



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE  
PHARMACIE  
RABAT



Année: 2023

Thèse N °: 179

# LA BIOTHÉRAPIE DANS L'ASTHME SÉVÈRE ALLERGIQUE.

*Thèse*

*Présentée et soutenue publiquement le : / / 2023*

PAR

**Monsieur Aymen NAASS**

*Né le 14/05/1997 à Khemisset*

**Pour l'Obtention du Diplôme de  
Docteur en Médecine**

**Mots Clés : Biothérapie, Anti-IgE, Omalizumab, asthme sévère allergique, biomarqueurs.**

**Membres du Jury :**

**Monsieur Jamal-Eddine BOURKADI**

Professeur en pneumologie-phtisiologie

**Madame SOUALHI Mouna**

Professeur en pneumologie-phtisiologie

**Madame ZAHRAOUI Rachida**

Professeur en pneumologie-phtisiologie

**Madame ELOUZZANI Hanane**

Professeur en pneumologie-phtisiologie

**Président du jury**

**directeur de thèse**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

اللَّهُ لَا إِلَهَ إِلَّا هُوَ الْحَيُّ الْقَيُّومُ لَا تَأْخُذُهُ سِنَةٌ وَلَا نَوْمٌ لِمَا فِي

السَّمَاوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ مَنْ ذَا الَّذِي يَشْفَعُ عِنْدَهُ إِلَّا بِإِذْنِهِ

يَعْلَمُ مَا بَيْنَ أَيْدِيهِمْ وَمَا خَلْفَهُمْ وَلَا يُحِيطُونَ بِشَيْءٍ مِنْ أَمْرِهِ إِلَّا بِمَا شَاءَ

وَسِعَ كُرْسِيُّهُ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضَ وَلَا يَئُودُهُ حِفْظُهُمَا هُوَ الْعَلِيُّ الْعَظِيمُ



Service des Affaires Administratives

**DOYENS HONORAIRES :**

- 1962 \_ 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 \_ 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 \_ 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 \_ 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 \_ 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 \_ 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 \_ 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI  
2013 \_ 2022 : Professeur Mohamed ADNAOUI

**ORGANISATION DECANALE :**

- *Doyen*

*Professeur Brahim LEKEHAL*

- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*

*Professeur Amal THIMOU*

- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

*Professeur Taoufiq DAKKA*

- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

*Professeur Younes RAHALI*

- *Secrétaire Général*

*Mr. Mohamed KARRA*

**SERVICES ADMINISTRATIFS :**

- *Chef du Service des Affaires Administratives*

*Mr. Abdellah KHALED*

- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*

*Mr. Azzeddine BOULAAJOU*

- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*

*Mr. Najib MOUNIR*

- *Chef du service des Finances*

*Mr. Rachid BENNIS*

- *Chef su Service Informatique*

*Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI*

---

# 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

## PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
---------------------	------------------

### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
--------------------	--------------------------

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <i>Méd. Chef Maternité des Orangers</i>
<i>Rabat</i>	
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie <i>Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat</i>
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <i>Dir. du Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance</i>

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <i>Doyen de FMPT</i>
Pr. BENSOUADA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

### Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques <i>Doyen de la FMPA</i>
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale - <i>Directeur du CHIS Rabat</i>
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

### Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

### Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

### Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale

Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

#### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

#### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique *Directeur Hôp. d'Enfants Rabat*  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie -  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat*  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique - *Doyen de la FMPR*  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

#### Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie *Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès*  
Biochimie-Chimie

Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. ZERAIDI Najia

Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie *V-D chargé Aff Acad. Est.*  
Chirurgie Générale *Directeur de l' ERPPLM*

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie *Directeur HM Avicenne-Marrakech*  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*  
Pédiatrie  
Cardiologie

Biophysique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Gynécologie Obstétrique

#### AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saïda\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

#### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leïla  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhousain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra \*

Rhumatologie  
Hématologie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.*  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo - Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-chimie

Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

#### Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. AKHADDAR Ali \*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. BOUI Mohammed \*  
Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
Pr. DOGHMI Kamal \*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid \*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamy  
Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MSSROURI Rahal

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités Rabat*  
Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*  
Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

#### Mars 2010

Pr. FILALI Karim \*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*  
Médecine Aéronautique

### Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne  
Physiologie  
Microbiologie  
Biochimie- Chimie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

### Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

### Février 2013

Pr.AHID Samir  
Pr.AIT EL CADI Mina  
Pr.AMRANI HANCHI Laila  
Pr.AMOR Mourad  
Pr.AWAB Almahdi  
Pr.BELAYACHI Jihane  
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr.BENCHEKROUN Laila  
Pr.BENKIRANE Souad  
Pr.BENSGHIR Mustapha \*  
Pr.BENYAHIA Mohammed \*  
Pr.BOUATIA Mustapha  
Pr.BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr.CHAIB Ali \*  
Pr.DENDANE Tarek  
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr.ELFATEMI NIZARE  
Pr.EL GUERROUJ Hasnae

Pharmacologie [Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS](#)  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie [Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV](#)  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-chirurgie  
Médecine Nucléaire

Pr.EL HARTI Jaouad  
Pr.EL JAOUDI Rachid  
Pr.EL KABABRI Maria  
Pr.EL KHANNOUSSI Basma  
Pr.EL KHLOUFI Samir  
Pr.EL KORAICHI Alae  
Pr.EN-NOUALI Hassane \*  
Pr.ERRGUIG Laila  
Pr.FIKRI Meryem  
Pr.GHFIR Imade  
Pr.IMANE Zineb  
Pr.IRAQI Hind  
Pr.KABBAJ Hakima  
Pr.KADIRI Mohamed \*  
Pr.LATIB Rachida  
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr.MEDDAH Bouchra  
Pr.MELHAOUI Adyl  
Pr.MRABTI Hind  
Pr.NEJJARI Rachid  
Pr.OUBEJJA Houda  
Pr.OUKABLI Mohamed \*  
Pr.RAHALI Younes  
Pr.RATBI Ilham  
Pr.RAHMANI Mounia  
Pr.REDA Karim \*  
Pr.REGRAGUI Wafa  
Pr.RKAIN Hanan  
Pr.ROSTOM Samira  
Pr.ROUAS Lamiaa  
Pr.ROUIBAA Fedoua \*  
Pr.SALIHOUN Mouna  
Pr.SAYAH Rochde  
Pr.SEDDIK Hassan \*  
Pr.ZERHOUNI Hicham  
Pr.ZINE Ali \*

#### AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

#### MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

#### JUIN 2013

Pr.BENALI Bennaceur Médecine du Travail

#### MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr.BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr.BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*

Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologique  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale \*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEAIDI Anass \*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Gynécologie-Obstétrique  
CCV  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

#### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKASSEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.

#### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

#### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Oto-Rhino-Laryngologie

#### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.  
Chirurgie Générale  
Immunologie

#### **PROFESSEURS AGREGES :**

### MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

### NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

### NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR Rida Allah  
Pr. BOUATTAR Tarik  
Pr. BOUFETTAL Monsef  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT Hicham\*  
Pr. BOUKHRIS Jalal \*  
Pr. CHAFRY Bouchaib \*  
Pr. CHAHDI Hafsa\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD \*  
Pr. DAMIRI Amal \*  
Pr. DOGHMI Nawfal\*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham\*  
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi\*  
Pr. EL HJOUJI Abderrahman \*  
Pr. EL KAOUI Hakim \*  
Pr. EL WALI Abderrahman\*  
Pr. EN-NAFAA Issam \*  
Pr. HAMAMA Jalal \*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib\*  
Pr. HJIRA Naouafal \*  
Pr. JIRA Mohamed \*  
Pr. JNIENE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham \*  
Pr. MAHFOUD Tarik \*  
Pr. MEZIANE Mohammed \*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes \*

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire

Pr. MOUZARI Yassine \*  
Pr. NAOUI Hafida \*  
Pr. OBTEL MAJDOULINE  
Pr. OURRAI ABDELHAKIM \*  
Pr. SAOUAB RACHIDA \*  
Pr. SBITTI YASSIR \*  
Pr. ZADDOUG OMAR\*  
Pr. ZIDOUH SAAD \*

**NOVEMBRE 2020**

Pr. LALYA ISSAM \*

**SEPTEMBRE 2021**

Pr. ABABOU Karim\*  
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula\*  
Pr. ATOUF OUAFA  
Pr. BAKALI Youness  
Pr. BAMOUS Mehdi\*  
Pr. BELBACHIR Siham  
Pr. BELKOUCH Ahmed\*  
Pr. BENNIS Azzelarab\*  
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham  
Pr. DOUMIRI Mouhssine  
Pr. EDDERAI Meryem\*  
Pr. EL KTAIBI Abderrahim\*  
Pr. EL MAAROUFI Hicham\*  
Pr. EL OMRI Naoual\*  
Pr. EL QATNI Mohamed\*  
Pr. FAHRY Aicha\*  
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina\*  
Pr. IKEN Maryem\*  
Pr. JAAFARI Abdelhamid\*  
Pr. KHALFI Lahcen\*  
Pr. KHEYI Jamal\*  
Pr. KHIBRI Hajar  
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae  
Pr. LABOUDI Fouad  
Pr. LAHKIM Mohamed\*  
Pr. MEKAOUI Nour  
Pr. MOJEMMI Brahim  
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad  
Pr. SATTE AMAL\*  
Pr. SOUHI Hicham \*  
Pr. TADLAOUI Yasmina\*  
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida\*  
Pr. ZAHID Hafid\*  
Pr. ZAJJARI Yassir\*  
Pr. ZAKARYA Imane \*

Ophthalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Oncologie Médicale  
Immunologie  
Chirurgie Générale  
CCV  
Psychiatrie  
Médecine des Urgences et des Catastrophes  
Traumatologie-Orthopédie  
Génétique  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Anatomie Pathologique  
Hématologie Clinique  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Pharmacie Galénique  
Néphrologie  
Parasitologie  
Anesthésie-Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Radiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Chimie Analytique  
Neurochirurgie  
Neurologie  
Pneumo-phtisiologie  
Pharmacie Clinique  
Virologie  
Hématologie  
Néphrologie  
Pharmacognosie

---

(\*) Enseignants Chercheurs Militaires

## **2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naima	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### **PROFESSEURS HABILITES :**

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr.LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique ( <i>mis en disponibilité</i> )
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

---

Mise à jour le 20/02/2023  
KHALED Abdellah  
Chef du Service des Affaires Administratives  
FMPR

*Le Doyen*



*Dédicace*

*Je dédie ce travail,*

*à Allah le tout puissant et miséricordieux qui m'a guidé et aidé à bien mener ce modeste travail. Je vous dois ce que je suis devenu, louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.*

الحمد لله

الذي بنعمته تتم الصالحات

***À mon père bien aimé, Badr-Eddine,***

*Parce que sans toi je n'en serais pas arrivé là aujourd'hui.  
À l'être qui m'a prodigué tant d'amour que de bonheur, qui a fait tant de  
sacrifices pour mon éducation, grâce à toi j'ai été capable de mener ces études  
jusqu'à leur terme.  
Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites  
pour tous les efforts que tu n'as cessé de faire pour mon frère, ma sœur et moi  
depuis toujours.  
Puisse Allah te préserver et t'accorder santé, bonheur et longue vie pour que je  
puisse te rendre ce que je te dois.  
Je t'aime Papa.*

***À ma très chère mère, Aïcha,***

*Ma raison de vivre, ma fierté, à celle qui m'a donnée la vie, à celle à qui je dois le  
meilleur de moi-même.  
Ce couronnement n'aurait peut-être jamais vu le jour si tu n'avais été aussi  
présente et déterminée.  
Tu m'as autant soutenu dans mes moments de faiblesse que de gloire, tu m'as  
supporté lors de mes épisodes de vulnérabilité répondant à ton devoir de maman  
tendre, attentionnée et infatigable pendant ces longues années.  
Ensemble, nous avons vaincu tous les obstacles qui jalonnaient ce parcours et tu  
as toujours su être mon refuge.  
Puisse Dieu m'aider pour te rendre un peu soit-il de ce que tu m'as donné. Puisse  
Dieu te garder longtemps auprès de nous.  
Maman tu peux t'en réjouir, ce doctorat est aussi le tien. Je t'aime Maman.*

***À mon cher grand frère Ayoub,***

*Nul mot ne saurait exprimer ma gratitude et mes profonds sentiments fraternels  
pour toi. Tu m'as comblé par ton soutien inconditionnel et ta générosité depuis ma  
naissance.  
Tu es pour moi un exemple de droiture, de patience et de persévérance.  
Que Dieu t'accorde tes souhaits les plus profonds et longue vie.*

***À ma chère petite sœur Aya,***

*Au petit rayon de soleil de notre famille, à ma petite gâtée et ma confidente. Tu occupes une place particulière dans mon cœur. Je tiens à te remercier pour tous les moments de bonheur et de joie que j'ai vécu grâce à toi. Malgré ton jeune âge, tu as toujours été là pour moi quand il le fallait. A travers ce travail, je te souhaite un futur brillant.*

***À la mémoire de mes grands-parents, Boutkhourst Ali et Naass  
Mohammed,***

*Le destin ne nous a pas laissé la chance de jouir de ce moment ensemble et de vous exprimer tout mon respect mais je vous porte dans mon cœur. Puisse Dieu tout puissant vous accorde sa clémence, sa miséricorde et vous accueille dans son saint paradis.*

***À mes grands-mères, Oulahyane Fatima « Ibba Toto » et Benyada***

***Halima :***

*Merci pour votre amour inconditionnel et pour votre grande affection. Que Dieu vous donne une longue et joyeuse vie.*

***A mes chers amis :***

*A ceux qui m'ont accompagné pendant mon enfance et mon adolescence, à ceux avec qui j'ai vécu ces 7 ans de mon parcours en médecine et à tous ceux que j'ai croisés et avec qui j'ai passé des moments dans ma vie. Je tiens à remercier chacun de vous pour tout ce que nous avons partagé et vécu ensemble. Merci au destin qui nous a croisé le chemin. Je vous aime.*

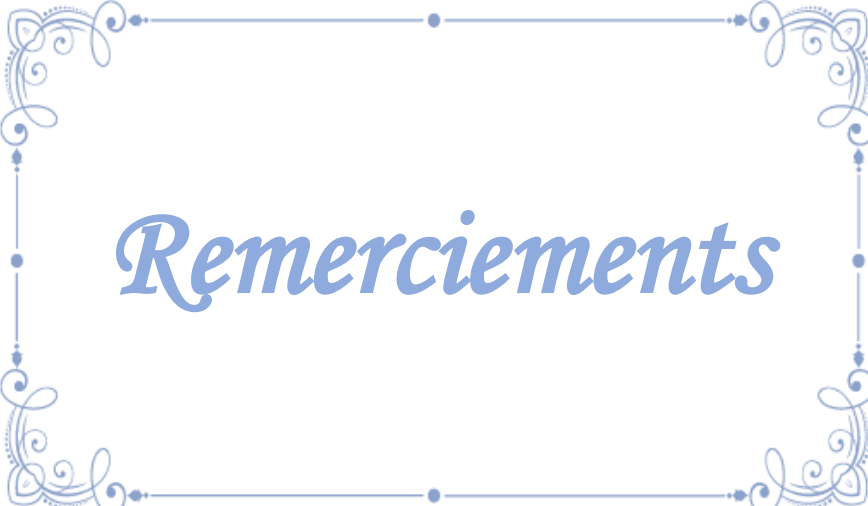
***À ma grande famille,***

*Je vous remercie pour votre soutien et votre affection. J'espère que vous trouverez dans ce modeste travail, l'expression de ma grande reconnaissance et de mon amour.*

*Je vous souhaite santé, bonheur et réussite.*

*A mes chères tantes et oncles, mes chères cousines et cousins  
et à toute la famille Boutkhourst et Naass:*

*En témoignage de l'amour et l'affection que vous portez pour moi, je vous dédie  
ce travail et je vous souhaite bonheur et prospérité.*



*Remerciements*

*A notre maitre, Président de thèse, Monsieur le professeur Jamal-Eddine BOURKADI, Chef de service de Pneumologie-phitisiologie à l'Hôpital Moulay Youssef-Sale.*

*Nous sommes très honorés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider ce jury malgré vos multiples occupations.*

*Votre gentillesse extrême, vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre compréhension à l'égard des étudiants, nous inspirent une grande admiration et un profond respect.*

*Que ce travail soit un témoignage de notre profonde gratitude.*

*A notre directeur de thèse, Madame le professeur Mouna SOUALHI, Professeur de Pneumologie- phitisiologie à l'Hôpital Moulay Youssef-Salé*

*Nous tenons à vous remercier très vivement pour la confiance que vous nous avez témoignée en acceptant la direction scientifique de ce travail.*

*Que vous soyez assurés de notre attachement et de notre profonde gratitude pour les moyens que vous nous avez fournis pour pouvoir voler de nos propres ailes.*

*Sous votre direction, nous avons pu bénéficier tout au long de ce travail, de vos compétences, de votre rigueur intellectuelle et scientifique, de votre dynamisme, de votre ouverture d'esprit ainsi que des suggestions de qualité que vous nous avez faites*

*Veillez croire à l'expression de notre grande admiration et notre profond respect.*

*A notre maitre, Juge de thèse, Madame le professeur Rachida Zahraoui,  
Professeur de Pneumologie- phtisiologie à l'Hôpital Moulay Youssef-Salé*

*Nous vous prions de bien vouloir accepter l'expression de notre profond respect  
pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre thèse.*

*Nous apprécions en vous aussi bien la compétence pratique que la simplicité et la  
sympathie. Veuillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre profonde  
reconnaissance.*

*A notre maitre, Juge de thèse, Madame le professeur Hanane ELOUAZZANI,  
Professeur de Pneumologie- phtisiologie à l'Hôpital militaire d'instruction  
Mohammed V - Rabat.*

*Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant de  
siéger parmi ce jury.*

*Nous apprécions en vous le professeur modeste et calme ainsi que vos éminentes  
qualités humaines, de courtoisie et de sympathie.*

*Nous vous prions, cher maître, de bien vouloir trouver ici l'expression de notre  
grand respect et de nos vifs remerciements.*

## **Liste des abréviations :**

- ACT : Test de contrôle de l'asthme.
- CSI : corticostéroïde inhalé.
- DP : Dermatophagoides pteronyssinus.
- DF : Dermatophagoides farinae.
- FENO : Fraction expirée de monoxyde d'azote.
- GINA: Global Initiative for Asthma.
- IL : Interleukine.
- IMC : Indice de masse corporel.
- IgE : Immunoglobuline E.
- PNE : Polynucléaires éosinophiles.
- RGO : Reflux gastro-œsophagien.
- VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde.

