

ANNEE 2024

N°

**PERTE DE CONTROLE DE L'ASTHME APRES SWITCH D'UN ANTI-IL5/5R VERS LE DUPILUMAB DANS
L'ASTHME EOSINOPHILIQUE SEVERE : UNE SERIE DE 20 CAS.**

*ASTHMA LOSS OF CONTROL AFTER SWITCH FROM ANTI-IL5/5R DRUGS TO DUPILUMAB IN SEVERE
EOSINOPHILIC ASTHMA: A CASE SERIES.*

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 08 mars 2024

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par Camille POISSON

Née le 28/02/1995

A Le Mans (72)

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2024

N°

**PERTE DE CONTROLE DE L'ASTHME APRES SWITCH D'UN ANTI-IL5/5R VERS LE DUPILUMAB DANS
L'ASTHME EOSINOPHILIQUE SEVERE : UNE SERIE DE 20 CAS.**

*ASTHMA LOSS OF CONTROL AFTER SWITCH FROM ANTI-IL5/5R DRUGS TO DUPILUMAB IN SEVERE
EOSINOPHILIC ASTHMA: A CASE SERIES.*

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 08 mars 2024

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par Camille

Née le 28/02/1995

A Le Mans (72)

Année Universitaire 2023-2024
au 1^{er} Septembre 2023

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANE	Dermato-vénéréologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Moncef	BERHOUMA	Neurochirurgie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaïd	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Philippe	KADHEL	Gynécologie-obstétrique

M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romaric	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-François	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
(Disponibilité du 01/06/2023 au 31/05/2024)			
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Gilles	TRUC	Oncologie-Radiothérapie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénérologie
(Mission temporaire à Londres du 01/09/2023 au 31/08/2025)			
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Laurent	BRONDEL	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Pascal	CHAVANET	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2021 au 31/10/2024)
Mme	Monique	DUMAS	(01/06/2022 au 31/05/2025)
M.	Serge	DOUVIER	(15/12/2020 au 14/12/2023)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2022 au 31/12/2025)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2022 au 31/08/2025)
M.	Paul	SAGOT	(02/11/2022 au 31/10/2025)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Julie	BARBERET	Biologie et médecine du développement et de la reproduction- gynécologie médicale
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Guillaume	BELTRAMO	Pneumologie
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie (Disponibilité du 17/04/2023 au 16/04/2024)
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Valentin	DERANGERE	Histologie
M.	Jean-David	FUMET	Cancérologie radiothérapie
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	David	GUILIER	Anatomie, chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Anne-Sophie	MARIET	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Thomas	MOUILLOT	Physiologie
M.	Maxime	NGUYEN	Anesthésie réanimation
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie (Disponibilité pour convenances personnelles)
Mme	Claire	TINEL	Néphrologie
M.	Antonio	VITABELLO	Génétique
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEUR ASSOCIE DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Ludwig Serge	AHO GLELE	Hygiène hospitalière
M.	Victorin	AHOSSI	Odontologie
M.	Jacques	BEAURAIN	Neurochirurgie
M.	Jean-Michel	PINOIT	Pédopsychiatrie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX-WALDNER	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale

M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Olivier	MAIZIERES	Médecine Générale
Mme	Ludivine	ROSSIN	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEUR CERTIFIE

M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
----	----------	---------------------	---------

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Amélie	CRANSAC	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Philippe BONNIAUD

Membres :

Madame le Professeur Camille TAILLE
Monsieur le Professeur Maxime SAMSON
Monsieur Docteur Guillaume BELTRAMO

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

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

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

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

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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

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

REMERCIEMENTS

A mon président de jury et directeur de thèse,

Monsieur le **Professeur Philippe Bonniaud**, je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail et de présider mon jury. Je vous remercie pour votre aide pour ce travail et pour tous les autres projets passés et à venir. Je vous remercie d'être toujours disponible et à l'écoute, votre bienveillance aura marqué mon internat.

Aux membres de mon jury,

Madame le **Professeur Camille Taillé**, je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail de thèse auquel vous avez grandement contribué. Je vous remercie de votre grande bienveillance et de votre disponibilité aussi bien pour ce travail que lors de l'année de master.

Monsieur le **Professeur Maxime Samson**, je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. Je vous remercie également pour votre accueil durant mon semestre passé en Médecine Interne, qui a été pour moi très instructif et enrichissant.

Monsieur le **Docteur Guillaume Beltramo**, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury, comment imaginer passer ma thèse sans que tu en fasses partie (il faut dire que c'est aussi la seule manière que tu y assistes). Je te remercie pour ta bienveillance et ta rigueur, pour tout ce que j'ai pu apprendre avec toi surtout au CRCM mais aussi notre chance cumulée en garde et au laboratoire et tous tes mauvais jeux de mots.

À *mes chefs durant tout mon internat,*

À **Nicolas Favrolt**, Salut les djeuns, ça bulle, et tant d'autres expressions qui ont égayé chaque début de journée. Merci pour ta bienveillance, ta patience et surtout ta confiance.

À **Ayoub**, merci d'être celui sur qui on peut toujours compter, du jour 1 de l'internat au jour du CPLF pour des posters retardataires.

À **Charlotte**, merci pour ce début d'internat passé dans la joie et les potins avec toi.

À **Maximilien**, merci pour ta patience et ta tranquillité à tout épreuve, UN ECBU !!!

À **JC**, merci de m'avoir appris à « apprendre dans les bouquins », tes connaissances sur la FA et les chimiothérapies d'hématologie sont sans limites. Merci de me faire quand même un peu rire.

Au **Professeur Marjolaine Georges**, merci pour tous vos enseignements. Je reste toujours impressionnée par votre dévouement. Merci de ne pas me laisser seule dans la compétition des chats noirs du service.

À **Amaury**, merci ta bonne humeur constante, je serai toujours ravie d'être ta conseillère de vie, de restaurants, de shopping et j'en passe.

À **Claudio**, pour tous ces moments légendaires.

À **Annyse**, merci pour ces 6 mois passés ensemble, dont je garde d'excellents souvenirs, merci pour tes mots justes et notre passion commune pour la mode.

Au **Docteur Baudouin**, à quand notre concours de jongles ?

À **Fleur-Marie**, désolée d'avoir toujours été ton porte-malheur alors que j'aimerais beaucoup travailler avec toi mais juste plus tranquillement.

À l'équipe de Chalon, merci pour ce semestre raccourci à vos côtés, **Pierre, Danièle, Naval** et surtout **Mélanie**.

À l'équipe de Médecine Interne 1, **Professeur Bonnotte, Professeur Audia, Docteur Berthier, Vanessa, Sethi, Hélène, Barbara** et surtout **Jérôme** avec notre passion commune pour l'Evusheld.

À l'équipe du CRCM, le **Professeur Huet** pour son accueil et sa bienveillance, **Anne** pour son franc parler et sa bonne humeur, **Stéphanie** pour sa douceur.

À l'équipe de Médecine Intensive Réanimation, merci pour votre accueil. Mention spéciale aux drôles de dames **Marie, Marine, Alicia** et **Léa**.

À mes collègues,

À la Pneumo U3 telle que je l'ai connue en 1^{er} semestre : Les Sbirs de la Manon à Noël (La **Manon**, notre lumière, Laura **Clacla** ma première inf, ma **Mathou** et ma **Laura** Big pour nos moments confidences, **Marion** mon modèle de vie) et tous les autres qui ont marqué mon internat : **Nava**, **Coco** de jour, **Coco** de nuit sa douceur infinie et son oreille toujours attentive, **Marion**, **Laetitia**, **Emilie**, **Isoline**...

À la Pneumo SI : ma **Lélé** mon phare dans la nuit et maintenant aussi mon amie le jour, **Fati** cette si belle personne, **Coralie** ma partenaire de galère de pyo, **Coline**/Corine pour ta folie, **Emeline**, **Kiki**, **Laure**, **Lucas** (merci pour les départementales), **Véro**, **JB**, **Hugues**, **Estelle**, **Najat**, **Carine**, **Stéphanie**, **Delphine**, **Max**, **Flo**, **Hanane**, **Faïza**, **Hugo**, **Delphine**, **Héloïse**...

À toutes les autres que j'ai pu croiser dans les différents recoins de la pneumologie, mentions spéciales à **Caro** pour ton dernier (mais finalement pas) semestre en fibro et à **Adeline** pour avoir été mon pilier en UARD.

À l'équipe du CRCM, en particulier **Valérie** je te remercie pour ta générosité, ton empathie et ta présence quotidienne durant ces 6 mois, **Denise**, **Valérie**, **Marine**...

À l'équipe INSERM, merci à **Olivier** et aux EVs, et merci aux copines **Lucile**, **Jeanne** et **Anya** pour les restos et potins en tous genres.

À mes co-internes, De Pneumo mais pas Pneumo :

À **Natacha**, mon binôme sans faille des premiers jours, merci pour ta patience infinie.

À **Mathilde**, ma voisine, ma co interne de galère, maintenant ma chef (quoooooi), un pur plaisir de travailler et boire des coups avec quelqu'un avec qui on partage les mêmes idées.

De Pneumo Pneumo :

Astrid, pour ces bières partagées à la péniche et mon meilleur surnom de Cathy Ghetto.

Debbie, merci pour ta gentillesse infinie, ton empathie, ta belle personne tout simplement.

Chloé, mon binôme de technique/UARD, merci pour ces 6 mois de galère partagés, à se plaindre et se raconter nos vies. **Robby**, merci pour ton enthousiasme à toute épreuve, tu es complètement fou. **Anne-Claire**, merci pour ces semestres partagés, on aura bien rigolé (mais pas trop fort). **Anaïs**, merci d'être aussi dingue que moi, ravie de t'avoir transmis mon amour des Levi's et j'aurais toujours une place pour toi dans mes AirBnb. **Salim**, merci d'avoir accepté la succession au trône.

Et tous les autres, **Pierre M** (que je déteste), **Pierre T**, **Sophie**, **Manon**, **Eléonore**, **Guillaume**, **Antoine**, **Lucie**, **Camilia**, **Clara**, **Cécile**, **Salomé**, **Sara**, **Imane**.

À mes copains de Chalon, **Yoyo**, jamais fatiguée, toujours motivée, la copine que tout le monde veut avoir. **Ludo**, mon copain de potins, de thés, de trajet en voiture, de salle, on peut toujours compter sur toi. **Bobol** et **Enrico** pour les soirées de folies, **Flo**, **Louis**, **Théo**, **Dodo**...

À mes co-internes de médecine 1, **Auriane** mon rayon de soleil, **Victoria** ma queen, **Romain** et **Kévin** mes frer, **Julia**, **Laurane**, **Yannick**, **Arnaud**, **Clément**.

À mes copains du M2, **Anaïs** et **Marina**, mes petites fleurs qui ont rendu cette année beaucoup plus douce, elle était déjà plus moelleuse grâce à la doudz, mais tout le reste c'est grâce à vous. **Jérémie**, **Marie**, **Xavier** et tous les autres.

À mes co-internes de réa med qui ont été ma motivation à être (presque) à l'heure le matin ces derniers mois, ma bestie **Juju** le match parfait en 2 secondes, ma partenaire de crime **Sylvia** avec qui je partage exactement la même philosophie, mon petit chou chou **Lucas** je serai toujours ta personne de confiance, **Val** mon double de shopping et surtout ma petite douceur préf, **Steven** dont je n'oublierai pas le prénom, **Roman** pas ouf au bad et juste un doigt, **Btisse** la réa cœur dans l'âme, **Sabrina** ma poule, **Corine** et sa petite Camille.

À mes amis d'enfance et d'école,

Sépho, ma vie, meilleures amies depuis 17 ans maintenant je crois qu'il sera difficile de se séparer, tu es la personne avec qui je peux être moi-même tout le temps et qui m'aimera toujours, tu es aussi la personne avec qui on se parle le plus mal du monde, POURQUOI ? Ce qui compte c'est que je n'ai jamais cru aux hasards, je ne crois qu'aux rendez-vous, et je sais que j'aurai toujours rendez-vous avec toi quelque part. Je vis dans les étoiles depuis que t'es là. Je t'aime.

