



**HAL**  
open science

## 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 MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**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** :

- 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3<sup>ème</sup> 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 Filiation : 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

**PROFESSEURS HONORAIRES**

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTEY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		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 Sir T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (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	RUF0 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	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

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

---

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

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

## 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

**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 Médicale  
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)  
FROMNOT 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)  
CUISSSET 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)

**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 ; BRÛOLOGIE 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 Héléne (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)

**IMMUNOLOGIE ; 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 Stéphanne (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*

**PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

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

**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)

**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)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

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

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

**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)

**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)

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

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

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

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

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101****RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
 CHAMOITRE 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)

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)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

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

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

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

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
 PHAM Thao (PU-PH)  
 ROUDIER Jean (PU-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 1<sup>er</sup> semestre d'internat, pendant lequel je n'étais pas très sûre 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**

<b>Résumé.....</b>	<b>2</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>3</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>4</b>
<b>Matériel et méthodes.....</b>	<b>8</b>
<b>Résultats.....</b>	<b>10</b>
<b>Discussion.....</b>	<b>11</b>
<b>Tableaux et figures.....</b>	<b>15</b>
<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>18</b>
<b>Références.....</b>	<b>19</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>23</b>
<b>Serment d'Hippocrate</b>	

## **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, entraînant 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 ( $\geq$  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 inférieures.

### **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  $\geq 2$ .

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 rhinosinusal : 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 rhinosinusal, 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 rhinosinusal 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  $\alpha$  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 rhinosinusal. Nos résultats suggèrent qu'il serait bénéfique de poursuivre le traitement sur plusieurs années afin de voir apparaître 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 comprenait 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 rhinosinusal 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 rhinosinuels. De plus, l'intégralité des essais randomisés cités



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

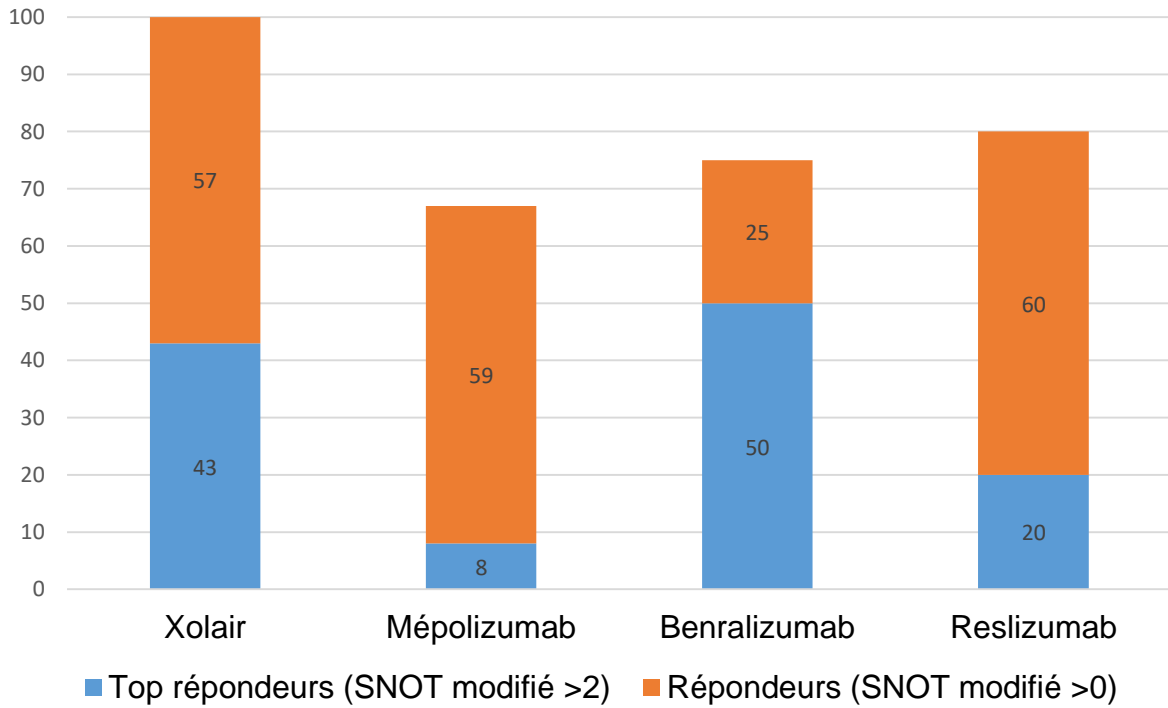
En conclusion, les biothérapies indiquées dans l'asthme sévère de type anti IL5, anti IL5-R et anti IgE ont également une efficacité sur les symptômes de rhinosinusite chronique. Pour les anti IL5/IL5-R, celle-ci semble d'autant plus importante que l'éosinophilie sanguine est élevée et la durée d'exposition 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**