## **Liste des figures :**

Figure 1 : Prévalence de l'asthme sévère chez les adultes. (GINA 2022).....	5
Figure 2 : La réaction allergique dans l'asthme sévère. ....	8
Figure 3 : Structure tridimensionnelle de l'Omalizumab.....	12
Figure 4 : Site de liaison de l'Omalizumab sur les IgE libres.....	12
Figure 5 : Principaux mécanismes d'action de l'Omalizumab. ....	14
Figure 6 : Posologie de l'Omalizumab selon le poids et le taux initial d'IgE.....	15
Figure 7 : Algorithme de prise en charge de l'asthme sévère .....	21

## **Liste des tableaux :**

Tableau 1 Effets secondaires de l'Omalizumab .....	18
Tableau 2 : Répartition des patients selon la moyenne d'âge de début de l'asthme. ....	34
Tableau 3 : Score ACT des patients avant le début du traitement. ....	37
Tableau 4 : Le nombre d'exacerbations par année avant traitement. ....	38
Tableau 5 : Complications de la corticothérapie systémique des patients avec asthme sévère.....	39
Tableau 6 : VEMS des patients avant traitement. ....	40
Tableau 7 Taux d'éosinophilie sanguine chez les patients .....	41
Tableau 8 : Dosage initial du taux d'IgE totales chez les patients.....	42
Tableau 9 Réduction du taux d'exacerbations sur différentes études .....	49

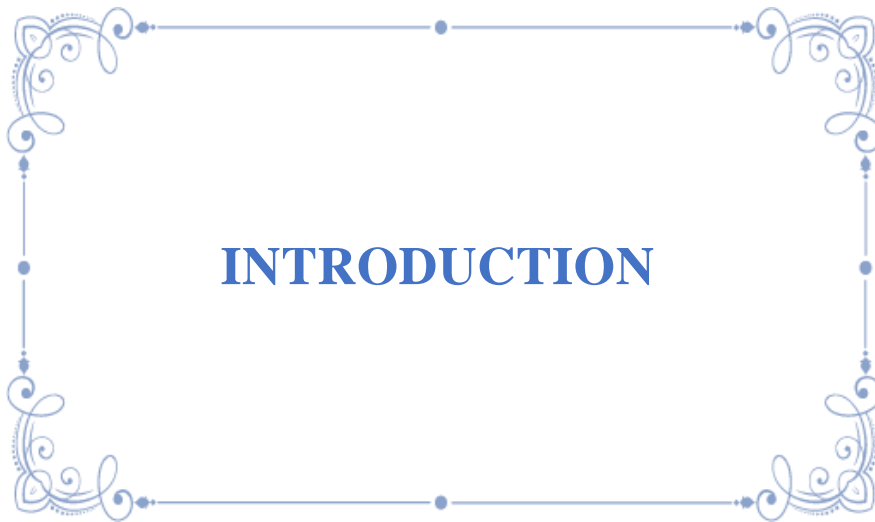
## **Liste des graphes :**

Graphe 1 Répartition des patients selon l'âge.....	32
Graphe 2 Répartition des patients selon le sexe.....	33
Graphe 3 Répartition des patients selon la couverture sociale.....	34
Graphe 4 Répartition des patients selon l'âge de début de l'asthme. ....	35
Graphe 5 Répartition des comorbidités chez les patients.....	36
Graphe 6 IMC des patients.....	36
Graphe 7 Nombre de comorbidités chez les patients. ....	37
Graphe 8 Traitement de fond utilisé par les patients.....	39
Graphe 9 Sensibilité des patients aux pneumallergènes.....	41
Graphe 10 Évolution de l'ACT chez les patients.....	43
Graphe 11 Évolution du nombre d'exacerbations chez les patients. ....	44
Graphe 12 Évolution du VEMS chez les patients. ....	45
Graphe 13 Nombre de cas des effets indésirables chez les patients.....	46

## Table des matières

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>RAPPEL THEORIQUE</b> .....	3
<b>I. Terminologie :</b> .....	4
<b>II. Physiopathologie de l’asthme sévère allergique :</b> .....	6
<b>III. Biomarqueurs de l'asthme sévère allergique :</b> .....	8
<b>IV. Biothérapie Anti-IgE : Omalizumab :</b> .....	11
<b>V. Conduite à tenir pour le diagnostic de l’asthme sévère allergique :</b> .....	20
<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....	22
<b>1. But de l’étude :</b> .....	23
<b>2. Type d'étude :</b> .....	23
<b>3. Population étudiée :</b> .....	23
<b>i. Critères d'inclusion :</b> .....	23
<b>ii. Critères d'exclusion :</b> .....	24
<b>4. Recueil des données :</b> .....	24
<b>5. Analyse statistique des données :</b> .....	30
<b>6. Considérations éthiques :</b> .....	30
<b>RESULTATS</b> .....	31
<b>1. Données socio-épidémiologiques :</b> .....	32
<b>i. L’Age :</b> .....	32
<b>ii. Le sexe :</b> .....	33
<b>iii. La couverture sociale :</b> .....	34
<b>iv. L’âge de début de l’asthme :</b> .....	34
<b>2. Comorbidités :</b> .....	35

<b>3. Données cliniques, fonctionnelles et biologiques :</b> .....	37
<b>i. Test de Contrôle de l'Asthme (ACT) :</b> .....	37
<b>ii. Nombre d'exacerbations :</b> .....	38
<b>iii. Traitement de fond :</b> .....	38
<b>iv. Effets secondaires de la corticothérapie orale :</b> .....	39
<b>v. Spirométrie :</b> .....	40
<b>i. Sensibilisation à un pneumallergène per annuel :</b> .....	40
<b>ii. Taux des éosinophiles sanguins :</b> .....	41
<b>iii. Dosage des IgE totales :</b> .....	42
<b>4. Évolution sous traitement :</b> .....	42
<b>i. Évolution clinique :</b> .....	42
<b>ii. Évolution fonctionnelle :</b> .....	44
<b>iii. Tolérance face à l'Omalizumab :</b> .....	45
DISCUSSION .....	47
CONCLUSION .....	52
RESUMES .....	54
BIBLIOGRAPHIE .....	58



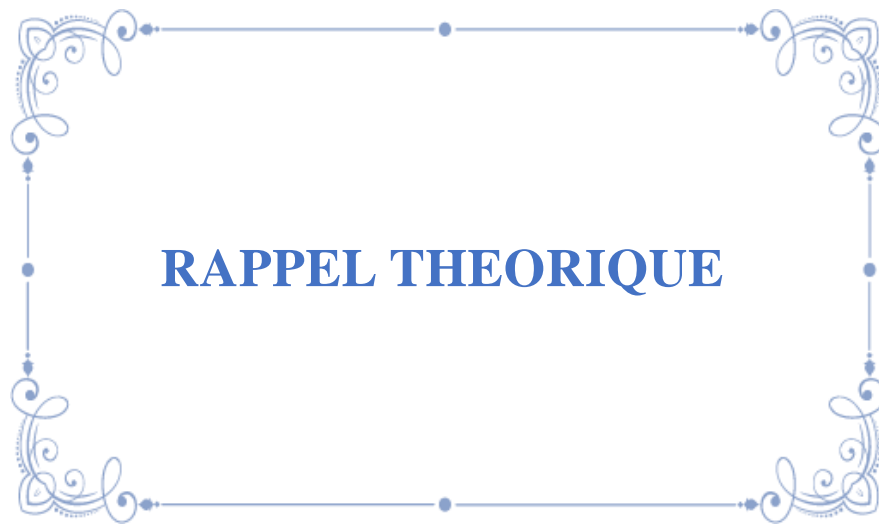
Avec plus de 300 millions de patients dans le monde (1), la pathologie asthmatique compte parmi les maladies respiratoires les plus fréquentes. Malgré de très nombreuses avancées dans sa prise en charge un pourcentage de ces asthmes reste encore insuffisamment contrôlé.

La prise en charge de ces patients est longtemps restée cantonnée aux seuls traitements inhalés à forte posologie et aux corticoïdes oraux, en cures courtes multiples ou au long cours à posologie minimale efficace. Cette stratégie par corticoïde oral est responsable de plusieurs effets secondaires. Par ailleurs, le développement de nouveaux axes thérapeutiques, faisant appel aux biothérapies, a permis d'ouvrir de nouveaux horizons thérapeutiques, avec des molécules efficaces permettant de mieux contrôler les patients avec asthme sévère, tout en réduisant la dépendance et le recours aux corticoïdes oraux.

La biothérapie, également connue sous le nom de thérapie biologique, est une approche thérapeutique relativement nouvelle dans l'asthme sévère, elle a été introduite depuis 2003 aux États-Unis. Elle implique l'utilisation de molécules génétiquement modifiées pour cibler des composants spécifiques du système immunitaire qui sont impliqués dans le développement et la progression de l'asthme. Ces thérapies ciblées sont conçues pour moduler la réponse immunitaire, réduire l'inflammation des voies respiratoires et, finalement, améliorer le contrôle de l'asthme sévère allergique.

Cependant, la biothérapie n'est pas sans limite, notamment son coût élevé et ses effets secondaires potentiels. D'où l'intérêt de création de centres spécialisés dans l'asthme sévère allergique, où l'indication et le choix de ces biothérapies sont pris à la suite d'une décision collégiale.

L'objectif de notre travail est de rapporter une série de cas de patients ayant un asthme sévère allergique traités par l'une de ces biothérapies : l'Omalizumab qui a été mis en marché au Maroc depuis 2021, et d'évaluer l'efficacité de celui-ci dans le contrôle de l'asthme.



## **I. Terminologie :**

### **1. Asthme non contrôlé :**

L'asthme est considéré comme "non contrôlé" si le patient présente un ou les deux des éléments suivants :(2)

- Un mauvais contrôle des symptômes qui se manifeste par la fréquence des symptômes, l'utilisation de médicaments de soulagement, une limitation de l'activité physique et le réveil nocturne dû à l'asthme.
- La fréquence des exacerbations ( $\geq 2$ /an) nécessitant des corticostéroïdes oraux, ou la sévérité des exacerbations ( $\geq 1$ /an) entraînant une hospitalisation.

### **2. Asthme difficile à traiter :**

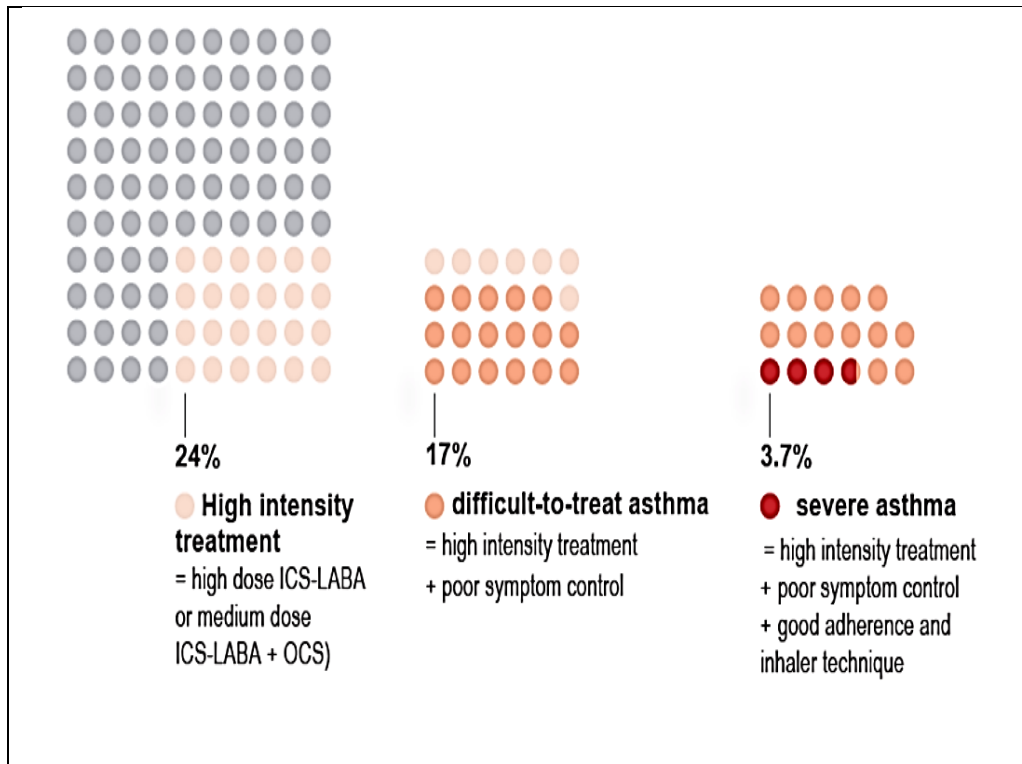
L'asthme difficile à traiter est un asthme non contrôlé malgré le traitement par palier 4 ou 5 de GINA, ou qui nécessite un traitement de cette même intensité pour le maintien du contrôle des symptômes et la réduction du risque des exacerbations (2) Sa prévalence est de 17%. (3)(Figure1)

### **3. Asthme sévère :**

L'asthme est dit « sévère » lorsqu'il nécessite un traitement à dose élevée de corticostéroïdes inhalés, associé à un autre traitement de fond pour prévenir la perte de contrôle (crises d'asthme, réveils nocturnes...) ou lorsqu'il reste non contrôlé malgré ces traitements. Il correspond à la forme la plus grave de l'asthme.(4)Sa prévalence est de 3.7%. (Figure 1)

Les phénotypes de l'asthme sévère sont répartis en :

- Phénotype T2 Inflammatoire qui comprend l'asthme sévère allergique et l'asthme sévère éosinophilique non allergique.
- Phénotype non T2 Inflammatoire, c'est un asthme sévère non allergique non éosinophilique.



**Figure 1 : Prévalence de l'asthme sévère chez les adultes. (GINA 2022)**

#### **4. Biothérapies :**

Les biothérapies sont des molécules produites à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant. Ce sont des structures complexes et hétérogènes avec des poids moléculaires élevés (par opposition aux médicaments conventionnels issus de la chimie). (5)

En pratique on peut distinguer deux familles :

- Les protéines thérapeutiques : facteurs de croissance cellulaires, hormones, cytokines, facteurs plasmatiques, enzymes, etc...(5)
- Les anticorps monoclonaux thérapeutiques : anticorps qui proviennent d'un clone cellulaire et qui reconnaissent de façon spécifique une cible unique. Ces traitements, déjà largement développés dans la prise en charge de certaines pathologies inflammatoires chroniques en rhumatologie, gastro-entérologie ou dermatologie. Et depuis une dizaine d'année, ces anticorps ont fait leur entrée dans le traitement de

l'asthme sévère avec des anti-IgE (Omalizumab), anti-IL5 (Mepolizumab, Reslizumab), anti IL5R (Benralizumab), anti-IL4/IL13 (Dupilumab) et les anti-TSLP (Tezepelumab). L'Omalizumab est la seule biothérapie disponible au Maroc depuis 2021 pour le traitement de l'asthme sévère allergique.

## **II. Physiopathologie de l'asthme sévère allergique :**

Dans l'asthme sévère, la réaction allergique survient en réponse aux aéroallergènes, allergènes aéroportés, qui entrent en contact avec la muqueuse des voies aériennes. Les aéroallergènes les plus fréquemment impliqués sont les acariens, moisissures et phanères d'animaux à fourrure.

La réaction allergique se déroule en deux phases :

- Une phase de sensibilisation lors d'un premier contact qui mène à la production d'IgE spécifiques de ces allergènes.
- Une phase effectrice lors d'un contact ultérieur qui comprend une réaction immédiate caractérisée par une dégranulation mastocytaire et une réaction retardée caractérisée par une infiltration cellulaire principalement éosinophilique des voies aériennes.

Chez tous les sujets, qu'ils soient allergiques ou non, les aéroallergènes sont captés au niveau des voies aériennes par des cellules dendritiques (cellules présentatrices d'antigènes présentes dans la muqueuse des voies aériennes qui ont pour rôle de présenter les éléments du milieu extérieur au système immunitaire).