Héloïse, zizou, je sais qu'on pourrait toi comme moi déplacer des montagnes et traverser le monde entier en cas de difficulté ou juste pour être ensemble 5 minutes, pas besoin de donner de raison je suis derrière toi tout le temps et pour toujours. Désolée doudou mais je pense que je suis un meilleur garde du corps et surtout du cœur. BN.

Morgane, je n'ai pas vraiment de mot juste pour décrire notre relation qui traverse et traversera toutes les épreuves, parce qu'on a ce lien si spécial et si important pour moi. On se connaît par cœur parce qu'on est les mêmes. Tu es ma sœur et bien plus encore. Wo ai ni wo de taitai. (Pensée pour mon titi qui s'arrête toujours devant chez sa tata).

Julie, ticroco, on se lâchera plus je le sais, surtout que tu es mon meilleur public de plaintes et d'histoires en tout genre, toi et moi ça ne bouge pas.

Raph, je suis si fière de toi et d'être ton amie (la seule), je sais que tu seras toujours près de moi, merci pour les vocaux les plus longs de France et merci d'être toujours dans mon équipe qu'importe mes choix.

Pierre, merci pour ces tours de cours, de terrain, de tout endroit où on a pu épiloguer sur nos vies, merci d'avoir toujours les mots. Et **Pauline** je sais que tu sais que je sais qu'on s'aime.

Félix, mon fefe, merci pour cette amitié sincère qui résiste aux années, je serai toujours ta plus grande fan et ta groupie numéro 1.

Tom, on a toujours pu compter l'un sur l'autre depuis le collège et je sais que tu n'es jamais bien loin si j'ai besoin de toi et ça c'est très précieux.

Matthias, on ne compte plus les bons moments ensemble, ce qu'on peut retenir c'est que je suis meilleure que toi aux jeux de société mais tu es bien plus beau sur les photos.

Youssef, mon plus grand fan et mon meilleur allié dans toutes nos guérillas personnelles.

*À mes amis de l'externat,
Les filles les plus belles,*

Débo, un manuscrit entier ne suffirait pas à te remercier assez d'être ma meilleure amie, le témoin de ma vie. Merci de partager 100% du quotidien avec moi, merci de penser à me nourrir correctement, merci de me tempérer quand je m'enflamme, merci d'être mon pilier. On s'est toujours tirées vers le haut, tu me donnes toujours le meilleur de toi-même et mon rêve c'est d'être toujours près de toi. Je suis derrière toi toujours prête à engueuler quelqu'un pour toi, je ne partirai pas sans toi et je garderai toujours le meilleur de celles qu'on est. Je t'aime avec ou sans smileys.

+ **Elisa**, mon autre sœur, merci d'être toujours en accord avec moi pour se moquer de Débo. Merci pour ta présence même dans les moments bresom, sur les escaliers, pour les soirées Star ac et Koh lanta en pyj. Mention spéciale à mes parents et la fille.

Paupau, merci d'être tout simplement un des moteurs de ma vie, je sais que je peux toujours t'appeler que ce soit pour une envie de shopping, de soirée ou me chercher dans un fossé à 4 heures du matin, mais aussi que je peux compter sur toi pour me pousser dans mes retranchements et me pousser à me dépasser. Et merci à **Jules** d'être toujours accueillant.

Omaha, merci d'être l'autre moitié de ma boîte de nuggets, de me faire rire et aussi de m'engueuler, mais au fond tout ce que tu es c'est un petit cœur tout mou qui veut des GROS BISOUS. T'es mon binôme de galère depuis le début de l'internat, et mon binôme de vie pour la vie. PS : N'oublie pas qu'à nos 2 thèses tu auras été une rouqmout. PS 2 : Je n'oublierai jamais ton moment tortue ninja. Et merci **Aurel** de toujours nous partager ton déhanché.

Margot(te), ce petit cœur en or que je suis chanceuse d'avoir dans ma vie, toujours le bon conseil et toujours là pour la veuve mais aussi pour l'orphelin, je ne sais pas ce que je ferais sans toi. Et à très bientôt **Sandro** mon best et sa Merco.

Aurore, ma belle, merci d'être cette personne si particulière et essentielle dans ma vie, une bombe sexuelle comme j'en ai rarement connu. Une pensée pour le mari **Hugo** ma copine préférée et enfin une pensée pour **Audrey**.

Flo, merci pour cette amitié si intense et si importante à mes yeux. Merci pour ces week-ends de qualité à me faire souffrir en BALADE, tu me manques au quotidien (et pas à moitié), là là c'est tout. Et merci à **Gab** pour ce merveilleux souvenir de la cage du vieux Manoir.

Léa, cette épaule sur laquelle je peux toujours me reposer, cette douceur incarnée, cette amie si précieuse. Quand je serai grande je voudrais être comme toi.

Jeanne, merci de rythmer ma vie par des fous rires et des soirées endiablées à chanter du Céline et du Diams comme personne. Je n'ai jamais autant aimé mal regarder quelqu'un. Merci d'être mon amie authentik. Courage à **Louis** pour supporter ta misophonie.

Alice, ma ptiote, que seraient nos moments de gazelles sans tes étourderies, merci d'être toujours une valeur sûre. **Flo** j'attends mon tote bag...

Jade, le sang chaud, tellement de galères et de bons moments partagés, on est les rois du monde. **Ségo**, merci pour tous nos moments heureux passés ensemble.

Les garçons à la poubelle,

Mathieu, Mich, l'Ami avec un grand A, partager nos galères, nos angoisses et nos malheurs c'est si rassurant, mais surtout c'est encore mieux de partager nos moments de fous rires, de chant et de danse.

Jojo, vraiment qu'est-ce que ça aurait été bien le Pérou... t'es mon ami beauf et tu m'énerves tant mais je t'adore mon cochon nain.

Milesh, je n'ai pas grand à chose à te dire si ce n'est que malheureusement on partage le même humour naze, tout se résume finalement à : Pichenette ou Chiquenaude ?

Et tous mes autres copains **Juju(lian)** et sa dent, **Juju(dec)** et sa bonne humeur, **Jeannot** et sa « gentillesse », **Paulo**, **Micka**, **Damien**...

À mes amis depuis l'internat,

Manon, la Man, il nous a suffi d'une soirée pour devenir amies pour la vie, aucun doute qu'on le restera, tu as trop besoin de moi pour te sociabiliser et j'ai trop besoin de toi tout court. Je suis si fière de toi, tu es exceptionnelle.

Louise, ma coloc d'amour sans qui mon premier semestre n'aurait pas eu la même saveur, on aura partagé de sacrés fous rires, et surtout je t'admire énormément. N'oublie pas je suis avec toi et pour toi. Gros bibi à **Ralph** le renne.

Guigui, mon autre colloc, avec je partage la passion pour les marathons, l'escalade et tous ces trucs bizarres. « Rassure-moi t'as marché ? ». Feliz Navidad.

Megou, merci d'être toujours restée la même, tu es une si belle personne et je suis si contente que tu sois entrée dans ma vie.

Agathe, ma princesse pailletée, merci d'être la même que moi en encore plus folle. Un jour je t'emmènerai à ce congress of pneumology puisqu'on ira au bout de nos rêves.

Chacha, merci d'avoir toujours une histoire plus dingue que la précédente à raconter, merci de me parler avec un accent adorable parce que c'est l'accent Camillou, merci pour ton amitié tout simplement.

Julie, ma raison de me lever le matin pour aller au labo, une connexion qui s'est faite en 1m30s et qui je pense n'est pas près de se défaire, malheureusement on est faites pour s'entendre et jurer à longueur de journée. Petite pensée pour **Bubu** ce petit elfe de maison qui m'a préparé de si bons gouters et avec qui je partage la passion de râler pour tout.

*Et à mon **Andy**, celui qui est évidemment hors catégorie, voilà tu sais tout.*

A ma famille,

À ma **Mamie Eve**, la personne qui a été toujours été de mon côté et qui est finalement toujours à mes côtés. Tu me manques tellement.

À mon **Papy Jojo**, la star de toutes mes anecdotes, même si pour toi je suis Maga-Ninie-Camille... C'est très important pour moi que tu sois présent aujourd'hui. Je t'aime.

À **Papou** et **Nounoune**, merci pour tous ces moments à surtout se moquer de Papou, son couettou et ses proverbes.

À ma Tatie **Ninie**, pas de chance aux jeux à gratter mais la chance de t'avoir à mes côtés tout le temps, la Marraine dont tout le monde rêve je n'ai pas de mot pour t'exprimer ma reconnaissance. Je t'aime.

À mon **Lulu** ce casse-cou et à mon Tonton **Dédé**, merci pour tous ces moments partagés.

À ma couzi **Man**, je serai toujours là pour toi et boire du moelleux avec toi. Love you ma belle.

À ma **Marion**, ma cousine, jumelle, meilleure copine, mon soutien sans faille, tu es la personne la plus forte que je connaisse, on reste ensemble pour toujours, tu es ma famille. **Théo**, merci d'être mon remplaçant officiel depuis tant d'années.

À mon **Papa**, merci pour tout, merci de m'avoir permis de réaliser mes rêves et surtout merci pour mes pires surnoms. Je t'aime.

À ma **Maman**, je te dois tout, merci pour ton amour inconditionnel, merci de ne jamais me juger et d'être mon premier supporter dans tout ce que j'entreprends. Je n'aurais pas pu rêver d'une meilleure maman. Tu auras même le droit de pleurer aujourd'hui, attend juste la fin et même un câlin avec les bras. Je t'aime.

À mon frère et ma sœur les personnes que j'aime le plus au monde, je suis très fière de vous et d'être votre sœur.

Mon **Gogo**, quétoushi, por, mon meilleur public, mon meilleur esclave, mon meilleur ami, promis aujourd'hui tu auras le droit me faire la bise. Je t'aime. Et aussi bisous **Clara** et **Chichi** de Noël.

Ma **Vavou**, ma sòrre, mon tisuc, à tous nos moments sur le canap ou au téléphone sans se parler, les bubbles teas, les fous rires sans rire et tout le reste. Tu es un soleil qui illumine tout autour d'elle et tu es tout pour moi, je t'aime tellement.

Table des matières

<i>Liste des tableaux</i>	16
<i>Liste des figures</i>	17
<i>Liste des abréviations</i>	18
<i>Introduction et contexte scientifique</i>	19
I) Introduction.....	19
II) Phénotypage de l’asthme : concept T2 high/T2 low.	21
III) Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA).....	23
IV) Biothérapies de l’asthme sévère.....	24
V) Switch de biothérapie	25
<i>Objectifs</i>	28
<i>Méthodes</i>	28
<i>Principaux résultats</i>	29
<i>Article</i>	31
<i>Discussion</i>	38
<i>Conclusion</i>	44
<i>Conclusions signées</i>	45
<i>Références</i>	46

Liste des tableaux

Tableau 1 – Définition de l’asthme sévère pour les patients âgés d’au moins 6 ans [5].	20
Tableau 2 – Caractéristiques cliniques et biologiques des 2 phénotypes d’asthme T2 high traduit d’après [9].	23
Tableau 3 – Indications des biothérapies et potentielles stratégies de combinaisons traduit d’après Carriera et al. [34].	43

Liste des tableaux de l’article

Table 1.	36
----------	----

Liste des figures

Figure 1 - Physiopathologie de l'asthme d'après Brusselle et al. [8]	22
Figure 2 - Proportion de patients asthmatiques sévères pour première utilisation de biothérapie par année, extrait de [20].	27
Figure 3 – Coupes scanographiques sagittales parenchymateuses avec des opacités diffuses en verre dépoli au diagnostic d'une GEPA à ANCA MPO positifs.....	30
Figure 4 - Hypothèses physiopathologiques de l'hyperéosinophilie induite par le dupilumab d'après[32].....	41

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANCA : Anti-Neutrophils Cytoplasmic Antibody

ATS : American Thoracic Society

BDLA : bronchodilatateur de longue durée d'action

BEC : blood eosinophil count

CRISALIS : Clinical Research Initiative in Severe Asthma : a Lever for Innovation & Science

CSO : corticostéroïdes oraux

ERS : European Respiratory Society

EGPA : Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis

FeNO : Fraction exhalée du NO

G2A : Groupe Asthme et Allergies

GEPA : Granulomatose Eosinophilique avec Polyangéite

GINA : Global Initiative for Asthma

HAS : Haute Autorité de Santé

IL-4 : interleukine 4

IL-5 : interleukine 5

IL- 5R : interleukine 13 récepteur

IL-13 : interleukine 13

ILC2 : Innate Lymphoids Cells 2

MPO : Myéloperoxydase

NP : nasal polyposis

OCS : oral corticosteroids

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RCA : Réunions Collégiales d'Asthme

SA : severe asthma

SPLF : Société de Pneumologie de Langue Française

TSLP : Thymic Stromal Lymphopietin

Introduction et contexte scientifique

I) Introduction

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes dont le diagnostic repose sur l'association entre des symptômes évocateurs (dyspnée, toux, sifflements) et un trouble ventilatoire obstructif réversible à la spirométrie lors de la réalisation d'épreuves fonctionnelles respiratoires. La prévalence de cette maladie est en constante augmentation dans de nombreux pays, notamment chez les enfants. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié en 2019 un rapport estimant que l'asthme affecte dans le monde 262 millions de personnes et est responsable de 455 000 décès par an [1].

