dose.

En dernier recours, il est possible d'introduire une biothérapie si le traitement optimal (CSI forte dose et traitement additionnel ou corticothérapie orale) n'est pas suffisant. Nous disposons actuellement de plusieurs thérapeutiques, dont l'indication dépend d'un ensemble de facteurs et doit être décidé en réunion spécialisée d'asthme.

- L'OMALIZUMAB, anticorps anti-IgE, indiqué en cas « d'asthme sévère allergique avec exacerbations fréquentes et tests cutanés et/ou IgE spécifiques positifs pour au moins un pneumallergène ».
- Le MEPOLIZUMAB, anticorps anti-IL5, et BENRALIZUMAB, anticorps anti-IL5 récepteur, indiqué en cas « d'asthme sévère avec exacerbations fréquentes et éosinophilie  $\geq 0,3$  G/l »
- Le DUPILUMAB, anticorps anti-IL4 récepteur, indiqué en cas « d'asthme sévère avec exacerbations fréquentes avec éosinophilie  $\geq 0,15$  G/l ».

L'ensemble du schéma thérapeutique est illustré dans cette figure tirée des recommandations de 2021 sur la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes.

Education thérapeutique, contrôle de l'environnement, traitement des comorbidités					
	Palier 1	Palier 2	Palier 3	Palier 4	Palier 5
Traitement de fond		CSI dose faible ou CSI/formotérol à la demande	CSI dose faible +BDLA	CSI dose moyenne +BDLA	CSI dose forte +BDLA Si non contrôle Ajout tiotropium  Ajout anti-IgE ou anti-IL5 /IL5R anti-IL4 ou thermoplastie
Traitements de secours	BDCA à la demande				
	CSI-formotérol à la demande*				
Autres traitements de fond	CSI dose faible	LTRA	CSI dose moyenne CSI dose faible +LTRA** CSI dose faible +théophylline***	CSI dose forte CSI dose forte +LTRA** CSI dose forte +théophylline***	OCS faible dose
Traitement de secours	BDCA à la demande				
	Ajout ITA si allergie aux acariens				

\* En palier 3,4 ou 5, associés uniquement à un traitement de fond par CSI/formotérol  
 \*\*Nécessité d'évaluer la balance bénéfice risque des LTRA car augmentation du risque de suicide  
 \*\*\*Si pas d'accès aux autres thérapeutiques

*BDCA = broncho-dilatateur de courte durée d'action, BDLA = broncho-dilatateur de longue durée d'action, CSI = corticostéroïde inhalé, LTRA = antagoniste des récepteurs aux leucotriènes*

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes, fréquentes. Son diagnostic repose sur des symptômes respiratoires intermittents et l'exploration fonctionnelle respiratoire. Deux phénotypes existent : l'un éosinophilique, marqué par une réponse adaptative lymphocytaire Th2 à un allergène, et l'autre non éosinophilique, marqué par une réponse adaptative lymphocytaire Th17. Le traitement repose sur les corticoïdes inhalés en première intention ; en cas de non-contrôle des symptômes, une intensification thérapeutique doit être proposée pouvant aller jusqu'au traitements biologiques ciblant les cytokines IL4, IL5 ou les IgE (dans le phénotype éosinophilique).

### III- CONTEXTE DE CETTE ETUDE

#### 1. Immunologie et implication dans les RIC et l'asthme allergique

Pour rappel de manière synthétique, l'activation lymphocytaire passe par une communication avec une cellule présentatrice d'antigène (CPA), qui expriment à leur surface des molécules HLA de classe I ou II, alors associées à un antigène : la reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T CD8+ (LT CD8) est limitée aux molécules HLA de classe I, contrairement au LT CD4 limitée aux molécules HLA de classe II. Ce premier signal d'activation n'est pas suffisant pour activer le lymphocyte, un second signal de « costimulation » est indispensable pour induire une activation du signal intra-cellulaire. Il existe des voies de régulation « négatives » (CTLA-4 notamment) permettant de limiter l'emballement du système.

La reconnaissance d'un antigène par le lymphocyte T naïf (LTh0) induit une réponse immunitaire adaptative. A l'issue de cet échange, le phénotype et la fonction du LT vont être modifiés, permettant d'acquérir à la fois des cellules « effectrices », s'opposant à l'action de l'antigène, et des cellules « mémoires », permettant d'induire une réponse immunitaire rapide et efficace en cas de rencontre ultérieure. Les LT CD4 « effecteurs » sécrètent des cytokines spécifiques et assurent un dialogue avec les lymphocytes B (LB) permettant leur fonction humorale. En fonction de l'antigène présenté, les LT CD4 se divisent en plusieurs sous-populations caractérisées par des profils cytokiniques différents :

- Les LTh1, sécréteurs notamment d'INF $\gamma$ , jouent un rôle dans la défense antibactérienne et la lutte contre les cellules cancéreuses, via un dialogue avec les LT CD8 ayant une action cytotoxique ;
- Les LTh17, sécréteurs d'IL-17, ont une action antibactérienne et mycosique ;
- Les LTh2, sécréteurs notamment d'IL-4/IL-5/IL-13, interviennent dans la défense antiparasitaire et dans la réponse humorale par activation des LB ;
- Il existe une dernière sous-population (non représenté sur le schéma pour plus de clarté) : les LTreg qui ont une fonction régulatrice de la fonction immunitaire.

Dans l'asthme allergique, l'activation des lymphocytes Th0 en LTh2 (via l'exposition à un allergène) entraîne une sécrétion d'IL-5, impliquée dans l'activation et le recrutement des éosinophiles, et d'IL-4 et 13, à l'origine d'une sécrétion d'IgE par les LB. Les IgE peuvent alors se fixer à la surface des mastocytes, entraînant une dégranulation des mastocytes avec libération, notamment de tryptases. L'ensemble de ces facteurs provoque une inflammation locale avec progressivement un remodelage bronchique, une hypertrophie et hyperactivité musculaire, en cause dans les symptômes respiratoires.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, il existe initialement une activation de l'immunité innée, en réponse à un élément étranger (agents infectieux, tabac...). Les cellules impliquées (macrophages, polynucléaires neutrophiles, cellules dendritiques...) sont alors attirées dans la membrane synoviale. L'activation des CPA et leur dialogue avec les LT entraîne une différenciation de type Th1, à l'origine d'une production importante de cytokines inflammatoires, comme l'INF $\gamma$ /TNF $\alpha$ /IL-1 et 6. Il existe par ailleurs un déséquilibre entre cytokines pro- et anti-inflammatoires. L'activation des lymphocytes T pourrait entraîner une réponse immune plus élaborée sur un terrain génétique prédisposé. L'ensemble de ces facteurs est à l'origine d'une stimulation locale des synoviocytes, soit de type macrophagique, moteur de la réaction inflammatoire locale, soit fibroblastique avec une capacité de prolifération. Par ailleurs, il existe une activation des chondrocytes, producteurs d'enzymes protéolytiques, et des ostéoclastes, à l'origine de la destruction articulaire et de l'érosion osseuse.

Concernant les spondyloarthrites, il existerait initialement des anomalies de conformation tridimensionnelle propres au HLA-B27, à l'origine d'un stress cellulaire initiateur d'une réponse cytokinique inflammatoire, en particulier une stimulation d'IL-23 favorisant une polarisation Th17. Il existe également une perte de fonction d'un facteur génétique, ARTS1, impliqué dans le clivage de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 ou TNF), favorisant les phénomènes inflammatoires.

---

**La présentation d'un antigène par les cellules présentatrices d'antigène aux lymphocytes est à l'origine d'une réponse immunitaire adaptative : cet échange aboutit notamment à une modification lymphocytaire TCD4 en cellules « effectrices », permettant de lutter plus efficacement et spécifiquement contre l'antigène rencontré. La polarisation Th1 est efficace dans la défense antibactérienne et anti-cancéreuse, Th17 dans la lutte antibactérienne et mycosique et Th2 contre les parasites. Dans la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite, il existe une réponse cytokinique dérégulée Th1 ou Th17, respectivement. Dans l'asthme allergique éosinophilique, la réponse cytokinique passe principalement par la voie Th2.**

---

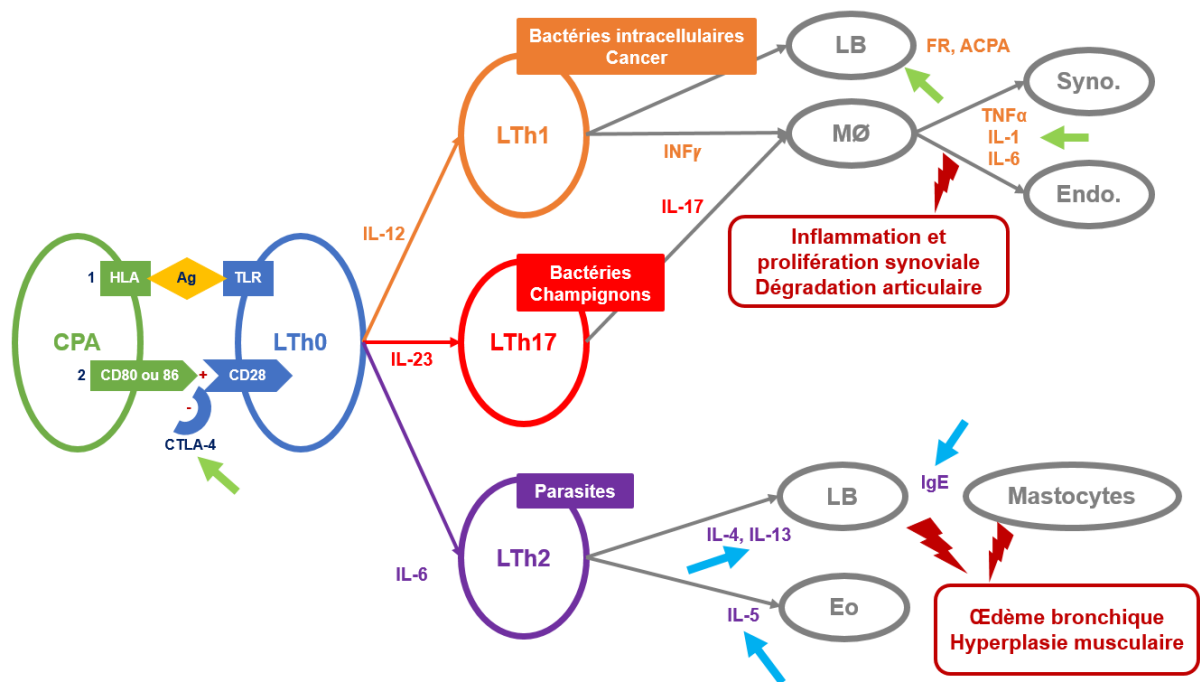


Figure 1. Physiopathologie simplifiée dans la polyarthrite rhumatoïde et l'asthme allergique en fonction de la polarisation des lymphocytes T CD4+. Les flèches vertes signalent les cytokines ou cellules inflammatoires avec des cibles thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde ; les flèches bleues, les cytokines ciblées dans l'asthme allergique sévère. Pour plus de clarté, les cibles thérapeutiques dans la spondylarthrite n'ont pas été signalées.

CPA = cellules présentatrices d'antigène, Ag = antigène, TLR = « toll like receptor », LT = lymphocyte T, LB = lymphocyte B, Eo = polynucléaire éosinophile, syno = synovioocyte, endo = endothélium

## 2. Efficacité et tolérance des biomédicaments dans les RIC

Au début du XXI<sup>ème</sup> siècle, les biomédicaments ont complètement modifié la prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment dans la polyarthrite rhumatoïde et les spondyloarthrites. Malgré leurs utilisations en deuxième intention, elles ont une place essentielle dans le contrôle de la maladie, la gestion de l'inflammation, dans la prévention du handicap et des comorbidités.

Les biomédicaments désignent essentiellement des médicaments issus des biotechnologies, soit des médicaments issus de cellules vivantes copiant un produit biologique naturel. Dans le cas des rhumatismes, il s'agit d'anticorps monoclonaux ou de protéines de fusion ciblant des cytokines ou leurs récepteurs impliqués dans l'inflammation ou ciblant les lymphocytes en induisant leur déplétion (anti-CD20) ou en inhibant leur activation (CTLA4-Ig). De petites molécules chimiques inhibant la voie JAK/STAT (voie impliquée dans la signalisation de plusieurs cytokines pro-inflammatoires) ont été développées plus récemment avec une efficacité anti-inflammatoire comparable aux biomédicaments. Le terme de traitement ciblé est habituellement utilisé pour désigner ces traitements.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, plusieurs médicaments ciblés, bDMARDS ou tsDMARDS peuvent être proposés en cas d'efficacité insuffisante des traitements conventionnels à dose optimale et de facteurs de mauvais pronostics. Ces molécules ciblent le TNF<sup>23</sup>, l'IL-6 ou son récepteur<sup>24</sup>, la voie de costimulation entre les CPA et les lymphocytes T (CD80 et CD86 à la surface des CPA et CD28 sur les lymphocytes)<sup>25</sup>, directement le CD20, marqueur des lymphocytes pré-B et B matures et la voie Janus Kinase<sup>26</sup>. L'efficacité thérapeutique a largement été démontrée dans des études de phase III pour l'ensemble de ces traitements. Le choix dépend des caractéristiques du patient, ses comorbidités (notamment cardiovasculaires et des antécédents infectieux), de son choix vis-à-vis des modalités d'administrations (sous-cutanées, intraveineuse ou per os). Le choix du traitement ciblé s'effectue à l'issue d'une décision partagée.

Dans les spondyloarthrites à forme axiale prédominante, après échec du traitement par AINS, le choix du premier ciblé revient généralement à la classe des anti-TNF. Cette classe est particulièrement intéressante actuellement du fait du recul plus important de cette classe et de l'accessibilité aux biosimilaires. Selon les atteintes extra-articulaires associées, la mauvaise tolérance ou l'absence d'efficacité des anti-TNF, il est possible de choisir un anti-IL17, dont l'efficacité a été prouvée dans des essais de phase III<sup>27</sup>. Plus récemment, de nouvelles thérapeutiques ciblant la voie des Janus kinase (voie de signalisation utilisée par de nombreuses cytokines, notamment pro-inflammatoires) ont émergé, avec l'avantage d'une prise par voie orale. L'UPADACITINIB<sup>28</sup> et le TOFACITINIB<sup>29</sup> ont obtenus des résultats significatifs dans cette forme.

Concernant les formes périphériques prédominantes, après échec des traitements symptomatiques et des traitements conventionnels, un traitement ciblé peut être envisagé. Les anti-TNF, anti-IL17<sup>30</sup> et JAKi (TOFACITINIB et UPADACITINIB)<sup>31</sup> sont également efficaces dans cette indication. Les thérapies ciblant les cytokines IL12<sup>32</sup> et IL23<sup>33</sup> sont des armes stratégiques intéressantes dans les formes périphériques, notamment en cas de psoriasis cutané.