Chez les sujets génétiquement prédisposés à développer une inflammation T2, l'exposition aux aéroallergènes induit une sécrétion élevée d'alarmines (cytokines donnant un signal de danger) de type T2 (IL-25, IL-33, TSLP) par les cellules épithéliales bronchiques. Sous l'effet de ces alarmines, les cellules dendritiques porteuses de l'aéroallergène mûrissent vers un profil de type 2, c'est-à-dire susceptible d'induire une polarisation T2 des lymphocytes auxquels elles présenteront l'allergène. Les cellules dendritiques migrent dans les ganglions lymphatiques et présentent l'aéroallergène aux lymphocytes T naïfs spécifiques de cet aéroallergène dont elles induisent la polarisation en lymphocytes Th2 c'est-à-dire producteurs des cytokines IL-4, IL-5 et IL-13. Les lymphocytes Th2 activent les lymphocytes B spécifiques de l'aéroallergène et

induisent la production d'IgE spécifiques de l'aéroallergène (sensibilisation). Les IgE spécifiques se fixent sur les mastocytes présents dans la muqueuse des voies aériennes via un récepteur de haute affinité pour les IgE.

Lors d'une nouvelle exposition à l'aéroallergène, celui-ci se fixe directement sur les IgE spécifiques, entraînant la dégranulation des mastocytes qui libère de nombreux médiateurs inflammatoires (histamine, leucotriènes, prostaglandine D2...). Ceci est responsable des symptômes de l'asthme. Les médiateurs libérés par les mastocytes et aussi par les lymphocytes Th2 effecteurs qui migrent du ganglion lymphatique dans les voies aériennes induisent le recrutement de cellules inflammatoires, notamment d'éosinophiles et basophiles, via la production de chimiokines.

Au final, les voies aériennes sont le siège d'une inflammation comportant :

- Des mastocytes portant des IgE spécifiques de l'aéroallergène fixés sur leurs récepteurs de haute affinité pour les IgE ;
- Des éosinophiles, présents en grande quantité, qui libèrent des protéines basiques capables de léser l'épithélium bronchique avec production du NO (6);
- Des lymphocytes Th2 effecteurs qui sécrètent les cytokines IL-4, IL-5, IL-9 et IL-13, qui orchestrent le recrutement des cellules inflammatoires et stimulent la production de mucus. (7,8)



a) Les tests cutanés :

Les allergènes testés sont les allergènes per annuel (DP, DF, Blomia, alternaria, chiens, chats ....).

Un résultat positif doit être interprété en fonction de la concordance avec les symptômes lors d'une exposition.

b) Dosage des IgE spécifiques aux pneumallergènes :

La présence de ces IgE spécifiques avec signes cliniques concordants d'allergie confirme le diagnostic d'allergie.

c) Le taux sanguin des IgE totales :

Le dosage des IgE totales ne présente d'intérêt que lorsqu'on envisage un traitement par anti-IgE ou qu'on suspecte un autre diagnostic associé à l'asthme sévère, tel que l'aspergillose broncho-pulmonaires allergique ou une vascularite.

Le taux d'IgE totale peut varier chez le même patient au fil de plusieurs dosages successifs, et également varier d'un patient à l'autre en fonction de différents facteurs tels que l'âge, la sévérité de la maladie, les traitements administrés et le niveau de contrôle des symptômes de l'asthme.(9,10)

## **2. L'éosinophilie :**

### **i. Sanguine :**

Chez les patients asthmatiques, on observe une augmentation du taux de polynucléaires éosinophiles circulants, ce qui est lié à un mauvais contrôle des symptômes et à un risque accru d'exacerbations.(11)

La valeur seuil de 300 ou 400 cellules/ml est couramment utilisée dans les essais cliniques évaluant les biothérapies. Ces seuils correspondent à des valeurs normales, mais permettent également de définir la population de patients répondeurs.(12,13)

L'éosinophilie sanguine peut varier de plus de 40 % au cours des 24 heures. Elle est notamment modifiée par la cortisolémie sanguine. L'éosinophilie est d'autant plus élevée que le cortisol

plasmatique est bas. Idéalement, elle devrait donc être mesurée à la même heure chez un patient pour que la cinétique de cette mesure puisse être interprétable.(14–16)

## **ii. L'expectoration induite :**

La méthode de référence pour établir le caractère éosinophilique de l'inflammation est l'expectoration induite, cependant, elle est malheureusement peu utilisée dans la pratique clinique courante.

Pour déterminer le caractère éosinophilique de l'inflammation, on se base sur un pourcentage d'éosinophiles supérieur à 2 ou 3 % du nombre total de cellules comptées dans l'expectoration induite. Cette condition est observée chez environ la moitié des patients asthmatiques.(17,18)

Chez les patients atteints d'asthme sévère, il y a une corrélation entre l'éosinophilie dans l'expectoration induite et le taux d'éosinophiles dans le sang, surtout lorsque ce dernier dépasse 0,3, voire  $0,4 \times \text{G/L}$ . Toutefois, il est important de noter que les résultats peuvent parfois être contradictoires.

## **1. Le monoxyde d'azote expiré :**

La mesure de la concentration de NO exhalé (FENO) peut être effectuée rapidement et sans douleur grâce à une méthode électrochimique non invasive. Cette technique est maintenant bien standardisée. (19)

Il est important de noter que la valeur de la FENO varie en fonction du débit expiratoire et qu'elle doit être mesurée avec un débit de 50 ml/s. Chez une personne en bonne santé, la valeur normale de la FENO se situe entre 10 et 20 ppb. (20,21)

Chez les personnes atteintes d'asthme, la FENO50 est considérablement plus élevée que chez les personnes en bonne santé. Toutefois, il est important de noter que la mesure de la FENO50 peut être affectée par plusieurs facteurs tels que l'âge, le poids, le sexe, la consommation de tabac ainsi que le statut atopique du patient. (19)

Il est intéressant de noter que lorsque la FENO50 est supérieure à 50 ppb, Cela peut indiquer une inflammation bronchique éosinophilique significative. Dans ce cas, il y a une probabilité plus élevée que la corticothérapie inhalée quotidienne puisse atténuer les symptômes d'asthme chez le patient.(22)

## **IV. Biothérapie Anti-IgE : Omalizumab :**

### **1. Aspects historiques :**

En 2003, l'Omalizumab a été approuvé par la FDA pour le traitement des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus souffrant d'asthme sévère allergique.(23)

L'Agence Européenne des médicaments (EMA) a approuvé l'utilisation de l'Omalizumab en 2005 pour traiter l'asthme sévère allergique chez les patients âgés de 12 ans ou plus, chez qui les symptômes sont mal contrôlés, malgré l'utilisation de doses élevées de corticostéroïdes inhalés et de bronchodilatateurs à longue durée d'action  $\beta_2$  agonistes, et dont le VEMS est inférieur à 80 %. En 2009, cette autorisation a été étendue aux enfants âgés de 6 à moins de 12 ans, en tant que traitement d'appoint chez les patients souffrant d'asthme allergique persistant sévère.(24)

Outre les États-Unis et l'Europe, l'Omalizumab est autorisé pour le traitement des patients souffrant d'asthme allergique modéré à sévère dans un grand nombre d'autres pays, dont l'Australie, le Canada et le Brésil.

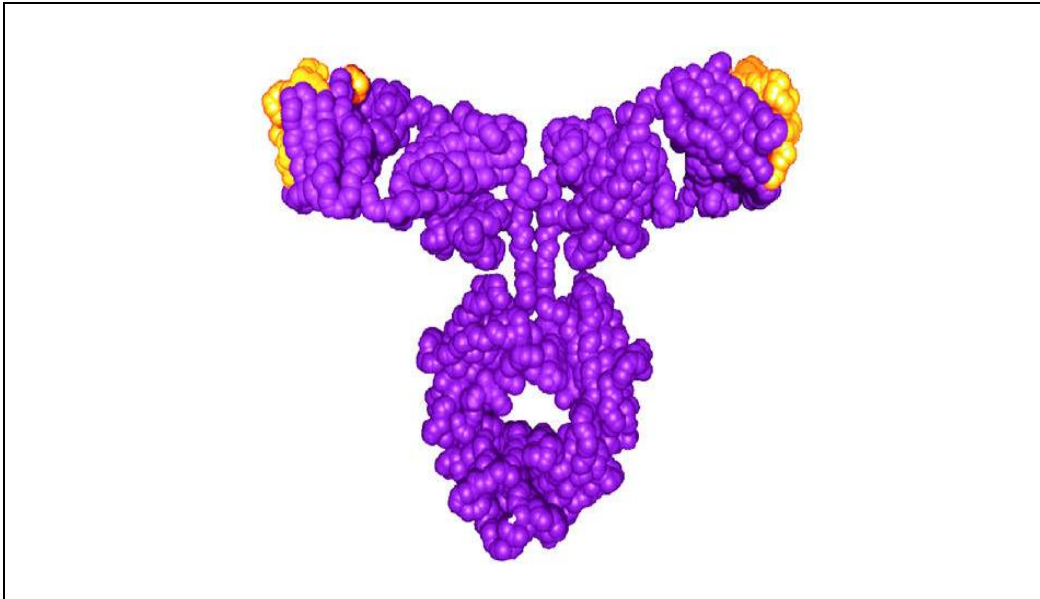
Depuis 2021, l'Omalizumab a été introduit sur le marché Marocain pour le traitement de l'asthme sévère allergique.

### **2. Aspects moléculaires :**

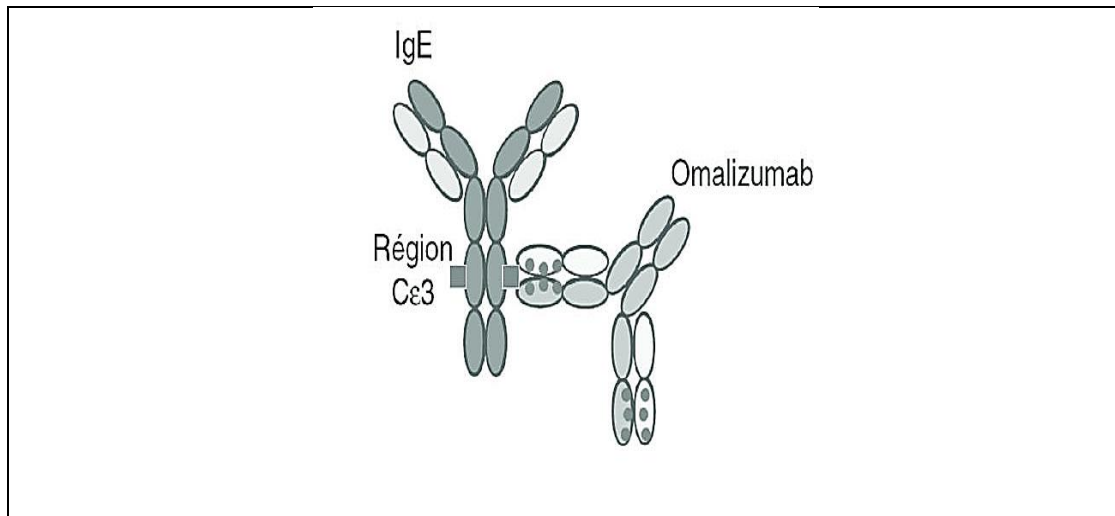
L'application clinique des produits anti-IgE a été conceptualisée il y a plus de 15 ans. Depuis, plusieurs essais ont été menés pour démontrer leur innocuité dans le traitement de diverses pathologies allergiques.(25–27)

L'idée d'une utilisation chez l'homme est née du développement d'un anticorps monoclonal murin appelé MAE11, qui bloque l'interaction des IgE avec les basophiles ou les mastocytes sans provoquer de réticulation ni de dégranulation. Plusieurs tentatives ont été faites pour humaniser cet anticorps, et la 25<sup>ème</sup> édition de ces expériences a abouti à un produit similaire à celui de MAE11.(28) Cet anticorps monoclonal humanisé recombinant est connu sous le nom de rhuMAb-E25 et sous d'autres noms, notamment Omalizumab et Xolair™.

Il est composé à 95 % d'IgG1 humaines et à 5 % d'IgG murines(29), ce qui réduit le potentiel d'immunogénicité.(30)



**Figure 3 : Structure tridimensionnelle de l'Omalizumab.**



**Figure 4 : Site de liaison de l'Omalizumab sur les IgE libres.**

### **3. Pharmacocinétique :**

L'Omalizumab a une longue demi-vie (19 à 22 jours), en partie due à la lenteur de l'élimination par le système réticulo-endothélial hépatique conférée par la partie IgG1.(31) .

L'efficacité de l'Omalizumab ne semble pas différer selon qu'il est administré par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse, les deux voies entraînent une diminution spectaculaire des taux d'IgE.(32)

Après une dose unique par voie sous-cutanée chez l'adulte ou l'adolescent asthmatique, l'Omalizumab est absorbé lentement sur plusieurs jours, avec des concentrations sériques maximales atteintes en moyenne après sept à huit jours.(33)

### **4. Mécanisme d'action :**

L'Omalizumab est un médicament qui bloque les IgE sériques libres, limitant ainsi leur capacité à se fixer sur les récepteurs FcRI à la surface des mastocytes et des basophiles. En bloquant cette interaction entre les IgE et les cellules effectrices, l'Omalizumab réduit la réponse inflammatoire spécifique déclenchée par l'allergène, ce qui peut aider à réduire les symptômes allergiques chez les patients allergiques. (34)

Chez l'homme, il a été démontré que le traitement par Omalizumab entraîne une diminution significative du taux d'IgE sériques libres. (35)

En se fixant sur le récepteur FcRI à la surface des mastocytes et des basophiles, les IgE contribuent à stabiliser ce récepteur à la membrane cellulaire. Cependant, lorsqu'un patient est traité avec l'Omalizumab, les IgE sériques libres sont bloquées, ce qui peut entraîner une diminution de l'expression du récepteur FcRI à la surface des mastocytes et des basophiles circulants. (36,37)

Effectivement, cette réduction peut entraîner une diminution de la libération de médiateurs inflammatoires induite par des stimuli allergéniques. (38,39)

Des études ont montré que le traitement par Omalizumab chez les enfants atteints d'asthme allergique était associé à une diminution du nombre de basophiles circulants.(40)

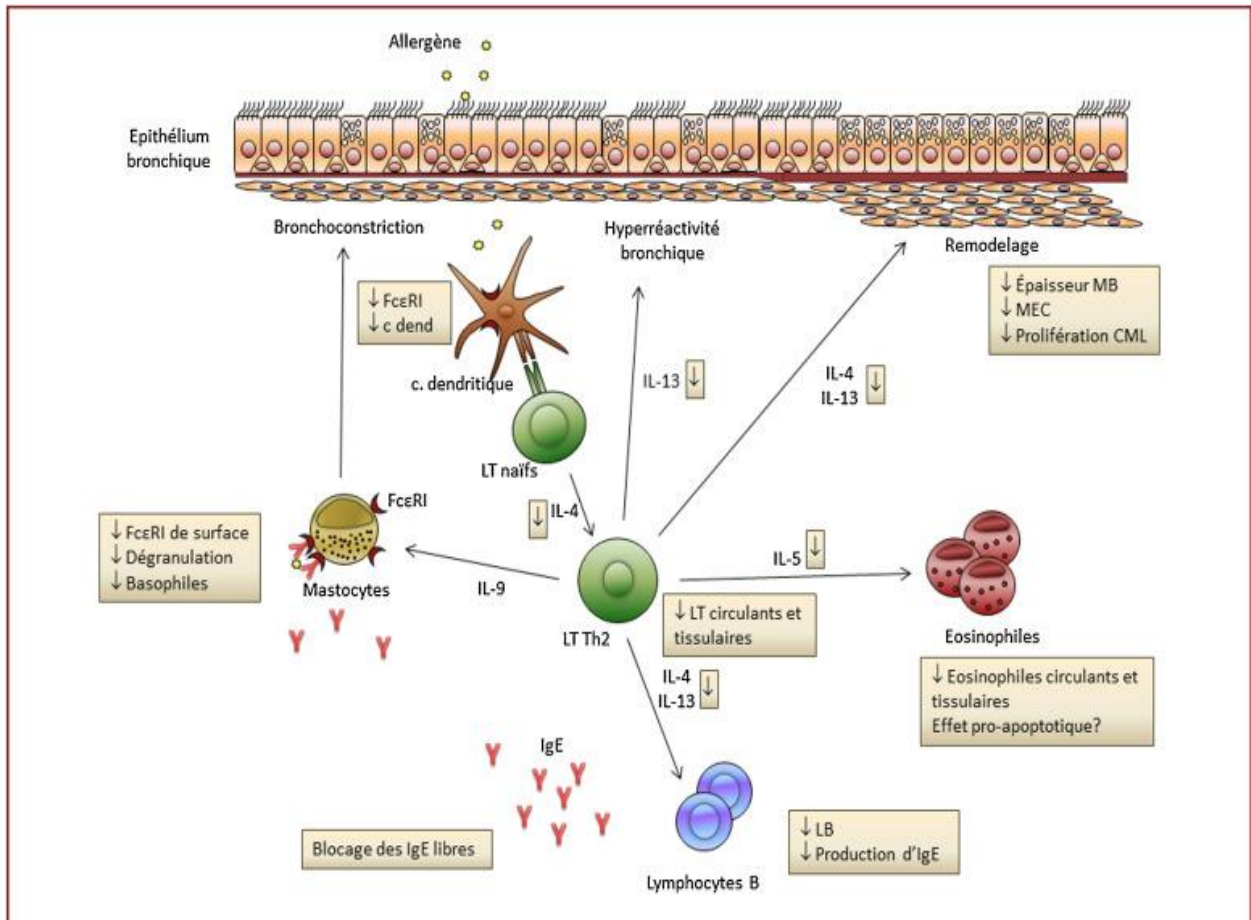


Figure 5 : Principaux mécanismes d'action de l'Omalizumab.

## 5. Posologie de l'Omalizumab :

L'Omalizumab est présenté sous forme de poudre et solvant pour solution injectable.

