Effets rhino sinusiens des biothérapies chez l'asthmatique sévère

Alice Leininger

▶ **To cite this version:**

Alice Leininger. Effets rhino sinusiens des biothérapies chez l'asthmatique sévère. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02174537

HAL Id: dumas-02174537

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02174537

Submitted on 5 Jul 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Effets rhino sinusiens des biothérapies chez l'asthmatique sévère

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 30 Avril 2019

Par Madame Alice LEININGER

Née le 27 mars 1990 à Toulouse (31)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PNEUMOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur CHARPIN Denis	**Président**
Monsieur le Professeur CHANEZ Pascal	**Directeur**
Monsieur le Professeur MICHEL Justin	**Assesseur**
Madame le Docteur PAHUS Laurie	**Assesseur**

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Doyen Georges LEONETTI

Vice-doyen aux Affaires Générales et aux Sciences Médicales : Patrick DESSI
Vice-doyen aux Sciences Paramédicales : Philippe BERBIS

Direction d'école :

- **Ecole de Médecine :** Jean-Michel VITON
- **Ecoles de Maïeutique :** Carole ZAKARIAN
- **Ecoles des Sciences de la Réadaptation :** Philippe SAUVAGEON
- **Ecoles des Sciences Infirmières :** Sébastien COLSON

Assesseurs :

- aux Etudes : Kathia CHAUMOITRE
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- 1er cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2ème cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3eme cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI
Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

Mis à jour 01/01/2019

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain

MM FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTEY Georges
MILLET Yves
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur T. MARRIE (Canada)
Sir G.K. RADDA (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERDAH Stéphane
BERLAND Yvon Surnombre
BERNARD Jean-Paul
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom
BOUBLI Léon
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHARPIN Denis Surnombre
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
CLAVERIE Jean-Michel Surnombre
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
CURVALE Georges
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DELPERO Jean-Robert
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EUSEBIO Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAUGERE Gérard Surnombre
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCES Yves Surnombre
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GORINCOUR Guillaume
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GRIMAUD Jean-Charles
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOFFART Louis Disponibilité
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MATONTI Frédéric Disponibilité
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier Surnombre
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien Disponibilité
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominiq
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RANQUE Stéphane
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE *A MI-TEMPS*

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent (disponibilité)
AHERFI Sarah
ANGELAKIS Emmanouil (dispo oct 2018)
ATLAN Catherine (disponibilité)
BARTHELEMY Pierre
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BERBIS Julie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis
BERTRAND Baptiste
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CHAUDET Hervé
CHRETIEN Anne-Sophie
COZE Carole
CUNY Thomas
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVILLIER Raynier
DUBOURG Grégory
DUFOUR Jean-Charles
EBBO Mikaël
FABRE Alexandre
FAURE Alice
FOLETTI Jean- Marc
FOUILLOUX Virginie
FROMONOT Julien
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GRISOLI Dominique
GUERIN Carole
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MANCINI Julien
MARY Charles
MASCAUX Céline
MAUES DE PAULA André
MILLION Matthieu
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NGUYEN PHONG Karine
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
OLLIVIER Matthieu
OVAERT Caroline
PAULMYER/LACROIX Odile
PESENTI Sébastien
RESSEGUIER Noémie
REY Marc
ROBERT Philippe
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique
SUCHON Pierre
TABOURET Emeline
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND/BENHAIM Caroline
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE *5302*

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *4601*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

GUERIN Carole (MCU PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE *4703*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE *4805*

KERBAUL François (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION *4404*

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE *5203*

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
MICHEL Justin (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)
DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité
REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)
TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)
BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)
TOMASINI Pascale (MCU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *4804*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements

Au Président de thèse,

Monsieur le Professeur Denis CHARPIN

Merci d'avoir accepté de présider ce jury. Votre gentillesse et votre disponibilité ont permis de faire aboutir ce travail dans les temps. J'espère être à la hauteur de vos attentes pour l'une de vos dernières participations à un jury de thèse.

Au Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Pascal CHANEZ

Sans qui ce travail n'aurait jamais vu le jour. Merci pour votre dévouement et votre pédagogie. J'ai eu la chance d'effectuer plusieurs stages dans votre service avec toujours la même joie. Je vous adresse mes plus sincères remerciements ainsi que mon profond respect.

Au membre du jury,

Monsieur le Professeur Justin MICHEL

Vous me faites l'honneur de juger mon travail à travers votre expertise dans le domaine ORL. Veuillez recevoir l'expression de ma respectueuse considération.

Au membre du jury,

Madame le Docteur Laurie PAHUS

Merci pour tout… ton soutien, tes conseils, ton temps et ta bonne humeur. Je n'aurais probablement jamais réussi ce travail sans ton aide et je suis ravie de te compter parmi les membres de mon jury. Je te souhaite une grande carrière, tu la mérites !

A nos Maîtres dans les hôpitaux

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance aux Professeurs qui ont participé à ma formation durant ces nombreuses années : Madame le Professeur Martine Reynaud-Gaubert, Madame le Professeur Fabienne Bregeon, Monsieur le Professeur Philippe Astoul, Monsieur le Professeur Fabrice Barlesi et Monsieur le Professeur Laurent Greillier.

Je tiens aussi à remercier toutes les personnes que j'ai pu rencontrer lors de mes différents stages, en particulier les équipes médicales et paramédicales du 4°B qui m'ont beaucoup aidé dans le cadre de cette thèse et m'ont permis d'allier maternité et travail le plus sereinement possible.

A mes co-internes de pneumologie (Clarisse, Pierre-Henry, Kim, Julien, Youssef…) et les autres (Farid notre cher allergologue, les futurs médecins du travail Chloé et Orane, les désormais docteurs Diane Tissier Ducamp, Valerian Bourinet, Arnaud Boyer…) avec qui j'ai passé 4 super années et que je regretterai.

A mes amis, et tout particulièrement à Angélique, rencontrée sur les bancs de la fac et très vite devenue indispensable ! Merci pour tous ces moments passés à réviser, puis à rire, puis de nouveau à réviser…

A mes parents, qui m'ont toujours écoutée et soutenue dans mes choix, qui m'ont donné une enfance et une adolescence heureuses et que je regrette de ne pas avoir pu voir plus souvent pendant ces 12 années… on va pouvoir se rattraper à partir de maintenant ! Merci maman pour tout l'amour que tu m'as donné, j'espère en faire autant avec mes enfants. Merci papa pour les 6 mois passés en tête à tête lors de mon 1er semestre d'internat, pendant lequel je n'étais pas très sure de moi et tu m'as rassurée. C'est aujourd'hui à mon tour de t'offrir un exemplaire de ma thèse !

A ma sœur, qui me manque énormément depuis son exil en Allemagne et à qui je pense souvent.

A mes beaux-parents, un énorme merci pour votre soutien et votre temps, surtout depuis l'arrivée des jumeaux.

A mes petits chats, Gabriel et Eliott, que j'aime plus que tout au monde et que j'attends avec impatience de prendre dans mes bras chaque soir. Votre arrivée a changé ma vie !

Et enfin à mon mari, qui me comble depuis des années et qui est aujourd'hui un papa extraordinaire. A mes côtés depuis mon premier entretien au CCM jusqu'à ce soir, tu es mon repère. C'est grâce à toi si je suis ici aujourd'hui, même si je ne te le dis pas assez. Je t'aime.

Sommaire

Résumé……2

Abstract……...3

Introduction……4

Matériel et méthodes..……..8

Résultats……...10

Discussion……11

Tableaux et figures……..15

Liste des abréviations……...18

Références……19

Annexes...……..…23

Serment d'Hippocrate

Résumé

Introduction : La rhinosinusite chronique (RSC) est une maladie fréquente, avec un impact majeur sur la qualité de vie des patients. Elle est fréquemment associée à l'asthme sévère, et partage avec lui des mécanismes physiopathologiques, d'où le concept de « United Airways Disease ». Les traitements actuels sont parfois insuffisants, entrainant la réalisation de gestes chirurgicaux à visée fonctionnelle, en particulier dans la RSC avec polypose nasale. Nous nous sommes donc intéressés à l'apport potentiel des biothérapies utilisées dans l'asthme sévère sur les symptômes de RSC.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude monocentrique, à l'hôpital Nord de Marseille, où étaient inclus des patients asthmatiques sévères traités par biothérapie depuis au moins 4 mois (Omalizumab, Mepolizumab, Benralizumab ou Reslizumab). Il leur était demandé de remplir deux questionnaires dérivés du SNOT-22 et de l'ACQ évaluant l'évolution de leurs symptômes depuis le début du traitement.