Leur efficacité n'est plus à démontrer au vu de leur utilisation en pratique courante. Néanmoins, ces médicaments ne sont pas dénués de risque, d'autant plus que les patients atteints de rhumatisme inflammatoire sont déjà fragilisés.

Dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde, hors biothérapie, une étude a montré que les sujets atteints ont un risque plus important de développer une infection sévère avec une incidence de 19,6 /100 personnes-années (versus 12,9 chez les patients indemnes de ce rhumatisme, RR 1,53 [IC<sub>95%</sub> 1,41-1,65]), notamment cutanées (3,0/100 personnes-années) et pulmonaires (4,0/100 personnes-années)<sup>34</sup>. Très rapidement après la mise à disposition

de ces nouvelles molécules, et notamment les anti-TNF, il a été observé une exacerbation de l'incidence de ces infections, notamment broncho-pulmonaires à germes classiques et opportunistes (mycobactéries, légionellose, pneumocystose...). Une méta-analyse de 2011 montre un sur-risque d'infections sévères sous biothérapie, qu'elle que soit l'indication (OR 1,37, IC<sub>95%</sub> 1,04-1,82), notamment avec le CERTOLIZUMAB (anti-TNF)<sup>35</sup>. A partir des registres de la « vraie vie », on peut noter une incidence des infections sévères de 5,5/100 personnes-années pour les anti-TNF $\alpha$  (versus 2,7/100 personnes-années avec les csDMARD)<sup>36</sup>, 4,7/100 personnes-années avec le TOCILIZUMAB<sup>37</sup>, 4,1/100 personnes-années avec l'ABATACEPT<sup>38</sup> et 5,0/100 personnes-années pour le RITUXIMAB<sup>39</sup>. Plusieurs facteurs de risque d'infection ont été identifiés : l'âge > 60 ans, un antécédent d'infection sévère, une maladie respiratoire chronique, un échec à plus de 5 traitements de fond, une corticothérapie  $\geq$  7.5 mg/jour ou un traitement antérieur par anti-TNF<sup>40</sup>. Il existe, par ailleurs, un risque de neutropénies sous TOCILIZUMAB et d'hypogammaglobulinémie sous RITUXIMAB, dont le lien avec un risque infectieux reste incertain.

Dans les spondyloarthrites, les résultats sont plus contradictoires sur le plan infectieux. Il semble que le risque est moindre que celui observé avec la polyarthrite rhumatoïde. Dans une étude observationnelle de 2015, le risque d'infection grave était estimé à 1,3 (IC<sub>95%</sub> = 0,9-2,0)/100 personnes par années<sup>41</sup>. Concernant les traitements par thérapies ciblées biologiques ou synthétiques, il a été rapporté un sur-risque chez les patients traités par anti-IL-17 comparativement au placebo (OR 3,5 [IC<sub>95%</sub> 1,3-9,6] dans le rhumatisme psoriasique et OR 2,0 [IC<sub>95%</sub> 1,4-2,9] dans la spondylarthrite axiale), mais pas chez les patients traités par anti-TNF (OR 0,6 [IC<sub>95%</sub> 0,3-1,3] dans le rhumatisme psoriasique et OR 1,2 [IC<sub>95%</sub> 0,4-3,9] dans la spondylarthrite axiale), JAKi (OR 2,0 [IC<sub>95%</sub> 0,8-4,9] dans le rhumatisme psoriasique et OR 7,5 [IC<sub>95%</sub> 0,2-381,0] dans la spondylarthrite axiale) ou anti-IL23 (OR 0,8 [IC<sub>95%</sub> 0,2-3,6] dans le rhumatisme psoriasique)<sup>42</sup>.

A côté de ce risque infectieux, la question du risque oncologique a rapidement été posée. Les données actuelles concernant ces thérapeutiques, et notamment les anti-TNF $\alpha$ , sont finalement rassurantes. Pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, les risques relatifs sont pour le cancer du sein de 0,58 (IC<sub>95%</sub> 0,32-1,06), de 0,51 (IC<sub>95%</sub> 0,24-1,06) pour le cancer colorectal, de 0,85 (IC<sub>95%</sub> 0,52-1,39) pour le cancer du poumon, comparativement aux patients ne recevant pas de traitements ciblés)<sup>43</sup>. Pour les patients atteints de spondyloarthrites, les risques relatifs sont pour le cancer du sein de 1,3 (IC<sub>95%</sub> 0,9-2,0), de 0,5 IC<sub>95%</sub> 0,3-0,8 pour le cancer de prostate, de 0,6 (IC<sub>95%</sub> 0,3-1,3) pour le cancer du poumon, et de 1,0 (IC<sub>95%</sub> 0,5-2,0) pour le cancer colorectal, comparativement aux patients ne recevant pas de traitements ciblés)<sup>44</sup>. Il existe néanmoins un sur-risque de cancers cutanés non mélanomateux observés avec les anti-TNF et l'ABATACEPT (RR 1,49 IC<sub>95%</sub> 1,03-2,16)<sup>45</sup>



et RR 1,20 IC<sub>95%</sub> 1,03-1,39<sup>46</sup> respectivement). Il n'existe pas, à ce jour, de signaux d'alertes concernant le TOCILIZUMAB, preuve en est de son utilisation en cas d'effets secondaires aux inhibiteurs de check-point utilisés en oncologie. Le RITUXIMAB n'a pas non plus été associé au risque de cancer. Il est utilisé en oncohématologie depuis la fin des années 1990 dans les hémopathies, et dans la polyarthrite rhumatoïde comme première ligne de biomédicament en cas de cancer solide ou hémopathie, dans l'année qui suit la néoplasie. Peu d'informations sont disponibles concernant les anti-IL17, anti-IL23 ou anti-IL12/23, mais aucune alerte n'a été rapportée, à cette date, dans les études de tolérance à long terme<sup>47</sup>.

Concernant les JAKi, il a été montré un sur-risque concernant la survenue de zones ou d'épisodes thromboemboliques veineux<sup>48</sup>. Par ailleurs, une étude récente a mis en évidence avec le TOFACITINIB, une augmentation du risque cardio-vasculaire et de survenue de cancer pulmonaire, chez des patients de plus de 50 ans atteints de polyarthrite rhumatoïde avec au moins un facteur de risque cardio-vasculaire<sup>49</sup>.

---

**Les biomédicaments sont produits à partir de cellules vivantes. Ils ciblent essentiellement des molécules de l'inflammation ou des voies d'échanges intercellulaires impliquées dans l'immunité. Leur efficacité n'est plus à démontrer dans la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite. Elles ne sont cependant pas dénuées de risque, notamment infectieux, nécessitant une éducation dans leur utilisation quotidienne.**

---

### **3. Efficacité et tolérance des biothérapies dans l'asthme allergique sévère**

Depuis une dizaine d'années, des biomédicaments ciblant des molécules de l'inflammation de la voie Th2 (IL-4, IL-5 et IL-13) sont apparus sur le marché.

L'OMALIZUMAB, anticorps anti-IgE, est le premier traitement mis sur le marché dans cette indication. Il est proposé en cas « d'asthme sévère allergique avec exacerbations fréquentes et tests cutanés et/ou IgE spécifiques positifs pour au moins un pneumallergène ». Dans l'étude pivot, l'OMALIZUMAB a entraîné une réduction de 26% de toutes les exacerbations d'asthme et 50% des exacerbations sévères par rapport au placebo<sup>50</sup>. Les résultats en situation réelles (« vraie vie ») confirment cette tendance<sup>51</sup>. Les principaux effets secondaires rencontrés sont des rhinopharyngites, des infections des voies aériennes inférieures, des céphalées et des réactions au point d'injection.

Les anti-IL5 sont indiqués en cas « d'asthme sévère avec au moins 2 exacerbations au cours des 12 derniers mois associés à un taux d'éosinophiles sanguins  $\geq 0,3$  G/l ».

Dans une étude observationnelle de type registre, le MEPOLIZUMAB a permis une diminution du nombre d'exacerbations de 77,5% dans l'année suivante l'introduction (1,0 exacerbations vs 4,5,  $p < 0,001$ ) et de 79,4% concernant les exacerbations nécessitant une hospitalisation (1,6 vs 0,3,  $p < 0,001$ ). Les corticoïdes oraux ont pu être arrêtés pour 47,8% des patients à 12 mois. La dose quotidienne moyenne a été diminuée de près de 60% à 12 mois de l'introduction du MEPOLIZUMAB<sup>52</sup>. Dans une autre étude évaluant la tolérance à long terme du MEPOLIZUMAB avec une durée moyenne 4,5 ans, les infections des voies respiratoires étaient l'évènement indésirable le plus fréquent (67%), puis les céphalées (29%), les bronchites (21%), et enfin les douleurs musculo-squelettiques ou les arthralgies avec respectivement une fréquence de 18 et 17%<sup>53</sup>.

Le BENRALIZUMAB a montré une réduction significative du nombre d'exacerbations chez les patients nécessitant de fortes doses de corticoïdes inhalés (définies comme une dose  $> 250$   $\mu$ g de FLUTICASONE/jour) en association à un BDLA, avec une diminution à 4 et 8 semaines de 36% et 28% des exacerbations en comparaison au placebo<sup>54</sup>. La posologie de corticoïdes a pu être réduite à la 8<sup>ème</sup> semaine de 75% vs 25% pour le placebo ( $p < 0,001$ )<sup>55</sup>. Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés dans cet essai pivot étaient des rhinopharyngites, des infections des voies aériennes supérieures et des réactions au point d'injection<sup>56</sup>.

Enfin, le DUPILUMAB, qui est un anticorps dirigé contre le récepteur de l'IL4, inhibant les voies de l'IL-4 et de l'IL-13. La transduction du signal de l'IL-13 est en effet possible via un récepteur partagé avec l'IL-4). Le DUPILUMAB est indiqué en cas « d'asthme sévère avec exacerbations fréquentes avec éosinophilie  $\geq 0,15$  G/l ». Il a été montré une réduction de 47,7% des exacerbations sévères ( $p < 0,001$ ) et une augmentation du VEMS de 320 ml à la 12<sup>ème</sup> semaine contre 180 ml pour le placebo ( $p < 0,001$ )<sup>57</sup>. A 6 mois, les corticoïdes ont été diminués de 70% par rapport à la posologie initiale chez les patients traités par DUPILUMAB, contre 50% dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ). Le sevrage en corticoïdes a été obtenu pour 48% des patients sous DUPILUMAB versus 25% dans le groupe placebo ( $p < 0,002$ ). Sous DUPILUMAB, 69% des patients atteignent une dose inférieure à 5 mg/j contre 25% sous placebo ( $p < 0,001$ ). Les effets secondaires les plus fréquents étaient les infections des voies aériennes supérieures, bronchites et les réactions au point d'injection<sup>58</sup>.

Les patients asthmatiques qui ont une indication à un biomédicament, ont souvent une forme sévère et sont exposés à un risque plus élevé d'exacerbation de l'asthme et de surinfection bactérienne. En effet, dans une revue systématique de la littérature publiée en 2013, les patients avec un asthme sévère ont un risque plus élevé de développer une pneumopathie

aigue communautaire à pneumocoques (OR 6,7 IC95% 1,6-27,3)<sup>59</sup>. Les traitements ciblés ont largement montré leur efficacité dans le contrôle des exacerbations asthmatiques, l'amélioration des mesures respiratoires en EFR et l'épargne cortisonique. Toutefois, malgré un profil de tolérance satisfaisant, les effets secondaires les plus rencontrés dans les études sont des infections des voies aériennes supérieures et inférieures, comme pour les traitements ciblés utilisés dans les RIC, puis les réactions au point d'injection, suivis des douleurs musculo-squelettiques.

<b>Anti-IgE</b>	Omalizumab (XOLAIR®)	Injection en SC, selon le poids et le taux d'IgE totale sériques, toutes les 2 ou 4 semaines
<b>Anti-IL5r</b>	Mépolizumab (NUCALA®)	100 mg SC /4 semaines
	Benralizumab (FASENRA®)	30 mg SC toutes les 8 semaines (après 2 premières injections à 4 semaines)
<b>Anti-IL4r</b>	Dupilumab (DUPIXENT®)	600 mg SC, puis 300 mg toutes les 2 semaines

Tableau 1. Principales biothérapies commercialisées dans l'asthme.

---

**Dans l'asthme, les biomédicaments ciblent essentiellement les molécules de l'inflammation IL-5, IL-4 et IL-13, produites lors d'une activation immunitaire de type Th2. Leur efficacité est démontrée sur la réduction du nombre d'exacerbations de l'asthme, l'amélioration du VEMS et la réduction des doses de glucocorticoïdes. Les effets secondaires majoritairement rapportés concernent essentiellement les infections des voies aériennes et les réactions au point d'injection.**

---

## 4. Etat actuel des connaissances sur une « combo-thérapie »

### a. Utilisation actuelle des combinaisons de thérapies ciblées

Les traitements ciblés représentent aujourd'hui une voie thérapeutique en expansion dans de nombreux domaines. La question se pose d'associer des traitements ciblés utilisés dans une même pathologie, voire dans des pathologies distinctes. Cette combothérapie est déjà utilisée en gastro-entérologie dans le cadre des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique). Ainsi, dans une cohorte de 24 patients traités par deux traitements ciblés pour une maladie de Crohn, 50% des patients ont eu une réponse clinique et 41% ont atteint la rémission. Un patient a présenté une pneumopathie et un autre une infection à *Clostridium Difficile* et une bactériémie à *Acinetobacter*<sup>60</sup>. Cependant, dans les RIC, la combothérapie est assez peu utilisée, car non recommandée. En effet, les études associant des traitements ciblés dans les RIC ont montré un risque plus élevé de développer une infection. En effet, une méta-analyse de 2019 a d'ailleurs montré une augmentation du risque d'infections sévères chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde bénéficiant de 2 bDMARD (OR 5,58, IC<sub>95%</sub> 1,25-24,9)<sup>61</sup>. Une étude récente, évaluant l'efficacité et la tolérance d'une combo-thérapie dans le cadre de pathologies inflammatoires à médiation immunitaire, a montré que cette pratique est surtout utilisée en gastro-entérologie dans les MICI avec 63.6% des patients inclus. Les spondyloarthrites sont les rhumatismes les plus représentés (37.7% des patients), mais souvent dans le cadre de maladies associées (MICI, psoriasis). Dans cette étude, un seul patient ayant un asthme sous MEPOLIZUMAB et une spondylarthrite axiale sous anti-IL17 a été inclus. Il a été estimé que la moitié des associations thérapeutiques a conduit à une amélioration significative. Sur les 150 associations thérapeutiques rapportées dans cette étude, 27 événements infectieux ont été rapportés (18%), dont 9 considérés comme sévère (6%)<sup>62</sup>. L'association de traitements ciblés peut donc faire craindre une augmentation des événements indésirables, et notamment infectieux.

