



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

ANNÉE 2025 N°23

**Traitement de l'asthme sévère par TEZEPELUMAB
Données de vraie vie d'une cohorte lyonnaise.**

THÈSE D'EXERCICE EN MÉDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le **18 mars 2025**
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

Malo Jean Philippe BOUGUENEC

Né le 1^{er} décembre 1996 à Vannes

Sous la direction du Professeur Gilles Devouassoux

LISTE DES ENSEIGNANTS 2024/2025

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRACTIENS HOSPITALIERS CLASSE EXCEPTIONNELLE - ECHELON 2		
ADHAM	MUSTAPHA	Chir viscer et digest
CHEVALIER	PHILIPPE	Cardiologie
COLIN	CYRILLE	Epid., éco. santé
COTTIN	VINCENT	Pneumologie ; addictologie
D'AMATO	THIERRY	Psychiat. d'adultes ; addictologie
DENIS	PHILIPPE	Ophthalmologie
DOUEK	CHARLES PHILIPPE	Radiol. imag. médi.
DUMONTET	CHARLES	Hémato ; transfusion
DURIEU GUEDON	ISABELLE	Méd int. ; gériatrie ; addicto
EDERY	CHARLES PATRICK	Génétique
FAUVEL	JEAN-PIERRE	Thérap méd douleur ; addictologie
HONNORAT	JEROME	Neurologie
JOURNEAU	Pierre	Chir. infantile
LINA	BRUNO	Bact-vir ; Hyg.hosp.
MERTENS	PATRICK	Anatomie
MORELON	EMMANUEL	Néphrologie
OBADIA	JEAN-FRANÇOIS	Chir.thor. & cardio.
RIVOIRE	MICHEL	Cancéro ; radiothér.
RODE	GILLES	Méd. phys. réadapt.
SCHOTT PETHELAZ	ANNE-MARIE	Epid., éco. santé
TRUY	ERIC	O.R.L.
TURJMAN	FRANCIS	Radiol. imag. médi.
VANDENESCH	FRANCOIS	Bact-vir ; Hyg.hosp.
ZOULIM	FABIEN	Gastroentér ; hépat ; addict

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRACTICIENS HOSPITALIERS CLASSE EXCEPTIONNELLE - ECHELON 1		
ADER	FLORENCE	Maladie infect. ; mal. trop.
ARGAUD	LAURENT	Méd intens réanim
AUBRUN	FREDERIC	Anesth réa Méd peri opér
BADET	LIONEL	Urologie
BERTHEZENE	YVES	Radiol. imag. médi.
CALENDER	ALAIN	Génétique
CHARBOTEL COING-BOYAT	BARBARA	Méd.& santé au trav.
CHEDOTAL	ALAIN	Biol. cellulaire
DARGAUD	GAMZE YESIM	Hémato ; transfusion
DEVOUASSOUX	MOJGAN	Anat. cytol. path.
DI FILIPPO	SYLVIE	Cardiologie
FELLAHI	JEAN-LUC	Anesth réa Méd peri opér
FROMENT	CAROLINE	Physiologie
GUENOT	MARC	Neurochirurgie
JAVOUHEY	ETIENNE	Pédiatrie
JULLIEN	DENIS	Derm.-vénérologie
KODJIKIAN	LAURENT	Ophthalmologie
KROLAK-SALMON	PIERRE	Méd int. ; gériatrie ; addicto
LEVRERO	MASSIMO	Gastroentér ; hépat ; addict
MABRUT	JEAN-YVES	Chir viscer et digest
MICHEL	PHILIPPE	Epid., éco. santé
PICOT	STEPHANE	Parasit. mycologie
RAVEROT	GERALD	Endo.diab.mal. Métab ; Gyn méd
RAY-COQUARD	ISABELLE	Cancéro ; radiothér.
ROUVIERE	OLIVIER	Radiol. imag. médi.
ROY	PASCAL	Biostat. inf.méd. TC
SCHAEFFER	LAURENT	Biol. cellulaire
VANHEMS	PHILIPPE	Epid., éco. santé
VUKUSIC	SANDRA	Neurologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRACTICIENS HOSPITALIERS - 1ère CLASSE		
BACCHETTA	JUSTINE	Pédiatrie
BESSEREAU	JEAN-LOUIS	Biol. cellulaire
BOUSSEL	LOIC	Radiol. imag. médi.

CHAPURLAT	ROLAND	Rhumatologie
COLLARDEAU FRACHON	SOPHIE	Anat. cytol. path.
COLOMBEL	MARC	Urologie
CONFAVREUX	CYRILLE	Rhumatologie
COTTON	FRANCOIS	Radiol. imag. médi.
COURTOIS	SOPHIE	Méd. phys. réadapt.
DAVID	JEAN-STEPHANE	Anesth réa Méd peri opér
DI ROCCO	FEDERICO	Neurochirurgie
DUBERNARD	GIL	Gyn-obst ; gyn. méd
DUBOURG	LAURENCE	Physiologie
DUCLOS	ANTOINE	Epid., éco. santé
DUMORTIER	JEROME	Gastroentér ; hépat ; addict
FANTON	LAURENT	Méd. lég. & droit santé
FERRY	TRISTAN	Maladie infect. ; mal. trop.
FOURNERET	PIERRE	Pédopsychiatrie ; addictologie
GUIBAUD	LAURENT	Radiol. imag. médi.
HENAINE	ROLAND	Chir.thor. & cardio.
HOT	ARNAUD	Méd int. ; gériatrie ; addicto
HUISSOUD	CYRIL	Gyn-obst ; gyn. méd
JARRAUD	SOPHIE	Bact-vir ; Hyg.hosp.
JUILLARD	LAURENT	Néphrologie
LUKASZEWICZ-NOGRETTE	ANNE-CLAIRE	Anesth réa Méd peri opér
MERLE	PHILIPPE	Gastroentér ; hépat ; addict
MURE	PIERRE-YVES	Chir. infantile
NICOLINO	MARC	Pédiatrie
PERETTI	NOËL	Nutrition
PONCET	GILLES	Chir viscer et digest
POULET	EMMANUEL	Psychiat. d'adultes ; addictologie
RHEIMS	SYLVAIN	Neurologie
RICHARD	JEAN-CHRISTOPHE	Méd intens réanim
RIMMELE	THOMAS	Anesth réa Méd peri opér
ROBERT	MAUD	Chir viscer et digest
ROMAN	SABINE	Physiologie
ROSSETTI	YVES	Physiologie
SAOUD	MOHAMED	Psychiat. d'adultes ; addictologie
THAUNAT	OLIVIER	Néphrologie

VENET	FABIENNE	Immunologie
WATTEL	ERIC	Hémato ; transfusion

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRACTICIENS HOSPITALIERS - 2ème CLASSE		
BOUVET	LIONEL	Anesth réa Méd peri opér
BUTIN	MARINE	Pédiatrie
CHARRIERE	SYBIL	Nutrition
CHENE	GAUTIER	Gyn-obst ; gyn. méd
COUR	MARTIN	Méd intens réanim
CROUZET	SEBASTIEN	Urologie
DELLA SCHIAVA	NELLIE	Chir vasc ; méd vasc
DUCRAY	FRANCOIS	Neurologie
DUPRE	AURELIEN	Cancéro ; radiothér.
DURUISSEAUX	MICHAEL	Pneumologie ; addictologie
EKER	OMER	Radiol. imag. médi.
GILLET	YVES	Pédiatrie
GLEIZAL	ARNAUD	Chir. maxill. & stom
GUEBRE-EGZIABHER	FITSUM	Néphrologie
HAESEBAERT	JULIE	Epid., éco. santé
HAESEBAERT	FREDERIC	Psychiat. d'adultes ; addictologie
HARBAOUI	BRAHIM	Cardiologie
JACQUESSON	TIMOTHEE	Anatomie
JANIER	MARC	Biophys. méd. nucl.
JOUBERT	BASTIEN	Neurologie
LEMOINE	SANDRINE	Physiologie
LESCA	GAETAN	Génétique
LOPEZ	JONATHAN	Bioch. biol. moléc.
MAURY	Jean-Michel	Chir.thor. & cardio.
MECHTOUFF	Laura	Neurologie
MEYRONET	DAVID	Anat. cytol. path.
MILLON	ANTOINE	Chir vasc ; méd vasc
MOHKAM	KAYVAN	Chir viscer et digest
MONNEUSE	OLIVIER	Chir viscer et digest
NATAF	SERGE	Histo. Embryo. Cytogénétique
PIOCHE	MATHIEU	Gastroentér ; hépat ; addict
SAINTIGNY	PIERRE	Cancéro ; radiothér.

SAVELON	Sylvie	Pédopsychiatrie ; addictologie
SI MOHAMED	Salim	Radiol. imag. médi.
THIBAULT	HELENE	Physiologie
VILLANI	AXEL	Derm.-vénérologie
VOLPE-HAEGELEN	CLAIRE	Anatomie
YORDANOV	Youri	Médecine d'urgence
PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - MÉDECINE GÉNÉRALE - 1ère CLASSE		
LETRILLIART	LAURENT	Médecine générale

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - MÉDECINE GÉNÉRALE - 2ème CLASSE		
CHANELIERE	Marc	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIÉS - MÉDECINE GÉNÉRALE		
DE LA POIX DE FREMINVILLE	Humbert	Médecine Générale
FARGE	Thierry	Médecine Générale
LAINÉ	Xavier	Médecine Générale
PIGACHE	Christophe	Médecine Générale
ZORZI	Frédéric	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIÉS - AUTRES DISCIPLINES		
GAZARIAN	Aram	Chir orthop
GEOFFRAY	Marie-Maude	Pédopsychiatrie
KHALFALLAH	Sonia	ORL
JUNG	Julien	Neurologie
PERCEAU-CHAMBARD	Elise	Médecine palliative
CHVETZOFF	Gisèle	Médecine palliative
LOMBARD-BOHAS	Catherine	Cancérologie
BAILLY	Olivier	Gastroentérologie
MOREL- JOURNAL	Nicolas	Urologie
MELY	Laurent	Pédiatrie
DAUWALDER	Olivier	Bactériologie - virologie
TOURNEBISE	Hubert	Médecine physique et de réadaptation

MAITRES DE CONFÉRENCE - PRACTICIENS HOSPITALIERS - CLASSE EXCEPTIONNELLE		
BENCHAIB	MEHDI	Biol. & méd. dévelpt. ; gyn méd
BRINGUIER	PIERRE	Histo. Embryo. Cytogénétique

PERSAT	FLORENCE	Parasit. mycologie
PIATON	ERIC	Histo. Embryo. Cytogénétique
SAPPEY-MARINIER	DOMINIQUE	Biophys. méd. nucl.
STREICHENBERGER	NATHALIE	Anat. cytol. path.
VOIGLIO	ERIC	Anatomie
MAITRES DE CONFÉRENCE - PRACTICIENS HOSPITALIERS - HORS CLASSE		
CHALABREYSSE	LARA	Anat. cytol. path.
HERVIEU	VALERIE	Anat. cytol. path.
KOLOPP SARDA	MARIE-NATHALIE	Immunologie
MENOTTI	JEAN	Parasit. mycologie
PLOTTON	INGRID	Biol. & méd. dévelpt. ; gyn méd
RABILLOUD-FERRAND	MURIEL	Biostat. inf.méd. TC
TARDY GUIDOLLET	VERONIQUE	Bioch. biol. moléc.
TRISTAN	ANNE	Bact-vir ; Hyg.hosp.

MAITRES DE CONFÉRENCE - PRACTICIENS HOSPITALIERS - 1ère CLASSE		
BONTEMPS	LAURENCE	Biophys. méd. nucl.
BOUCHIAT SARABI	CORALIE	Bact-vir ; Hyg.hosp.
BOULEZ ROUCHER	FLORENCE	Bioch. biol. moléc.
CASALEGNO	JEAN-SEBASTIEN	Bact-vir ; Hyg.hosp.
CORTET	MARION	Gyn-obst ; gyn. méd
COUTANT	FREDERIC	Immunologie
COUTIER-MARIE	LAURIANNE	Pédiatrie
CURIE	AUORE	Pédiatrie
ESCURET PONCIN	VANESSA	Bact-vir ; Hyg.hosp.
JOSSET	LAURENCE	Bact-vir ; Hyg.hosp.
LACON REYNAUD	QUITTERIE	Méd int. ; gériatrie ; addicto
NGUYEN CHU	HUU KIM	Pharm fond ; pharm clin ; addiction
PINA JOMIR	GERALDINE	Biophys. méd. nucl.
VASILJEVIC	ALEXANDRE	Anat. cytol. path.
VLAEMINCK GUILLEM	VIRGINIE	Bioch. biol. moléc.
MAITRES DE CONFÉRENCE - PRACTICIENS HOSPITALIERS - 2ème CLASSE		
BALANCA	BAPTISTE	Anesth réa Méd peri opér
BARBA	THOMAS	Méd int. ; gériatrie ; addicto
BAUDIN	FLORENT	Pédiatrie
BENECH	NICOLAS	Gastroentér ; hépat ; addict

BEURIAT	Pierre-Aurélien	Neurochirurgie
BITKER	LAURENT	Méd intens réanim
BOCCALINI	SARA	Radiol. imag. médi.
CONRAD	Anne	Maladie infect. ; mal. trop.
DOREY	JEAN-MICHEL	Psychiat. d'adultes ; addictologie
DUPIEUX CHABERT	CELINE	Bact-vir ; Hyg.hosp.
DUPONT	DAMIEN	Parasit. mycologie
FLAUS	Anthime	Biophys. méd. nucl.
GARNIER-CRUSSARD	Antoine	Méd int. ; gériatrie ; addicto
GRINBERG	DANIEL	Chir.thor. & cardio.
KOENIG	ALICE	Immunologie
LASOLLE	Hélène	Endo.diab.mal. Métab ; Gyn méd
LEAUNE	Edouard	Psychiat. d'adultes ; addictologie
LILLOT	MARC	Anesth réa Méd peri opér
MAINBOURG JARDEL	SABINE	Thérap méd douleur ; addictologie
PASQUER	ARNAUD	Chir viscer et digest
SIMONET	THOMAS	Biol. cellulaire
VIPREY	MARIE	Epid., éco. santé

MAITRES DE CONFÉRENCE - MÉDECINE GÉNÉRALE - 2ème CLASSE

LAMORT-BOUCHE	MARION	Médecine générale
---------------	--------	-------------------

MAITRES DE CONFÉRENCE ASSOCIÉS - MÉDECINE GÉNÉRALE

BREST	Alexandre	Médecine Générale
PERROTIN	Sofia	Médecine Générale
SEVIN née MATHIEU	Carla	Médecine Générale

PROFESSEUR EMERITES

Le professeurs émérites peuvent participer à des jury de thèses ou d'habilitation. Ils ne peuvent pas être président du jury.