La dose et la fréquence d'administration de l'Omalizumab sont déterminées au début du traitement en fonction du taux initial d'IgE totales et du poids du patient à l'aide d'un tableau (figure 7).(41)

Taux initial d'IgE (U/ml)	Poids corporel (kg)									
	≤20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	225	300
>200-300	150	150	225	300	300	225	225	225	300	375
>300-400	225	225	300	225	225	225	300	300	NE PAS ADMINISTRER	
>400-500	225	300	225	225	225	300	375	375		
>500-600	300	300	225	300	300	375	NE PAS ADMINISTRER			
>600-700	300	225	225	300	375					

■ Administration par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines (mg/dose)
 ■ Administration par injection sous-cutanée toutes les 2 semaines (mg/dose)

**Figure 6 : Posologie de l'Omalizumab selon le poids et le taux initial d'IgE**

En cas d'une interruption de traitement de moins d'un an, la dose à administrer est la même prescrite initialement (sur la base du taux d'IgE sériques mesuré lors de la détermination de la dose initiale). Si l'interruption dépasse un an ou plus, il est nécessaire d'effectuer un nouveau dosage du taux d'IgE sériques totales pour déterminer la dose à administrer.

## 6. Mode d'administration

L'administration est réservée uniquement à la voie sous-cutanée. Elles seront faites dans la région deltoïde du bras. Mais en cas d'impossibilité, elles pourront être réalisées dans la cuisse.

## 7. Efficacité :

L'étude INNOVATE (INvestigationN of Omalizumab in seVere Asthma TrEatment) a évalué l'efficacité de l'Omalizumab pendant 28 semaines de traitement chez 419 patients souffrant d'asthme sévère allergique. Les résultats de l'étude ont montré une réduction significative des exacerbations chez ces patients ainsi qu'une amélioration de la fonction respiratoire et du contrôle de l'asthme.(42)

Plusieurs études d'observation ont fait état d'une expérience "réelle" de l'Omalizumab dans le traitement de patients souffrant d'asthme sévère allergique en France (43), en Allemagne (44), en Belgique (45) , au Royaume-Uni (46), en Italie (47) , dans les centres du sud-est de la Méditerranée (48) et en Espagne (49) . L'étude la plus importante (49) a rapporté l'efficacité, la tolérance et les critères d'entrée des IgE dans le traitement par Omalizumab de 266 patients souffrant d'asthme sévère allergique. Le principal critère d'efficacité des exacerbations, le score ACT et l'évaluation globale de l'efficacité du traitement se sont tous améliorés à 4 mois et à 2 ans. Le traitement par l'Omalizumab a été interrompu chez une minorité de patients en raison d'un manque d'efficacité. L'étude fournit des données sur une période de suivi plus longue (plus de 2 ans) que les études d'observation précédentes.

Dans l'ensemble, les résultats de ces études suggèrent que l'Omalizumab est un traitement efficace pour les patients souffrant d'asthme sévère allergique et que les résultats en termes d'efficacité dans la vie réelle sont similaires à ceux rapportés dans les essais cliniques.

## **8. Évaluation de l'efficacité du traitement :**

Il est recommandé d'évaluer l'efficacité du traitement après une période minimale de quatre à six mois.(50)

Après 4 mois de traitement à l'Omalizumab, trois scénarios sont possibles :

- Le premier scénario se produit lorsque la réponse du patient est incomplète : il faut dans ce cas prolonger la durée du traitement de 6 à 12 mois puis réévaluer. Cette approche permet de donner au traitement plus de temps pour agir et obtenir une réponse plus précise.
- Dans le deuxième scénario, le patient présente une très bonne réponse au traitement, et le traitement doit être poursuivi avec une réévaluation régulière tous les 3 à 6 mois.
- Enfin, pour le troisième scénario, le patient présente une aggravation sous traitement, l'Omalizumab doit être arrêté et un changement vers une autre biothérapie est envisagée si le patient est éligible à celle-ci.(51)

## **9. Tolérance face à l'Omalizumab :**

Dans les essais cliniques, les adolescents et les adultes souffrant d'asthme allergique ont généralement bien toléré l'Omalizumab. Les effets secondaires constatés pendant une période allant jusqu'à 52 semaines étaient principalement légers à modérés et ont été observés à une fréquence similaire chez les patients traités avec un placebo.(52–54)

Selon des essais cliniques contrôlés, les effets indésirables les plus couramment rapportés étaient les réactions au point d'injection (45 %), les infections virales (23 %), les infections des voies respiratoires supérieures (20 %), la sinusite (16 %), les maux de tête (15 %) et la pharyngite (11 %).(55)

Les réactions les plus fréquentes au site d'injection de l'Omalizumab sous-cutané sont les ecchymoses, les rougeurs et les démangeaisons. Dans la plupart des cas, ces réactions surviennent dans l'heure qui suit l'administration du médicament et leur fréquence diminue généralement avec la poursuite de l'utilisation de l'Omalizumab. (65)

**Tableau 1 Effets secondaires de l’Omalizumab**

<b>Infections et infestations</b>	
Peu fréquent	Pharyngite
Rare	Infestation parasitaire
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Fréquence indéterminée	Thrombopénie idiopathique sévère
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Rare	Réaction anaphylactique, autres réactions allergiques graves, apparition d’anticorps bloquants de l’activité thérapeutique
Fréquence indéterminée	Maladie sérique, pouvant comprendre fièvre et lymphadénopathie
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent	Maux de tête*
Peu fréquent	Syncope, paresthésies, somnolence, étourdissements
<b>Affections vasculaires</b>	
Peu fréquent	Hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Peu fréquent	Bronchospasme allergique, toux
Rare	Œdème du larynx
Fréquence indéterminée	Vascularite granulomateuse d’hypersensibilité (exemple syndrome de Churg-Strauss)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Fréquent	Douleurs abdominales hautes**
Peu fréquent	Signes et symptômes dyspeptiques, diarrhées, nausées
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Peu fréquent	Photosensibilité, urticaire, éruption cutanée, prurit
Rare	Angioedèmes
Fréquence indéterminée	Alopécie
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Fréquence indéterminée	Arthralgie, myalgie, gonflement des articulations
<b>Troubles généraux et anomalies au site d’administration</b>	
Très fréquent	Fièvre**
Fréquent	Réactions au point d’injection telles que gonflement, érythème, douleur, prurit
Peu fréquent	Syndrome pseudo-grippal, gonflement au niveau des bras, prise de poids, fatigue

\* : Très fréquent chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans

\*\* : Chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans

## **10.Critères d'éligibilité au traitement :**

Selon GINA, afin qu'un patient asthmatique sévère soit éligible au traitement par Omalizumab, il faut qu'il présente les critères suivants :(56)

- La sensibilisation à un pneumallergène per annuel par test cutané ou par dosage d'IgE spécifique ;
- Le poids et le taux des IgE totales dans la fourchette du dosage du traitement ;
- La survenue d'exacerbations durant l'année précédente.

## **11.La prédiction de la réponse au traitement :**

Il existe plusieurs facteurs qui permettent la possibilité de prédiction de la réponse de l'asthme sévère allergique au traitement anti-IgE.(56)

Et ces facteurs sont :

- Une éosinophilie sanguine  $\geq 260/\mu\text{l}$  ;
- $\text{FeNo} \geq 20\text{ppb}$  ;
- Des symptômes provoqués par les allergènes ;
- L'asthme infantile.

## **12.Durée du traitement :**

Après qu'un patient ait été identifié comme répondant positivement à l'Omalizumab, le traitement est généralement continué pour plusieurs années. Il reste inconnu si l'interruption du traitement est possible ou si une prolongation est nécessaire. Toutefois, diminuer la dose chez les patients ayant répondu favorablement à 16 semaines, après 6 mois de traitement, entraîne une réapparition des symptômes.(57)

Il s'agit d'un traitement à long terme, administré par voie sous-cutanée toutes les 2 ou 4 semaines en fonction du poids corporel et du taux d'IgE de base.(58)

## **V. Conduite à tenir pour le diagnostic de l'asthme sévère allergique :**

Avant de parler d'asthme sévère allergique, il faut suivre une conduite à tenir diagnostic qui peut être schématiquement scindée en 6 étapes :

- 1) Il est recommandé de réévaluer le diagnostic d'asthme et d'écarter les autres diagnostics possibles tels que la broncho-pneumopathie chronique obstructive, les dilatations des bronches et les bronchiolites, qui peuvent présenter des symptômes similaires à ceux de l'asthme. Il est important de mener une enquête approfondie en fonction des antécédents du patient afin d'éviter de poser un diagnostic erroné d'asthme. (5,59)
- 2) Il est important de vérifier s'il existe des facteurs modifiables qui pourraient contribuer à un mauvais contrôle de l'asthme. Les obstacles les plus évidents incluent les difficultés d'utilisation des inhalateurs et l'observance du traitement de fond. Cependant, il est également important de prendre en compte les comorbidités fréquentes telles que les affections ORL, l'obésité, le reflux gastro-œsophagien, le syndrome d'apnées obstructives du sommeil, ainsi que l'environnement domestique ou professionnel défavorable (tabagisme, exposition à des irritants, à la poussière, etc.). (2,4)
- 3) Il est recommandé d'optimiser autant que possible la prise en charge de l'asthme. Cela peut être accompli en fournissant au patient un programme d'éducation thérapeutique, en traitant les comorbidités et les facteurs environnementaux et en augmentant le niveau thérapeutique des traitements inhalés si cela est encore possible. (2,4)
- 4) Il faut que le patient soit réévalué après 3 à 6 mois afin de confirmer le diagnostic d'asthme sévère en cas de non-contrôle persistant ou de perte de contrôle rapide lors d'une tentative de diminution du niveau de traitement. Un suivi régulier est donc nécessaire pour assurer l'observance du traitement et une prise en charge optimale des comorbidités. (2,4)
- 5) Pour le phénotypage de l'asthme sévère, il est important de différencier les asthmes ayant une inflammation de type T2 de ceux qui n'en ont pas. En prenant en compte les biomarqueurs de l'inflammation T2 et en demandant les examens nécessaires.(60)

6) Il est recommandé de discuter de manière collégiale l'indication d'une biothérapie et de son choix, en particulier en présence d'un phénotype T2, compte tenu des molécules actuellement disponibles. (2,4)

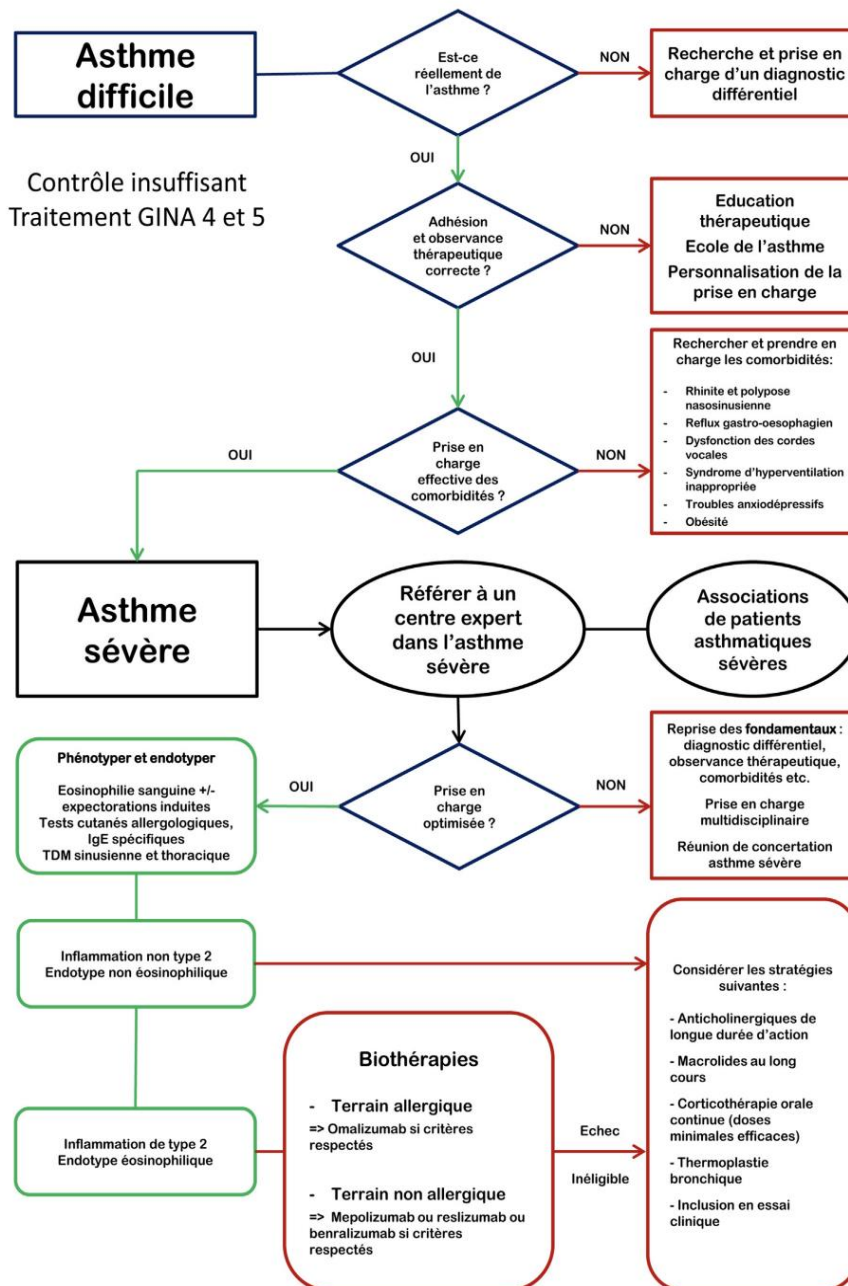


Figure 7 : Algorithme de prise en charge de l'asthme sévère.(61)



## **MATERIEL ET METHODES**

## **1. But de l'étude :**

Évaluer la prise en charge de l'asthme sévère allergique sous Omalizumab au Centre de référence de l'asthme sévère à l'hôpital Moulay Youssef.

## **2. Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude prospective menée sur des patients ayant un asthme sévère allergique et qui sont mis sous Omalizumab, au sein du Centre spécialisé de l'asthme sévère à l'Hôpital Moulay Youssef de Salé, étalée sur une période de 12 mois, allant du mois d'Octobre 2021 jusqu' au mois d'Octobre 2022.

## **3. Population étudiée :**

### **i. Critères d'inclusion :**

Nous avons inclus dans cette étude les patients avec asthme sévère allergique selon la définition GINA, et qui sont éligibles au traitement anti IgE avec un test cutané positif et/ou IgE spécifique positif à un allergène per annuel.

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan exhaustif : exploration respiratoire fonctionnelle avec test de réversibilité, d'une tomodensitométrie thoracique, NFS et autres bilans biologiques selon l'orientation (ANCA...).

Le bilan à la recherche de complications de la corticothérapie au long cours: ostéodensitométrie, glycémie à jeun, cortisolemie de 8h....

Le dosage des IgE total pour calculer la dose du traitement.

## **ii. Critères d'exclusion :**

Ce sont les diagnostics différentiels de l'asthme sévère allergique.

- Asthme non contrôlé dû à une non observance au traitement, une mauvaise technique ou à des comorbidités non traitées ;
- Granulomatose éosinophilique avec polyangéite ;
- Bronchiolites constrictives ;
- Aspergillose broncho-pulmonaire allergique ;
- Pneumopathies d'hypersensibilité ;
- Maladie associée aux IgG4.

## **4. Recueil des données :**

Les données initiales ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients lors de l'inclusion selon une fiche d'exploitation (voir la page suivante).