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

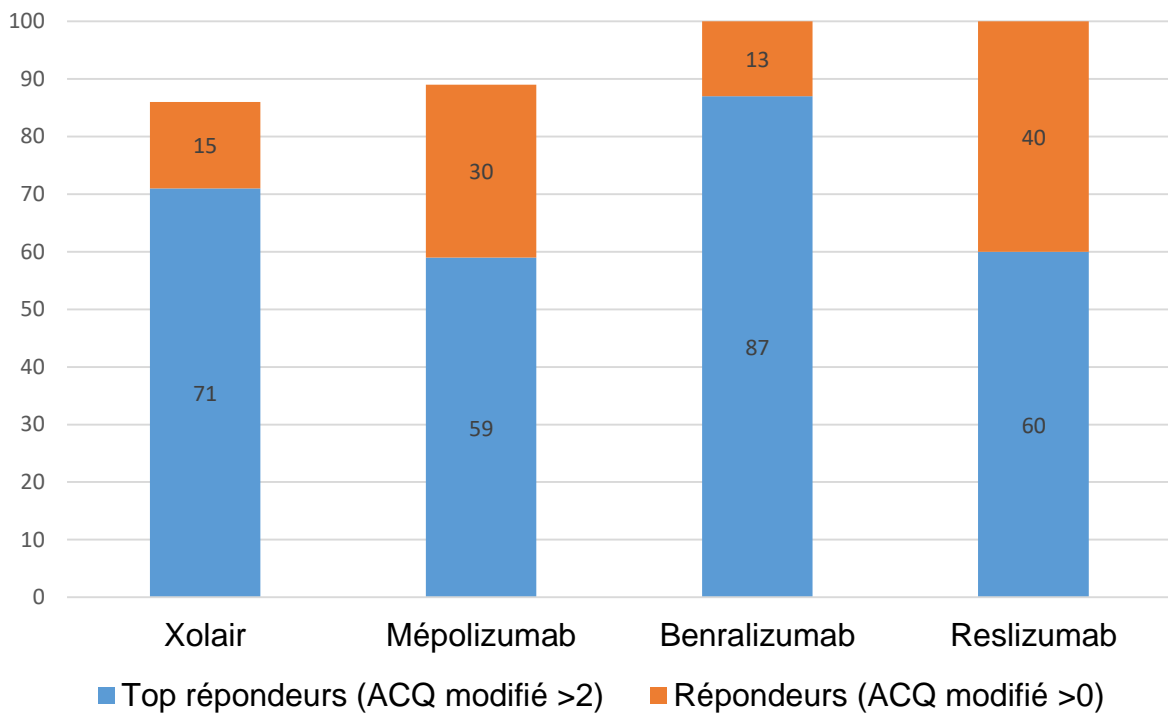


Figure 3. SNOT modifié