La polypose nasosinusienne est également une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes supérieures. Elle est souvent associée à l'asthme et en est également l'un des facteurs d'exacerbations en cas de mauvais contrôle. La prévalence de la polypose nasosinusienne est estimée à 7% des asthmatiques et la relation est encore plus forte avec entre 26 et 48% des patients souffrant de polypose nasosinusienne qui sont asthmatiques [2]. Sa prise en charge concomitante est donc essentielle au contrôle de la maladie asthmatique. L'association entre ces deux maladies s'intègre dans la théorie de « United airway disease » du fait de la continuité de l'épithélium respiratoire depuis le nez jusqu'aux bronches, motivant une prise en charge globale du patient sans négliger le traitement optimal de la pathologie ORL associée [3].

Nous nous intéressons plus particulièrement dans ce travail à l'asthme sévère qui est défini selon le GINA (Global Initiative for Asthma, Global strategy for Asthma Management and Prevention 2023) et les recommandations françaises de la SPLF (Société de Pneumologie de Langue Française) comme un sous-ensemble des asthmes « difficiles à traiter » (= maladie incontrôlée malgré un traitement optimal à fortes doses) avec en plus une bonne adhérence aux traitements, une bonne technique de prise et l'élimination de diagnostics différentiels. Le

traitement optimal est défini comme l'association de fortes doses de corticostéroïdes inhalés associées à des bronchodilatateurs de longue durée d'action (BDLA) et la prise en charge des facteurs aggravants (tels que le tabac et les allergies notamment). L'asthme sévère peut aussi être un asthme bien contrôlé mais avec une recrudescence des symptômes lors de tentative de sevrage de la corticothérapie systémique ou inhalée [4]. Sa définition est également décrite dans le tableau suivant (Tableau 1) figurant dans les recommandations de l'ERS (European Respiratory Society) et de l'ATS (American Thoracic Society) pour la définition, l'évaluation et le traitement de l'asthme sévère.

<p>Asthma which requires treatment with guidelines suggested medications for GINA steps 4–5 asthma (high dose ICS[#] and LABA or leukotriene modifier/theophylline) for the previous year or systemic CS for $\geq 50\%$ of the previous year to prevent it from becoming "uncontrolled" or which remains "uncontrolled" despite this therapy</p> <p>Uncontrolled asthma defined as at least one of the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Poor symptom control: ACQ consistently ≥ 1.5, ACT < 20 (or "not well controlled" by NAEPP/GINA guidelines) 2) Frequent severe exacerbations: two or more bursts of systemic CS (≥ 3 days each) in the previous year 3) Serious exacerbations: at least one hospitalisation, ICU stay or mechanical ventilation in the previous year 4) Airflow limitation: after appropriate bronchodilator withhold FEV₁ $< 80\%$ predicted (in the face of reduced FEV₁/FVC defined as less than the lower limit of normal) <p>Controlled asthma that worsens on tapering of these high doses of ICS or systemic CS (or additional biologics)</p> <p>[#]: the definition of high dose inhaled corticosteroids (ICS) is age-specific (table 4). GINA: Global Initiative for Asthma; LABA: long-acting β_2-agonists; CS: corticosteroids; ACQ: Asthma Control Questionnaire; ACT: Asthma Control Test; NAEPP National Asthma Education and Prevention Program.</p>

Tableau 1 – Définition de l'asthme sévère pour les patients âgés d'au moins 6 ans [5].

La prévalence de l'asthme sévère est estimée à 3,7 % des patients asthmatiques, ce qui en fait un problème de santé publique majeur du fait de la persistance d'une mortalité et d'hospitalisations lors d'exacerbations sévères, ainsi que des coûts importants engendrés par ces événements et les nouveaux traitements [6].

Il s'agit d'une maladie très hétérogène dont la physiopathologie est de mieux en mieux comprise avec notamment la description récente de différents phénotypes. En effet, il peut exister de grandes différences dans la présentation de cette maladie en fonction des voies de signalisation et des médiateurs impliqués dégageant notamment deux principaux profils : T2 high et T2 low [7].

II) Phénotypage de l'asthme : concept T2 high/T2 low.

L'asthme n'est pas une entité unique, on distingue aujourd'hui les asthmes profil Th2, Type 2-High, avec implication de cytokines Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) et menant notamment à l'accumulation d'éosinophiles sanguins et tissulaires, et les asthmes non Th2 type T2-low. Plus précisément, nous pouvons dérouler un schéma physiopathologique comme suit dans la Figure 1, tout d'abord pour les asthmes T2-high, représentant 85% des asthmes sévères, avec l'implication des cellules épithéliales altérées menant à l'augmentation de la perméabilité aux allergènes, virus, bactéries et irritants. Ces cellules épithéliales peuvent produire différentes cytokines ou alarmines dont IL-33, IL-25 et TSLP impliquées dans la réponse Th2. L'asthme allergique à début dans l'enfance (Figure 1 A) implique ensuite les cellules dendritiques qui vont présenter les allergènes aux lymphocytes Th2, tandis que dans l'asthme à début tardif (Figure 1 A), les alarmines activent directement les ILC2 (cellules lymphoïdes innées de type 2). Enfin ces deux types cellulaires vont produire les cytokines dites Th2 : IL-4 et IL-13, partageant un récepteur commun, responsables de la commutation des IgE, d'hyperréactivité bronchique par contraction du muscle lisse bronchique, du recrutement des éosinophiles depuis la circulation sanguine via des molécules d'adhésion et IL-5 responsable de la prolifération et l'activation des éosinophiles.

Nous évoquons plus rapidement le phénotype T2 low, qui englobe les asthmes paucigranulocytaires et neutrophiliques, plutôt de début tardif (Figure 1 B), associés à l'obésité, et dont la physiopathologie repose sur les lymphocytes Th1 et Th17, via d'autres cytokines notamment $TNF\alpha$, interféron γ , IL-6, IL-17A, CXCL8. Il existe également une implication d'IL-33 et de TSLP dans l'hyperréactivité bronchique via la communication entre mastocytes et cellules musculaires lisses.

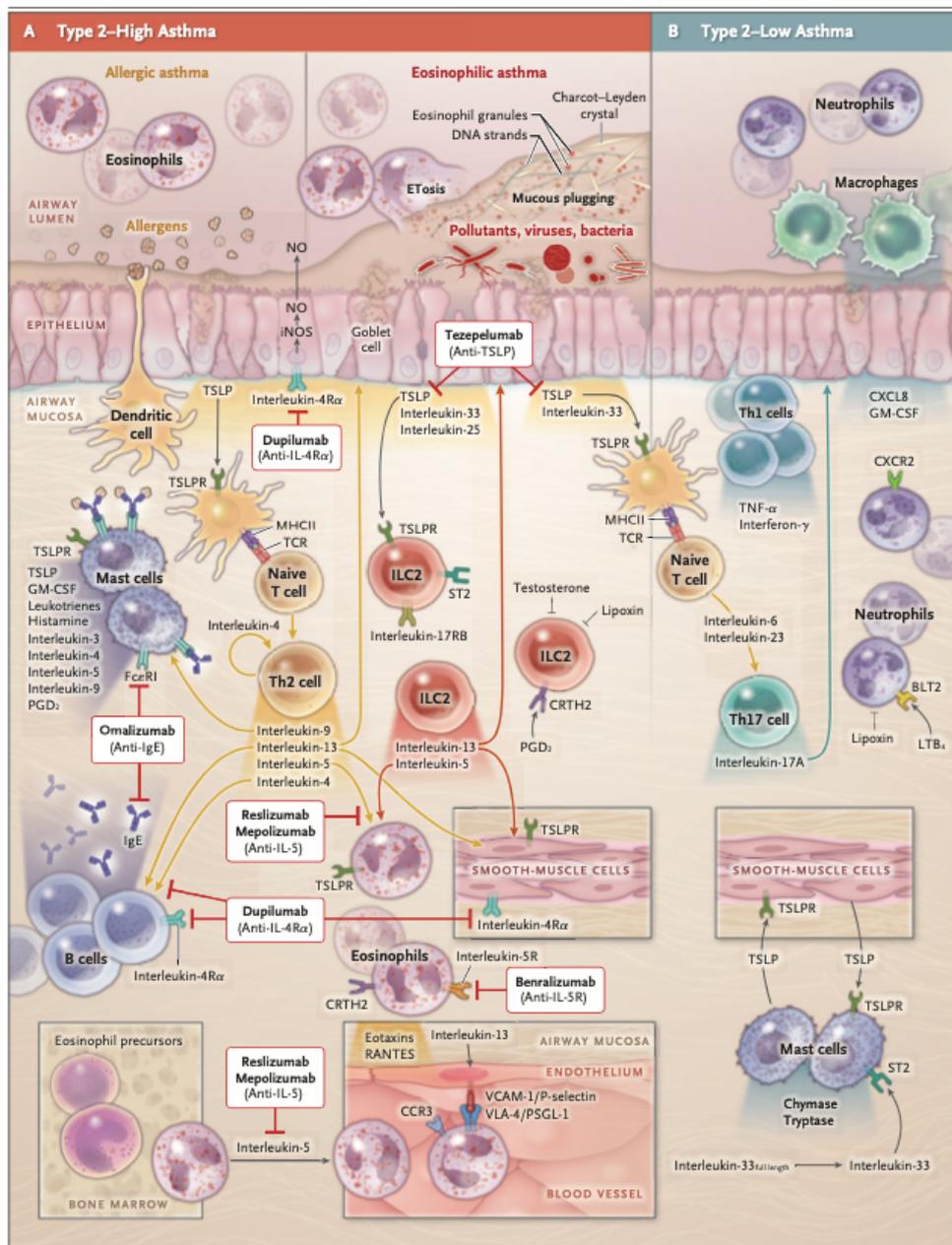


Figure 1 - Physiopathologie de l'asthme d'après Brusselle et al. [8]

A : Asthme T2-High allergique avec implication des cellules dendritiques présentant les antigènes aux lymphocytes Th2 et éosinophilique avec les alarmines IL-33 et TSLP activant directement les ILC2, avec pour effet la sécrétion de cytokines Th2 : IL-4, IL-5 et IL-13 ; B : Asthme T2-low paucigranulocytaire ou neutrophilique impliquant les lymphocytes Th1 et Th17 mais aussi IL-33 et TSLP. Les biothérapies disponibles dans l'asthme sont encadrées en rouge et placées au niveau de leurs différents cibles.

Nous nous intéressons donc ici plus précisément à ces phénotypes d'asthme T2-high avec les 2 entités qui peuvent être distinctes ou intriquées : le phénotype allergique et le phénotype éosinophilique qui sont détaillés dans le Tableau 2 et dont les différences portent

principalement sur l'existence ou non d'allergies et les marqueurs d'inflammation Th2 précédemment détaillés.