Il n'existe que peu de données actuellement chez les patients traités par deux traitements ciblés, pour un rhumatisme inflammatoire et un asthme sévère allergique. Au-delà de l'efficacité sur le plan rhumatologique et respiratoire, aucun profil de tolérance n'a été étudié. Néanmoins, de plus en plus de rapports ou séries de cas s'attachent à décrire l'évolution sous bithérapie. Une série française de 10 patients publiés en 2018 a décrit l'évolution sous OMALIZUMAB (anticorps anti-IgE indiqué dans l'asthme et dans l'urticaire chronique) associé à d'autres biothérapies ; un seul patient présentait une pathologie rhumatologique, qui était une spondylarthrite axiale, contre 7 patients atteints de psoriasis et 2 de maladies inflammatoires de l'intestin. Tous les patients recevaient un traitement par anti-TNF $\alpha$  ou par

SECUKINUMAB. Le profil de tolérance était rassurant, sans effet indésirable rapporté. Malheureusement, malgré un contrôle de la pathologie atopique, aucune donnée n'a été rapportée sur le plan rhumatologique<sup>63</sup>. Le cas d'un patient sous BENRALIZUMAB pour un asthme et GOLIMUMAB pour une polyarthrite rhumatoïde immunopositive, a été publié en 2019. Après 4 mois de combothérapie, les auteurs rapportent un contrôle des deux pathologies inflammatoires avec un sevrage en corticoïdes et l'absence d'effet secondaire<sup>64</sup>.

## **b. Manifestations rhumatologiques sous traitements ciblés de l'asthme**

Les polynucléaires éosinophiles proviennent d'une cellule souche hématopoïétique multipotente ; leur différenciation est permise par l'expression d'un facteur de transcription GATA-binding factor 1. Après maturation, ils expriment le marqueur Siglec-F, et répondent notamment au signal cytokinique IL-5. Ils sont impliqués dans la défense immunitaire antiparasitaire et dans le développement de l'immunité de type 2, impliqués dans les phénomènes allergiques et l'asthme.

Plusieurs études ont récemment montré un rôle homéostatique des éosinophiles<sup>65</sup>, au-delà de leur rôle pro-inflammatoires. Ces cellules stockent effectivement des cytokines anti-inflammatoires et des facteurs de croissance, qui contribuent au contrôle de l'inflammation et à la régénération de certains tissus. De manière plus intéressante, certaines études ont suggéré des propriétés anti-inflammatoire dans la polyarthrite rhumatoïde. Le processus inflammatoire articulaire est déclenché par des cytokines, notamment IL-6, IL-1 et TNF- $\alpha$ , via des monocytes pro-inflammatoires. Les mécanismes à l'origine du contrôle du rhumatisme ne sont pas encore établis. Une étude récente a mis en évidence la présence, dans les articulations de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'une population d'éosinophiles régulateurs, capable de contrôler l'arthrite chronique. Ces polynucléaires éosinophiles sont caractérisées par une signature génique, avec une expression différente du marqueur Siglec-F<sup>66</sup>, différente des populations d'éosinophiles pulmonaires développées dans l'asthme. Cette nouvelle population cellulaire exprime des gènes pro-résolutifs de l'inflammation (5-LOX et 12/15-LOX), et produit des cytokines type IL-4 et IL-13 permettant la génération de macrophages anti-inflammatoires M2 dits « alternatifs », comparativement aux macrophages pro-inflammatoires M1. Ces macrophages « alternatifs » permettent de diminuer la migration des neutrophiles vers l'articulation, via la diminution de chimiokines (clivage par des métalloprotéinases comme MMP-12), de favoriser l'apoptose des cellules immunes locales (sécrétion notamment d'AnxA1 qui induit l'apoptose des neutrophiles) et de phagocyter ces cellules apoptotiques (processus d'efferocytose). Ce processus d'efferocytose induit la production d'IL-10 et de TGF $\beta$ , cytokines importantes de l'activation des macrophages M2. Par ailleurs, l'accumulation des éosinophiles pourrait permettre une

certaine préservation articulaire par une action de remodelage articulaire. Dans la poursuite de cette étude, des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en rémission avec un asthme concomitant ont présenté une rechute sous MEPOLIZUMAB<sup>67</sup>.

Ces résultats pourraient suggérer une relation inverse entre asthme et risque de polyarthrite rhumatoïde. Certaines études plus anciennes confirment<sup>68</sup> ou affirment<sup>69</sup> cette corrélation. Néanmoins, comme nous l'avons déjà vu, il existe plusieurs phénotypes d'asthme, éosinophilique et neutrophilique, et finalement seul le profil éosinophilique serait associé à une résolution de l'arthrite. Le profil phénotypique est un déterminant essentiel de cette relation.

Le groupe des spondyloarthrites et des atteintes extra-articulaires associées (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, psoriasis et uvéites) sont associés à une réponse cytokinique inflammatoire IL23/IL17<sup>70</sup>. Depuis la mise sur le marché du DUPILUMAB, des cas de psoriasis<sup>71</sup>, d'arthrites et enthésites immunonégatives<sup>72</sup>, qui sont des pathologies associées à l'IL17, ont été signalées dans des séries de cas. Une étude épidémiologique en 2022 s'est intéressé à évaluer les cas de pathologies à médiation Th17 sous traitement par anti-IL4 récepteur. Sur près de 37 850 événements indésirables sous DUPILUMAB, les atteintes cutanées, musculo-squelettiques et oculaires étaient les plus représentées. Un sur-risque a été mis en évidence pour l'arthrite immunonégative (OR = 9,61, IC<sub>95%</sub> 3,07-30,07), l'enthésite (OR = 12,65, IC<sub>95%</sub> 6,54-24,47), le psoriasis (OR = 1,48, IC<sub>95%</sub> 1,29-1,70) et l'uvéite (OR = 3,77, IC<sub>95%</sub> 1,88-7,55). Aucune association n'a été démontré avec la spondylarthrite axiale radiographique ou les maladies inflammatoires intestinales. De même, aucune association n'a été retenue concernant la polyarthrite rhumatoïde, le lupus systémique ou la sclérodermie<sup>73</sup>. Un effet régulateur de l'IL-4 et IL-13 sur la production d'IL-23 par les cellules présentatrices d'antigènes et d'IL-17 sur les lymphocytes T a été démontré. En effet, dans un modèle murin, il a été montré que l'IL4 inhibait la polarisation et la fonction des lymphocytes Th17 via l'inhibition de la production d'IL23 par les cellules présentatrices d'antigènes. Cet effet passe notamment par une stimulation d'ATF3, facteur de transcription inhibant la production d'IL23<sup>74</sup>. De même, dans un second modèle murin, il a été montré que l'IL13 entraîne une déplétion en lymphocytes Th17 et réduit la production d'IL17 par ces cellules. Cette inhibition de l'IL17 pourrait passer par une diminution de l'expression de ROR- $\gamma$ T, facteur de transcription essentiel de la lignée Th17, et une phosphorylation de STAT, inactivant la production d'IL17<sup>75</sup>.

---

Les traitements ciblés ont révolutionné la prise en charge de nombreuses pathologies inflammatoires à médiation immunitaire, que ce soit en rhumatologie, dermatologie, gastro-entérologie ou plus récemment en pneumologie. L'association de ces thérapeutiques restent une pratique limitée à des centres experts. Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'association de bDMARD ou tsDMARD utilisés en rhumatologie avec un traitement biologique utilisé en pneumologie.

La tolérance, et notamment le risque infectieux, constitue la principale limite dans l'utilisation de plusieurs traitements ciblés. Les comorbidités éventuelles et l'expositions aux corticoïdes peuvent également compliquer la prise en charge. Par ailleurs, les interactions immunitaires mises en jeu, dans des pathologies médiées par des voies cytokiniques différentes, soulèvent la question de l'efficacité des traitements. Les évènements rhumatologiques sous anti-IL5r ou anti-IL4r pourraient représenter une limite à cette association thérapeutique.

---

# ARTICLE

## Introduction

Les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) sont un groupe hétérogène de pathologies, dont les chefs de file sont représentés par la polyarthrite rhumatoïde (PR) et les spondyloarthrites (SpA). Les traitements actuels reposent, généralement en deuxième ligne, sur des thérapies ciblées biologiques ou synthétiques visant certaines protéines de l'inflammation ou certaines cellules immunitaires. Dans la PR, il existe un déséquilibre entre les voies impliquant les lymphocytes Th1 et celles impliquant les lymphocytes Th2, avec pour conséquence une augmentation de cytokines proinflammatoires, comme le TNF $\alpha$ , l'IL1 ou l'IL6, à l'origine de l'arthrite. Les anomalies immunologiques initiales dans les SpA favorisent plutôt l'initiation d'une réponse inflammatoire avec différenciation lymphocytaire Th17, via l'induction de la voie de l'IL-23.

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes, dont on constate actuellement plusieurs phénotypes, et notamment le phénotype allergique éosinophilique, caractérisé par une réponse adaptative lymphocytaire de type Th2 lors de la rencontre d'antigènes aériens. Il en résulte, via la sécrétion de certaines interleukines (IL-4, IL-5 et IL-13), une inflammation chronique des voies aériennes via les éosinophiles. Ce « pattern » peut profiter, selon la gravité de la maladie, de l'utilisation d'une biothérapie, selon les recommandations.

Nous savons dans la PR, qu'en dehors de tout traitement, le risque infectieux est augmenté, avec une incidence de 19,6 /100 personnes-années (versus 12,9 chez les patients non atteints de ce rhumatisme, RR 1,53 [IC<sub>95%</sub> 1,41-1,65])<sup>34</sup>. Dans les SpA, ce risque semble moins évident avec un risque d'infection sévère estimé à 1,3 (IC<sub>95%</sub> = 0,9-2,0) /100 personnes par années<sup>41</sup>. Dans l'asthme, une revue systématique de la littérature de 2013 rapporte un risque plus élevé de pneumopathie aigue communautaire à pneumocoques (OR 6,7 IC<sub>95%</sub> 1,6-27,3)<sup>59</sup>. Par ailleurs, il est connu qu'il existe un sur-risque d'infections sévères sous traitement ciblés dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, qu'elle que soit l'indication (OR 1,37, IC<sub>95%</sub> 1,04-1,82)<sup>35</sup>. Les traitements ciblés ne sont que rarement utilisés en association par crainte d'une augmentation des événements indésirables, et notamment infectieux. En effet, une méta-analyse réalisée en 2019 a montré une augmentation du risque d'infections sévères chez des patients atteints de PR bénéficiant de 2 bDMARDs (OR 5,58, IC<sub>95%</sub> 1,25-24,9)<sup>61</sup>.

Dans la pratique quotidienne, il existe de plus en plus de patients atteints de RIC qui ont également un asthme allergique sévère. Dans certains centres experts, ces patients



reçoivent parfois un traitement ciblé pour chacune des deux pathologies inflammatoires. Actuellement, il existe peu de données sur l'impact d'une telle association de traitements sur le contrôle de la pathologie rhumatologique et de l'asthme, ainsi que sur la tolérance. Plusieurs rapports et séries de cas ont été publiés avec un profil de tolérance rassurant et un bon contrôle de la pathologie respiratoire, mais peu de données existent à ce jour concernant l'évolution du rhumatisme<sup>63,64</sup>. Récemment, le rôle d'une population cellulaire d'éosinophiles régulateurs aux propriétés anti-inflammatoires sur l'arthrite a été rapporté dans les RIC. Dans le prolongement de cette étude, des patients atteints de PR en rémission avec un asthme concomitant ont présenté une rechute du rhumatisme sous MEPOLIZUMAB<sup>67</sup>. Enfin, il a été décrit un sur-risque d'apparition de pathologies associées à une polarisation lymphocytaire Th17 sous traitement par DUPILUMAB, de type arthrite, enthésite, psoriasis ou encore uvéites<sup>73</sup>.

L'objectif de cette étude était donc d'évaluer l'impact d'une association de traitements ciblés indiqués d'une part pour un RIC et d'autre part pour un asthme, en termes de tolérance et d'évolution des deux pathologies inflammatoires chroniques.

## **Méthode**

### **1. Population**

A partir d'un appel à observations lancé entre décembre 2020 et juin 2023, nous avons recueilli les cas de patients traités par une association de traitements ciblés indiqués pour un RIC et un asthme. L'étude a été réalisée en collaboration avec des rhumatologues et des pneumologues de différents centres hospitaliers français. Le formulaire de recueil a été envoyé via la liste de diffusion du CRI. Pour le CHU de Montpellier, nous avons recherché à partir du codage des médicaments de la pharmacie, les patients bénéficiant des différents traitements d'intérêt (anti-TNF $\alpha$ , anti-IL17, anti-IL12/23, anti-IL23, ABATACEPT, RITUXIMAB et OMALIZUMAB, MEPOLIZUMAB, BENRALIZUMAB, DUPILUMAB).

Tous les patients âgés de plus de 18 ans atteints à la fois d'un rhumatisme inflammatoire chronique, répondant aux critères de classification de la PR (ACR-EULAR 2010) ou de SpA (ASAS), traités par un biomédicament (bDMARD) ou traitement synthétique ciblé (tsDMARD), et d'un asthme traité par un biomédicament pouvaient être inclus dans cette étude de cas. En cas de modification de l'association thérapeutique chez un même patient au cours du suivi, chacune de ces associations a été considérée individuellement pour évaluer l'évolution du RIC et de l'asthme, ainsi que pour la tolérance.

## **2. Collecte des données**

A partir des dossiers médicaux à disposition, les données suivantes ont été recueillies pour chaque patient : la date de naissance, le genre, le statut tabagique (fumeur ou non), le statut vaccinal (pneumocoque et grippe), les caractéristiques cliniques et biologiques du rhumatisme, la date du diagnostic du rhumatisme, les manifestations extra-articulaires du RIC, le nombre et le type de traitements antérieurs utilisés dans le cadre du RIC, le contrôle de la maladie (contrôlée ou non selon le jugement du clinicien) et la prise de corticoïdes avant l'association. Les caractéristiques de l'asthme au diagnostic et notamment les signes associés (rhinite, allergie, positivité des prick tests, intolérance aux AINS), le dosage des IgE et des éosinophiles et les traitements antérieurs utilisés.

