

Proposition de stage M2

Titre : Impact des biothérapies sur les trajectoires de fonction respiratoire dans l'asthme sévère.

Contexte :

L'asthme sévère ne représente que 3 à 4 % des asthmes de l'adulte, mais on considère qu'il cumule à lui seul plus de 60 % des coûts médicaux liés à l'asthme. Un patient atteint d'asthme sévère a le plus souvent présenté de multiples exacerbations avant qu'un traitement optimal ne soit mis en route. Il existe une relation forte entre le fait de présenter des exacerbations itératives et le fait d'avoir une fonction respiratoire altérée à l'aune du volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS). Si le socle du traitement de l'asthme reste la corticothérapie inhalée, l'avènement de traitements par biothérapies au litant des années 2010 a révolutionné la prise en charge de l'asthme sévère. Toutefois, les objectifs des études portant sur les biothérapies ont bien davantage mis en avant le contrôle des exacerbations que l'amélioration de la fonction respiratoire. Chez les patients asthmatiques sévères dont la fonction respiratoire est dans la majorité des cas altérée au moment de la mise en route d'une biothérapie, l'amélioration voire la normalisation de la fonction garde toutefois toute sa place, tant pour éviter des symptômes limitant les capacités d'exercice que pour prévenir le remodelage bronchique.

La fonction respiratoire des patients asthmatiques sévères reste peu étudiée. En particulier, la façon dont la fonction respiratoire évolue grâce à la prescription des biothérapies est mal connue. Le registre RAMSES regroupe les données de 2000 patients asthmatiques sévères, suivis entre 3 et 7 ans, dont le VEMS moyen au moment de leur inclusion est de 77 ± 22 % de la valeur prédite et dont un peu plus de la moitié des patients a un VEMS anormal ($z\text{-score} < -1,64$) à l'inclusion dans le registre.

Chez les patients asthmatiques sévères inclus dans la base RAMSES, nous avons pour objectif principal d'étudier l'évolution de la fonction respiratoire (VEMS et rapport VEMS/CVF) en fonction de l'administration d'une biothérapie et du type de biothérapie.

Objectif du stage : A partir d'une base de données longitudinale nationale avec environ 2000 patients ayant un diagnostic d'asthme sévère, l'objectif sera de décrire les thérapies suivies par les patients au moment du diagnostic, et en particulier les biothérapies, de décrire les trajectoires de fonction respiratoires des patients, notamment à partir des mesures du volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS). Une approche d'inférence causale sera ensuite utilisée pour estimer l'effet causal moyen du traitement suivi par les patients sur l'évolution de la trajectoire de VEMS en s'appuyant sur la théorie contrefactuelle et en utilisant une approche dépendante du temps (modèle structurel marginal ou targeted maximum likelihood estimator).

Le ou la candidate développera durant son stage des compétences autour de l'utilisation et l'analyse d'une base de données longitudinale en utilisant des approches d'inférence causale adaptées aux données. Un travail de description et de visualisation des données sera réalisé également ainsi que la contribution à la rédaction d'un article scientifique pour la valorisation des résultats.

Compétences attendues : programmation sur SAS ou R, bases solides en statistiques, modèles de régression, description des données et graphiques pour les données longitudinales. Lecture et rédaction d'articles en anglais.

Localisation : le stage se déroulera à deux endroits proches géographiquement : le Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes (CHUGA) et le Centre de Recherche Scientifique Intégrée (CRESI) au sein du laboratoire HP2 (INSERM – Université Grenoble Alpes).

Niveau : M2

Durée : 4 à 6 mois

Renseignements / Candidature : sbailly@chu-grenoble.fr
bdegano@chu-grenoble.fr