# Fiche d'exploitation

## MEDECIN DEMANDEUR

Pneumologue :	
Établissement Hospitalier ou Cabinet :	

## PATIENT

Nom, prénom :	
Âge :	
Sexe :	<input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/> Femme
Téléphone :	
Type de PEC :	<input type="checkbox"/> RAMED <input type="checkbox"/> CNOPS <input type="checkbox"/> CNSS <input type="checkbox"/> Assurance <input type="checkbox"/> Payant
Profession :	
Atopie familiale :	

## ANTECEDENTS :

<b><u>Atopie personnelle</u></b>	<p>Antécédents ORL :</p> <p> <input type="checkbox"/> Rhinite    <input type="checkbox"/> Sinusite      <input type="checkbox"/> polypose nasale  <input type="checkbox"/> Chirurgie des sinus    <input type="checkbox"/> Dysfonction des cordes vocales         </p> <p>Symptômes actuels :</p> <p>Allergies alimentaires :</p> <p> <input type="checkbox"/> oui      <input type="checkbox"/> non         </p> <p>Aliments en cause :</p> <p>Allergies médicamenteuses :</p> <p> <input type="checkbox"/> oui      <input type="checkbox"/> non         </p> <p>Molécules en cause :</p>
----------------------------------	---

	<p>Exposition domestique</p> <p><input type="checkbox"/> Animaux</p> <p><input type="checkbox"/> Habitat</p> <p><input type="checkbox"/> Autre</p>
<p><b>Comorbidités</b></p>	<p>RGO :</p> <p><input type="checkbox"/> Oui    <input type="checkbox"/> non</p> <p>Anxiété dépression :</p> <p><input type="checkbox"/> Oui    <input type="checkbox"/> non</p> <p>HTA :</p> <p><input type="checkbox"/> Oui    <input type="checkbox"/> non</p> <p>SAOS :</p> <p><input type="checkbox"/> Oui    <input type="checkbox"/> non</p> <p>Urticaire :</p> <p><input type="checkbox"/> Oui    <input type="checkbox"/> non</p> <p>Tabac :</p> <p><input type="checkbox"/> Jamais    <input type="checkbox"/> Sevré    <input type="checkbox"/> Actuel</p> <p>Nombre de paquet / année :</p>

## HISTOIRE DE LA MALADIE

<b>Histoire de la maladie asthmatique</b>	Age au début de la maladie :
	Nombre d'hospitalisations pour asthme :
	Nombre d'hospitalisations pendant les 12 mois précédents :
	Antécédents d'hospitalisations en réanimation :
	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
	Nombre de consultation en urgence pour asthme dans les 12 mois précédents :
	Nbre d'exacerbation dans les 12 mois précédents :
	Prise de corticostéroïdes orale :
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Dose par cure :	
Nombre de cure par année :	
<b>Symptômes asthmatiques actuels</b>	ACT : /25
	Nombre de traitement à la demande dans les 7 derniers jours :
	État inter critique :
	<input type="checkbox"/> Pas de symptômes <input type="checkbox"/> Toux <input type="checkbox"/> Sifflements
	<input type="checkbox"/> Dyspnée à l'effort
Retentissement de l'asthme sur les activités physiques quotidiennes :	
<input type="checkbox"/> Aucun <input type="checkbox"/> Occasionnel <input type="checkbox"/> Important	
Facteur déclenchant des crises :	
<b>Traitements antiasthmatiques antérieurs :</b>	Molécules :
	Posologie :
	Durée :
	Observance :
<b>Autres traitements :</b>	



<b>Imagerie thoracique</b>	Radiographie thoracique :
	Date de l'examen (jj/mm/aaaa) :
	Scanner thoracique demandé :
	Date de l'examen (jj/mm/aaaa) :
<b>Profession et exposition professionnelle</b>	

Date de traitement de Xolair :

<b>Poids :</b>	<b>Posologie :</b>
----------------	--------------------

Evolution sous traitement par mois :

Clinique	ACT	Nombre d'exacerbations	Utilisation de bronchodilatateurs	Utilisation de CO	Effets secondaires
Mois 0					
Mois 1					
Mois 2					
Mois 3					
Mois 4					
Mois 5					
Mois 6					
Mois 7					
Mois 8					
Mois 9					
Mois 10					
Mois 11					
Mois 12					

Fonctionnelle	VEMS	Pa O <sub>2</sub>
Mois 0		
Mois 1		
Mois 2		
Mois 3		
Mois 4		
Mois 5		
Mois 6		
Mois 7		
Mois 8		
Mois 9		
Mois 10		
Mois 11		
Mois 12		

## **5. Analyse statistique des données :**

Nous avons réalisé un transfert des données vers un fichier EXCEL afin de pouvoir les exploiter et les analyser.

Les données sont analysées par le logiciel R. Les variables quantitatives et qualitatives ont été décrites par les pourcentages et les moyennes.

## **6. Considérations éthiques :**

Le consentement des patients, ainsi que l'anonymat ont été pris en compte conformément aux règles de l'éthique médicale.



**RESULTATS**

Durant la période de l'étude, nous avons colligé 18 patients adressés au centre de référence d'asthme qui présentaient un asthme difficile à traiter.

Leur prise en charge suivait les recommandations du GINA, pour le diagnostic et le phénotypage de l'asthme sévère.

L'asthme sévère était retenu chez 11 patients, parmi eux 9 avec asthme sévère allergique (dont un qui a quitté le programme) et 2 avec un asthme sévère éosinophilique non allergique.

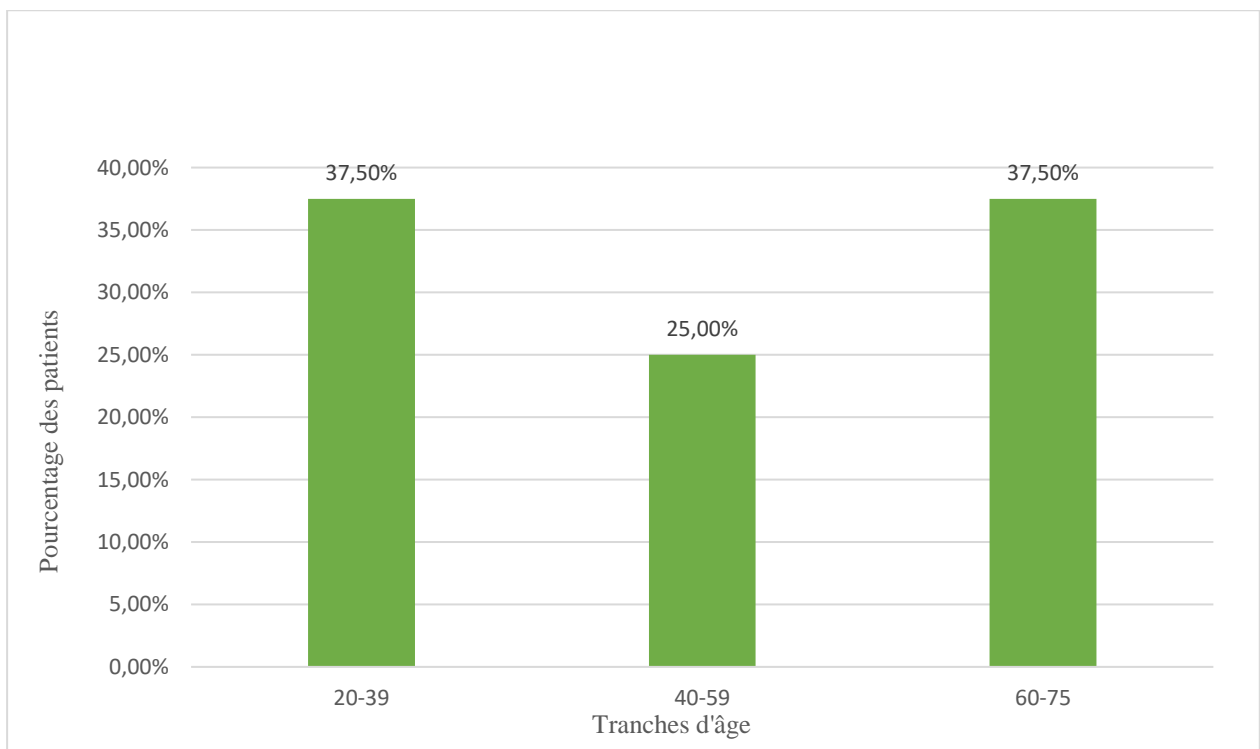
Tous ces patients ont été présentés au staff de concertation de l'asthme sévère pour discussion sur l'éligibilité au traitement par la biothérapie anti IgE (l'Omalizumab).

Parmi les 7 patients exclus, on avait 2 cas de GEPA, 2 cas de bronchiolite obstructive, 1 cas d'ABPA, 1 cas de PHS et 1 cas de maladies associées aux IgG4.

## 1. Données socio-épidémiologiques :

### i. L'Age :

L'âge moyen des patients était de 50 ans, avec des extrêmes allant de 23 ans à 73 ans.

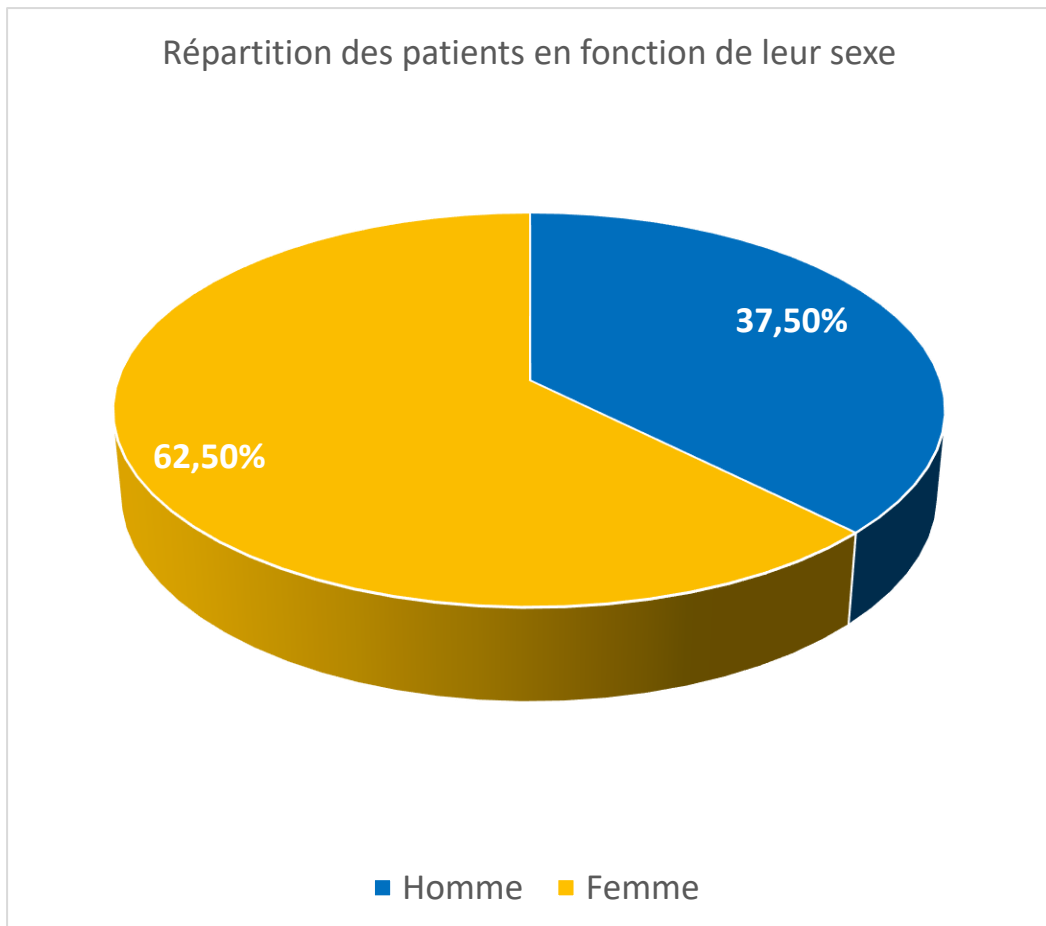


**Graphe 1 Répartition des patients selon l'âge.**

**ii. Le sexe :**

Concernant le sexe des patients de cette étude, nous avons constaté une prédominance féminine avec 5 femmes (soit 62.5%) et 3 hommes (soit 37.5%).

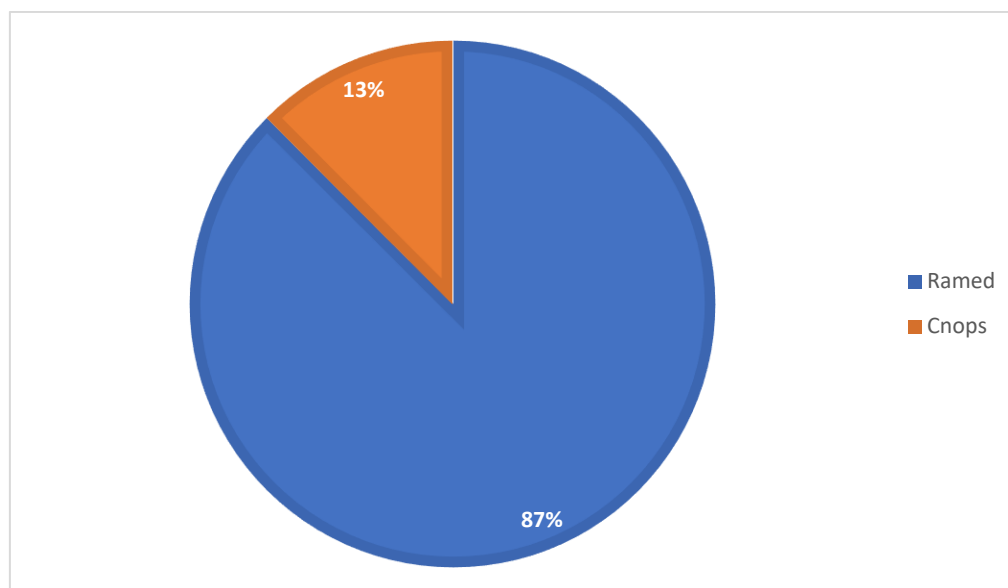
Le sexe ratio est  $H/F = 0.6$ .



**Graphe 2 Répartition des patients selon le sexe.**

### iii. La couverture sociale :

Dans notre série de cas, 7 des patients bénéficiaient du Régime d'Assistance Médicale (Ramed), tandis qu'un seul patient disposait d'une couverture sociale CNOPS.



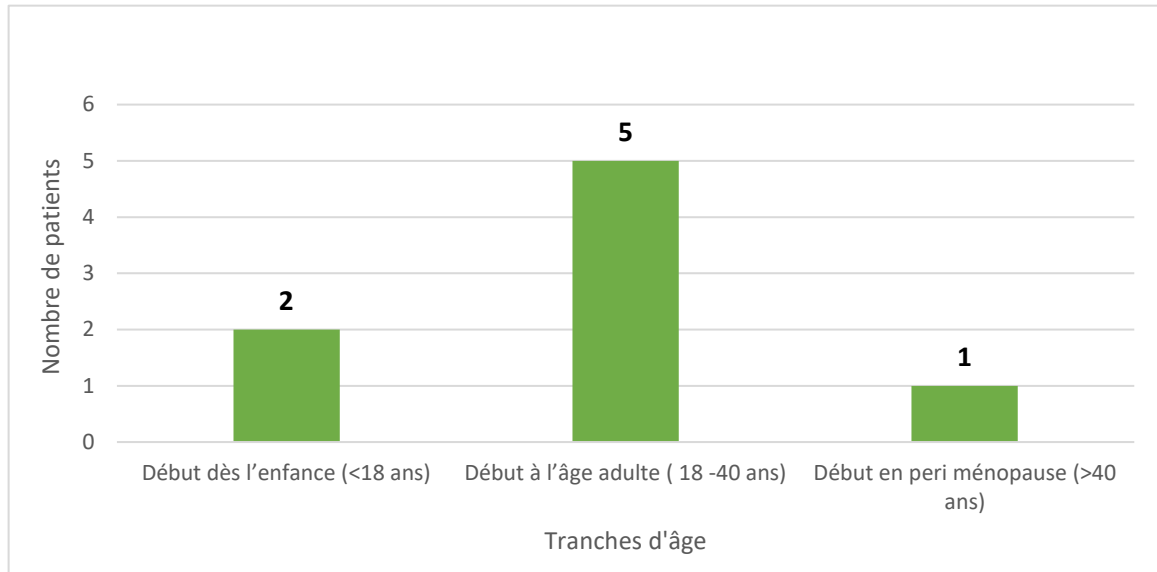
**Graphique 3 Répartition des patients selon la couverture sociale.**

### iv. L'âge de début de l'asthme :

Dans notre série, l'asthme a débuté dès l'enfance chez 2 patients, 5 patients entre 18 et 40 ans alors qu'un seul patient avait un asthme tardif installé après 40 ans.

**Tableau 2 : Répartition des patients selon la moyenne d'âge de début de l'asthme.**

	Nombre de patients	
	Moyenne d'âge de début (ans)	
<b>Début dans l'enfance (&lt;18 ans)</b>	2	10 ans
<b>Début à l'âge adulte (18 -40 ans)</b>	5	30,6 ans
<b>Début en péri ménopause (&gt;40 ans)</b>	1	43 ans



**Grphe 4 Répartition des patients selon l'âge de début de l'asthme.**

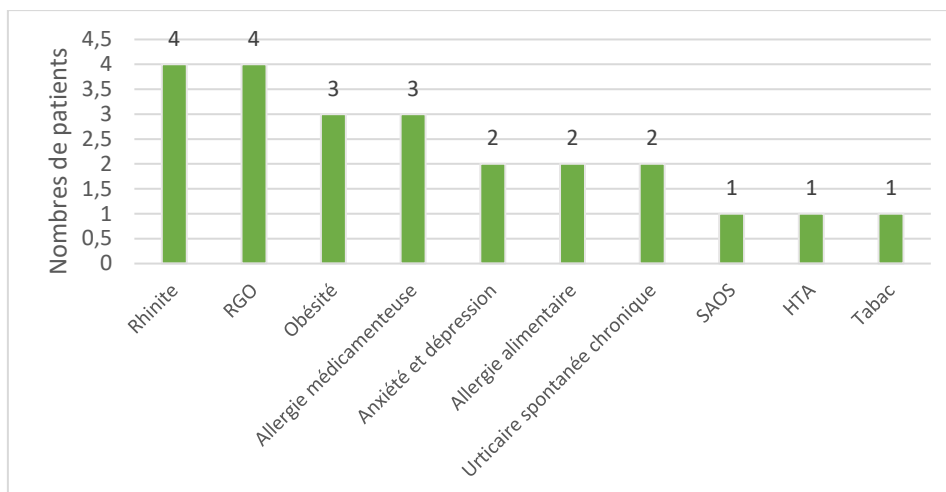
## **2. Comorbidités :**

Dans notre série, 9 comorbidités ont été prises en considération :

- L'atteinte ORL : rhinite sinusite ;
- Le reflux gastro-œsophagien ;
- L'obésité ;
- Les allergies médicamenteuses ;
- L'anxiété et la dépression ;
- L'urticaire spontanée chronique ;
- Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) ;
- L'hypertension artérielle ;
- Le Tabac.

Ces comorbidités dans notre série de cas étaient dominées par la rhinite (4 patients), le reflux gastro-œsophagien (4 patients) et l'obésité (3 patients).