Pour évaluer la tolérance de l'association de traitements ciblés, nous avons recueilli la déclaration de tout évènement indésirable survenu au cours de la bithérapie, et notamment les infections (type d'infection et sévérité), les néoplasies (type de cancer, antécédent éventuel de cancer), les réactions cutanées et les évènements hépatiques et digestifs, en prenant en compte les traitements associés. Les évènements étaient considérés comme sévères s'ils avaient entraîné une hospitalisation ou un décès.

Pour évaluer l'efficacité de l'association sur les pathologies inflammatoires, nous avons utilisés des scores validés, DAS28-CRP pour la PR, le BASDAI pour les SpA, les marqueurs biologiques de l'inflammation (CRP), l'évaluation clinique du praticien et la modification des traitements comme le recours aux corticoïdes ou un changement de traitements ciblés. A partir de ces données, nous avons séparé les patients en deux groupes : d'une part ceux qui avaient une amélioration ou une stabilité de leur RIC, et ceux avec une aggravation du rhumatisme d'autre part. Dans le cadre de la maladie pulmonaire, l'évolution était basée sur l'appréciation globale du praticien et la nécessité de modifier le traitement de fond. De la même façon, nous avons distingué ceux qui avaient une amélioration ou une stabilité de l'asthme, par rapport à ceux qui avaient une aggravation.

## **3. Mesures des résultats**

L'objectif principal était d'évaluer le pourcentage de patients ayant nécessité un changement de traitement de fond dans le cadre de leur rhumatisme inflammatoire, et les causes de cet arrêt. La durée de suivi était définie comme le temps écoulé entre le début de l'initiation et l'arrêt de la bithérapie ou la date du recueil si les patients recevaient toujours l'association thérapeutique à la dernière évaluation.

Les objectifs secondaires étaient d'identifier les événements indésirables sous traitements, d'évaluer le pourcentage de patients ayant nécessité un changement de traitement de fond dans le cadre de leur pathologie respiratoire, et de regarder les caractéristiques phénotypiques du rhumatisme (type de rhumatisme, profil immunologique, signes extra-articulaires éventuellement associés) et de l'asthme (symptômes ORL associés, signes atopiques extra-pulmonaires) associés aux échecs ou aux événements indésirables.

## 4. Analyses statistiques

Les variables catégorielles ont été décrites sous forme de pourcentages ; les variables continues sous forme de moyenne +/- écart-type ou médiane, en fonction de leur distribution. La durée de la bithérapie a été évaluée par la méthode de Kaplan-Meier ; les données ont été censurées à la date de la dernière visite si aucun événement ne s'est présenté. Nous avons catégorisé les patients selon le premier traitement ciblé entrepris (pour l'asthme ou pour le rhumatisme inflammatoire chronique).

## Résultats

### 1. Caractéristiques initiales des patients et des associations

Huit centres français nous ont adressés 16 observations entre décembre 2020 et juin 2023. Au total, cela représentait 19 associations de traitements ciblés, avec 2 patients qui ont bénéficié d'associations (un patient avec deux associations et un patient avec trois associations différentes) (*tableau 1*). Les patients étaient en majorité des femmes (81,2%) avec un âge moyen de 60 ans (+/- 12), et 12,5% de fumeurs. Concernant le statut vaccinal, quatorze patients ont été vaccinés contre le pneumocoque et dix patients contre la grippe dans l'année. A l'initiation de l'association thérapeutique, 18,8% des patients étaient traités par des corticoïdes par voie orale avec une dose moyenne de 1.4 mg/j (+/- 3.16), deux à visée pulmonaire et deux à visée rhumatologique. Tous les patients présentaient un asthme allergique, par définition sévère. La plupart d'entre eux (73,3%) avaient également des manifestations atopiques extra-pulmonaires (rhinite, allergies alimentaires, allergies cutanées) et 33,3% des manifestations ORL (polypes avec ou sans intolérance aux AINS). Onze patients étaient atteints d'une polyarthrite rhumatoïde, deux d'une spondylarthrite axiale non radiographique, deux d'un rhumatisme psoriasique et un patient suivi pour une granulomatose éosinophilique avec polyangéite. Ce dernier patient présentait la particularité d'un asthme sévère bien contrôlée sous MEPOLIZUMAB mais des manifestations musculaires, rhumatologique et neurologiques non contrôlées ayant motivé une association au RITUXIMAB.

**Tableau 1. Caractéristiques initiales des patients**

Groupe (n = 16)		
Femme, %		81,2
Age, moy (ET)		60 (12)
Origine		
	Montpellier	4
	Rouen	5
	Toulouse	2
	Clermont Ferrand	1
	Paris Cochin	1
	Saint Briec	1
	Marseille	1
	Rennes	1
Comorbidités, n *		
	Surpoids (IMC > 25 kg/m <sup>2</sup> )	6
	Obésité	0
	Diabète	1
	Maladies cardio-vasculaires	0
	Insuffisance rénale chronique	0
	Déficit en IgG	1
Tabac, n (%)		2 (12,5)
Rhumatisme Inflammatoire Chronique, n (%)		
	Polyarthrite rhumatoïde	11 (68,8)
	Spondylarthrite axiale	2 (12,5)
	Rhumatisme psoriasique	2 (12,5)
	Autres	1 (6,2)
Asthme, n (%)		16 (100)
	Atopie, %	73,3
	Signes ORL, %	33,3
Vaccination, n		
	Grippe **	10
	Pneumocoque ***	14
Corticothérapie per os, n (%)		3 (18,8)
	Dose moyenne en mg (DS)	1.4 (+/- 3.16)

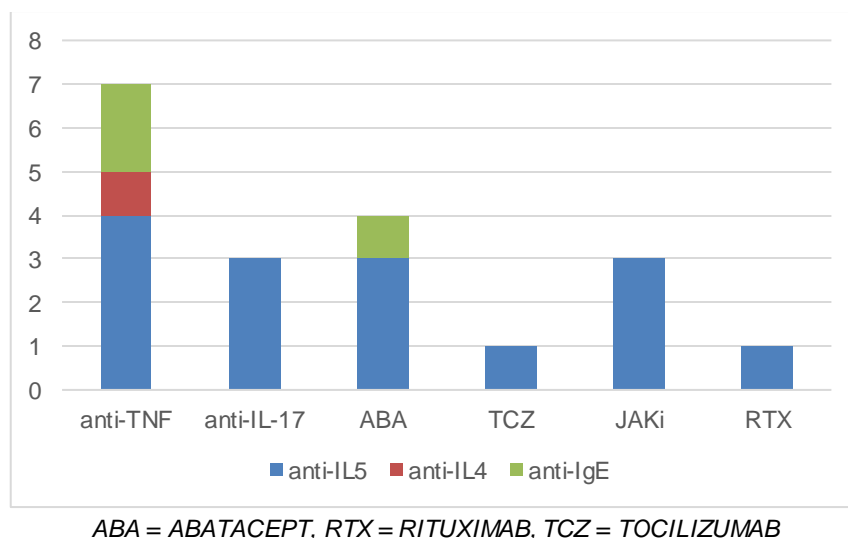
\* données manquantes n = 3 ; \*\* données manquantes n = 3 ; \*\*\* données manquantes n = 2

Le premier traitement ciblé initié avant l'association thérapeutique était prescrit pour le RIC dans 11 cas sur 19 associations avec des délais différents.

Les cinq patients (26%) qui avaient un RIC actif au début de l'association thérapeutique, avaient débuté le traitement ciblé contre l'asthme en premier : deux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont débuté un traitement par MEPOLIZUMAB et BENRALIZUMAB avant un traitement par un anti-TNF et de l'ABATACEPT respectivement, un patient avec un rhumatisme psoriasique et un patient avec une spondylarthrite axiale ont également débuté un traitement par anti-IL5r avant un traitement par anti-IL17 (IXEKIZUMAB et SECUKINUMAB respectivement), et le patient avec la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (débutant un traitement par RITUXIMAB).

Les différentes associations de traitements ciblés sont présentés dans la figure 1 et le tableau 2. Sur les 19 associations, sept étaient avec un anti-TNF $\alpha$ , quatre avec de l'ABATACEPT, trois avec un anti-IL17 ou un JAKi et une avec du TOCILIZUMAB ou du RITUXIMAB. Pour le traitement de l'asthme, 15 associations étaient avec un anticorps anti-IL5r (78,9%).

**Figure 1. Répartition des associations thérapeutiques**



## 2. Maintien de la bithérapie

La durée moyenne de la bithérapie était de 14,2 mois (+/- 8,4), avec un arrêt au cours du suivi pour 10 des 19 associations thérapeutiques quelle que soit la cause (52,6%). La figure 2 précise les différentes causes d'arrêt.

En considérant les onze associations thérapeutiques avec initiation secondaire du biomédicament de l'asthme, sept patients (64%) conservent la bithérapie jusqu'à la date du

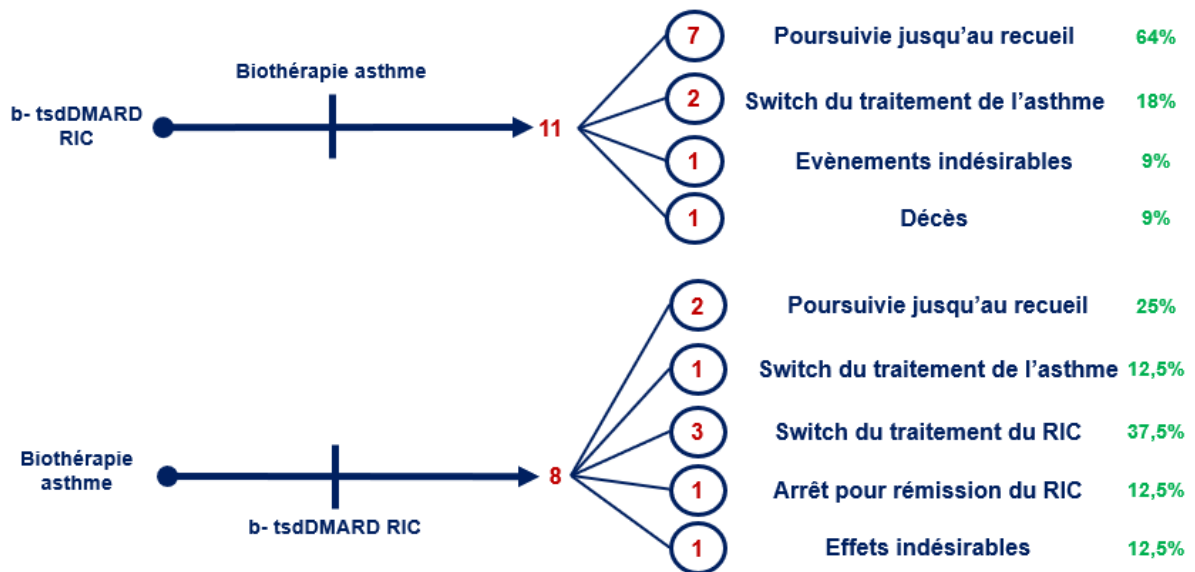
dernier recueil d'informations, un patient a dû modifier à deux reprises sa biothérapie pour l'asthme (18%) pour absence d'efficacité (anti-IgE, puis anti-IL4), un patient (9%) a présenté une aspergillose ayant amené à stopper les thérapeutiques (anti-TNF et anti-IgE) et un patiente (9%) est décédée (JAKi et anti-IL5). La survie sans arrêt à la date du recueil de la bithérapie est estimée à 66% et 44% à 12 et 18 mois respectivement (*figure 3*).

En considérant les huit associations thérapeutiques avec initiation secondaire du biomédicament du RIC, deux patients (25%) conservaient la bithérapie jusqu'au recueil, un patient (12,5%) a dû modifier sa biothérapie pour l'asthme devant l'absence d'efficacité (ABATACEPT et anti-IL5) et trois patients (37,5%) pour le rhumatisme devant l'absence d'efficacité (2 sous anti-TNF et un sous anti-IL17 avec un anti-IL5r), un patient (12,5%) a présenté une hépatite médicamenteuse imputable aux traitements ayant amené à stopper l'anti-IL5 (anti-IL17 et anti-IL5) et un patient (25%) est en rémission sur le plan rhumatologique permettant l'arrêt du traitement en question (RITUXIMAB et anti-IL5). La survie sans arrêt à la date du recueil de la bithérapie est estimée à 69% et 51% à 12 et 18 mois respectivement (*figure 3*).

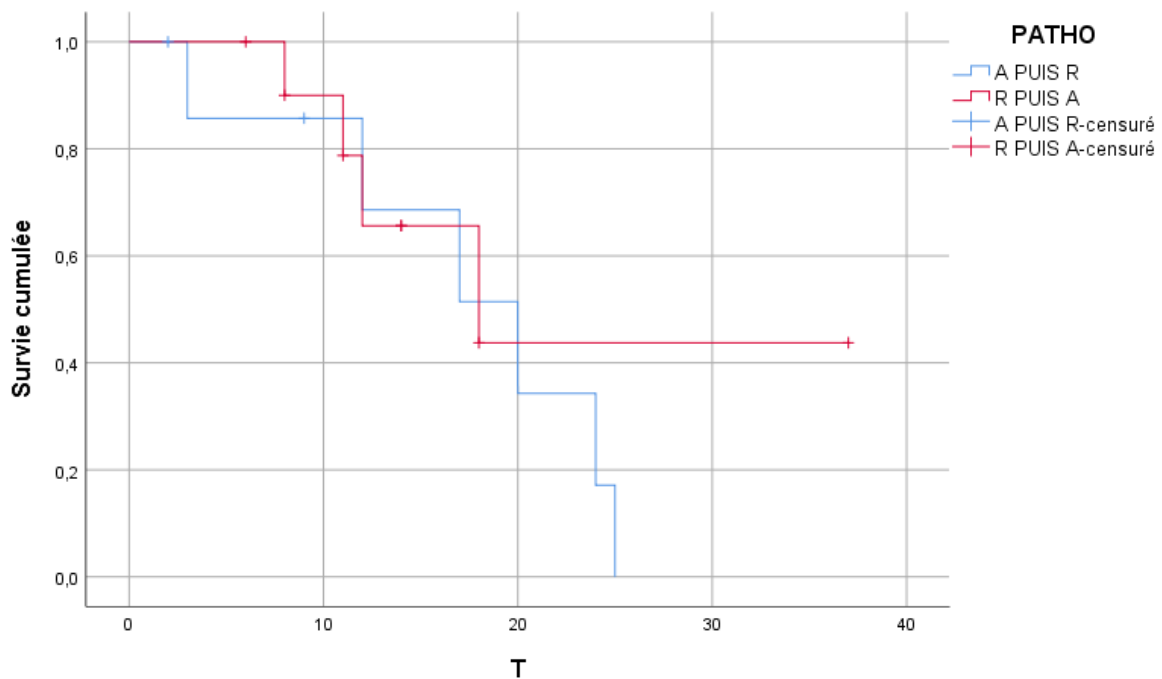
Sur les 3 patients bénéficiant d'une corticothérapie au début de l'initiation, 1 patient a pu être sevré au moment du recueil, 1 patient a divisé la dose de quotidienne de moitié, et le dernier maintien sa dose à 5 mg/jour. Une patiente a dû bénéficier d'un assaut cortisonique du fait d'une exacerbation pulmonaire.