A : asthme allergique prédominant	B : asthme éosinophilique prédominant
1) Début précoce	Début tardif
2) Prick-tests cutanés ou RAST positif avec allergies cliniquement significatives *	Prick-tests cutanés ou RAST positif ou non sans allergies cliniquement significatives
3) IgE > 100 UI/mL	IgE < 100 UI/mL
4) Rhinite allergique	Polypose nasosinusienne
5) FeNO élevée (30-50 ppb)	FeNO très élevée (> 50 ppb)
6) Eosinophilie sanguine < 300/ μ L	Eosinophilie sanguine > 300/ μ L *

RAST : radioallergosorbant test, FeNO : fraction exhalée du NO.

Relever le nombre de caractéristiques du patient dans chaque colonne, s'il a plus de caractéristiques de A ou B, il est plus susceptible d'avoir un asthme correspondant. S'il a des caractéristiques des 2 colonnes, il est plus susceptible d'avoir une forme mixte entre ces 2 phénotypes.

** caractéristiques obligatoires*

Tableau 2 – Caractéristiques cliniques et biologiques des 2 phénotypes d'asthme T2 high traduit d'après [9].

III) Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA)

L'asthme est une maladie à part entière mais peut également s'intégrer dans d'autres maladies telle que la granulomatose éosinophilique avec polyangéite, il s'agit d'une maladie multisystémique rare avec possibilité d'atteinte pulmonaire. En effet, cette vascularite nécrosante des vaisseaux de petit calibre comprend l'asthme dans ses critères de classification selon l'American College of Rheumatology [10] et selon la définition plus récente par Wechsler et al. qui retiennent la GEPA en cas d'asthme et éosinophilie > 1000/ μ l associés à deux autres critères supplémentaires parmi : preuve histopathologique, neuropathie, infiltrats pulmonaires, hémorragie alvéolaire, atteinte nasosinusienne, cardiomyopathie, glomérulonéphrite, positivité des ANCA [11]. Elle intègre dans la très grande majorité des cas un asthme, et souvent une atteinte rhinosinusienne. Il est possible de diagnostiquer une GEPA chez des patients suivis depuis plusieurs années pour un asthme, en effet le dosage des ANCA

est souvent réalisé en cas d'asthme éosinophilique difficile ou sévère, même si le diagnostic peut être posé sans positivité de ces ANCA, car ceux-ci ne sont présents que dans 1/3 des cas. Il existe une part de physiopathologie commune avec également l'implication de la voie et des cytokines Th2 (IL5, IL4, IL13) produites par les lymphocytes T de patients avec GEPA [12].

IV) Biothérapies de l'asthme sévère

La meilleure compréhension de la physiopathologie a permis le développement de thérapies innovantes : les biothérapies qui sont, dans le traitement de l'asthme, des anticorps monoclonaux dirigés contre des cibles spécifiques impliquées dans les voies de signalisation précédemment décrites [13]. Ces différents concepts tendent vers une médecine personnalisée et une prise en charge adaptée à la maladie et au phénotype de chaque patient. Depuis 2006 avec l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'omalizumab, l'arsenal thérapeutique de l'asthme sévère s'est étoffé avec successivement le développement de plusieurs de ces biothérapies ciblant notamment la voie de l'IL-5 avec le mépolizumab (anti-IL-5) et le benralizumab (anti- récepteur de l'IL-5) qui ont respectivement obtenus leurs AMM en 2016 [14] et 2019 [15]. Ces traitements sont indiqués dans l'asthme sévère éosinophilique avec comme critères de prescriptions, selon la Haute Autorité de Santé (HAS) : un taux d'éosinophiles sanguins $\geq 150/\mu\text{L}$, dans les 12 derniers mois pour le mépolizumab ou à l'instauration du traitement pour le benralizumab et l'un des critères suivants : survenue dans les 12 derniers mois d'au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticostéroïde oral, malgré un traitement de fond associant un corticostéroïde inhalé à dose moyenne ou élevée à un BDLA ou traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois. L'implication de l'IL-5 au cœur

de la GEPA a amené à considérer et étudier le mépolizumab dans le traitement de cette maladie et l'AMM a été obtenue en 2022 pour cette indication[11].

Plus récemment, après d'abord avoir obtenu l'AMM dans le traitement de la dermatite atopique, le dupilumab a obtenu son AMM dans l'asthme en 2020 et cible quant à lui la voie de l'IL-4 et de l'IL-13 (en se fixant sur leur récepteur commun IL-4R α), il peut être prescrit en cas d'asthme insuffisamment contrôlé associé à un taux d'éosinophiles sanguins > 150/ μ l et/ou une FeNO > 20 ppb [16]. Il a également obtenu son AMM en 2020 pour le traitement de la polypose nasosinusienne [17].

Enfin, en 2023, le tézépélumab a obtenu son AMM dans l'asthme sévère pour les patients au palier 5 du GINA, qu'ils soient T2 ou non T2 puisque celui-ci cible le TSLP, impliqué dans les différents phénotypes, permettant la prise en charge de patients jusqu'alors inaccessibles aux autres biothérapies [18].

Les critères de prescription se restreignent à l'asthme sévère car ces médicaments sont très coûteux et contraignants en termes d'observance thérapeutique.

V) Switch de biothérapie

Malgré un nombre croissant de preuves de l'efficacité de ces biothérapies dans la prise en charge de l'asthme sévère, il existe peu de connaissances détaillées sur la manière dont les médicaments biologiques doivent être pris en charge dans la vie réelle, en particulier en cas de réponse clinique insuffisante. Actuellement, le changement le plus fréquent consiste à passer d'un médicament anti-IL-5/5R à une autre biothérapie notamment par des arguments chronologiques [19]. Le manque d'efficacité est la raison la plus fréquente de l'arrêt ou du changement de biothérapie dans les cohortes de patients en vie réelle, et plus rarement il s'agit d'effets indésirables du traitement. Le profil de prescription s'est modifié au fil des années avec

l'omalizumab au premier rang de la première prescription de biothérapie jusqu'en 2016, avec une tendance qui s'inverse depuis 2017 avec les anti-IL5/5R au premier plan (Figure 2). Dans cette étude de Menzies-Gow et al. sur des cohortes internationales de patients asthmatiques, l'utilisation en vie réelle des biothérapies est décrite avec notamment le détail des patients qui, le plus souvent, poursuivent leur première biothérapie (79%), l'arrêtent (10,2%) ou en changent (10,8%). Comparativement aux patients qui conservent leur biothérapie initiale, les patients qui bénéficient d'un changement de biothérapie présentaient une éosinophilie sanguine plus importante, une FeNO plus élevée, plus d'exacerbations et d'hospitalisations et plus de rhinosinusite chronique [20].

Le changement de biothérapie pour le dupilumab est le plus souvent dû à une inefficacité ou à une perte d'efficacité secondaire des anti-IL5/5R sur les symptômes de l'asthme mais il peut également être motivé uniquement par des symptômes invalidants en lien avec la polypose nasosinusienne ou la dermatite atopique du fait de l'AMM dans ces indications également.

Une autre petite étude rétrospective sur 42 patients retrouvait comme facteurs prédictifs associés au switch de biothérapie la présence d'une rhinosinusite éosinophilique chronique et un âge jeune [21].

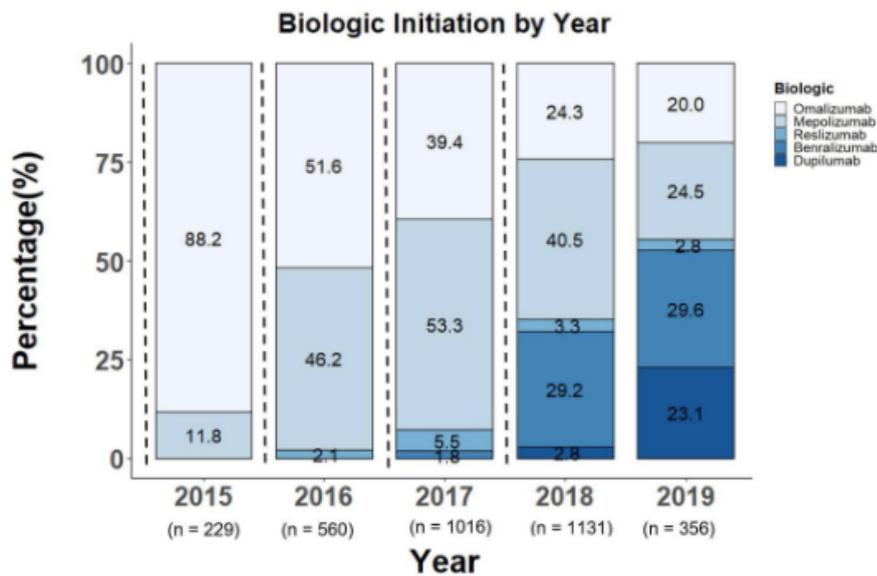


Figure 2 - Proportion de patients asthmatiques sévères par première biothérapie prescrite par année, extrait de [20].

Récemment, Eger et ses collaborateurs ont décrit 4 patients présentant des complications respiratoires et systémiques sévères après passage d'un anti-IL-5 ou anti-IL-5R au dupilumab dans l'asthme sévère corticodépendant, associées à un taux élevé d'éosinophiles sanguins [22]. En effet deux de ces patients ont présenté des complications graves à type de syndrome coronarien aigu et d'accident vasculaire cérébral faisant suspecter et retenir le diagnostic de GEPA à ANCA négatifs, tous ces évènements avaient nécessité un recours à une corticothérapie systémique et l'arrêt du dupilumab. Ce type d'évènement a également été observé par certains membres du réseau français de l'asthme sévère, avec notamment un cas de GEPA diagnostiqué après 5 mois de dupilumab, à nouveau le dosage des ANCA était négatif et le diagnostic a été retenu en discussion multidisciplinaire [23].

Objectifs

Nous avons donc décidé d'étudier les patients précédemment traités par anti-IL-5/5R (mépilizumab ou benralizumab) pour un asthme sévère éosinophilique non contrôlé et qui ont présenté une aggravation des symptômes de l'asthme après un passage à l'anti-IL-4/IL-13 le dupilumab. Nous avons cherché à comprendre les caractéristiques communes de ces patients et à décrire la prise en charge et le devenir après cet événement.

Méthodes

Nous avons réalisé une étude de cohorte non interventionnelle rétrospective en vie réelle à l'échelle nationale en recueillant les cas du réseau CRISALIS, du groupe asthme et allergie (G2A) de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) et de la Cohorte RAMSES. Le protocole est conforme aux normes de la Déclaration d'Helsinki et a été approuvé par le comité d'examen institutionnel de la SPLF (CEPRO 2023-006).

Les données suivantes ont été recueillies entre 2021 et 2023 via un questionnaire de recueil de données envoyé à chaque praticien ayant signalé un cas correspondant à notre recherche : caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et fonctionnelles du suivi standard de ces patients à partir de leurs dossiers médicaux, ainsi que leur évolution et les différents traitements qu'ils ont reçus.

Toutes les données ont été anonymisées et tous les patients ont été informés de la collecte de leurs données.

Principaux résultats

Vingt patients ont été inclus, dont 11 femmes et l'âge moyen est de 54 ans. Le motif du changement de traitement était un contrôle insuffisant de l'asthme sévère chez 16 patients et un contrôle insuffisant de la polypose nasosinusienne chez 4 patients. Tous ont rapporté des exacerbations d'asthme répétées après initiation du dupilumab, avec une sévérité moindre dans le groupe polypose nasosinusienne, où le principal symptôme était une toux sèche incoercible. 85% des événements sont survenus dans les 6 mois suivants le switch, dans les 3 mois pour 50% d'entre eux. Les symptômes ont été associés à une hyperéosinophilie chez tous les patients, supérieure à 1000/mm³ dans 16/20 cas. Un scanner thoracique a été réalisé chez 13/20 patients au moment d'une exacerbation, avec, pour 10 d'entre eux, des opacités en verre dépoli diffuses et/ou un épaississement pariétal bronchique important.