selon le type de biothérapie

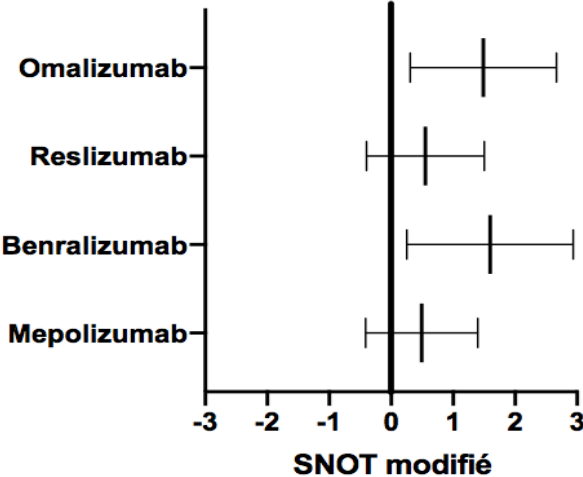
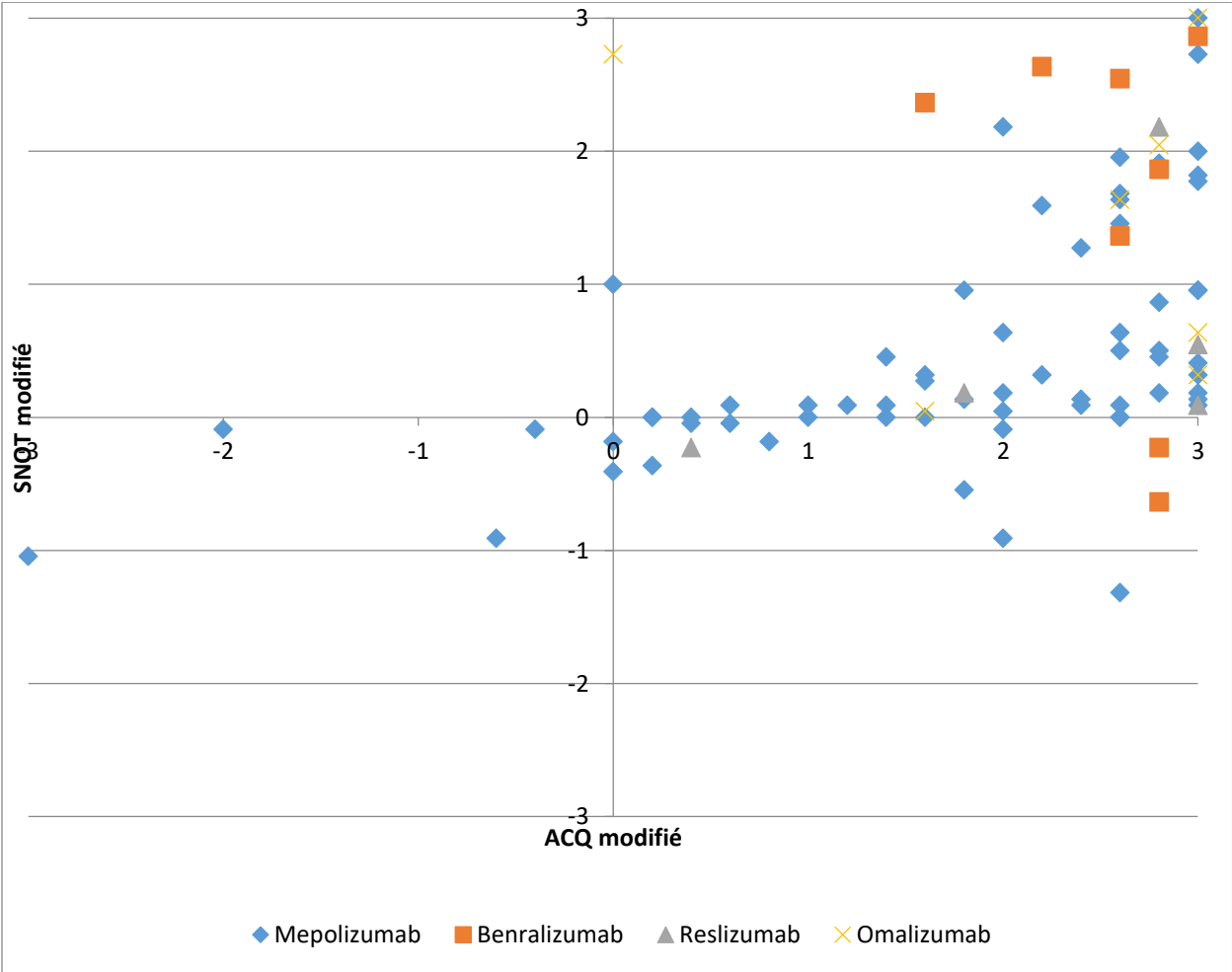