Il ne semble pas y avoir de différence entre les patients présentant des symptômes ORL associés à leur asthme et ceux non atteints. L'ensemble des données concernant l'évolution et la tolérance des associations est résumé dans le *tableau 2*.

**Figure 2. Répartitions des évènements survenus sous association de traitements ciblés.**



**Figure 3. Analyse de survie du maintien de l'association de traitements ciblés.**



Nombre d'observations restantes												
<b>R &gt; A</b>	11	10	8	5	3	3	1	1	1	1	1	1
<b>A &gt; R</b>	6	6	5	4	4	3	2	1	0	0	0	0
<b>T (mois)</b>	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36

En bleu, les patients ayant débuté la biothérapie de l'asthme en premier ; en rouge, les patients ayant débuté la biothérapie pour le RIC. T = temps.

### 3. Tolérance

Sur les 19 associations, onze événements indésirables (EI, 57,9%) sont survenus chez neuf patients, dont sept événements indésirables graves (63,6%), ayant nécessité une hospitalisation.

Parmi les onze déclarations d'EI, on retrouve en première position les infections respiratoires avec cinq cas décrits (45,5%). Une patiente a présenté une pneumopathie aigue communautaire sans complication sous ABATACEPT et BENRALIZUMAB ; cette même patiente a présenté une deuxième pneumopathie grippale avec surinfection bactérienne sur une association différente ABATACEPT et OMALIZUMAB. Une patiente a présenté une pneumopathie sévère, compliquée d'une embolie pulmonaire, avec survenue du décès de la patiente, sous BARICITINIB et MEPOLIZUMAB. Concernant ces deux atteintes infectieuses, il est important de noter qu'il s'agissait de patientes particulièrement fragiles. La patiente décédée présentait une atteinte pulmonaire sévère, d'origine mixte liée à l'asthme et à la PR, avec une dépendance aux corticoïdes et un tabagisme actif. La deuxième patiente qui a développé deux épisodes infectieux présentait une dilatation des bronches associée à sa PR et un déficit en immunoglobuline-IgG, traité régulièrement par des Ig. Par ailleurs, ces deux patientes avaient des durées d'évolution de leur RIC les plus longues avec respectivement 30 et 39 ans. Le patient atteint d'une granulomatose éosinophilique avec polyangéite a présenté une infection à SARS-CoV2 nécessitant des soins intensifs en réanimation (RITUXIMAB et MEPOLIZUMAB). Une patiente a présenté une aspergillose invasive ayant nécessité l'arrêt de l'anti-TNF, qui a été perdue de vue après cette infection sous INFLIXIMAB et OMALIZUMAB.

Parmi les autres complications graves, on observe, un carcinome cutané sous TOCILIZUMAB et MEPOLIZUMAB, et une hépatite médicamenteuse sous SECUKINUMAB et MEPOLIZUMAB, motivant l'arrêt de l'association.

Concernant les événements indésirables non graves (c'est-à-dire ayant pu bénéficier d'une prise en charge ambulatoire, il est rapporté un zona sous SECUKINUMAB et MEPOLIZUMAB, une ulcération de cornée sous ETANERCEPT et BENRALIZUMAB, une diverticulite d'évolution favorable sous traitement médical sous association par BARICITINIB et MEPOLIZUMAB, et un épisode de diarrhées spontanément résolutif sous IXEKIZUMAB et BENRALIZUMAB.



**Tableau 2. Evolution de l'activité du rhumatisme et évènements indésirables sous association.**

CARACTERISTIQUES INITIALES DES PATIENTS								ASSOCIATION THERAPEUTIQUE			EVOLUTION							
S	A	Tab	RIC				CSO mg/j	Traitement 1	Traitement 2	Durée (mois)	Score d'activité*	CRP mg/l	CSO mg/j	Contrôle du RIC	Evènements indésirables	Arrêt de l'association		
			Type	Profil	Durée (an)	Contrôlé												
<b>Initiation d'un traitement ciblé pneumologique chez les patients traités pour un rhumatisme</b>																		
1	F	51	non	SpAnRx	HLAB27-	NR	oui	0	INFLIXIMAB	OMALIZUMAB	8	NR	28	0	oui	aspergillose pulmonaire	oui	EIS
2	M	71	non	PR	ACPA+	11	oui	0	ABATACEPT	MEPOLIZUMAB	8	2.66	10	0	oui	non	non	-
3	F	52	non	PR	ACPA+	33	oui	0	BARICITINIB	MEPOLIZUMAB	11	2.28	5	0	oui	non	non	-
4	F	78	oui	PR	ACPA+	20	oui	0	BARICITINIB	MEPOLIZUMAB	11	5.2	2.3	30	non	pneumopathie, embolie pulmonaire et décès	oui	EIS
5	M	49	non	RP	HLAB27-	14	oui	7.5	IXEKIZUMAB	MEPOLIZUMAB	14	NR	2.9	0	oui	non	non	-
6	F	67	non	PR	ACPA+	18	oui	0	ABATACEPT	MEPOLIZUMAB	18	1.5	3.1	0	oui	non	non	-
7	F	74	non	PR	ACPA-	13	oui	5	TOCILIZUMAB	MEPOLIZUMAB	37	2.21	1.0	5	oui	carcinome du cuir chevelu	non	-
8	F**	57	non	PR	ACPA-	27	oui	0	ETANERCEPT	OMALIZUMAB	18	NR	NR	0	oui	non	oui	asthme non contrôlé
oui							0	DUPILUMAB		12	1.77	5	0	oui	non	oui	asthme non contrôlé	
oui							0	BENRALIZUMAB		6	2.05	4	0	oui	non	non	-	
11	F**	73	non	PR	ACPA+	39	oui	0	ABATACEPT	OMALIZUMAB	14	4.8	10.5	0	oui	pneumopathie	non	-
<b>Initiation d'un traitement ciblé rhumatologique chez les patients traités pour un asthme</b>																		
1	F**	73	non	PR+	ACPA+	39	non	0	BENRALIZUMAB	ABATACEPT	3	2.15	24	0	oui	pneumopathie	oui	asthme non contrôlé
2	F	39	non	PR	ACPA+	7	non	0	MEPOLIZUMAB	CERTOLIZUMAB	3	3.2	7.7	0	oui	non	non	-
3	F	58	non	PR	ACPA+	3	oui	0	MEPOLIZUMAB	UPADACITINIB	9	3.11	4.4	0	oui	diverticulite non grave	non	-
4	F	66	non	PR	ACPA+	29	oui	0	MEPOLIZUMAB	ETANERCEPT	12	3.58	29	0	non	non	oui	RIC non contrôlé
5	F	63	non	SpAnRx	HLAB27-	6	non	0	MEPOLIZUMAB	SECUKINUMAB	20	5.25	2	0	non	hépatite médicamenteuse - zona	oui	EIS et échec RIC
6	H	54	non	CS	NA	15	non	20	MEPOLIZUMAB	RITUXMAB	24	NR	2	10	oui	infection SARS-CoV2 grave	oui	rémission RIC
7	F	69	non	PR	ACPA-	NR	oui	0	MEPOLIZUMAB	ETANERCEPT	25	NR	NR	NR	non	non	oui	RIC non contrôlé
8	F	38	non	RP	HLAB27-	14	non	0	BENRALIZUMAB	IXEKIZUMAB	17	NR	NR	NR	non	diarrhées	oui	RIC non contrôlé

\* DAS28-CRP si polyarthrite rhumatoïde, BASDAI si spondylarthrite axiale

\*\* patientes, ayant bénéficié de plusieurs associations

A = âge ; CSO = corticothérapie orale ; NA = non attribuable ; NR = non renseigné ; S = sexe ; Tab = tabac

## Discussion

Dans cette série de cas traités par deux traitements ciblés pour deux indications différentes, 19 associations thérapeutiques ont été analysées chez 16 patients atteints pour la grande majorité de RIC, avec les deux tiers des patients qui avaient une PR et un quart une spondylarthrite. A ce jour, il semble qu'il s'agisse de la plus grande série rapportant l'association de traitements ciblés prescrits pour un RIC et un asthme allergique sévère. Les durées de suivi sont relativement longues. La répartition des traitements ciblés à visée rhumatologique était globalement équilibrée entre anti-TNF, ABATACEPT et JAK-i, alors que l'on retrouve une exposition plus importante aux anti-IL5r. Sur les 19 associations de traitements ciblés, la bithérapie a été arrêtée dans 10 cas (56.2%), un cas pour rémission du RIC, trois cas pour évènements indésirables, trois cas pour non-contrôle du rhumatisme motivant une rotation du traitement ciblé ou une majoration de la posologie et trois cas pour un asthme non contrôlé. Il semble que le maintien thérapeutique soit meilleur si le traitement ciblé de l'asthme est initié après celui du traitement ciblé du rhumatisme inflammatoire. Sur les trois patients sous corticoïdes à l'initiation de l'association thérapeutique, un patient a été sevré, un patient a diminué de 50% sa dose journalière et un patient a conservé une dose acceptable de 5 mg/j.

Il existe peu de données concernant l'évolution de la pathologie rhumatologique sous ce type d'association thérapeutique. En 2019 le cas d'un patient traité par BENRALIZUMAB pour un asthme et GOLIMUMAB pour une polyarthrite rhumatoïde immunopositive a été rapporté, sur une période de suivi de 4 mois. Les auteurs ont souligné le contrôle des deux pathologies inflammatoires permettant l'absence de recours aux corticoïdes<sup>64</sup>. En 2023, Malik et al. publie 3 observations de patients bénéficiant d'une association thérapeutique, dont 2 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par ETANERCEPT et MEPOLIZUMAB ou OMALIZUMAB pour un asthme. Un patient était en rémission complète sur le plan rhumatologique et pneumologique, avec sevrage en corticoïdes, après 36 mois de bithérapie. Le deuxième patient recevait encore une corticothérapie à 10 mg/j pour sa PR, mais sans signe échographique d'activité<sup>76</sup>.

Physiologiquement, la polarisation lymphocytaire est régulée permettant de maintenir la balance Th1/Th2, via notamment l'IL4 qui inhibe la polarisation Th1 ou l'INF $\gamma$  qui inhibe la polarisation Th2<sup>77</sup>. Dans la PR, l'activation des CPA et leur dialogue avec les LT entraîne une différenciation de type Th1, à l'origine d'une production importante de cytokines inflammatoires, comme l'INF $\gamma$ /TNF $\alpha$ /IL-1 et 6, avec un déséquilibre de la balance Th1/Th2<sup>78</sup>. Ainsi, nous pouvons nous attendre à une exacerbation du RIC, et tout particulièrement dans la PR.

Par ailleurs, en 2020 Darja et al. ont mis en évidence une population de polynucléaires éosinophiles régulateurs stimulés chez les patients asthmatiques. Dans la PR, cette population cellulaire aurait des propriétés anti-inflammatoire. Dans cette étude, 8 patients atteints de PR qui était en rémission ou en faible activité (DAS28-CRP < 3.2) depuis au moins 6 mois, ont été traités avec du MEPOLIZUMAB dans le cadre d'un asthme sévère. Parmi les huit patients, six ont eu une poussée de la PR survenue dans les 10 premiers mois suivant l'introduction de l'anti-IL5<sup>67</sup>. Dans cette série, nous n'avons pas observé ce type de complication chez les patients traités par un traitement ciblé pour leur RIC. Nous retiendrons deux patients traités par MEPOLIZUMAB, traités dans un second temps par un anti-TNF pour lesquels le contrôle du RIC n'a pu être obtenu après 12 et 25 mois de bithérapie. Par ailleurs, un seul de nos patients suivis pour une polyarthrite rhumatoïde a bénéficié d'un traitement par un anticorps anti-IL4r ; aucune conclusion ne peut être donnée concernant les manifestations à médiation Th17 sous ce traitement.

Concernant la tolérance, nous avons observés sept évènements indésirables graves, dont cinq infections respiratoires (soit 26,3%). Ces résultats contrastent avec les précédentes séries publiées. En effet, Gisondi et al. ont évalué l'association DUPILUMAB prescrit pour une dermatite atopique avec d'autres traitements ciblés prescrits pour une autre pathologie. Parmi les 24 cas recueillis, trois patients avaient un RIC : une spondylarthrite axiale et un rhumatisme psoriasique sous SECUKINUMAB, et une polyarthrite rhumatoïde sous ABATACEPT. Aucun évènement indésirable n'a été rapporté au cours des 15 à 18 mois de suivi de la bithérapie<sup>79</sup>. Lommatzsch et al. ont inclus comme nous des patients asthmatiques sévères bénéficiant de deux traitements ciblés. Sur les 26 patients, onze présentaient un asthme sévère associé à une pathologie inflammatoire. Six patients avaient un RIC : deux rhumatismes psoriasiques, une spondylarthrite axiale et trois polyarthrite rhumatoïde. Un patient a dû arrêter les deux traitements ciblés pour céphalées, sans que l'imputabilité n'ait pu être démontrée. Pour les cinq autres patients (une ostéoporose sous DENOSUMAB, une maladie de Crohn sous USTEKINUMAB, une rectocolite hémorragique sous VEDOLIZUMAB, un TRAPS sous CANAKIMUMAB, une granulomatose éosinophilique avec polyangéite sous RITUXIMAB), aucun effet indésirable n'a été rapporté avec un maintien des traitements. Les éventuelles comorbidités supplémentaires n'ont pas été rapportées. La médiane de survie est de 24 mois (3-49 mois)<sup>80</sup>. Dans notre étude, nous avons donc observé plus d'évènements indésirables infectieux, qui pourraient être expliqués par les comorbidités de nos patients, avec un âge plus élevé de 62 ans, un déficit en IgG pour une patient et des pathologies pulmonaires en dehors de l'asthme. Le sur-risque infectieux sous association de traitements ciblés a été observé dans une revue systématique de la littérature, concernant les associations thérapeutiques dans les MICI. Les auteurs ont rapporté un taux

d'évènements indésirables infectieux graves de 3,6% sous VEDOLIZUMAB-anti-TNF $\alpha$  (IC<sub>95%</sub> 0,0-13,2) et de 7,7% sous VEDOLIZUMAB-USTEKINUMAB (IC<sub>95%</sub> 0,2-20,9), avec principalement des infections des tissus mous ou gastro-intestinales<sup>81</sup>. Une autre méta-analyse datant de 2019 a montré une augmentation du risque d'infections sévères chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde bénéficiant de deux bDMARDs (anti-TNF $\alpha$  et ANAKINRA, ABATACEPT et anti-TNF $\alpha$  ou ANAKINRA, RITUXIMAB et anti-TNF $\alpha$  ou TOCILIZUMAB) comparativement au patient sous un seul traitement ciblé avec un OR de 5,58 (IC<sub>95%</sub> 1,25-24,9)<sup>61</sup>.