Deux patients avaient un antécédent de GEPA. Une rechute a été retenue pour l'un d'eux lors de l'évènement avec des lésions de vascularite sur la biopsie nasale. Un diagnostic de GEPA a été posé pour un patient après switch vers dupilumab sur la base de la présence d'ANCA (anti-MPO) et d'opacités en verre dépoli diffuses au scanner (Figure 3).

Tous les patients ont reçu des corticostéroïdes oraux (CSO) en cure courte, ou continus pour 10 d'entre eux dont 8 avaient pu être sevrés sous anti IL5/5R. Parmi les 16 patients dont le motif de switch était l'asthme, le dupilumab a été arrêté chez 12 patients du fait de la sévérité des symptômes ou d'exacerbations répétées nécessitant des CSO en continu, maintenu chez 2 patients et associé à un anti-IL5/5R pour 2 patients. Les 10 patients ayant nécessité des CSO au long cours faisaient partie de ce groupe. Les patients ayant switché en raison de la polypose nasosinusienne n'ont pas nécessité de CSO continu et, 3/4 ont pu continuer le dupilumab, avec

une amélioration progressive spontanée des symptômes concomitante d'un retour à une éosinophilie dans les normes.

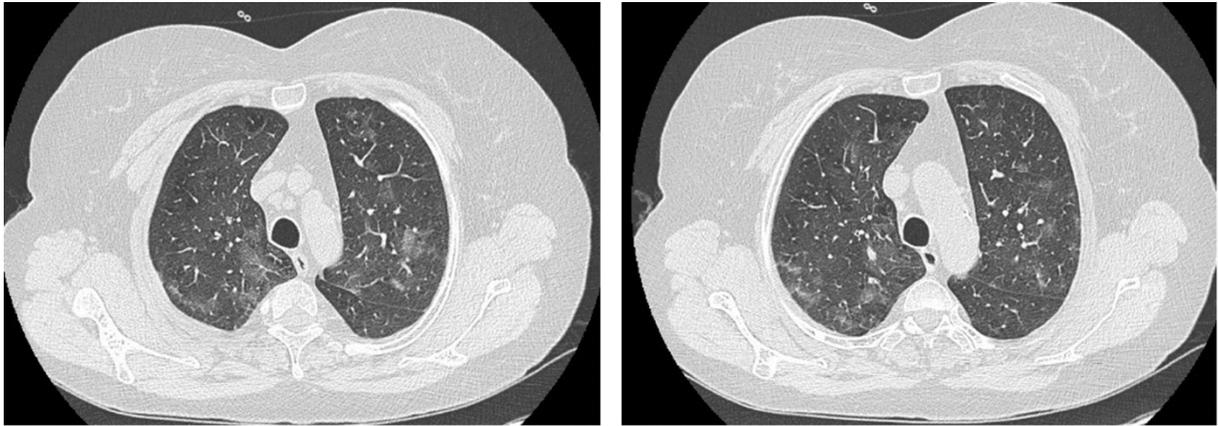


Figure 3 – Coupes scanographiques sagittales parenchymateuses avec des opacités diffuses en verre dépoli au diagnostic d'une GEPA à ANCA MPO positifs.

Ce travail est accepté et en cours de révision pour publication dans le Journal of Allergology with Clinical Immunology : In Practice.

Asthma loss of control after switch from anti-IL5/5R drugs to dupilumab in severe eosinophilic asthma: a case series.

Camille Poisson ^{1,2}, Cécile Chenivesse MD, PhD^{3,12}, Edouard Cuvillon MD⁴, Cindy Barnig MD, PhD^{5,6,12}, Caroline Clarot MD⁷, Clairelyne Dupin MD¹⁰, Gilles Mangiapan MD⁸, Camille Rolland-Debord MD, PhD⁹, Philippe Bonniaud MD, PhD^{1,2,12*} and Camille Taillé MD, PhD^{10,11,12*}

¹Service de Pneumologie et Soins Intensifs Respiratoire, Centre de Référence Constitutif des Maladies Pulmonaires Rares de l'Adultes de Dijon, réseau OrphaLung, Filière RespiFil, Centre Hospitalier Universitaire de Bourgogne, Dijon, France.

²INSERM U1231, Equipe HSP-pathies, Faculty of Medicine and Pharmacy, University of Bourgogne-Franche Comté, Dijon, France.

³Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1019 - UMR 9017- CIL - Center for Infection and Immunity of Lille, Lille, France

⁴ Université de Lille, CHU Lille, Lille, France ; Groupe AHNAC - Clinique TEISSIER, Valenciennes, France

⁵ Université de Franche-Comté, EFS, INSERM, UMR RIGHT, F-25000 Besançon, France

⁶Department of Chest Disease, University Hospital of Besançon, Besançon, France.

⁷Department of Pulmonology, Centre Hospitalier d'Abbeville, Abbeville, France.

⁸Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Service de Pneumologie, Créteil, France.

⁹Service de Pneumologie, Hôpital Gabriel Montpied, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France.

¹⁰Service de Pneumologie et centre de référence des maladies pulmonaires rares, Hôpital Bichat, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France.

¹¹ UMR 1152, Université Paris Cité, Paris, France.

¹²INSERM, F-CRIN, Clinical Research Initiative In Severe Asthma: a Lever for Innovation & Science (CRISALIS), Toulouse, France.

*These authors contributed equally to this work

Corresponding author:

Prof Philippe Bonniaud
Service de Pneumologie
CHU de Dijon
14, rue Paul Gaffarel
21 079 Dijon cedex
Mail to Philippe.bonnaud@chu-dijon.fr

Clinical implication box:

Switching from anti-IL5/5R to dupilumab, especially for uncontrolled asthma, may lead to asthma exacerbations associated with hypereosinophilia. Caution is urged, particularly for EGPA relapse or unmasking, and blood eosinophil count should be monitored.

Poor efficacy is the most frequent reason for stopping/switching asthma biotherapy in real-life cohorts [1]. Currently, the most common switch is from an anti-IL-5/5R drug to another biotherapy. Recently, Eger described 4 patients with severe respiratory and systemic complications after switching from an anti-IL-5/5R drug to dupilumab in corticosteroid-dependent severe asthma (SA), associated with elevated blood eosinophil levels [2], which was also observed by several members of the French SA network [3].

We thus decided to study patients previously treated with anti-IL-5/5R therapy (mepolizumab or benralizumab) for uncontrolled SA and who presented a worsening of asthma symptoms after a switch to dupilumab. We sought to understand the common characteristics of these patients and to describe management and outcomes following this event, through a multicentre retrospective study conducted from June 2021 to June 2023.

Twenty patients diagnosed with severe eosinophilic asthma who had received anti-IL-5/5R therapy prior to initiation of dupilumab were included in the study (Table 1). Eight patients had sequentially received mepolizumab then benralizumab. The main reason for switching was inadequate asthma control in 16 patients and inadequate control of nasal polyposis (NP) symptoms with controlled asthma in 4 patients.

All patients reported an increase in the severity and frequency of their asthma symptoms after dupilumab initiation, with early relapse after a short course of oral steroids, associated in a third of cases with an increase in nasal symptoms, unrelated to pre-existing nasosinus polyposis [4]. Patients who switched for uncontrolled NP reported less severe respiratory symptoms, mainly described as an intractable dry cough. Half of these events occurred within the 3 months following the switch. In all patients, loss of asthma control after switch to dupilumab was associated with an increase in blood eosinophil count (BEC), reaching values higher than $1000/\text{mm}^3$ for 17/20 patients, contrasting with the low BEC observed on anti-IL-

5/5R. BEC returned progressively to normal values, regardless of the management chosen, even when dupilumab treatment was continued. A chest CT scan was performed in 13 patients during asthma exacerbation and revealed patchy ground-glass opacities (n=6), increased bronchial wall thickening (n=5) or middle lobe atelectasis (n=2).

Two patients who switched for uncontrolled asthma had a previous history of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). A diagnosis of vasculitis relapse was retained in one of the patients at the time of asthma exacerbation, with evidence of vasculitis on nasal septum biopsy. In one patient, a diagnosis of EGPA was made after switch to dupilumab, based on positive MPO-ANCA and diffuse ground glass opacities on CT imaging.

All patients received repeated courses of oral corticosteroids for asthma, and half required long-term daily oral corticosteroids (OCS), especially those with previously OCS-dependent asthma who were weaned off of OCS with anti-IL-5/5R treatment (8 of 10 patients). In the “uncontrolled asthma” group, dupilumab was discontinued in 12/16 patients (10 of them requiring daily OCS) because of the severity of asthma symptoms or repeated exacerbations. Dupilumab was maintained in 2 patients and associated with anti-IL-5/5R therapy for the remaining 2 patients. None of the patients switched for NP symptoms required continuous OCS, even though 3 of them were also on long-term OCS therapy before starting anti-IL5/5R treatment. In 3/4 of these patients, treatment with dupilumab was maintained, and there was a progressive improvement in symptoms and excellent control of both asthma and NP disease to date.

The 20 patients described here, who presented with asthma control impairment following a switch from anti-IL-5/5R therapy to dupilumab associated with elevated BEC, had similarities to the patients reported by Eger et al [2]. However, it seems that clinical manifestations

observed after the switch may differ according to the medical reason for switching (poor asthma control versus uncontrolled NP), with more severe manifestations and higher OCS use in patients with previous poorly controlled asthma while on anti-IL-5/5R, leading to dupilumab discontinuation in 75% of patients (versus 25%).

Transient hypereosinophilia, reported in about 20% of SA patients after dupilumab initiation, was asymptomatic in most cases [5] and did not affect the clinical response to the biologic [5]. However, a number of recent reports suggest that dupilumab-induced hypereosinophilia may be associated with severe systemic manifestations, mostly pneumonitis and cardiovascular events, some of them resembling EGPA [2, 7, 8], and some of them being related to eosinophilic vasculitis [9]. Dupilumab may be the trigger for EGPA symptoms or, alternatively, treatment with anti-IL5/5R may have masked the onset of those symptoms. The time to onset of these manifestations (mostly in the first 3 months after dupilumab initiation) is consistent with the hypothesis that the abrupt lifting of the blockade of the IL-5 pathway, associated with the sudden increase in BEC induced by dupilumab, may contribute to impaired asthma control. In dupilumab phase 3 trials, a wash out period of 3 to 6 months was required before inclusion for patients previously treated with a biologic, which may explain why such events were rare. These data are consistent with the recent literature on the treatment of EGPA in real life, which suggests that dupilumab is associated with a high rate of relapse, preceded by hypereosinophilia, particularly in cases of short delay after anti-IL5/5R [10].

This series has several limitations related to its retrospective nature and the lack of standardized follow-up and management. However, it may be useful to raise awareness about the potential loss of asthma control when initiating dupilumab after the failure of anti-IL-5/5R treatment. The appropriate management of this situation remains to be defined but should probably differ depending on symptom severity and the reason for initiating dupilumab, since

dry cough, which was the main and disabling complaint in patients who switched for NP, gradually improved, allowing treatment continuation. Whether clinical improvement is parallel to a spontaneous decrease in BEC needs to be more fully assessed.

Caution is advised with regard to EGPA and/or eosinophilic-driven vascular manifestations, especially when dupilumab is initiated for inadequate asthma control on anti-IL-5/5R. The blood eosinophil count should thus be monitored in this condition.

Further studies are warranted to define patients at risk of asthma impairment after switching from an anti-IL-5/5R agent to dupilumab, understand the mechanisms of the symptoms, and optimize management. Particularly, the role of a combination of two biologics targeting different biological pathways, as reported in few cases [11], would deserve explorations in this situation.

Acknowledgement

We thank the members of the Asthma and Allergy (G2A) working group (Société de Pneumologie de Langue Française), the CRISALIS network and the RAMSES study group (especially Lisa Gauquelin and Karima Bourayou) for contributing this study.