BEZIAT	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
BORSON-CHAZOT	Françoise	Endo.diab.mal. métab
CHASSARD	Dominique	
CLARIS	Olivier	Pédiatrie
COCHAT	Pierre	Pédiatrie

DALIGAND	Liliane	Médecine légale et Droit de la santé
DELAHAYE	François	
ETIENNE	Jérôme	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospital.
FLORET	Daniel	Pédiatrie
GHARIB	Claude	Physiologie
GUERIN	Claude	Méd intens réanim
GUERIN	Jean François	Biologie et Médecine développ.et Reprod.
GUEYFFIER	François	Pharm fond ; pharm clin ; addiction
LEHOT	Jean-Jacques	Anesthésiologie
MAUGUIERE	François	Neurologie
MELLIER	Georges	Gynécologie ; obstétrique
MICHALLET	Mauricette	Hématologie ; Transfusion
MOREAU	Alain	Médecine générale
MORNEX	Jean-François	
MOULIN	PHILIPPE	
NEGRIER	Claude	Hématologie ; Transfusion
NEGRIER	Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
NIGHOGHOSSIAN	Norbert	Neurologie
PONCHON	Thierry	Gastroentér
PUGEAT	Michel	Endocrinologie et maladies métaboliques
SINDOU	Marc	Neurochirurgie
TOURAINÉ	Jean-Louis	Néphrologie
TREPO	Christian	Gastroentérologie ; Hépatologie
TROUILLAS	Jacqueline	Cytologie et Histologie

COMPOSITION DU JURY

PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur Vincent COTTIN

MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur Gilles DEVOUASSOUX

Monsieur le Professeur Frédéric BERARD

Madame le Docteur Nathalie FREYMOND

Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

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

Remerciements

Aux membres du jury :

À Monsieur le Professeur Vincent COTTIN, président du jury :

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider cette thèse. Je suis particulièrement reconnaissant d'avoir pu exercer en temps qu'interne à l'hôpital Louis Pradel à deux reprises afin de me former à la prise en charge des maladies rares pulmonaires, de l'hypertension pulmonaire et de la greffe pulmonaire.

À Monsieur le Professeur Gilles DEVOUASSOUX, directeur de thèse :

Je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet de thèse et de m'avoir accompagné au cours des différentes étapes de ce travail. J'ai également grandement apprécié mes stages à l'hôpital de la Croix Rousse, notamment au CIERA, où j'ai eu la chance d'assister à de très nombreuses consultations de prise en charge d'asthme sévère.

À Monsieur le Professeur Frédéric BERARD :

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury, et je tenais également à vous remercier pour vos enseignements en immunologie et concernant la relation avec les patients, au cours de mon semestre en allergologie.

À Madame le Docteur Nathalie Freymond :

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et pour ta passion communicative de la pneumologie : de ton intérêt pour l'asthme à la ventilation, en passant par l'échographie thoracique, j'aspire à une telle polyvalence dans ma pratique future.

À l'ensemble des personnes qui ont participé à ce projet :

À Camille Beneton : pour sa formation express à Easilly recherche, qui m'a fait gagner un temps précieux.

À Evelyne Decullier : pour son aide dans la genèse du protocole de recherche et les démarches administratives.

À Pierre Pradat : pour la réalisation des statistiques, merci pour tes nombreux retours sur ce travail, ainsi que pour ta gentillesse.

À Shanez Haroui : pour la relecture de grande qualité, en vue de la publication de ce travail.

Au Pr Maisonneuve : pour son atelier rédaction fort-utile.

À ma famille :

À mon grand-père Jean et Mamig,

À Papi et Mami,

À mes parents : merci pour votre soutien dans mes projets depuis toujours.

À ma petite sœur Lola : dont je suis très fier, tu finis tes études avant moi, merci d'avoir eu la décence d'attendre que je passe ma thèse avant toi.

À Jade : avec qui les années passent sans que je ne m'en rende compte, merci pour ton soutien au quotidien et de ton aide pour la rédaction de ce manuscrit.

A ceux qui m'ont accompagné au cours de ces longues études :

***À mon équipe de sous-colles Meïna, Alice et Lisa :** je suis très fier de nos parcours respectifs, je garde un excellent souvenir de mes années de fac à vos côtés.

***À Pierre-Eliot :** qui fut mon premier colocataire... à l'hôtel Thai Binh II ! Ce stage d'externe au Vietnam fut sans aucun doute le meilleur.

***À Mehdi :** avec qui il est si simple de discuter.

***A ma promotion de pneumologues lyonnais *alias* la promotion en dispo :** Au premier rang duquel le duo Adam et Julie, merci à vous d'avoir été les moteurs de ma vie sociale à Lyon, vous avez été pour moi des repères tout au long de cet internat, de sacrés acolytes de fête et surtout deux supers amis. Théo, avec qui j'ai débuté rudement cet internat en plein 2^e confinement, Julien que je suis toujours content de voir tant il est enjoué, Clémence, dont la reconversion en triathlète m'impressionne.

***À « La villa des cœurs brisés »,** cette petite famille adoptive le temps d'un semestre d'été à Montélimar, où j'ai appris la réa (un peu) et profité de la région (beaucoup), avec une mention spéciale pour mes acolytes de sport : les solides Giovanni Mohammad et Margaux, les bon fêtards Alban (Ardèche libre 🏊), Marion et Margot, sans oublier la joviale Alexandra, Camille, Rachel, Soufiane, Blaise et Lydie.

*À **Louis**, qui a adouci mon retour de Guadeloupe à Lyon lors de ce cette chouette colocation rue du Dauphiné avec l'officier Maximilien.

*À **mes co-internes d'allergologie** : Marine, Liza, Solène, Ana et Emilie, pour qui l'hypersensibilité non allergique n'a définitivement plus de secrets, à Sarah la plus pneumologue des allergos.

*À **Valentin L**, pour ton hospitalité et ta bienveillance lors de mes débuts à Lyon.

***Aux professionnels de santé inspirants que j'ai rencontrés au cours de mes stages** : Myriam, Florent et Lola, qui ont été parfaits lors de mes débuts d'internes, au meilleur duo de pneumologues : Dr Philit/Folliet, avec qui j'ai adoré apprendre la prise en charge de l'insuffisance respiratoire. À Victor pour son aide pour mon premier poster. A ceux qui m'ont appris la fibroscopie chacun avec leur style, les Dr Chumbi-Flores et Lestelle. A Ségoène pour tes enseignements sur la VO2 et l'HTP et pour ce stage idéal aux EFR.

***Aux paramédicaux avec qui j'ai aimé travailler**, notamment Paméla et Hélène, le duo moteur du CIERA, aux infirmières de l'équipe des EFR qui m'ont appris à faire souuuuuuffler dans la bonne humeur.

*À **mes amis hors médecine** avec qui l'hôpital parait vite bien lointain.

Liste des abréviations

Partie 1 – Etat des connaissances :

ACQ : Asthma control questionnaire
ACT : Asthma control test
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ARNm : Acide ribonucléique messenger
ASD : Asthma symptom diary
AQLQ : Asthma quality of life questionnaire
ATS : American Thoracic Society
BARS : Biologic asthma response score
BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive
EGPA : Granulomatose avec polyangéite à éosinophiles
ERS : European Respiratory Society
FeNO : Fraction exhalée du monoxyde d'azote
GINA : Global Initiative for Asthma
HAS : Haute autorité de santé
IgE : Immunoglobuline E
IL : Interleukine
ILC2 : Cellules innées lymphoïdes de type 2
LBA : Lavage broncho-alvéolaire
NPS : Nasal polyp score
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PA : Paquets-années
PNS : Polypose naso-sinusienne
SPLF : Société de Pneumologie de Langue Française
SNOT : Sino-nasal outcome test
TSLP : Lymphopoïétine stromale thymique
VEMS : Volume maximal expiré en une seconde

Partie 2 – Article :

ACQ : Asthma Control Questionnaire

ACT : Asthma Control Test

AE : Adverse Event

AER : Asthma Exacerbation Rate

AQLQ : Asthma Quality of Life Questionnaire

BARS : Biologic Asthma Response Score

BMI : Body Mass Index

CRSwNP : Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps

CRSsNP : Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps

CI : Fractional Exhaled Nitric Oxide

CT : Computed Tomography

FeNO : Fractional Exhaled Nitric Oxide

FEV1 : Forced Expiratory Volume in One Second

GINA : Global Initiative for Asthma

ICS : Inhaled Corticosteroids

IgE : Immunoglobulin E

LABA : Long-Acting Beta-Agonists

LAMA : Long-Acting Muscarinic

mMRC : Modified Medical Research Council

OCS : Oral Corticosteroids

OSA : Obstructive Sleep Apnea

OR : Odds Ratio

RCT : Randomized Control Trial

SAR : Serious Adverse Reaction

SNOT : Sino-Nasal Outcome Test

TSLP : Thymic Stromal Lymphopoietin

Table des matières

I-	Etat des connaissances.....	18
A)	Présentation de la maladie asthmatique.....	18
1.	Caractéristiques générales de l’asthme	18
2.	Asthme non contrôlé	21
3.	Asthme sévère	22
B)	Présentation générale des biothérapies dans l’asthme avant 2022	22
C)	Ac anti-TSLP : le tézépélumab	25
1.	La TSLP :	25
2.	Etudes cliniques :	26
D)	Rationnel de l’étude.....	28
E)	Tableaux et figures	30
F)	Bibliographie.....	32
II-	Résumé de l’article	37
III-	Article	38
IV-	Conclusions.....	64

I- Etat des connaissances

A) Présentation de la maladie asthmatique

1. Caractéristiques générales de l'asthme

a) Epidémiologie

L'asthme est une pathologie bronchique hétérogène qui touche environ 340 millions d'individus dans le monde. Il existe une grande disparité de prévalence à l'échelle du globe, cette dernière pouvant varier de 1 à 18 % de la population d'un pays (1). Sa prévalence est en augmentation, de façon plus marquée dans les pays développés, tout comme la plupart des maladies du spectre atopique. L'OMS estime qu'en 2050, un individu sur deux sera atteint d'une maladie allergique, dont l'asthme. Du fait de sa prévalence élevée et de son impact chez les patients jeunes, les coûts induits par cette pathologie sont importants, aussi bien du fait des actes médicaux que de l'absentéisme professionnel, avec des coûts supérieurs pour les asthmes sévères et mal contrôlés (2).

b) Diagnostic

L'asthme est défini par la présence de signes cardinaux qui peuvent être la toux, les sifflements intrathoraciques ou l'oppression thoracique, associés à une variabilité du débit expiratoire (3). Les recommandations françaises suggèrent la réalisation d'une spirométrie à la recherche d'un trouble ventilatoire obstructif et de discuter la réalisation d'un test de bronchoconstriction si ce dernier n'est pas mis en évidence (4).

L'aggravation des symptômes sur une période supérieure à quarante-huit heures avec nécessité de majorer le traitement est appelée exacerbation. La gravité des exacerbations est variable, le pronostic vital peut être engagé dans le cas de l'asthme aigu grave (5).

c) Phénotypes

Des groupes de patients présentant des caractéristiques similaires ont été décrits, initialement sur des critères cliniques, puis sur des critères physiopathologiques (6).

a. Les phénotypes cliniques selon le Global Initiative for Asthma (GINA) :

- L'asthme allergique : il débute classiquement pendant l'enfance chez un patient avec un terrain atopique.
- L'asthme non allergique : il se caractérise par une absence de terrain allergique.
- La toux équivalente d'asthme : il s'agit d'une présentation clinique où la toux est isolée. L'obstruction bronchique peut ne pas être mise en évidence en dehors d'un test de provocation bronchique, comme le test à la métacholine.
- L'asthme de début tardif : il s'agit d'un asthme débutant à l'âge adulte, qui touche plus particulièrement les femmes. Cet asthme est décrit comme ayant une réponse moindre aux corticoïdes inhalés, c'est pourquoi il est important de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'un asthme professionnel.
- L'asthme avec obstruction bronchique persistante : chez ces patients l'obstruction bronchique persiste ou est peu réversible.
- L'asthme associé à l'obésité.

L'hétérogénéité de cette maladie est expliquée par une variété de mécanismes inflammatoires impliqués. De façon générale, une inflammation chronique est responsable d'une hyper-réactivité bronchique et d'une hypersécrétion de mucus, suscitant, avec le temps, l'apparition d'un remodelage bronchique (7). L'étude des profils inflammatoires des patients a permis l'élaboration de phénotypes inflammatoires qui ont ensuite été confrontés aux phénotypes cliniques.

b. Les phénotypes inflammatoires ou endotypes (8):

- **Le phénotype T2**, défini par le GINA par un asthme allergique, ou associé à une éosinophilie sanguine supérieure à 150 cellules/mm³ ou une fraction exhalée en monoxyde d'azote (FeNO) > 20 ppb.

La cascade inflammatoire T2 au niveau bronchique débute par la production d'alarmines par les cellules épithéliales en réponse divers stimulus. Ces alarmines sont les interleukines (IL) 25, IL-33 et la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP). Ces alarmines vont activer les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2) et les cellules

dendritiques qui vont promouvoir une inflammation de type 2. Les interleukines IL-4, IL-5 et IL-13 sont les principales impliquées dans ce phénotype inflammatoire, il en résulte, notamment, une hyperproduction d'immunoglobuline E (IgE), une hyperéosinophilie et une activation des mastocytes.

Ce phénotype T2 peut être divisé en :

- Un phénotype de début précoce (*early onset T2 asthma*) : il débute principalement à la pré-adolescence et présente des caractéristiques atopiques et allergiques : association forte aux allergies respiratoires ou à la dermatite atopique. Ce phénotype apparaît plus fréquemment chez des patients présentant un terrain familial, des gènes prédisposants ont été identifiés. Les IgE sanguines seront volontiers élevées, tout comme la périostine (non dosable en routine en France) et la FeNO. Une bonne réponse aux corticostéroïdes est décrite.
 - Un phénotype de début tardif qui sera volontiers éosinophilique (*Late-onset persistent eosinophilic asthma*) : ce phénotype est caractérisé par une présence anormale d'éosinophiles dans la muqueuse bronchique, les expectorations ou le sang. Cette hyperéosinophilie peut persister malgré un traitement par corticoïdes inhalés, voire oraux, et est associée à la sévérité de la maladie. Ce phénotype a pour comorbidités fréquentes la polypose naso-sinusienne (PNS) et l'hypersensibilité non allergique à l'aspirine.
- **Le phénotype non T2**, anciennement appelé “neutrophilique”, est défini en négatif du phénotype T2. Il est associé à une inflammation de type Th17 et Th1 avec sécrétion d'interféron gamma mais les mécanismes inflammatoires de ce phénotype restent à ce jour partiellement méconnus. Chez ces patients les expectorations induites retrouvent une prédominance de neutrophiles ou sont paucigranulocytiques (proportion normale d'éosinophiles et de neutrophiles). Ce phénotype est associé à l'obésité, et la perte de poids des patients concernés est corrélée à la baisse des symptômes d'asthme. On retrouve également ces caractéristiques dans l'asthme associé au tabagisme et l'asthme de la personne âgé (*very late onset asthma*). La réponse aux corticoïdes est plus faible dans ce groupe que chez les asthmatiques du groupe T2. Les interleukines IL-17 et IL-8 sont notamment impliquées dans ce phénotype.(9)

Toutefois il existe un *continuum* entre ces différents phénotypes, qui peuvent, chez un même patient, évoluer au cours du temps (10).

d) Traitement :

Le traitement de fond de l'asthme repose en premier lieu sur l'administration de corticoïdes inhalés. Peuvent également être prescrits des bronchodilatateurs de longue durée d'action beta2-mimétiques ou anticholinergiques. Il est recommandé de prescrire la posologie minimale efficace de corticoïdes inhalés nécessaire au contrôle de l'asthme. En addition on peut proposer un antagoniste des récepteurs des prostaglandines, ou, parfois, l'azithromycine à dose anti-inflammatoire (hors AMM en France). Le GINA propose un algorithme de traitement par « paliers », ainsi, si l'asthme est non contrôlé, il est proposé de passer au palier suivant ou, au contraire, de « descendre » d'un palier en cas de bon contrôle sur les trois derniers mois.