Dans notre série, une patiente a présenté un cancer cutané non-mélanomateux sous association TOCILIZUMAB - MEPOLIZUMAB. Jusqu'à présent, il n'a pas été observé de sur-risque de cancer cutané avec les anti-IL6<sup>82</sup>. Dans une autre étude évaluant la tolérance à long terme du MEPOLIZUMAB chez les patients avec un asthme, 3 carcinomes basocellulaires sur 347 patients (< 1%) ont été rapportés, sur une durée moyenne d'exposition de 3,5 ans. Ces résultats étaient similaires au nombre de cancer observé en population générale sur les bases de données épidémiologiques américaines<sup>53</sup>.

Deux patientes ont dû modifier leur traitement à visée pulmonaire (dans un contexte de bon contrôle du rhumatisme), une patiente à deux reprises (sous ETANERCEPT) et une patiente à une reprise (sous ABATACEPT). La modification du traitement par BENRALIZUMAB pour l'OMALIZUMAB est justifiée, chez la deuxième patiente atteinte d'une dilatation des bronches rhumatoïde, par l'absence d'amélioration significative et un traitement pouvant améliorer la tolérance aux antibiotiques et le contrôle de la bronchiolite. Nous n'avons pas mis en évidence de caractéristiques particulière concernant la première patiente. Enfin, une patiente a présenté une exacerbation particulièrement sévère motivant un assaut cortisonique, dans un contexte également de pathologie pulmonaire mixte suspectée. Dans les différentes séries présentées ci-dessus, aucun patient n'a vu son traitement respiratoire être modifié. Nos patients présentent peut-être des atteintes pulmonaires mixtes, pouvant altérer l'efficacité des traitements.

Cette étude a des limites. Il s'agit d'une étude rétrospective avec quelques données manquantes et des pathologies rhumatologiques diverses. Le suivi reste relativement court ne permettant pas d'évaluer l'impact de l'association à long terme sur certains effets secondaires comme les néoplasies par exemple. L'évolution de l'asthme sous bithérapie n'a pas pu être évaluée avec des données objectives comme les EFR ou l'évolution des paramètres biologiques (IgE et taux d'éosinophiles) car ils n'ont pu être retrouvés dans les dossiers des patients. L'évolution de l'asthme a donc été obtenu surtout par l'avis du clinicien sur le nombre d'exacerbation et la cotation numérique de la dyspnée. Le poids des comorbidités éventuelles n'a pas été analysé par un effectif trop faible.

**En conclusion**, il s'agit de la plus grande série de cas concernant l'association de traitements ciblés dans le cadre des rhumatismes inflammatoires chroniques et de l'asthme allergique sévère. L'efficacité sur le rhumatisme inflammatoire ne semble pas être impactée, notamment lorsque le traitement ciblé du rhumatisme est initié en premier. Les événements infectieux pulmonaires observés dans notre série incitent à envisager cette association thérapeutique avec prudence chez les patients âgés ou encore avec des comorbidités pulmonaires en plus de l'asthme. L'effectif est limité, ne permettant pas de poser des conclusions solides. Une cohorte nationale des patients traités par cette association pourrait permettre de mieux préciser les interactions mises en jeu.



# FORMULAIRE DE RECUEIL

## EFFICACITE ET TOLERANCE D'UNE ASSOCIATION DE TRAITEMENTS CIBLES INDIQUES POUR L'ASTHME ET POUR LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES

Contact en cas de question relative au remplissage de ce formulaire de données :

- Léo ETRONNIER (etronnier.leo@gmail.com)
- Jacques MOREL (j-morel@chu-montpellier.fr) ou par courrier (Pr Jacques MOREL, Département de Rhumatologie, Hôpital Lapeyronie, 391 Ae du doyen Gaston Giraud 34295 Montpellier Cedex 5).

### IDENTIFICATION DU MEDECIN COMPLETANT LE QUESTIONNAIRE

Date de Recueil : | \_ \_ | \_ \_ | \_ \_ |

Médecin complétant le questionnaire (Nom, Prénom, Fonction) :

Site (Service, Hôpital, Ville) :

Coordonnées (e-mail/téléphone) :

### IDENTIFIANT DU CAS

Nom (3 premières lettres) : | \_ | \_ | \_ |

Prénom (2 premières lettres) : | \_ | \_ |

Sexe (M/F) : | \_ |

DDN (jj/mm/aa) : | \_ \_ | \_ \_ | \_ \_ |

Dans le recueil de données, l'évaluation correspond à la dernière évaluation clinique sous association de traitement.

DUREE DE L'ASSOCIATION (en semaines, mois ou années): | \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ |

<b>DONNEES RELATIVES AU RHUMATISME INFLAMMATOIRE CHRONIQUE INITIALEMENT DIAGNOSTIQUE</b>
--

Date du diagnostic de rhumatisme inflammatoire (MM/AAAA) : | \_\_ | \_\_\_\_ |

**Type de rhumatisme inflammatoire :**

**POLYARTHRITE RHUMATOÏDE :**       OUI                                       NON

- Critères ACR2010 :                       OUI                                       NON

- Statut ACPA :                               Positif                                       Négatif

- Statut érosif :                               OUI                                       NON

**SPONDYLOARTHRITE AXIALE :**       OUI                                       NON

- Critères ASAS :                               OUI                                       NON

- Sacroiliite radiographique :               OUI                                       NON

- Sacroiliite magnétique :                   OUI                                       NON

- Statut HLA-B27+ :                           OUI                                       NON

**RHUMATISME PSORIASIQUE :**       OUI                                       NON

- Critères CASPAR :                           OUI                                       NON

- Statut érosif :                               OUI                                       NON

**AUTRE RHUMATISME INFLAMMATOIRE :**       OUI                                       NON

Si oui, lequel (en clair) :

**Manifestations rhumatologiques au moment du diagnostic de rhumatisme inflammatoire**

**ATTEINTE PERIPHERIQUE :**       OUI                                       NON

- Arthralgies :                               OUI                                       NON

- Arthrites :                                   OUI                                       NON

- Rhizomélique :                               OUI                                       NON

- Acromélique :                               OUI                                       NON

- Monoarticulaire :                           OUI                                       NON

- Oligoarticulaire :                           OUI                                       NON

- Polyarticulaire :                           OUI                                       NON

- Petites articulations :                       OUI                                       NON

- Grosses articulations :                       OUI                                       NON

**ATTEINTE AXIALE :**                       OUI                                       NON

- Rachialgies inflammatoires :               OUI                                       NON

**ATTEINTE ENTHESIQUE :**               OUI                                       NON

- Talalgies inflammatoires :                   OUI                                       NON

**Manifestations extra-articulaires au moment du diagnostic de rhumatisme inflammatoire**

**PSORIASIS :**                               OUI                                       NON

**MICI :**                                       OUI                                       NON

**UVEITE :**                                   OUI                                       NON

**NODULES RHUMATOIDES :**               OUI                                       NON

**PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE DIFFUSE :**       OUI                                       NON

**AUTRES (préciser) :**                       OUI                                       NON



<b>DONNEES RELATIVES AU SYNDROME DE GOUGEROT SJOGREN INITIALEMENT DIAGNOSTIQUE</b>
--

**Date du diagnostic** (MM/AAAA) : | \_\_ | \_\_\_\_ |

**CRITERES DIAGNOSTIQUES :**

Sécheresse oculaire subjective	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Sécheresse buccale subjective	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Schirmer < 5 mm/5 min	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Flux salivaire < 1.5 ml/15 min	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Anti-SSA et/ou anti-SSB +	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
BGSA	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Focus Score : _ _ _		

<b>DONNEES RELATIVES A LA MALADIE DE HORTON INITIALEMENT DIAGNOSTIQUEE</b>
--

**Date du diagnostic** (MM/AAAA) : | \_\_ | \_\_\_\_ |

**CRITERES DIAGNOSTIQUES :**

Age > 50 ans	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Céphalées récentes, rebelles	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Anomalies cliniques des artères temporales	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
VS > 50mm à 1h	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Anomalies caractéristiques à la biopsie de l'artère temporale	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Aortite	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON

<b>PROFIL BIOLOGIQUE</b>	VS _ _ _	CRP _ _ _
--------------------------	----------	-----------

**CLINIQUE**

PPR	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Signes neurologiques centraux	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Atteinte oculaire	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Artérites des mb sup.	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Artérite des mb inf.	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON

**EXPLORATIONS VASCULAIRES**

Echo-doppler de l'artère temporale	Signe du halo _ _ _	Occlusions/sténoses _ _ _
------------------------------------	---------------------	---------------------------

<b>DONNEES RELATIVES AU LUPUS SYSTEMIQUE INITIALEMENT DIAGNOSTIQUEE</b>
---

**Date du diagnostic** (MM/AAAA) : | \_\_ | \_\_\_\_ |

**CRITERES DIAGNOSTIQUES (ACR) :**

Eruption malaire	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Lupus discoïde	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Photosensibilité	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Ulcérations buccales ou nasopharyngées	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Polyarthrite non érosive	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Pleurésie ou péricardite	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Protéinurie > 0.5/j ou cylindres d'hématies ou de leucocytes	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Convulsions ou psychoses	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Anémie hémolytique	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Leucopénie < 4G/l à 2 reprises	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Lymphopénie < 1.5 G/l à 2 reprises	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Thrombopénie < 100 G/l	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Anti-ADN	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Anti-Sm	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Anticoagulant lupique ou anti-cardiolipine ou fausse sérologie syphilitique	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
AAN	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Résultats de la biopsie rénale	---	

**DONNEES RELATIVES AUX TRAITEMENTS DE FOND DU RHUMATISME INFLAMMATOIRE  
CHRONIQUE – MALADIE AUTO-IMMUNE - VASCULARITE**

**Nombre de traitement(s) de fond ANTERIEUR(S) à l'association Ac anti-IL-5 et DMARD :**

Nombre de csDMARD préalablement initiés et arrêtés (en clair) : 

--

  
 Nombre de bDMARD préalablement initiés et arrêtés (en clair) : 

--

  
 Nombre de tsDMARD préalablement initiés et arrêtés (en clair) : 

--

**Traitement de fond AU MOMENT de l'association Ac anti-IL-5 et DMARD :**

**csDMARD (DCI en clair) :**  
 Date d'initiation du traitement de fond (MM/AA) : \_\_\_\_\_ | \_\_ | \_\_\_\_ |  
 Voie administration, posologie : \_\_\_\_\_

**bDMARD (DCI en clair) :**  
 Date d'initiation du traitement de fond (MM/AA) : \_\_\_\_\_ | \_\_ | \_\_\_\_ |  
 Voie administration, posologie : \_\_\_\_\_

**tsDMARD (DCI en clair) :**  
 Date d'initiation du traitement de fond (MM/AA) : \_\_\_\_\_ | \_\_ | \_\_\_\_ |  
 Posologie : \_\_\_\_\_

**Corticothérapie générale**

Date d'initiation corticothérapie générale (MM/AA) : \_\_\_\_\_ | \_\_ | \_\_\_\_ |  
 Posologie corticothérapie générale en équivalent prednisone : \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_ | mg/j

**Traitement par AINS**

Date d'initiation (MM/AA) : \_\_\_\_\_ | \_\_ | \_\_\_\_ |  
 Nom (DCI, en clair) : \_\_\_\_\_  
 Posologie : \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_ | mg/j

**Évolution du rhumatisme inflammatoire sous traitement de fond (± corticothérapie générale ± AINS) AU MOMENT de l'association Ac anti-IL-5 et tDMARD**

\*Amélioration :  OUI  NON  
 \*\*Stabilité :  OUI  NON  
 \*\*\*Aggravation :  OUI  NON

*\*Amélioration : avis du clinicien et/ou diminution DAS28≥1.2 pour PR ou RP, diminution ASDAS ≥1.1 pour ax-SpA*

*\*\*Stabilité : absence d'amélioration ou d'aggravation selon le clinicien et/ou selon l'évolution du DAS28 ou de l'ASDAS*

*\*\*\*Aggravation : avis du clinicien et/ou augmentation DAS28≥1.2 pour PR ou RP, augmentation ASDAS ≥1.1 pour ax-SpA*

<b>DONNEES RELATIVES AU DIAGNOSTIC DE MALADIE PULMONAIRE</b>
--

Date du diagnostic de l'asthme (MM/AAAA) :                    | \_ \_ | \_ \_ \_ \_ |

Données relatives au diagnostic initial d'asthme :

<b>SYMPTOMES D'ASTHME :</b>	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
<b>EFR AU DIAGNOSTIC :</b>	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
VEMS/CVF : _ _ _		
Réversibilité du TVO :		
Significative :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Complète :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
<b>ANOMALIES RADIOGRAPHIQUES</b>	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
<b>FACTEURS FAVORISANTS :</b>		
Rhinite :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Allergies respiratoires :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Allergies alimentaires :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Intolérance à l'aspirine ou aux AINS	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Tabac actif	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
<b>TESTS CUTANÉES</b>	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
En cas de positivité, précisez : _ _ _		
<b>IgE TOTALE (UI/ml) :</b> _ _ _		
<b>EOSINOPHILES (G/l) :</b> _ _ _		

## DONNEES RELATIVES AU TRAITEMENT DE LA MALADIE PULMONAIRE

**Modalités thérapeutiques de la maladie pulmonaire :** *(si traitement toujours en cours ne pas remplir la date de fin)*

**Béta 2 mimétique :**  OUI  NON  
Début (MM/AA) : |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| Fin : |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| Durée (mois) : \_\_\_\_  
Dose quotidienne : \_\_\_\_\_ mg/j  
Si arrêté, raison (guérison, EI, échec primaire, échec secondaire) :

**Corticoïdes inhalées :**  OUI  NON  
Début (MM/AA) : |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| Fin : |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| Durée (mois) : \_\_\_\_  
Dose quotidienne : \_\_\_\_\_ mg/j  
Si arrêté, raison (guérison, EI, échec primaire, échec secondaire) :

**Aérosols :**  OUI  NON  
Début |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| Fin |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| Durée (jours) : \_\_\_\_  
Dose quotidienne : \_\_\_\_\_ g/j  
Si arrêté, raison (guérison, EI, échec primaire, échec secondaire) :