	Overall, N = 20¹	Switch for uncontrolled asthma, N = 16¹	Switch for uncontrolled polyposis, N = 4¹
Characteristics before anti-IL5/5R			
Age (years)	54 (48, 62)	54 (48, 61)	59 (46, 67)
Female sex	11 (55%)	10 (62%)	1 (25%)
With atopic disease	11 (55%)	8 (50%)	3 (75%)
With history of EGPA	2 (10%)	2 (12%)	0 (0%)
With nasal polyposis	13 (65%)	9 (60%)	4 (100%)
Long-term oral corticosteroids (n=18)	11 (61%)	8 (57%)	3 (75%)
Previous treatment by omalizumab	13 (65%)	11 (69%)	2 (50%)
Exacerbations in the year before mepolizumab	6 (4, 12)	6 (3, 12)	5 (4, 9)
Maximal blood eosinophil count (BEC) before mepolizumab (G/L)	0.61 (0.45, 1.00)	0.65 (0.48, 1.00)	0.52 (0.37, 1.08)
FEV1 before mepolizumab (% of predicted normal values)	54 (46, 79)	58 (47, 79)	52 (49, 61)
Anti-IL5/5R period			
Mepolizumab duration (months)	26 (15, 36)	18 (14, 36)	33 (31, 36)
Switch to benralizumab after mepolizumab	8 (42%)	7 (47%)	1 (25%)
Benralizumab duration (months)	22 (18, 26)	20 (16, 27)	24 (24, 24)
Best FEV1 on anti-IL5/5R (% of predicted values)	82 (71, 87)	80 (63, 85)	86 (81, 92)
Best ACT score on anti IL5/5R	20 (16, 24)	17 (16, 22)	24 (22, 25)
Exacerbations in the 6 months before the switch	3 (1, 6)	5 (2, 6)	0.5 (0, 2)
Dupilumab period			
Occurrence of asthma exacerbation (AE) after switch			
< 3 months	10 (50%)	7 (44%)	3 (75%)
> 3 months	10 (50%)	9 (56%)	1 (25%)
Maximal BEC on dupilumab (G/L)	1.90 (1.18, 3.37)	1.88 (1.18, 3.11)	2.37 (1.16, 4.11)
FEV1 (% of predicted values) at AE	80 (53, 84)	76 (51, 88)	80 (78, 81)
ACT score at AE	12 (9, 17)	10 (9, 15)	19 (19, 19)
Management of asthma			
Continued dupilumab	5 (25%)	2 (12%)	3 (75%)
Continued dupilumab and resumed anti IL5/5R	2 (10%)	2 (12%)	0 (0%)
Stop dupilumab	13 (65%)	12 (75%)	1 (25%)
Treatment after stopping dupilumab (n=13)			
Initiated another anti-IL5/5R	3 (15%)	3 (19%)	0 (0%)
Initiated tezepelumab	3 (15%)	3 (19%)	0 (0%)
Resumed anti-IL5/5R	6 (30%)	5 (31%)	1 (25%)
Daily OCS only	1 (5%)	1(8%)	0 (0%)
FEV1 at last follow-up (% of predicted values)	72 (60, 81)	70 (56, 78)	84 (79, 89)
ACT score at last follow-up	19.2 (15.0, 21.8)	18.0 (13.5, 20.2)	22.0 (21.0, 22.5)

¹ Median (IQR); n (%)

Table 1.

References

1. Menzies-Gow AN, McBrien C, Unni B, Porsbjerg CM, Al-Ahmad M, Ambrose CS, Dahl Assing K, Von Bülow A, Busby J, Cosio BG, FitzGerald JM, Garcia Gil E, Hansen S, Heaney LG, Hew M, Jackson DJ, Kallieri M, Loukides S, Lugogo NL, Papaioannou AI, Larenas-Linnemann D, Moore WC, Perez-de-Llano LA, Rasmussen LM, Schmid JM, Siddiqui S, Alacqua M, Tran TN, Suppli Ulrik C, Upham JW, et al. Real World Biologic Use and Switch Patterns in Severe Asthma: Data from the International Severe Asthma Registry and the US CHRONICLE Study. *JAA* 2022; Volume 15: 63–78.
2. Eger K, Pet L, Weersink EJM, Bel EH. Complications of switching from anti-IL-5 or anti-IL-5R to dupilumab in corticosteroid-dependent severe asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2021; 9: 2913–2915.
3. Covarel L, Pina H, Martin P, Lellig E, Staentzel J, Groshaeny L, Moulinet T, Rumeau C, Pontille F, Campoli P, Vaillant P, Tiotiu A. Challenging diagnosis of granulomatosis after switching mepolizumab by dupilumab for severe asthma. *Respiratory Medicine and Research* 2023; 83: 100959.
4. Fenech G, Hourseau M, Cristofari JP, Dupin C, Taillé C. Dupilumab-induced rhinitis in severe asthma patients: A case series. *Respir Med Res.* 2023 Nov 26;85:101072.
5. Wechsler ME, Klion AD, Paggiaro P, Nair P, Staumont-Salle D, Radwan A, Johnson RR, Kapoor U, Khokhar FA, Daizadeh N, Chen Z, Laws E, Ortiz B, Jacob-Nara JA, Mannent LP, Rowe PJ, Deniz Y. Effect of Dupilumab on Blood Eosinophil Counts in Patients With Asthma, Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps, Atopic Dermatitis, or Eosinophilic Esophagitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2022; 10: 2695–2709.
6. Dupin C, Belhadi D, Guilleminault L, Gamez A, Berger P, De Blay F, Bonniaud P, Leroyer C, Mahay G, Girodet P, Raheison C, Fry S, Le Bourdellès G, Proust A, Rosencher L, Garcia G, Bourdin A, Chenivresse C, Didier A, Couffignal C, Taillé C. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort. *Clin Exp Allergy* 2020; 50: 789–798.
7. Olaguibel J, Sastre J, Rodríguez J, Del Pozo V. Eosinophilia Induced by Blocking the IL-4/IL-13 Pathway: Potential Mechanisms and Clinical Outcomes. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2022; 32: 165–180.
8. Suzaki I, Tanaka A, Yanai R, Maruyama Y, Kamimura S, Hirano K, Kobayashi H. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis developed after dupilumab administration in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis and asthma: a case report. *BMC Pulm Med* 2023; 23: 130.
9. Descamps V, Deschamps L, El Khalifa J, Groh M, Gibier J-B, Lefèvre G, Taillé C. Eosinophilic vasculitis associated with persistent dupilumab-induced hypereosinophilia in severe asthma. *Respiratory Medicine and Research* 2021; 79: 100821.
10. Molina B, Padoan R, Urban ML, Novikov P, Caminati M, Taillé C, Néel A, Bouillet L, Fraticelli P, Schleinitz N, Christides C, Moi L, Godeau B, Knight A, Schroeder JW, Marchand-Adam S, Gil H, Cottin V, Durel C-A, Gelain E, Lerais B, Ruivard M, Groh M, Samson M, Moroni L, Thiel J, Kernder A, Cohen Tervaert JW, Costanzo G, Folci M, et al. Dupilumab for relapsing or refractory sinonasal and/or asthma manifestations in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a European retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2023; : ard-2023-224756.
11. Carriera L, Fantò M, Martini A, D'Abramo A, Puzio G, Scaramozzino MU, Coppola A. Combination of Biological Therapy in Severe Asthma: Where We Are? *J Pers Med.* 2023 Nov 10;13(11):1594.

Discussion

Les 20 patients décrits ici, qui ont présenté une altération du contrôle de l'asthme suite au passage d'un traitement anti-IL-5/5R au dupilumab associé à une hyperéosinophilie sanguine, présentent des similitudes avec les patients rapportés par Eger et al [22]. Cependant, il semble que les manifestations cliniques observées après le switch puissent différer selon la raison médicale du switch (mauvais contrôle de l'asthme versus polypose naosinusienne non contrôlée), avec des manifestations plus sévères et une utilisation plus importante de CSO chez les patients ayant déjà eu un asthme mal contrôlé sous anti-IL-5/5R, conduisant à l'arrêt du dupilumab chez 75 % des patients (versus 25 %).

L'hyperéosinophilie transitoire, rapportée chez environ 20 % des patients atteints d'asthme sévère après l'instauration du dupilumab, était asymptomatique dans la plupart des cas [24]. Cette éosinophilie est attribuée au blocage de la migration tissulaire des éosinophiles par le dupilumab. Les autres principaux effets indésirables rapportés dans l'asthme étaient une réaction au point d'injection, des infections respiratoires virales et bronchites. Cette éosinophilie n'a pas affecté la réponse clinique au dupilumab [25] [26]. Cependant, un certain nombre de rapports suggèrent que l'hyperéosinophilie induite par le dupilumab peut être associée à des manifestations systémiques graves, principalement des pneumopathies et des événements cardiovasculaires, dont certaines font poser le diagnostic d'une GEPA à ANCA négatifs mais l'anatomopathologie, lorsqu'elle est réalisée, retrouve un aspect typique de vascularite [22][27], et d'autres sont liés à une vascularite à éosinophiles, avec des complications vasculaires artérielles pouvant aller jusqu'à menacer le pronostic vital [28]. Le dupilumab peut être l'élément déclencheur de la GEPA ou, au contraire, le traitement par anti-IL5/5R peut avoir masqué l'apparition de la vascularite. C'est également l'hypothèse soulevée par Suzaki et al. qui présentent un patient avec un antécédent d'ANCA MPO positifs sans diagnostic de vascularite retenu, traité par dupilumab pour une rhinosinusite éosinophilique chronique associé à un asthme. Le diagnostic de GEPA est finalement retenu après apparition de manifestations cliniques, hyperéosinophilie et ascension du taux d'ANCA suite aux 2 premières injections de dupilumab [29]. Le délai d'apparition de

ces manifestations (principalement au cours des trois premiers mois suivant le début du traitement par le dupilumab) est compatible avec l'hypothèse selon laquelle la levée brutale du blocage de la voie de l'IL-5, associée à l'augmentation soudaine de l'éosinophilie induite par le dupilumab, peut contribuer à une altération du contrôle de l'asthme. Dans les essais de phase 3 du dupilumab, une période de wash out de 3 à 6 mois était nécessaire avant l'inclusion des patients précédemment traités par une autre biothérapie, ce qui peut expliquer la rareté de tels événements. Ces données sont cohérentes avec la littérature récente sur le traitement de la GEPA en vie réelle, qui suggère que le dupilumab est associé à un taux élevé de rechute pour 1/3 des patients, précédé d'une hyperéosinophilie, en particulier en cas de délai court d'initiation après l'arrêt des traitements anti-IL5/5R [30].

Il est intéressant de rapporter qu'il existe dans la littérature des cas rapportés d'aggravation cutanée en cas de traitement d'une dermatite atopique pour dupilumab. En effet, Boesjes et al. décrivent 14 patients ayant présenté une aggravation secondaire après amélioration première à type de réaction lymphoïde, prouvée par biopsie, mimant cliniquement un lymphome T cutané après un temps médian de traitement de 4 mois, le dupilumab a dû être stoppé pour tous ces patients permettant la disparition de la réaction lymphoïde [31].

Pour expliquer l'hyperéosinophilie induite par le dupilumab, il faut revenir à son mécanisme d'action, on rappelle qu'il s'agit d'un anticorps monoclonal IgG4 dirigé contre IL-4R α qui est une sous-unité des récepteurs de l'IL-4 et de l'IL-13. En se fixant le dupilumab inhibe la cascade de phosphorylation JAK/STAT pathologique. IL-4 et IL-13 sont impliqués dans la réponse immune de type 2 et leur expression exagérée est impliquée dans l'asthme T2 high et dans de nombreuses autres pathologies allergiques, ce pourquoi le dupilumab est largement étudié voire déjà prescrit dans ce type de pathologies. L'IL-4 est connue pour son rôle dans la migration des éosinophiles. L'IL-13 est connue pour son rôle dans l'hyperréactivité bronchique, la production de mucus et le remodelage musculaire lisse. Elles induisent toutes les deux la migration des éosinophiles au niveau pulmonaire. Les différents

mécanismes et hypothèses expliquant l'hyperéosinophilie secondaire au traitement par dupilumab sont résumés dans la revue d'Olaguibel et al. dans la Figure 4. En premier lieu (Figure 4 A), l'éosinophilie sanguine est favorisée par leur séquestration en intravasculaire associée au maintien de la production médullaire par les progéniteurs. En deuxième lieu (Figure 4 B), la favorisation de la voie de l'IL-5 peut être à l'origine du démasquage d'une GEPA. En troisième lieu (Figure 4 C), la diminution de la dose voire l'arrêt complet de la corticothérapie systémique reverse ses effets sur l'éosinophilie. Et enfin (Figure 4 D), la favorisation de la voie de l'IL-5, via l'augmentation de NF- κ β (secondaire à la diminution de l'IL-13) et via des exacerbations virales menant à la sécrétion d'alarmines (IL-33, TSLP, IL-25) induisant la production d'IL-5 par les ILC2, peut mener à des pneumopathies à éosinophiles secondaires à l'infiltration éosinophilique au niveau du tissu pulmonaire [32].