Le traitement des exacerbations repose habituellement sur les corticoïdes oraux en cure courte et la nébulisation de bronchodilatateurs dans certains cas (4).

e) Evaluation du contrôle de l'asthme :

L'évaluation du contrôle de l'asthme comprend plusieurs aspects : le contrôle des symptômes (toux, dyspnée, essoufflement, oppression thoracique), ainsi que la réduction des exacerbations. Le contrôle des symptômes peut être évalué par divers scores cliniques, l'*asthma control test* (ACT) et l'*asthma control questionnaire* (ACQ) sont deux scores présentant respectivement cinq et sept items, faciles d'utilisation en consultation et ayant montrés une bonne sensibilité pour détecter les changements dans le contrôle de l'asthme (11,12).

2. Asthme non contrôlé

L'asthme non contrôlé ou réfractaire est défini par au moins l'un des critères suivants :

- Un mauvais contrôle des symptômes : ACQ supérieur à 1,5, ACT inférieur à 20 ;
- Des exacerbations fréquentes sévères : au moins deux cures de corticostéroïdes systémiques, d'au moins trois jours chacune, au cours de l'année précédente ;

- Des exacerbations graves : au moins une hospitalisation, séjour en soins intensifs ou une ventilation mécanique au cours de l'année précédente ;
- Une obstruction bronchique : un volume maximal expiré en une seconde (VEMS) pré-bronchodilatateur inférieur à 80% de la valeur théorique.

3. *Asthme sévère*

Selon l'ERS, l'ATS et la SPLF, l'asthme sévère est un asthme qui a nécessité sur les douze mois précédents :

- Soit un traitement de fond correspondant aux stades 4 et 5 de la classification GINA, c'est-à-dire une association de corticostéroïdes inhalés à forte dose et de bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action, et, optionnellement, un autre traitement de fond ;
- Soit des corticostéroïdes *per os* plus de la moitié des douze mois précédents.

Et qui demeure non contrôlé malgré ce traitement, ou s'aggrave en cas de réduction de ce traitement, après prise en compte des facteurs aggravants et des comorbidités.

B) Présentation générale des biothérapies dans l'asthme avant 2022

Les progrès dans le domaine de la synthèse des anticorps (Ac) monoclonaux a permis le développement des biothérapies, traitements ciblant de façon spécifique une voie de signalisation inflammatoire afin de l'inhiber.

a) Ac anti-IgE : omalizumab

L'omalizumab est un anticorps monoclonal ciblant le troisième domaine constant de la chaîne lourde des IgE. Il s'agit de la première biothérapie ayant eu une AMM pour le traitement de l'asthme sévère allergique (2006). Dans l'essai de phase III INNOVATE, il a été montré, chez des asthmatiques sévères, une réduction significative de 26% du taux d'exacerbation à vingt-huit semaines de traitement contre placebo, une réduction de 50% des exacerbations sévères (critère secondaire) et une diminution du recours aux urgences (13).

Il s'agit de la biothérapie la plus étudiée au cours de la grossesse, les données ne mettent pas en évidence de risque materno-fœtal (14). Aucun essai de phase III n'a été conduit pour démontrer une capacité à permettre une épargne en corticoïdes systémiques. L'omalizumab dispose également d'une AMM dans la PNS sévère, mais il n'est alors pas remboursé par la sécurité sociale, et dans l'urticaire chronique idiopathique en échec d'une prise en charge par antihistaminiques à forte posologie.

b) Ac anti-IL-5 et IL-5R : mepolizumab et benralizumab

- Le mepolizumab est un anticorps monoclonal ciblant l'IL-5. Dans l'essai de phase III MENSA il a été montré, pour la forme injectée par voie sous cutanée, à trente-deux semaines de traitement, une réduction du taux d'exacerbation de 53% chez les patients atteints d'asthme sévère non contrôlé à éosinophiles, contre placebo (15). Dans l'essai de phase III SIRIUS, il apparaît que, après vingt-quatre semaines de traitement, le mepolizumab réduisait de manière significative le recours à la corticothérapie orale contre placebo chez les patients atteints d'asthme sévère non contrôlé à éosinophiles (OR 2.39) (16). Disponible depuis 2015, il dispose également d'une AMM pour la PNS sévère, la vascularite EGPA (granulomatose éosinophilique avec polyangéite), et le syndrome hyper-éosinophilique.
- Le benralizumab est un anticorps monoclonal ciblant le récepteur de l'IL-5. Dans l'essai de phase III SIROCCO, il a été montré chez les patients atteints d'asthme sévère non contrôlé à éosinophiles, une réduction du taux d'exacerbation de 51% contre placebo (17). Dans l'essai ZONDA, il a été observé *versus* placebo, une réduction de 50% de la corticothérapie orale à vingt-huit semaines chez les patients atteints d'asthme sévère non contrôlé à éosinophiles et corticodépendants (16). Il dispose d'une AMM pour l'EGPA, mais pas pour la PNS bien qu'il ait montré, dans un essai contrôlé randomisé, une

réduction du score endoscopique de polype Nasal Polyp Score (NPS), une réduction de l'obstruction nasale, une amélioration de l'odorat et du score de qualité de vie sino-nasal *outcome 22* (SNOT-22) (18).

c) Ac anti-récepteur des IL-4 et IL-13 : dupilumab

Le dupilumab est un anticorps monoclonal ciblant la chaîne alpha du récepteur de l'IL-4 et de l'IL-13. Dans l'essai de phase III QUEST, il a permis, contre placebo, dans une population de patients asthmatiques sévères non contrôlés, une réduction de 46% des exacerbations à cinquante-deux semaines. L'analyse en sous-groupe a montré que cette amélioration était significative pour les patients avec éosinophilie sanguine $>150/\mu\text{L}$ ou FeNO $> 25\text{ppb}$ (19).

Il dispose également d'une AMM dans la dermatite atopique, l'œsophagite à éosinophiles, la PNS et le prurigo nodulaire. Il a également permis une réduction des exacerbations dans la BPCO sévère de phénotype T2 avec éosinophilie $>150/\mu\text{L}$ et FeNO élevée. (20)

En France l'accès à ces traitements découle de ces différents essais cliniques, ces conditions sont présentées dans le Tableau 1. Ces biothérapies sont destinées aux patients ayant une inflammation dite de type T2, cependant une partie des asthmatiques présentent une inflammation non T2. L'absence de critères stricts pour la définir rend difficile l'estimation de cette population mais elle pourrait représenter jusqu'à 40% des asthmatiques léger à modérés. On sait par ailleurs que la réponse à la corticothérapie inhalée est moindre chez ces patients (21). Pour autant, dans l'asthme sévère, les études de registres font plutôt apparaître une faible prévalence, inférieure à 10%, de cet asthme non T2 (22,23). Pour ces patients, il n'y avait pas de biothérapie disponible jusque 2022.

d) Évaluer la réponse à une biothérapie

Une fois un traitement de type biothérapie introduit, se pose la question de la réponse au traitement : le GINA propose d'évaluer le bénéfice à 3-4 mois puis tous les 3 à 6 mois. Il n'y a pas de consensus sur la définition d'une réponse au traitement et plusieurs domaines peuvent être pris en considération, à savoir la réduction/suppression de la corticothérapie orale, la

réduction/suppression des exacerbations, l'amélioration des scores cliniques de contrôle ACQ, ACT, ou encore l'amélioration des scores de qualité de vie (AQLQ), de la fonction respiratoire. Récemment, le *Biologic Asthma Response Score* (BARS) a été proposé : il évalue la réponse aux traitements biologiques en fonction de l'ACT, de la corticothérapie orale et du taux annuel d'exacerbation (24). Si une variable n'est pas disponible ou non applicable (par exemple pas de corticothérapie orale), le score peut être calculé avec deux variables. Le patient est dit répondeur pour un BARS ≥ 0.5 et bon répondeur si ≥ 1.5 . Le calcul du score est présenté dans le Tableau 2.

C) Ac anti-TSLP : le tézépélumab

Par la suite, le tézépélumab, un anticorps ciblant la TSLP, a été développé, pour bloquer plus en amont les cascades inflammatoires bronchiques, avec une efficacité attendue chez les asthmatiques à la fois T2 et non T2 (25).

1. La TSLP :

Il s'agit d'une alarmine (cytokine épithéliale au même titre que l'IL-25 et l'IL-33), elle est produite par les cellules épithéliales bronchiques lors de stimuli viraux, bactériens, allergéniques, irritants chimiques ou physiques (26). On trouve des récepteurs de TSLP sur une grande variété de cellules : progéniteurs hématopoïétiques, éosinophiles, basophiles, mastocytes, cellules musculaires lisses respiratoires, ILC2, lymphocytes, cellules dendritiques, monocytes et macrophages. (27).

De nombreux travaux soutiennent l'intérêt de la TSLP comme cible dans l'asthme : elle est suspectée d'avoir une action pro-inflammatoire notamment via les IL-4, IL-5 et IL-13. En effet il a été montré un effet sur la migration, la différenciation et l'activation des progéniteurs éosinophiliques. Elle inhibe l'apoptose des éosinophiles, favorise leur migration et leur accumulation tissulaire.

Elle est impliquée dans l'immunité adaptative via les ILC2 : TSLP favorise leur production d'IL-5 et d'IL-13 et augmente leur survie. Au niveau des mastocytes elle a une action pro

inflammatoire de type T2, ces derniers peuvent également la produire. La TSLP jouera également un rôle dans l'inflammation non T2 en stimulant la production de lymphocytes Th17 qui à leur tour produisent de l'IL-17A, cette cytokine favorise au niveau des cellules épithéliales bronchiques la production de facteurs chemo-attractants pour les polynucléaires neutrophiles (28).

Il a été montré chez l'asthmatique des taux plus élevés de TSLP au niveau des épithéliums bronchiques, ainsi que dans le sérum, les expectorations, le LBA et le condensat d'air expiré (29).

Des études pangénomiques ont mis en évidence que le polymorphisme de certains nucléotides du gène de la TSLP peut jouer un rôle protecteur ou favorisant de l'asthme (30)

Son expression serait également corrélée à l'obstruction bronchique et à la sévérité de la maladie (31).

Un des mécanismes supposé de son implication dans la persistance de l'asthme est l'induction d'une cortico-résistance des ILC2 au niveau bronchique : il a été montré que la résistance à la dexaméthasone des ILC2 était favorisée par la TSLP et l'IL-7 (32). Chez les patients corticodépendants la TSLP et les ILC2 marquent aux mêmes endroits sur les biopsies bronchiques, de même sur les biopsies de muqueuse nasale chez des patients suivis pour asthme et rhino sinusite chronique (28).

La TSLP est également impliquée dans le remodelage bronchique par plusieurs mécanismes : elle active les fibroblastes pulmonaires, sécrète du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), favorise la prolifération des cellules épithéliales bronchiques et favorise leur transition épithélio-mésenchymateuse.(33)

L'implication de la TSLP dans les différents phénotypes d'asthme est présentée dans la Figure 1.

2. *Etudes cliniques :*

L'étude CASCADE est une étude de phase 2 qui a évalué contre placebo, l'évolution de l'infiltrat inflammatoire bronchique et les changements structuraux de l'épithélium bronchique (tous deux évalués par biopsies en fibroscopie) ainsi que l'hyper-réactivité bronchique provoquée par l'exposition au mannitol. Il a été montré dans le groupe traitement, après une période de traitement de vingt-huit à cinquante-deux semaines :

- Une réduction de l'infiltrat éosinophilique de la sous-muqueuse bronchique.
- Une réduction de l'hyper-réactivité bronchique au mannitol (analyse exploratoire).
- Une absence de modification significative concernant l'épaisseur de la membrane basale et l'intégrité de l'épithélium bronchique mais une augmentation de la lumière bronchique au scanner thoracique (34).

L'étude PATHWAY est une étude de phase 2b, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, réalisée chez des patients adultes avec diagnostic d'asthme non contrôlé. Il a été mis en évidence une réduction du taux annualisé d'exacerbation de 71% pour la dose moyenne de 210mg/mois (35). Le premier essai de phase III fut l'essai Navigator, multicentrique, randomisé, en double aveugle incluant 1060 patients. Au cours de cet essai le tézépélumab a montré contre placebo une réduction du risque d'exacerbation annuelle de 56%, des gains sur le VEMS de 130mL, sur l'*Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) de 0.34 (gain inférieur à la différence minimale cliniquement significative DMCI) sur l'*Asthma Symptom Diary* (ASD) de 0.12 et une baisse de l'ACQ 6 de -0.33 (DMCI non atteinte), à noter que dans cette étude, les patients tabagiques ou ex-tabagique avec une consommation totale de plus de 10 paquets-année (PA) étaient exclus (36). L'efficacité du tézépélumab a été également démontrée indépendamment de la saison à laquelle il avait été utilisé (37).

L'impact sur la PNS a également été étudié chez les 11% de patients de l'étude atteints. Dans le groupe traitement, ces patients présentaient une réduction des exacerbations plus importante que les patients non atteints de PNS (réduction de 85% contre 51%), une baisse du SNOT-22 de 10.48 points était également observée (38).

L'autre essai de phase III, l'étude SOURCE s'est intéressé aux patients corticodépendants. A 48 semaines il n'a pas été montré de différence significative concernant la réduction de la corticothérapie orale entre le groupe placebo et le groupe tézépélumab (39). Les résultats d'un second essai de phase III (Wayfinder) sont en attente (40).

Les patients des études NAVIGATOR et SOURCE ont ensuite été suivis une année supplémentaire dans l'étude d'extension DESTINATION : les patients du groupe tézépélumab ayant complété les études initiales ont poursuivi, en aveugle, le traitement actif pendant une année supplémentaire tandis que les patients du groupe placebo ayant complété les études initiales ont été randomisés à nouveau pour être traités par tézépélumab ou placebo. Cette étude montre une persistance à 2 ans du bénéfice en terme de réduction d'exacerbation et un bon profil de tolérance de la molécule (41). Le tézépélumab a également été étudié dans un essai de

phase II, chez des patients BPCO avec exacerbations fréquentes. L'essai est négatif avec cependant une tendance à réduire les exacerbations dans le sous-groupe de patients avec éosinophilie sanguine ≥ 150 éléments/ μL (42). Un essai de phase III est en discussion dans cette population T2.

Le 19 septembre 2022, le tézépélumab a obtenu une AMM pour le traitement de l'asthme sévère non contrôlé, malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond chez les adultes et les enfants à partir de douze ans. La posologie est de 210mg par voie sous cutanée toutes les quatre semaines.

D) Rationnel de l'étude

Aujourd'hui un patient atteint d'asthme sévère peut être éligible à une ou plusieurs biothérapies en cas de mauvais contrôle. Le tézépélumab est la seule biothérapie qui peut être prescrite sans expression phénotypique particulière, y compris en l'absence de marqueur T2, sur la seule notion d'exacerbations fréquentes. Pour le clinicien, il est difficile de choisir quel traitement sera le plus bénéfique pour le patient car les études comparatives manquent, les facteurs prédictifs de réponse sont peu aidants et les profils de tolérance sont assez similaires. Il est donc important de phénotyper le patient autant que possible, idéalement en l'absence de corticothérapie orale, qui peut masquer certaines caractéristiques phénotypiques comme l'éosinophilie ou la FeNO. Le choix peut également être aidé par la présence de comorbidités T2 (polypose naso-sinusienne, dermatite atopique...), qui, elles-mêmes, peuvent bénéficier d'un traitement par biothérapie.

Si les biothérapies ont apporté un bénéfice majeur à de nombreux patients atteints d'asthme sévère, au point que pour certains on puisse aujourd'hui parler de rémission (43), la plupart des données d'efficacité des biothérapies provient toutefois d'essais contrôlés randomisés et concerne donc des populations sélectionnées qui ne sont pas représentatives des patients exposés aux traitements en vie réelle. Cet état de fait caractérise la nécessité de produire des études en vie réelle (44).