Figure 4. Répartition des patients selon leur statut « répondeurs » vs « non répondeurs » sur l’asthme et la rhinosinusite chronique



## **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. Raheison 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  $\alpha$  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  $\beta$ 2 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, Bilech 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 essoufflé(e) à cause de votre asthme ?

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

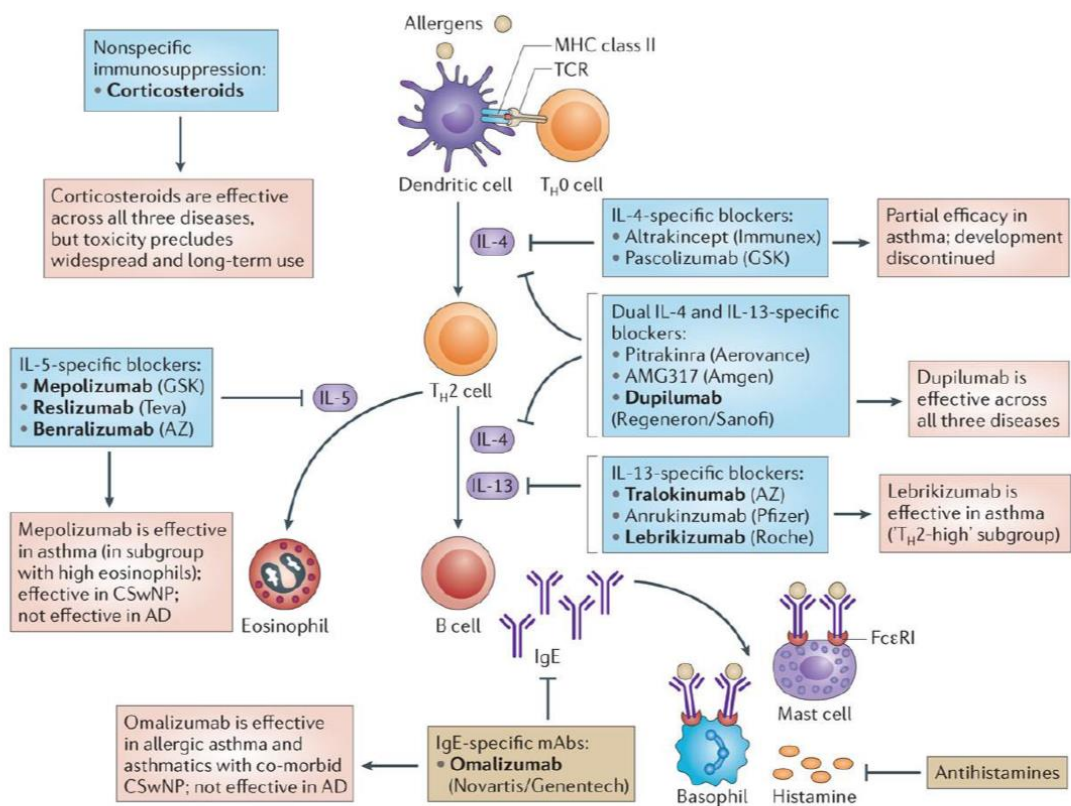
Vous trouverez ci-dessous une liste de symptômes et conséquences sociales ou émotionnelles de la rhinosinusite.

Veillez 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
Écoulement nasal postérieur	0	1	2	3	4	5
Écoulement nasal épais	0	1	2	3	4	5
Plénitude de l'oreille	0	1	2	3	4	5
Étourdissements	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 goût	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



## 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 goût							
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 mœurs.

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

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

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

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