**Date d'initiation du traitement ciblé de la maladie pulmonaire (MM/AAAA) |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|**

Si arrêté, raison (guérison, EI, échec primaire, échec secondaire) :

**Vaccination anti-grippale :**  OUI  NON

---

**Vaccination anti-pneumococcique :**  OUI  NON

---

<b>DONNEES RELATIVES A L'EVOLUTION SOUS TRAITEMENT DE LA MALADIE PULMONAIRE</b>
---

**Évolution globale sous traitement de la maladie pulmonaire**

Guérison (jugement du clinicien) :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Amélioration (jugement du clinicien) :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Aggravation (jugement du clinicien) :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Complication :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
- Si Oui, laquelle _ _ _		
Décès :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON

**Évolution des manifestations cliniques pulmonaires au moment de l'association thérapeutique :**

Signes généraux :	<input type="checkbox"/> Guérison	<input type="checkbox"/> Amélioration	<input type="checkbox"/> Aggravation
Signes pulmonaires :	<input type="checkbox"/> Guérison	<input type="checkbox"/> Amélioration	<input type="checkbox"/> Aggravation

<b>SYMPTOMES D'ASTHME :</b>	<input type="checkbox"/> <b>OUI</b>	<input type="checkbox"/> <b>NON</b>
-----------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------

<b>DYSPNEE</b>	<input type="checkbox"/> <b>amélioration</b>	<input type="checkbox"/> <b>aggravation</b>	<input type="checkbox"/> <b>stable</b>
----------------	--	---	--

<b>EFR A LA DERNIERE EVALUATION :</b>	<input type="checkbox"/> <b>OUI</b>	<input type="checkbox"/> <b>NON</b>
---------------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------

VEMS/CVF : \_ \_ \_

Réversibilité du TVO :

Significative :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
-----------------	------------------------------	------------------------------

Complète :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
------------	------------------------------	------------------------------

IgE TOTALE (UI/ml) : \_ \_ \_

EOSINOPHILES : \_ \_ \_



## EVOLUTION SOUS TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS EXTRA ARTICULAIRES

Date de la dernière évaluation de la manifestation EA (MM/AAAA) | \_ \_ | \_ \_ \_ \_ |

PSORIASIS :  OUI  NON

MICI :  OUI  NON

UVEITE :  OUI  NON

NODULES RHUMATOIDES :  OUI  NON

PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE  OUI  NON

DIFFUSE :

AUTRES (préciser) :  OUI  NON

Évolution globale de la manifestation extra-articulaire (dernière évaluation) sous traitement de la maladie pulmonaire et de l'IMID (jugement du clinicien ou du radiologue) :

Rémission ou faible activité :  OUI  NON

Stabilité :  OUI  NON

Aggravation :  OUI  NON

## EVOLUTION SOUS TRAITEMENT DU SYNDROME DE GOUGEROT SJOGREN

### Dernier bilan immunologique

Anticorps anti-nucléaires \_ \_ \_ FR \_ \_ \_

C3 \_ \_ \_ C4 \_ \_ \_ C50 \_ \_ \_

Cryoglobulinémie positive  OUI  NON

ESSDAI Date \_ \_ \_

Score total \_ \_ \_

### Score dans chaque domaine :

Signes généraux \_ \_ \_ Atteinte rénale \_ \_ \_

Lymphadénopathies \_ \_ \_ Atteinte musculaire \_ \_ \_

Atteinte glandulaire \_ \_ \_ Atteinte neurologique périphérique \_ \_ \_

Atteinte articulaire \_ \_ \_ Atteinte neurologique centrale \_ \_ \_

Atteinte cutanée \_ \_ \_ Atteinte hématologique \_ \_ \_

Atteinte pulmonaire \_ \_ \_ Domaine biologique \_ \_ \_

### COMORBIDITES

Atteinte interstitielle pulmonaire  OUI  NON

Lymphome  OUI  NON



## EVOLUTION SOUS TRAITEMENT DU LUPUS SYSTEMIQUE

### Dernier bilan immunologique

Anticorps anti-nucléaires _ _ _	FR _ _ _	
C3 _ _ _	C4 _ _ _	C50 _ _ _
Cryoglobulinémie positive	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON

### SLEDAI

Date \_ \_ \_

Score total \_ \_ \_

### Score dans chaque domaine :

Convulsion _ _ _	Cylindres urinaires _ _ _
Psychose _ _ _	Hématurie _ _ _
Atteinte cérébrale _ _ _	Protéinurie _ _ _
Troubles visuels _ _ _	Pyurie _ _ _
Nerfs crâniens _ _ _	Alopécie _ _ _
Céphalées _ _ _	Ulcères muqueux _ _ _
AVC _ _ _	Pleurésie _ _ _
Vascularite	Péricardite _ _ _
Arthrites	Complément _ _ _
Myosite	Anti-ADN _ _ _
Fièvre _ _ _	Thrombopénie _ _ _
	Leucopénie _ _ _

## EVOLUTION SOUS TRAITEMENT DE LA MALADIE DE HORTON

### Dernier bilan biologique

CRP _ _ _	VS _ _ _	Fibrinogène _ _ _
-----------	----------	-------------------

### Evaluation clinique

Amélioration clinique (à l'impression de l'évaluateur) \_ \_ \_ \_ \_

<b>EFFETS INDESIRABLES SOUS TRAITEMENT</b>
--

<b>INFECTIONS :</b>	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Infections ORL	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Infections broncho-pulmonaires	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Infections parties molles	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Réactivation de tuberculose	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Réactivation VHB	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Réactivation VHC	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Zona	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Autres (précisez) : _ _ _ _		
<b>NEOPLASIE :</b>	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Si oui précisez : _ _ _ _		
<b>TROUBLES DU TRANSIT</b>	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Si oui précisez : _ _ _ _		
<b>CYTOLYSE HEPATIQUE</b>	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Si oui précisez : taux de TGO =      Taux de TGP =		
<b>SIGNES NEUROLOGIQUES</b>	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Si oui préciser :		
<b>REACTIONS CUTANÉES :</b>	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
<b>ECZEMA</b>	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
<b>PSORIASIS</b>	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON

**TRAITEMENT DE L'EFFET INDESIRABLE : \_ \_ \_ \_**

<b>Antibiothérapie :</b>	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Préciser : _ _ _ _		
Durée : _ _ _ _		
<b>Autres :</b>	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Préciser : _ _ _ _		
Durée : _ _ _ _		

# BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup> F Guillemin, « Prevalence of Rheumatoid Arthritis in France: 2001 », *Annals of the Rheumatic Diseases* 64, n° 10 (1 octobre 2005): 1427-30, <https://doi.org/10.1136/ard.2004.029199>.
- <sup>2</sup> « Actualisation Des Recommandations de La Société Française de Rhumatologie Pour La Prise En Charge de La Polyarthrite Rhumatoïde | Elsevier Enhanced Reader », <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2018.09.008>.
- <sup>3</sup> Charlotte Hua et Bernard Combe, « Les nouveaux critères de classification ACR/EULAR 2010 pour un diagnostic plus précoce de la polyarthrite rhumatoïde », *Revue du Rhumatisme Monographies* 84, n° 4 (septembre 2017).
- <sup>4</sup> « Risk of Cardiovascular Mortality in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Meta-analysis of Observational Studies », <https://doi.org/10.1002/art.24092>.
- <sup>5</sup> J A B Van Nies et al., « Evaluating Relationships between Symptom Duration and Persistence of Rheumatoid Arthritis: Does a Window of Opportunity Exist? Results on the Leiden Early Arthritis Clinic and ESPOIR Cohorts », *Annals of the Rheumatic Diseases* 74, n° 5 (mai 2015): 806-12, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206047>.
- <sup>6</sup> Félicie Costantino et al., « Prevalence of Spondyloarthritis in Reference to HLA-B27 in the French Population: Results of the GAZEL Cohort », *Annals of the Rheumatic Diseases* 74, n° 4 (1 avril 2015): 689-93, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204436>.
- <sup>7</sup> M. Rudwaleit et al., « Defining Active Sacroiliitis on Magnetic Resonance Imaging (MRI) for Classification of Axial Spondyloarthritis: A Consensual Approach by the ASAS/OMERACT MRI Group », *Annals of the Rheumatic Diseases* 68, n° 10 (1 octobre 2009): 1520-27, <https://doi.org/10.1136/ard.2009.110767>.
- <sup>8</sup> M. Rudwaleit et al., « The Assessment of SpondyloArthritis International Society Classification Criteria for Peripheral Spondyloarthritis and for Spondyloarthritis in General », *Annals of the Rheumatic Diseases* 70, n° 1 (1 janvier 2011): 25-31, <https://doi.org/10.1136/ard.2010.133645>.
- <sup>9</sup> « Actualisation 2022 des Recommandations de La Société Française de Rhumatologie (SFR) Pour La Prise En Charge En Pratique Courante Des Malades Atteints de Spondyloarthrite, Incluant Le Rhumatisme Psoriasique | Elsevier Enhanced Reader », consulté le 16 janvier 2023, <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2021.11.010>.
- <sup>10</sup> Athan Baillet et al., « Points to Consider for Reporting, Screening for and Preventing Selected Comorbidities in Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases in Daily Practice: A EULAR Initiative », *Annals of the Rheumatic Diseases* 75, n° 6 (juin 2016): 965-73, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209233>.
- <sup>11</sup> Anissa Afrite et al., « L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants », s. d.
- <sup>12</sup> SPF, « Asthme et BPCO : taux d'hospitalisation et de mortalité dans les départements d'outre-mer et en France métropolitaine, 2005-2007 »,
- <sup>13</sup> Helen K. Reddel et al., « Global Initiative for Asthma Strategy 2021 : Executive Summary and Rationale for Key Changes », *European Respiratory Journal* 59, n° 1 (janvier 2022) : 2102730,
- <sup>14</sup> Société de pneumologie de langue française, « Recommandations pour la pratique clinique concernant les explorations fonctionnelles respiratoires 2008–2010 », *Revue des Maladies Respiratoires* 28, n° 9 (novembre 2011)
- <sup>15</sup> C. Raheison-Semjen et al., « Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A). Version longue », *Revue des Maladies Respiratoires* 38, n° 10 (décembre 2021)
- <sup>16</sup> Ian D Pavord et al., « After Asthma – Redefining Airways Diseases. A Lancet Commission », s. d.
- <sup>17</sup> Bart N. Lambrecht et al., « Myeloid Dendritic Cells Induce Th2 Responses to Inhaled Antigen, Leading to Eosinophilic Airway Inflammation », *Journal of Clinical Investigation* 106, n° 4 (15 août 2000) : 551-59, <https://doi.org/10.1172/JCI8107>.
- <sup>18</sup> Wendy C. Moore et al., « Sputum neutrophils are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis », *The Journal of allergy and clinical immunology* 133, n° 6 (juin 2014) : 1557-1563.e5, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.011>.
- <sup>19</sup> R H Green, « Analysis of Induced Sputum in Adults with Asthma: Identification of Subgroup with Isolated Sputum Neutrophilia and Poor Response to Inhaled Corticosteroids », *Thorax* 57, n° 10 (1 octobre 2002): 875-79, <https://doi.org/10.1136/thorax.57.10.875>.
- <sup>20</sup> « IL-17 in Severe Asthma. Where Do We Stand? », <https://doi.org/10.1164/rccm.201405-0859PP>.
- <sup>21</sup> Nick P. Adams et al., « Fluticasone versus Placebo for Chronic Asthma in Adults and Children », *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 4 (2008), <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003135.pub4>.
- <sup>22</sup> « Long-Acting Inhaled B2-Agonist Therapy in Asthma », consulté le 9 janvier 2023, <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.6.2010107>.
- <sup>23</sup> Tsutomu Takeuchi et al., « Adalimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in Japanese patients with early rheumatoid arthritis: the HOPEFUL 1 study », *Annals of the Rheumatic Diseases* 73, n° 3 (mars 2014): 536-43, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202433>.
- <sup>24</sup> Johannes W. J. Bijlsma et al., « Early Rheumatoid Arthritis Treated with Tocilizumab, Methotrexate, or Their Combination (U-Act-Early): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Strategy Trial », *Lancet (London, England)* 388, n° 10042 (23 juillet 2016): 343-55, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30363-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30363-4).