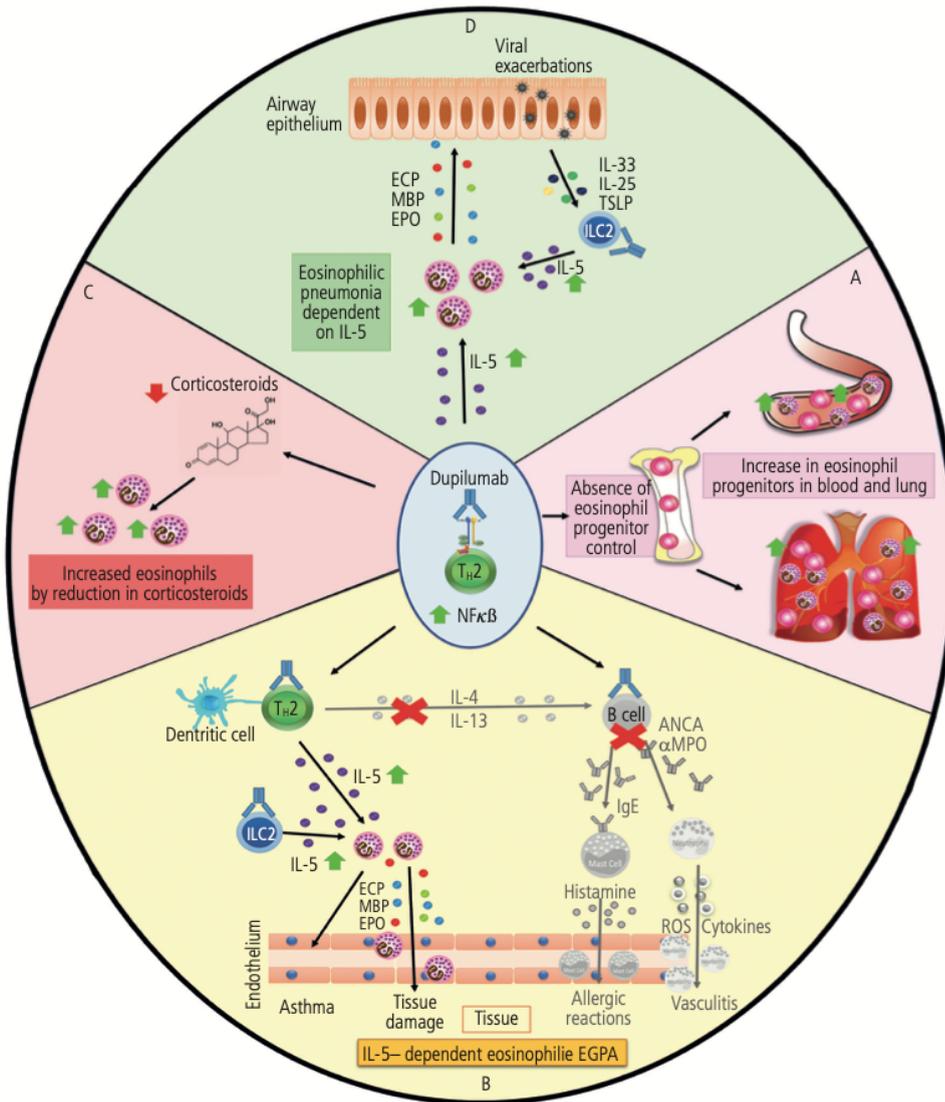


Figure 4 - Hypothèses physiopathologiques de l'hyperéosinophilie induite par le dupilumab d'après[32]

A : Absence de contrôle de la production médullaire des éosinophiles et séquestration intravasculaire des éosinophiles ; B : Démasquage d'une GEPA via la favorisation de la voie de l'IL-5 ; C : Augmentation de l'éosinophilie sanguine secondaire à la diminution de la corticothérapie ; D : Exacerbations virales et voie de l'IL-5 favorisant l'accumulation d'éosinophiles dans le tissu pulmonaire et donc l'apparition de pneumopathies à éosinophiles.

Notre série présente plusieurs limites liées au faible nombre de patients, à sa nature rétrospective et à l'absence de suivi et de prise en charge standardisés. Cependant, il peut être utile de sensibiliser les prescripteurs au risque de perte potentielle de contrôle de l'asthme lors de l'initiation du dupilumab après l'échec d'un traitement anti-IL-5/5R. La gestion appropriée de cette situation reste à définir mais devrait probablement différer en fonction de la sévérité des symptômes et de la raison pour laquelle le dupilumab a été initié. En effet, la toux sèche, qui était la plainte principale et invalidante chez les

patients qui ont switché en raison de la polypose nasosinusienne, s'est progressivement améliorée, permettant la poursuite du traitement. Cette amélioration clinique semble parallèle à une diminution spontanée de l'éosinophilie mais cela doit être mieux évalué.

Une piste intéressante pour les algorithmes de prise en charge à l'avenir pourrait être la discussion de combiner plusieurs biothérapies, agissant sur notamment différentes voies de signalisations, lors d'inefficacité ou perte d'efficacité secondaire d'une biothérapie. Cette combinaison concerne deux de nos patients qui ont repris un traitement par anti-IL5/5R ajouté au dupilumab permettant une amélioration des symptômes sans nouvel effet indésirable décrit. Ce type de prise en charge a seulement été décrit dans quelques rapports de cas, notamment par Ortega et al. qui rapportent 3 cas d'association de : omalizumab et dupilumab, omalizumab et mépolizumab puis benralizumab, omalizumab et mépolizumab puis benralizumab. Ces associations se sont conclues par une amélioration significative des symptômes et du nombre d'exacerbations sans effet indésirable rapporté [33]. De même pour Descamps et al. qui ont poursuivi le dupilumab malgré des complications vasculaires et cutanées sévères, devant l'efficacité sur l'asthme et sur l'épargne cortisonique et y ont ajouté du benralizumab ayant permis l'amendement des symptômes [28]. Une revue récente de la littérature sur le sujet propose un schéma de combinaison de biothérapies en fonction de la première biothérapie en cours, des phénotypes et des comorbidités surajoutés à l'asthme (Tableau 3) [34]. Il reste cependant des interrogations quant au cumul des effets indésirables et à la sécurité de telles combinaisons qui seront à explorer dans le futur et ce type de prescription doit faire l'objet de réunions collégiales d'asthme (RCA). La question du coût cumulé de ces biothérapies avec leur prescription dans le temps restant à discuter également. Enfin, la place du tezepelumab dans ce schéma thérapeutique de changement de biothérapie, reste encore à définir.

1ère biothérapie	Omalizumab	Mépolizumab	Benralizumab	Dupilumab	Tezepelumab
Indications	<ul style="list-style-type: none"> * Asthme allergique sévère * Urticaire spontané chronique * Rhinosinusite chronique avec polypose nasosinusienne 	<ul style="list-style-type: none"> * Asthme sévère éosinophilique * GEPA * Rhinosinusite chronique avec polypose nasosinusienne * Syndrome hyperéosinophilique 	<ul style="list-style-type: none"> * Asthme sévère éosinophilique 	<ul style="list-style-type: none"> * Asthme sévère type 2 * Rhinosinusite chronique avec polypose nasosinusienne * Dermatite atopique * Oesophagite à éosinophiles 	<ul style="list-style-type: none"> * Asthme sévère
Combinaisons potentielles avec une 2ème biothérapie	<p>Mépolizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> * Asthme sévère éosinophilique * GEPA * Rhinosinusite chronique avec polypose nasosinusienne * Syndrome hyperéosinophilique <p>Ou</p> <p>Benralizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> * Asthme sévère éosinophilique <p>Ou</p> <p>Dupilumab</p> <ul style="list-style-type: none"> * Asthme sévère type 2 * Rhinosinusite chronique avec polypose nasosinusienne * Dermatite atopique * Oesophagite à éosinophiles 	<p>Omalizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> * Asthme allergique sévère * Urticaire spontané chronique * Rhinosinusite chronique avec polypose nasosinusienne <p>Ou</p> <p>Dupilumab</p> <ul style="list-style-type: none"> * Asthme sévère type 2 * Rhinosinusite chronique avec polypose nasosinusienne * Dermatite atopique * Oesophagite à éosinophiles 	<p>Omalizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> * Asthme allergique sévère * Urticaire spontané chronique * Rhinosinusite chronique avec polypose nasosinusienne <p>Ou</p> <p>Dupilumab</p> <ul style="list-style-type: none"> * Asthme sévère type 2 * Rhinosinusite chronique avec polypose nasosinusienne * Dermatite atopique * Oesophagite à éosinophiles 	<p>Omalizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> * Asthme allergique sévère * Urticaire spontané chronique * Rhinosinusite chronique avec polypose nasosinusienne <p>Ou</p> <p>Mépolizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> * Asthme sévère éosinophilique * GEPA * Rhinosinusite chronique avec polypose nasosinusienne * Syndrome hyperéosinophilique <p>Ou</p> <p>Benralizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> * Asthme sévère éosinophilique 	

Tableau 3 – Indications des biothérapies et potentielles stratégies de combinaisons traduit d'après Carriera et al. [34]

Conclusion

Lors de l'initiation du dupilumab, la prudence est de mise en ce qui concerne la GEPA et/ou les manifestations vasculaires induites par les éosinophiles, en particulier lorsqu'il est instauré en cas de contrôle insuffisant de l'asthme sous anti-IL-5/5R. Le nombre d'éosinophiles dans le sang doit donc être surveillé dans ce cas et le switch peut faire l'objet d'une discussion en RCA. En cas d'hyperéosinophilie > 1500/ μ l pré-existante, le dupilumab seul ne doit probablement pas être initié.

D'autres études sont nécessaires pour définir les patients à risque d'exacerbations de l'asthme après le passage d'une biothérapie anti-IL-5/5R au dupilumab, pour mieux comprendre les mécanismes des symptômes et pour optimiser la prise en charge et le suivi. L'utilisation d'une combinaison de biothérapies devrait également faire l'objet d'études ultérieures.

Conclusions signées



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



THESE SOUTENUE PAR Mme POISSON Camille

CONCLUSIONS

Malgré un nombre croissant de preuves de l'efficacité des biothérapies dans la prise en charge de l'asthme sévère, il existe peu de connaissances sur la manière dont ces biothérapies doivent être prises en charge dans la vie réelle, en particulier en cas de réponse clinique insuffisante. Le manque d'efficacité est la raison la plus fréquente de l'arrêt ou du changement d'une biothérapie dans les cohortes de patients en vie réelle. Actuellement, le changement le plus fréquent consiste à passer d'un médicament anti-IL-5/5R à une autre biothérapie, notamment le dupilumab ayant une AMM plus récente. Après quelques cas décrits dans la littérature et quelques observations personnelles de patients présentant des complications respiratoires et systémiques sévères après le passage d'un anti-IL-5 ou anti-IL-5R au dupilumab dans l'asthme sévère corticodépendant, associées à une hyperéosinophilie, nous nous sommes intéressés à ces patients et avons pu en décrire 20 dans le cadre d'étude rétrospective multicentrique de 2021 à 2023.

Les patients ont été classés en deux groupes distincts en fonction de la raison du changement : asthme incontrôlé (16 patients) et polypose nasosinusienne incontrôlée (4 patients). En fonction du groupe, les patients présentaient un profil différent, notamment une sévérité moindre des symptômes pour les patients du groupe polypose avec la possibilité de poursuivre le dupilumab dans la majorité des cas. En revanche les patients du groupe asthme ont présenté des symptômes plus importants ou graves avec notamment une rechute de granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) pour un cas et un diagnostic de GEPA pour un autre. La majorité des patients de ce groupe ont nécessité un recours à une corticothérapie orale prolongée et l'arrêt du dupilumab. Nous discutons dans notre travail les mécanismes encore hypothétiques de cet effet secondaire.