Au regard du caractère récent du développement du tézépélumab, peu d'études de vie réelle ont été publiées jusqu'à présent concernant l'efficacité de cette molécule. Peut être citée en ce sens, une étude multicentrique italienne de vingt patients qui retrouvait, après trois mois de traitement, une amélioration des symptômes d'asthme et de la qualité de vie des patients, ainsi

qu'une réduction des exacerbations et de la corticothérapie orale (45), et une étude allemande qui retrouvait, à six mois de traitement, une réduction des exacerbations, une réduction de la corticothérapie orale et une amélioration du score ACT.

Dans ce contexte, nous avons réalisé une étude de cohorte de vraie vie des patients traités par tézépélumab au CIERA (centre intégré d'expertise et de recherche sur l'asthme) à l'hôpital Croix-Rousse (Lyon) et au sein du service de Pneumologie de l'hôpital Lyon Sud (Pierre-Bénite). Nous nous sommes intéressés à l'évolution des patients sur différents plans :

- **La réduction des exacerbations** : cette information figure quasi systématiquement dans les comptes rendus de consultations, c'est un objectif fondamental chez les patients qui présentent des exacerbations fréquentes.
- **Le contrôle de l'asthme** : nous avons recueilli la présence des symptômes de l'asthme, quand ils sont mentionnés dans les courriers : dyspnée, symptômes nocturnes, recours au traitement de secours ainsi que deux scores fréquemment utilisés les score ACT et ACQ.
- **La qualité de de vie** : recueil du score de qualité de vie spécifique à l'asthme MiniAQLQ.
- **Les valeurs de spirométrie** : recueil du VEMS.
- **Les marqueurs inflammatoires T2** : FeNO et éosinophilie sanguine.
- **La qualité de vie associée à la polypose naso-sinusienne** : le score SNOT 22.
- **La posologie journalière de corticoïdes oraux.**

Afin d'identifier des facteurs de réponse au traitement, un classement en répondeur ou non répondeur était nécessaire, nous avons choisi d'utiliser le score composite BARS (24).

Ce travail fera l'objet d'une présentation orale au congrès francophone d'allergologie le 16 avril 2025, un abstract a également été soumis au congrès de l'académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI).

Il est prévu de soumettre l'article (partie II) à la revue *Journal of Allergy and Hypersensitivity diseases* (JAHD).

E) Tableaux et figures

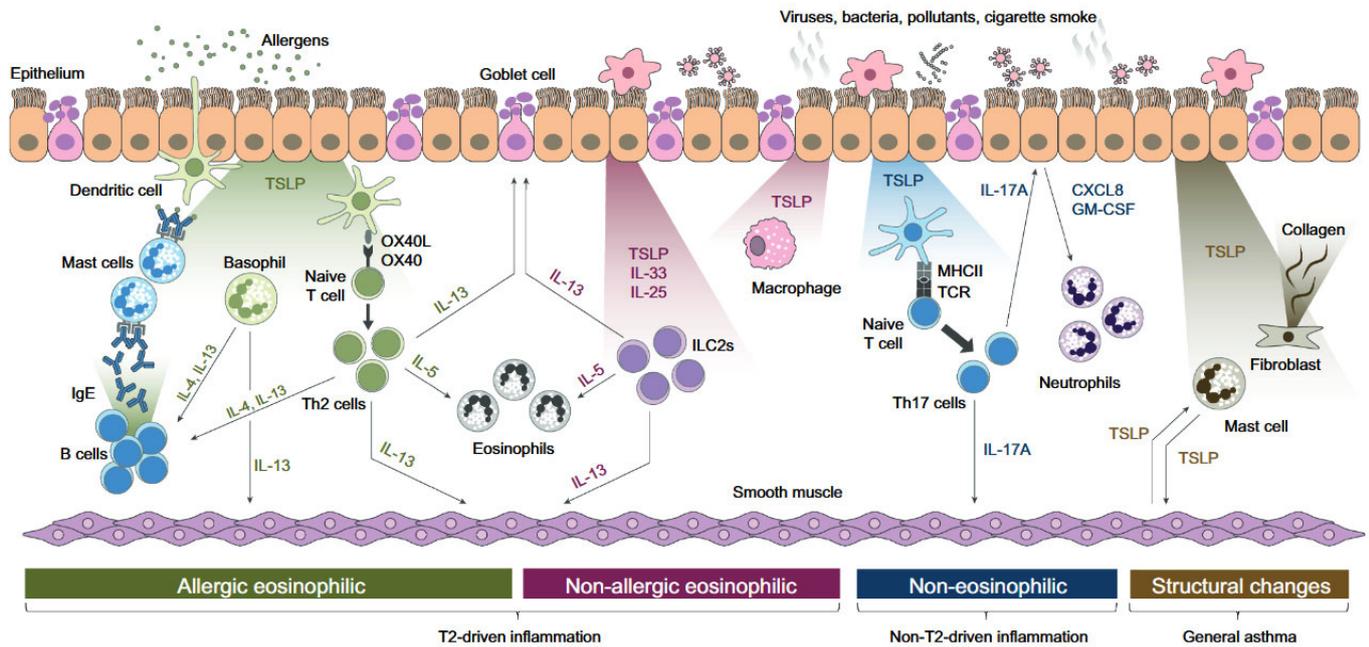


Figure 1 : Implication de la TSLP dans les différents phénotypes d'asthme, d'après M. Gauvreau et al (28)

<u>Biothérapie</u>	<u>Libellé d'AMM</u>
<p>DUPIUMAB</p> <p>Posologie (adultes) :</p> <p>-600mg puis 300mg/2 semaines si corticodépendante ou association à une PNS sévère ou dermatite atopique modérée à sévère.</p> <p>-400mg puis 200mg/2 semaines pour les autres cas.</p>	<p>Taux d'éosinophiles sanguins ≥ 150 cellules/μl et/ou FeNO ≥ 20 ppb</p> <p>ET</p> <p>– asthme insuffisamment contrôlés malgré une dose élevée de corticothérapie inhalée associée à un autre traitement de fond ou une corticothérapie orale</p>

<p>MEPOLIZUMAB</p> <p>Posologie (adultes) : 100mg/4 semaines</p>	<p>– Taux d'éosinophiles sanguins ≥ 150 cellules/μL à l'instauration du traitement, ET</p> <p>– au moins deux épisodes d'exacerbations dans les 12 mois précédents malgré un traitement de fond associant des corticostéroïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (stade 4/5 GINA)</p> <p>OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 mois précédents.</p>
<p>BENRALIZUMAB</p> <p>Posologie (adultes) : 30mg/ 4 semaines pour les 3 premières doses puis 30mg/8 semaines.</p>	<p>Taux d'éosinophiles sanguins $\geq 150/\mu\text{L}$ dans les douze derniers mois ;</p> <p>ET</p> <p>– au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA) ;</p> <p>OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.</p>
<p>OMALIZUMAB</p> <p>Posologie selon poids et IgE sanguines.</p>	<p>Patients atteints d'asthme persistant sévère allergique. Une sensibilisation à un pneumallergène per-annuel doit être mise en évidence.</p>

Tableau 1, comparateurs cliniquement pertinents du tézépélumab d'après la HAS (46)

Calcul du BARS :			
<i>Première étape : détermination de la réduction des exacerbations, des corticoïdes oraux et amélioration de l'ACT.</i>			
Variables	2 points	1 point	0 point
Réduction des exacerbations	Réduction > 75% ou 0 exacerbation	Réduction de 50% à 74%	Réduction < 50%
Réduction des OCS	Réduction > 75% ou arrêt	Réduction de 50% à 74%	Réduction < 50%
Amélioration de l'ACT	Amélioration ≥ 6 points ou ≥ 3 points et valeur ≥ 20 points	Amélioration ≥ 3 points et valeur ≤ 20 points	Amélioration < 3 points
<i>Deuxième étape calculer la valeur moyenne.</i>			
Bonne réponse	Moyenne ≥ 1.5		
Réponse	$0.5 \leq$ Moyenne < 1.5		
Réponse insuffisante	Moyenne < 0.5		

Tableau 2, calcul du score BARS, d'après Milger K et al (24)

OCS : corticostéroïdes oraux

ACT : asthma control score

F) Bibliographie

1. Chowdhury NU, Guntur VP, Newcomb DC, Wechsler ME. Sex and gender in asthma. Eur Respir Rev. 31 déc 2021;30(162):210067.
2. Gadenne S, Pribil C, Chouaid C, Vergnenegre A, Detournay B. Le coût de l'asthme en France et les implications économiques du niveau de contrôle. Rev Mal Respir. 1 avr 2011;28(4):419-26.
3. Global Initiative for Asthma - GINA [Internet]. [cité 13 févr 2025]. 2024 GINA Main Report. Disponible sur: <https://ginasthma.org/2024-report/>
4. Raheison-Semjen C, Guilleminault L, Billiard I, Chenivresse C, De Oliveira A, Izadifar A, 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 courte. Rev Mal Respir. déc 2021;38(10):e1-13.
5. Le Conte P, Terzi N, Mortamet G, Abroug F, Carteaux G, Charasse C, et al. Prise en charge de l'exacerbation sévère d'asthme. Médecine Intensive Réanimation. 24 juill 2020;29(2):43-64.

6. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* mai 2012;18(5):716-25.
7. Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol.* sept 2015;5 Suppl 1:S2-6.
8. Kuruvilla ME, Lee FEH, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* avr 2019;56(2):219-33.
9. Berger P. Physiopathologie de l'asthme sévère : quelles cibles moléculaires pour les biothérapies ? *Bull Académie Natl Médecine.* 1 mai 2023;207(5):605-11.
10. Ricciardolo FLM, Guida G, Bertolini F, Di Stefano A, Carriero V. Phenotype overlap in the natural history of asthma. *Eur Respir Rev.* 30 juin 2023;32(168):220201.
11. Juniper EF, O'byrne PM, Guyatt G h, Ferrie P j, King D r. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J.* oct 1999;14(4):902.
12. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 1 janv 2004;113(1):59-65.
13. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005;60(3):309-16.
14. CRAT L. Omalizumab – Grossesse – Le CRAT [Internet]. 2023 [cité 23 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/4948/>
15. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med.* 25 sept 2014;371(13):1198-207.
16. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med.* 25 sept 2014;371(13):1189-97.
17. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet.* 29 oct 2016;388(10056):2115-27.
18. Bachert C, Han JK, Desrosiers MY, Gevaert P, Heffler E, Hopkins C, et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 1 avr 2022;149(4):1309-1317.e12.
19. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 28 juin 2018;378(26):2486-96.
20. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med.* 19 juill 2023;389(3):205-14.

21. Hinks TSC, Levine SJ, Brusselle GG. Treatment options in type-2 low asthma. *Eur Respir J* [Internet]. 21 janv 2021 [cité 2 févr 2025];57(1). Disponible sur: <https://publications.ersnet.org/content/erj/57/1/2000528>
22. Heaney LG, Perez de Llano L, Al-Ahmad M, Backer V, Busby J, Canonica GW, et al. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma: An Expert Consensus Framework to Characterize Phenotypes in a Global Real-Life Severe Asthma Cohort. *Chest*. 1 sept 2021;160(3):814-30.
23. Barnig C, Bourdin A, Devouassoux G, Couturaud F, Roche N, Chenivesse C, et al. Caractéristiques de l'asthme sévère non-T2 : étude de la cohorte RAMSES. *Rev Mal Respir Actual*. 1 janv 2025;17(1):12.
24. Milger K, Korn S, Feder C, Fuge J, Mühle A, Schütte W, et al. Kriterien zur Evaluation des Ansprechens auf Biologika bei schwerem Asthma – der Biologics Asthma Response Score (BARS). *Pneumologie*. avr 2023;77(04):220-32.
25. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets*. 2 août 2020;24(8):777-92.
26. Mitchell PD, O'Byrne PM. Epithelial-Derived Cytokines in Asthma. *Chest*. juin 2017;151(6):1338-44.
27. Zhang Y, Zhou B. Functions of thymic stromal lymphopoietin in immunity and disease. *Immunol Res*. 1 juin 2012;52(3):211-23.
28. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets*. 2 août 2020;24(8):777-92.
29. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Fang C, Cousins D, et al. Expression and Cellular Provenance of Thymic Stromal Lymphopoietin and Chemokines in Patients with Severe Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease¹. *J Immunol*. 15 août 2008;181(4):2790-8.
30. Shrestha AB, Pokharel P, Singh H, Shrestha S, Shrestha S, Sedhai YR. Association between bronchial asthma and TSLP gene polymorphism: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg*. août 2024;86(8):4684-94.
31. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Mallett K, Cousins D, et al. Thymic Stromal Lymphopoietin Expression Is Increased in Asthmatic Airways and Correlates with Expression of Th2-Attracting Chemokines and Disease Severity¹. *J Immunol*. 15 juin 2005;174(12):8183-90.
32. Liu S, Verma M, Michalec L, Liu W, Sripada A, Rollins D, et al. Steroid resistance of airway type 2 innate lymphoid cells from patients with severe asthma: The role of thymic stromal lymphopoietin. *J Allergy Clin Immunol*. janv 2018;141(1):257-268.e6.
33. Varricchi G, Brightling CE, Grainge C, Lambrecht BN, Chanez P. Airway remodelling in asthma and the epithelium: on the edge of a new era. *Eur Respir J*. avr 2024;63(4):2301619.
34. Diver S, Khalfaoui L, Emson C, Wenzel SE, Menzies-Gow A, Wechsler ME, et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. nov 2021;9(11):1299-312.

35. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 7 sept 2017;377(10):936-46.
36. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 13 mai 2021;384(19):1800-9.
37. Pavord ID, Hoyte FCL, Lindsley AW, Ambrose CS, Spahn JD, Roseti SL, et al. Tezepelumab reduces exacerbations across all seasons in patients with severe, uncontrolled asthma (NAVIGATOR). *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 23 août 2023 [cité 5 sept 2023]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1081120623005938>
38. Laidlaw TM, Menzies-Gow A, Caveney S, Han JK, Martin N, Israel E, et al. Tezepelumab Efficacy in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma with Comorbid Nasal Polyps in NAVIGATOR. *J Asthma Allergy*. sept 2023;Volume 16:915-32.
39. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, Kuna P, Korn S, Welte T, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 1 juill 2022;10(7):650-60.
40. Menzies-Gow A, Gurnell M, Lugogo NL, Heaney LG, Korn S, Salapa KK, et al. WAYFINDER: A PHASE 3B, SINGLE-ARM STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF TEZEPELUMAB IN REDUCING ORAL CORTICOSTEROIDS (OCS) USE IN OCS-DEPENDENT PATIENTS WITH SEVERE ASTHMA. *CHEST*. 1 oct 2022;162(4):A14-6.
41. Menzies-Gow A, Ponnarambil S, Downie J, Bowen K, Hellqvist Å, Colice G. DESTINATION: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the long-term safety and tolerability of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res*. déc 2020;21(1):279.
42. Singh D, Brightling CE, Rabe KF, Han MK, Christenson SA, Drummond MB, et al. Efficacy and safety of tezepelumab versus placebo in adults with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease (COURSE): a randomised, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet Respir Med*. 1 janv 2025;13(1):47-58.
43. Beasley R, Noble J, Weatherall M. Clinical remission with biologic therapies in severe asthma: a matter of definition. *Eur Respir J*. déc 2023;62(6):2301844.
44. Paoletti G, Pepys J, Casini M, Bona DD, Heffler E, Goh CYY, et al. Biologics in severe asthma: the role of real-world evidence from registries. *Eur Respir Rev* [Internet]. 7 juin 2022 [cité 14 févr 2025];31(164). Disponible sur: <https://publications.ersnet.org/content/errev/31/164/210278>
45. Carpagnano GE, Dragonieri S, Resta E, Lulaj E, Montagnolo F, Portacci A, et al. Short-term Tezepelumab effectiveness in patients with severe asthma: a multicenter study. *J Asthma*. sept 2024;0(0):1-9.
46. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 27 févr 2025]. TEZSPIRE (tézépélumab) - Asthme. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3402822/fr/tezspire-tezepelumab-asthme
47. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. févr 2014;43(2):343-73.