Résultats : 86 patients ont été inclus. 71% d'entre eux rapportaient une efficacité du traitement sur leurs symptômes rhinosinusiens (100% avec l'Omalizumab, 80% avec le Reslizumab, 75% avec le Benralizumab et 67% avec le Mepolizumab). Une hyperéosinophilie majeure et une durée de traitement prolongée étaient significativement associées à une meilleure réponse aux anti IL5 (taux médian d'éosinophiles 1.22G/l vs 0.77G/l avec p=0,0065 ; et durée médiane d'exposition de 50 mois vs 22 mois avec p=0,0363).

Conclusion : Les biothérapies indiquées dans l'asthme sévère de type anti IL5 et anti IgE ont également une efficacité sur les symptômes de rhinosinusite chronique. Pour les anti IL5, celle-ci semble d'autant plus importante que l'éosinophilie sanguine est élevée et la durée d'exposition au traitement prolongée. A l'ère de la médecine personnalisée, il semble urgent de confirmer ces résultats afin de permettre une prise en charge globale, mais ciblée, de ces patients.

Mots clés : biothérapies, anti IL5, anti IL5-R, anti IgE, rhinosinusite chronique, polypose nasale, asthme

Abstract

Introduction : Chronic rhinosinusitis (CRS) is a common disease, and significantly impacts patient's quality of life. It is frequently associated with severe asthma, and both share key elements in inflammatory mechanisms, hence the concept of « United Airways Disease ». Some patients, particularly those with severe CRS with nasal polyposis, are not controlled by usual treatments, leading to repeated sinus surgery without real benefit on the natural history of the disease. Here, we aimed to assess the efficacy of biotherapies used in severe asthma on the symptoms of CRS.

Methods : We conducted a monocentric study at the North Hospital of Marseille. We enrolled severe asthmatic patients treated with biotherapy for at least 4 months (Omalizumab, Mepolizumab, Benralizumab or Reslizumab). Questionnaires assessing the patient-directed outcome measure, derived from SNOT-22 (SinoNasal Outcome Test) and ACQ-7 (Asthma Control Questionnaire), were obtained.

Results : 86 patients were included. 71% had an improvement of their CRS (100% with Omalizumab, 80% with Reslizumab, 75% with Benralizumab and 67% with Mepolizumab). In the multivariate analysis, independent predictors of response with anti IL5 were a high initial blood eosinophil count and a long-term treatment (median blood eosinophil count 1.22G/l vs 0.77G/l, p=0,0065 ; and median duration of treatment 50 months vs 22 months, p=0,0363).

Conclusion : Anti IL5 and anti IgE monoclonal antibodies developed in severe asthma also impact CRS. Moreover, with anti IL5, this improvement is associated with a higher initial blood eosinophil count and a longer duration of treatment.

Keywords : biotherapy, anti IL5, anti IL5-R, anti IgE, chronic rhinosinusitis, nasal polyps, asthma

Introduction

Asthme sévère et rhinosinusite chronique

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes, hétérogène, touchant près de 235 millions de personnes dans le monde, avec une prévalence de 6% en France soit 3,5 millions de personnes(1).

Sa prise en charge doit être globale, à la fois pharmacologique et non pharmacologique, avec pour objectif le contrôle de la maladie(2). L'Asthma Control Questionnaire (ACQ) est un des outils validés et largement utilisés au niveau mondial(3), qui permet de classer l'asthme à partir de symptômes de brève durée et de leur impact sur les activités du patient. On distingue selon le score obtenu les asthmes contrôlés (< 0,75), partiellement contrôlés (0,75 à 1,5) et non contrôlés (≥ 1,5)(4). L'ACQ 6 évalue symptômes et utilisation de bronchodilatateurs de courte durée d'action, tandis que l'ACQ 7 intègre en plus la valeur de Volume Expiratoire Maximal Seconde (VEMS) pré bronchodilatateur (Annexe 1).

L'asthme sévère est un asthme difficile (traitement de palier 4 ou 5 du GINA -Global Initiative for Asthma) qui reste non contrôlé malgré une adhérence optimale, la prise en charge des comorbidités (5) et un suivi par un spécialiste depuis au moins 6 mois (6). Il est relativement peu fréquent, avec une prévalence de 3,6 à 10% de la population asthmatique selon les études(7) (8) (9), mais a des répercussions majeures. Il est associé à un risque d'exacerbations plus sévères, et à une symptomatologie en dehors des exacerbations, affectant la qualité de vie des patients(10) ainsi que leurs relations socio professionnelles. Il est à l'origine de nombreuses hospitalisations, parfois fatales, et de dépenses de santé considérables(11). Pour essayer d'améliorer la prise en charge de l'asthme sévère, et devant son hétérogénéité, ont été identifiés différents phénotypes inflammatoires ainsi que des facteurs favorisants et aggravants, permettant de proposer des traitements plus personnalisés à base de biothérapies. Celles actuellement commercialisées ont pour but de limiter l'inflammation de type T2, la plus fréquente chez ces patients.

La plus ancienne de ces biothérapies est l'Omalizumab, anticorps monoclonal anti Immunoglobuline E (IgE) indiqué dans l'asthme allergique persistant sévère(12–14). Des anti Interleukine 5 (IL5) et anti Interleukine 5-Récepteurs (IL5-R) sont également

disponibles depuis quelques mois pour les asthmes sévères à éosinophiles : Mepolizumab(15) (16), Benralizumab(17), Reslizumab(18). D'autres biothérapies sont toujours en phase d'essai clinique comme le Dupilumab, ciblant IL4-R et IL13(19) (20).

La rhinosinusite chronique (RSC) est une maladie inflammatoire du nez et des sinus. Elle est caractérisée par la présence depuis au moins 12 semaines de plus de 2 symptômes dont un symptôme majeur parmi l'obstruction nasale et la rhinorrhée (antérieure ou postérieure). Les symptômes mineurs sont une sensation de pression ou douleur faciale, une baisse ou perte de l'odorat. Le diagnostic requiert également une documentation objective d'inflammation macroscopique par endoscopie et/ou scanner (21).

Les causes de RSC sont multiples et on distingue deux entités : RSC avec polypes (RSCaPN) si ceux-ci sont présents de façon bilatérale à l'endoscopie nasale, ou sans polypes (RSCsPN) (22).

Comme l'asthme, la RSC impacte fortement la qualité de vie des patients (23). En pratique, son contrôle est généralement évalué grâce à des questionnaires dont le SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test-22) (Annexe 2), établi en 2013, avec une version française disponible et validée (24). Il comprend des questions sur les symptômes spécifiques à la RSC ainsi que des questions plus générales sur leurs conséquences sociales et émotionnelles, et semble corrélé à l'appréciation du contrôle faite par le médecin (25).

La RSC touche environ 5 à 15% de la population en Europe. Une étude de grande ampleur réalisée récemment aux Etats Unis(26) a retrouvé une prévalence de la maladie de 11,5%. Les sujets atteints de RSC y décrivaient un impact important des symptômes sur leur vie quotidienne, des recours aux soins fréquents, et une grande insatisfaction quant aux traitements disponibles. Actuellement, ces traitements reposent en première intention sur la corticothérapie (locale et orale) et les lavages de nez au sérum salé. Les macrolides à faible dose pendant au moins 12 semaines ont également fait preuve de leur efficacité, en particulier dans la RSCsPN (27) et sans IgE augmentées (28). Lorsqu'une origine allergique est associée, l'éviction de l'allergène est proposée. Enfin, un traitement chirurgical peut être envisagé. Il s'agit d'une chirurgie fonctionnelle non dénuée de risques et son impact sur l'histoire naturelle de la maladie est incertain voire nul. En effet, il est souvent nécessaire de

multiplier les interventions chirurgicales chez les patients atteints de RSCaPN. Dans une étude Européenne parue en 2017, plus de 44% des patients avaient une RSC non contrôlée à 3 ans d'une chirurgie endoscopique fonctionnelle des sinus (29). On parle de RSC difficile lorsqu'elle n'est pas contrôlée (nécessité de 2 cures d'antibiothérapie ou de corticothérapie systémique dans l'année) malgré un traitement chirurgical antérieur et des corticostéroïdes locaux (21). Parallèlement, la corticothérapie systémique est efficace et peu coûteuse mais génère au long cours de nombreux effets secondaires (diabète, ostéoporose, cataracte, insuffisance surrénalienne…) et doit être évitée en 2019 (30). A la recherche de nouvelles thérapeutiques, quelques publications ont évalué l'intérêt des biothérapies dans la RSCaPN. Seules six d'entre elles sont des essais cliniques randomisés contrôlés comparant l'efficacité d'un anticorps monoclonal à un placebo +/- associés à un traitement par corticoïdes locaux(31). Les premiers résultats sont prometteurs mais n'ont pas permis d'aboutir à leur indication dans la RSC.