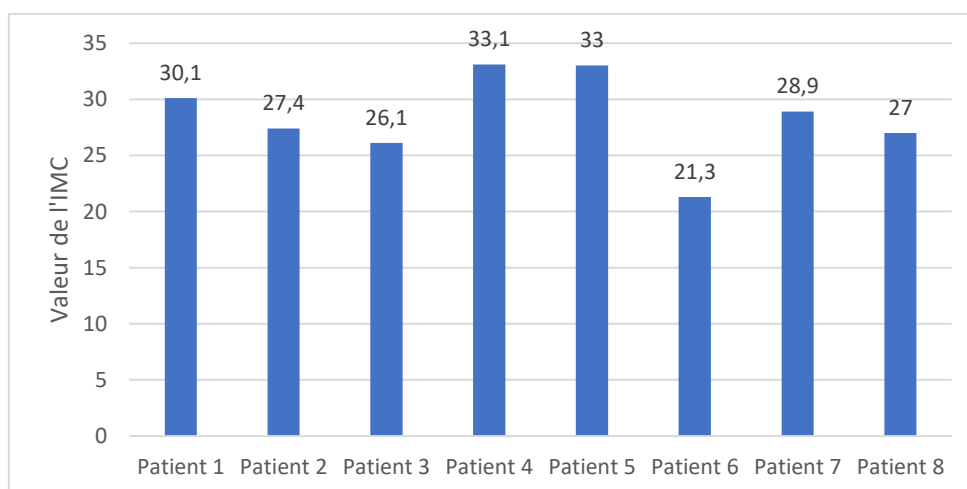
Ces comorbidités, se présentent comme suit chez les patients.



**Graphe 5 Répartition des comorbidités chez les patients.**

L'IMC des patients dans notre série de cas variaient entre 21,3 et 33,1 kg/m<sup>2</sup> avec une moyenne de 28,4.

Seul un patient avait une corpulence normale, alors que 4 patients étaient en surpoids et 3 avaient une obésité modérée.

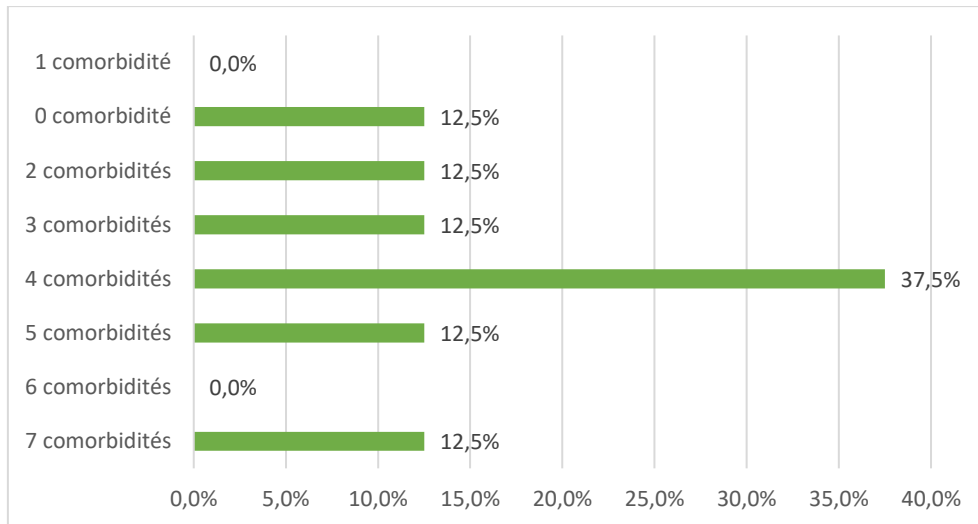


**Graphe 6 IMC des patients.**

**Nombre de comorbidités par patients :**

Concernant le nombre de comorbidités observées dans notre série, seul un patient n'avait aucune comorbidité alors que les autres avaient entre 2 et 7 comorbidités.

Un patient présentait 7 comorbidités associées.



**Graph 7 Nombre de comorbidités chez les patients.**

### **3. Données cliniques, fonctionnelles et biologiques :**

#### **i. Test de Contrôle de l'Asthme (ACT) :**

Dans notre série, tous nos patients avaient un asthme non contrôlé avec un ACT avant traitement à l'Omalizumab qui variait entre un minimum de 5 et un maximum de 10, avec une moyenne de 6.75/25.

**Tableau 3 : Score ACT des patients avant le début du traitement.**

<b>Patients</b>	<b>Test de Contrôle de l'Asthme (ACT)</b>
Cas 1	7/25
Cas 2	6/25
Cas 3	5/25
Cas 4	10/25
Cas 5	5/25
Cas 6	5/25
Cas 7	7/25
Cas 8	9/25

## ii. Nombre d'exacerbations :

Les patients avaient des exacerbations fréquentes, le nombre d'exacerbations par année variait entre un minimum de 1 fois par an et un maximum de 12/an, avec une moyenne de 5/an.

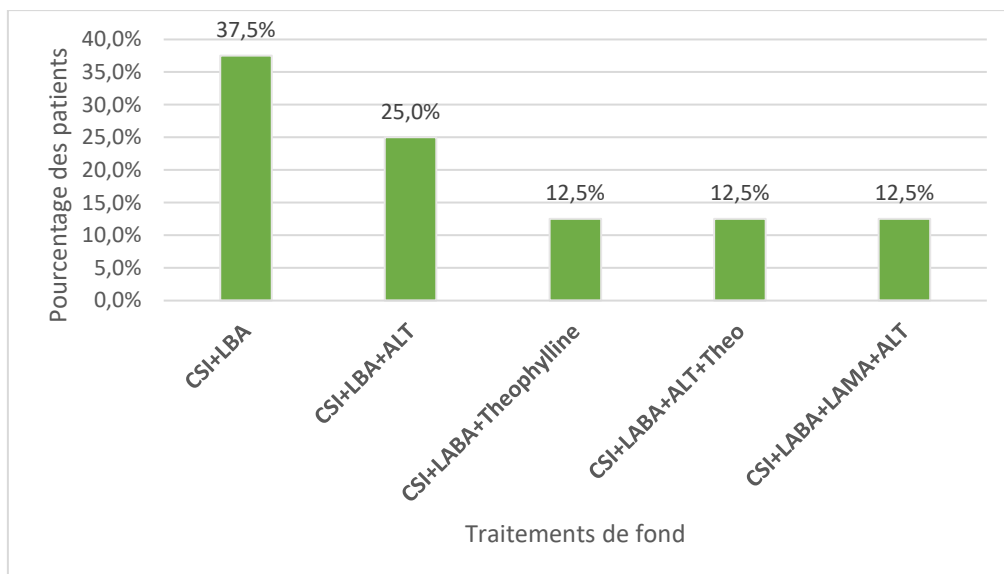
**Tableau 4 : Le nombre d'exacerbations par année avant traitement.**

Patients	Nombre d'exacerbation
Cas 1	4/12
Cas 2	12/12
Cas 3	12/12
Cas 4	2/12
Cas 5	1/12
Cas 6	6/12
Cas 7	2/12
Cas 8	2/12

## iii. Traitement de fond :

Dans notre série, trois des patients étaient sous association seule de corticothérapie inhalée à forte dose et un LABA, les autres avaient en plus de cette association :

- Un anti-leucotriène chez deux patients ;
- La Théophylline chez un patient ;
- La Théophylline et un anti-leucotriène chez un patient.
- Une LAMA et anti-leucotriène chez un patient ;



**Grphe 8 Traitement de fond utilisé par les patients.**

En plus de ces traitements, deux des patientes étaient corticodépendantes avec prise de corticothérapie orale de 60 mg quotidiennement chez une patiente, alors que l'autre patiente était sous 40 mg par jour.

**iv. Effets secondaires de la corticothérapie orale :**

Après un bilan systématique fait de prise de tension artérielle, de glycémie à jeun, d'ostéodensitométrie et de dosage de cortisolémie, les effets secondaires de la corticothérapie orale chez nos patients étaient dominés par l'ostéoporose dans 37 % , puis l'insuffisance surrénalienne dans 25 %.

**Tableau 5 : Complications de la corticothérapie systémique des patients avec asthme sévère.**

Effets secondaires de la corticothérapie	Nombre de patients
Ostéoporose	3
Insuffisance surrénalienne	2
Diabète	1
HTA	1

## v. Spirométrie :

Dans notre série, les patients avaient un trouble ventilatoire obstructif, il était réversible chez 7 patients et irréversible chez une patiente.

Le VEMS variait entre un minimum de 51% et un maximum de 78%, avec une moyenne de 65.75%.

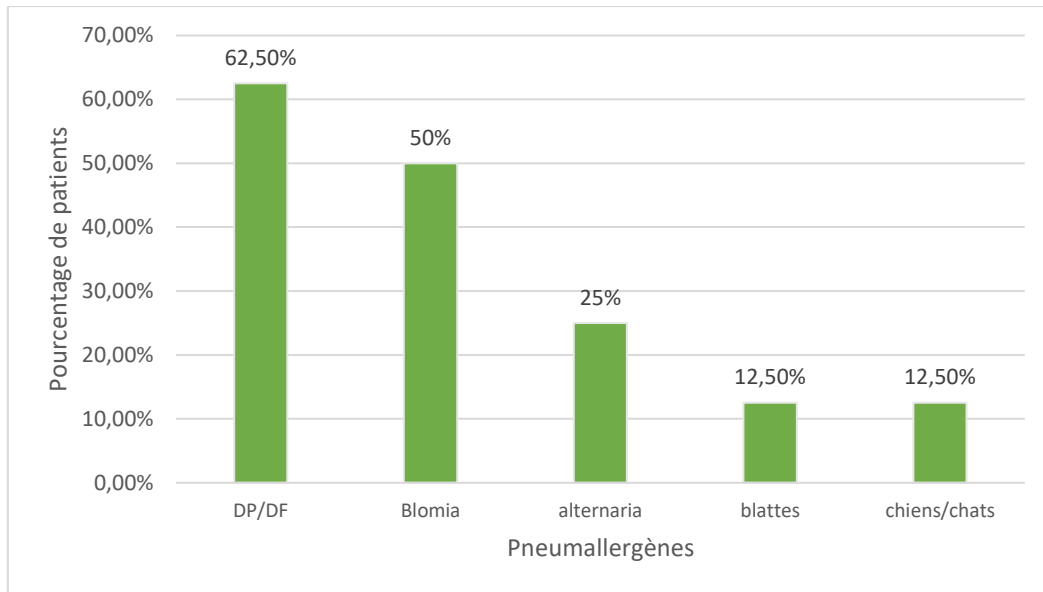
**Tableau 6 : VEMS des patients avant traitement.**

Patients	VEMS
Cas 1	78%
Cas 2	51%
Cas 3	78%
Cas 4	61%
Cas 5	48%
Cas 6	75%
Cas 7	60%
Cas 8	75%

## i. Sensibilisation à un pneumallergène per annuel :

Tous les patients ont bénéficié soit de tests cutanés quand ils étaient disponibles soit d'un dosage sanguin des IgE spécifiques aux pneumallergènes.

Les pneumallergènes les plus incriminés étaient les acariens chez 62.5% des patients, suivi par Blomia chez la moitié des patients, puis alternia chez 25% des patients, et enfin les blattes, chiens et chats chez 12.5% des patients.



**Graphe 9 Sensibilité des patients aux pneumallergènes.**

**ii. Taux des éosinophiles sanguins :**

Dans notre série, seulement 3 patients avaient un asthme sévère allergique éosinophilique avec une éosinophilie supérieure ou égale à 300.

**Tableau 7 Taux d'éosinophilie sanguine chez les patients**

Patients	Eosinophiles cellules/ml
Cas 1	158
Cas 2	210
Cas 3	0
Cas 4	370
Cas 5	683
Cas 6	300
Cas 7	76
Cas 8	245

### iii. Dosage des IgE totales :

Concernant notre série, le taux des IgE totales de départ variait entre un minimum de 165 KU/L et un maximum de 917 KU/L avec une moyenne de 506 KU/L.

**Tableau 8 : Dosage initial du taux d'IgE totales chez les patients.**

Patients	IgE totale
Cas 1	184 KU/L
Cas 2	636 KU/L
Cas 3	165 KU/L
Cas 4	917 KU/L
Cas 5	540 KU/L
Cas 6	210 KU/L
Cas 7	743 KU/L
Cas 8	650 KU/L

## 4. Évolution sous traitement :

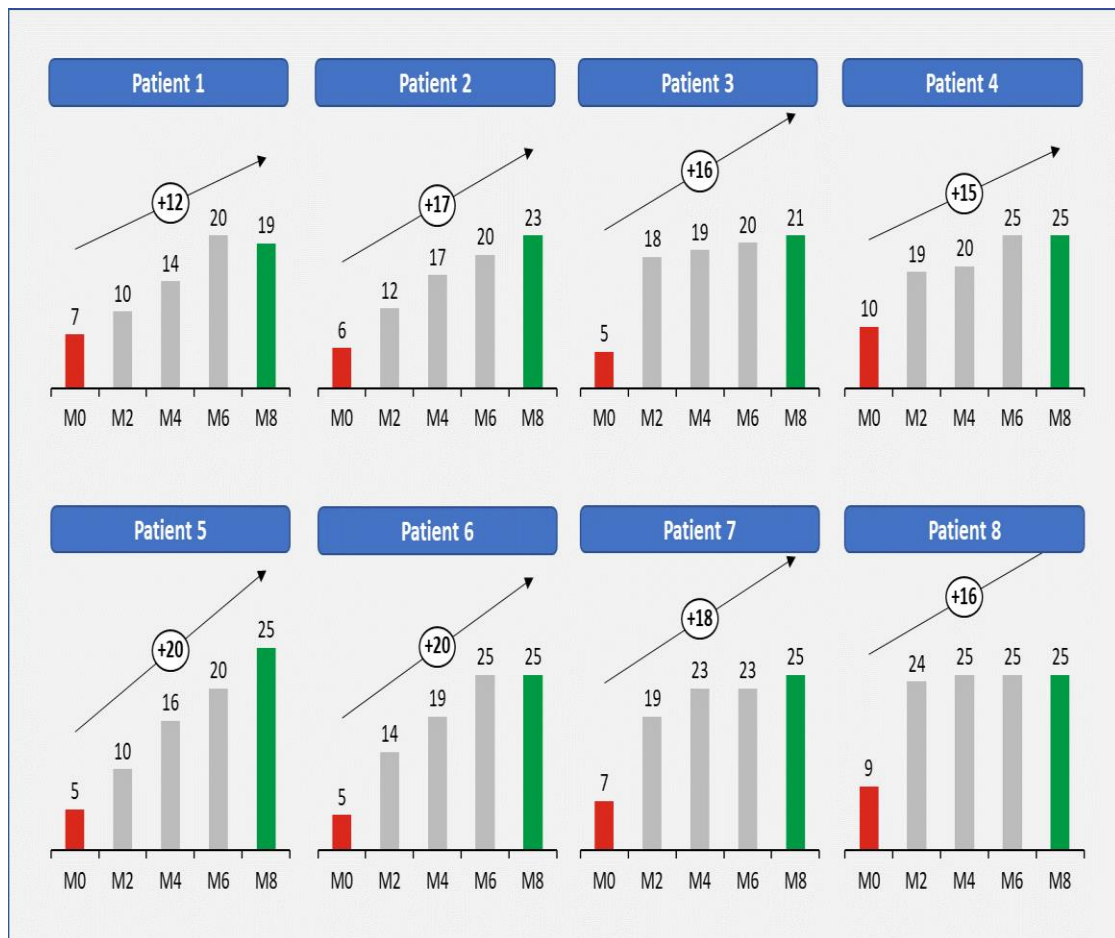
### i. Évolution clinique :

- L'ACT

Concernant notre série, on a noté une amélioration de l'ACT chez tous les patients après 8 mois de traitement.

Cette augmentation de l'ACT varie entre +12 chez un patient et +20 chez deux des patients.