48. Chen W, Safari A, FitzGerald JM, Sin DD, Tavakoli H, Sadatsafavi M. Economic burden of multimorbidity in patients with severe asthma: a 20-year population-based study. *Thorax*. déc 2019;74(12):1113-9.
49. Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven RM, Mansur AH, Bucknall C, et al. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax*. avr 2016;71(4):339-46.
50. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, Korn S, Corren J, Israel E, et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir Med*. 1 mai 2023;11(5):425-38.
51. Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, Amin N, Mannent LP. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 1 mars 2021;9(3):1133-41.
52. Esnaud R, Trzepizur W, Chenivresse C, Devouassoux G, Taillé C. Biothérapies dans l'asthme : comment s'y retrouver ? : Biotherapies in asthma: how to navigate? *Rev Mal Respir Actual*. 1 juin 2022;14(1, Supplement 2):1S96-9.
53. Biener L, Mümmler C, Hinze CA, Suhling H, Korn S, Fisser C, et al. Real-World Data on Tezepelumab in Patients With Severe Asthma in Germany. *J Allergy Clin Immunol Pract*. sept 2024;12(9):2399-2407.e5.
54. Asthma Control Questionnaire (ACQ) [Internet]. [cité 26 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/acq.php>
55. Juniper EF, Guyatt GH, Cox F m, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J*. juill 1999;14(1):32.
56. de Dorlodot C, Horoi M, Lefebvre P, Collet S, Bertrand B, Eloy P, et al. French adaptation and validation of the sino-nasal outcome test-22: a prospective cohort study on quality of life among 422 subjects. *Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg*. févr 2015;40(1):29-35.
57. Khaleva E, Rattu A, Brightling C, Bush A, Bourdin A, Bossios A, et al. Definitions of non-response and response to biological therapy for severe asthma: a systematic review. *ERJ Open Res*. mai 2023;9(3):00444-2022.
58. Wang E, Wechsler ME, Tran TN, Heaney LG, Jones RC, Menzies-Gow AN, et al. Characterization of Severe Asthma Worldwide: Data From the International Severe Asthma Registry. *Chest*. avr 2020;157(4):790-804.
59. Tezepelumab for the treatment of severe asthma: a plain language summary of the PATHWAY and NAVIGATOR studies [Internet]. [cité 6 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.futuremedicine.com/doi/epdf/10.2217/imt-2023-0109>
60. Greig R, Chan R, Fardon TC, Lipworth BJ. Real world effects of tezepelumab on small airways dysfunction in severe refractory asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol [Internet]*. 25 janv 2025 [cité 5 févr 2025];0(0). Disponible sur: [https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(25\)00064-X/fulltext](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(25)00064-X/fulltext)

II-Résumé de l'article

Introduction : L'asthme sévère concerne 5 à 10 % des individus atteints d'asthme. Le tézépélumab est la dernière biothérapie disponible pour le traitement de l'asthme sévère. Contrairement aux autres biothérapies disponibles, sa prescription est possible quel que soit le phénotype inflammatoire. À ce jour, il existe peu de données de vie réelle concernant l'efficacité du tézépélumab dans l'asthme sévère.

Matériel et méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective incluant tous les patients atteints d'asthme traités par tézépélumab depuis le 9 janvier 2023 (date du remboursement du tézépélumab par la sécurité sociale), hors essai clinique, à l'hôpital de la Croix-Rousse et à l'hôpital Lyon Sud, pour lesquels au moins une visite de suivi était disponible avant le 20 novembre 2024. Les données recueillies comprenaient les caractéristiques démographiques, les antécédents médicaux, ainsi que les caractéristiques cliniques et biologiques de l'asthme. La réponse au traitement était évaluée à l'aide du score Biologic Asthma Response Score (BARS).

Résultats : 88 patients ont été inclus, parmi lesquels 22 patients avec deux visites de suivi. La population présentait des exacerbations fréquentes, avec un taux d'exacerbation annualisé (TEA) médian de 3 exacerbations/an, et 21 % des patients étaient bio-naïfs. Lors de la première visite de suivi, dont le délai médian était de 195 jours, on observe : une réduction du TEA de 0,91 ($p<0,005$), une amélioration du MiniAQLQ de 0,52 point ($p<0,05$), une amélioration de l'ACT de 2,35 points ($p=0,013$), une diminution du recours au traitement inhalé de secours de 7,69 utilisations par semaine ($p=0,012$), une réduction du nombre de nuits perturbées par l'asthme de 1,37 nuit/semaine ($p<0,001$), une diminution des éosinophiles sanguins de 100 cellules/ μL ($p<0,001$). 63 % des patients présentaient une réponse selon le score composite BARS.

Lors de la seconde visite de suivi, dont le délai médian était de 370 jours, on observe : une réduction du TEA de 1,78 ($p<0,005$), une augmentation de la dyspnée de 0,44 sur l'échelle mMRC ($p=0,041$), une diminution de la fraction exhalée en monoxyde d'azote (FeNO) de 13,84 ppb ($p=0,039$). 50 % des patients présentaient une réponse selon le score BARS. Aucune caractéristique n'a permis de prédire la réponse au traitement dans cette cohorte.

Conclusion : Dans notre cohorte de patients atteints d'asthme sévère traités par tézépélumab, nous observons une baisse statistiquement significative du taux annualisé d'exacerbations à environ 6 et 12 mois. Lors de la première visite de suivi, une amélioration cliniquement

significative de la qualité de vie, une réduction de l'éosinophilie sanguine, des nuits perturbées par l'asthme et du recours hebdomadaire au traitement de secours sont également mises en évidence. Lors de la seconde visite, une diminution de la FeNO et une augmentation de la dyspnée ont été constatées. Nous n'avons pas identifié de facteur prédictif de réponse au traitement.

III- Article

Real-world data on tezepelumab in French patients with severe asthma.

Malo Bouguennec¹, Pierre Pradat², Nathalie Freymond³, Gilles Devouassoux⁴

1 Hospices Civils de Lyon, CIERA, F-69000 Lyon, France,

2 Hospices Civils de Lyon, CRC Croix-Rousse, F-69000 Lyon, France,

3 Hospices Civils de Lyon, Service de pneumologie aiguë spécialisée CHLS, F-69000 Lyon, France,

4 Université Claude Bernard Lyon 1, Hospices Civils de Lyon, Department of respiratory Diseases, CIERA, Inserm - U1111, F-69000 Lyon, France,

Highlights:

1. Key messages: What is already known about this topic?

Tezepelumab can be prescribed to patients with severe asthma indifferently to their asthma phenotype.

2. What does this article add to our knowledge?

According to real-world data, the exacerbation rate of patients with severe asthma treated with Tezepelumab is reduced.

3. How does this study impact current guidelines?

This study contributes evidence regarding the real-world efficacy of tezepelumab through time.

Abstract

Introduction: Tezepelumab is the latest biologic treatment approved for the treatment of severe asthma and can be prescribed to patients presenting various phenotypes. However, since it is a recently allowed treatment, real-world data is needed.

Methods: This observational and retrospective study was conducted in two centers in Lyon, including patients with severe asthma treated with tezepelumab at least once. Data were collected at baseline and during follow-up visits.

Results: Before treatment the annual exacerbation rate was 3.84. 21% were bio-naive, 19% were treated with oral corticosteroids, the median fractional exhaled nitric oxide (FeNO) was 21.6 ppb, and the median blood eosinophils were 200 cells/ μ L. At the first follow-up, the annualized exacerbation rate was reduced by 0.91 ($p=0.001$), the use of rescue inhaler reduced by 7.69 use/week ($p=0.012$), MiniAQLQ improved by 0.54 ($p=0.07$), blood eosinophils decrease by 100 cells/ μ L ($p <0.001$). Using the biologic assessment response score 17% presented a good response, 46% a response, and 37% insufficient response. At the second follow-up the annualized exacerbation rate was reduced by 1.78 ($p=0.003$), dyspnea worsened by 0.44 on the mMRC scale ($p=0.041$), and FeNO was reduced by 13.84 ($p=0.039$).

Conclusion: In our cohort, patients treated with tezepelumab presented at 6 and 12 months with fewer exacerbations. At 6 months a reduction of asthma symptoms and improvement of quality of life were also shown. Further studies are needed to identify predictive factors of response.

Keywords: Asthma biologics real-world tezepelumab

1) Introduction

Asthma is a prevalent condition characterized by various phenotypes and affecting more than 339 million individuals worldwide (1). Among them, approximately 5-10% present with severe asthma, which is defined as asthma requiring treatment using high dose of inhaled corticosteroids (ICS) in addition to a second controller (47,48). Patients with severe asthma can also be treated using maintenance oral corticosteroids (OCS) or short courses of OCS in case of exacerbation, which frequently induce complications (49). Currently, several biologic treatments are available to treat severe asthma, and tezepelumab is the latest one approved. This monoclonal antibody targets the thymic stromal lymphopoietin (TSLP), which is an alarmin produced by epithelial cells in response to various stimuli such as viral or bacterial infections, allergenic exposure, and chemical or physical irritants (26).

In the NAVIGATOR clinical trial, the use of tezepelumab led to a reduction in the exacerbation rate, even in the subgroup with blood eosinophils $< 150/\mu\text{L}$. An improvement in the forced expiratory volume in one second (FEV1) was also reported, as well as improvements in asthma control or health-related quality of life (36); the maintenance of tezepelumab benefits was found after 1 year of treatment (50). In addition, subgroup analysis performed in the NAVIGATOR clinical trial found that the reduction in exacerbation rates was greater in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), and that the burden related to CRSwNP was reduced (38). Of note, CRSwNP is a frequent comorbidity found in patients with severe asthma and is associated with the disease severity (51). Nevertheless, the SOURCE clinical trial did not report a significant reduction of maintenance OCS (39).

In France, tezepelumab is the first available biologic treatment for patients without blood eosinophil criteria or sensitization to a perennial aeroallergen (52), the population exposed to this treatment may however differ from the population in the randomized controlled trials

(RCTs). In order to provide all patients with an accurate treatment, it is crucial to understand the actual effectiveness of tezepelumab in real-life patients (44). At 3 months, real-world data were consistent with the findings of the NAVIGATOR clinical trial (45), and at 6 months a sparing effect on OCS was suggested, as opposed to the findings of the SOURCE clinical trial (53). However, few studies with real-world data are available, especially on patients treated for at least 6 months. In addition, to our knowledge, the impact of tezepelumab in real-world patients with CRSwNP or CRS without polyps (CRSsNP) has not been studied yet.

The present study aimed to gather real-world data regarding the effectiveness of tezepelumab in a population of patients with severe asthma, through assessment of its effect on reduction in exacerbation rate, asthma and CRS symptom, and maintenance OCS. This study also aimed to identify predictive factors of response among this population.

2) Material and methods

1. Study design and population

This observational and retrospective study was conducted in two centers part of the *Hospices Civils de Lyon* (Lyon, France): the *Hôpital de la Croix Rousse*, which hosts the regional severe asthma reference center (*Centre intégré d'expertise et de recherche de l'asthme*), and the *Hôpital Lyon Sud*, which is a tertiary care center. All patients with asthma who received tezepelumab at least once and for the first time between January 9, 2023 (the date of reimbursement in France) and May 2024, and completed at least one follow-up visit before November 20, 2024, were included. This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, was approved by the institutional review board of the Hospices Civils de Lyon (number 24-398) and was registered in the national data protection agency

(*Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés*, 24-5398). According to the French legislation regarding the study design, a written informed consent was waived, but each patient was informed by mail and could object to the use of their personal data.

2. Data collection

Patients' medical records were retrospectively reviewed. The data were collected as part of the routine clinical practice at 3 different time points: 1) at baseline before tezepelumab therapy; 2) at the first follow-up visit; and 3) at the second follow-up visit.

The baseline characteristics were the data available when tezepelumab was prescribed, and information regarding the patient's medical history was obtained from the patient's medical records. Data collected comprised demographic data, relevant medical history, smoking status, age at asthma diagnosis, age at severe asthma diagnosis, treatment for asthma such as inhaled therapies and OCS, previous biologic treatment, asthma symptoms, pulmonary function, chest computed tomography (CT) findings, blood eosinophils, blood IgE, fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and reported adverse events. In addition, data were also collected from asthma related questionnaires: Asthma Control Test (ACT) which ranges from 5 to 25 points, a higher score indicates better treatment control, with a minimum clinically important difference of 3 points (11), Asthma Control Questionnaire (ACQ) which ranges from 0 to 6, a lower score indicates a poorer control, with a minimum clinically important difference of 0.5 points (54); Mini Asthma Quality of Life Questionnaire (MiniAQLQ) which ranges from 0 to 7, a higher score indicates a better asthma related quality of life, with a minimum clinically important difference of 0.5 points (55); the Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT 22) which range from 0 to 110, a lower score indicates a better CRS-related quality of life (56).

When the patient had already received biologic treatment for asthma, FeNO and blood eosinophils levels collected were the last available before the initiation of the biologic treatment

or after a wash-out period of one year. OCS consumption was collected in prednisolone equivalent. Hydrocortisone supplementation was not considered in the evaluation of OCS because it was considered as a treatment for adrenal suppression. High-ICS doses were defined according to the Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines (3). Computed Tomography (CT) scan characteristics were collected from the radiologist report and pneumologist consultation report, and after analysis by the investigator when the information was missing or controversial. Exacerbations were recorded when mentioned as such in the pneumologist consultation report. Sensitization to an aeroallergen was retained whether the patient presented at least 0.10 kU/L IgE for an aeroallergen. SNOT-22 was collected only in patients with CRSwNP.

Adverse events (AE) were collected from consultation and therapeutic education reports: therapeutic education is performed by a nurse who completes a report with the patient's self-declared AE. AE were retained by the investigator as serious adverse reaction (SAR) when it was life-threatening, resulted in death, hospitalization or prolonged hospitalization, persistent or significant disability, or incapacity.

Since there is no consensus on how to evaluate the response to biologic treatments (57) the biologic asthma response score (BARS) was retrospectively used herein. It considers exacerbations, asthma control test (ACT), and the impact of the treatment on maintenance OCS (24). The BARS is presented in the Supplementary, Table 1.

3. Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as median and interquartile range (IQR), and qualitative variables as count and percentage. For categorical variables, comparisons between groups were performed using the Chi-square test or Fisher's exact test in case of small numbers. Student's t-test was used for normally distributed data. For non-normally distributed data, the Wilcoxon

signed-rank test was used for paired data. A logistic regression analysis was conducted to identify factors potentially associated with response to tezepelumab. Response comprised “good response” and “response” as defined by the BARS. Results are presented using odds ratios (OR) with their 95% confidence intervals (95% CI). A p value lower than 0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

3) Results:

1. Characteristics of the population at baseline

A total of 88 patients were included; their median age was 54 years, and their median BMI was 27. Among these patients 66 (75%) patients had chronic rhinosinusitis including 17 with CRSwNP. The median annual exacerbation rate was 3. Regarding treatments, 84 (95%) were treated with high-dose ICS, 22 (25%) patients were bio-naive, and 17 (19%) were treated with OCS. Regarding the questionnaires, the median ACT was 13.00, the median ACQ was 3.00, and the median MiniAQLQ 3.80. The median FeNO was 21.6 ppb, and the median blood eosinophils were 200 cells/ μ L (Tables 1 and 2).