Il nous paraît utile de sensibiliser les prescripteurs et les patients à la perte potentielle de contrôle de l'asthme lors de l'initiation du dupilumab après l'échec d'un traitement anti-IL-5/5R. La gestion appropriée de cette situation reste à définir mais devrait probablement être adaptée en fonction de la gravité des symptômes et de la raison pour laquelle le dupilumab a été initié.

La prudence est de mise en ce qui concerne la GEPA et/ou les manifestations vasculaires induites par les éosinophiles, en particulier lorsque le dupilumab est instauré en cas de contrôle insuffisant de l'asthme sous anti-IL-5/5R. L'éosinophilie sanguine devrait donc être étroitement surveillée dans ce cas.

Le Président du jury,

Pr. BONNIAUD Philippe

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 2 Février 2024
Le Doyen

Pr. M. MAYNADIÉ

Références

1. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, Abbasi-Kangevari M, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abdollahi M, Abdollahpour I, Abolhassani H, Aboyans V, Abrams EM, Abreu LG, Abrigo MRM, Abu-Raddad LJ, Abushouk AI, Acebedo A, Ackerman IN, Adabi M, Adamu AA, Adebayo OM, Adekanmbi V, Adelson JD, Adetokunboh OO, Adham D, Afshari M, Afshin A, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* 2020; 396: 1204–1222.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang DY, Wormald PJ. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhin* 2012; 50: 1–12.
3. Compalati E, Ridolo E, Passalacqua G, Braido F, Villa E, Canonica GW. The link between allergic rhinitis and asthma: the united airways disease. *Expert Review of Clinical Immunology* 2010; 6: 413–423.
4. Raheison-Semjen C, Guilleminault L, Billiard I, Chenivresse C, De Oliveira A, Izadifar A, Lorenzo A, Nocent C, Oster JP, Padovani M, Perez T, Russier M, Steinecker M, Didier A. Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A). Version longue. *Revue des Maladies Respiratoires* 2021; 38: 1048–1083.
5. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleeker ER, Boulet L-P, Brightling C, Chanaz P, Dahlen S-E, Djukanovic R, Frey U, Gaga M, Gibson P, Hamid Q, Jarjour NN, Mauad T, Sorkness RL, Teague WG. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343–373.
6. Hekking P-PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015; 135: 896–902.
7. Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell* 2021; 184: 1469–1485.
8. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. Taichman DB, editor. *N Engl J Med* 2022; 386: 157–171.
9. Zervas E, Samitas K, Papaioannou AI, Bakakos P, Loukides S, Gaga M. An algorithmic approach for the treatment of severe uncontrolled asthma. *ERJ Open Res* 2018; 4: 00125–02017.
10. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lightfoot RW, McShane DJ, Mills JA, Stevens MB, Wallace SL, Zvaifler NJ. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of churg-strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis & Rheumatism* 1990; 33: 1094–1100.
11. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, Merkel PA, Moosig F, Specks U, Cid MC, Luqmani R, Brown J, Mallett S, Philipson R, Yancey SW, Steinfeld J, Weller PF, Gleich GJ. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med* 2017; 376: 1921–1932.

12. Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss): state of the art. *Allergy* 2013; 68: 261–273.
13. Guilleminault L, Didier A. L’asthme sévère à l’ère des biothérapies. *La Presse Médicale* 2019; 48: 310–321.
14. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez P. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1198–1207.
15. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, Ferguson GT, Busse WW, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Werkström V, Aurivillius M, Goldman M. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2016; 388: 2128–2141.
16. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, Pirozzi G, Sutherland ER, Evans RR, Joish VN, Eckert L, Graham NMH, Stahl N, Yancopoulos GD, Louis-Tisserand M, Teper A. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *The Lancet* 2016; 388: 31–44.
17. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, Hellings P, Jiao L, Wang L, Evans RR, Pirozzi G, Graham NM, Swanson B, Hamilton JD, Radin A, Gandhi NA, Stahl N, Yancopoulos GD, Sutherland ER. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 469.
18. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, Van Der Merwe R. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2017; 377: 936–946.
19. Mattei L, Suehs CM, Alagha K, Bourdin A, Brousse C, Charriot J, Devouassoux G, Fry S, Guilleminault L, Gouitaa M, Taille C, Chanez P, Pahun L. Anti-interleukin 5 therapies failure criteria in severe asthma: a Delphi-consensus study. *Ther Adv Respir Dis* 2021; 15: 175346662110497.
20. Menzies-Gow AN, McBrien C, Unni B, Porsbjerg CM, Al-Ahmad M, Ambrose CS, Dahl Assing K, Von Bülow A, Busby J, Cosio BG, FitzGerald JM, Garcia Gil E, Hansen S, Heaney LG, Hew M, Jackson DJ, Kallieri M, Loukides S, Lugogo NL, Papaioannou AI, Larenas-Linnemann D, Moore WC, Perez-de-Llano LA, Rasmussen LM, Schmid JM, Siddiqui S, Alacqua M, Tran TN, Suppli Ulrik C, Upham JW, et al. Real World Biologic Use and Switch Patterns in Severe Asthma: Data from the International Severe Asthma Registry and the US CHRONICLE Study. *JAA* 2022; Volume 15: 63–78.
21. Matsumoto-Sasaki M, Simizu K, Suzuki M, Suzuki M, Kimura H, Nakamaru Y, Ito YM, Homma A, Konno S. Clinical Characteristics of Patients and Factors Associated with Switching Biologics in Asthma. *JAA* 2022; Volume 15: 187–195.
22. Eger K, Pet L, Weersink EJM, Bel EH. Complications of switching from anti-IL-5 or anti-IL-5R to dupilumab in corticosteroid-dependent severe asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2021; 9: 2913–2915.
23. Covarel L, Pina H, Martin P, Lellig E, Staentzel J, Groshaeny L, Moulinet T, Rumeau C, Pontille F, Campoli P, Vaillant P, Tiotiu A. Challenging diagnosis of granulomatosis after switching mepolizumab by dupilumab for severe asthma. *Respiratory Medicine and Research* 2023; 83: 100959.
24. Wechsler ME, Klion AD, Paggiaro P, Nair P, Staumont-Salle D, Radwan A, Johnson RR,

- Kapoor U, Khokhar FA, Daizadeh N, Chen Z, Laws E, Ortiz B, Jacob-Nara JA, Mannent LP, Rowe PJ, Deniz Y. Effect of Dupilumab on Blood Eosinophil Counts in Patients With Asthma, Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps, Atopic Dermatitis, or Eosinophilic Esophagitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2022; 10: 2695–2709.
25. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, Zhu H, Hamilton JD, Swanson BN, Khan A, Chao J, Staudinger H, Pirozzi G, Antoni C, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Graham NMH, Stahl N, Yancopoulos GD, Teper A. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2475–2485.
26. Dupin C, Belhadi D, Guilleminault L, Gamez A, Berger P, De Blay F, Bonniaud P, Leroyer C, Mahay G, Girodet P, Raheison C, Fry S, Le Bourdellès G, Proust A, Rosencher L, Garcia G, Bourdin A, Chenivresse C, Didier A, Couffignal C, Taillé C. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort. *Clin Exp Allergy* 2020; 50: 789–798.
27. Ikeda M, Ohshima N, Kawashima M, Shiina M, Kitani M, Suzukawa M. Severe Asthma Where Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Became Apparent after the Discontinuation of Dupilumab. *Intern. Med.* 2022; 61: 755–759.
28. Descamps V, Deschamps L, El Khalifa J, Groh M, Gibier J-B, Lefèvre G, Taillé C. Eosinophilic vasculitis associated with persistent dupilumab-induced hypereosinophilia in severe asthma. *Respiratory Medicine and Research* 2021; 79: 100821.
29. Suzaki I, Tanaka A, Yanai R, Maruyama Y, Kamimura S, Hirano K, Kobayashi H. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis developed after dupilumab administration in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis and asthma: a case report. *BMC Pulm Med* 2023; 23: 130.
30. Molina B, Padoan R, Urban ML, Novikov P, Caminati M, Taillé C, Néel A, Bouillet L, Fraticelli P, Schleinitz N, Christides C, Moi L, Godeau B, Knight A, Schroeder JW, Marchand-Adam S, Gil H, Cottin V, Durel C-A, Gelain E, Lerais B, Ruivard M, Groh M, Samson M, Moroni L, Thiel J, Kernder A, Cohen Tervaert JW, Costanzo G, Folci M, et al. Dupilumab for relapsing or refractory sinonasal and/or asthma manifestations in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a European retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2023; : ard-2023-224756.
31. Boesjes CM, Van Der Gang LF, Bakker DS, Ten Cate TA, Spekhorst LS, De Graaf M, Van Dijk MR, De Bruin-Weller MS. Dupilumab-Associated Lymphoid Reactions in Patients With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol* 2023; 159: 1240.
32. Olaguibel J, Sastre J, Rodríguez J, Del Pozo V. Eosinophilia Induced by Blocking the IL-4/IL-13 Pathway: Potential Mechanisms and Clinical Outcomes. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2022; 32: 165–180.
33. Ortega G, Tongchinsub P, Carr T. Combination biologic therapy for severe persistent asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2019; 123: 309–311.
34. Carriera L, Fantò M, Martini A, D’Abramo A, Puzio G, Scaramozzino MU, Coppola A. Combination of Biological Therapy in Severe Asthma: Where We Are? *JPM* 2023; 13: 1594.

TITRE DE LA THESE :

Perte de contrôle de l'asthme après switch d'un anti-IL5/5R vers le dupilumab dans l'asthme éosinophilique sévère : une série de 20 cas.

Asthma loss of control after switch from anti-IL5/5R drugs to dupilumab in severe eosinophilic asthma: a case series.

AUTEUR : CAMILLE POISSON

RESUME :

INTRODUCTION : Dans l'asthme sévère, il a été décrit des complications respiratoires et systémiques sévères après passage d'un anti-IL5 ou IL5R au dupilumab, associées à une hyperéosinophilie sanguine (HE).

METHODES : Etude rétrospective multicentrique de 2021 à 2023 chez des patients traités par mépolizumab ou benralizumab pour un asthme sévère hyperéosinophilique et ayant présenté une aggravation des symptômes de l'asthme après switch pour le dupilumab.

RESULTATS : 20 patients ont été analysés. Le motif du switch était un contrôle insuffisant de l'asthme (CIA) chez 16 ou de la polypose nasosinusienne (CIPNS) chez 4 patients. Les exacerbations d'asthme (EA) décrites chez tous les patients, sont survenues dans les 6 mois après le switch pour 85% et étaient moins sévères dans le groupe CIPNS. Les EA ont toujours été associées à une HE, supérieure à 1000/mm³ dans 16/20 cas. Après le switch, une rechute de granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) et un diagnostic de GEPA ont été posés. Dans le groupe CIA, tous les patients ont reçu des corticostéroïdes oraux (CSO) répétés ou continus. Le dupilumab a dû être arrêté pour 12/16 et maintenu pour 4/16 seul ou en association à un anti-IL5/5R. Les patients du groupe CIPNS n'ont pas nécessité de CSO continu et 3/4 ont pu continuer le dupilumab.

DISCUSSION : Le passage d'un anti IL5/5R au dupilumab peut représenter une période à risque d'EA sévères associées à une HE. L'initiation du dupilumab après échec d'un anti-IL5/IL5R, doit être surveillée avec une attention particulière concernant le démasquage/rechute d'une GEPA. Les symptômes semblent moins importants lorsque le switch est motivé par la polypose nasosinusienne.

MOTS-CLES : ASTHME, BIOTHERAPIE, GRANULOMATOSE EOSINOPHILIQUE AVEC POLYANGEITE, POLYPOSE NASOSINUSIENNE, DUPILUMAB