- <sup>25</sup> Marie-Elise Truchetet et al., « Abatacept monotherapy compared with abatacept plus disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: data from the ORA registry », *Arthritis Research & Therapy* 18, n° 1 (30 mars 2016): 72, <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0956-7>.
- <sup>26</sup> Roy Fleischmann et al., « Efficacy and Safety of Tofacitinib Monotherapy, Tofacitinib with Methotrexate, and Adalimumab with Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis (ORAL Strategy): A Phase 3b/4, Double-Blind, Head-to-Head, Randomised Controlled Trial », *The Lancet* 390, n° 10093 (29 juillet 2017): 457-68, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31618-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31618-5).
- <sup>27</sup> Hannah A. Blair, « Secukinumab: A Review in Ankylosing Spondylitis », *Drugs* 79, n° 4 (2019): 433-43, <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01075-3>.
- <sup>28</sup> Désirée van der Heijde et al., « Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients with Active Ankylosing Spondylitis (SELECT-AXIS 1): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2/3 Trial », *The Lancet* 394, n° 10214 (7 décembre 2019): 2108-17, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32534-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32534-6).
- <sup>29</sup> Atul Deodhar et al., « Tofacitinib for the Treatment of Ankylosing Spondylitis: A Phase III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study », *Annals of the Rheumatic Diseases* 80, n° 8 (août 2021): 1004-13, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219601>.
- <sup>30</sup> Jean-Guillaume Letarouilly et al., « Secukinumab and Ustekinumab Treatment in Psoriatic Arthritis: Results of a Direct Comparison », *Rheumatology* 60, n° 6 (18 juin 2021): 2773-82, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa710>.
- <sup>31</sup> « JAK inhibitors and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis - ScienceDirect », consulté le 6 août 2023, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997221001750?via%3Dihub>.
- <sup>32</sup> Arthur Kavanaugh et al., « Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials », *Annals of the Rheumatic Diseases* 73, n° 6 (juin 2014): 1000-1006, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204741>.
- <sup>33</sup> Philip J Mease et al., « Comparative effectiveness of guselkumab in psoriatic arthritis: results from systematic literature review and network meta-analysis », *Rheumatology (Oxford, England)* 60, n° 5 (14 mai 2021): 2109-21, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab119>.
- <sup>34</sup> « Frequency of Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis Compared with Controls: A Population-based Study », consulté le 19 janvier 2023, <https://doi.org/10.1002/art.10524>.
- <sup>35</sup> Jasvinder A Singh et al., « Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview », *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, n° 2 (16 février 2011): CD008794, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008794.pub2>.
- <sup>36</sup> « Time-dependent Increased Risk for Serious Infection from Continuous Use of Tumor Necrosis Factor Antagonists over Three Years in Patients with Rheumatoid Arthritis », consulté le 22 août 2023, <https://doi.org/10.1002/acr.21666>.
- <sup>37</sup> Jacques Morel et al., « Risk Factors of Serious Infections in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tocilizumab in the French Registry REGATE », *Rheumatology* 56, n° 10 (1 octobre 2017): 1746-54, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex238>.
- <sup>38</sup> « Predictive risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept in common practice: results from the Oencia and Rheumatoid Arthritis (ORA) registry | *Annals of the Rheumatic Diseases* », consulté le 22 août 2023, <https://ard.bmj.com/content/75/6/1108.long>.
- <sup>39</sup> « Risk Factors for Severe Infections in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Rituximab in the Autoimmunity and Rituximab Registry », consulté le 22 août 2023, <https://doi.org/10.1002/art.27555>.
- <sup>40</sup> A Strangfeld et al., « Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? », *Annals of the Rheumatic Diseases* 70, n° 11 (25 juillet 2011): 1914-20, <https://doi.org/10.1136/ard.2011.151043>.
- <sup>41</sup> Dinny Wallis et al., « Tumour Necrosis Factor Inhibitor Therapy and Infection Risk in Axial Spondyloarthritis: Results from a Longitudinal Observational Cohort », *Rheumatology (Oxford, England)* 54, n° 1 (janvier 2015): 152-56, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu255>.
- <sup>42</sup> Lidong Hu et al., « Risk of infections of biological and targeted drugs in patients with spondyloarthritis: meta-analysis of randomized clinical trials », *Chinese Medical Journal* 135, n° 8 (20 avril 2022): 911-19, <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001928>.
- <sup>43</sup> Louise K Mercer et al., « Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis », *Annals of the Rheumatic Diseases* 74, n° 6 (juin 2015): 1087-93, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204851>.
- <sup>44</sup> « Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers | *Annals of the Rheumatic Diseases* », consulté le 24 août 2023, <https://ard.bmj.com/content/76/1/105.long>.
- <sup>45</sup> « Anti-TNF therapy in women with rheumatoid arthritis with a history of carcinoma in situ of the cervix | *Annals of the Rheumatic Diseases* », consulté le 24 août 2023, <https://ard.bmj.com/content/72/1/143.long>.
- <sup>46</sup> François Montastruc et al., « Abatacept initiation in rheumatoid arthritis and the risk of cancer: a population-based comparative cohort study », *Rheumatology (Oxford, England)* 58, n° 4 (avril 2019): 683-91, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key352>.
- <sup>47</sup> E. Peleva et al., « Risk of cancer in patients with psoriasis on biological therapies: a systematic review », *British Journal of Dermatology* 178, n° 1 (1 janvier 2018): 103-13, <https://doi.org/10.1111/bjd.15830>.

- <sup>48</sup> Kevin L. Winthrop, « The Emerging Safety Profile of JAK Inhibitors in Rheumatic Disease », *Nature Reviews Rheumatology* 13, n° 4 (avril 2017): 234-43, <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.23>.
- <sup>49</sup> Steven R. Ytterberg et al., « Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis », *New England Journal of Medicine* 386, n° 4 (27 janvier 2022): 316-26, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927>.
- <sup>50</sup> 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* 60, n° 3 (2005): 309-16, <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x>.
- <sup>51</sup> Marc Humbert et al., « Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study », *The European Respiratory Journal* 51, n° 5 (10 mai 2018): 1702523, <https://doi.org/10.1183/13993003.02523-2017>.
- <sup>52</sup> Christian Domingo Ribas et al., « REal world Effectiveness and Safety of Mepolizumab in a Multicentric Spanish Cohort of Asthma Patients Stratified by Eosinophils: The REDES Study », *Drugs* 81, n° 15 (2021): 1763-74, <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01597-9>.
- <sup>53</sup> Sumita Khatri et al., « Assessment of the Long-Term Safety of Mepolizumab and Durability of Clinical Response in Patients with Severe Eosinophilic Asthma », *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 143, n° 5 (mai 2019): 1742-1751.e7, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.09.033>.
- <sup>54</sup> J. Mark 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 », *The Lancet* 388, n° 10056 (29 octobre 2016): 2128-41, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31322-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31322-8).
- <sup>55</sup> Pameswaran Nair et al., « Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma », *New England Journal of Medicine* 376, n° 25 (22 juin 2017): 2448-58, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703501>.
- <sup>56</sup> Eugene R. Bleeker et al., « Efficacy and Safety of Benralizumab for Patients with Severe Asthma Uncontrolled with High-Dosage Inhaled Corticosteroids and Long-Acting B<sub>2</sub>-Agonists (SIROCCO): A Randomised, Multicentre, Placebo-Controlled Phase 3 Trial », *The Lancet* 388, n° 10056 (29 octobre 2016): 2115-27, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1).
- <sup>57</sup> Mario Castro et al., « Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma », *New England Journal of Medicine* 378, n° 26 (28 juin 2018): 2486-96, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804092>.
- <sup>58</sup> Klaus F. Rabe et al., « Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma », *New England Journal of Medicine* 378, n° 26 (28 juin 2018): 2475-85, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804093>.
- <sup>59</sup> Constantina Boikos et Caroline Quach, « Risk of Invasive Pneumococcal Disease in Children and Adults with Asthma: A Systematic Review », *Vaccine* 31, n° 42 (1 octobre 2013): 4820-26.
- <sup>60</sup> Edward Yang et al., « Efficacy and Safety of Simultaneous Treatment with Two Biologic Medications in Refractory Crohn's Disease », *Alimentary pharmacology & therapeutics* 51, n° 11 (juin 2020): 1031-38, <https://doi.org/10.1111/apt.15719>.
- <sup>61</sup> « Safety of combination therapy with two bDMARDs in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis - ScienceDirect », consulté le 26 août 2023, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004901721830653X?via%3Dihub>.
- <sup>62</sup> Lucas Guillo et al., « Efficacy and Safety of Combination Targeted Therapies in Immune-Mediated Inflammatory Disease: The COMBIO Study », *Digestive and Liver Disease* 55, n° 1 (janvier 2023): 61-68, <https://doi.org/10.1016/j.dld.2022.07.012>.
- <sup>63</sup> A. -C. Fougousse et al., « Association omalizumab-autre biothérapie : une série de 10 patients », *Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Journées Dermatologiques de Paris* 2018, 145, n° 12, Supplément (1 décembre 2018): S132-33, <https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.09.153>.
- <sup>64</sup> « A Case of Severe Eosinophilic Asthma and Refractory Rheumatoid Arthritis Well Controlled by Combination of IL-5R $\alpha$  Antibody and TNF $\alpha$  Inhibitor | Elsevier Enhanced Reader », consulté le 7 décembre 2022, <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.04.003>.
- <sup>65</sup> Van Trung Chu et al., « Eosinophils Promote Generation and Maintenance of Immunoglobulin-A-Expressing Plasma Cells and Contribute to Gut Immune Homeostasis », *Immunity* 40, n° 4 (avril 2014): 582-93, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.02.014>.
- <sup>66</sup> Claire Mesnil et al., « Lung-resident eosinophils represent a distinct regulatory eosinophil subset », *The Journal of Clinical Investigation* 126, n° 9 (s. d.): 3279-95, <https://doi.org/10.1172/JCI85664>.
- <sup>67</sup> « Regulatory eosinophils induce the resolution of experimental arthritis and appear in remission state of human rheumatoid arthritis | Annals of the Rheumatic Diseases », consulté le 17 février 2023, <https://ard.bmj.com/content/80/4/451.long>.
- <sup>68</sup> Amir Tirosh et al., « Autoimmune Diseases in Asthma », *Annals of Internal Medicine*, 20 juin 2006, <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-144-12-200606200-00004>.
- <sup>69</sup> ANNECLAIRE J. DE ROOS et al., « Personal and Family Medical History Correlates of Rheumatoid Arthritis », *Annals of epidemiology* 18, n° 6 (juin 2008): 433-39, <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.12.011>.
- <sup>70</sup> Marie-Astrid Boutet et al., « Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints », *International Journal of Molecular Sciences* 19, n° 2 (9 février 2018): 530, <https://doi.org/10.3390/ijms19020530>.
- <sup>71</sup> L. Jaulent et al., « De Novo Psoriasis in Atopic Dermatitis Patients Treated with Dupilumab: A Retrospective Cohort », *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 35, n° 4 (2021): e296-97, <https://doi.org/10.1111/jdv.17050>.

- 
- <sup>72</sup> Ludovico De Stefano et al., « Dupilumab-Induced Enthesoarthritis and Refractory Atopic Dermatitis Successfully Treated with Baricitinib », *Rheumatology (Oxford, England)* 61, n° 3 (2 mars 2022): e64-66, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab771>.
- <sup>73</sup> Charlie Bridgewood et al., « T Helper 2 IL-4/IL-13 Dual Blockade with Dupilumab Is Linked to Some Emergent T Helper 17-Type Diseases, Including Seronegative Arthritis and Enthesitis/Enthesopathy, but Not to Humoral Autoimmune Diseases », *Journal of Investigative Dermatology* 142, n° 10 (octobre 2022): 2660-67, <https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.03.013>.
- <sup>74</sup> Emmanuella Guenova et al., « IL-4 abrogates TH17 cell-mediated inflammation by selective silencing of IL-23 in antigen-presenting cells », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 112, n° 7 (17 février 2015): 2163-68, <https://doi.org/10.1073/pnas.1416922112>.
- <sup>75</sup> Dawn C. Newcomb et al., « A Functional IL-13 Receptor is Expressed on Polarized Murine CD4+ Th17 Cells and IL-13 Signaling Attenuates Th17 Cytokine Production », *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 182, n° 9 (1 mai 2009): 5317-21, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803868>.
- <sup>76</sup> Mariam Malik et al., « Dual biologic therapy for the treatment of rheumatic diseases and asthma: a case series », *Rheumatology Advances in Practice* 7, n° 1 (3 février 2023): rkad018, <https://doi.org/10.1093/rap/rkad018>.
- <sup>77</sup> Luiz V. Rizzo et al., « Regulation of the Interaction between Th1 and Th2 T Cell Clones to Provide Help for Antibody Production in Vivo », *European Journal of Immunology* 25, n° 3 (1995): 708-16, <https://doi.org/10.1002/eji.1830250312>.
- <sup>78</sup> Iain B. McInnes et Georg Schett, « Cytokines in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis », *Nature Reviews Immunology* 7, n° 6 (juin 2007): 429-42, <https://doi.org/10.1038/nri2094>.
- <sup>79</sup> P. Gisondi et al., « The Combination of Dupilumab with Other Monoclonal Antibodies », *Dermatology and Therapy*, 10 novembre 2022, <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00851-6>.
- <sup>80</sup> Marek Lommatzsch et al., « Safety of Combining Biologics in Severe Asthma: Asthma-Related and Unrelated Combinations », *Allergy* 77, n° 9 (2022): 2839-43, <https://doi.org/10.1111/all.15379>.
- <sup>81</sup> Quazim A. Alayo et al., « Systematic Review With Meta-Analysis: Safety and Effectiveness of Combining Biologics and Small Molecules in Inflammatory Bowel Disease », *Crohn's & Colitis* 360 4, n° 1 (janvier 2022): otac002, <https://doi.org/10.1093/crocol/otac002>.
- <sup>82</sup> Kazuhiko Yamamoto et al., « Longterm Safety of Tocilizumab: Results from 3 Years of Followup Postmarketing Surveillance of 5573 Patients with Rheumatoid Arthritis in Japan », *The Journal of Rheumatology* 42, n° 8 (août 2015): 1368-75, <https://doi.org/10.3899/jrheum.141210>.

---

## RESUME

**Objectif :** l'association de traitements ciblés représente une voie thérapeutique en expansion, dans une même pathologie voire dans des pathologies distinctes, souvent réservée à des centres experts. Il n'existe que peu de données chez les patients traités par deux traitements ciblés, pour un rhumatisme inflammatoire chronique et un asthme sévère allergique, concernant l'évolution. Des inquiétudes peuvent subsister concernant notamment le risque infectieux.

**Méthode :** A partir d'un appel à observations lancé entre décembre 2020 et juin 2023, nous avons recueilli les cas de patients majeurs traités par une association de traitements ciblés indiqués pour un RIC et un asthme. En cas de modification de l'association thérapeutique chez un même patient au cours du suivi, chacune de ces associations a été considérée individuellement. L'objectif principal était d'évaluer le pourcentage de patients ayant nécessité un changement de traitement de fond dans le cadre du rhumatisme et d'identifier les causes de cet arrêt. L'objectif secondaire était d'identifier les événements indésirables.

**Résultats :** 19 associations thérapeutiques ont été analysées chez 16 patients avec les deux tiers qui avaient une PR et un quart une spondylarthrite. Les cinq patients (26%) qui avaient un RIC actif au début de l'association thérapeutique, avaient débuté le traitement ciblé contre l'asthme en premier. Concernant les associations, sept étaient avec un anti-TNF $\alpha$ , quatre avec de l'ABATACEPT, trois avec un anti-IL17, trois avec un JAKi, une avec du TOCILIZUMAB et une avec du RITUXIMAB. 15 associations étaient avec un anticorps anti-IL5r (78,9%). La durée moyenne de la bithérapie était de 14,2 mois (+/- 8,4). Sur l'ensemble des associations, la bithérapie a été stoppée dans 56,2% des cas. Il semble que le maintien thérapeutique soit meilleur si le traitement ciblé de l'asthme est initié après celui du traitement ciblé du rhumatisme inflammatoire. Parmi les onze déclarations d'évènements indésirables (47,3%), sept étaient considérés comme grave (63,6%). Les infections respiratoires représentaient pratiquement la moitié de ces EI avec cinq cas décrits.

**Conclusion :** il s'agit de la plus grande série de cas concernant l'association de traitements ciblés dans le cadre des rhumatismes inflammatoires chroniques et de l'asthme allergique sévère. L'efficacité sur le rhumatisme inflammatoire ne semble pas être impactée, notamment lorsque le traitement ciblé du rhumatisme est initié en premier. Les événements infectieux pulmonaires observés dans notre série incitent à envisager cette association thérapeutique avec prudence chez les patients âgés ou encore avec des comorbidités pulmonaires en plus de l'asthme. L'effectif est cependant limité et mériterait d'être élargi pour poser des conclusions plus solides.

**Mots-clés :** rhumatisme inflammatoire chronique, bDMARD, tsDMARD, MEPOLIZUMAB, BENRALIZUMAB, OMALIZUMAB, DUPILUMAB, maintien thérapeutique, infections.