2. First follow-up visit

The median time between baseline and first follow-up visit was 195 days. At first follow-up visit, the median AER was 2.18, the median ACT was 15.50, the median MiniAQLQ was 4.23, the median blood eosinophils were 100/ μ L, and the median OCS dose was 10 mg (Table 3).

The AER was significantly reduced at the first follow-up visit ($p=0.001$). The use of rescue inhaler per week was also significantly reduced ($p=0.012$) as well as the number of disturbed nights per week ($p<0.001$). The ACT score was significantly improved ($p=0.013$) and the

MiniAQLQ was greater ($p=0.007$). Blood eosinophils were significantly reduced ($p<0.001$). Other characteristics did not significantly change (Table 3). Using BARS, 9 (17%) patients presented a good response, 24 (46%) a response, and 19 (37%) an insufficient response (Supplementary Figure 2).

3. Second follow-up visit

Among the included population, 22 (25%) patients had a second follow-up visit. The median time between baseline and the second follow-up visit was 370 days. At the second follow-up visit, the median AER was 3., the median ACT was 12.00, the median MiniAQLQ was 4.64, the median blood eosinophils were $160/\mu\text{L}$, and the median OCS dose was 6.25 mg (Table 4).

The median AER was significantly reduced ($p=0.03$). In addition, dyspnea significantly increased ($p=0.041$), and FeNO was significantly reduced ($p=0.039$). Other characteristics did not change significantly (Table 4).

Using the BARS, 1 (10%) patient presented a good response, 4 (40%) a response, and 5 (50%) an insufficient response (Supplementary Figure 3). The evolution of OCS consumption through time is represented in Figure 1 in the Supplementary.

4. Safety

No SAR was reported. In 6 (7%) patients, the treatment was stopped due to adverse effects. A total of 14 (16%) patients reported asthenia, 10 (11%) reported headaches, 8 (9%) reported arthralgia, and 5 (6%) reported pains at the administration site.

5. Switch of biologic treatments

Treatment was stopped for 13(15%) patients on the first follow-up visit and for 4 (5%) at the second follow-up visit. Among these 17 discontinuations, 2 (12%) were switched to

mepolizumab, 2 (12%) to benralizumab, 3 (18%) to dupilumab, and 10 (58%) were prescribed no other biologic treatment.

6. Predictive factors of response

No variable was identified as associated with response to treatment at first follow-up visit except low ACT, OR 0.84 [0.73; 0.97] (p=0.02; Supplementary Table 1). Categorical variables are presented in Figure 2.

4) Discussion:

The present study reports real-world data from a cohort of patients treated with tezepelumab up to a year after treatment initiation. Studying the effect of biologics in real-world is crucial since severe asthma remains challenging and is associated with major cost for healthcare systems (48).

The population included herein is consistent with severe asthmatic patients, with a predominance of women, a median age of 54 years, and a median BMI of 27. The severity of asthma is highlighted by more than 95% of patients undergoing high ICS treatment and 77% LAMA treatment (58). Compared to that of the NAVIGATOR trial, the present population presented with lower T2 characteristics: less patients sensitized to a perennial allergen, lower median blood IgE, almost normal median FeNO and lower median blood eosinophils even with the year washout period respected for patients with previous biologic treatment. Only a quarter of the population was bio-naive, and patients presented high annual rates of exacerbations. As a comparison, in a German real-life cohort of patients treated using tezepelumab, the median annualized exacerbation rate was 1, whereas herein it reached 3 (53).

The present study showed that patients treated with tezepelumab presented fewer exacerbations at approximately 6 months and one year after treatment. However, herein, the median AER remains higher than in clinical trials and other real-world studies: 2.18 at 6 months and 3.31 at 12 months (45,53,59). This persistently high exacerbation rate partially explains why 37% of patients at 6 months and 50% at 12 months presented an insufficient response to treatment.

The higher AER at the first visit compared to the second one must not be interpreted as a progressive loss of efficacy of tezepelumab. It can be explained by a higher basal AER in the patients analyzed at this endpoint (Table 2 in the Supplementary). The improved relative reduction rate of exacerbation between the two visits can be attributed to the maintenance of the benefit of the treatment in responders and the discontinuation of the treatment in non-responders.

The reduction of OCS at both visits did not reach statistical significance, possibly due to a lack of power (n=15 and n=6 at first and second follow-up visit, respectively) but trend can be observed. Herein, SNOT-22 did not decrease significantly in patients with chronic rhinosinusitis, as opposed to other studies (38), this might be explained by a lack of power again. Surprisingly, the dyspnea worsened at the second visit, which warrants further investigation. The absence of severe adverse reaction is consistent with clinical trials (50). The fact that the treatment was continued for some patients classified as insufficient responders after the first follow-up visit can be explained by improvement in patients' condition from the physician point of view.

Although Th2 baseline markers were low, a decrease in blood eosinophils at 6 months was found as well as a lower FeNO at 12 months. The improvement of the MiniAQLQ by 0.52 at 6 months is interesting as it reached the MCID (0.5) (55), which was not found in the NAVIGATOR trial, and has not been reported, to our knowledge, in real-world.

In the present study as in the German cohort, no improvement in FEV 1 in absolute value was observed, maybe the use of impulse-oscillometry would have been more sensitive to detect an improvement in airway obstruction as it has been showed in real-world patients.(60)

Using the BARS score, only a low ACT was associated with a response to treatment. Therefore, no conclusion can be drawn from this result as ACT improvement is included in the BARS score.

A strength of the present study is the collection of data regarding asthma symptoms, such as nocturnal symptoms and the use of the rescue inhaler, and the improvement of the quality of life. This study has however several limitations: as it is a retrospective study, many data are missing. As tezepelumab is prescribed to outpatients, some might have an incomplete observance to the treatment. Including only the patients with at least a follow-up visit represents a bias especially in the safety analysis. The blood eosinophils and FeNO measurements may be very anterior to the prescription of tezepelumab due to the year of washout required when prior biotherapy was prescribed and may be irrelevant in some patients because asthma phenotypes can vary through time (10). The exacerbations were collected using local medical records and consultation reports and are subject to memory bias. The threshold of 0.10 kU/L for positivity to aeroallergens is low and may be clinically insignificant.

5) Conclusion

The present real-world data demonstrates with tezepelumab a reduction in the annualized exacerbation rate at 6 and 12 months, an improved quality of life and fewer asthma symptoms at 6 months. However, no predictive factor of response was identified in this study. Further studies are needed to better identify patients who are likely to respond to treatment.

6) References:

1. Chowdhury NU, Guntur VP, Newcomb DC, Wechsler ME. Sex and gender in asthma. *Eur Respir Rev.* 31 déc 2021;30(162):210067.
2. Gadenne S, Pribil C, Chouaid C, Vergnenegre A, Detournay B. Le coût de l'asthme en France et les implications économiques du niveau de contrôle. *Rev Mal Respir.* 1 avr 2011;28(4):419-26.
3. Global Initiative for Asthma - GINA [Internet]. [cité 13 févr 2025]. 2024 GINA Main Report. Disponible sur: <https://ginasthma.org/2024-report/>
4. Raheison-Semjen C, Guilleminault L, Billiard I, Chenivresse C, De Oliveira A, Izadifar A, 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 courte. *Rev Mal Respir.* déc 2021;38(10):e1-13.
5. Le Conte P, Terzi N, Mortamet G, Abroug F, Carteaux G, Charasse C, et al. Prise en charge de l'exacerbation sévère d'asthme. *Médecine Intensive Réanimation.* 24 juill 2020;29(2):43-64.
6. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* mai 2012;18(5):716-25.
7. Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol.* sept 2015;5 Suppl 1:S2-6.
8. Kuruville ME, Lee FEH, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* avr 2019;56(2):219-33.
9. Berger P. Physiopathologie de l'asthme sévère : quelles cibles moléculaires pour les biothérapies ? *Bull Académie Natl Médecine.* 1 mai 2023;207(5):605-11.
10. Ricciardolo FLM, Guida G, Bertolini F, Di Stefano A, Carriero V. Phenotype overlap in the natural history of asthma. *Eur Respir Rev.* 30 juin 2023;32(168):220201.
11. Juniper EF, O'byrne PM, Guyatt G h, Ferrie P j, King D r. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J.* oct 1999;14(4):902.
12. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 1 janv 2004;113(1):59-65.
13. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005;60(3):309-16.
14. CRAT L. Omalizumab – Grossesse – Le CRAT [Internet]. 2023 [cité 23 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/4948/>

15. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med*. 25 sept 2014;371(13):1198-207.
16. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med*. 25 sept 2014;371(13):1189-97.
17. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 29 oct 2016;388(10056):2115-27.
18. Bachert C, Han JK, Desrosiers MY, Gevaert P, Heffler E, Hopkins C, et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 1 avr 2022;149(4):1309-1317.e12.
19. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 28 juin 2018;378(26):2486-96.
20. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med*. 19 juill 2023;389(3):205-14.
21. Hinks TSC, Levine SJ, Brusselle GG. Treatment options in type-2 low asthma. *Eur Respir J* [Internet]. 21 janv 2021 [cité 2 févr 2025];57(1). Disponible sur: <https://publications.ersnet.org/content/erj/57/1/2000528>
22. Heaney LG, Perez de Llano L, Al-Ahmad M, Backer V, Busby J, Canonica GW, et al. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma: An Expert Consensus Framework to Characterize Phenotypes in a Global Real-Life Severe Asthma Cohort. *Chest*. 1 sept 2021;160(3):814-30.
23. Barnig C, Bourdin A, Devouassoux G, Couturaud F, Roche N, Chenivesse C, et al. Caractéristiques de l'asthme sévère non-T2 : étude de la cohorte RAMSES. *Rev Mal Respir Actual*. 1 janv 2025;17(1):12.
24. Milger K, Korn S, Feder C, Fuge J, Mühle A, Schütte W, et al. Kriterien zur Evaluation des Ansprechens auf Biologika bei schwerem Asthma – der Biologics Asthma Response Score (BARS). *Pneumologie*. avr 2023;77(04):220-32.
25. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets*. 2 août 2020;24(8):777-92.
26. Mitchell PD, O'Byrne PM. Epithelial-Derived Cytokines in Asthma. *Chest*. juin 2017;151(6):1338-44.
27. Zhang Y, Zhou B. Functions of thymic stromal lymphopoietin in immunity and disease. *Immunol Res*. 1 juin 2012;52(3):211-23.
28. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets*. 2 août 2020;24(8):777-92.

29. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Fang C, Cousins D, et al. Expression and Cellular Provenance of Thymic Stromal Lymphopoietin and Chemokines in Patients with Severe Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Immunol.* 15 août 2008;181(4):2790-8.
30. Shrestha AB, Pokharel P, Singh H, Shrestha S, Shrestha S, Sedhai YR. Association between bronchial asthma and TSLP gene polymorphism: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg.* août 2024;86(8):4684-94.
31. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Mallett K, Cousins D, et al. Thymic Stromal Lymphopoietin Expression Is Increased in Asthmatic Airways and Correlates with Expression of Th2-Attracting Chemokines and Disease Severity. *J Immunol.* 15 juin 2005;174(12):8183-90.
32. Liu S, Verma M, Michalec L, Liu W, Sripada A, Rollins D, et al. Steroid resistance of airway type 2 innate lymphoid cells from patients with severe asthma: The role of thymic stromal lymphopoietin. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2018;141(1):257-268.e6.
33. Varricchi G, Brightling CE, Grainge C, Lambrecht BN, Chanez P. Airway remodelling in asthma and the epithelium: on the edge of a new era. *Eur Respir J.* avr 2024;63(4):2301619.
34. Diver S, Khalifaoui L, Emson C, Wenzel SE, Menzies-Gow A, Wechsler ME, et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* nov 2021;9(11):1299-312.
35. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 7 sept 2017;377(10):936-46.
36. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 13 mai 2021;384(19):1800-9.
37. Pavord ID, Hoyte FCL, Lindsley AW, Ambrose CS, Spahn JD, Roseti SL, et al. Tezepelumab reduces exacerbations across all seasons in patients with severe, uncontrolled asthma (NAVIGATOR). *Ann Allergy Asthma Immunol [Internet].* 23 août 2023 [cité 5 sept 2023]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1081120623005938>
38. Laidlaw TM, Menzies-Gow A, Caveney S, Han JK, Martin N, Israel E, et al. Tezepelumab Efficacy in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma with Comorbid Nasal Polyps in NAVIGATOR. *J Asthma Allergy.* sept 2023;Volume 16:915-32.
39. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, Kuna P, Korn S, Welte T, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med.* 1 juill 2022;10(7):650-60.
40. Menzies-Gow A, Gurnell M, Lugogo NL, Heaney LG, Korn S, Salapa KK, et al. WAYFINDER: A PHASE 3B, SINGLE-ARM STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF TEZEPELUMAB IN REDUCING ORAL CORTICOSTEROIDS (OCS) USE IN OCS-DEPENDENT PATIENTS WITH SEVERE ASTHMA. *CHEST.* 1 oct 2022;162(4):A14-6.
41. Menzies-Gow A, Ponnambal S, Downie J, Bowen K, Hellqvist Å, Colice G. DESTINATION: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the

- long-term safety and tolerability of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res.* déc 2020;21(1):279.
42. Singh D, Brightling CE, Rabe KF, Han MK, Christenson SA, Drummond MB, et al. Efficacy and safety of tezepelumab versus placebo in adults with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease (COURSE): a randomised, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet Respir Med.* 1 janv 2025;13(1):47-58.
 43. Beasley R, Noble J, Weatherall M. Clinical remission with biologic therapies in severe asthma: a matter of definition. *Eur Respir J.* déc 2023;62(6):2301844.
 44. Paoletti G, Pepys J, Casini M, Bona DD, Heffler E, Goh CY, et al. Biologics in severe asthma: the role of real-world evidence from registries. *Eur Respir Rev [Internet].* 7 juin 2022 [cité 14 févr 2025];31(164). Disponible sur: <https://publications.ersnet.org/content/errev/31/164/210278>
 45. Carpagnano GE, Dragonieri S, Resta E, Lulaj E, Montagnolo F, Portacci A, et al. Short-term Tezepelumab effectiveness in patients with severe asthma: a multicenter study. *J Asthma.* sept 2024;0(0):1-9.
 46. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 27 févr 2025]. TEZSPIRE (tézipélumab) - Asthme. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3402822/fr/tezspire-tezepelumab-asthme
 47. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* févr 2014;43(2):343-73.
 48. Chen W, Safari A, FitzGerald JM, Sin DD, Tavakoli H, Sadatsafavi M. Economic burden of multimorbidity in patients with severe asthma: a 20-year population-based study. *Thorax.* déc 2019;74(12):1113-9.
 49. Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven RM, Mansur AH, Bucknall C, et al. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax.* avr 2016;71(4):339-46.
 50. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, Korn S, Corren J, Israel E, et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir Med.* 1 mai 2023;11(5):425-38.
 51. Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, Amin N, Mannent LP. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 1 mars 2021;9(3):1133-41.
 52. Esnaud R, Trzepizur W, Chenivesse C, Devouassoux G, Taillé C. Biothérapies dans l'asthme : comment s'y retrouver ? : Biotherapies in asthma: how to navigate? *Rev Mal Respir Actual.* 1 juin 2022;14(1, Supplement 2):1S96-9.
 53. Biener L, Mümmler C, Hinze CA, Suhling H, Korn S, Fisser C, et al. Real-World Data on Tezepelumab in Patients With Severe Asthma in Germany. *J Allergy Clin Immunol Pract.* sept 2024;12(9):2399-2407.e5.
 54. Asthma Control Questionnaire (ACQ) [Internet]. [cité 26 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/acq.php>