L'hypothèse que ces biothérapies, initialement développées dans l'asthme, puissent être efficaces sur la RSC, repose sur le concept de « United Airways Disease ».

United Airways Disease

Depuis de nombreuses années, un lien fort entre asthme et RSC a été mis en évidence sur plusieurs arguments : association forte sur le plan épidémiologique, identification de la RSC comme facteur de risque indépendant d'asthme(32), hyperréactivité bronchique augmentée chez les patients atteints de RSC(33), mécanismes physiopathologiques et traitements communs. Dans une revue de la littérature de 1994, Corren et al(34) rapportaient déjà la présence de symptômes rhinosinusiens chez 28 à 78% des asthmatiques et une prévalence de l'asthme chez les patients atteints de rhinite de 19 à 38%. Le lien entre les deux pathologies est également confirmé par le fait que le traitement de la RSC, qu'il soit médical ou chirurgical, semble améliorer le contrôle de l'asthme(35).

La théorie de « United Airways» a donc vu le jour, suggérant que les voies aériennes supérieures et inférieures, allant du nez jusqu'aux bronchioles terminales, fonctionnent comme une seule entité sujette aux mêmes processus inflammatoires(36). (Annexe 3)

La majorité des asthmes sévères et des RSCaPN est caractérisée par une activation préférentielle de la voie T2, qui fait intervenir des cytokines impliquées dans la voie de l'inflammation allergique (IL4-IL13), conduisant à la synthèse d'IgE et d'autres cytokines (IL5) impliquées dans l'attraction, l'activation et la survie des éosinophiles dans les voies aériennes (37) (38) (39). De plus, des taux élevés d'IgE, d'Eosinophil Cationic Protein et de S. aureus enterotoxin-IgE dans les polypes nasaux sont associés à une prévalence augmentée de l'asthme (40) ainsi qu'à des formes de RSCaPN plus sévères et récurrentes après prise en charge chirurgicale. Des anticorps monoclonaux dirigés contre ces différents biomarqueurs sont donc potentiellement actifs indifféremment sur les voies aériennes supérieures et inferieures.

Objectifs de l'étude

Nous posons l'hypothèse que les biothérapies prescrites dans l'asthme sévère ont également une efficacité sur la RSC**.**

L'objectif principal de cette étude est de mettre en évidence l'existence d'une efficacité des biothérapies indiquées chez l'asthmatique sévère sur les symptômes rhinosinusiens.

Les objectifs secondaires sont la recherche d'une différence d'efficacité entre les différentes biothérapies et l'identification de facteurs prédictifs de la réponse au niveau rhinosinusien.

Matériel et méthodes

Schéma de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique dans le service « Clinique des bronches, de l'allergie et du sommeil » de l'hôpital Nord de Marseille, du 01 novembre 2018 au 01 mars 2019. Nous avons inclus des asthmatiques sévères traités par biothérapie, suivis dans le service en consultation simple (patients traités par Omalizumab ou Mepolizumab), participant à un essai clinique (patients traités par Benralizumab), ou encore bénéficiant d'une mise à disposition compassionnelle en hôpital de jour (patients traités par Reslizumab). Les critères d'inclusion étaient un âge supérieur à 18 ans et un traitement par une des quatre biothérapies précédemment citées depuis au moins 4 mois. Les critères de non-inclusion se limitaient à des troubles cognitifs ou comportementaux pouvant interférer avec la capacité à répondre aux questionnaires.

Afin d'évaluer l'évolution des symptômes d'asthme et de RSC sous biothérapie, nous avons mis au point 2 questionnaires que nous appellerons ACQ modifié et SNOT modifié (Annexes 4 et 5). Pour cela, nous avons adapté l'échelle générique Patient Global Impression of Change (PGIC) respectivement à l'ACQ et au SNOT-22. L'échelle PGIC(41) propose au patient 7 réponses allant d'une amélioration importante à une aggravation importante. Un score positif (+1, +2, +3) correspond donc à une amélioration, un score négatif (-1, -2, -3) à une aggravation, et un score nul à l'absence de changement. Par extension, nous avons classé les patients en « répondeurs » lorsqu'ils avaient un score positif versus « non répondeurs » lorsqu'ils avaient un score négatif. Nous avons également identifié un sous-groupe de « top répondeurs », avec un score ≥ 2.

Les informations suivantes ont été recueillies : poids, taille, antécédent de tests cutanés positifs aux pneumallergènes, tabagisme actif ou sevré en Paquet-Année, existence d'une intolérance aux AINS, d'un reflux gastro œsophagien, d'un syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil, d'une polypose nasosinusienne, antécédent de consultation ORL et/ou de chirurgie ORL, antécédent de TDM des sinus, âge de début de l'asthme, traitements concomitants anti asthmatiques (CSO, CSI, LABA, LAMA), traitement ou non par anti histaminiques et corticoïdes nasaux. Le diagnostic de polypose nasosinusienne pouvait être scanographique et/ou

endoscopique. L'éosinophilie sanguine (en G/l), le taux d'IgE totales (en kUI/l), et le VEMS pré bronchodilatateur à l'instauration de la biothérapie (en L et % de la valeur théorique) étaient ensuite recherchés dans le Dossier Patient Informatisé. Lors d'une consultation ou d'un contact avec le patient, quatre questionnaires étaient renseignés : l'ACQ-7, le SNOT-22, l'ACQ modifié et le SNOT modifié.

Analyses statistiques

Les caractéristiques des patients ont été analysées pour chaque groupe en fréquences et pourcentages pour les variables qualitatives et en médianes et moyennes pour les variables continues. Dans un premier temps, chaque variable a été analysée indépendamment des autres, en excluant les patients traités par anti IgE afin de réaliser une analyse pertinente du facteur « éosinophilie ». Un test du Chi2 a été utilisé pour les variables binaires et un test de Mann-Whitney pour les variables continues.

Nous avons ensuite réalisé des régressions logistiques multiples avec co-variables (les variables sélectionnées étaient celles avec un p inférieur à 0.15 en analyse univariée et une méthode descendante était utilisée pour sélectionner le modèle final) afin de déterminer dans un modèle multivarié les variables prédictives de la réponse sur les symptômes rhinosinusiens.

Toutes les analyses ont été réalisées avec la version 8 de Prism Graphpad.

Résultats

Nous avons identifié 126 patients remplissant les critères d'inclusion. Parmi eux, 86 ont finalement été inclus soit un taux de réponse de 68% (36 non-réponses, 3 refus et 1 patient présentant des troubles cognitifs). Sept d'entre eux (8%) étaient traités par anti IgE (Omalizumab), et 79 (92%) par anti IL 5/anti IL 5-R (66 par Mepolizumab, 8 par Benralizumab et 5 par Reslizumab). Leurs caractéristiques sont décrites dans le tableau 1. L'âge moyen était de 57 ans, et le sex ratio égal à 1. Plus d'un patient sur deux présentait une RSCaPN, et 40% avaient déjà été opérés, le plus souvent à plusieurs reprises. 80% des patients étaient traités par corticoïdes par voie nasale. La durée moyenne de traitement par biothérapie était de 46.7 mois.