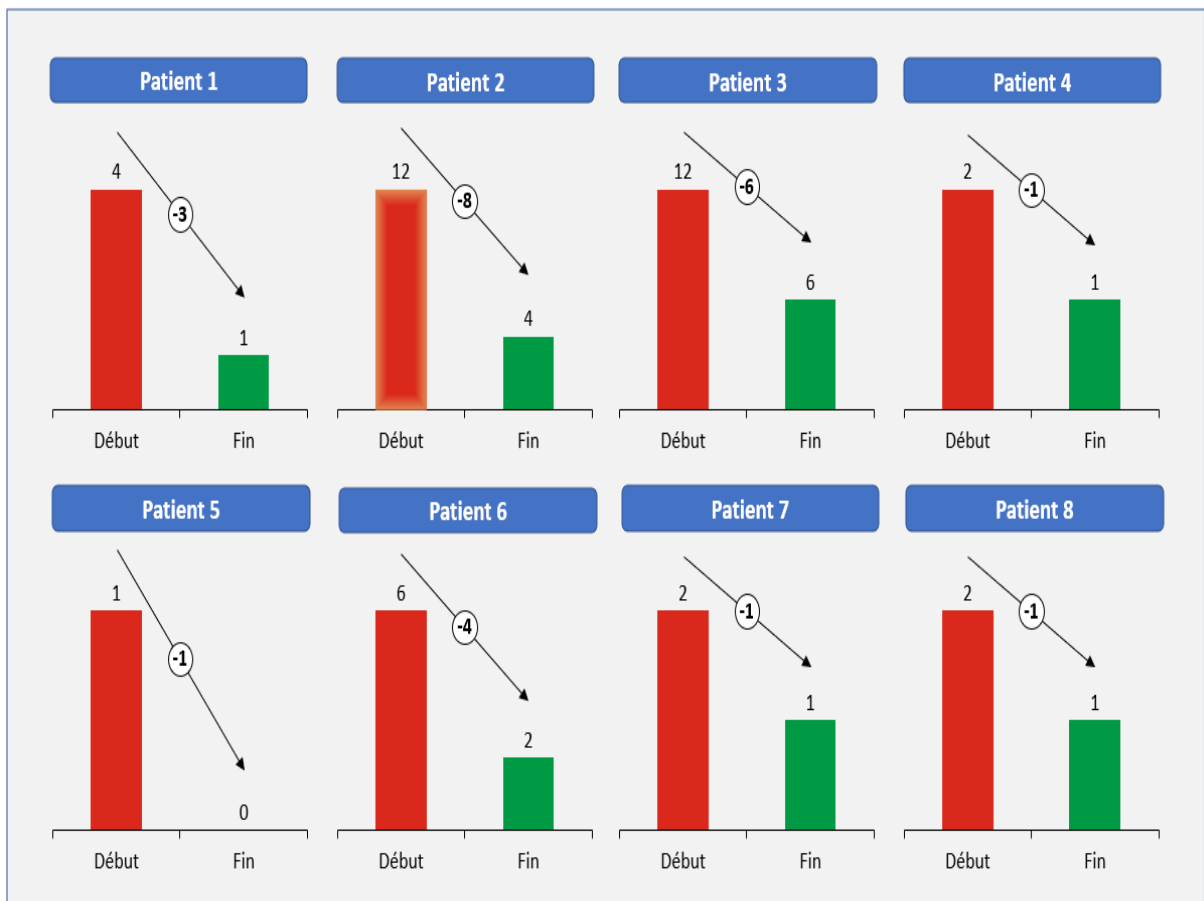
On note qu'après 8 mois de traitement à l'Omalizumab, 5 des 8 patients ont atteint un score de 25/25, 2 autres patients ont atteint un score supérieur à 20. Tandis qu'un seul patient a atteint un score de 19.



**Graphe 10 Évolution de l'ACT chez les patients.**

- **Nombre d'exacerbations :**

Dans notre série, on a noté une diminution du taux d'exacerbations chez la totalité des patients. Seul un patient n'a eu aucune exacerbation pendant l'étude.



**Grappe 11 Évolution du nombre d'exacerbations chez les patients.**

- **Corticothérapie orale :**

On constate un sevrage de corticothérapie orale à partir du premier mois, les deux patientes ont commencé à diminuer la corticothérapie orale pour un sevrage totale après 2 mois.

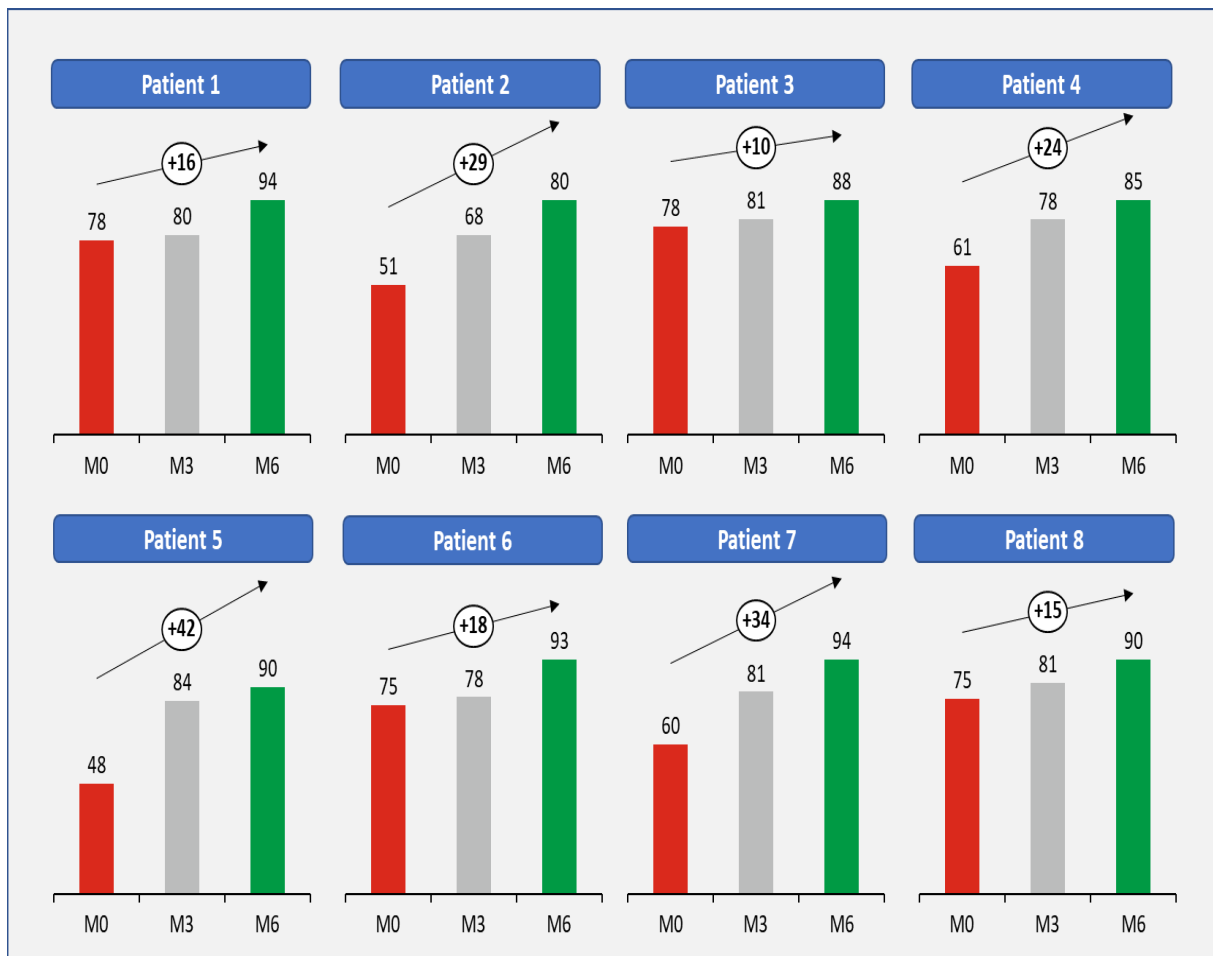
**ii. Évolution fonctionnelle :**

- **VEMS :**

Concernant notre série, on a observé une amélioration du VEMS chez tous les patients.

L'augmentation du VEMS varient entre +10% et +42% chez les patients.

Après un suivi de 6 mois, tous nos patients ont dépassé un VEMS de 80%.

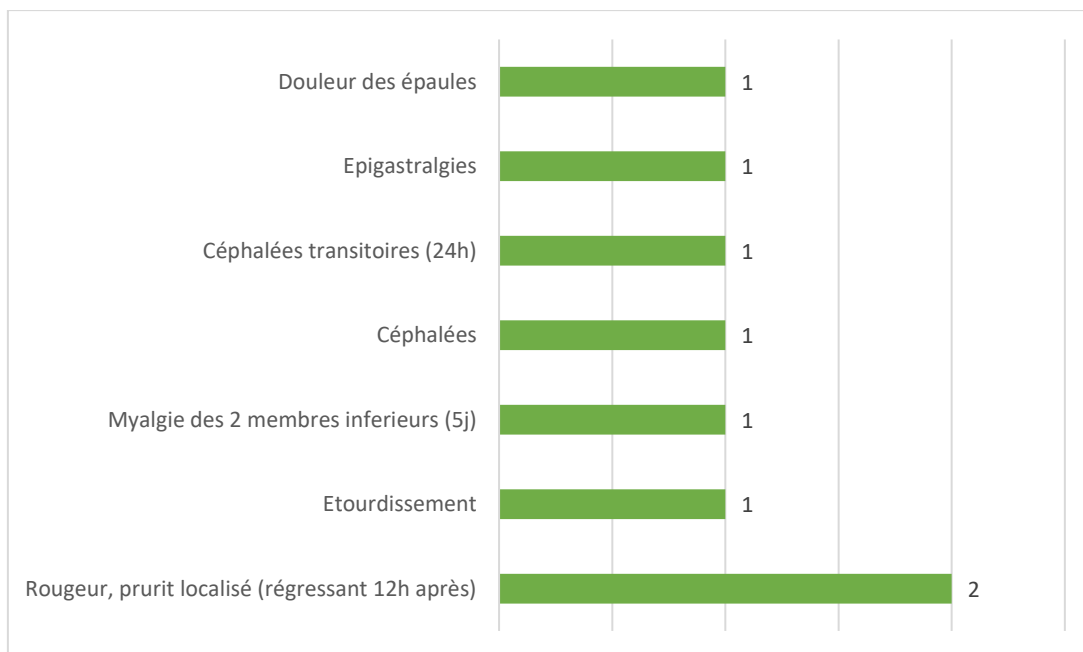


**Graphe 12 Évolution du VEMS chez les patients.**

### **iii. Tolérance face à l'Omalizumab :**

Dans notre série, aucune réaction sévère n'a été observé.

Les effets indésirables observés sont représentés dans le graphe ci-dessous.



**Graphe 13 Nombre de cas des effets indésirables chez les patients.**



## **DISCUSSION**

## **1. Données épidémiologiques :**

### **a) Âge :**

L'âge moyen des patients était de 50 ans.

Alors que dans d'autres études, l'âge moyen des patients étaient plus bas. En effet dans la série de Soler (62), il était de 40 ans et dans la série de Busse (54), il était de 39 ans.

### **b) Sexe :**

On a noté une prédominance féminine avec 5 femmes (62.5%) et 3 hommes (37.5%). Cette prédominance est retrouvée dans d'autres séries.

Dans une analyse portant sur 1 291 patients atteints d'asthme sévère, il a été constaté que la majorité de ces patients (62 %) étaient des femmes.

Les femmes étaient 12 fois plus susceptibles que les hommes de signaler une fréquence et une intensité accrues des symptômes, ainsi qu'une limitation de l'activité après une exacerbation.(63)

## **2. Comorbidités et facteurs aggravants :**

Dans le suivi des patients de notre série, plusieurs comorbidités ont été prises en charge qu'elles soient respiratoires ou non respiratoires.

Ces comorbidités comme cela a été cité avant sont dominées par la rhinite et le reflux gastro-œsophagien chez 50% des patients étudiés ainsi que l'obésité constatée chez 37.5% des patients. De plus, certains patients présentaient des allergies médicamenteuses ou alimentaire, de l'hypertension artérielle ou encore le syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

Dans une étude australienne les différentes comorbidités retrouvées étaient dominées aussi par la rhinite chez 48% des patients. Le reflux gastro-œsophagien était à son tour présent chez 32% des patients (64).

L'obésité constitue aussi un facteur de gravité et du mauvais contrôle de l'asthme.(65) En effet, les personnes obèses souffrant d'asthme ont des symptômes plus graves, des jours de travail manqués plus fréquents, une utilisation accrue de médicaments et des niveaux de contrôle d'asthme plus faibles selon les critères de classification GINA.(66–68)

Ceci est concordant avec notre série puisque 37.5% de nos patients présentaient une obésité modérée avec un grand nombre d'exacerbations et le recours à la corticothérapie orale.

### 3. L'évolution chez les patients sous Omalizumab :

#### a) Le taux d'exacerbations

Dans notre série de cas, nous avons constaté une réduction du taux d'exacerbation de 63.5%. Plusieurs travaux ont par ailleurs confirmé la réduction du taux d'exacerbation chez les patients sous Omalizumab.

Selon l'étude INNOVATE, le taux d'exacerbation s'est vu réduit de 26% chez 419 patients asthmatiques sévères étudiés sur une durée de traitement de 28 semaines.(42)

L'étude Hanania et al. a également démontré une réduction du taux d'exacerbation de 25% pour une population étudiée de 850 patients.(69)

Une autre étude, menée sur 246 patients asthmatiques sévères a démontré une réduction du même taux de 35-40 %. (70)

**Tableau 9 Réduction du taux d'exacerbations sur différentes études**

Études	Réduction du taux d'exacerbations en %
Notre série	63.5%
INNOVATE	26%
Hanania et al.	25%
Holgate	35-40%

#### b) L'ACT :

Selon une étude espagnole, l'ACT initial moyen était de 12,4/25 avant l'administration de l'Omalizumab chez 47 patients après 3 années de traitement, l'amélioration personnelle était de +8,06, et 74,4% des patients ont atteint l'intervalle 20-25.(71)

Dans une récente étude chinoise qui a porté sur 32 patients asthmatiques allergiques sous Omalizumab, après 16 semaines de traitement, le score ACT s'est vu amélioré et est passé d'une moyenne de 16,38 à 20,44 (+4.06).(72)

De même, dans une étude italienne sur 15 patients sous Omalizumab pendant 5 ans, on avait une augmentation de l'ACT en moyenne de +4,6 points.(73)

Dans notre série de 8 patients, on note une augmentation plus importante et rapide du score ACT qui est passé d'une moyenne de 6,75 à 23,5 (+16.75) avec 5 patients qui ont atteint le score de 25/25.

### **c) Le VEMS :**

Une étude menée en France sur une série de 24 patients traités pour un asthme sévère allergique traité par Omalizumab qui ont été évalués pendant 2 ans, a démontré une amélioration de 10,7% du VEMS initial.(74)

La même étude italienne, a démontré une augmentation du VEMS de 1.6 L à 2 L représentant ainsi une amélioration de 22,2% du VEMS initial.

Dans notre série, on a constaté une évolution du VEMS chez nos 8 patients de 35,7%. (32)

## **4. Tolérance face à l'Omalizumab :**

Une étude a été menée pour bien étudier l'Omalizumab et cela pendant 10 ans, a montré qu'à court terme la tolérance à l'Omalizumab est en général excellente. Depuis la commercialisation, le taux annuel cumulé d'anaphylaxie est resté stable, estimé à moins de 2 cas pour 1000 patients-années. Ce risque est observé lors des trois premières injections d'où l'intérêt de garder les patients sous surveillance au début du traitement.

Les effets indésirables les plus communément observés sont bénins et transitoires type : arthralgies, douleurs diffuses, asthénie et douleurs au point d'injection. La prise de poids et la chute de cheveux sont fréquemment rapportées par les patients, mais ces effets n'apparaissent pas de manière significative dans les études randomisées.(75)

Dans notre série, la tolérance était excellente puisqu'on avait que des effets secondaires mineurs et aucun effet indésirable majeur.

## **5. Limites de l'étude :**

Le nombre de patients inclus dans notre étude est une limite importante à prendre en compte. En effet, avec seulement huit participants, les résultats peuvent ne pas être représentatifs de la population entière des patients asthmatiques sévères allergiques. Le faible nombre de patients peut entraîner des biais statistiques et des fluctuations aléatoires dans les résultats, ce qui peut affecter la fiabilité des conclusions.

A cela, nous pouvons ajouter que la quantité limitée des biothérapies anti IgE disponible a été un obstacle important pour notre étude.

Nous avons actuellement des patients asthmatiques sévères qui sont éligibles au traitement mais qui sont sur une liste d'attente.



## CONCLUSION

La biothérapie anti IgE (l'Omalizumab) occupe une place importante dans l'arsenal thérapeutique de l'asthme sévère allergique.

Pour une meilleure réponse à ce traitement, il est nécessaire de bien sélectionner les patients éligibles, et de ne retenir le diagnostic d'asthme sévère allergique qu'après un bilan complet et exhaustif.

C'est un traitement bien toléré et efficace puisque dans notre série, on a observé une amélioration significative de la qualité de la vie de tous nos patients atteints d'asthme sévère allergique sous Omalizumab avec une diminution du taux d'exacerbations, ainsi qu'une amélioration de la fonction respiratoire et du contrôle de l'asthme.



## **RESUMES**

## **Résumé**

**Titre :** La biothérapie dans l'asthme sévère allergique.

**Auteur :** NAASS Aymen

**Mots clés :** Biothérapie, Anti-IgE, Omalizumab, asthme sévère allergique, biomarqueurs.

**Objectif :** Rapporter l'expérience du service avec la biothérapie anti Ig E dans le traitement de l'asthme sévère allergique.

**Matériel et méthodes :** Il s'agit d'une étude prospective sur une période de 12 mois (Octobre 2021- d'octobre 2022) chez des patients suivis pour asthme sévère allergique confirmé au sein du centre spécialisé de l'asthme sévère de l'Hôpital universitaire Moulay Youssef de Rabat et qui ont bénéficié du traitement par la biothérapie anti -IgE.

**Résultats :** Il s'agit d'une série de cas de 8 patients avec prédominance féminine. L'âge moyen est de 50 ans avec des extrêmes allant de 23 ans à 73 ans. Le phénotype d'asthme sévère allergique était retenu sur les résultats des tests cutanés et /ou le dosage des Ig E spécifique et après discussion au staff de concertation d'asthme sévère.

Le dosage initial du taux d'IgE totales était essentiel pour calculer la dose d'anti-IgE (Omalizumab) associé au poids du patient.

Après administration de l'Omalizumab, l'évolution des patients a été marquée par une amélioration clinique avec contrôle de l'asthme : augmentation du score ACT chez la totalité des patients qui variaient entre +12 et +20, avec 5 patients qui ont atteint le score de 25/25 ; augmentation du VEMS qui varie entre +10% et +42% ; et enfin, le nombre des exacerbations a diminué de même que la prise de corticothérapie orale. La tolérance du traitement était excellente avec des effets secondaires bénins et transitoires.