55. Juniper EF, Guyatt GH, Cox F m, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J.* juill 1999;14(1):32.
56. de Dorlodot C, Horoi M, Lefebvre P, Collet S, Bertrand B, Eloy P, et al. French adaptation and validation of the sino-nasal outcome test-22: a prospective cohort study on quality of life among 422 subjects. *Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg.* févr 2015;40(1):29-35.
57. Khaleva E, Rattu A, Brightling C, Bush A, Bourdin A, Bossios A, et al. Definitions of non-response and response to biological therapy for severe asthma: a systematic review. *ERJ Open Res.* mai 2023;9(3):00444-2022.
58. Wang E, Wechsler ME, Tran TN, Heaney LG, Jones RC, Menzies-Gow AN, et al. Characterization of Severe Asthma Worldwide: Data From the International Severe Asthma Registry. *Chest.* avr 2020;157(4):790-804.
59. Tezepelumab for the treatment of severe asthma: a plain language summary of the PATHWAY and NAVIGATOR studies [Internet]. [cité 6 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.futuremedicine.com/doi/epdf/10.2217/imt-2023-0109>
60. Greig R, Chan R, Fardon TC, Lipworth BJ. Real world effects of tezepelumab on small airways dysfunction in severe refractory asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 25 janv 2025 [cité 5 févr 2025];0(0). Disponible sur: [https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(25\)00064-X/fulltext](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(25)00064-X/fulltext)

7) Figures and Tables :

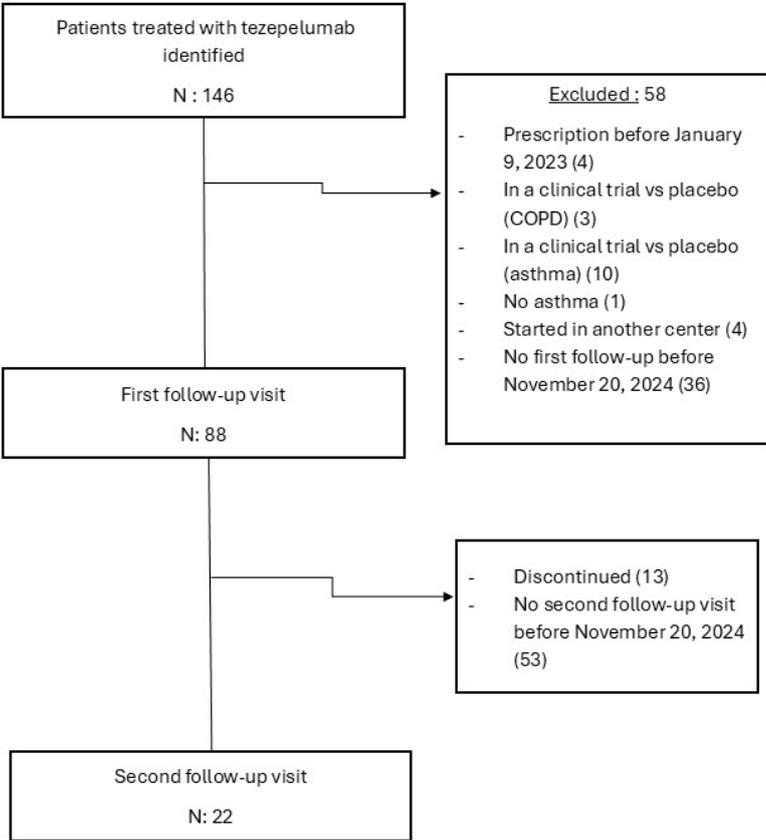


Figure 1: Flowchart

vs : versus; COPD : Chronic obstructive pulmonary disease

Table 1 Baseline characteristics, all patients (n=88)

Age, years	54 [41; 66]
Sex, female	67 (65.7)
BMI	27 [24; 31]
Age at diagnosis of asthma	18 [6; 32]
Age of diagnosis of severe asthma	38 [26; 42]
Smoking status	
Never	60 (68.2)
Former smoker	19 (21.6)
Current smoker	9 (10.22)
Smoking exposure ¹ , pack-years	13.50 [6.5; 21.3]
Comorbidities	
Cardiopathy	10 (11.4)
Diabetes	10 (11.4)
Type 1	4 (40)
Type 2	6 (60)
OSA	35 (39.8)
CRSwNP	17 (19.3)
Nasal polyposis surgery	10 (58.8)
CRSsNP	49 (55.7)
Atopic dermatitis	15 (17)
Number of previous biologics treatment	1 [0.75; 3]
0	22 (25)
1	23 (26.1)
2	17 (19.3)
3	17 (19.3)
4	9 (10.23)
Time of exposure to previous biologics, months	
Omalizumab (n=42)	16 [10.3; 48]
Mepolizumab (n=30)	12.5 [7.3; 18.8]
Benralizumab (n=33)	19 [8; 33]
Dupilumab (n=35)	12 [6.5; 18.5]

1: data concerning current and former smokers. BMI: Body mass index; CRSwNP: chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; CRSsN : chronic rhinosinusitis without nasal polyposis; OSA: obstructive sleep apnea. Metric data are presented as median [25th percentile; 75th percentile]. Nominal or ordinal data are presented as n (%).

Table 2 Baseline asthma-related characteristics, all patients (n=88)

Asthma symptoms	
Use of rescue inhaler per week (n=72)	15.5 [3.38; 25]
Disturbed nights per week (n=72)	2.5 [0.88; 7]
Dyspnea, mMRC scale (n=63)	1 [1;2]
ACT (n=53)	13 [9; 16]
ACQ (n=31)	3 [1.97; 3.8]
MiniAQLQ (n=46)	3.8 [3.08; 4.55]
Exacerbations per year	3 [2; 5]
SNOT-22 (n=25)	58 [40; 62]
Pulmonary function test (n=84)	
FEV1 (mL)	1.94 [1.35; 2.8]
FEV1 (%)	79 [61; 99.5]
Laboratory findings	
Eosinophils*, cells/ μ L (n=74)	200 [90; 360]
IgE, kU/L	74 [27.5; 280]
FeNO, ppb (n=47)	21.6 [7.9; 41.5]
Sensitization to an aeroallergen	50 (56.8)
Medication	
Long-term OCS therapy	17 (19.3)
OCS dose	12.5 [10; 20]
ICS High	84 (95.5)
LABA	86 (97.8)
LAMA	68 (77.3)
Chest CT scan (n=85)	
Normal	22 (25.9)
Bronchiectasis	14 (16.5)
Micronodules	17 (20)
Bronchial thickening	44 (51.8)

ACT: asthma control test; ACQ: asthma control questionnaire; MiniAQLQ: mini asthma quality of life questionnaire; SNOT-22: sino-nasal-outcome-test-22; FEV1: first expiratory volume in one second; FeNO: fractional exhaled nitric oxide; IgE: immunoglobulin E; OCS: oral corticosteroids; ICS: inhaled corticosteroids; LABA: long-action beta-agonists; LAMA: long-action muscarinic antagonists; CT: computed tomography. ppb: part per billion.

*Eosinophil granulocytes in peripheral blood count.

Metric data are presented as median [25th percentile; 75th percentile]. Nominal or ordinal data are presented as (%)

Table 3 First follow-up visit, all patients (n=88)

		Mean change (95% CI)	p
Annualized exacerbation rate	2.18 [0; 4.31]	-0.91 (-1.44; -0.38)	0.001
Use of rescue inhaler per week (n=72)	15 [1.90; 18]	-7.69 (-13.9; -1.43)	0.012
Disturbed nights per week (n=67)	1 [0; 2.50]	-1.37 (-2.10; -0.64)	<0.001
Dyspnea, mMRC (n=54)	1 [0.50; 2]	-0.1 (-0.30; 0.19)	0.55
ACT (n=46)	15,5 [11; 19]	2.35 (0.59; 4.10)	0.013
ACQ (n=23)	2.28 [1.8; 3.1]	-0.46 (-0.99; 0.07)	0.11
MiniAQLQ (n=32)	4.23 [3.4; 5.4]	0.52 (0.15; 0.88)	0.007
FEV1, L (n=79)	1.99 [1.4; 2.8]	0.03 (-0.05; 0.11)	0.66
FEV1, % (n=79)	78 [60; 96]	0.20 (-2.81; 3.21)	0.95
FeNO, ppb (n=32)	14.4 [6.7; 21.7]	-6.55 (-14.9; 1.75)	0.10
SNOT (n=18)	50.50 [42.5; 62]	-4.00 (-10.7; 2.68)	0.23
Blood eosinophils*, cells/ μ L (n=65)	100 [30; 180]	-90 (-160; -10)	<0.001
OCS dose (n=15)	10 [7.5; 14.3]	-2.33 (-5.45; 0.78)	0.23
Time from baseline	195 [175; 211]		

ACQ : asthma control questionnaire ; ACT : asthma control test ; FeNO : fractional exhaled nitric oxide ; FEV1 : first expiratory volume in one second ; MiniAQLQ : mini asthma quality of life questionnaire ; mMRC : modified Medical Research Council ; OCS : oral corticosteroids ; ppb : part per billion ; SNOT-22 : sino-nasal-outcome-test-22 * Eosinophil granulocytes in peripheral blood count.

Metric data are presented as median [25th percentile; 75th percentile].

P values are from a Wilcoxon signed rank test, with continuity correction for discrete variables.

Table 4 Second follow-up, (n=22)

		Mean change (95% CI)	p
Annualized exacerbation rate	3.31 [1.50; 6.75]	-1.78 (-3.03; -0.52)	0.003
Use of rescue inhaler per week (n=19)	14 [7; 17]	-5.03 (-10.69; 0.64)	0.17
Disturbed nights per week (n=18)	1.75 [0; 2.88]	-1.08 (-2.28; 0.11)	0.20
Dyspnea, mMRC (n=16)	1.50 [1; 2]	0.44 (0.08; 0.79)	0.041
ACT (n=10)	12 [11; 18]	0.10 (-2.50; 2.70)	0.92
ACQ (n=5)	1.42 [1.14; 3]	-0.01 (-0.83; 0.80)	1
MiniAQLQ (n=9)	4.64 [3.30; 5.20]	0.55 (-0.13; 1.23)	0.23
FEV1, L (n=20)	1.80 [1.36; 2.59]	0.01 (-0.19; 0.21)	0.91
FEV1, % (n=20)	79 [61.5; 96.3]	0.95 (-4.73; 6.63)	0.50
FeNO, ppb (n=9)	20 [16.1; 30]	-13.84 (-25.1; -2.55)	0.039
SNOT-22 (n=3)	59 [38; 65.5]	-3.67 (-8.77; 1.44)	0.5
Blood eosinophils, cells/ μ L (n=19)	160 [50; 230]	-50 (-170; 60)	0.31
OCS dose (n=6)	6.25 [5; 13.9]	-7.50 (-13.95; -1.05)	0.06
Time from baseline	370 [356; 427]		

ACQ: asthma control questionnaire; ACT: asthma control test; FeNO : fractional exhaled nitric oxide; FEV1: first expiratory volume in one second; MiniAQLQ : mini asthma quality of life questionnaire; mMRC : modified Medical Research Council; OCS: oral corticosteroids; ppb: part per billion; SNOT-22: sino-nasal-outcome-test-22.

* Eosinophil granulocytes in peripheral blood count.

Metric data are presented as median [25th percentile; 75th percentile]. Nominal or ordinal data are presented as n (%).

P values are from a Wilcoxon signed rank test, with continuity correction for discrete variables.

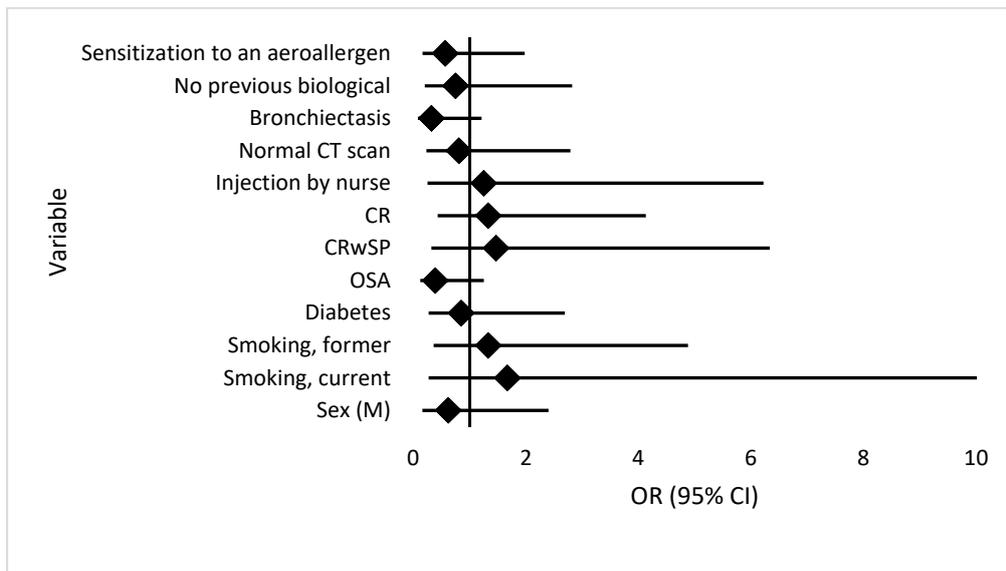


Figure 2: Association between response and categorical variables

CR: chronic rhinosinusitis; CRSwNP : chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; CI: confidence interval; CT: computed tomography; M: Male; OR: odds ratio; OSA: obstructive sleep apnea

8) Supplementary

Table 1 Association between response and quantitative variables.

	OR ¹	95% CI	p
Age, year	0.98	[0.94;1.02]	0.36
BMI, kg/m ²	1.03	[0.93;1.12]	0.56
Smoking, pack-year	0.97	[0.89;1.04]	0.45
Oral corticosteroids, mg	1.16	[0.96;1.38]	0.11
Age at diagnosis of asthma, year	1.00	[0.96;1.03]	0.99
Serum IgE, Ku/L	1.00	[0.99;1.00]	0.16
Use of rescue inhaler per week	1.02	[0.98;1.06]	0.23
Disturbed nights per week	0.95	[0.77;1.17]	0.62
Dyspnea, mMRC scale	0.79	[0.36;1.75]	0.57
ACT	0.84	[0.73;0.97]	0.02
ACQ	1.13	[0.62;2.05]	0.68
MiniAQLQ	0.92	[0.55;1.52]	0.74
FEV1, milliliter	1.44	[0.71;2.87].	0.30
FEV1, %	1.01	[0.98;1.03]	0.32
FeNO, ppb	1.00	[0.96;1.02]	0.77
Blood eosinophils, 100 cells/ μ L	3.20	[0.24;41.7]	0.37
Exacerbations per year	0.86	[0.68;1.08]	0.21
SNOT-22	0.97	[0.92;1.02]	0.30

1 : per one additional unit of each variable.

ACQ: asthma control questionnaire; ACT: asthma control test; BMI: body mass index; CI: confidence interval; FeNO : fractional exhaled nitric oxide; FEV1: first expiratory volume in one second; IgE : immunoglobulin E; MiniAQLQ : mini asthma quality of life questionnaire; OCS: oral corticosteroids; SNOT-22: sino-nasal-outcome-test-22.