Le taux de patients « répondeurs » sur le SNOT modifié était de 71% (n=61). Le taux de « top répondeurs » était lui de 15% (n=13). 100% des patients sous Omalizumab étaient « répondeurs », ainsi que 80% des patients sous Reslizumab, 75% des patients sous Benralizumab et 67% des patients sous Mepolizumab. Le meilleur taux de « top répondeurs » était retrouvé dans le groupe Benralizumab (50%) (Figure 1). Le score au SNOT modifié moyen était également plus élevé dans le groupe Benralizumab (1.6) que dans les autres groupes (1.49 pour l'Omalizumab, 0.49 pour le Mepolizumab et 0.55 pour le Reslizumab) (Figure 3). Parallèlement, le taux de patients « répondeurs » sur l'ACQ modifié était de 91% (n=78). Le taux de « top répondeurs » était lui de 63% (n=54). Comme pour la RSC, le meilleur taux de « top répondeurs » sur l'asthme était retrouvé dans le groupe Benralizumab (87%) (Figures 2 et 4).

L'analyse univariée comparant le groupe « top répondeurs » aux autres patients sur différents paramètres a mis en évidence une différence statistiquement significative entre les 2 groupes vis-à-vis de l'éosinophilie, de la durée d'exposition au traitement et du statut traité/non traité par corticoïdes nasaux. Une différence non significative mais à la limite de la significativité a été observée pour le statut traité/non traité par LAMA et la consommation tabagique cumulée. Ces paramètres ont donc été intégrés dans le modèle d'analyse multivariée ainsi que le type de biothérapie anti IL5(R) (Mepolizumab, Benralizumab ou Reslizumab). L'analyse multivariée a mis en évidence deux facteurs prédictifs de réponse au plan rhinosinusien : une éosinophilie élevée (taux médian 1.22G/l vs 0.77G/l, p=0,0065) et une exposition prolongée au traitement (durée médiane de 50 mois vs 22 mois, p=0,0363).

Discussion

Notre étude a mis en évidence une efficacité des différentes biothérapies utilisées chez l'asthmatique sévère sur les symptômes de RSC rapportés par le patient. Ce résultat rejoint celui de différentes études menées depuis le début des années 2000, mais diffère par sa méthodologie : on retrouve dans la littérature des essais randomisés, contrôlés, en double aveugle, mais sur de petits effectifs de patients et de courte durée. Pinto et al. sont à l'origine du premier essai randomisé en double aveugle (14 patients dont 12 RSCaPN et 2 RSCsPN) Omalizumab versus placebo, qui n'a pas mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes(42). Gevaert et al. ont eux montré sur 24 patients une amélioration significative de différents symptômes (obstruction nasale, rhinorrhée antérieure, hypo ou anosmie) et du score endoscopique de polypose grâce à l'Omalizumab (43). Ces résultats ont récemment été confirmés en « vraie vie » dans une étude prospective parue en 2018 dans Rhinology : sur 13 patients traités pour asthme sévère ayant comme comorbidité une RSCaPN, le SNOT-22 s'améliore significativement à 4 et 16 semaines. Sur notre groupe de 7 patients traités par Omalizumab, tous ont répondu au niveau rhinosinusien, avec 43% de « top répondeurs ». Ils recevaient cette biothérapie en dehors de tout essai clinique, depuis au moins 15 mois et jusqu'à plus de 10 ans.

Plus récemment, la piste des anti IL5 a également été explorée : Gevaert et al. en 2011(44), puis Bachert et al. en 2016(45) ont montré que le Mepolizumab intraveineux (respectivement après 2 et 6 injections), permettait une diminution de la sévérité de la polypose nasale. Dans notre étude, les patients traités par Mepolizumab constituent le groupe le plus important (n=66). Ils étaient en majorité améliorés sur leurs symptômes rhinosinusiens, mais dans une moindre mesure comparé aux autres biothérapies avec seulement 7.6% de « top répondeurs ». A noter qu'ils recevaient le traitement par voie sous cutanée.

Concernant le Reslizumab, nous avons observé une réponse au plan rhinosinusien chez 80% des patients. Seule une étude dédiée à ce médicament a été réalisée, probablement du fait de son remboursement variable selon les pays, limitant donc sa prescription. Elle a montré qu'une injection unique de Reslizumab permet une diminution de taille des polypes nasaux chez 50% des patients, avec une réponse proportionnelle au taux d'IL5 dans les sécrétions nasales(46).

D’après nos analyses comparant l’efficacité des différentes biothérapies sur la RSC, il semblerait que le Benralizumab soit la molécule de choix parmi celles ciblant la voie de l’IL5. Cela s’explique potentiellement par son mécanisme d’action qui diffère de celui du Mepolizumab et du Reslizumab. Le Benralizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur α de l’IL5, qui cible les cellules effectrices de l’IL5 (éosinophiles et basophiles) plutôt que l’IL5 elle-même(47). C’est d’ailleurs la seule biothérapie pour laquelle une étude de grande envergure est en cours, l’étude OSTRO. Celle-ci a pour but d’évaluer son efficacité sur 400 patients atteints de RSCaPN sévère (préalablement opérés et/ou traités par corticothérapie orale) versus placebo, sur une durée d’administration de 56 semaines.

L’un des points forts de notre étude est la taille de l’effectif (86 patients inclus), bien supérieure à celles des études précédemment citées. De plus, la plupart de nos patients recevaient leur traitement à domicile, leurs réponses correspondent donc à des données de vie réelle. Seuls les patients du groupe Benralizumab (n=8) participaient à des essais cliniques de phase III au moment de nos inclusions (sauf 1 patient, traité depuis 4 mois par Benralizumab en consultation simple de suivi). Les durées d’exposition au traitement sont elles aussi inédites avec une moyenne de 46.7 mois soit près de 4 années, contre moins de 12 mois dans les études réalisées jusqu’alors. Cela nous a d’ailleurs permis de mettre en évidence un lien entre une durée d’exposition prolongée et une meilleure réponse au plan rhinosinusien. Nos résultats suggèrent qu’il serait bénéfique de poursuivre le traitement sur plusieurs années afin de voir apparaitre une réelle amélioration de la RSC.

L’une des limites de notre étude est l’absence de critères de jugement objectif, tel que le score endoscopique de polypose, fréquemment utilisé dans les essais avec intervention thérapeutique. Nous nous sommes cependant basés sur des outils largement validés par les communautés de pneumologie et d’ORL, l’ACQ-7 et le SNOT-22.

L’absence de groupe contrôle ne nous a pas permis de comparer l’efficacité sur la RSC des biothérapies à celle de la corticothérapie générale, traitement « standard » à la fois dans la RSC et l’asthme sévère. La cohorte d’asthmatiques sévères dont nous disposions ne comprenaient que très peu de patients sous corticothérapie orale au long cours, et nous n‘avons donc pas pu former un groupe de taille suffisante. Probablement que leur nombre va encore diminuer dans les mois à venir du fait de

l'essor des biothérapies dans l'asthme. En effet, un des enjeux de la prescription d'une biothérapie est l'épargne cortisonique : elle permet dans la grande majorité des cas la diminution progressive puis l'arrêt de toute corticothérapie systémique. Dans notre cohorte, 60% des patients avaient pu être sevrés. Cela est également à prendre en considération lors de l'analyse des scores obtenus aux questionnaires ACQ-7 et SNOT-22. Certains patients ne décrivaient que peu d'amélioration au niveau de leurs symptômes mais avaient parallèlement pu arrêter toute consommation de CSO.

Enfin, bien que les patients aient été inclus dans l'étude de façon prospective, il leur a été demandé d'évaluer la réponse au traitement de façon rétrospective. Les questionnaires de type SNOT étant rarement réalisés chez ces patients, une comparaison avant/après traitement n'était donc pas possible.

Nos résultats renforcent bien la notion de « United Airways Disease » précédemment décrite. On peut imaginer dans le futur un concept de « maladie des voies aériennes », englobant asthme et RSC, et dont le traitement reposerait sur les biothérapies. Elles constituent une alternative intéressante à la prise en charge actuelle, souvent chirurgicale, invasive. Ces résultats sont prometteurs et semblent pouvoir changer l'avenir des patients asthmatiques avec RSC, mais à la condition d'une sélection rigoureuse des patients. Les cibles thérapeutiques ont bien été identifiées (éosinophiles, IgE totales, IL5) et doivent être recherchées systématiquement dans l'optique d'une médecine personnalisée. Notre étude a d'ailleurs retrouvé une meilleure réponse au plan rhinosinusien chez les patients ayant une éosinophilie élevée (médiane de 1.22 G/l).