**Conclusion :** La biothérapie anti-Ig E occupe une place importante dans l'arsenal thérapeutique de l'asthme sévère allergique, cette biothérapie a permis un meilleur contrôle de l'asthme ainsi qu'une amélioration de la fonction pulmonaire, et ce avec un profil de tolérance très satisfaisant.

## **Summary:**

Title: Biotherapy in severe allergic asthma.

Author: NAASS Aymen

Key words: Biotherapy, Anti-IgE, Omalizumab, severe allergic asthma, biomarkers.

Objective: To report the department's experience with anti Ig E biotherapy in the treatment of severe allergic asthma.

Material and methods: This is a prospective study over a period of 12 months (October 2021-October 2022) in patients followed for severe allergic asthma confirmed in the specialized center of severe asthma of the University Hospital Moulay Youssef of Rabat and who benefited from the treatment by anti -IgE biotherapy.

Results: This is a case series of 8 patients with female predominance. The average age was 50 years with extremes ranging from 23 to 73 years. The phenotype of severe allergic asthma was retained on the basis of the results of skin tests and/or the specific Ig E assay and after discussion in the severe asthma consultation staff.

The initial determination of total IgE was essential to calculate the dose of anti-IgE (Omalizumab) associated with the patient's weight.

After administration of Omalizumab, the evolution of the patients was marked by a clinical improvement with control of asthma: increase of the ACT score in all the patients which varied between +12 and +20, with 5 patients who reached the score of 25/25; increase of the FEV1 which varied between +10% and +42%; and finally, the number of exacerbations decreased as well as the taking of oral corticosteroid therapy. The tolerance of the treatment was excellent with mild and transient side effects.

Conclusion: Anti-Ig E biotherapy occupies an important place in the therapeutic arsenal of severe allergic asthma. This biotherapy has allowed a better control of asthma as well as an improvement in pulmonary function, with a very satisfactory tolerance profile

## ملخص

**العنوان:** العلاج الحيوي في الربو التحسسي الشديد

**المؤلف:** نعباس أيمن

**الكلمات الرئيسية:** المضاد الحيوي ، الغلوبولين المناعي و ، أوماليزوماب ، الربو التحسسي الشديد ، المؤشرات الحيوية

**الهدف:** الإبلاغ عن سلسلة من الحالات حول تأثير العلاج الحيوي في علاج الربو التحسسي الشديد والسيطرة عليه

**المواد والأساليب:** هذه دراسة استطلاعية أجريت على مرضى الربو الحاد الذين استفادوا من العلاج الحيوي الوحيد المتاح في المغرب ، ضمن المركز المتخصص للربو الحاد بمستشفى مولاي يوسف بالرباط ، والممتد على مدى 12 شهرًا ، من أكتوبر 2021 إلى أكتوبر 2022

**النتائج:** يتعلق الأمر بسلسلة حالات تتكون من 8 مرضى يبلغ متوسط العمر لكلا الجنسين 50 عامًا وأقصى سن 23 و. 73 خضع المرضى الثمانية للعديد من الفحوصات بما في ذلك اختبارات الجلد ومقاييس كمية وقياس التنفس وتم التمييز الظاهري بعد قرار جماعي كمرضى الشديد التحسسي الربو

بعد تلقي علاج أوماليزوماب، تمت متابعة تطور حالة المرضى داخل المركز التخصصي للربو الشديد، وبالتالي لاحظنا

زيادة في درجة التحكم في الربو المرضى والتي تراوحت بين 12 و 20، حيث وصل 5 مرضى إلى درجة 25 :

لاحظنا أيضًا زيادة في الحجم الأقصى لطرد الهواء والتي تتراوح بين 10 + % و 42 + % وأن المرضى تجاوزوا

نسبة 80 % أما بالنسبة لعدد حالات التفاقم ، فقد لاحظنا انخفاضًا في المعدل بلغ 63,5 %.

**خلاصة:** يحتل العلاج الحيوي مكانًا مهمًا في الترسانة العلاجية للربو التحسسي الشديد ، وقد سمح هذا العلاج الحيوي بالتحكم بشكل أفضل في الربو بالإضافة إلى تحسين وظائف الرئة ، مع صورة تحمل مرضية للغاية. بذلك ، يعتبر أوماليزوماب بديلًا جيدًا للعلاجات



## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Global Initiative for Asthma [Internet]. Global Initiative for Asthma - GINA. [cité 21 avr 2023]. Disponible sur: <https://ginasthma.org/>
2. SA-Pocket-guide-v2-French-wms.pdf [Internet]. [cité 13 mai 2023]. Disponible sur: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/09/SA-Pocket-guide-v2-French-wms.pdf>
3. GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf [Internet]. [cité 13 mai 2023]. Disponible sur: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. févr 2014;43(2):343-73.
5. Guilleminault L, Didier A. L'asthme sévère à l'ère des biothérapies. *Presse Médicale*. 1 mars 2019;48(3, Part 1):310-21.
6. Chenivesse C. La mesure du NO exhalé est indispensable à la prise en charge de l'asthme sévère. *Pour (controverse). Rev Fr Allergol*. 1 avr 2013;53(3):304-7.
7. Chenivesse C, de Nadaï P. Épidémiologie et physiopathologie de l'inflammation de type 2 dans l'asthme sévère: Epidemiology and pathophysiology of type 2 inflammation in severe asthma. *Rev Mal Respir Actual*. 1 déc 2020;12(2, Supplement 3):2S385-91.
8. Akar-Ghibril N, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W. Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 1 févr 2020;8(2):429-40.
9. Garcia et al. - Phénotypes de l'asthme quelles applications prat.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/25815.pdf>
10. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 26 avr 2016;315(16):1715-25.
11. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, Thomas M, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med*. 1 nov 2015;3(11):849-58.
12. Szeffler SJ, Wenzel S, Brown R, Erzurum SC, Fahy JV, Hamilton RG, et al. Asthma outcomes: biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. mars 2012;129(3 Suppl):S9-23.

13. Garcia G, Dusser D, Humbert M, Mangiapan G, Maurer C, Roche N, et al. Phénotypes de l'asthme : quelles applications pratiques \_pour la prise en charge de l'asthme sévère ?
14. Prussin C, Metcalfe DD. 4. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2003;111(2 Suppl):S486-494.
15. Winkel P, Statland BE, Saunders AM, Osborn H, Kupperman H. Within-day physiologic variation of leukocyte types in healthy subjects as assayed by two automated leukocyte differential analyzers. *Am J Clin Pathol.* mai 1981;75(5):693-700.
16. Within-day Physiologic Variation of Leukocyte Types in Healthy Subjects as Assayed by Two Automated Leukocyte Differential Analyzers | *American Journal of Clinical Pathology* | Oxford Academic [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/ajcp/article-abstract/75/5/693/1771777>
17. Green RM, Custovic A, Sanderson G, Hunter J, Johnston SL, Woodcock A. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ.* 30 mars 2002;324(7340):763.
18. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation | *SpringerLink* [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1186/1471-2466-13-11>
19. Schleich FN, Chevremont A, Paulus V, Henket M, Manise M, Seidel L, et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur Respir J.* 1 juill 2014;44(1):97-108.
20. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 août 2005;172(4):453-9.
21. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma - PubMed [Internet]. [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11978911/>
22. Berry MA, Shaw DE, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(9):1175-9.
23. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. [cité 24 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/#apphist>

24. EMA. Xolair [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 24 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xolair>
25. Chang TW, Shiung YY. Anti-IgE as a mast cell-stabilizing therapeutic agent. *J Allergy Clin Immunol*. juin 2006;117(6):1203-12; quiz 1213.
26. Davis FM, Gossett LA, Pinkston KL, Liou RS, Sun LK, Kim YW, et al. Can anti-IgE be used to treat allergy? *Springer Semin Immunopathol*. 1993;15(1):51-73.
27. Chang TW, Davis FM, Sun NC, Sun CR, MacGlashan DW, Hamilton RG. Monoclonal antibodies specific for human IgE-producing B cells: a potential therapeutic for IgE-mediated allergic diseases. *Biotechnol Nat Publ Co*. févr 1990;8(2):122-6.
28. Shields RL, Whether WR, Zioncheck K, O'Connell L, Fendly B, Presta LG, et al. Inhibition of allergic reactions with antibodies to IgE. *Int Arch Allergy Immunol*. 1995;107(1-3):308-12.
29. Tarantini F, Baiardini I, Passalacqua G, Braido F, Canonica GW. Asthma treatment: « magic bullets which seek their own targets ». *Allergy*. juin 2007;62(6):605-10.
30. Morjaria JB, Gnanakumaran G, Babu KS. Anti-IgE in allergic asthma and rhinitis: an update. *Expert Opin Biol Ther*. nov 2007;7(11):1739-47.
31. Hochhaus G, Brookman L, Fox H, Johnson C, Matthews J, Ren S, et al. Pharmacodynamics of omalizumab: implications for optimised dosing strategies and clinical efficacy in the treatment of allergic asthma. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(6):491-8.
32. Casale TB, Bernstein IL, Busse WW, LaForce CF, Tinkelman DG, Stoltz RR, et al. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. juill 1997;100(1):110-21.
33. Xolair 150 mg solution for injection in pre-filled syringe - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Internet]. [cité 21 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4725/smpc#gref>
34. Presta LG, Lahr SJ, Shields RL, Porter JP, Gorman CM, Fendly BM, et al. Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol*. 1 sept 1993;151(5):2623-32.
35. Fick RB, Fox JA, Jardieu PM. Immunotherapy approach to allergic disease. *Immunopharmacology*. 25 juill 2000;48(3):307-10.
36. Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan D, Togias A, Saini S. Omalizumab-induced

reductions in mast cell FcεRI expression and function. *J Allergy Clin Immunol.* sept 2004;114(3):527-30.

37. Lin H, Boesel KM, Griffith DT, Prussin C, Foster B, Romero FA, et al. Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcεRI on basophils. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2004;113(2):297-302.

38. Noga O, Hanf G, Kunkel G. Immunological and clinical changes in allergic asthmatics following treatment with omalizumab. *Int Arch Allergy Immunol.* mai 2003;131(1):46-52.

39. Eckman JA, Sterba PM, Kelly D, Alexander V, Liu MC, Bochner BS, et al. Effects of omalizumab on basophil and mast cell responses using an intranasal cat allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2010;125(4):889-895.e7.

40. Hill DA, Siracusa MC, Ruymann KR, Tait Wojno ED, Artis D, Spergel JM. Omalizumab therapy is associated with reduced circulating basophil populations in asthmatic children. *Allergy.* mai 2014;69(5):674-7.

41. Holgate S, Buhl R, Bousquet J, Smith N, Panahloo Z, Jimenez P. The use of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma: A clinical experience update. *Respir Med.* 1 août 2009;103(8):1098-113.

42. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* mars 2005;60(3):309-16.

43. Molimard M, Le Gros V. Impact of Patient-Related Factors on Asthma Control. *J Asthma.* 1 janv 2008;45(2):109-13.

44. Korn S, Thielen A, Seyfried S, Taube C, Kornmann O, Buhl R. Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. *Respir Med.* nov 2009;103(11):1725-31.

45. Brusselle G, Michils A, Louis R, Dupont L, Van de Maele B, Delobbe A, et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med.* 1 nov 2009;103(11):1633-42.

46. Niven R, Chung KF, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study.

Respir Med. oct 2008;102(10):1371-8.

47. Cazzola M, Camiciottoli G, Bonavia M, Gulotta C, Ravazzi A, Alessandrini A, et al. Italian real-life experience of omalizumab. *Respir Med.* oct 2010;104(10):1410-6.

48. Tzortzaki EG, Georgiou A, Kampas D, Lemessios M, Markatos M, Adamidi T, et al. Long-term omalizumab treatment in severe allergic asthma: the South-Eastern Mediterranean « real-life » experience. *Pulm Pharmacol Ther.* févr 2012;25(1):77-82.

49. Vennera MDC, Pérez De Llano L, Bardagí S, Ausin P, Sanjuas C, González H, et al. Omalizumab therapy in severe asthma: experience from the Spanish registry--some new approaches. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* mai 2012;49(4):416-22.

50. Humbert M, Busse W, Hanania NA, Lowe PJ, Canvin J, Erpenbeck VJ, et al. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(5):525-536.e1.

51. Honkamäki J, Hisinger-Mölkänen H, Ilmarinen P, Piirilä P, Tuomisto LE, Andersén H, et al. Age- and gender-specific incidence of new asthma diagnosis from childhood to late adulthood. *Respir Med.* 2019;154:56-62.

52. Lanier BQ, Corren J, Lumry W, Liu J, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* août 2003;91(2):154-9.

53. Buhl R, Solèr M, Matz J, Townley R, O'Brien J, Noga O, et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Eur Respir J.* juill 2002;20(1):73-8.

54. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* août 2001;108(2):184-90.

55. Deniz YM, Gupta N. Safety and tolerability of omalizumab (Xolair®), a recombinant humanized monoclonal anti-IgE antibody. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1 août 2005;29(1):31-48.

56. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat & Severe Asthma [Internet]. Global Initiative for Asthma - GINA. [cité 13 mai 2023]. Disponible sur: <https://ginasthma.org/severeasthma/>

57. Slaviv RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ, Martin C, Blogg M, Lowe PJ. Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *J Allergy Clin Immunol*. janv 2009;123(1):107-113.e3.
58. Marcus P. Incorporating anti-IgE (omalizumab) therapy into pulmonary medicine practice: practice management implications. *Chest*. févr 2006;129(2):466-74.
59. Mauer Y, Taliercio RM. Managing adult asthma: The 2019 GINA guidelines. *Cleve Clin J Med*. 1 août 2020;87(9):569-75.
60. 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* [Internet]. 1 janv 2018 [cité 17 avr 2023];4(1). Disponible sur: <https://openres.ersjournals.com/content/4/1/00125-2017>
61. Hassoun D, Moui A, Colas L, Blanc FX, Magnan A. Actualités physiopathologiques et thérapeutiques dans l'asthme sévère. *Rev Médecine Interne*. 1 août 2019;40(8):508-16.
62. Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*. août 2001;18(2):254-61.
63. Cydulka RK, Emerman CL, Rowe BH, Clark S, Woodruff PG, Singh AK, et al. Differences between men and women in reporting of symptoms during an asthma exacerbation. *Ann Emerg Med*. août 2001;38(2):123-8.
64. Gibson PG, Reddel H, McDonald VM, Marks G, Jenkins C, Gillman A, et al. Effectiveness and response predictors of omalizumab in a severe allergic asthma population with a high prevalence of comorbidities: the Australian Xolair Registry. *Intern Med J*. sept 2016;46(9):1054-62.
65. Taylor B, Mannino D, Brown C, Crocker D, Twum-Baah N, Holguin F. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax*. 1 janv 2008;63(1):14-20.
66. Akerman MJH, Calacanis CM, Madsen MK. Relationship between asthma severity and obesity. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. août 2004;41(5):521-6.
67. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, Daures JP, Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy*. janv 2006;61(1):79-84.

68. Varraso R, Siroux V, Maccario J, Pin I, Kauffmann F, Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 févr 2005;171(4):334-9.
69. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 3 mai 2011;154(9):573-82.
70. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* avr 2004;34(4):632-8.
71. López Tiro JJ, Contreras EAC, del Pozo MER, Gómez Vera J, Larenas Linnemann D. Real life study of three years omalizumab in patients with difficult-to-control asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1 mars 2015;43(2):120-6.
72. Li N, Cao L, Zhang M, Fei C, Deng J. Response to Omalizumab as an Add-On Therapy in the Treatment of Allergic Asthma in Adult Chinese Patients—A Retrospective Study. *Vaccines.* déc 2022;10(12):2068.
73. Pelaia C, Calabrese C, Barbuto S, Busceti MT, Preianò M, Gallelli L, et al. Omalizumab lowers asthma exacerbations, oral corticosteroid intake and blood eosinophils: Results of a 5-YEAR single-centre observational study. *Pulm Pharmacol Ther.* févr 2019;54:25-30.
74. Bentaleb A. Profils évolutifs des asthmes sévères sous omalizumab. Une série de 24 patients traités et suivis pendant 24mois. *Rev Mal Respir.* 1 janv 2015;32:A51.
75. Pradère P, Garcia G, Humbert M, Aubier M, Taillé C. Omalizumab : qu'avons-nous appris après 10ans d'utilisation ? *Rev Mal Respir.* 1 févr 2016;33(2):117-27.

## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- Les médecins seront mes frères.*
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

بفـي هذه اللحظة التي يتـم فيها قبـولـي عضـواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
  - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه .
  - < وأن أمارس مهنتي بوانح من ضميري وشرع في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
  - < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
  - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
  - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
  - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
  - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
  - < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
  - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسماً بالله .
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



سنة : 2023

رقم الأطروحة: 179

## العلاج الحيوي في الربو التحسسي الشديد

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2023

من طرفه

السيدة أيمن نعاس

المزودة في 14 ماي 1997 بالخميسات.

لنيل دبلوم

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: . المضاد الحيوي ، الغلوبولين المناعي و، أوماليزوماب ، الربو التحسسي الشديد ، المؤشرات الحيوية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة  
مدير الأطروحة  
عضو  
عضو

السيد جمال الدين البورقادي  
أستاذ في أمراض الصدر و السل  
السيدة منى صوالحي  
أستاذة في أمراض الصدر و السل  
السيدة رشيدة زهراوي  
أستاذة في أمراض الصدر و السل  
السيدة حنان الوزاني  
أستاذة في أمراض الصدر و السل