

B

# BIOTHÉRAPIES DANS L'ASTHME SÉVÈRE POUR LES NULS



**Dr Aïda Blondin DIOP**  
Docteur Junior  
CHU de Montpellier

## Relecture

**Pr Arnaud BOURDIN**  
PUPH, CHU de Montpellier

**Dr Merouane MESSEKHER**  
PH chargé d'enseignement  
CHU de Montpellier



*L'asthme touche environ 365 millions de personnes dans le monde, avec une prévalence estimée à 6% (4 millions) en France. Il est associé à plus de 60 000 hospitalisations et à près de 900 décès par an, principalement parmi les adultes de plus de 55 ans (1, 2). Selon le GINA, l'asthme est une pathologie respiratoire chronique hétérogène secondaire à une inflammation des bronches. Cette hétérogénéité concerne la présentation clinique, menant à l'identification de phénotypes variés, mais aussi le type d'inflammation locale induits par divers mécanismes (endotypes) (3).*



## COMMENT POSER LE DIAGNOSTIC D'UN ASTHME SÉVÈRE ?

Il est défini par l'ERS/ATS par un asthme qui nécessite (4) :

- L'utilisation de fortes doses de corticoïdes inhalés (1000 µg d'équivalent fluticasone) ;
- Plus un autre traitement de fond ;
- ET/OU le recours aux corticoïdes oraux > 6 mois/an ;
- Pour maintenir le contrôle de l'asthme ; OU Si la pathologie demeure incontrôlée malgré l'utilisation de traitements appropriés.

Selon cette définition, on ne parlera d'asthme sévère qu'après un suivi minimal de **6 mois**. Avant d'évoquer ce diagnostic, on s'évertuera à distinguer un asthme difficile d'un asthme sévère. Ainsi, il est nécessaire de suivre rigoureusement les étapes suivantes :

1. Revérifier le diagnostic d'asthme et éliminer les diagnostics différentiels (syndrome d'hyperventilation, dysfonction des cordes vocales...). 30 % des patients référés pour un asthme sévère n'ont pas d'asthme.
2. Il faudra donc s'assurer de l'absence de facteurs modifiables pouvant contribuer au mauvais contrôle de l'asthme (comorbidité, tabagisme, observance, éducation thérapeutique...).