Parallèlement aux biomarqueurs, certaines caractéristiques cliniques sont aussi à prendre en considération, telle que la présence d'une polypose nasosinusienne. Elle était présente chez 56% de nos patients. L'analyse multivariée n'a pas permis d'identifier la RSCaPN comme facteur prédictif de la réponse, pourtant plusieurs arguments vont dans ce sens. Castro et al.(48), dans une étude évaluant l'efficacité du Reslizumab sur l'asthme, ont mis en évidence une amélioration significative de l'ACQ et du VEMS uniquement dans le sous-groupe avec polypose nasosinusienne (22 patients) ; sans malheureusement s'intéresser à l'évolution des symptômes rhinosinusiens. De plus, l'intégralité des essais randomisés cités

précédemment avaient comme critères d'inclusion une polypose nasosinusienne, excluant les patients atteints de RSCsPN.

En conclusion, les biothérapies indiquées dans l'asthme sévère de type anti IL5, anti IL5-R et anti IgE ont également une efficacité sur les symptômes de rhinosinusite chronique. Pour les anti IL5/IL5-R, celle-ci semble d'autant plus importante que l'éosinophilie sanguine est élevée et la durée d'exposition au traitement prolongée. A l'ère de la médecine personnalisée, il semble urgent de confirmer ces résultats afin de permettre une prise en charge globale, mais ciblée, de ces patients.

Tableaux et figures

Tableau 1. Caractéristiques des patients

	Xolair (n=7)	Mepolizumab (n=66)	Benralizumab (n=8)	Reslizumab (n=5)	Total (n=86)
Age moyen (ans) (extrêmes)	48.8 (21-59)	60 (22-85)	56.8 (42-76)	62.2 (43-77)	57 (21-85)
Sexe Masculin, n (%)	2 (29%)	34 (52%)	5 (63%)	2 (40%)	43 (50%)
IMC (kg/m2) moyen (extrêmes)	26 (17.9-32.2)	26.5 (19-42.4)	26.9 (19.8-35.4)	27.2 (25.5-29)	26.7 (17.9-42.4)
Tests cutanés positifs, n (%)	7 (100%)	29 (44%)	3 (38%)	3 (60%)	42 (49%)
Intolérance aux AINS, n (%)	2 (29%)	6 (9%)	2 (25%)	0 (0%)	10 (12%)
Scanner des sinus, n (%)	2 (29%)	45 (68%)	6 (63%)	4 (80%)	57 (66%)
Polypose nasosinusienne, n (%)	3 (43%)	37 (56%)	6 (63%)	2 (40%)	48 (56%)
Consultation ORL, n (%)	5 (71%)	38 (58%)	7 (88%)	5 (100%)	55 (64%)
Chirurgie ORL, n (%)	2 (29%)	25 (38%)	5 (63%)	2 (40%)	34 (40%)
Tabagisme actif, n (%)	0 (0%)	2 (0.03%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.02%)
Tabagisme sevré ≥10PA, n (%)	2 (29%)	18 (27%)	1 (13%)	1 (20%)	22 (26%)
Reflux gastro œsophagien, n (%)	1 (14%)	25 (38%)	4 (50%)	4 (80%)	34 (40%)
Syndrome d'apnées obstructives du sommeil, n (%)	2 (29%)	13 (20%)	1 (13%)	1 (20%)	17 (20%)
Age moyen de début de l'asthme (ans) (extrêmes)	25.6 (1-55)	38.7 (5-75)	33.5 (5-70)	43.4 (20-62)	35.3 (1-75)
IgE totales (kUI/l) moyenne (extrêmes)	570 (181-1155)	415.7 (5-3895)	261.7 (130-422)	257.5 (110-458)	376.2 (5-3895)
Eosinophilie (G/l) moyenne (extrêmes)	0.37 (0.11-0.62)	0.80 (0.02-1.83)	1 (0.52-2.1)	0.92 (0.3-1.92)	0.77 (0.02-2.1)
Durée moyenne du traitement (mois) (extrêmes)	56.7 (15-122)	29.3 (4-108)	36.9 (4-52)	63.8 (61-66)	46.7 (4-122)
VEMS à l'instauration (% prédit) (extrêmes)	72.4 (43-94)	69.3 (25-124)	57.8 (51-77)	64.8 (53-89)	66 (25-124)
Traitement associé par CSO, n (%)	1 (14%)	28 (42%)	4 (50%)	1 (20%)	34 (40%)
Traitement associé par CSI/LABA, n (%)	7 (100%)	66 (100%)	8 (100%)	5 (100%)	86 (100%)
Traitement associé par LAMA, n (%)	2 (29%)	66 (100%)	8 (100%)	5 (100%)	81 (94%)
Traitement associé par anti H1, n (%)	3 (43%)	14 (21%)	0 (0%)	2 (40%)	19 (22%)
Traitement par CS nasaux, n (%)	6 (86%)	53 (80%)	7 (88%)	3 (60%)	69 (80%)