Table 2 Baseline characteristics of patients analyzed at second follow-up, (n=22)

Exacerbations per year	5 [3; 6.75]
Use of rescue inhaler per week (n=19)	21 [14; 35]
Disturbed nights per week (n=18)	2.25 [0.25; 7]
Dyspnea (mMRC scale) (n=16)	1.00 [1; 1.12]
ACT (n=10)	14 [10.75; 15.75]
ACQ (n=5)	1.40 [1.28; 3.38]
MiniAQLQ (n=9)	3.40 [2.68; 4]
FEV1, milliliter (n=20)	1.84 [1.40; 2.66]
FEV1, % (n =20)	74.5 [61.8; 85]
FeNO, ppb (n= 9)	37.5 [27.6; 53]
SNOT-22 (n=3)	58 [41.5; 67]
Eosinophils* [cells/ μ L] (n=19)	140 [60; 300]
OCS dose (n=6)	13.00 [10; 19]

ACT: asthma control test; ACQ: asthma control questionnaire; MiniAQLQ : mini asthma quality of life questionnaire; SNOT-22: sino-nasal-outcome-test-22; FEV1: first expiratory volume in one second; FeNO : fractional exhaled nitric oxide; OCS: oral corticosteroids.

Metric data are presented as median [25th percentile; 75th percentile]

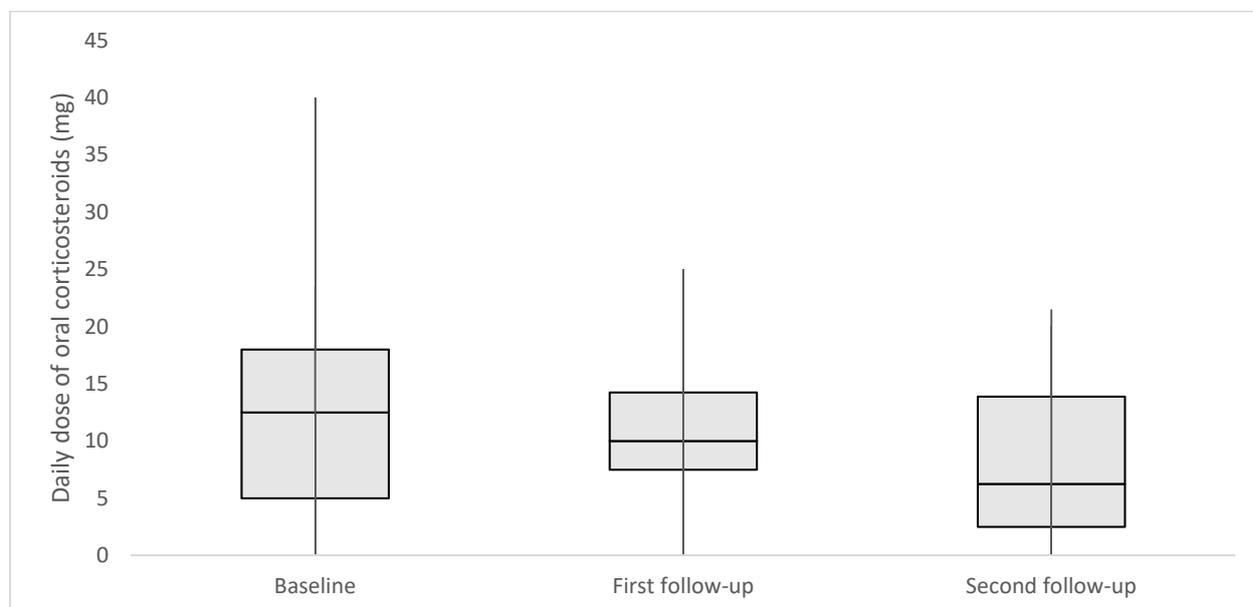


Figure 1: Oral corticosteroids consumption through time.

Mg: milligrams

Table 3: BARS Calculation

First step: determination of the reduction of exacerbations, oral corticosteroids, and improvement of ACT.			
Variables	2 points	1 point	0 point
Reduction of exacerbations	Reduction \geq 75% or 0 exacerbation	Reduction from 50% to 74%	Reduction $<$ 50%
Reduction of OCS	Reduction \geq 75% or discontinuation	Reduction from 50% to 74%	Reduction $<$ 50%
Improvement in the ACT	Improvement $>$ 6 points or \geq 3 points and value \geq 20 points	Improvement \geq 3 points and value $<$ 20 points	Improvement $<$ 3 points
Step two: calculate the average value.			
Good response	Mean \geq 1.5		
Response	$0.5 \leq$ Mean $<$ 1.5		
Insufficient response	Mean $<$ 0.5		

BARS: biologic asthma response score; OCS: oral corticosteroids; ACT: asthma control test.

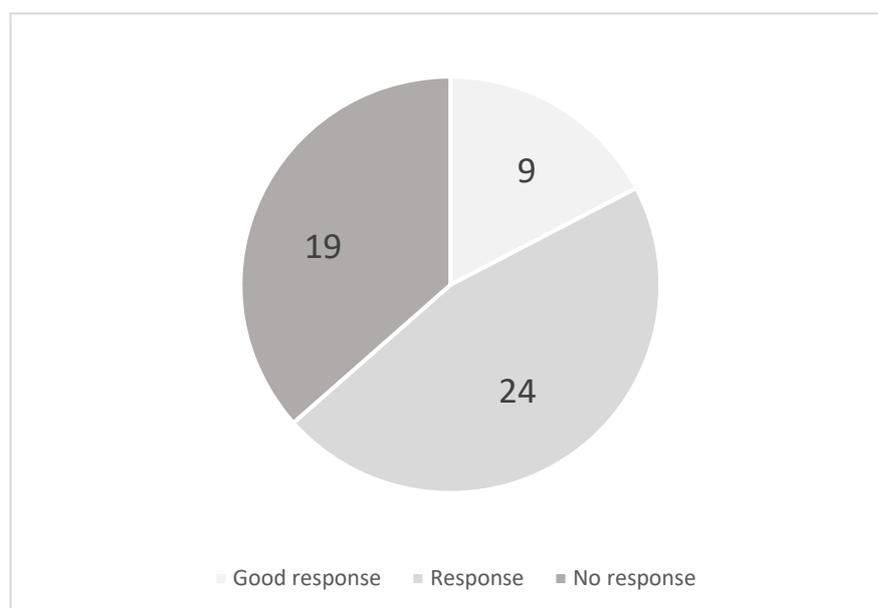


Figure 2: Response defined by the BARS score at the first follow-up.

BARS: biologic asthma response score

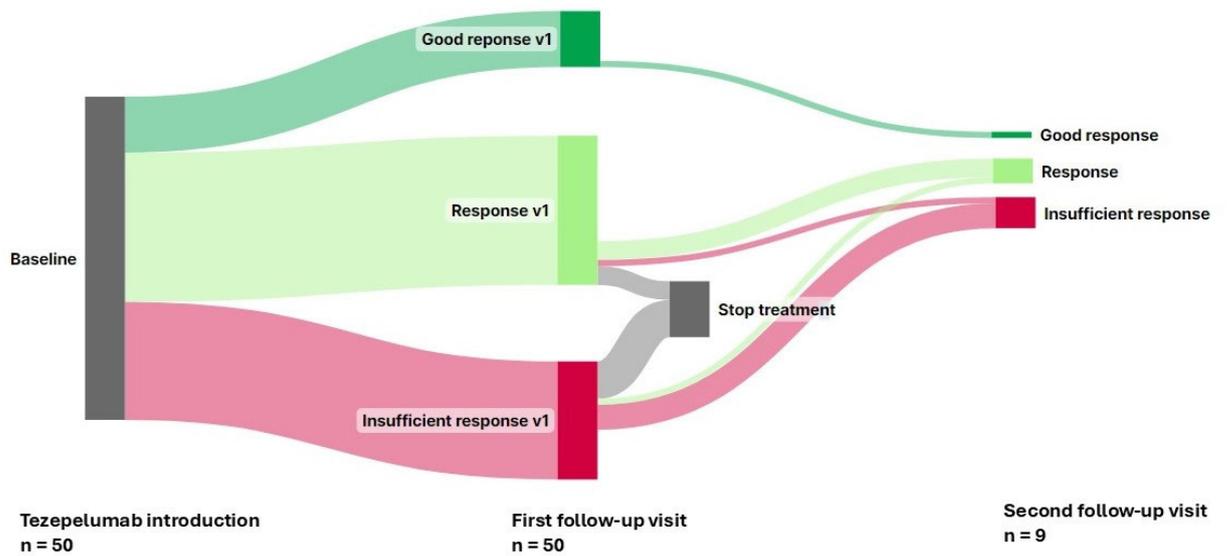


Figure 3: Evolution of the response using the BARS score through the study.

v1: first follow-up visit

IV- Conclusions



Nom, prénom du candidat : Bouguennec Malo

CONCLUSIONS

L'asthme sévère concerne 5 à 10% des asthmatiques, il s'agit d'une population qui présente une morbidité et une mortalité accrues en comparaison aux asthmatiques non sévères. La morbidité de cette population est en partie liée aux complications des traitements de l'asthme, et en premier lieu celles imputables à la corticothérapie orale, qu'elle soit prescrite au long cours pour le contrôle de l'asthme ou en cure courtes itératives pour des exacerbations.

Le développement des biothérapies, anticorps monoclonaux ciblant des médiateurs inflammatoires de l'asthme, a permis chez certains patients d'importants bénéfices sur le contrôle de l'asthme et la réduction de la corticothérapie orale. Si des bénéfices majeurs sont possibles chez certains patients, jusqu'à une rémission clinique, d'autres n'en tirent pas de bénéfice.

Le tézépélumab est une biothérapie autorisée pour le traitement de l'asthme sévère en France. Il s'agit d'un anticorps monoclonal ciblant TSLP (thymic stromal lymphopoietin). Dans l'essai de phase III NAVIGATOR, le tézépélumab a montré contre placebo une réduction significative du risque d'exacerbation annuelle de 56%, un gain moyen de VEMS de 130 mL. La réduction des exacerbations était obtenue quelque soit l'éosinophilie sanguine et de l'ordre de 40% si < 0.3 G/L. L'amélioration des scores AQLQ, ACQ 6, n'atteignait pas la pertinence clinique contre placebo. Malgré ces résultats, il n'a pas été mis en évidence de réduction statistiquement significative du recours à la corticothérapie orale au long cours dans l'étude SOURCE. Le libellé d'AMM du tézépélumab autorise son utilisation chez l'asthmatique sévère, quelque soit le profil inflammatoire, contrairement aux autres biothérapies pour lesquelles des critères d'éosinophilie sanguine, de FeNO ou de sensibilisation à un pneumallergène per-annuel sont nécessaires.

Ce traitement étant récent et les données de vraie vie peu nombreuses nous avons réalisé une étude de cohorte historico-prospective incluant les asthmatiques sévères traités par TÉZÉPÉLUMAB en soins courant, en Pneumologie, à l'Hôpital de la Croix Rousse (centre intégré, d'expertise et de recherche en asthme CIERA) et au Centre Hospitalier Lyon Sud. Les données étaient recueillies à 6 et 12 mois après introduction du traitement. Les données recueillies comprenaient, les exacerbations rapportées, les données de spirométrie, l'éosinophilie sanguine, la FeNO, les symptômes de l'asthme, les scores ACT, ACQ et MiniAQLQ.

Quatre-vingt-huit patients ont été inclus et suivis à 6 mois, les données à 1 an de traitement sont disponibles pour 22 patients. La population présente des caractéristiques en accord avec l'épidémiologie des asthmatiques sévères : prédominance de femmes, âge médian à 54, IMC médian à 27, forte prévalence de la rhino-sinusite chronique. Cette population était exacerbatrice fréquente avec un taux annualisé d'exacerbations (TEA) médian de 3 exacerbations/an et 21% de patients bio-naïfs, les marqueurs d'inflammation Th2, éosinophilie sanguine et FeNO étaient bas.

A 6 mois, on observe de façon significative une réduction du TEA de 0.91 ($p < 0.005$), une amélioration du mini AQLQ de

0.52 ($p < 0.05$), une diminution moyenne des symptômes nocturnes de 1.37 nuit perturbée par semaine ($p < 0.001$), une réduction des éosinophiles sanguins de 0.06 ($p < 0.001$). 63.46% des patients présentent une réponse selon le score composite BARS. A 12 mois, on observe de façon significative une réduction du TEA de 1.78 ($p < 0.005$), une baisse de la FeNO de 13.84ppb ($p < 0.005$) et de façon étonnante une aggravation de la dyspnée de 0.44 sur l'échelle mMRC ($p < 0.005$). Aucune caractéristique n'est prédictive de la réponse au traitement dans cette cohorte en dehors du score ACT (ACT bas plus en faveur de la réponse), variable intégrée au score BARS.

En conclusion on observe au sein de notre cohorte d'asthmatiques sévères traités par tézépélumab, une baisse statistiquement significative du taux annualisé d'exacerbation à 6 et 12 mois, des études complémentaires sont nécessaires pour mieux identifier les patients susceptibles de répondre au traitement.

Le Président de la thèse,
Nom et Prénom du Président
Cachet et Signature
COTTIN Vincent

Vu :
Pour le Président de l'Université,
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est



Professeur Vincent COTTIN
Centre National de Référence
des maladies pulmonaires rares
Groupement Hospitalier Est
Bât A4 - Service de Pneumologie
59 Boulevard Pinel
69677 BRON Cedex
Tél. 04 27 85 77 00
N° RPPS : 10003102209



Professeur Gilles RODE
Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 04 FEV. 2025

BOUGUENNEC Malo

Traitement de l'asthme sévère par TEZEPELUMAB : données de vraie vie d'une cohorte lyonnaise.

RESUME

Introduction : Le tézépélumab est la dernière biothérapie disponible pour le traitement de l'asthme sévère, contrairement aux autres biothérapies disponibles sa prescription est possible quel que soit le phénotype inflammatoire. Il existe à ce jour peu de données de vie réelle concernant son efficacité.

Matériel et méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective, incluant rétrospectivement tous les patients atteints d'asthme traités par tézépélumab hors essai clinique à l'hôpital de la Croix Rousse et à l'hôpital Lyon Sud pour lesquels au moins une visite de suivi était disponible avant le 20 novembre 2024. Les données recueillies comprenaient entre autres les exacerbations ; les scores ACT, ACQ, MiniAQLQ et SNOT-22 ; la consommation quotidienne de corticostéroïdes oraux ; le VEMS ; la FeNO ; les éosinophiles sanguins.

Résultats : 88 patients ont été inclus, les données après une deuxième visite de suivi étaient disponibles pour 22 patients. La population était exacerbatrice fréquente avec un taux d'exacerbation annualisé (TEA) médian de 3 exacerbation/an et 21% des patients étaient bio-naïfs. A la première visite de suivi dont le délai médian était de 195 jours, on observe une réduction du TEA de 0.91 ($p < 0.005$), une amélioration du MiniAQLQ de 0.52 ($p < 0.05$). 63.46% des patients présentaient une réponse selon le score composite BARS. A la seconde visite de suivi dont le délai médian était de 370 jours, on observe une réduction du TEA de 1.78 ($p < 0.005$). Aucune caractéristique n'est prédictive de la réponse au traitement dans cette cohorte.

Conclusion : On observe au sein de notre cohorte d'asthmatique sévère traités par tézépélumab une baisse statistiquement significative du taux annualisé d'exacerbation à approximativement 6 et 12 mois.

MOTS CLES : Asthme, biothérapie, vraie vie, tézépélumab.

JURY

Président : Monsieur le Professeur Vincent COTTIN
Membres : Monsieur le Professeur Gilles DEVOUASSOUX
Monsieur le Professeur Frederique BERARD
Madame le Docteur Nathalie FREYMOND

DATE DE SOUTENANCE : 18 mars 2025

Adresse email : malo.bouguennec@gmail.com