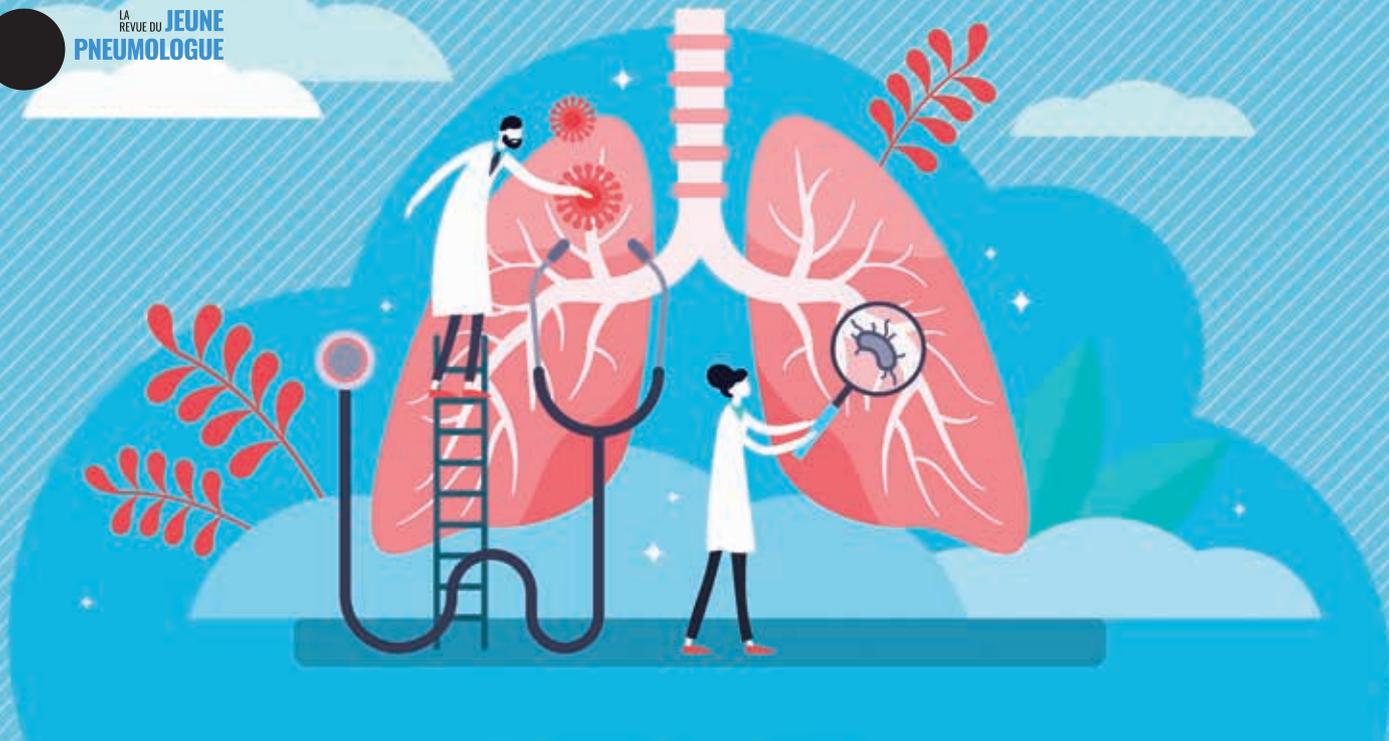
3. Optimiser la prise en charge autant que possible (en agissant sur les facteurs modifiables par exemple : posologie insuffisante ? Technique de prise ? Mésusage ? ...).

La progression des connaissances physiopathologiques a permis l'identification de phénotypes et d'endotypes de plus en plus précis de l'asthme sévère. Une fois le diagnostic d'asthme sévère posé, il convient de préciser ses caractéristiques phénotypiques. Il s'agit d'une étape primordiale pour orienter la prise en charge thérapeutique et peut-être, proposer la prescription d'une **biothérapie**.

## QUELLES SONT LES PRINCIPALES COMORBIDITÉS À CHERCHER CHEZ UN ASTHMATIQUE SÉVÈRE ?

- Syndrome d'hyperventilation
- Rhinosinusite avec ou sans polyposé
- Rhinoconjonctivite allergique
- Dysfonction des cordes vocales
- Syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS)
- Reflux gastro-œsophagien

- Urticaire / dermatite atopique
- Œsophagite à œsinophiles
- Dilatation des bronches (DDB)
- Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA)
- Granulomatose à éosinophile avec polyangéite (EGPA)
- Anxiété/dépression



## COMMENT PHÉNOTYPER UN ASTHME SÉVÈRE ?

Dans un premier temps, on phénotypa l'asthme sévère en distinguant les asthmes dont l'inflammation présente des caractéristiques de type T2 (ou T2 high) de ceux n'en ayant pas (T2 low).

**1. Le groupe T2 high**, le plus fréquent et le mieux connu. Il se caractérise par une augmentation des éosinophiles sanguins et des voies aériennes et/ou de la Fraction Exhalée de monoxyde d'azote (FeNO), et éventuellement des IgE totales ou une démonstration d'atopie.

Étant des biomarqueurs très variables, il est conseillé de multiplier le dosage de l'éosinophilie et de la FeNO pour affirmer et ne pas ignorer un phénotype T2 high, car il représente environ 85 à 90 % des patients asthmatiques. Nos confrères anglais ont même considéré que la présence d'un biomarqueur de type 2 élevé concourrait au diagnostic d'asthme, ce qui n'a pas été conservé par le GINA ni par les recommandations françaises actuelles.

**2. Le groupe T2 low**, comprend des patients asthmatiques exprimant peu (ou pas) les caractéristiques précédentes. Il s'agit plutôt d'une inflammation neutrophilique moins corticosensible, dans un contexte plus souvent (mais pas nécessairement) de tabagisme, d'exposition à des polluants inhalés et/ou d'obésité (5).

## QU'EST-CE QU'UNE BIOTHÉRAPIE ?

Une biothérapie est une molécule produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant. Il s'agit d'une protéine recombinante qui correspond à un anticorps monoclonal pour les biothérapies utilisées dans l'asthme sévère.

L'indication d'une biothérapie et son choix doivent être discutés de façon collégiale en **Réunion de Concertation d'Asthme**. Il s'agit de traitements innovants et coûteux ce qui implique des modalités de prescription et de suivi stricts. De plus

en plus, vues leurs multiples indications et AMM, ces réunions sont en pratique pluridisciplinaires (6).

## À QUI PEUT-ON PROPOSER UNE BIOTHÉRAPIE ?



Les biothérapies ne peuvent être envisagées que chez des patients présentant un asthme sévère selon la définition ATS/ERS et restant non contrôlé malgré un traitement inhalé maximal bien conduit. Leur efficacité est surtout démontrée pour la réduction des exacerbations ou la réduction de la dose de

corticothérapie orale au long cours moins évidente sur l'amélioration du contrôle des symptômes ou de la fonction. À ce jour, la majorité des biothérapies concernent les patients asthmatiques T2 high, cependant, le Tézépélumab peut être proposé aux patients T2 low (7).

## QUELLES SONT LES BIOTHÉRAPIES DISPONIBLES EN FRANCE ?

Biothérapie	Cible	Indication asthme sévère	Autres indications	Administration	Tolérance
<b>Omalizumab</b> XOLAIR®	Anti-IgE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Au moins 2 exacerbations au cours des 12 derniers mois</li> <li>- Sensibilisation à 1 allergène perannuel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Polypose nasosinusienne</li> <li>- Urticaire chronique</li> </ul>	1 injection de 75 à 375 mg <b>s/c</b> toutes les <b>2 ou 4 semaines</b>	Fièvre, réaction au site d'injection, céphalée, douleur abdominale
<b>Mepolizumab</b> NUCALA® Essais : DREAM ISRCTN75169762 MIRRA	Anti-IL5R	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Au cours des 12 derniers mois :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• au moins 2 exacerbations</li> <li>• OU au moins 6 mois de corticothérapie orale</li> </ul> </li> <li>- ET Eosinophilie &gt; 0,15 G/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Polypose nasosinusienne</li> <li>- Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (EGPA)</li> <li>- Syndrome hyper-éosinophilique</li> </ul>	100 mg toutes les <b>4 semaines s/c</b> (300 mg/4 sem pour l'EGPA)	Céphalée, fièvre, réaction au site d'injection, réaction d'hypersensibilité, réaction systémique non allergique, eczéma
<b>Benralizumab</b> FASENRA® Essais : CALIMA SIROCCO MANDARA	Anti-IL5R	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Au moins 2 exacerbations au cours des 12 derniers mois</li> <li>- Eosinophilie &gt; 0,15G/L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Granulomatose éosinophilique avec polyangéite</li> </ul>	30 mg <b>s/c</b> 2 premières injections à <b>4 semaines</b> d'intervalle puis toutes les <b>8 semaines</b> (30mg/ 4 sem pour l'EGPA)	Fièvre, réaction au site d'injection, réaction d'hypersensibilité, céphalée, pharyngite
<b>Dupilumab</b> DUPIXENT® Essais : LIBERTY ASTHMA QUEST	Anti-IL4R	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Asthme insuffisamment contrôlé</li> <li>- Eosinophilie &gt; 0,15 G/l</li> <li>- FENO &gt; 20 ppb</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Polypose nasosinusienne</li> <li>- Dermatite atopique</li> </ul>	600 mg en <b>s/c</b> puis 300 mg toutes les <b>2 semaines</b>	Réaction au site d'injection, conjonctivite, herpès, arthralgie, hyperéosinophilie
<b>Reslizumab</b> CINQAERO® Essais : NCT01287039 NCT01285323	Anti-IL5R	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Au moins une exacerbation au cours des 12 derniers mois</li> <li>ET</li> <li>- Eosinophilie ≥ 0,4 G/l</li> </ul> <p><b>Commercialisé mais non remboursé en France</b></p>		3 mg/kg en <b>IV</b> toutes les <b>4 semaines</b>	Réaction sévère d'hypersensibilité, myalgie, augmentation des CPK, infection parasitaire
<b>Tézépélumab</b> TEZSPIRE® Essais : PATHWAY et NAVIGATOR	Anti- TSLP	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond.</li> <li>- Indépendant du taux d'éosinophile circulant</li> </ul>	Efficacité dans la polypose nasosinusienne mais non remboursé	210 mg en <b>s/c</b> toutes les <b>4 semaines</b>	Pharyngite, réaction au site d'injection, éruption cutanée, réaction d'hypersensibilité, infection parasitaire, arthralgie

## ET CHEZ L'ENFANT ET LA FEMME ENCEINTE ?

L'omalizumab, le mepolizumab et le dupilumab peuvent être prescrits chez l'enfant à partir de l'âge de 6 ans. Le tézépélumab et le benralizumab ne sont indiqués qu'à partir de 12 ans.

Par ailleurs, une conférence de consensus récente suggère le maintien et la possibilité d'initiation des biothérapies pendant la grossesse et la période d'allaitement (8).



## QUI PEUT PRESCRIRE UNE BIOTHÉRAPIE POUR UN ASTHMATIQUE SÉVÈRE ?

<b>Omalizumab</b>	Prescription initiale et renouvellement réservés aux : pneumologues, allergologues, pédiatres, ORL, dermatologues, internistes
<b>Mepolizumab</b>	Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie, en pédiatrie, en allergologie, en médecine interne*, en dermatologie*, en hématologie* ou en ORL* *Demande de remboursement en cours pour ces prescripteurs
<b>Benralizumab</b>	Prescription initiale et renouvellement réservés aux pneumologues et allergologues
<b>Dupilumab</b>	Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en pneumologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en allergologie.
<b>Reslizumab</b>	Prescription initiale et renouvellement réservés aux pneumologues
<b>Tézépélumab</b>	Prescription initiale et renouvellement réservés aux pneumologues

## QUELLE EST LA DURÉE DE TRAITEMENT ?

Les objectifs, les critères d'échec et la durée de traitement doivent être discutés avant de débiter le traitement et à chaque modification thérapeutique. Si les objectifs ne sont pas atteints après 4 à 6 mois au moins de traitement bien conduit et en l'absence de facteurs modifiables majeurs, la biothérapie doit être arrêtée et éventuellement remplacée.



### RÉFÉRENCES

1. Asthme · Inserm, La science pour la santé Inserm
2. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 126: 926–938.
3. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2024
4. Global Initiative for Asthma. *Difficult-To-Treat & Severe Asthma in Adolescent and Adult Patients*, v5.0, 2024.
5. Schoettler N, Strek ME. Recent Advances in Severe Asthma: From Phenotypes to Personalized Medicine. *Chest* 2020; 157: 516–528.
6. Guilleminault L, Didier A. L'asthme sévère à l'ère des biothérapies. *La Presse Médicale* 2019; 48: 310–321.
7. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *New England Journal of Medicine* Massachusetts Medical Society; 2022; 386: 157–171.
8. Naftel J, Jackson DJ, Coleman M, et al. An international consensus on the use of asthma biologics in pregnancy. *Lancet Respir Med* 2024; : S2213-2600(24)00174-7.

## PARTENAIRES DE L'AJPO2

### PARTENAIRES INSTITUTIONNELS



### PARTENAIRES NON INSTITUTIONNELS