Figure 1. Pourcentages de patients répondeurs sur les symptômes rhinosinusiens

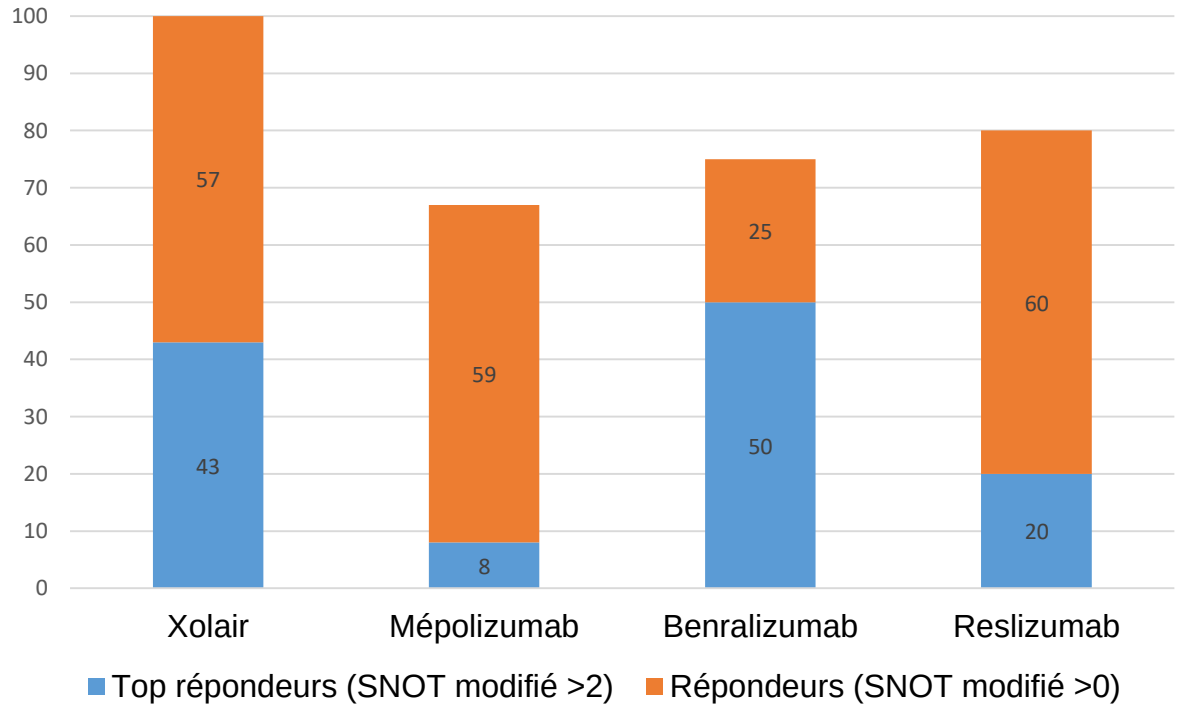


Figure 2. Pourcentages de patients répondeurs sur les symptômes d'asthme

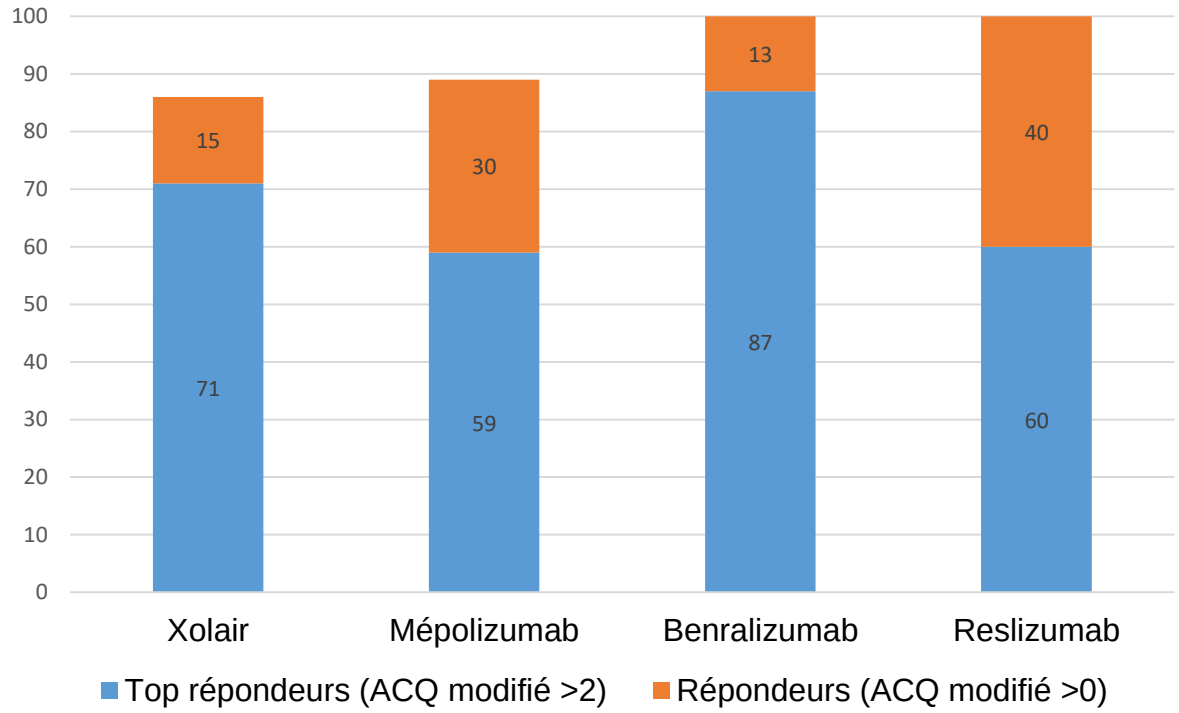


Figure 3. SNOT modifié selon le type de biothérapie

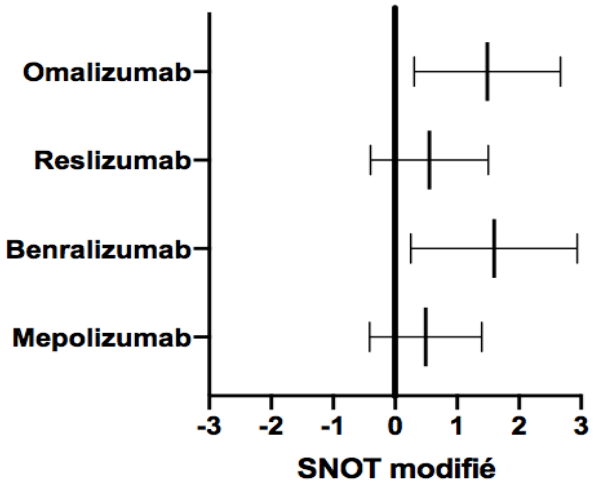
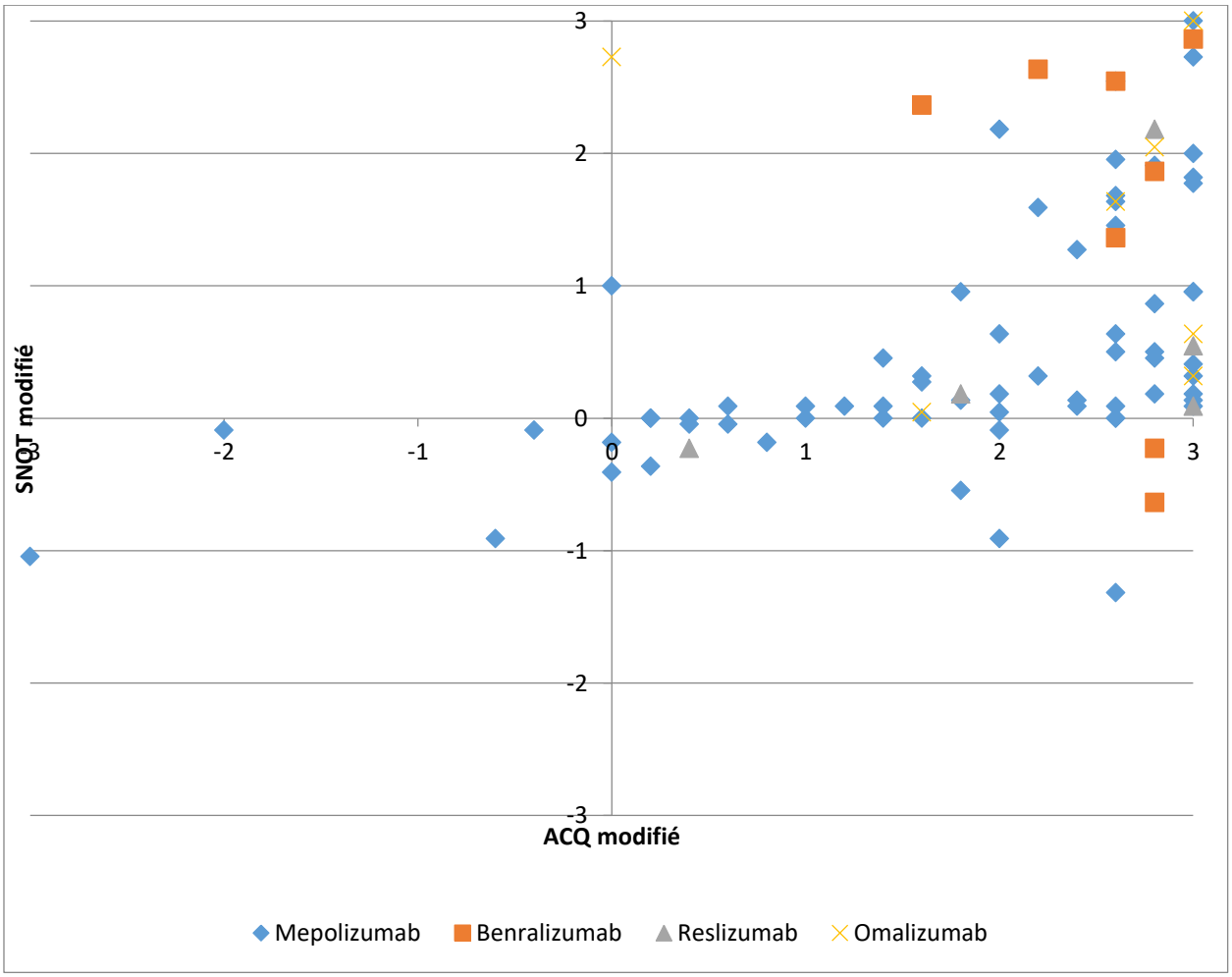


Figure 4. Répartition des patients selon leur statut « répondeurs » vs « non répondeurs » sur l'asthme et la rhinosinusite chronique



Liste des abréviations

ACQ : Asthma Control Questionnaire

VEMS : Volume Expiratoire Maximal Seconde

RSC : Rhinosinusite chronique

RSCaPN : Rhinosinusite chronique avec polypes nasaux

RSCsPN : Rhinosinusite chronique sans polypes nasaux

SNOT-22 : Sino-Nasal Outcome Test-22

IgE : Immunoglobuline E

IL5 : Interleukine 5

IL5-R : Récepteur à l'Interleukine 5

IL4 : Interleukine 4

IL13 : Interleukine 13

CSO : Corticostéroïdes oraux

CSI : Corticostéroïdes inhalés

LABA : Long Acting Beta Agonist

LAMA : Long Acting Muscarinic Agent

Anti H1 : Anti Histaminique

Références

1. Aït-Khaled N, Enarson D, Bousquet J. Chronic respiratory diseases in developing countries: the burden and strategies for prevention and management. Bull World Health Organ. 2001;79(10):971- 9.

2. 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.

3. Meltzer EO, Busse WW, Wenzel SE, Belozeroff V, Weng HH, Feng J, et al. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation. J Allergy Clin Immunol. 1 janv 2011;127(1):167- 72.

4. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. Respir Med. 1 avr 2006;100(4):616- 21.

5. Raherison C, Bourdin A, Bonniaud P, Deslée G, Garcia G, Leroyer C, et al. Updated guidelines (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and older) of the Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) (Full length text). Rev Mal Respir. avr 2016;33(4):279- 325.

6. Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, Anto JM, Bel EH, Boulet L-P, et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? J Allergy Clin Immunol. juin 2007;119(6):1337- 48.

7. Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. Eur Respir J. nov 1998;12(5):1209- 18.

8. Lang DM. Severe asthma: epidemiology, burden of illness, and heterogeneity. Allergy Asthma Proc. déc 2015;36(6):418- 24.

9. Hekking P-PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. J Allergy Clin Immunol. 1 avr 2015;135(4):896- 902.

10. Juniper EF. Effect of asthma on quality of life. Can Respir J. août 1998;5 Suppl A:77A-84A.

11. Nordon C, Grimaldi-Bensouda L, Pribil C, Nachbaur G, Amzal B, Thabut G, et al. Clinical and economic burden of severe asthma: A French cohort study. Respir Med. nov 2018;144:42- 9.

12. Corren J, Casale T, Deniz Y, Ashby M. Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. J Allergy Clin Immunol. janv 2003;111(1):87- 90.

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

14. Grimaldi-Bensouda L, Zureik M, Aubier M, Humbert M, Levy J, Benichou J, et al. Does omalizumab make a difference to the real-life treatment of asthma exacerbations?: Results from a large cohort of patients with severe uncontrolled asthma. Chest. 1 févr 2013;143(2):398- 405.

15. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Lond Engl. 18 août 2012;380(9842):651- 9.

16. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N Engl J Med. 25 sept 2014;371(13):1198- 207.

17. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 29 2016;388(10056):2128- 41.

18. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. Chest. oct 2016;150(4):789- 98.

19. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet Lond Engl. 2 juill 2016;388(10039):31- 44.

20. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. N Engl J Med. 27 juin 2013;368(26):2455- 66.

21. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinol Suppl. 2012;23:3 p preceding table of contents, 1- 298.

22. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, et al. Rhinosinusitis: developing guidance for clinical trials. J Allergy Clin Immunol. nov 2006;118(5 Suppl):S17-61.

23. Macdonald KI, McNally JD, Massoud E. The health and resource utilization of Canadians with chronic rhinosinusitis. The Laryngoscope. janv 2009;119(1):184- 9.

24. de Dorlodot C, Horoi M, Lefebvre P, Collet S, Bertrand B, Eloy P, et al. French adaptation and validation of the sino-nasal outcome test-22: a prospective cohort study on quality of life among 422 subjects. Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg. févr 2015;40(1):29- 35.

25. Sedaghat AR, Hoehle LP, Gray ST. Chronic rhinosinusitis control from the patient and physician perspectives. Laryngoscope Investig Otolaryngol. déc 2018;3(6):419- 33.

26. Palmer JN, Messina JC, Biletch R, Grosel K, Mahmoud RA. A cross-sectional, population-based survey of U.S. adults with symptoms of chronic rhinosinusitis. Allergy Asthma Proc. 14 janv 2019;40(1):48- 56.

27. Seresirikachorn K, Suwanparin N, Srisunthornphanich C, Chitsuthipakorn W, Kanjanawasee D, Snidvongs K. Factors of success of low-dose macrolides in chronic sinusitis: Systematic review and meta-analysis. The Laryngoscope. 11 févr 2019;

28. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. The Laryngoscope. févr 2006;116(2):189- 93.

29. van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, Levie P, Jorissen M, Fokkens WJ, et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. Allergy. févr 2017;72(2):282-90.

30. Aasbjerg K, Torp-Pedersen C, Vaag A, Backer V. Treating allergic rhinitis with depot-steroid injections increase risk of osteoporosis and diabetes. Respir Med. déc 2013;107(12):1852-8.

31. Tsetsos N, Goudakos JK, Daskalakis D, Konstantinidis I, Markou K. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review. Rhinology. 1 mars 2018;56(1):11-21.

32. Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. Allergy Proc Off J Reg State Allergy Soc. févr 1994;15(1):21-5.

33. European Community Respiratory Health Survey II Steering Committee. The European Community Respiratory Health Survey II. Eur Respir J. nov 2002;20(5):1071-9.

34. Corren J. Allergic rhinitis and asthma: how important is the link? J Allergy Clin Immunol. févr 1997;99(2):S781-786.

35. Ragab S, Scadding GK, Lund VJ, Saleh H. Treatment of chronic rhinosinusitis and its effects on asthma. Eur Respir J. juill 2006;28(1):68-74.

36. Krouse JH, Brown RW, Fineman SM, Han JK, Heller AJ, Joe S, et al. Asthma and the unified airway. Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg. mai 2007;136(5 Suppl):S75-106.

37. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barnéon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. N Engl J Med. 11 oct 1990;323(15):1033-9.

38. Riechelmann H, Deutschle T, Rozsasi A, Keck T, Polzehl D, Bürner H. Nasal biomarker profiles in acute and chronic rhinosinusitis. Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol. sept 2005;35(9):1186-91.

39. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack C. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. J Allergy Clin Immunol. juin 1997;99(6 Pt 1):837-42.

40. Bachert C, Zhang N, Holtappels G, De Lobel L, van Cauwenberge P, Liu S, et al. Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma. J Allergy Clin Immunol. nov 2010;126(5):962-8, 968.e1-6.

41. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rev. 1976. Rockville, Md: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs; 1976. 603 p.

42. Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, Wang J, Baroody FM, Naclerio RM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. Rhinology. sept 2010;48(3):318-24.

43. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. J Allergy Clin Immunol. janv 2013;131(1):110-116.e1.

44. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol. nov 2011;128(5):989-995.e1-8.

45. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, Scadding GK, Gevaert P, Nasser S, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. J Allergy Clin Immunol. oct 2017;140(4):1024-1031.e14.

46. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, Van Zele T, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol. nov 2006;118(5):1133-41.

47. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. J Allergy Clin Immunol. juin 2010;125(6):1344-1353.e2.

48. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet L-P, Xie F, Young J, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. Am J Respir Crit Care Med. 15 nov 2011;184(10):1125-32.

Annexes

Annexe 1

QUESTIONNAIRE ACQ-7

Entourez le chiffre correspondant à la réponse qui décrit le mieux votre état de santé au cours des 7 derniers jours.

1. En moyenne, au cours des 7 derniers jours, vous êtes-vous réveillé la nuit à cause de votre asthme ?

Jamais (0)
Presque jamais (1)
Quelquefois (2)
Plusieurs fois (3)
De nombreuses fois (4)
De très nombreuses fois (5)
Je n'ai pas pu dormir à cause de mon asthme (6)

2. En moyenne, au cours des 7 derniers jours, comment ont été vos symptômes d'asthme le matin au réveil ?

Aucun symptôme (0)
Symptômes très légers (1)
Symptômes légers (2)
Symptômes modérés (3)
Symptômes assez sévères (4)
Symptômes sévères (5)
Symptômes très sévères (6)

3. En général, au cours des 7 derniers jours, vous êtes-vous senti(e) limité(e) dans vos activités à cause de votre asthme ?

Pas limité(e) du tout (0)
Très peu limité(e) (1)
Un peu limité(e) (2)
Moyennement limité(e) (3)
Très limité(e) (4)
Extrêmement limité(e) (5)
Complètement limité(e) (6)

4. En général, au cours des 7 derniers jours, avez-vous été essouflé(e) à cause de votre asthme ?

Pas essouflé(e) (0)
Presque pas essouflé(e) (1)
Un peu essouflé(e) (2)
Moyennement essouflé(e) (3)
Assez essouflé(e) (4)
Très essouflé(e) (5)
Extrêmement essouflé(e) (6)

5. En général, au cours des 7 derniers jours, avez-vous noté des sifflements quand vous respiriez ?

Jamais (0)
Très rarement/presque jamais (1)
Rarement (2)
Parfois (3)
Assez souvent (4)
Presque tout le temps (5)
Tout le temps (6)

6. En moyenne, au cours des 7 derniers jours, combien de bouffées de votre médicament « pris à la demande » (bronchodilatateur d'action rapide comme ventoline / bricanyl) avez-vous prises par jour ?

Aucune (0)
1-2 bouffées la plupart des jours (1)
3-4 bouffées la plupart des jours (2)
5-8 bouffées la plupart des jours (3)
9-12 bouffées la plupart des jours (4)
13-16 bouffées la plupart des jours (5)
Plus de 16 bouffées la plupart des jours (6)

7. A COMPLETER PAR UN MEMBRE DU PERSONNEL SOIGNANT : VEMS pré-bronchodilatateur

Supérieur à 95% par rapport aux valeurs théoriques (0)
95-90% (1)
89-80% (2)
79-70% (3)
69-60% (4)
59-50% (5)
Inférieur à 50% par rapport aux valeurs théoriques (6)

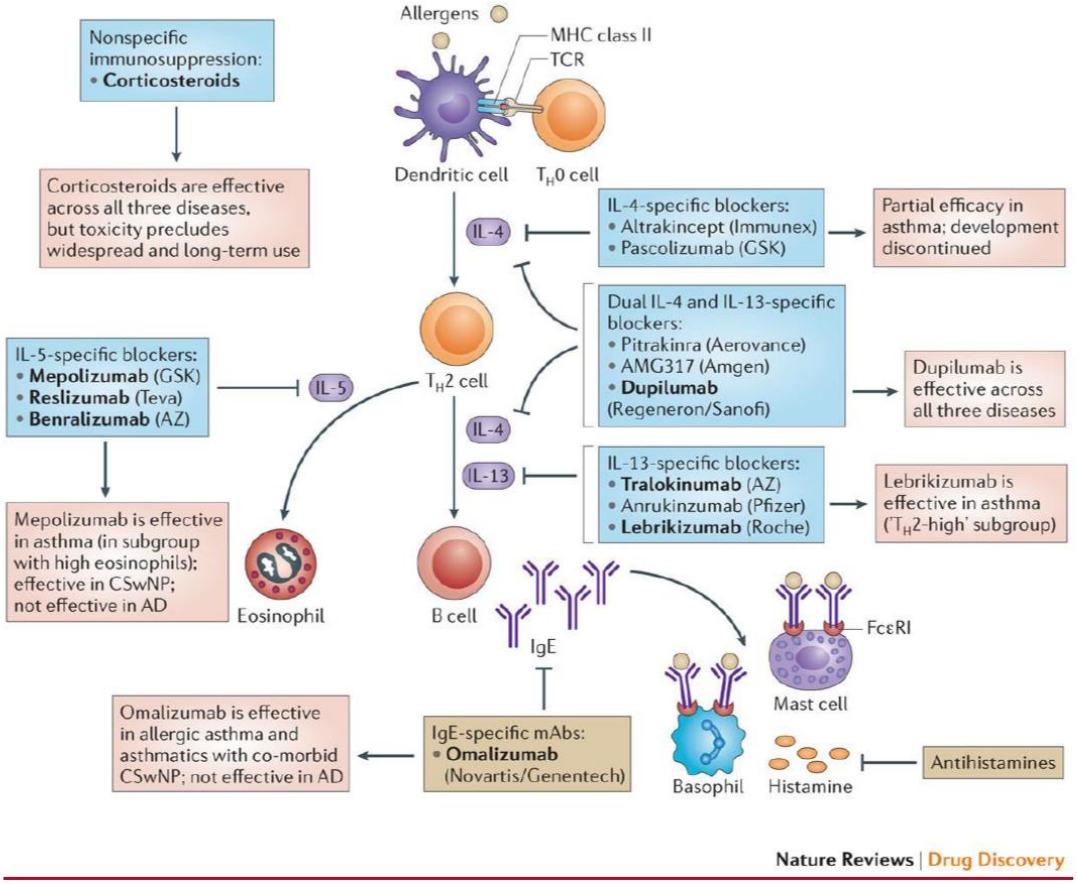
Annexe 2

QUESTIONNAIRE SNOT-22

Vous trouverez ci-dessous une liste de symptômes et conséquences sociales ou émotionnelles de la rhinosinusite.
Veuillez évaluer les problèmes que vous avez rencontrés au cours des 14 jours derniers jours.
Il n'y a pas de bonnes ni de mauvaises réponses et vous êtes la seule personne en mesure de nous fournir ces renseignements.

	Aucun problème	Très léger problème	Problème léger	Problème modéré	Problème sérieux	Problème le + grave possible
Besoin de se moucher	0	1	2	3	4	5
Obstruction nasale	0	1	2	3	4	5
Eternuements	0	1	2	3	4	5
Nez qui coule	0	1	2	3	4	5
Toux	0	1	2	3	4	5
Ecoulement nasal postérieur	0	1	2	3	4	5
Ecoulement nasal épais	0	1	2	3	4	5
Plénitude de l'oreille	0	1	2	3	4	5
Etourdissements	0	1	2	3	4	5
Douleur d'oreille	0	1	2	3	4	5
Pression ou douleur faciale	0	1	2	3	4	5
Diminution de l'odorat ou du gout	0	1	2	3	4	5
Difficultés d'endormissement	0	1	2	3	4	5
Réveiller la nuit	0	1	2	3	4	5
Manque d'une bonne nuit de sommeil	0	1	2	3	4	5
Fatigue au réveil	0	1	2	3	4	5
Fatigue	0	1	2	3	4	5
Baisse d'efficacité	0	1	2	3	4	5
Baisse de concentration	0	1	2	3	4	5
Frustration/agitation/irritabilité	0	1	2	3	4	5
Tristesse	0	1	2	3	4	5
Gêne, honte	0	1	2	3	4	5

Annexe 3



Nature Reviews | Drug Discovery

Annexe 4

QUESTIONNAIRE ACQ MODIFIE

Entourez la réponse qui décrit le mieux l'évolution de vos symptômes depuis le début du traitement.

1. Concernant vos réveils nocturnes à cause de votre asthme :

Amélioration importante (+3)
Amélioration modérée (+2)
Légère amélioration (+1)
Presque pas de changement (0)
Légère aggravation (-1)
Aggravation modérée (-2)
Aggravation importante (-3)

2. Concernant vos symptômes d'asthme le matin au réveil :

Amélioration importante (+3)
Amélioration modérée (+2)
Légère amélioration (+1)
Presque pas de changement (0)
Légère aggravation (-1)
Aggravation modérée (-2)
Aggravation importante (-3)

3. Concernant votre limitation d'activité à cause de l'asthme :

Amélioration importante (+3)
Amélioration modérée (+2)
Légère amélioration (+1)
Presque pas de changement (0)
Légère aggravation (-1)
Aggravation modérée (-2)
Aggravation importante (-3)

4. Concernant votre essoufflement à cause de l'asthme :

Amélioration importante (+3)
Amélioration modérée (+2)
Légère amélioration (+1)
Presque pas de changement (0)
Légère aggravation (-1)
Aggravation modérée (-2)
Aggravation importante (-3)

5. Concernant les sifflements quand vous respirez :

Amélioration importante (+3)
Amélioration modérée (+2)
Légère amélioration (+1)
Presque pas de changement (0)
Légère aggravation (-1)
Aggravation modérée (-2)
Aggravation importante (-3)

Annexe 5

QUESTIONNAIRE SNOT MODIFIE

Vous trouverez ci-dessous une liste de symptômes et conséquences sociales ou émotionnelles de la rhinosinusite.
Comment ont évolué ces symptômes **depuis le début du traitement ?**

	Aggravation Importante (-3)	Aggravation Modérée (-2)	Légère Aggravation (-1)	Presque pas de changement (0)	Légère Amélioration (+1)	Amélioration modérée (+2)	Amélioration Importante (+3)
Besoin de se moucher							
Obstruction nasale							
Eternuements							
Nez qui coule							
Toux							
Ecoulement nasal postérieur							
Ecoulement nasal épais							
Plénitude de l'oreille							
Etourdissements							
Douleur d'oreille							
Pression ou douleur faciale							
Diminution de l'odorat ou du gout							
Difficultés d'endormissement							
Réveiller la nuit							
Manque d'une bonne nuit de sommeil							
Fatigue au réveil							
Fatigue							
Baisse d'efficacité							
Baisse de concentration							
Frustration/ agitation/irritabilité							
Tristesse							
Gêne, honte							

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

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

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

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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

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

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre